



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103998078 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201280058271.1

(22)申请日 2012.11.28

(30)优先权数据

11191055.0 2011.11.29 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.05.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/073796 2012.11.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/079510 EN 2013.06.06

(73)专利权人 赛诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

(72)发明人 J. 格罗施克 H. 琼克

J-P. 斯彭格勒 H. 基茨曼 M. 沙夫

M. 施拉克

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51)Int.Cl.

A61M 5/24(2006.01)

A61M 5/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011/039228 A1, 2011.04.07,

US 2007/0108195 A1, 2007.05.17,

WO 2011/042538 A1, 2011.04.14,

WO 2011/113868 A1, 2011.09.22,

WO 2011/051365 A2, 2011.05.05,

审查员 张萌

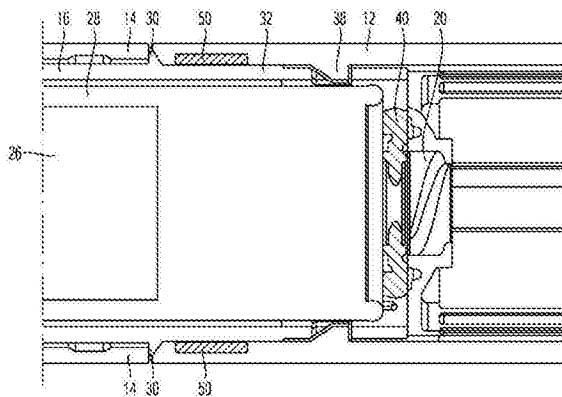
权利要求书2页 说明书12页 附图10页

(54)发明名称

药物输送装置的焊接外壳部件

(57)摘要

本发明提供一种用于分配药剂的剂量的药物输送装置,其包括:第一外壳部件(12),以及第二外壳部件(16),所述第二外壳部件借助于至少一个感应可加热部件(50;52;58)与所述第一外壳部件(12)焊接。



1. 一种用于分配药剂的剂量的药物输送装置,其包括:
第一外壳部件(12),以及
第二外壳部件(16),所述第二外壳部件借助于至少一个感应可加热部件(50;52;58)与所述第一外壳部件(12)焊接,
其中所述至少一个感应可加热部件(50;52;58)布置在以至少部分相互重叠配置布置的所述第一和第二外壳部件(12、16)的接口部段中,
其中所述感应可加热部件包括嵌入包括塑料材料的所述第一和/或第二外壳部件(12、16)的接触表面(46、44)之中或之下的金属体(50;52;58),
其中所述感应可加热部件包括嵌入所述第一和/或第二外壳部件(12、16)的体积中的金属微粒。
2. 根据权利要求1所述的药物输送装置,其中所述至少一个感应可加热部件(50;52;58)与所述第一和第二外壳部件(12、16)中的一个直接机械和热接触。
3. 根据权利要求1所述的药物输送装置,其中借助于所述感应可加热部件(50;52;58),所述第一和第二外壳部件(12、16)中的一个的熔融部分逐步形成,由此所述第一和第二外壳部件(12、16)永久地和不可释放地结合在一起。
4. 根据权利要求1所述的药物输送装置,其中所述第一外壳部件(12)的至少一部分与所述第二外壳部件(16)的相应表面直接接触。
5. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述第二外壳部件(16)包括将组装到所述第一外壳部件(12)的接受器(42)中的插入部分(32)。
6. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述感应可加热部件(50;52;58)布置在所述第一和第二外壳部件(12、16)中的至少一个的接触表面(46、44)之中、之上或之下,当处于相互组装配置时所述接触表面与所述第一和第二外壳部件(16、12)中的另一个的相应接触表面(44、46)接触。
7. 根据权利要求5所述的药物输送装置,其中所述第一外壳部件(12)的接触表面设在所述第一外壳部件(12)的接受器(42)的面向内部侧壁上,其中所述第二外壳部件(16)的接触表面设在所述第二外壳部件(16)的插入部分(32)的面向外部侧壁上。
8. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述第一和第二外壳部件(12、16)中的至少一个包括接收所述感应可加热部件(50;52;58)的接受器(54;56)。
9. 根据权利要求8所述的药物输送装置,其中所述接受器(54;56)包括接收环形几何形状的感应可加热部件(50;58)的环形几何形状凹槽。
10. 根据权利要求8所述的药物输送装置,其中所述感应可加热部件(50;52;58)与所述接受器(54;56)形成于其中的接触表面齐平。
11. 根据权利要求5所述的药物输送装置,其中若干所述感应可加热部件(50;52;58)围绕插入部分(32)的外圆周或第一外壳部件和第二外壳部件中的一个的相应的接受器部分(42)的外圆周布置,其中所述感应可加热部件(50;52;58)相对于所述第一或第二外壳部件(12、16)的总体几何形状在圆周和/或轴向方向上间隔开。
12. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述第一和第二外壳部件(12、16)包括注射模制塑料材料,其中所述感应可加热部件(50;52;58)与所述第一和第二外壳部件中的一个正结合,或者其中所述感应可加热部件(50;52;58)在注射模制过程期

间嵌入塑料材料中。

13. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中纳米级微粒的团聚体用作感应可加热部件,并且其中所述团聚体的直径在100nm到1 μ m之间的范围内。

14. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述感应可加热部件包括纳米级金属微粒和/或纳米级磁微粒。

15. 根据权利要求14所述的药物输送装置,其中所述感应可加热部件包括具有纳米级感应可加热微粒的漆和/或箔,其中所述漆和/或所述箔覆盖所述第一和/或第二外壳部件(12、16)的接触表面(46、44)的至少一部分。

16. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述感应可加热部件的热生成共振频率位于水和/或将由所述装置分配的药剂的共振频率之外。

17. 根据权利要求16所述的药物输送装置,其中纯铁微粒用作嵌入聚合物塑料材料中的感应可加热部件,其中铁微粒的粒度大约为0.2 μ m,其中铁微粒具有大约4MHz的热生成共振频率。

18. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其中所述第一和第二外壳部件(12、16)还包括至少临时地固定所述第一和第二外壳部件(12、16)的正互锁(34、38)。

19. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,

其中所述第一外壳部件(12)包括主体以容纳与筒(28)的活塞(26)可操作地接合的驱动机构(20),并且

其中所述第二外壳部件(16)包括筒架(16)以接收至少部分地填充有药剂的所述筒(28)。

20. 根据前述权利要求1-4中任一项所述的药物输送装置,其还包括至少部分地填充有药剂的筒(28)。

21. 一种组装药物输送装置的方法,其包括以下步骤:

提供第一子组件,所述第一子组件具有第一外壳部件(12),并且具有布置在其中的驱动机构(20),所述驱动机构变为与筒(28)可操作地接合,

提供第二子组件,所述第二子组件具有第二外壳部件(16),并且具有布置在其中的筒(28),所述筒至少部分地填充有药剂,

以预组装置布置所述第一和第二子组件,其中所述第一外壳部件(12)的至少一部分与所述第二外壳部件(16)的一部分部分地重叠,

将所述预组装置暴露于交变电磁场以在布置在所述第一和/或第二外壳部件(12、16)之中或之处的感应可加热部件(50;52;58)中诱导热能,

所述感应可加热部件(50;52;58)包括:

嵌入所述第一和/或第二外壳部件(12、16)的接触表面(46、44)之中或之下的金属体(50;52;58),或包括

嵌入所述第一和/或第二外壳部件(12、16)的体积中的金属微粒。

药物输送装置的焊接外壳部件

技术领域

[0001] 本发明涉及药物输送装置、例如笔式注射器的外壳部件的不可释放相互连接。

背景技术

[0002] 用于设定和分配液体药剂的单或多剂量的药物输送装置在本领域中本身是公知的。一般而言,这样的装置大致具有与普通注射器类似的目的。

[0003] 药物输送装置、特别是笔式注射器必须满足许多用户特定要求。例如,在患者患有慢性疾病、例如糖尿病的情况下,患者可能身体虚弱并且也可能视力受损。尤其旨在用于家庭用药的合适的药物输送装置因此需要在结构上稳健并且应当容易使用。此外,装置及其部件的操纵和一般操作应当是明了的和容易理解的。而且,剂量设定以及剂量分配程序必须容易操作并且必须是清楚的。

[0004] 典型地,这样的装置包括外壳,所述外壳适合于接收至少部分地填充有待分配的药剂的筒。装置还包括典型地具有可移位活塞杆的驱动机构,所述活塞杆适合于与筒的活塞可操作地接合。借助于驱动机构及其活塞杆,筒的活塞可以在远侧或分配方向上移位并且因此可以经由穿刺组件排出药剂的预定量,所述穿刺组件将与药物输送装置的外壳的远端部段可释放地联接。

[0005] 尤其使用用后可弃药物输送装置,特别地使用笔式注射器,装置在工业大规模组装过程中被制造和组装。使用用后可弃笔式注射器,填充有药剂的筒将布置在装置的内部,在消耗药剂之后,将整体地被丢弃。在装置的组装期间,至少部分地填充有药剂的筒典型地组装在筒架部件中,由此形成筒架预组件。

