

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190815 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.07.02

(51) Int. Cl. *A61M 5/20* (2006.01)  
*A61M 5/315* (2006.01)  
*A61M 5/48* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.09.19

(54) ИНЪЕКТОРНАЯ ПРУЖИНА ДЛЯ СОСТАРЕННОГО, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОГО ШПРИЦА И АВТОИНЪЕКТОР

(31) 62/734,209

(72) Изобретатель:  
Гибсон Пол Эндрю Кристофер,  
Каммингз Эдвард Эндрю (GB)

(32) 2018.09.20

(33) US

(86) PCT/IB2019/001050

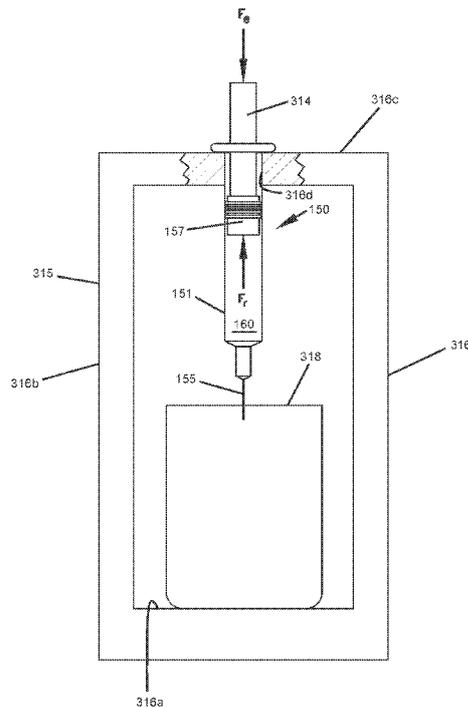
(87) WO 2020/058764 2020.03.26

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(88) 2020.05.07

(71) Заявитель:  
ТЕВА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНТЕРНЭШНЛ ГМБХ (CH)

(57) Способ применения автоинъектора, выполненного с возможностью приведения в действие предварительно заполненного шприца, при этом автоинъектор содержит поджимающий элемент, имеющий жесткость пружины, предварительно заполненный шприц, заполненный некоторым объемом лечебной жидкости, причем предварительно заполненный шприц включает в себя цилиндр, пробку и иглу, причем пробка имеет путь перемещения, поджимающий элемент выполнен с возможностью перемещения пробки по пути перемещения. Автоинъектор содержит инъекторную пружину, адаптированную для состаренного предварительно заполненного шприца.



202190815 A1

202190815 A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567869EA/061

### ИНЪЕКТОРНАЯ ПРУЖИНА ДЛЯ СОСТАРЕННОГО, ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ЗАПОЛНЕННОГО ШПРИЦА И АВТОИНЪЕКТОР

#### Перекрестная ссылка на родственные заявки

**[0001]** В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/734,209, поданной 20 сентября 2018 г., содержание которой явным образом полностью включено сюда путем ссылки.

#### Уровень техники

**[0002]** Автоинъектор является устройством для автоматической инъекции лечебной жидкости пациенту. Автоинъекторы быстро завоевали популярность в последние годы по различным причинам. Например, автоинъекторы удобны как для медработников, так и для пациентов, которые самостоятельно вводят лечебные жидкости. Они сокращают число этапов, требуемых для введения лечебной жидкости. Более того, поскольку автоинъекторы маркируются, и шприцы предварительно заполняются поставщиками лекарственных препаратов, то незачем вручную заполнять шприц с использованием флаконов с лечебной жидкостью. Применение предварительно заполненных шприцов снижает риск ошибок дозировки, ошибочной идентификации лекарственного препарата и загрязнения.

**[0003]** При использовании, автоинъектор обычно снаряжается предварительно заполненным шприцом и содержит сжатую пружину или другой поджимающий элемент для проталкивания пробки, чтобы вытеснить лечебную жидкость. Кнопка или другой привод соединен(а) с механизмом для отпускания сжатой пружины, чтобы она разжалась. Когда пружина разжимается, она приводит в движение плунжерный шток или плунжер, который, в свою очередь, проталкивает пробку внутри шприца. При этом, пробка вытесняет лечебную жидкость из цилиндра шприца через иглу и в ткань пациента в месте введения.

**[0004]** Перед предложением фармацевтической продукции, например, предварительно заполненного шприца и автоинъектора на рынке, компания обычно должна получить разрешение органа государственного регулирования, например, Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США или аналогичного органа в других странах. Для лекарств, заключенных в предварительно заполненных шприцах и доставляемых посредством систем автоинъекторов, фармацевтическая компания обычно должна представить в контрольный орган отчеты по испытаниям на стабильность, которые могут включать в себя разнообразную информацию, которая служит доказательством надлежащей работоспособности на протяжении всего срока хранения продукта. Некоторые из характеристик работоспособности, которые следует обеспечить, могут включать в себя точность дозирования в течение расчетного времени инъекции на протяжении срока годности продукта.

**[0005]** Обычно, предварительно заполненный шприц, содержащий лечебную жидкость, определяют в начале процесса разработки. Автоинъектор выбирают позже, и время инъекции предварительно заполненным шприцом в автоинъекторе должно удовлетворять расчетному времени инъекции. Для удовлетворения расчетному времени инъекции, обычно применяют численное моделирование времени инъекции. Численное моделирование времени инъекции обычно является математическим по своему характеру и основано на геометрии предварительно заполненного шприца. Геометрия предварительно заполненного шприца содержит, в первую очередь, следующие параметры, а именно, длину иглы, диаметр иглы и диаметр цилиндра. Такое численное моделирование обычно основано также на параметрах лекарства, например, вязкости. Данные параметры позволяют численно моделировать гидродинамические силы, которые жидкость прилагает к пробке. Формула Гагена-Пуазейля является примером формулы, которая моделирует гидродинамические силы. Силы трения во время доставки обычно аппроксимируют с использованием ступенчатых функций, чтобы моделировать постоянное усилие страгивания с места в начале периода инъекции и постоянную силу трения скольжения в остальной части периода инъекции.

**[0006]** На практике, силы трения между пробкой и цилиндром предварительно заполненного шприца обычно учитываются как постоянные величины, при численном моделировании времени инъекции. Постоянная сила обычно экстраполируется по измеренным усилиям при вытеснении, действующим на пустой предварительно заполняемый шприц, когда пробку перемещают со скоростью, сравнимой со скоростью, соответствующей расчетному времени инъекции. Некоторые более сложные методы численного моделирования могут оценивать силы трения с использованием формулы:

$$(1) F_{\text{friction}} = ((2\pi\mu_{\text{oil}}r_b l_{\text{stopper}})/d_{\text{oil}})\bar{v}$$

где  $\mu_{\text{oil}}$  означает вязкость смазывающего материала,  $r_b$  означает внутренний радиус цилиндра шприца,  $l_{\text{stopper}}$  означает длину пробки, контактирующую с цилиндром шприца,  $d_{\text{oil}}$  означает толщину смазки, и  $\bar{v}$  означает скорость инъекции (линейную скорость поршня с размерностью длины по времени).

**[0007]** В общем, для ньютоновских жидкостей, не принимая во внимание падение давления на длине цилиндра шприца, гидродинамическую силу можно оценить при данной температуре с использованием формулы Гагена-Пуазейля:

$$(2) F_{\text{hydrodynamic}} = ((8\pi\mu L_n r_b^4)/r_n^4)\bar{v}$$

где  $\mu$  означает вязкость жидкости,  $L_n$  означает длину канала иглы,  $r_b$  означает внутренний радиус цилиндра шприца, и  $r_n$  означает внутренний радиус канала иглы.

**[0008]** Численное моделирование времени инъекции обычно основано также на характеристиках автоинъектора, например, усилие для дозирования, прикладываемом автоинъектором к пробке цилиндра предварительно заполненного шприца. Усилие для дозирования основано на параметрах и конфигурации инъекторной пружины автоинъектора или другой конструкции, которая приводит в движение инъекционный механизм автоинъектора. Можно также учитывать возможные силы сопротивления,

внутренние относительно автоинъектора.

**[0009]** Посредством вычисления усилий, действующих на пробку, с использованием данных различных математических моделей, можно моделировать время инъекции для выполнения инъекции. Затем смоделированное время инъекции можно использовать для подтверждения того, будут ли параметры и конфигурация инъекторной пружины обеспечивать действие достаточного усилия для дозирования на пробку, чтобы соответствовать расчетному времени инъекции.

#### **Сущность изобретения**

**[0010]** В общем, настоящий патентный документ относится к определению пружины для автоинъектора. Другой аспект относится к определению автоинъектора, содержащему определенную пружину.

**[0011]** Один аспект настоящего патентного документа представляет способ изготовления автоинъектора. Способ содержит этап состаривания предварительно заполненного шприца, при этом предварительно заполненный шприц содержит пробку, этап измерения усилия, требуемого для перемещения пробки внутри состаренного, предварительно заполненного шприца на установленное расстояние в течение установленного времени, и этап выбора пружины, обеспечивающей установленное усилие пружины, при этом установленное усилие пружины перемещает пробку на установленное расстояние в течение установленного времени.

**[0012]** Один аспект данного патентного документа представляет способ изготовления автоинъектора для дозирования лечебной жидкости, содержащейся в рабочем, предварительно заполненном шприце, при этом рабочий, предварительно заполненный шприц включает в себя рабочий цилиндр и рабочую пробку, расположенную с возможностью перемещения внутри рабочего цилиндра, причем рабочая пробка выполнена с возможностью перемещения по рабочему пути перемещения из первого рабочего положения во второе рабочее положение, причем автоинъектор содержит инъекторную пружину, обеспечивающую усилие пружины, и инъекторная пружина выполнена с возможностью приложения усилия для дозирования к рабочей пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении рабочей пробки, при приведении в действие автоинъектора, причем усилие для дозирования составляет по меньшей мере часть усилия пружины. Способ содержит этап состаривания предварительно заполненного шприца в ускоренном темпе, чтобы сформировать контрольный предварительно заполненный шприц, при этом контрольный предварительно заполненный шприц включает в себя контрольный цилиндр и контрольную пробку, расположенную в контрольном цилиндре; этап перемещения контрольной пробки контрольного предварительно заполненного шприца по контрольному пути перемещения из по меньшей мере первого контрольного положения в по меньшей мере второе контрольное положение; когда контрольная пробка перемещается внутри контрольного цилиндра по контрольному пути перемещения, этап измерения множества действующих усилий, прикладываемых к контрольной пробке, и

измерения множества положений контрольной пробки; этап формирования профиля действующих усилий, причем профиль действующих усилий включает в себя по меньшей мере некоторые из действующих усилий и положений контрольной пробки, измеренных в то время, когда контрольная пробка перемещалась между первым и вторым контрольными положениями, причем по меньшей мере одно из измеренных действующих усилий увязывают с по меньшей мере одним из измеренных положений контрольной пробки; и этап выбора инъекторной пружины таким образом, чтобы усилие для дозирования, прикладываемое к рабочей пробке в каждом положении рабочей пробки, когда она перемещается по рабочему пути перемещения между первым и вторым рабочими положениями, было выше, чем измеренное действующее усилие в соответствующем одном из измеренных положений контрольной пробки.

**[0013]** Другой аспект настоящего патентного документа относится также к автоинъектору, содержащему состаренный, предварительно заполненный шприц, пробку внутри предварительно заполненного шприца и инъекторную пружину. Инъекторная пружина обеспечивает усилие пружины достаточно большой величины для перемещения пробки на установленное расстояние.