[0006] 以类似方式,变为与筒可操作地接合以便分配药剂的预定剂量的装置的驱动机构布置在主外壳或主体部件中以便提供主体子组件。在组装的最后步骤中,筒架子组件和主体子组件例如通过相互连接主体和筒架相互组装和相互连接。典型地,主体和筒架包括可以提供筒架和主体的不可释放卡扣互锁的相互对应的正(positive)接合锁定部件。

[0007] 主体和筒架因此可以包括与相应形状的贯通开口和/或凹陷配合的相互对应的锁销或相应的突起。由于相互对应的互锁部件可能是比较华而不实的,因此例如当用户无意地掉落装置时筒架和主体的相互连接可能受到断裂。一旦互锁部件断裂,可能不再提供筒架子组件和主体子组件的稳定相互连接并且装置在整体上不再能够使用。

[0008] 所以可实现的是在结构上增强和改善筒架和主体的相互连接。然而,由于这样的装置必须受到艰难认证和监管过程,因此例如粘合剂的使用可能对将改进装置投放到市场中的准入过程具有不可忽略的影响。

[0009] 发明目的

[0010] 所以本发明的目的是提供一种特征在于至少两个外壳部件的稳健相互连接的改进的药物输送装置。改进应当在药物输送装置的现有设计中可实现并且应当基本上避免将热负荷施加到筒和/或设在其中的药剂。另外,改进的相互连接应当适合于大规模制造和大规模组装过程。相互连接也应当以成本效益高的和高度可靠的方式可实现。

发明内容

[0011] 本发明涉及一种用于分配药剂的剂量的药物输送装置。药物输送装置至少包括第一外壳部件和第二外壳部件,所述第二外壳部件借助于至少一个感应(induction)可加热部件与述第一外壳部件焊接。这样,第一和第二外壳部件可以通过使用感应焊接以不可释放方式结合或焊接,其中至少一个感应可加热部件与第一和/或第二外壳部件直接机械和热接触。

[0012] 通过将合适的交变电场施加到感应可加热部件,所述部件将变为受到热加热,由此将热能诱导(induce)到第一和/或第二外壳部件的至少一部分中。优选地,仅仅彼此直接接触的第一和/或第二外壳部件的这样的部分变为受到感应诱导热生成。所以,感应可加热部件将适当地定位在第一和第二外壳部件的接口区域中。借助于感应可加热部件,第一和/或第二外壳部件的熔融部分可以逐步形成,由此外壳部件可以永久地和不可释放地结合在一起。

[0013] 通过适当地选择特定感应可加热部件,热能的施加可以空间地限制在感应可加热部件所处的区域中。药物输送装置的剩余部分或空间区域对于感应可加热部件所暴露的交变电场可以是大致可透的和非共振的。所以,药剂和筒可以关于电磁或热能的沉积保持大致不受影响。

[0014] 在优选实施例中,至少一个感应可加热部件布置在第一和第二外壳部件的接口部段中。接口部段典型地通过以至少部分相互重叠配置布置第一和第二外壳部件而形成。在这样的嵌套配置中,第一外壳部件的至少一部分与第二外壳部件的相应表面部分直接接触。通过将至少一个感应可加热部件布置在第一和第二外壳部件相互重叠的区域中,感应诱导热能可以精确地和仅仅地沉积在所述接口部段中。

[0015] 根据另一优选实施例,第二外壳部件包括将组装到第一外壳部件的相应形状在接受器中的插入部分。优选地,第一和第二外壳部件都为大致圆柱形。因此,第一外壳部件的接受器的内径与第二外壳部件的插入部分的外径匹配。这样,第二外壳部件、例如筒架的插入部分可以插入第一外壳部件、例如药物输送装置的主体的相应接受器中。

[0016] 此外并且根据另一方面,感应可加热部件布置在第一和/或第二外壳部件的接触表面之中、之上或之下,当第一和第二外壳部件以相互组装或预组装配置布置时所述接触表面与第二和/或第一外壳部件的相应接触表面接触。优选地,第一外壳部件的接触表面设在第一外壳部件的接受器的面向内部侧壁上。因此,第二外壳部件的插入部分的面向外部侧壁提供第二外壳部件的相应的接触表面。

[0017] 当处于组装配置时,第一和/或第二外壳部件的相互对应的接触表面没有必要必须在整个接触表面上直接接触。当第一和第二外壳部件的接触表面仅仅选择性地或部分地彼此直接接触时可能就足够了。即使在可能由于几何或组装公差而存在或存留第一和第二外壳部件的接触表面之间的小间隙的情况下,感应诱导热能沉积也可以提供第一和/或第二外壳部件的部分的至少部分熔化以充分地填充相应的间隙。

[0018] 这样,不可避免的几何公差可以通过感应诱导焊接过程容易地消除。

[0019] 根据另一优选实施例中,第一和/或第二外壳部件包括接收感应可加热部件的接受器。特别地,第一和/或第二外壳部件可以包括接收感应可加热部件的凹槽或凹陷。在大

致圆柱形外壳部件的情况下,凹槽的这样的接受器可以包括圆周几何形状以便提供和支持第一和第二外壳部件的环形圆周焊接。因此,感应可加热部件可以包括与第一和/或第二外壳部件的接受器的几何形状匹配的几何形状和尺寸。

[0020] 感应可加热部件可以具有环形几何形状。而且,通常可想到若干感应可加热部件围绕插入部分的和/或第二和/或第一外壳部件的相应的接受器部分的外圆周布置。然后,代替接受器和感应可加热部件的环形几何形状,也可想到将若干小尺寸的球形或矩形可加热部件布置在横越第一和/或第二外壳部件的相互对应的接触表面布置的相应形状在接受器中。各种感应可加热部件可以在相对于外壳部件的总体几何形状的圆周和/或轴向方向上间隔开。

[0021] 当组装在第一和/或第二外壳部件的接受器中的感应可加热部件不从接受器突出而是感应可加热部件与接受器形成于其中的接触表面齐平时,是特别有益的。

[0022] 在又一实施例中,感应可加热部件可以包括嵌入第一和/或第二外壳部件的接触表面之中、之上或之下的金属部件。第一和第二外壳部件优选地包括生物相容的和/或被认可对健康无害的塑料材料、特别是热塑性材料。优选地,第一和第二外壳部件包括注射模制塑料材料,其中金属部件与第一和/或第二外壳部件正(positively)接合,或者其中在其功能上作为感应可加热部件的金属部件在注射模制过程期间直接嵌入塑料材料中。

[0023] 而且并且根据另一实施例,感应可加热部件也可以包括嵌入第一和/或第二外壳部件的体积中的金属微粒。作为待组装在第一和/或第二外壳部件之中、之上或之下的金属部件的替代或附加,具有感应诱导加热的金属微粒可以混合到塑料颗粒中,第一和/或第二外壳部件的塑料材料由所述塑料颗粒制造。这样,组装感应可加热部件和第一和/或第二外壳部件的独立步骤可以变得多余。

[0024] 在另一优选实施例中,感应可加热部件可以包括纳米级金属微粒和/或纳米级磁微粒。使用这样的纳米级金属或磁微粒,制造第一和/或第二外壳部件的塑料材料可以变为自身大致感应可加热。在这里,也想要在制造第一和/或第二外壳部件所借助的注射模制过程之前混合纳米级金属微粒和/或纳米级磁微粒和塑料颗粒。

[0025] 当纳米级微粒不均匀地分散在塑料材料内、由此限定对电磁激励敏感的塑料材料中的特定区域时,是特别有益的。也可想到纳米级微粒的团聚体用作感应可加热部件。这样的团聚体的直径可以在100nm到1 μ m之间的范围内。纳米级微粒优选地是超顺磁微粒并且具有在2到100nm的范围内的纳米级的磁畴。

[0026] 根据另一优选实施例,感应可加热部件包括具有纳米级感应可加热微粒的漆(laquer)和/或箔。当相应的漆和/或箔覆盖第一和/或第二外壳部件的接触表面的至少一部分时,是特别有益的。因此,通过提供呈漆、箔的形式或呈覆盖相互对应的接触表面中的一个的至少一部分的一些其它类型的固体或液体层的形式纳米级感应可加热微粒,足够的感应可加热材料可以在第一和第二外壳部件的相互组装之前布置在第一和/或第二外壳部件的接口部段中。

[0027] 借助于漆、箔或通过接触表面中的至少一个的相当的表面处理,即使现有和因此常规的外壳部件也可以变为受到相应的后处理以便将施加的电磁能转化为热能。

[0028] 根据另一实施例,当感应可加热部件的热生成共振频率位于水的共振频率之外和/或将由装置分配的药剂的共振频率之外时,是进一步特别有益的。因此,共振频率移出

药剂及其单独成分的共振范围。这样,可以有效地使得仅仅第一和第二外壳部件变为选择性地受到热处理,而药剂和药物输送装置的其它热敏感部件保持大致不受交变电磁场影响。

[0029] 此外,通过修改微粒的尺寸修改感应可加热部件的共振频率是特别有益的,所述微粒嵌入第一和/或第二外壳部件的塑料材料中或者通过后处理表面处理、例如通过沉积漆和/或箔施加到所述部件的接口部段。

[0030] 在非限定性例子中,纯铁微粒可以用作嵌入聚合物材料、例如聚丙烯或聚乙烯中的感应可加热部件。铁微粒的粒度可以为大约0.2mm,由此具有大约4MHz的热生成共振频率。塑料载体材料可以包括15%(体积)或50%(重量)的铁微粒。

[0031] 在另一实施例中,第一和第二外壳部件还包括例如在预组装配置中至少临时地固定第一和第二外壳部件的正互锁。通过正互锁,药物输送装置的第一和第二外壳部件可以最后组装或预组装,由此在感应诱导热处理期间便于它的一般操作。

[0032] 在另一实施例中,药物输送装置设计成笔式注射器,其中第一外壳部件包括容纳驱动机构的主体,所述驱动机构将变为与筒的活塞可操作地接合。装置还包括第二外壳部件,所述第二外壳部件设计成接收和固定至少部分地填充有药剂的筒的筒架。通过相互组装筒架和主体,驱动机构可以与筒、特别是与筒的活塞自动地接合。通过驱动机构设定和分配剂量然后重复地引起活塞杆的远侧定向移位,由此在远侧方向上朝着特别地带有注射针头的装置的注射端推动筒的活塞。

[0033] 当药物输送装置设计成用后可弃装置时,是特别有益的,其中至少部分地填充有待分配的药剂的筒容易地布置在装置中、特别是它的筒架中。筒然后当交付给顾客或患者时可以容易地布置在装置的内部。

[0034] 然而,本发明不限于这样的装置,而是也可以用可再使用装置普遍地实现。而且,筒架和主体的所述相互连接可以转用到需要不可释放相互连接的装置的其它外壳部件或功能部件。

[0035] 在另一和独立方面,本发明也涉及一种组装药物输送装置的方法并且特别地涉及一种组装笔式注射器的方法。方法包括以下步骤:提供第一子组件,所述第一子组件具有第一外壳部件、例如主体,并且具有布置在其中的驱动机构,所述驱动机构变为与例如填充有将由装置分配的药剂的筒可操作地接合。在第二步骤中,提供第二子组件,所述第二子组件具有第二外壳部件、例如筒架,并且具有布置在其中的筒,所述筒至少部分地填充有药剂。

[0036] 在另一步骤中,以预组装配置布置第一和第二子组件,其中第一外壳部件的至少一部分与第二外壳部件的一部分部分地重叠。其后,在组装的最后步骤中,第一和第二子组件的预组件暴露于交变电磁场以在布置在第一和/或第二外壳部件之中或之处的感应可加热部件中诱导热能。这样,热能可以选择性地沉积在第一和第二外壳部件的接口部段中,由此引起第一和第二外壳部件的不可释放焊接或结合。

[0037] 应当注意的是,如本文中关于药物输送装置及其各种部件所述的所有特征和实施例同样适用于组装的方法。特别地,提到部件配置或布置成提供功能性的特定操作应当被理解为公开相应的方法步骤,反之亦然。

[0038] 当在本文中使用时,术语“药物”或“药剂”表示包含至少一种药物活性组合物的药物配方。

[0039] 其中在一个实施例中所述药物活性组合物具有高达1500Da的分子量和/或是肽、蛋白、多糖、疫苗、DNA、RNA、酶、抗体或其片段、激素或寡核苷酸或上述药物活性组合物的混合物。

[0040] 其中在另一实施例中所述药物活性组合物有用于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病关联的并发症(例如糖尿病性视网膜病)、血栓栓塞病症(例如深静脉或肺血栓栓塞)、急性冠状动脉综合症(ACS)、绞痛、心肌梗塞、癌症、黄斑变性、炎症、花粉热、动脉粥样硬化和/或类风湿性关节炎。

[0041] 其中在另一实施例中所述药物活性组合物包括用于治疗和/或预防糖尿病或与糖尿病关联的并发症(例如糖尿病性视网膜病)的至少一种肽。

[0042] 其中在另一实施例中所述药物活性组合物包括至少一种人胰岛素或人胰岛素类似物或衍生物、高血糖素样肽(GLP-1)或其类似物或衍生物或exedin-3或exedin-4或exedin-3或exedin-4的类似物或衍生物。

[0043] 胰岛素类似物例如是Gly(A21)、Arg(B31)、Arg(B32)人胰岛素;Lys(B3)、Glu(B29)人胰岛素;Lys(B28)、Pro(B29)人胰岛素;Asp(B28)人胰岛素;人胰岛素,其中在位置B28中的脯氨酸由Asp、Lys、Leu、Val或Ala替代,而其中在位置B29中,Lys可由Pro替代;Ala(B26)人胰岛素;Des(B28-B30)人胰岛素;Des(B27)人胰岛素和Des(B30)人胰岛素。

[0044] 胰岛素衍生物例如是B29-N-肉豆蔻酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-棕榈酰-des(B30)人胰岛素;B29-N-肉豆蔻酰人胰岛素;B29-N-棕榈酰人胰岛素;B28-N-肉豆蔻酰LysB28ProB29人胰岛素;B28-N-棕榈酰-LysB28ProB29人类胰岛素;B30-N-肉豆蔻酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B30-N-棕榈酰-ThrB29LysB30人胰岛素;B29-N-(N-棕榈酰- γ -谷氨酰)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(N-石胆酰- γ -谷氨酰)-des(B30)人胰岛素;B29-N-(ω -羧基十七酰)-des(B30)人胰岛素和B29-N-(ω -羧基十七烷酰)人胰岛素。

[0045] Exendin-4例如是指Exendin-4(1-39),一种具有序列H His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂的肽。

[0046] Exendin-4衍生物例如选自下列成分:

[0047] H-(Lys)₄-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0048] H-(Lys)₅-des Pro₃₆,des Pro₃₇Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0049] des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0050] des Pro₃₆[IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0051] des Pro₃₆[Met(0)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0052] des Pro₃₆[Met(0)₁₄,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0053] des Pro₃₆[Trp(0)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0054] des Pro₃₆[Trp(0)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0055] des Pro₃₆[Met(0)₁₄Trp(0)₂₅,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0056] des Pro₃₆[Met(0)₁₄Trp(0)₂₅,IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39);或者

[0057] des Pro₃₆[Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0058] des Pro₃₆[IsoAsp₂₈]Exendin-4(1-39),

[0059] des Pro₃₆[Met(0)₁₄,Asp₂₈]Exendin-4(1-39),

- [0060] des Pro36[Met(0)14,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0061] des Pro36[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0062] des Pro36[Trp(02)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0063] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39),
- [0064] des Pro36[Met(0)14Trp(02)25,IsoAsp28]Exendin-4(1-39),
- [0065] 其中-Lys6-NH₂基团可结合到Exendin-4衍生物的C-端;
- [0066] 或者具有下面序列的Exendin-4衍生物
- [0067] H-(Lys)6-des Pro36[Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0068] des Asp28Pro36,Pro37,Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0069] H-(Lys)6-des Pro36,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0070] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0071] des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0072] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0073] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0074] H-(Lys)6-des Pro36[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0075] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0076] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0077] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0078] des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0079] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0080] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0081] H-(Lys)6-des Pro36[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0082] des Met(0)14Asp28Pro36,Pro37,Pro38Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0083] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0084] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0085] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0086] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0087] H-Asn-(Glu)5des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,
- [0088] H-Lys6-des Pro36[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-Lys6-NH₂,
- [0089] H-des Asp28Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0090] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,
- [0091] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-NH₂,

[0092] des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0093] H-(Lys)6-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(S1-39)-(Lys)6-NH₂,

[0094] H-Asn-(Glu)5-des Pro36,Pro37,Pro38[Met(0)14,Trp(02)25,Asp28]Exendin-4(1-39)-(Lys)6-NH₂;

[0095] 或者上述Exendin-4衍生物中任意一个的药学可接受的盐或溶剂合物。

[0096] 激素类例如是在《Rote Liste(2008版)》第50章列出的垂体激素类或下丘脑激素类或调节活性肽和它们的拮抗剂,比如促性腺激素(Gonadotropine)(促滤泡素(Follitropin)、促黄体素(Lutropin)、绒毛膜促性腺激素(Choriongonadotropin)、促配子成熟激素(Menotropin))、生长激素(Somatropine)(促生长素(Somatropin))、去氨加压素(Desmopressin)、特利加压素(Terlipressin)、戈那瑞林(Gonadorelin)、曲普瑞林(Triptorelin)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、布舍瑞林(Buserelin)、那法瑞林(Nafarelin)、戈舍瑞林(Goserelin)。

[0097] 多糖例如是葡糖胺聚糖、透明质酸、肝素、低分子量肝素或超低分子量肝素或它们的衍生物,或上述多糖的硫酸化形式,例如,多聚硫酸化形式,和/或它们药学可接受的盐。多聚硫酸化低分子量肝素的药学可接受的盐的实例是依诺肝素钠(enoxaparin sodium)。

[0098] 抗体是也被称为免疫球蛋白的球状血浆蛋白(~150kDa),其共用基本结构。由于它们具有添加到氨基酸残基的糖链,因此它们是糖蛋白。每个抗体的基本功能单位是免疫球蛋白(Ig)单体(仅仅包含一个Ig单位);分泌抗体也可以是具有两个Ig单位的二聚物、例如IgA,具有四个Ig单位的四聚物、例如硬骨鱼类IgM,或具有五个Ig单位的五聚物、例如哺乳动物IgM。