**[0014]** Другой аспект настоящего патентного документа представляет собой устройство автоинъектора, содержащее предварительно заполненный шприц, включающий в себя цилиндр, продолжающийся вдоль продольной оси между дистальным концом и проксимальным концом, при этом внутренний диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, иглу, расположенную на дистальном конце цилиндра, причем игла имеет внутренний диаметр около 0,27 мм и длину около 19,5 мм или короче, лечебную жидкость объемом в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл, вмещенную внутри цилиндра, причем лечебная жидкость содержит фреманезумаб, вязкость лечебной жидкости составляет около 8,8 сСт при 22°C, и пробку, расположенную внутри цилиндра, для удерживания лечебной жидкости внутри цилиндра, причем цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое начальное положение для пробки и второе конечное положение для пробки, причем первое положение является начальным положением пробки до доставки лечебной жидкости, второе положение является конечным положением пробки после доставки полной дозы лечебной жидкости. Автоинъектор вмещает предварительно заполненный шприц. Автоинъектор содержит инъекторную пружину, выполненную с возможностью приложения усилия для дозирования к пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении пробки. Когда автоинъектор приводят в действие, инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения начального усилия для дозирования по меньшей мере около 20 Н к пробке, когда пробка располагается в первом начальном положении, и конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении, при этом усилие для дозирования является по меньшей мере частью усилия пружины для инъекторной пружины.

**[0015]** Другой аспект настоящего патентного документа относится также к

автоинъектору, содержащему состаренный, предварительно заполненный шприц, пробку внутри предварительно заполненного шприца и инъекторную пружину. Инъекторная пружина обеспечивает усилие пружины достаточно большой величины для перемещения пробки на установленное расстояние в течение установленного времени.

**[0016]** Другой аспект настоящего патентного документа представляет собой устройство автоинъектора, содержащее предварительно заполненный шприц. Предварительно заполненный шприц содержит цилиндр, выполненный по меньшей мере частично, из стекла, иглу, сообщающуюся по текучей среде с цилиндром, и пробку, расположенную в цилиндре, при этом цилиндр образует внутреннюю поверхность, цилиндр имеет внутренний диаметр, причем диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое положение для пробки и второе положение для пробки, игла имеет внутренний диаметр около 0,27 мм и длину около 19,5 мм или короче, лечебную жидкость, вмещенную внутри цилиндра, причем вязкость лечебной жидкости составляет около 10 сП или ниже при 22°C. От приблизительно 0,35 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла смазывает внутреннюю поверхность цилиндра, при этом силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт при 25°C до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривают. Автоинъектор вмещает предварительно заполненный шприц. Автоинъектор содержит плунжер и инъекторную пружину. Плунжер взаимодействует с пробкой, и инъекторная пружина поджимает плунжер к пробке. Инъекторная пружина в первом положении обеспечивает усилие, определенное в соответствии с этапами по п. 1; обеспечивает усилие пружины в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 30 Н; имеет потенциальную энергию пружины в диапазоне от приблизительно 0,9 Дж до приблизительно 2 Дж; имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,2 Н/мм до приблизительно 0,4 Н/мм; имеет сжатую длину в диапазоне от приблизительно 50 мм до приблизительно 100 мм; имеет потенциальную энергию приблизительно на 25% выше, чем минимальная энергия пружины, требуемая для безостановочного перемещения пробки из первого положения во второе положение до того, как предварительно заполненный шприц состаривают; и обеспечивает усилие, достаточное для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 25 секунд.

**[0017]** Другой аспект настоящего патентного документа относится также к автоинъектору, содержащему состаренный шприц, предварительно заполненный фреманезумабом, пробку внутри предварительно заполненного шприца и инъекторную пружину. Инъекторная пружина обеспечивает усилие пружины достаточно большой величины для перемещения пробки на установленное расстояние.

**[0018]** Другой аспект настоящего патентного документа представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий пробку и лечебную жидкость, включающую в себя фреманезумаб; и автоинъектор, содержащий инъекторную пружину и

плунжерный шток, расположенные с возможностью перемещения пробки из первого положения во второе положение с усилием около 30 N или ниже и в течение приблизительно 19 секунд или быстрее, при этом расстояние между первым и вторым положениями соответствует одной дозе лечебной жидкости.

#### **Краткое описание чертежей**

**[0019]** Фиг. 1 - схематическое представление примерного шприца, предварительно заполненного жидкостью, в соответствии с принципами настоящего изобретения;

**[0020]** Фиг. 2 - перечень последовательностей для фреманезумаба, который может быть заправлен в предварительно заполненный шприц, показанный на фиг. 1;

**[0021]** Фиг. 3А - график, представляющий одну серию измеренных действующих усилий в зависимости от смещения приводного элемента, действующего на пробку предварительно заполненного шприца до старения;

**[0022]** Фиг. 3В - диаграмма, представляющая максимальное действующее усилие, измеренное для предварительно заполненных шприцов после различных периодов искусственного старения;

**[0023]** Фиг. 3С - график, представляющий одну серию измеренных действующих усилий в зависимости от смещения приводного элемента, действующего на пробку предварительно заполненного шприца, искусственно состаренного до 24 месяцев;

**[0024]** Фиг. 3D - диаграмма, представляющая времена инъекции, полученные экспериментально для предварительно заполненных шприцов после различных периодов естественного и искусственного старения;

**[0025]** Фиг. 4А - вертикальный вид сбоку с частичным разрезом, представляющий установочное приспособление для испытания предварительно заполненного шприца;

**[0026]** Фиг. 4В - вертикальный вид сбоку с частичным разрезом, представляющий альтернативное установочное приспособление для испытания предварительно заполненного шприца и механизма автоинъектора;

**[0027]** Фиг. 4С - вертикальный вид сбоку установочного приспособления для испытания усилий пружины в автоинъекторе;

**[0028]** Фиг. 5 - вертикальный вид сбоку прибора для измерения работоспособности предварительно заполненных шприцов и автоинъекторов для применения с установочными приспособлениями, изображенными на фиг. 4А-4С;

**[0029]** Фиг. 6 - блок-схема последовательности операций способа определения, посредством которого можно выбрать жесткость пружины для инъекторной пружины автоинъектора;

**[0030]** Фиг. 7 - схематическое изображение примерной печи, применяемой при искусственном состаривании одного или более предварительно заполненных шприцов;

**[0031]** Фиг. 8-10 - схемы различных способов испытания, которые пригодны, каждый, для реализации операции испытания способа определения, показанного на фиг. 6;

**[0032]** Фиг. 11 - блок-схема последовательности операций способа выполнения по меньшей мере операций перемещения и операций измерения способов испытания,

показанных на фиг. 8-10, с использованием испытательного оборудования, показанного на фиг. 5;

**[0033]** Фиг. 12 - блок-схема последовательности операций способа сборки для сборки автоинъектора;

**[0034]** Фиг. 13 - изображение с пространственным разделением компонентов автоинъектора для облегчения обзора;

**[0035]** Фиг. 14 - вид в разрезе автоинъектора, показанного на фиг. 13, при этом автоинъектор расположен в прединъекционной конфигурации;

**[0036]** Фиг. 15 - изображение автоинъектора, показанного на фиг. 14 в промежуточной конфигурации в ходе инъекции;

**[0037]** Фиг. 16 - изображение автоинъектора, показанного на фиг. 14, в конфигурации в конце инъекции;

**[0038]** Фиг. 17 - изображение автоинъектора, показанного на фиг. 16, с поворотом на 90°;

**[0039]** Фиг. 18 - блок-схема последовательности операций способа применения для применения автоинъектора с предварительно заполненным шприцом и выбранной инъекторной пружины; и

**[0040]** Фиг. 19 - изображение автоинъектора, приводимого в действие пользователем.

### **Подробное описание изобретения**

**[0041]** Различные варианты осуществления будут подробно описаны со ссылкой на чертежи, на которых одинаковые ссылочные позиции представляют одинаковые части и узлы на нескольких видах. Ссылки на различные варианты осуществления не ограничивают объем формулы изобретения, прилагаемой к настоящему описанию. Кроме того, никакие примеры, изложенные в настоящем описании, не предполагают ограничения, а только объясняют некоторые из многих возможных вариантов осуществления для прилагаемой формулы изобретения.

**[0042]** В целях настоящего патентного документа, союзы «или» и «и» должны означать «и/или», если не указано иначе или явно не задано иное в контексте их применения. В надлежащем случае, термины, применяемые в единственном числе, будут включать в себя множественное число и наоборот. Применение неопределенного артикля в настоящем описании означает «один или более», если не указано иначе, или если применение «один или более» явно не подходит. Предлог «или» означает «и/или», если не указано иначе. Выражения «содержать», «содержит», «содержащий», «включать в себя», «включает в себя», «включающий в себя», «имеющий», и «иметь» являются взаимозаменяемыми и не предназначены для ограничения. Термин «такой как» не предназначен для ограничения. Например, выражение «включающий в себя» должен означать «включающий в себя, но не ограничивающийся этим».

**[0043]** Все диапазоны, приведенные в настоящей заявке, включают в себя верхнее и нижнее значения диапазона, если не отмечено явным образом. Хотя в настоящей заявке

раскрываются значения при раскрытии некоторых примерных вариантов осуществления, другие варианты осуществления, находящиеся в пределах объема последующей формулы изобретения, могут содержать другие значения, отличающиеся от конкретных значений, раскрытых в настоящей заявке, или значения, которые выходят за пределы диапазонов, раскрытых в настоящей заявке.

**[0044]** Такие термины, как «по существу», или «около», при использовании со значениями или конструктивными элементами, предусматривают допустимое отклонение, которое обычно обнаруживается во время испытания и производства вследствие вариаций и нестрогих допустимых отклонений таких факторов, как материал и оборудование. Данные термины предусматривают также допустимое отклонение вариаций, обнаруживаемых в природе и внешних условиях и обусловленных такими факторами, как изменения температуры и влажности.

**[0045]** В контексте настоящего документа, термин «фреманезумаб» взаимозаменяемо применяется для обозначения антитела-антагониста против CGRP (кальцитонин-ген-связанного пептида), продуцируемого экспрессирующими векторами, имеющими регистрационные номера ATCC PTA-6867 и ATCC PTA-6866. Аминокислотные последовательности переменных областей тяжелой цепи и легкой цепи представлены как SEQ ID №№ (идентификаторы последовательностей): 1 и 2, соответственно. Аминокислотные последовательности CDR (областей, определяющих комплементарность антитела антигену) переменной области тяжелой цепи антитела G1 представлены как SEQ ID №№: 7-9 (указаны CDR-области по Кэбату и Чотия). Аминокислотные последовательности CDR-областей переменной области легкой цепи антитела G1 представлены как SEQ ID №№: 10-12. Примерные полинуклеотиды, кодирующие переменные области тяжелой и легкой цепи антитела G1 представлены как SEQ ID №: 5 и SEQ ID №: 6, соответственно. Аминокислотная последовательность полной длины тяжелой цепи антитела G1 представлена как SEQ ID №: 3. Аминокислотная последовательность полной длины легкой цепи антитела G1 представлена как SEQ ID №: 4. Примерные полинуклеотиды, кодирующие полную длину тяжелой цепи и легких цепей антитела G1 представлены как SEQ ID №: 3 и SEQ ID №: 4, соответственно. Характеристика антитела G1 описана в публикации PCT № WO 2007/054809 и WHO Drug Information (Лекарственном вестнике ВОЗ) 30(2): 280-1 (2016), которые в полном объеме включены в настоящую заявку путем отсылки.