[0099] Ig单体是由四个多肽链组成的“Y”形分子;两个相同的重链和两个相同的轻链由半胱氨酸残基之间的二硫键连接。每个重链长度为大约440个氨基酸;每个轻链长度为大约220个氨基酸。重链和轻链均包含稳定它们的折叠的链内二硫键。每个链由被称为Ig域的结构域组成。这些域包含大约70-110个氨基酸并且根据它们的大小和功能被分成不同类别(例如,可变或V,和恒定或C)。它们具有特性免疫球蛋白折叠,其中两个β层产生“三明治”形状,通过保存的半胱氨酸和其它带电氨基酸之间的相互作用保持在一起。

[0100] 存在由α、δ、ε、γ和μ表示的哺乳动物Ig重链的五种类型。呈现的重链的类型限定抗体的同型;这些链相应地在IgA、IgD、IgE、IgG和IgM中出现。

[0101] 不同重链在大小和组成上不同;α和γ包含大约450个氨基酸并且δ包含大约500个氨基酸,而μ和ε具有大约550个氨基酸。每个重链具有两个区域,恒定区(CH)和可变区(VH)。在一个种类中,恒定区对于相同同型的所有抗体是基本相同的,但是对于不同同型的抗体是不同的。重链γ、α和δ具有由三个串列Ig域组成的恒定区,和用于增加灵活性的铰链区;重链μ和ε具有由四个免疫球蛋白域组成的恒定区。重链的可变区对于由不同B细胞产生的抗体是不同的,但是对于由单B细胞或B细胞克隆产生的所有抗体是相同的。每个重链的可变区长度为大约110个氨基酸并且由单Ig域组成。

[0102] 在哺乳动物中,存在由λ和κ表示的免疫球蛋白轻链的两种类型。轻链具有两个连续域:一个恒定域(CL)和一个可变域(VL)。轻链的长度为大约211到217个氨基酸。每个抗体

包含总是相同的两个轻链；哺乳动物中的每个抗体仅仅存在轻链的一种类型， κ 或 λ 。

[0103] 尽管所有抗体的一般结构很相似，但是指定抗体的独特性质由如上所述的可变(V)区决定。更具体地，可变环(轻链上的三个(VL)和重链上的三个(VH))负责结合到抗原，即，负责它的抗原特异性。这些环被称为互补决定区(CDRs)。由于来自VH和VL两个域的CDRs促成抗原结合部位，因此决定最终抗原特异性的是重链和轻链的组合，而不是单独的一个。

[0104] “抗体片段”包含如上面限定的至少一个抗体结合片段，并且具有与片段源自的完整抗体基本相同的功能和特异性。用木瓜蛋白酶进行的有限蛋白水解消化将Ig原型分解成三个片段。均包含一个完整L链和大约半个H链的两个相同的氨基末端片段是抗原结合片段(Fab)。在大小上类似、但是在具有它们的链内二硫键的两个重链的一半处包含羧基末端的第三片段是可结晶片段(Fc)。Fc包含碳水化合物、补体结合和FcR结合部位。有限胃蛋白酶消化产生包含Fab片段和包括H-H链内二硫键的铰接区的单F(ab')₂片段。F(ab')₂是二价的，用于抗原结合。F(ab')₂的二硫键可以分裂以便获得Fab'。而且，重链和轻链的可变区可以融合在一起以形成单链可变片段(scFv)。

[0105] 药学可接受的盐例如是酸加成盐(acid addition salts)和碱式盐。酸加成盐例如是HCl盐或者HBr盐。碱式盐例如是具有选择自碱或者碱性物的阳离子的盐，所述阳离子例如Na⁺、或K⁺、或Ca²⁺，或者是铵离子N⁺(R1)(R2)(R3)(R4)，其中彼此独立的R1至R4指：氢、可选地取代的C1-C6-烷基、可选地取代的C2-C6-烯基、可选地取代的C6-C10-芳基、或可选地取代的C6-C10-杂芳基。在美国宾州伊斯顿的Mark Publishing Company出版的由Alfonso R.Gennaro(Ed.)编辑的1985年第17版《Remington's Pharmaceutical Sciences》中和在《Encyclopedia of Pharmaceutical Technology》说明了药学可接受盐的其它示例。

[0106] 药学可接受的溶剂合物例如是水合物。

[0107] 相关领域的技术人员将进一步显而易见可以对本发明进行各种修改和变化而不脱离它的精神和范围。此外，应当注意在附带的权利要求中使用的任何附图标记不应当被理解为限制本发明的范围。

附图说明

[0108] 在下面，将通过参考附图详细地描述本发明的优选实施例，其中：

[0109] 图1在透视分解图中显示笔式注射器的各部件；

[0110] 图2提供筒架的放大图；

[0111] 图3显示主体的远端的放大和透视图；

[0112] 图4在纵向横截面中显示主体和筒架的接口，金属部件布置在主体接受器中；

[0113] 图5显示另一实施例，其中金属部件布置在筒架的插入部分中；

[0114] 图6显示另一实现方式，其中球形金属部件嵌入主体的接收部分中；

[0115] 图7显示插入部分中的金属部件的相应实现方式；

[0116] 图8显示接受器部分中的金属嵌体；以及

[0117] 图9显示布置在筒架的插入部分中的相应金属嵌体；

[0118] 图10是压配合在插入部分和接受器中的球形金属部件的图示；以及

[0119] 图11显示组装的方法的简化流程图。

具体实施方式

[0120] 如图1中所示的药物输送装置10设计成笔式注射器。装置10包括大致管状或圆柱形的主体12。在面朝着近侧方向13的它的近端处，主体12的特征在于剂量拨盘24以及剂量按钮24。用作第一外壳部分的主体12容纳未在这里明确地示出的驱动机构。驱动机构包括一系列机械接合部件，剂量拨盘22和剂量按钮24的致动或操作可以通过所述一系列机械接合部件转换成活塞杆20的明确的远侧定向移位。

[0121] 活塞杆20、特别是布置在其远端处的压力件40适合于与在图4至10中示例性指示的筒28的活塞26可操作地接合。设计成卡普耳、安瓿或小瓶的筒28典型地包括限定接收药剂的内部容积的玻璃主体。筒28组装在筒架16中，所述筒架用作第二外壳部件并且将与主体12不可释放地相互连接。

[0122] 筒架16还包括检查窗口18，所述检查窗口允许视觉地检查布置在其中的筒28的填充水平。在远侧方向11上或在其远端处筒架16包括螺纹插口19，所述螺纹插口适合于螺纹地接收具有双头注射针头的带相应螺纹的针头保持器或针头接头。注射针头适合于穿刺筒28的远端面处的可穿刺隔膜。针头还具有远侧尖端，所述远侧尖端旨在穿刺患者的生物组织以便沉积或施予药剂的预定量。

[0123] 针头接头未在图中明确地示出并且在每个剂量分配程序发生之后旨在被更换。当未使用时，药物输送装置10、特别是它的远侧针头保持器16旨在由可以夹到针头保持器16上的保护帽14保护。

[0124] 针头保持器16和主体12的相互组装和相互连接可以通过正互锁获得，所述正互锁由相互对应的和相互接合的从主体12的接收部分的内壁部段46径向向内延伸的突起38和设在筒架的近侧插入部分32处的贯通开口或凹陷34提供。筒架16包括圆周缘边30，通过所述圆周缘边可以界定插入部分32插入主体12的远侧接受器42中。突起38和凹陷或贯通开口34的位置和几何形状相互匹配以便建立主体12和筒架16的不可释放正接合卡扣紧固。

[0125] 主体12和筒架16的设计和相互接合特别适合于用后可弃药物输送装置10。在装置10的制造或组装期间，在第一步骤中，通过将驱动机构插入和组装在主体12中建立第一子组件。类似地，可以通过将预填充筒28组装在相应的筒架16中准备第二子组件。在最后组装步骤中，通过相互地相互连接筒架子组件和主体子组件组装两个子组件。在该最后组装步骤期间，筒架16用它的插入件32插入主体12的相应远侧定位接受器42中直到主体的突起38与筒架16的插入部分32的贯通开口或凹陷34接合。

[0126] 图4显示最后组装配置中的筒架16和主体12的接口部段的横截面图。明显地，主体12的径向向内延伸突起38延伸到筒架16的插入部分32的相应凹陷34中。而且，圆周和径向向外延伸缘边30抵靠主体12的远侧前面或远端，由此在相互组装期间界定筒架16和主体12之间的相对轴向移位。此外，显示活塞杆20的远端和安装在远端处并且适合于与活塞26接合的压力件40。而且，指示保护帽14和筒架16的卡扣组件。

[0127] 如图4和5中进一步所示，感应可加热部件50设在筒架16和主体12的接口部段中。在根据图4的配置中，感应可加热部件50包括嵌入主体12的接受器部分的面向内部接触表面46中的金属环或若干金属部件。如图4中所示，感应可加热部件50与插入部分32的外侧壁和接触表面44直接接触。当暴露于合适的交变电磁场时，感应可加热部件50将变为受到热