**[0046]** Фиг. 1 представляет примерный вариант осуществления предварительно заполненного шприца 150, пригодного для вмещения лечебной жидкости 160 для инъекции. Предварительно заполненный шприц 150 включает в себя цилиндр 151, иглу 155 и пробку 157. Цилиндр 151 ограничивает внутреннее пространство 154 с размером для вмещения предварительно заданного количества жидкости 160 (например по меньшей мере одной дозы лечебной жидкости). Жидкость 160 вмещается во внутреннем пространстве 154 цилиндра 151 между пробкой 157 и иглой 155. Примером шприца, который можно использовать для предварительно заполненного шприца 150, является

2,25-мл шприц EZ-Fill, поставляемый компанией Omri (Piombino Dese, Италия). Можно использовать шприцы других типов, а также можно использовать шприцы других изготовителей.

**[0047]** Цилиндр 151 продолжается между дистальным концом 152 и открытым проксимальным концом 153. Предварительно заполненный шприц 150 имеет также наконечник 161 на дистальном конце 152. Цилиндр 151 образует проксимально обращенный уступ 151a на дистальном конце 152 внутреннего пространства 154, который продолжается между цилиндром 151 и наконечником 161.

**[0048]** Цилиндр 151 шприца выполнен с возможностью вмещения около 2,25 мл жидкости. Однако можно использовать цилиндры других размеров. Например, цилиндр 151 может иметь размеры для вмещения около 1 мл жидкости. В других вариантах осуществления, цилиндр 151 имеет размер для вмещения объема лечебной жидкости 160 в диапазоне от приблизительно 1 мл до приблизительно 3 мл, от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,5 мл или от приблизительно 2 мл до приблизительно 2,5 мл. Другие варианты осуществления предварительно заполненного шприца 150 могут вмещать другие объемы лечебной жидкости 160.

**[0049]** Кроме того, цилиндр 151 шприца имеет внутренний диаметр или другой внутренний поперечный размер около 8,65 мм. Однако, в альтернативных вариантах осуществления, цилиндр 151 может иметь внутренний диаметр в диапазоне от приблизительно 6 мм до приблизительно 10 мм или от приблизительно 8,5 мм до приблизительно 8,8 мм. Еще одни возможные варианты осуществления могут иметь внутренний диаметр за пределами приведенных диапазонов.

**[0050]** В некоторых примерах, цилиндр 151 шприца выполнен из боросиликатного стекла. В некоторых примерах, цилиндр 151 шприца выполнен из прозрачного боросиликатного стекла типа I. Например, цилиндр 151 шприца может состоять из смеси  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{B}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$  и  $\text{CaO}$ . В конкретном примере, цилиндр 151 шприца выполнен из смеси 75%  $\text{SiO}_2$ , 10,5%  $\text{B}_2\text{O}_3$ , 5%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , 7%  $\text{Na}_2\text{O}$  и 1,5%  $\text{CaO}$ . Для формирования цилиндра 151 шприца можно использовать альтернативные варианты осуществления с другими смесями данных материалов. Другие варианты осуществления могут использовать другие типы стекла или даже других материалов, кроме стекла, для формирования цилиндра 151 шприца. Например, цилиндр 151 шприца может быть выполнен из пластика. В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, цилиндр 151 шприца является цилиндром из боросиликатного стекла, поставляемого компанией Schott Corporation, Elmsford, NY. Можно использовать цилиндры 151 шприцов от других производителей.

**[0051]** Пробка 157 является аксиально перемещаемой во внутреннем пространстве 154 цилиндра 151 по пути Р перемещения, в дистальном направлении. Пробка 157 имеет основную часть, которая является по существу цилиндрической или, в ином случае, имеет форму поперечного сечения, подобную поперечному сечению внутренней поверхности 156 цилиндра 151. Пробка 157 имеет один или более гребней или ребер 158, которые

продолжаются радиально от основной части. Кроме того, пробка 157 имеет сжатое состояние и несжатое состояние, пробка 157 находится в сжатом состоянии, когда вставлена в цилиндр 151 шприца.

**[0052]** Основная часть пробки 157 имеет первую поверхность 157а зацепления, обращенную вовне предварительно заполненного шприца 150 в проксимальном направлении, и вторую поверхность 157b зацепления, обращенную к жидкости 160, содержащейся внутри цилиндра 151. Первая поверхность 157а зацепления является плоской, и конец плунжерного штока (например, 107, показанный на фиг. 14-17) упирается в поверхность 157а зацепления, при использовании. В альтернативных вариантах осуществления, первая поверхность 157а зацепления может включать в себя резьбовое отверстие (не показанное) или другую соединительную конструкцию (не показанную), и поэтому пробка 157 можно соединять вкручиванием или иным образом с концом плунжерного штока в автоинъекторе. Для перемещения пробки 157 в дистальном направлении внутри цилиндра 151 шприца, к первой поверхности 157а зацепления пробки 157 можно приложить усилие для дозирования, чтобы продвинуть пробку 157 по пути Р перемещения. Основная часть пробки 157 имеет длину около 7,7 мм. В альтернативных вариантах осуществления, пробка 157 может иметь длину в диапазоне от приблизительно 7,3 мм до приблизительно 8,1 мм или от приблизительно 7 мм до приблизительно 9 мм. Альтернативные варианты осуществления пробки 157 могут иметь длину, которая больше или короче, чем приведенные диапазоны. Кроме того, внешний диаметр основной части пробки 157, когда он находится в сжатом состоянии, составляет около 8,95 мм. В некоторых альтернативных вариантах осуществления, внешний диаметр основной части находится в диапазоне от приблизительно 8,85 мм до приблизительно 9,05 мм или от приблизительно 5,5 мм до приблизительно 9,5 мм. Альтернативные варианты осуществления могут иметь основную часть с внешним диаметром, который выходит за пределы приведенных диапазонов. Кроме того, внешний диаметр измеряется от опорной точки гребня 158 поперек основной части до опорной точки гребень 158 с противоположной стороны основной части.

**[0053]** Множество кольцевых гребней 158 контактируют с внутренней поверхностью 156 цилиндра 151 шприца. Гребни 158 создают по существу воздухонепроницаемое уплотнение по внутренней поверхности 156 цилиндра 151 шприца и удерживают лечебную жидкость 160 во внутреннем пространстве 154. Пробка 157 включает в себя четыре гребня 158. В альтернативных вариантах осуществления, пробка 157 может иметь большее или меньшее число гребней 158. Например, пробка 157 может иметь один гребень, два гребня, три гребня или больше четырех гребней. Альтернативные варианты осуществления могут также не содержать ни одного гребня, так что вся внешняя поверхность 162 между первой и второй поверхностями 157а, 157b зацепления взаимодействует с внутренней поверхностью 156 цилиндра 151 шприца. В сжатом состоянии, пробка 157 имеет внешний диаметр или поперечный размер около 8,95 мм. В альтернативных вариантах осуществления, внешний диаметр пробки 157 в сжатом

состоянии может находиться в диапазоне от приблизительно 6 мм до приблизительно 10 мм или от приблизительно 6,5 мм до приблизительно 9,5 мм. В некоторых примерах, внешний диаметр пробки 157 равен внешнему диаметру самого большого участка пробки 157 (например по меньшей мере одного из гребней 158) и по меньшей мере немного превышает внутренний диаметр или внутренний поперечный размер цилиндра 151 шприца, чтобы обеспечивать уплотнение между данными внешним и внутренним диаметрами. В несжатом состоянии по меньшей мере некоторые возможные варианты осуществления пробки 157 имеют внешний диаметр в диапазоне от приблизительно 9,25 мм до приблизительно 9,45 мм.

**[0054]** Пробка 157 сформирована из каучука, например, бромбутилкаучука, однако можно использовать другие материалы, кроме каучука или кроме бромбутилкаучука, для формирования пробки 157. Примерной рецептурой, которую можно использовать для формирования бромбутилкаучука, является рецептура 4023/50/GREY компании West Pharmaceutical Services, PA, США. Возможны другие рецептуры. В других вариантах осуществления, для формирования пробки 157 применяют материал из других типов каучука или другой материал, кроме каучука. Кроме того, пробка 157 может содержать фторполимерное покрытие на внешней поверхности 162 или содержать ламинированную внешнюю поверхность 162. В одном примере, покрытие может покрывать всю внешнюю поверхность 162 пробки 157. В альтернативном примере, покрытие может покрывать частично или всю вторую поверхность 157b зацепления, некоторые или все гребни 158, некоторые или все участки внешней поверхности 162, которая находится напротив внутренней поверхности 156 цилиндра 151 шприца, частично или всю первую поверхность 157a зацепления или упомянутые поверхности в сочетаниях. Примером фторполимерного материала, который можно использовать для покрытия пробки 157, является этилен-тетрафторэтилен этилен-тетрафторэтилен (ETFE). Преимущество покрытия пробки 157 фторполимером состоит в том, что данное покрытие препятствует абсорбции или адсорбции лечебной жидкости 160.

**[0055]** Для покрытия или ламинирования пробки 157 можно использовать и другой материал, кроме фторполимера. Примером альтернативного материала является силикон. В качестве альтернативы, пробку 157 можно покрывать или ламинировать двумя или более материалами. Например, пробка 157 может иметь фторполимерное покрытие участка его поверхности, который приходит в контакт с лечебной жидкостью 160, и покрытие из силиконового масла на участке его поверхности, который не приходит в контакт с лечебной жидкостью 160. Покрытия на пробке 157 могут выполнять функцию смазки, обеспечивать повышенную биосовместимость с лечебной жидкостью 160, предотвращать абсорбцию или адсорбцию лечебной жидкости 160 или ее составляющих или сочетать вышеперечисленные функции. В еще одних вариантах осуществления, пробка 157 не содержит никакого покрытия или ламинирования.

**[0056]** При использовании, вторая поверхность 157b зацепления пробки 157 подталкивает жидкость 160 к игле 155, чтобы вытеснить жидкость 160 из предварительно

заполненного шприца 150. Пробка 157 перемещается из первого положения D1 по пути Р перемещения во второе положение D2. В примерном варианте осуществления, первое положение D1 является положением, прилегающим к жидкости 160 до того, как выдано какое-нибудь количество дозы лечебной жидкости 160, и второе положение D2 является местоположением второй поверхности 157b зацепления по окончании подачи полной дозы лечебной жидкости 160. Во втором положении D2, пробка 157 находится в непосредственной близости от или даже касается уступа 151a цилиндра 151 шприца. В альтернативном варианте осуществления, между лечебной жидкостью 160 и пробкой 157 может быть зазор или воздушный пузырь, когда пробка 157 находится в первом положении D1, или пробка 157 может отстоять от уступа 151a цилиндра 151 шприца, когда пробка 157 находится во втором положении D2.

**[0057]** Путь Р перемещения может составлять около 29,6 мм, что иногда называется «30-мм» путем перемещения. В альтернативных вариантах осуществления, путь Р перемещения может быть в диапазоне от приблизительно 25,7 мм до приблизительно 28,2 мм, от приблизительно 25 мм до приблизительно 29 мм или от приблизительно 25 мм до приблизительно 40 мм. В некоторых вариантах осуществления, путь Р перемещения может составлять 29,6 мм. В других вариантах осуществления, длина пути Р перемещения может составлять расстояние, выходящее за пределы приведенных диапазонов. Объем лечебной жидкости 160 в предварительно заполненном шприце 150, который вмещается в предварительно заполненном шприце 150 между первым и вторым положениями D1, D2 пробки 157, составляет около 1,585 мл, что прямо соответствует внутреннему объему цилиндра 151 шприца между первым и вторым положениями D1, D2. В альтернативных вариантах осуществления, объем жидкости 160 между первым и вторым положениями D1, D2 пробки 157 находится в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл. Альтернативные варианты осуществления могут содержать отличающиеся объемы жидкости 160 между первым и вторым положениями D1, D2 пробки 157. Объем жидкости 160 может соответствовать одной полной дозе лечебной жидкости 160, нескольким дозам лечебной жидкости 160 или частичной дозе лечебной жидкости 160.