形成,由此至少部分地熔化插入部分32的注射模制部件和主体12的接受器42的相邻定位侧壁部分。

[0128] 实际上,药物输送装置10的插入部分32和主体12部分地熔化、熔融和凝固。特别有益的是,金属部件50中的能量沉积很有效和快速,使得筒架16和主体12的相互结合可以以相当快速和可靠的方式进行。因此,筒架16和主体12的基于感应的焊接特别适合于工业大规模生产或大规模组装过程。而且,不需要药物输送装置10及其子组件相对于电磁辐射源的相当精确的相对定位。通过相对于必须变为受到热加热的外壳部件12、16定位感应可加热部件可以专门地获得热能的精确沉积。

[0129] 根据图5的实施例与如图4中所示的实施例的区别在于感应可加热部件、例如金属部件50布置在外圆周处,因此在筒架16的插入部分32的接触表面44中。在这里,以类似于已经关于图4所述的方式,感应可加热部件、例如环形或不同形状的金属部件50可以借助于暴露于交变电磁场变为受到热处理。在这里,热能仅仅沉积到感应可加热部件50中导致插入部分32和主体12的塑料材料的局部和明确的熔化和熔融,由此不可释放地结合筒架16和主体12。

[0130] 尽管如图4和5中所示的金属部件50旨在与主体12或与插入部分32组装,但是相应的外壳部件12、32必须带有适合于接收感应可加热部件50的接受器或圆周凹槽。感应可加热部件50可以包括闭环或开环结构,但是也可以特征在于若干空间地和圆周地分离的环部分以分离地组装在相应地设在主体12或插入部分32的内或外圆周处的相应接受器中。

[0131] 如图6和7中所示的实施例示出如何将感应可加热部件52组装在筒架16和主体12的接口部分中的不同方法。在那里,一系列球形或球状感应可加热部件52压配合在插入部分32和/或主体12的较软的和可变形的塑料材料中。通过将球形感应可加热部件52压配合在外壳部件16、12的交叉部分中,将形成相应的接受器54。

[0132] 如图8和9中所示的另一实施例包括布置在圆周延伸凹槽56中的两个轴向分离的圆周延伸嵌体58,所述圆周延伸凹槽在根据图8的实施例的情况下设在主体12的面向内部侧壁或接触表面46中并且在图9的情况下设在插入部分32的面向外部侧壁或接触表面44处。使用该实施例,凹槽56的制造可以由制造筒架16和主体12所借助的注射模制过程提供和实现。

[0133] 尽管根据图4至9的实施例显示在插入部分32或主体12中的至少一个感应可加热部件,但是可想到若干变型和另外的实施例,其中筒架16的插入部分32和/或主体12的接受器42中的至少一个配备有感应可加热部件50、52、58。

[0134] 如图10中所示的实施例可以视为根据图6和7的实施例的组合,区别在于在这里,球状感应可加热部件或金属部件52以这样的方式压配合在插入部分32中使得它们从插入部分32的面向外部接触表面44部分地突出。主体12的径向向内面向侧壁或接触表面46包括相应形状的凹陷54a,当筒架16和主体12相互组装时所述相应形状的凹陷接收感应可加热部件52的径向突出部分。

[0135] 这样,当插入部分32插入主体12的远侧定位接受器42中时压配合在插入部分32中的感应可加热部件52可以提供附加的正互锁。除了将感应可加热部件52压配合到插入部分32中以外并且代替在所述插入部分32中压印相应形状的接受器或凹口54b,也可想到将所述感应可加热部件52压配合在主体12的面向内部侧壁46中,由此形成相应的凹口54a。然

而,感应可加热部件52应当以这样的方式与相应的塑料部件12、32压配合,使得当筒架16和主体12相互组装时感应可加热部件52停留和保持在所提供的凹陷54a、54b中。

[0136] 图11是示出组装药物输送装置10的方法100的流程图的最后图示。在提供第一和第二子组件、例如筒架子组件和主体子组件之后,在第一步骤102中感应可加热部件或感应部件50、52、58适当地布置在筒架16或主体12的一部分之中或之上。优选地,感应可加热部件50、52、58定位在筒架16的插入部分32的接触表面46中或附近或者定位在主体12的相应接触表面46处。

[0137] 其后,在步骤104中,在步骤106中施加热能之前装置部件、筒架子组件和主体子组件相互组装。通过施加交变电磁场,在步骤106中可以处理感应焊接并且可以获得筒架16和主体12的相互至少部分熔融和/或结合。

[0138] 尽管如图4至9中所示的实施例表示呈金属部件的形式的感应可加热部件或作为将与插入部分32和/或主体12的塑料部件分离地组装的感应可加热部件,但是通常可想到利用微观、中观和/或纳米级的感应可加热微粒。优选地,这样的金属或磁微粒可以嵌入制造筒架16和/或主体12的塑料材料的体积中。

[0139] 而且,也可想到提供特征在于纳米级感应可加热微粒的漆和/或箔,在筒架和主体的相互组装之前所述纳米级感应可加热微粒可以分离地布置在筒架16和主体12的接口部段中。另外,可想到以这样的方式修改筒架16和/或主体12的塑料材料使得它变为有效地感应可加热。这例如可以通过将纳米级金属微粒和/或纳米级磁微粒、特别是超顺磁微粒混合在制造各外壳部件12、16的塑料颗粒中实现。

[0140] 附图标记的列表

[0141] 10 药物输送装置

[0142] 11 远侧方向

[0143] 12 主体

[0144] 13 近侧方向

[0145] 14 保护帽

[0146] 16 筒架

[0147] 18 检查窗口

[0148] 20 活塞杆

[0149] 22 剂量拨盘

[0150] 24 剂量按钮

[0151] 26 活塞

[0152] 28 筒

[0153] 30 缘边

[0154] 32 插入部分

[0155] 34 凹陷

[0156] 36 突起

[0157] 40 压力件

[0158] 50 感应可加热部件

[0159] 52 感应可加热部件

-
- [0160] 54 接受器
[0161] 56 凹槽
[0162] 58 感应可加热嵌体

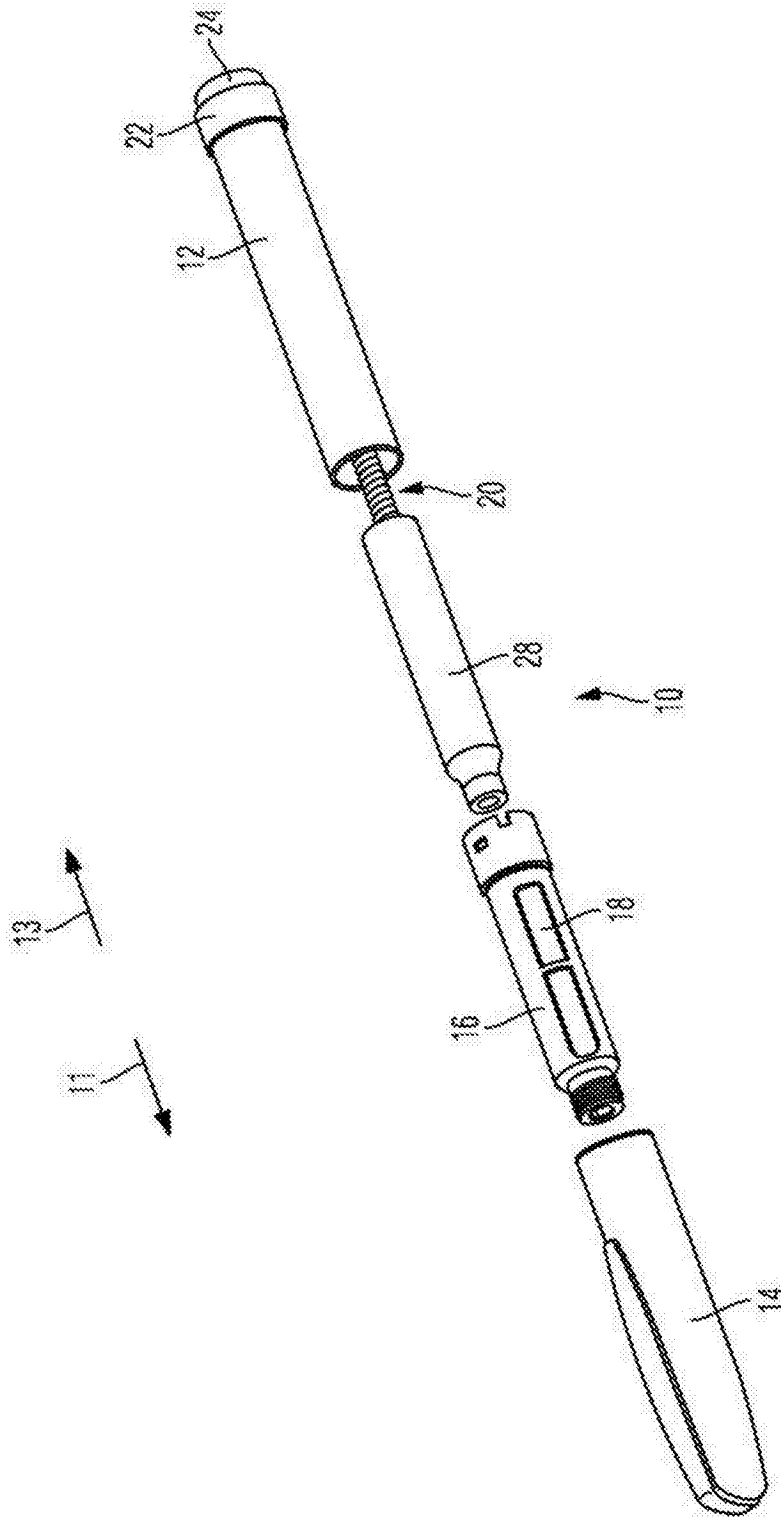


图1

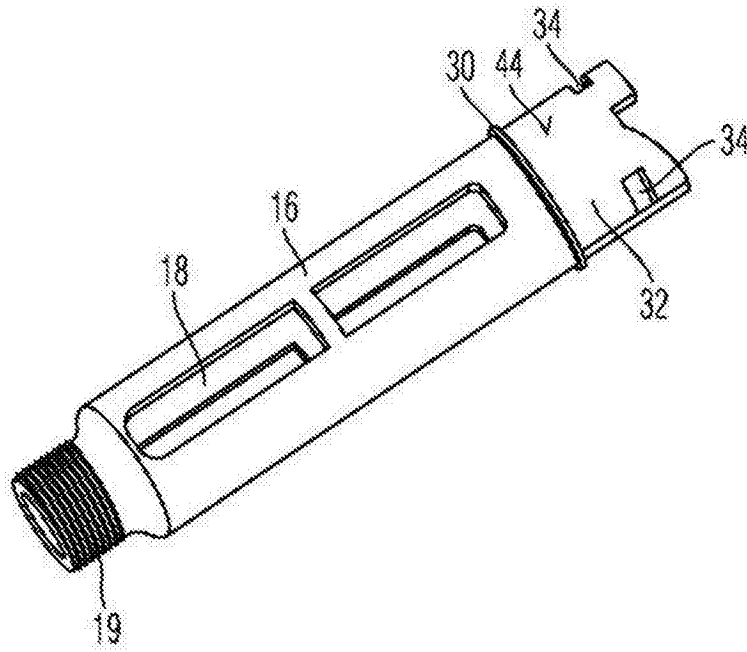


图2

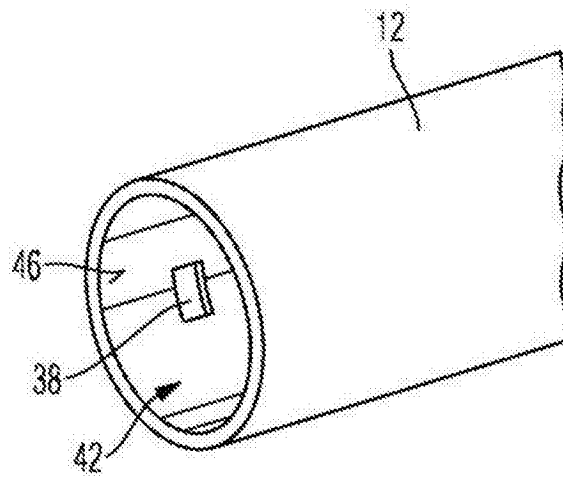


图3

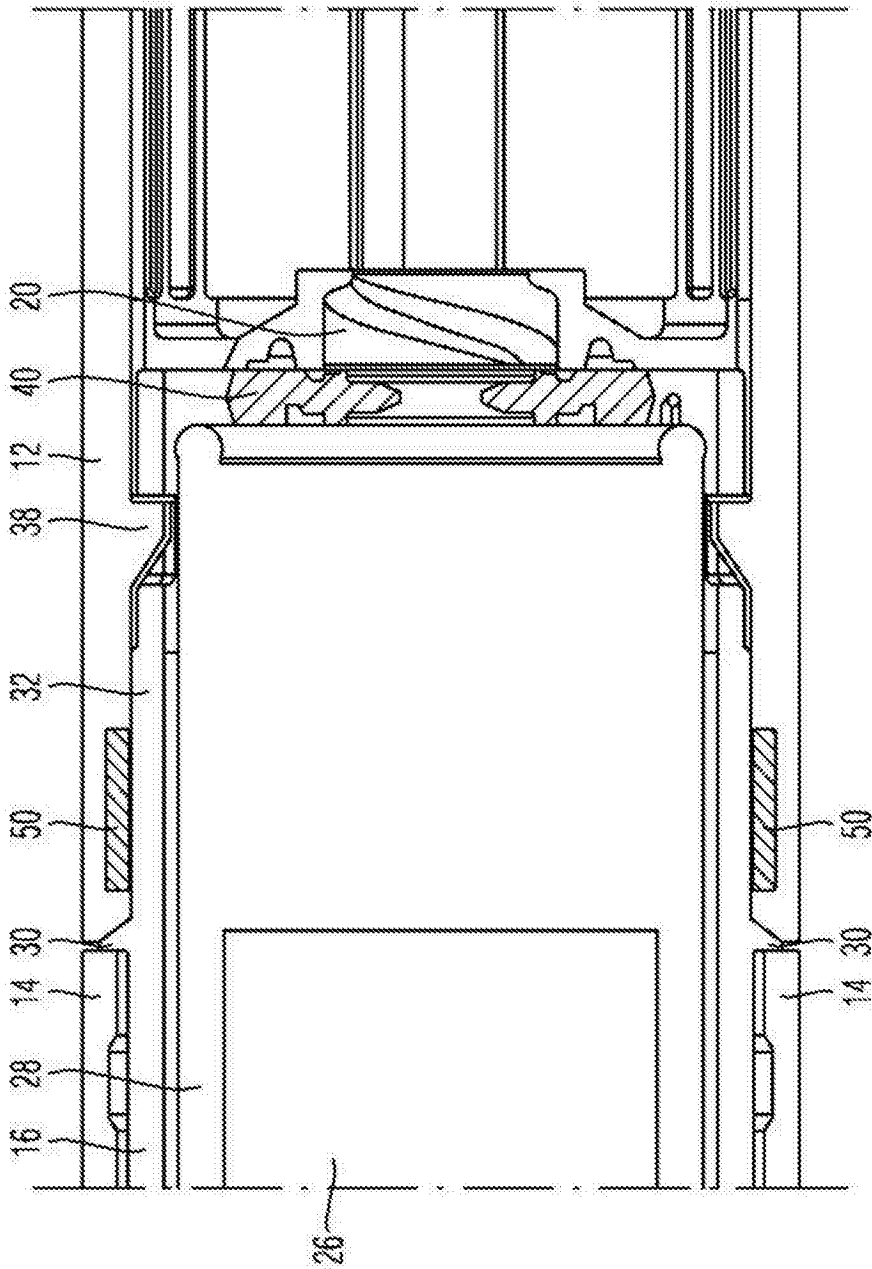


图4