**[0058]** Усилие, прикладываемое к пробке 157 автоинъектором 140, является усилием для дозирования. Величина усилия для дозирования, необходимого для проталкивания пробки 157 в предварительно заполненном шприце 150 может варьироваться под влиянием множества факторов. Примеры таких факторов включают в себя смазку 159, геометрию и материал шприца, геометрию и материал пробки, лечебную жидкость 160 в предварительно заполненном шприце 150, требуемое время инъекции и другие силы сопротивления, которые противодействуют перемещению пробки 157. Кроме того, поскольку пробка 157 является сжимаемой, она может амортизировать какую-то часть усилия для дозирования, прикладываемого к нему плунжерным штоком автоинъектора 140. Выбранная инъекторная пружина должна будет обеспечивать достаточное усилие для преодоления данной амортизации, если амортизация становится

достаточно значительной для того, чтобы снизить рабочую характеристику автоинъектора 140.

**[0059]** По внутренней поверхности 156 цилиндра 151 может помещаться смазка 159 для облегчения перемещения пробки 157 внутри цилиндра 151. Смазка 159 помещается между внутренней поверхностью 156 цилиндра 151 и внешней поверхностью зацепления пробки 157, когда пробка 157 перемещается по пути Р перемещения. Смазка 159 ослабляет трение между внешней поверхностью зацепления пробки 157 и внутренней поверхностью 156 цилиндра 151.

**[0060]** Смазывающий материал, применяемый для формирования слоя смазки 159, является силиконовым маслом. Примером силиконового масла, которое можно применить, является полидиметилсилоксан. В альтернативных вариантах осуществления, для смазки внутренней поверхности 156 цилиндра 151 применяют другой смазывающий материал кроме силиконового масла, другое силиконовое масло кроме полидиметилсилоксана или любой другой пригодный смазывающий материал. Смазка 159 может покрывать всю внутреннюю поверхность 156 цилиндра 151 шприца, включая стенку цилиндра 151 и уступ 151а. В других примерах, смазка 159 покрывает не всю внутреннюю поверхность 156 предварительно заполненного шприца 150, например, только стенку цилиндра 151 или только те участки стенки цилиндра 151, которые продолжаются вдоль пути Р перемещения.

**[0061]** В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, слой смазки 159 имеет по существу однородную толщину вдоль пути Р перемещения. В качестве альтернативы, слой смазки 159 имеет по существу однородную толщину вдоль по существу всей длины цилиндра 151 шприца. Кроме того, в по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, слой смазки 159 имеет по существу однородную толщину вокруг внутренней окружности цилиндра 151 шприца. В других вариантах осуществления, толщина слоя смазки 159 варьируется по длине цилиндра 151 шприца или вдоль пути Р перемещения. Например, толщина смазки 159 может постепенно уменьшаться к дистальному концу 152 предварительно заполненного шприца 150, по сравнению с проксимальным концом 153 предварительно заполненного шприца 150. Как подробно описано в настоящей заявке, толщина смазки 159 может изменяться иначе, а также может поддерживаться по окружности цилиндра 151 шприца.

**[0062]** В возможных вариантах осуществления, толщина слоя смазки 159 составляет около 0,5 мкм. Возможны другие толщины. Например, слой смазки 159 может иметь толщину между приблизительно 0,1 мкм и приблизительно 1 мкм вдоль пути Р перемещения. В других примерах, слой смазки 159 может иметь толщину между приблизительно 0,1 мкм и приблизительно 0,3 мкм вдоль пути Р перемещения.

**[0063]** В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, предварительно заполненный шприц 150 включает в себя около 0,7 мг силиконового масла для формирования слоя смазки 159. В других вариантах осуществления, количество силиконового масла находится в диапазоне от приблизительно 0,4 мг до приблизительно

1,1 мг. В еще одних вариантах осуществления, количество силиконового масла находится в диапазоне от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 1,0 мг.

**[0064]** В примерном варианте осуществления, смазывающий материал, формирующий слой смазки 159, имеет вязкость около 1000 сСт при 25°C. В альтернативном варианте осуществления, смазывающий материал имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт до приблизительно 1000 сСт при 25°C, от приблизительно 100 сСт до приблизительно 1000 сСт при 25°C или ниже, чем приблизительно 1250 сСт при 25°C. В еще одних вариантах осуществления, смазывающий материал имеет вязкость, выходящую за пределы приведенных диапазонов.

**[0065]** Игла 155 располагается на дистальном конце 152 цилиндра 151 и соединена с наконечником 161. Игла 155 закреплена к наконечнику 161 клеем. В альтернативных вариантах осуществления, игла 155 соединяется с наконечником 161 с помощью втулки или другой конструкции.

**[0066]** Игла 155 продолжается между первым концом и вторым концом. Игла 155 соединяется с дистальным концом 152 цилиндра 151 шприца на или вблизи первого конца иглы 155. Второй конец иглы 155 может быть достаточно острым или заостренным, чтобы способствовать прокалыванию кожи 192 в месте 198 инъекции на пользователе 190 (смотри фиг. 19). Игла 155 ограничивает канал 155а, который сообщается по текучей среде с внутренним пространством 154 предварительно заполненного шприца 150. При использовании, жидкость 160 протекает по каналу 155а на выход из цилиндра 151 шприца. Канал 155а иглы 155 имеет внутренний диаметр или поперечный размер, который является расстоянием от одной точки на периферии до другой точки на периферии с противоположной стороны периферии. Внутренний диаметр является примером поперечного размера, когда канал 155а имеет круглое поперечное сечение. В одном примере, канал 155а имеет постоянный внутренний диаметр или поперечный размер по длине иглы 155. Однако, в других вариантах осуществления, внутренний диаметр или поперечный размер может изменяться по длине канала 155а.

**[0067]** Игла 155 является иглой из нержавеющей стали, например, иглой из нержавеющей стали марки Grade AISI 304, поставляемой компанией Chirana T. Injecta, Словакия. Кроме того, игла 155 имеет название ISO 4301-304-00-1 и обозначение X5CrNi18-9 по ISO. Для формирования иглы 155 можно применить другие материалы. Другие варианты осуществления могут использовать иглы 155 от других производителей и иглы 155, имеющие альтернативные сертификации по ISO или не имеющие никаких сертификаций.

**[0068]** Игла 155 имеет длину 19,5 мм. В альтернативных вариантах осуществления, игла 155 может иметь длину в диапазоне от приблизительно 15 мм до приблизительно 25 мм, от приблизительно 18,3 мм до приблизительно 20,7 мм или короче, чем 19,5 мм. Другие варианты осуществления могут иметь длину иглы, которая больше или короче, чем приведенные диапазоны. Кроме того, канал 155а иглы имеет внутренний диаметр или внутренний поперечный размер 0,27 мм, от приблизительно 0,15 мм до приблизительно

0,3 мм, от приблизительно 0,25 мм до приблизительно 0,29 мм, от приблизительно 0,21 мм до приблизительно 0,3 мм или меньше, чем 0,27 мм. В других вариантах осуществления, игла 155 имеет внутренний диаметр не более, чем приблизительно 0,29 мм. Другие варианты осуществления имеют внутренний диаметр, который уже или шире, чем в приведенных диапазонах.

**[0069]** Лечебная жидкость 160 может включать в себя лекарства, содержащие фармакологические или другие активные ингредиенты, биопрепараты, биоаналоги, или любую другую композицию для лечения организма. В зависимости от композиции лечебной жидкости 160 и предписанного лечения, лечебная жидкость 160 может иметь один (одну) из множества разных объемов и вязкостей. В по меньшей мере некоторых возможных вариантах осуществления, лечебная жидкость 160 имеет объем, например, около 1,585 мл. В других вариантах осуществления, объем лечебной жидкости 160 находится в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл. В других вариантах осуществления, объем лечебной жидкости 160 находится в диапазоне от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл. Еще одни варианты осуществления характеризуются другими объемами лечебной жидкости 160, заправленной в предварительно заполненном шприце 150.

**[0070]** Лечебная жидкость 160 может быть жидкой фармацевтической композицией, содержащей фреманезумаб, дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), L-гистидин, L-гистидин гидрохлорид моногидрат, полисорбат-80, сахарозу и воду для инъекции. Пример конкретной формулы лечебной жидкости 160 содержит около 225 мг фреманезумаба, около 0,204 мг дигидрата динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), около 0,815 мг L-гистидина, около 3,93 мг L-гистидина гидрохлорида моногидрата, около 0,3 мг полисорбата-80, около 99 мг сахарозы и воду для инъекции с уровнем pH около 5,5. В альтернативном варианте осуществления, лечебная жидкость 160 может быть изготовлена в лекарственной форме с номинальной концентрацией 150 мг/мл в растворе с 16 мМ гистидина, 6,6% сахарозы, 0,136 мг/мл EDTA, 1,2 мг/мл P580, при уровне pH 5,5. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере около 70% фреманезумаба в жидкой фармацевтической композиции представляет собой изоформу IgG2-B с дисульфидными связями. В некоторых вариантах осуществления любых из композиций, приведенных в настоящей заявке, около 72% молекул антител в композиции являются изоформой B с дисульфидными связями, при этом около 22% молекул антител в композиции являются изоформой IgG2-A/B, и причем около 6% молекул антител в композиции являются изоформой IgG2-A с дисульфидными связями. Другие варианты осуществления лечебной жидкости 160, включая варианты фреманезумаба, могут иметь другие рецептуры, включающие в себя другие составляющие. Кроме того, лечебная жидкость 160 может содержать лекарства, биопрепараты или биоаналоги, отличающиеся от фреманезумаба.

**[0071]** Вязкость жидкой фармацевтической композиции может быть около 8,8 сСт

при 22°C. Возможны другие вязкости. Например, лечебная жидкость 160 может иметь вязкость в диапазоне от приблизительно 4 сСт при 22°C до приблизительно 14 сСт при 22°C. В некоторых примерах, лечебная жидкость 160 имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 8 сР при 22°C до приблизительно 10 сР при 22°C. В некоторых примерах, лечебная жидкость 160 имеет вязкость ниже, чем приблизительно 10 сСт при 22°C.

**[0072]** Лечебную жидкость 160 можно применять для лечения или профилактики множества разных преходящих или хронических заболеваний, расстройств или другие болезней. Лечебную жидкость 160 можно применять для лечения или профилактики любой болезни или нарушения, связанного с активностью CGRP (кальцитонин-ген-связанного пептида) или повышенной регуляцией CGRP. В одном возможном варианте осуществления, лечебная жидкость 160 содержит биопрепарат, например, лечения эпизодический или хронических мигреней. Например, лечебная жидкость 160 может включать в себя моноклональное антитело класса иммуноглобулин G2 (IgG2). В другом примере, лечебная жидкость 160 включает в себя гуманизированное моноклональное антитело IgG2. Антитело может также экспрессироваться в клетках CHO (яичника китайского хомячка). В другом примере, лечебная жидкость 160 включает в себя белок, нейтрализующий CGRP.

**[0073]** В конкретном примере и со ссылкой на фиг. 2, лечебная жидкость 160 включает в себя антитело, содержащее VH-домен вариабельной области тяжелой цепи, который, по аминокислотной последовательности по меньшей мере на 90%, в ряде случаев, на 95%, 97%, 99% или 100% идентичен SEQ ID №: 1, и VL-домен вариабельной области легкой цепи, который, по аминокислотной последовательности по меньшей мере на 90%, в ряде случаев, на 95%, 97%, 99% или 100% идентичен SEQ ID №: 2. В некоторых примерах, лечебная жидкость 160 включает в себя антитело, продуцируемое экспрессирующими векторами с регистрационными номерами ATCC РТА-6867 и ATCC РТА-6866. В другом примере, лечебная жидкость 160 включает в себя фреманезумаб.

**[0074]** В других примерах, лечебная жидкость 160 включает в себя антитело, содержащее следующие CDR: CDR H1 согласно SEQ ID №: 3; CDR H2 согласно SEQ ID №: 4; CDR H3 согласно SEQ ID №: 5; CDR L1 согласно SEQ ID №: 6; CDR L2 согласно SEQ ID №: 7; и CDR L3 согласно SEQ ID №: 8.

**[0075]** Фреманезумаб имеет долговременное терапевтическое действие и допускает сравнительно редкое введение. В одном варианте осуществления, например, фреманезумаб можно вводить, приблизительно, один раз в месяц или реже. В другом примере, фреманезумаб можно вводить, приблизительно, один раз через каждые два месяца или реже. В другом примере, фреманезумаб можно вводить, приблизительно, один раз через каждые три месяца или реже. В другом примере, фреманезумаб можно вводить, приблизительно, один раз через каждые четыре месяца или реже. Фреманезумаб подробно описан в патенте США 8,007,794 «Antagonist Antibodies Directed Against Calcitonin Gene-Related Peptide and Methods Using the Same», который выдан 30 августа, 2011 г., раскрытие которого полностью включено в настоящую заявку путем отсылки.

**[0076]** Лечебную жидкость 160 можно также применять для лечения и профилактики других расстройств, таких как гистаминовые головные боли, посттравматические головные боли, фибромиалгия и интерстициальный цистит/синдром болезненного мочевого пузыря (ICBPS).

**[0077]** В некоторых вариантах осуществления ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности около 24 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В одном примере ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности около 2 лет, в случае хранения при 5°C. В других вариантах осуществления ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 12 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В некоторых примерах ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 18 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В некоторых примерах ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 30 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В некоторых примерах ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 36 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В некоторых примерах ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 6 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C. В некоторых примерах ожидается, что лечебная жидкость 160 имеет срок годности по меньшей мере 9 месяцев, в случае хранения при температуре от 2°C до 8°C.

**[0078]** Как выяснилось, традиционные методы моделирования времен инъекции для предварительно заполненных шприцов 150 имеют несколько недостатков. Например, некоторые особенности предварительно заполненного шприца 150 изменяются со временем, и, при прохождении достаточного времени, некоторые из изменений могут вызывать серьезные проблемы ухудшения характеристик предварительно заполненного шприца 150 и автоинъектора 140, в который устанавливают предварительно заполненный шприц 150. Многие из упомянутых изменений обычно не учитываются текущими методами моделирования времен инъекции и могут включать в себя изменениями предварительно заполненного шприца 150, которые увеличивают силы сопротивления, противодействующие перемещению пробки 157 внутри цилиндра 151 шприца.

**[0079]** Увеличение сил сопротивления может быть достаточно большим, чтобы замедлить скорость пробки 157 шприца внутри цилиндра 151 шприца, по сравнению с предварительно заполненным шприцом 150 до появления изменений. Иногда, скорость инъекции, обусловленная упомянутыми увеличенными силами сопротивления, может приводить к дискомфорту пациента. Замедленная инъекция может вызывать также нетерпение пользователя 190, который самостоятельно вводит лечебную жидкость 160, преждевременному выдергиванию иглы 155 из тела пользователя, что приводит к неполному введению жидкости 160. В еще одном варианте осуществления, движение пробки 157 может даже останавливаться, что приводит к введению только частичной дозы.

**[0080]** Сила трения и гидродинамическая сила являются примерами сил

сопротивления, которые противодействуют перемещению пробки 157 и могут негативно сказаться на усилии страгивания с места и силе трения скольжения, и, тем самым, на времени инъекции и точности дозирования. Усилие страгивания с места, равно величине усилия, требуемого для приведения пробки 157 в движение, и сила трения скольжения равна величине силы, требуемой для поддержки перемещения пробки 157. Между пробкой 157 и цилиндром 151 шприца может присутствовать трение. Перемещению пробки 157 могут противодействовать также другие виды трения. Гидродинамическая сила представляет собой силу, требуемую для проталкивания жидкости 160 по цилиндру 151 в иглу 155 и затем через иглу 155.

**[0081]** Существует несколько изменений, которые могут происходить со временем и усиливать трение между пробкой 157 и цилиндром 151 шприца. Например, смазка 159 в цилиндре 151 шприца или на пробке 157 может ухудшаться или пластифицироваться или со временем, или вследствие взаимодействия с составляющими лечебной жидкости 160. Ухудшение смазки 159 может вызывать повышение вязкости смазки 159. Ухудшение может также вызывать уменьшение толщины слоя смазки 159 на стенке 156 цилиндра со временем. Кроме того, смазка 159 является текучей средой и протекает по стенке 156 цилиндра со временем, что может вызывать изменения толщины смазки 159, приводящие к образованию зон повышенного трения вдоль пути Р перемещения пробки из-за того, что слой смазки 159 стал тонким или совсем исчез.

**[0082]** Существуют также несколько примеров изменений, которые могут повышать гидродинамические силы. Например, некоторые лечебные жидкости 160 могут изменяться со временем. Лечебная жидкость 160 может образовать агрегаты или кристаллизоваться со временем, с формированием более крупных комков, которые могут застревать в канале 155а гиподермической иглы 155. Закупорка, создаваемая данными комками, может увеличивать гидродинамическую силу, требуемую для продвижения жидкости 160 через иглу 155. В результате, сопротивление перемещению пробки 157 усиливается.

**[0083]** Если разработчик лечебных жидкостей или предварительно заполненных шприцов намерен использовать фактические, истинные мировые данные, чтобы проектировать автоинъектор или использовать для одобрения контролирующих органов, разработчик может принять решение испытать предварительно заполненный шприц, который выдержали в течение по меньшей мере его требуемого срока годности. Проблема при использовании фактических, истинных мировых данные состоит в том, что, как ожидается, многие лечебные жидкости и предварительно заполненные шприцы имеют длительный срок годности, некоторые до 24 месяцев или даже длительнее.

**[0084]** Такое длительное ожидание перед подачей заявки на одобрение контролирующих органов на лекарство, доставляемое автоинъектором, пока не истечет естественный срок годности лечебной жидкости, может значительно задерживать процесс одобрения лекарственного препарата и увеличивать время, за которое фармацевтическая компания может выпустить лечебную жидкость на рынок. В результате, потенциально

меняющие жизнь или даже жизненно необходимые лекарственные препараты задерживаются на пути к пациентам. Кроме того, эти задержки затрудняют для фармацевтической компании получение больших инвестиций, необходимых для исследования и получения успешного лекарственного препарата. Для ускорения процесса одобрения контролирующими органами, фармацевтические компании могут применять искусственное или ускоренное состаривание для воспроизведения эффектов времени. Например, фармацевтическая компания может применить математическое моделирование для аппроксимации характеристик предварительно заполненного шприца по истечении некоторого периода времени. В другом примере, фармацевтические компании нагревают предварительно заполненный шприц при установленной температуре и в течение установленного периода времени, чтобы моделировать старение. Соотношение между периодом времени нагревания предварительно заполненного шприца и реальным, неускоренным периодом времени можно определить по уравнению Аррениуса:

$$(3) K = A e^{-E_A/(RT)}$$

где «K» означает константу скорости, «T» означает абсолютную температуру (в градусах Кельвина), « $A e^{-E_A}$ » являются постоянными для данной реакции, и «R» означает универсальную газовую постоянную.

**[0085]** Как выяснилось, искусственное состаривание предварительно заполненных шприцов 150 или лечебной жидкости 160 может приводить к осложнениям во время испытания на стабильность. Например, во время испытания на стабильность с использованием искусственного состаривания обнаружилось, что сочетание предварительно заполненного шприца 150 и автоинъектора (например, автоинъектора 140, показанного на фиг. 13-17) может приводить к различным неполадкам в ходе эксплуатации, включая невозможность выполнить инъекцию в намеченное время инъекции. Дополнительно выяснилось, что искусственное состаривание предварительно заполненного шприца 150 приводит к превышающей расчетную силе сопротивления, действующей на пробку 157. Например, сила сопротивления, действующая на пробку 157 к концу хода инъекции по пути Р перемещения, была выше ожидаемой. Соответственно, инъекторная пружина 109, применяемая в стандартном устройстве автоинъектора, была не в состоянии постоянно успешно приводить в действие автоинъектор с искусственно состаренным, предварительно заполненным шприцом 150, когда срок искусственного состаривания увеличивали.

**[0086]** В частности, установлено, что нагревание предварительно заполненного шприца 150 увеличивает некоторые изменения, которые происходят со временем. Например, заставляет изменения предварительно заполненного шприца 150 происходить быстрее, чем они происходили бы за равноценное время в течение естественного старения. Например, при сравнении с предварительно заполненным шприцом 150, который естественно состаривается в неускоренном темпе в течение 24 месяцев, предварительно заполненный шприц 150, подвергаемый ускоренному состариванию посредством нагревания в течение моделируемого 24-месячного периода,

продемонстрирует изменения большей величины или даже больше типов изменений, таких как изменения толщины смазывающего слоя 159, большее снижение вязкости смазывающего материала, увеличенные вариации толщины смазывающего слоя 159, более сильное взаимодействие между лечебной жидкостью 160 и смазывающим материалом и т.п.

**[0087]** Все приведенные более значительные изменения, которые происходят во время искусственного или ускоренного состаривания, неестественно увеличивают силу трения и гидродинамическую силу по сравнению с предварительно заполненным шприцом 150, который состаривается естественным путем. Когда искусственно состаренный, предварительно заполненный шприц 150, создающий большее сопротивление перемещению пробки 157, объединяют с автоинъектором (например, автоинъектором 140, подробно описанным в настоящей заявке), могут происходить эксплуатационные неполадки, включая невозможность выполнить инъекцию лечебной жидкости 160 в намеченное время инъекции или даже остановки инъекции. Вдобавок, фармацевтическая компания должна представить данные, что автоинъектор 140 может перемещать пробку 157 для доставки полной дозы лечебной жидкости 160 в течение приемлемого периода времени и не застопориваться. Чтобы сделать возможной эффективную схему регистрации посредством обеспечения искусственного состаривания и выполнения требований к стабильности, в настоящей заявке предлагается применить автоинъектор 140. Применена инъекторная пружина 109 для автоинъектора 140, которая обеспечивает усилие пружины, достаточное для выполнения приемлемых технических требований к доставке для искусственно состаренного, предварительно заполненного шприца 150. Однако, следует отметить, что предварительно заполненные шприцы, используемые в автоинъекторах, предлагаемых на рынке, будут естественно состаренными. Кроме того, следует отметить, что необязательное увеличение усилия пружины обычно невыгодно, так как это может приводить к некоторому дискомфорту, травмированию пациента или поломке предварительно заполненного шприца.