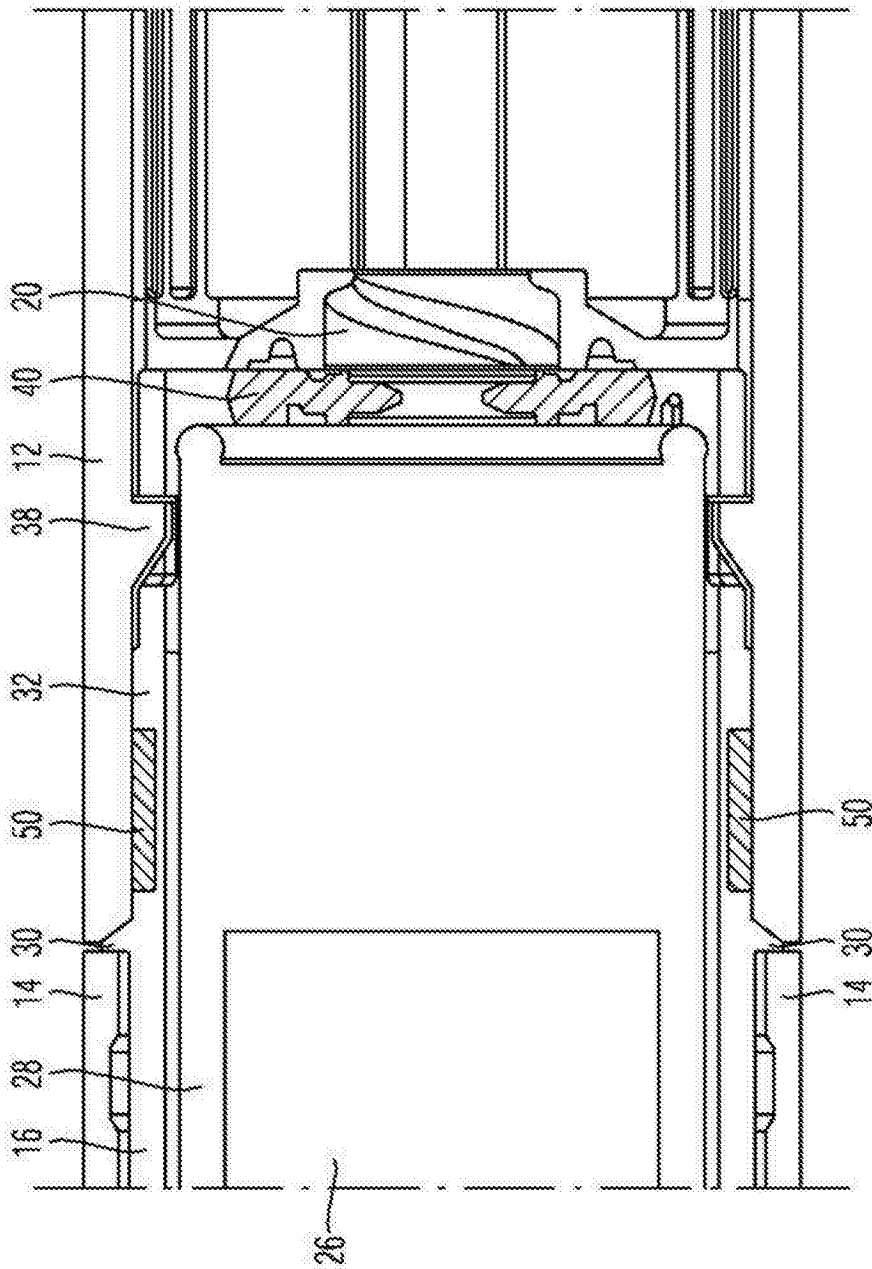


图5

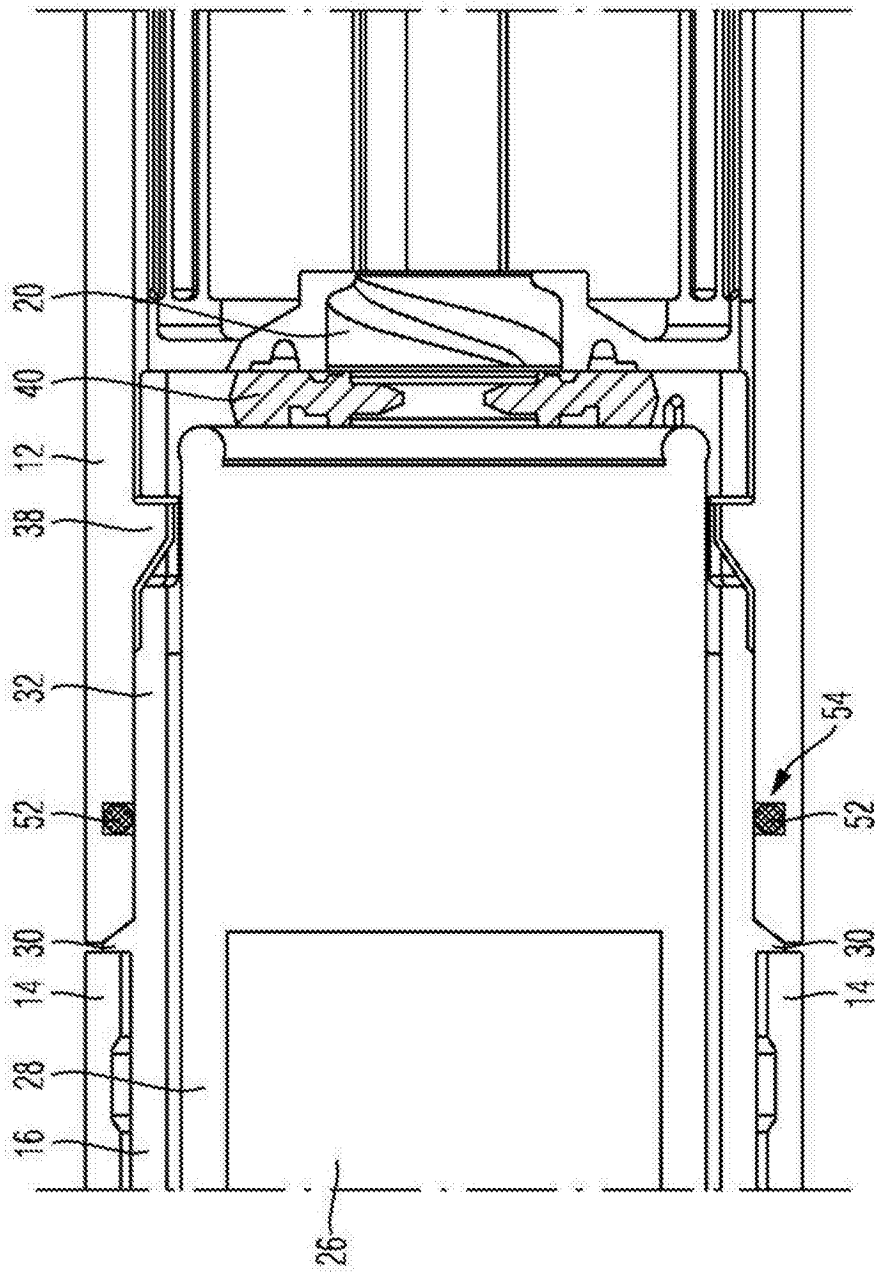


图6

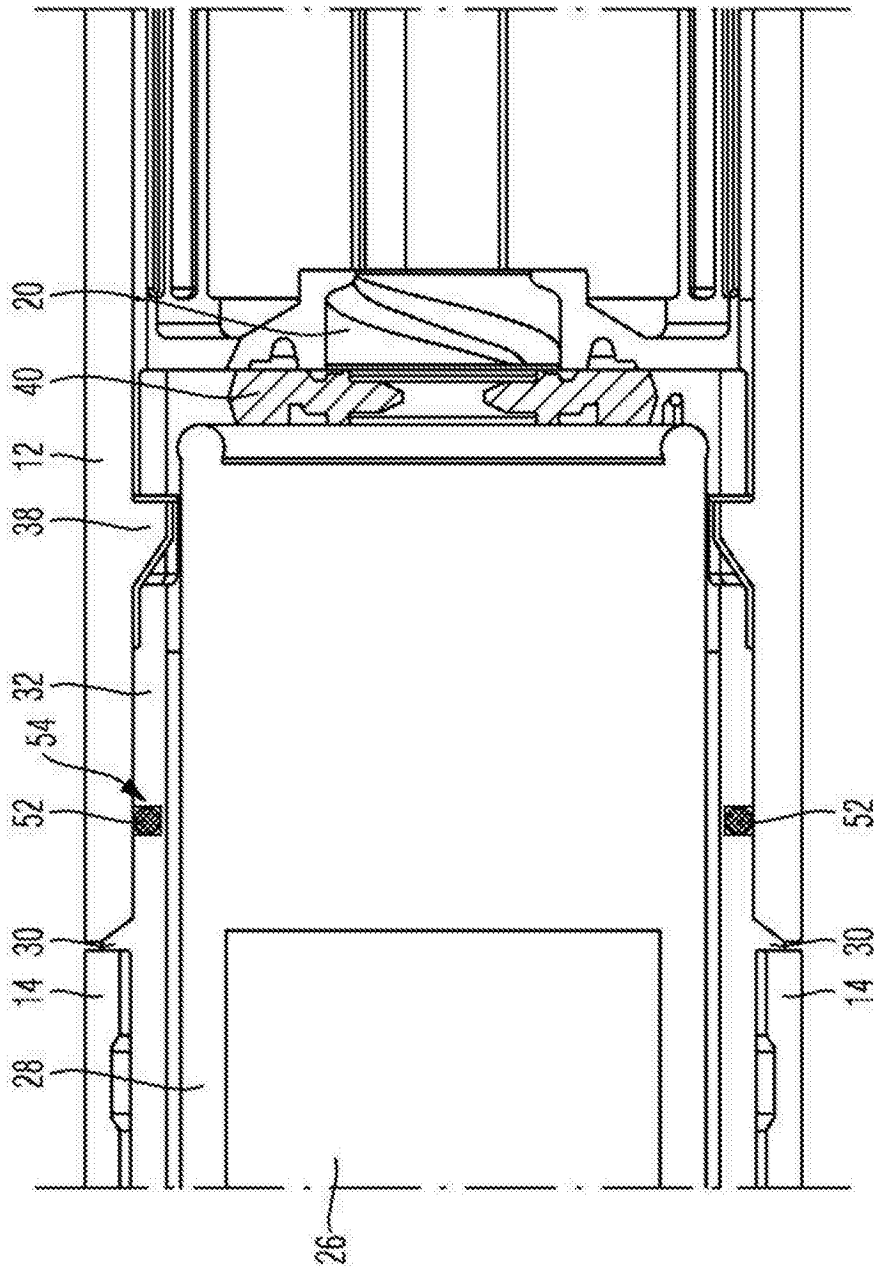


图7

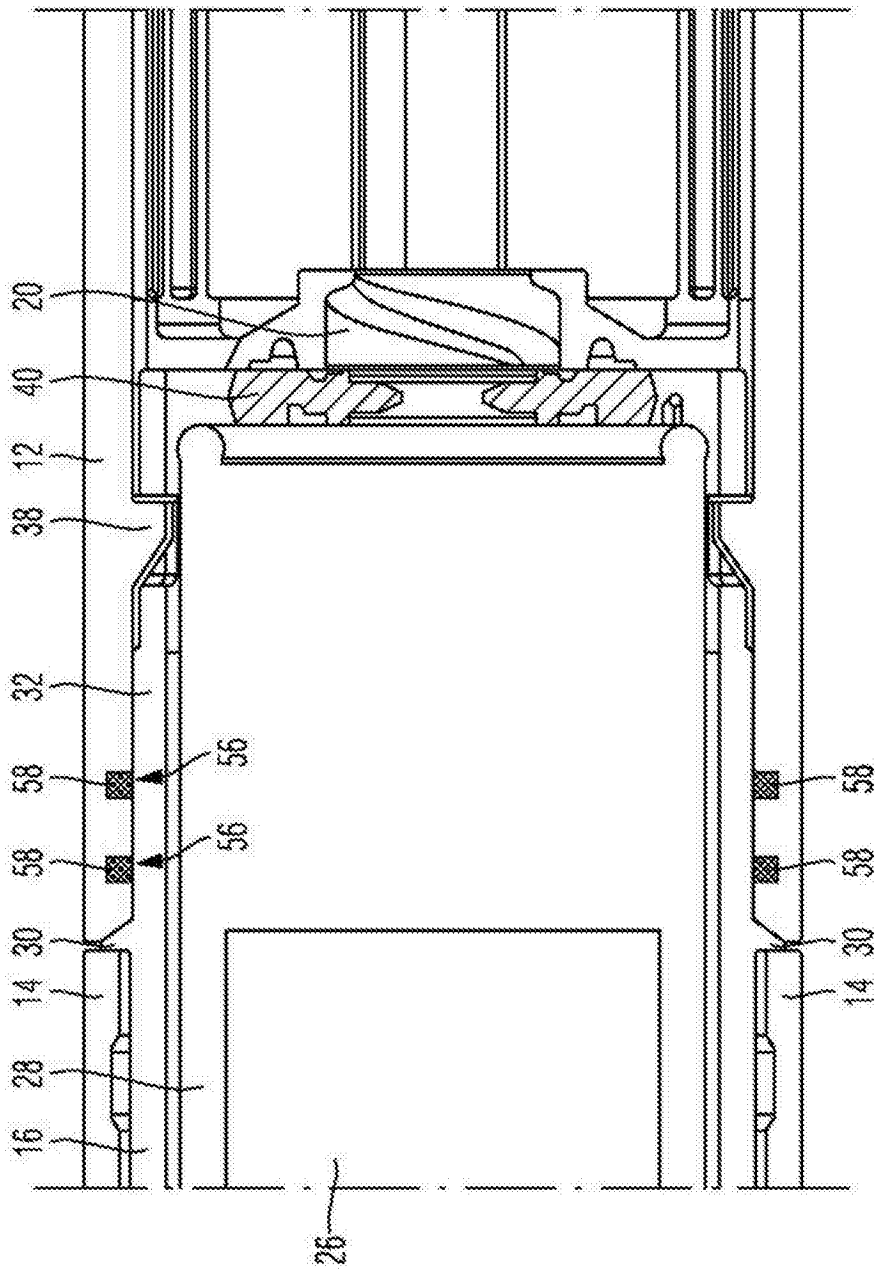


图8

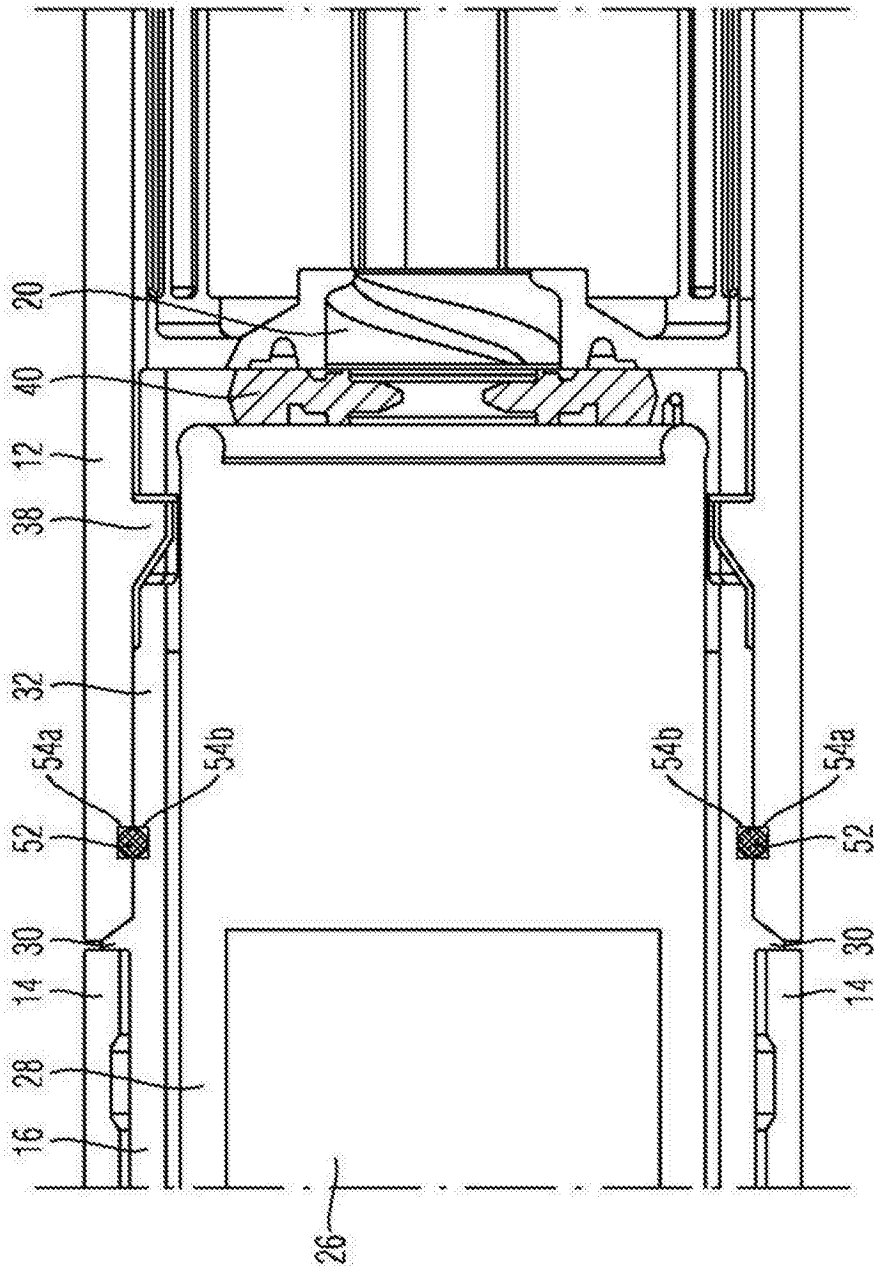


图10

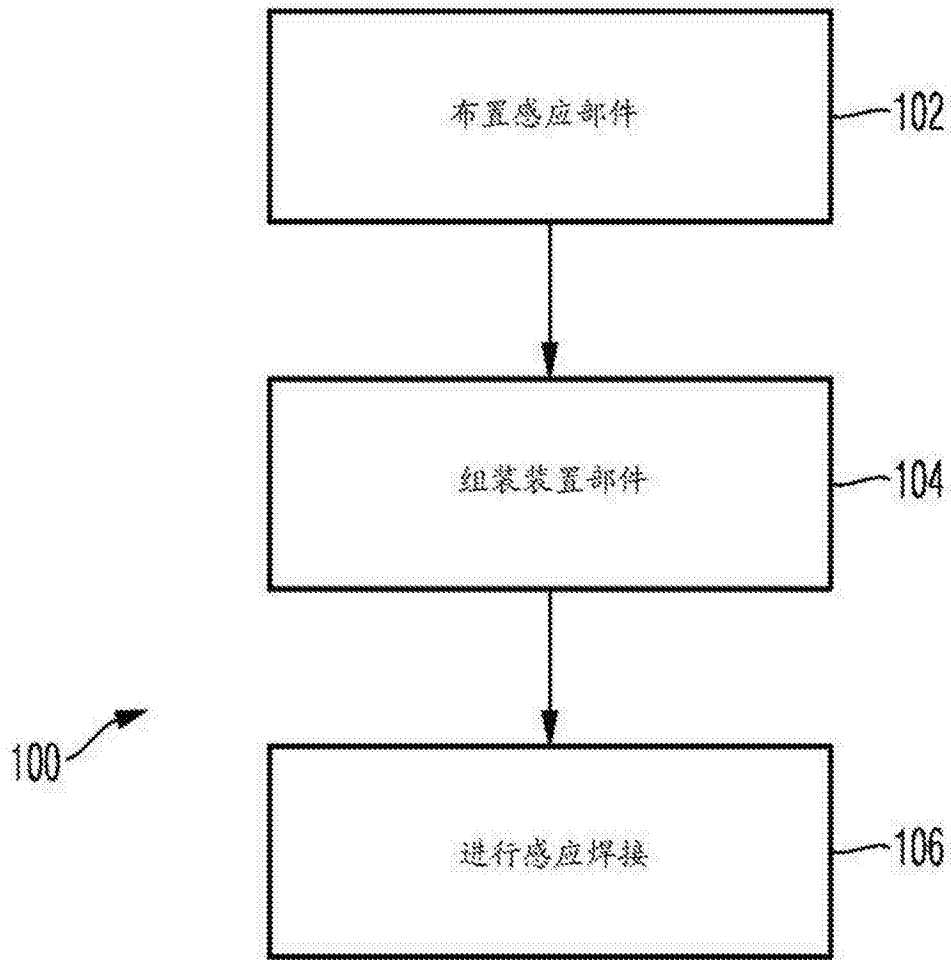


图11