**[0088]** Пример данной проблемы с искусственно состаренными, предварительно заполненными шприцами 150 показан на графиках, представленных на фиг. 3А-3D. Для формирования данных, представленных на фиг. 3А-3D, использовали предварительно заполненные шприцы 150 марки EZ-Fill, с объемом 2,25 мл и внутренним диаметром цилиндра около 8,65 мм, поставляемые компанией Omri, Piombino Dese, Италия, плунжер FluroTec компании West Pharmaceutical Services, PA, Exton, PA, США, в качестве пробки 157 и иглу из нержавеющей стали марки AISI 304, поставляемую компанией Chirana T. Injesta, Словакия, с внутренним диаметром около 0,27 мм и длиной около 19,5 мм в качестве иглы 155. Цилиндры 151 шприцов смазывали 0,7 мг силиконового масла с вязкостью около 1000 сСт при 25°C. Лечебная жидкость 160, заправленная в предварительно заполненные шприцы 150 в объеме около 1,585 мл, состояла из лекарственной формы фреманезумаба, изготовленной с номинальной концентрацией 150 мг/мл в растворе с 16 мМ раствора гистидина, 6,6% сахарозы, 0,136 мг/мл EDTA и 1,2

мг/мл P580, при уровне pH 5,5. Лечебная жидкость 160 имела вязкость 8,8 сСт при 22°C. Испытывали несколько несостаренных, предварительно заполненных шприцов 150. Путь Р перемещения пробки 157 в цилиндре 151, соответствующий вытеснению лечебной жидкости 160, составлял около 30 мм.

**[0089]** Фиг. 3А является графиком, представляющим зависимость усилия, действующего на пробку 157 шприца предварительно заполненного шприца до старения 150, от смещения пробки 157, когда пробку 157 перемещают с постоянной скоростью. График можно получить с использованием испытательного оборудования, описанного со ссылкой на фигуры 4А и 5. Ось у представляет усилие, действующее на пробку 157 и измеренное в Ньютонах, Н. Поскольку пробка 157 перемещают по существу с постоянной скоростью, то данное действующее усилие по существу равно силе сопротивления, которая противодействует перемещению пробки 157. Смещение равно смещению от первого (начального) положения пробки 157 в начале инъекции до второго (конечного) положения пробки 157. График на фиг. 3А показывает, что максимальная сила сопротивления во время перемещения пробки 157 составляет около 8 Н, пока смещение не достигает почти приблизительно 30 мм, что соответствует подходу и упору пробки 157 в уступ 151а в цилиндре 151 шприца.

**[0090]** Фиг. 3В является столбчатым графиком, представляющим максимальное усилие, действующее на пробку 157 предварительно заполненного шприца 150, подвергнутого ускоренному состариванию. Предварительно заполненные шприцы 150, подвергаемые ускоренному состариванию, нагревали при 40°C в течение периода времени, соответствующего моделированию требуемого естественного старения. В случае с каждым предварительно заполненным шприцом 150, на пробку 157 нажимали для вытеснения лечебной жидкости 160 с постоянной скоростью, и измеряли усилие, действующее на пробку 157. Усилие, действующее на пробку 157, является эквивалентным или соответствует силе сопротивления перемещению пробки 157. График получали с использованием испытательного оборудования, описанного со ссылкой на фигуры 4А и 5. Ось у представляет максимальное усилие, действующее на пробку 157 шприца в Ньютонах, когда пробку перемещают для доставки дозы лечебной жидкости 160 с постоянной скоростью. Ось х представляет срок моделируемого старения предварительно заполненного шприца 150 после того, как его подвергают ускоренному старению. Первый столбик показывает максимальное действующее усилие до ускоренного старения. Второй столбик показывает максимальное действующее усилие для предварительно заполненного шприца 150, который имеет срок моделируемого старения 3 месяца (Т3). Третий столбик показывает максимальное действующее усилие для предварительно заполненного шприца 150, который имеет срок моделируемого старения 6 месяцев (Т6). Четвертый столбик показывает максимальное действующее усилие для предварительно заполненного шприца 150, который имеет срок моделируемого старения 9 месяцев (Т9). Пятый столбик показывает максимальное действующее усилие для предварительно заполненного шприца 150, который имеет срок

моделируемого старения 14 месяцев (T14). Шестой столбик показывает максимальное действующее усилие для предварительно заполненного шприца 150, который имеет срок моделируемого старения 24 месяца (T24).

**[0091]** Как можно видеть, максимальное усилие, измеренное при перемещении пробки 157 во время испытания, постепенно возрастает до приблизительно 14 Н, что намного больше, чем 8 Н, измеренных для предварительно заполненного шприца 150 до состаривания. Каждый столбик на графике представляет группу предварительно заполненных шприцов 150, испытанных для каждого срока моделируемого состаривания, и показывает диапазон измеренных действующих усилий для группы от измеренного наибольшего максимального действующего усилия до измеренного наименьшего максимального действующего усилия для группы. Каждый столбик содержит также прямоугольник, представляющий две средних квартили или средние 50% измеренных действующих усилий.

**[0092]** Фиг. 3С является графиком, представляющим зависимость усилия, действующего на пробку 157 шприца предварительно заполненного шприца 150, имеющего срок моделируемого старения 24 месяцев, от смещения пробки 157. Предварительно заполненные шприцы 150, подвергаемые ускоренному состариванию, нагревали при 40°C в течение периода времени, соответствующего моделированию требуемого естественного старения. В случае с каждым предварительно заполненным шприцом 150, нажимали на пробку 157 для вытеснения лечебной жидкости 160 с постоянной скоростью, и измеряли усилие, действующее на пробку 157. Усилие, действующее на пробку 157, является эквивалентным или соответствует силе сопротивления перемещению пробки 157. Ось у представляет усилие, действующее на пробку 157 шприца в Ньютонах, Н. График получали с использованием испытательного оборудования, описанного со ссылкой на фигуры 4А и 5. Поскольку пробка 157 перемещается по существу с постоянной скоростью, данное действующее усилие по существу равно силе сопротивления, которая действует против перемещения пробки 157. Смещение является смещением из первого положения пробки 157 в начале инъекции и конечным положением пробки 157. График на фиг. 3С показывает, что максимальная сила сопротивления во время перемещения пробки 157 составляет около 14 Н, пока смещение не достигает почти 30 мм, что соответствует подходу и упору пробки 157 в уступ 151а в цилиндр 151 шприца.

**[0093]** Как можно видеть на фиг. 3В и 3С, пиковое или максимальное усилие, требуемое для перемещения пробки 157 на расстояние 30 мм, для предварительно заполненного шприца 150, который имел срок моделируемого или ускоренного старения 24 месяца, находилось в диапазоне от приблизительно 13 Н до приблизительно 14 Н. Пиковое усилие для ускоренно состаренного, предварительно заполненного шприца 150 резко контрастирует с пиковым усилием всего от 8 Н до 9 Н, требуемым для перемещения пробки 157 естественно состаренного, предварительно заполненного шприца 150, как показано на фиг. 3А. Приведенные графики показывают значительное возрастание усилия,

требуемого для перемещения пробки 157 в искусственно состаренном, предварительно заполненном шприце 150, использованном при испытании, по сравнению с естественно состаренным, предварительно заполненным шприцом 150.

**[0094]** Фиг. 3D является столбчатым графиком, представляющим время инъекции или время, затрачиваемое на перемещение пробки 157 из первого положения D1 во второе положение D2 в предварительно заполненных шприцах 150, прошедших естественное старение, и предварительно заполненных шприцах 150, подвергнутых ускоренное состаривание. Ось y представляет время инъекции в секундах, и ось x представляет срок старения предварительно заполненного шприца 150. Данные для естественно состаренных, предварительно заполненных шприцов 150 показаны столбиками без штриховки, и данные для ускоренно состаренных, предварительно заполненных шприцов 150 показаны столбиками со штриховкой. Для формирования данных, приведенных на фиг. 3D, автоинъектор 140 с предварительно заполненным шприцом 150 установили в установочное приспособление, которое фиксировало автоинъектор 140 вертикально, с направленной вниз иглой 155. Под автоинъектором 140 располагали контейнер для сбора жидкости 160, когда ее дозировали. Автоинъектор 140 приводили в действие. Секундомер включали вручную одновременно с приведением в действие автоинъектора 140 и останавливали, как только лечебная жидкость 160 прекращала вытекать из иглы 155. Применяли цифровой секундомер, имеющий точность в пределах 1/100 секунды. Восемь образцов естественно состаренных, предварительно заполненных шприцов 150 испытывали по истечении нуля месяцев, 1 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 13 месяцев, 19 месяцев и 24 месяцев. Четыре образца ускоренно состаренных, предварительно заполненных шприцов 150 испытывали по истечении 12 месяцев, 24 месяцев и 48 месяцев. Каждый столбик на графике представляет группу предварительно заполненных шприцов 150, испытанных по истечении срока естественного старения или срока моделируемого старения, как отмечено на графике, и показывает диапазон времени инъекции для каждой группы от наибольшего времени инъекции до кратчайшего времени инъекции. Каждый столбик содержит также прямоугольник, представляющий две средние квартили или средние 50% времен инъекции.

**[0095]** После 12 месяцев, естественно состаренные, предварительно заполненные шприцы 150 имели время инъекции в диапазоне от приблизительно 18,6 с до приблизительно 20,8 с, а ускоренно состаренные, предварительно заполненные шприцы 150 имели время инъекции в диапазоне от приблизительно 16,4 с до приблизительно 39,3 с. После 24 месяцев, естественно состаренные, предварительно заполненные шприцы 150 имели время инъекции в диапазоне от приблизительно 18 с до приблизительно 21 с, а ускоренно состаренные, предварительно заполненные шприцы 150 имели время инъекции в диапазоне от приблизительно 19,4 с до приблизительно 46,3 с. Как можно видеть, время доставки для естественно состаренного, предварительно заполненного шприца 150 остается относительно неизменным на протяжении срока хранения предварительно заполненного шприца 150. Время доставки для искусственно состаренного,

предварительно заполненного шприца 150 является сравнимым со временем доставки для естественно состаренного, предварительно заполненного шприца 150, пока срок хранения предварительно заполненного шприца 150 не составляет около 9 месяцев. После этого срока хранения, время доставки полной дозы искусственно состаренными, предварительно заполненными шприцами 150 начинает быстро увеличиваться. После 24 месяцев моделируемого состаривания, время доставки может достигать более, чем 45 секунд, что превышает целевое время доставки.

**[0096]** Вышеописанные испытания и результаты показывают, что искусственное состаривание предварительно заполненного шприца 150 может приводить к повышению усилия, требуемого для выполнения инъекции. В некоторых случаях, искусственное состаривание предварительно заполненного шприца 150 может приводить к повышению усилия, требуемого для выполнения инъекции в течение требуемого или установленного периода времени (например, от приблизительно 5 секунд до приблизительно 19 секунд).

**[0097]** Для решения проблемы данных эксплуатационных неполадок, автоинъектор 140 можно изготавливать с инъекторной пружиной 109, которая является достаточно мощной для работы с повышенными усилиями при вытеснении, действующими на пробку 157 искусственно состаренного, предварительно заполненного шприца 150. То есть, инъекторная пружина 109 может нуждаться в достаточно высокой жесткости К пружины и большом сжатии для преодоления повышенной силы сопротивления, развиваемой искусственно состаренным, предварительно заполненным шприц 150, особенно, в конце инъекции, когда пробка 157 подходит к второму положению D2, и сила сопротивления значительно больше, чем сила сопротивления в начале инъекции, как можно видеть на фиг. 3В. Однако, повышение усилие инъекторной пружины 109 может приводить к дискомфорту или даже травмированию пациента. Это может также приводить к поломке шприца 150. Соответственно, применение инъекторной пружины 109, имеющей мощность выше, чем необходимо, не желательно.

**[0098]** Нижеописанные испытания можно использовать при определении подходящих параметров пружины для инъекторной пружины 109 автоинъектора 140, применяемого для инъекции лечебной жидкости 160 из искусственно состаренного, предварительно заполненного шприца 150. Например, испытания могут определять усилие для дозирования, которое является достаточно сильным для полного смещения пробки 157 шприца по всему пути Р перемещения в течение предварительно заданного времени. Искусственно состаренный, предварительно заполненный шприц 150, применяемый при данных испытаниях, составляет контрольный, предварительно заполненный шприц 150, содержащий контрольный цилиндр 151, контрольную пробку 157 и контрольную иглу 155. Предварительно заполненный шприц 150, который фактически применяется в автоинъекторе 140 для доставки лечебной жидкости 160 в пациента, является рабочим, предварительно заполненным шприцом 150, содержащим рабочий цилиндр 151, рабочую пробку 157 и рабочую иглу 155. Контрольный предварительно заполненный шприц 150 по существу аналогичен рабочему,

предварительно заполненному шприцу 150. Для обеспечения надлежащих характеристик рабочих, предварительно заполненных шприцов 150, контрольные, предварительно заполненные шприцы 150 и рабочие, предварительно заполненные шприцы 150 имеют по существу одинаковые размеры и изготовлены из одних и тех же материалов или материалов, которые обеспечивают одинаковые характеристики работоспособности. В альтернативном варианте осуществления, контрольные предварительно заполненные шприцы 150 и рабочие, предварительно заполненные шприцы 150 могут иметь разные параметры. Например, контрольный, предварительно заполненный шприц 150 может иметь параметры, которые обеспечивают более высокую силу сопротивления перемещению пробки 157, и это гарантирует, что спроектированная инъекторная пружина 109 все еще будет обеспечивать подходящую величину усилия для дозирования во всем диапазоне сжатия пружины, чтобы автоинъектор 140 вводил полную дозу лечебной жидкости 160 в течение установленного времени.

**[0099]** Фиг. 4А и 4В показывают установочное приспособление для испытания предварительно заполненных шприцов 150 с целью определения инъекторной пружины 109, имеющей достаточное усилие, чтобы удовлетворить критериям качества для получения одобрения контролирующих органов в отношении предварительно заполненных шприцов 150 и автоинъекторов 140. Фиг. 4А изображает установочное приспособление 315 для размещения предварительно заполненного шприца 150, а также поясняет принципы испытания. Установочное приспособление 315 включает в себя опорную раму 316 для шприца, имеющую нижнюю опору 316а, боковые опоры 316b и верхнюю плиту 316с. Опорная рама 316 для шприца имеет достаточную толщину и жесткость и поэтому не изгибается или не сжимается под действием усилий, применяемых в ходе испытания. Верхняя плита 316с ограничивает отверстие 316d, которое является достаточно большим для того, чтобы цилиндр 151 шприца проходил через отверстие 316d, но не настолько большим, чтобы через отверстие 316d проходил фланец 158 шприца на проксимальном конце 153 предварительно заполненного шприца 150. Таким образом, предварительно заполненный шприц 150 закрепляется верхней плитой 316с, при этом игла 155 направлена вниз. Приводной стержень 314 совмещается с первой поверхностью 157а зацепления пробки 157 шприца и имеет конец, который зацепляет данную поверхность. Второй, противоположный конец приводного стержня 314 соединен с испытательным оборудованием, выполненным с возможностью перемещения приводного стержня 314 по существу с постоянной скоростью. Приводной стержень 314 прикреплен также к измерительному оборудованию, например, датчику 315 нагрузки (смотри, например, фиг. 5), который установлен для измерения усилия, прикладываемого к приводному стержню 314, когда он перемещается.

**[00100]** Игла 155 располагается внутри или выше сборного контейнера 318 для сбора лечебной жидкости 160, когда она вытесняется из предварительно заполненного шприца 150. Сбор лечебной жидкости 160 допускает сравнение количества жидкости 160, заправленной в предварительно заполненном шприце 150, до испытания с количеством

жидкости 160, вытесненной из предварительно заполненного шприца 150 после испытания, чтобы обеспечивать вытеснение полной дозы во время испытания. В качестве альтернативы, наконечник 161 иглы 155 можно вставлять в вещество, чтобы моделировать инъекцию в пациента. Вставка наконечника 161 иглы 155 в вещество позволяет испытательному устройству включать сопротивление течению в свои измерения общего сопротивления, действующего против перемещения пробки 157 шприца. Примеры вещества, которое может моделировать инъекцию, включают в себя трупную ткань, ткань животного, например, свиньи, и синтетическую ткань.

**[00101]** Во время испытания, приводной стержень 314 продвигают или вжимают с упором в пробку 157, чтобы продвигать пробку 157 с постоянной скоростью и на установленное расстояние. В по меньшей мере некоторых возможных вариантах осуществления, установленное расстояние соответствует расстоянию, на которое пробка 157 перемещается из первого положения D1 во второе положение D2, чтобы доставить полную дозу лечебной жидкости 160. Скорость, с которой приводной стержень 314 продвигают вниз, выбирают, чтобы моделировать требуемое время для инъекции предварительно заполненным шприцом 150 в автоинъекторе 140. В некоторых вариантах осуществления, приводной стержень 314 выдвигается из первого положения D1 во второе положение D2 за время в диапазоне от приблизительно 5 с до приблизительно 12 с.

**[00102]** Когда приводной стержень 314 продвигают с упором в пробку 157 шприца, датчик 315 нагрузки измеряет усилие, прикладываемое к приводному стержню 314, и измеряется относительное положение приводного стержня 314. Смещение приводного стержня 314 будет по существу равным смещению пробки 157 шприца. Результаты измерений усилия и смещение приводного стержня 314 в момент каждого измерения усилия записываются.

**[00103]** Во время испытания, усилие, действующее на приводной стержень 314 для продвижения или вдавливания пробки 157 шприца, является действующим усилием  $F_e$ . Усилия, которые противодействуют перемещению пробки 157 из-за трения, гидродинамических характеристик, и любое усилие, которое противодействует перемещению пробки 157, является силой сопротивления  $F_r$ . Поскольку пробка 157 перемещается с по существу постоянной скоростью во время испытания, то действующее усилие будет по существу равным силе сопротивления. Действующее усилие может изменяться во время продвижения пробки 157 вследствие изменения силы сопротивления, противодействующей перемещению пробки 157.

**[00104]** Фиг. 4В показывает альтернативное установочное приспособление 319 для испытания предварительно заполненных шприцов 150 в сочетании с автоинъектором 140. Данный вариант осуществления по существу аналогичен установочному приспособлению на фиг. 4А и включает в себя опорную раму 316 для шприца, которая удерживает предварительно заполненный шприц 150. Кроме того, зажим 317 закреплен на верхней плите 316с опорной рамы 316 для шприца и включает в себя первую и вторую противоположные зажимные губки 317а, 317б. Каждая из первой и второй зажимных

губок 317а, 317б образует противоположные контуры, такие как полукруглые вырезы, которые выполнены по форме для вмещения и надежной фиксации участка автоинъектора 140, когда зажимные губки 317а, 317б сомкнуты. При использовании, с автоинъектора 140 снимают инъекторную пружину 109, и его закрепляют в зажиме 317 и располагают так, чтобы плунжерный шток 107 из автоинъектора 140 был выровнен по оси с цилиндром 151 шприца. Плунжерный шток 107 вставляют в цилиндр 151 шприца так, чтобы конец плунжерного штока 107 автоинъектора 140 зацеплял первую поверхность 157а зацепления пробки 157.

**[00105]** Как подробно описано в настоящей заявке, автоинъектор 140 включает в себя подузел, который перемещается в ответ на разжатие инъекторной пружины 109. Подузел будет включать в себя конструкцию для выдвигания плунжерного штока 107. Подузел может включать в себя также дополнительные подвижные конструкции и вспомогательные пружинные механизмы, которые также перемещаются или приводятся в движение инъекторной пружиной 109, когда она разжимается. В примерных вариантах осуществления, автоинъектор 140 целиком, за исключением инъекторной пружины 109, можно закреплять в зажиме 317, с обеспечением доступа для вставки приводного стержня 314 в автоинъектор 140 таким образом, чтобы он мог зацеплять и перемещать плунжерный шток 107 и другие компоненты автоинъектора, которые срабатывают в ответ на перемещение плунжерного штока 107. В качестве альтернативы, подузел можно снимать с автоинъектора 140 или иначе выводить наружу и закреплять в зажиме 317, без компонентов автоинъектора 140, которые не приводятся в действие инъекторной пружиной 109.

**[00106]** Приводной стержень 314, соединенный с испытательным оборудованием, зацепляет и перемещает плунжерный шток 107 с постоянной скоростью на установленное расстояние. В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, установленное расстояние соответствует расстоянию, на которое пробка 157 перемещается из первого положения D1 во второе положение D2, чтобы доставить полную дозу лечебной жидкости 160. Действующие усилия, действующие на приводной стержень 314, и смещение приводного стержня 314 записываются. В данной испытательной установке, измеряемое действующее усилие может соответствовать суммарной силе сопротивления, включающему в себя трение в предварительно заполненном шприце 150, гидродинамические силы, трение в подузле, любое усилие, требуемое для сжатия вспомогательной пружины в подузле и любую другую силу сопротивления, которая противодействует перемещению пробки 157 и перемещению подузла.

**[00107]** Фиг. 4С показывает установочное приспособление 320 для испытания автоинъектора 140 с целью определения усилия пружины для инъекторной пружины 109. Моделировать работу автоинъектора 140 и измерять усилие для дозирования плунжерного штока 107 обычно принято, когда инъекторная пружина 109 разжимается. Проверку надлежащей работы автоинъектора 140 после того, как инъекторная пружина 109 выбрана, рекомендуется выполнять, как подробно описано в настоящей заявке.

**[00108]** Установочное приспособление 320 включает в себя основание 321, которое можно закреплять к стенду 324 для обеспечения устойчивости в ходе испытания. Основание 321 закрепляют к стенду 324 с помощью болтов 326а, 326б. Трубка 327 продолжается вверх от основания 321 и ограничивает полость 323, которая выполнена в размер для вмещения автоинъектора 140. Длина полости 323 приблизительно равна длине корпуса 102 автоинъектора 140, хотя, в различных вариантах осуществления, она может быть больше или короче. Форма и площадь поперечного сечения полости 323 имеют размер для обеспечения возможности вставки автоинъектора 140 в полость 323, но, при этом, надежной фиксации автоинъектора 140, без закручивания или шатания. Колпачок 322 закрепляют на верхнем конце трубки 327, чтобы закрывать и закреплять автоинъектор 140 внутри полости 323. Колпачок 322 ограничивает отверстие 325, которое выровнено по оси с полостью 323 и выполнен в размер для вмещения приводного стержня 314.

**[00109]** Как подробно изложено в настоящей заявке, автоинъектор 140 имеет корпус 102 и защитную втулку 103, которая вдвигается в корпус 102 (смотри, например, фиг. 13-17). Вдвигание защитной втулки 103 в корпус 102 взводит автоинъектор 140 таким образом, что внутренний плунжерный шток 107 может перемещаться. Для испытания автоинъектора 140 в установочном приспособлении 320, предварительно заполненный шприц 150 снимают с автоинъектора 140, так что плунжерный шток 107 открывается. Затем автоинъектор 140 вставляют в полость 323 и ориентируют так, что защитная втулка 103 направлена вверх и продолжается из верха трубки 327. На конец трубки 327 устанавливают колпачок 322. Затем приводной стержень 314 вставляют через отверстие 325 и в автоинъектор 140 таким образом, чтобы конец приводного стержня 314 пришел в контакт с концом плунжерного штока 107. Второй противоположный конец приводного стержня 314 соединяют с испытательным оборудованием, выполненным с возможностью перемещения приводного стержня 314 по существу с постоянной скоростью. Приводной стержень 314 присоединяют также к измерительному оборудованию, например, датчику 315 нагрузки (смотри, например, фиг. 5), который предназначен для измерения усилия, прикладываемого к приводному стержню 314, когда он перемещается.

**[00110]** Затем на колпачок 322 нажимают, пока защитная втулка 103 не вдвигается телескопически в корпус 102, что взводит автоинъектор 140 и предоставляет возможность инъекторной пружине 109 разжиматься и плунжерному штоку 107 перемещаться. Колпачок 322 закрепляется на конце трубки 327 таким образом, что он остается на месте. Для закрепления колпачка 322 на месте можно использовать любой пригодный механизм. Например, колпачок 322 можно навинчивать на конец трубки 327. В качестве альтернативы, трубка 327 может включать в себя клавишу, которая выступает со стороны установочного приспособления 320, и колпачок 322 может включать в себя L-образный паз, которая вмещает клавишу и фиксирует колпачок 322 на месте. Способы и испытательные установки, раскрытые в настоящей заявке можно использовать также для испытания альтернативных вариантов осуществления пружинных автоинъекторов.

**[00111]** В начале испытания, инъекторную пружину 109 сжимают, и плунжерный шток 107 располагается в положении, которое соответствует нахождению пробки 157 в его первом положении. Затем приводной стержень 314 поднимают с постоянной скоростью и на установленное расстояние. В по меньшей мере некоторых возможных вариантах осуществления, установленное расстояние соответствует перемещению пробки 157 из первого положения D1 во второе положение D2, чтобы доставлять полную дозу лечебной жидкости 160. Например, приводной стержень 314 можно поднимать на приблизительно 30 мм. Кроме того, скорость, с которой поднимают приводной стержень 314, выбирают, чтобы моделировать требуемое время для инъекции предварительно заполненным шприцом 150 внутри автоинъектора 140. Когда приводной стержень 314 поднимают, и плунжерный шток 107 выдвигается, датчик 315 нагрузки измеряет усилие, прикладываемое к приводному стержню 314, и относительное положение приводного стержня 314. Смещение приводного стержня 314 по существу равняется смещению пробки 157 шприца. Результаты измерения усилия и смещение приводного стержня 314 в момент каждого измерения усилия записываются, чтобы сформировать профиль усилия для дозирования. Такие измерения усилий можно применять для проверки того, что инъекторная пружина 109 вынуждает плунжерный шток 107 прикладывать требуемое усилие для дозирования, когда он продвигается между положениями, соответствующими первому и второму положениям D1, D2 пробки 157.

**[00112]** Хотя установочное приспособление 320 показано закрепляющим автоинъектор 140, содержащий выдвигающую втулку 103 для взвода автоинъектора 140 и отпускания плунжерного штока 107 для перемещения, данное приспособление можно применить для закрепления и взвода автоинъекторов 140, содержащих альтернативные механизмы, такие как нажимные кнопки, переключатели, рычаги и ползунковые переключатели.

**[00113]** Фиг. 5 представляет установочное приспособление 315, показанное на фиг. 4А в испытательной установке для приведения в действие приводного стержня 314 и измерения характеристик предварительно заполненного шприца 150. В данной установке, универсальная испытательная машина 310 содержит траверсу 312, которая перемещается вверх и вниз и может быть перемещаемой с постоянной и установленной скоростью. Установочное приспособление 316 закреплено в универсальной испытательной машине 310 и установлено так, чтобы приводной стержень 314 был выровнен по оси с траверсой 312. Датчик 315 нагрузки располагается между приводным стержнем 314 и траверсой 312 и измеряет усилие, прикладываемое к приводному стержню 314, когда траверса 312 перемещается вниз или иначе продвигается в направлении пробки 157. Кроме того, измерительное устройство для измерения смещения траверсы 312 или приводного стержня 314 установлено и выполнено с возможностью измерения перемещения траверсы 312. Как отмечено в настоящей заявке, линейное перемещение траверсы 312 и приводного стержня 314 будет по существу равным линейному перемещению пробки 157 шприца. Хотя показано, что с универсальной испытательной машиной 310 применяется

установочное приспособление 316, следует понимать, что установочное приспособление 319, представленное на фиг. 4В, и установочное приспособление 320, представленное на фиг. 4С, можно применять с универсальной испытательной машиной 310 и приводным стержнем 314 по существу аналогичным образом.

**[00114]** Датчик 315 нагрузки, измерительное устройство и универсальная испытательная машина 310 работают с управлением от программируемого контроллера 311, например, компьютера, который управляет перемещением траверсы 312 и записывает выходной сигнал датчика 315 нагрузки и прибора для измерения расстояния. Результаты измерения из датчика 315 нагрузки и измерительного устройства синхронизируются, чтобы записанное действующее усилие находилось в связи со смещением приводного стержня 314/пробки 157 в момент времени, когда выполняется измерение усилия. Результаты измерений усилий и смещений формируют профиль действующих усилий, связывающий измеренное усилие со смещением приводного стержня 314 и пробки 157. Эти данные можно использовать для формирования графиков и диаграмм, подобных тем, которые показаны на фиг. 3А-3С. Контроллер 311 на базе компьютера может также записывать временные интервалы для каждого выполненного измерения и суммарное время, которое затрачивается на полное смещение пробки 157 для доставки полной дозы лечебной жидкости 160.

**[00115]** Датчик 315 нагрузки может быть прибором или датчиком любого типа, который измеряет усилие, например, тензометрическим датчиком или пьезоэлектрическим датчиком. Измерительное устройство может быть прибором любого типа для измерения расстояния, включая световой, лазерный и магнитный измерительные приборы. Измерительное устройство может также действовать так, что электродвигатель, приводящий в движение траверсу 312, является шаговым двигателем, и расстояние определяется по числу шагов во время вращения якоря электродвигателя. Примерной универсальной испытательной машиной 310, которую можно применять, является тензометр MultiTest 2.5-I, выпускаемый компанией Mecmesin, Великобритания. Примерный датчик 315 нагрузки может быть на 25 Н или 200 Н. Примерным управляющим программным обеспечением может быть Emperor v1.18. Можно использовать другие универсальные машины, которые можно применить для измерения усилия и смещения. При использовании, и как изложено в настоящей заявке, программируемый контроллер 311 управляет универсальной испытательной машиной 310 для перемещения траверсы 312 с по существу постоянной скоростью. Альтернативные варианты осуществления могут придавать ускорение или замедление перемещению траверсы 312. В альтернативной испытательной установке, с универсальной испытательной машиной 310 можно применять установочное приспособление 320, закрепляющее как предварительно заполненный шприц 150, так и автоинъектор 140.

**[00116]** Для автоинъектора 140 желательно выбрать инъекторную пружину 109, которая развивает достаточное усилие, чтобы прикладывать усилие для дозирования к пробке 157, а также приводить в действие связанные подузлы в автоинъекторе 140 в

течение установленного времени, например, около 19 секунд, когда предварительно заполненный шприц 150 подвергнут ускоренному старению, чтобы технические характеристики пружины 109 можно было использовать для процесса одобрения контролирующими органами. Для сочетания серийного автоинъектора 140 и предварительно заполненного шприца 150 желательнее также подобрать пружину 109, которая не является слишком мощной и не подает лечебную жидкость 160 слишком быстро, в частности, потому, что эффекты естественного старения не настолько значительны, как при искусственном старении. Усилие для дозирования составляет такую часть усилия пружины, которая прикладывается к пробке 157 во время срабатывания автоинъектора 140, и остальная часть усилия пружины приводит в действие любой подузел, который также имеет привод от инъекторной пружины 109.

**[00117]** Фиг. 6-11 представляют различные способы для определения инъекторной пружины 109, содержащей достаточно потенциальной энергии, чтобы: (i) перемещать пробку 157 шприца на требуемое расстояние по пути Р перемещения, в течение установленного времени; (ii) содержать достаточно потенциальной энергии, чтобы поддерживать перемещение с относительно постоянной скоростью, когда пробка 157 подходит ко второму положению D2, чтобы не допускать остановки пробки 157; и (iii) приводить в действие другие компоненты в автоинъекторе 140, кроме плунжерного штока 107, которые также имеют привод от инъекторной пружины 109. Примеры компонентов в автоинъекторе 140, которые имеют привод от инъекторной пружины 109, включают в себя плунжерный шток 107, фиксирующий стержень 106 и фиксирующая втулка 108, которых пружина 109 удерживает в дистальном положении, преодолевая поджимное действие пружины 110 защитной втулки. В еще одних альтернативных вариантах осуществления, единственной конструкцией, перемещаемой при разжатии инъекторной пружины 109, является собственно пробка 157 шприца. Часть усилия шприца, которое прикладывается к пробке 157 через плунжерный шток 107, является усилием для дозирования. Остальная часть усилия пружины, которая применяется для приведения в действие других механизмов в автоинъекторе 140, кроме плунжерного штока 107, является усилием срабатывания.

**[00118]** Фиг. 6 блок-схема последовательности операций способа 200 определения, какие параметры могут быть выбраны для инъекторной пружины 109 автоинъектора 140. Примеры параметров для инъекторной пружины 109 включают в себя жесткость пружины, длину несжатой пружины и длину сжатой пружины. Способ 200 определения включает в себя операцию 202 состаривания, операцию 204 испытания и операцию 206 выбора. Способ 200 определения, при желании, может включать в себя вторую операцию 208 выбора.

**[00119]** В ходе операции 202 состаривания, один или более предварительно заполненных шприцов 150, таких как предварительно заполненные шприцы 150, показанные на фиг. 1, могут быть подвергнуты состариванию в течение по меньшей мере времени моделируемого старения, который по меньшей мере равен требуемому сроку

годности лечебной жидкости 160 и предварительно заполненного шприца 150. Как показано на фиг. 7, в некоторых вариантах осуществления, предварительно заполненные шприцы 150 или лечебную жидкость 160 искусственно состаривают с использованием источника тепла. Например, один или более шприцов 150, предварительно заполненных лечебной жидкостью 160, можно поместить во внутреннем пространстве 182 печи 180. В некоторых вариантах осуществления, влажность в процессе искусственного старения не регулируется. В других вариантах осуществления, влажность в процессе искусственного старения регулируется.

**[00120]** Для ускорения старения предварительно заполненного шприца 150, один или более предварительно заполненных шприцов 150 выдерживают в печи 180 при предварительно заданной температуре. Чем выше температура, тем быстрее предварительно заполненные шприцы 150 стареют до срока моделируемого старения. В некоторых вариантах осуществления, предварительно заполненные шприцы 150 прогревают при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C. Например, предварительно заполненные шприцы 150 можно прогревать при температурах около 5°C, около 25°C или около 40°C. Каждый из наборов 170 образцов выдерживают при предварительно заданной температуре в течение отличающегося периода времени (например, нескольких минут, суток, недель, месяцев, лет). Температура и промежуток времени нагревания предварительно заполненных шприцов 150 можно определять по уравнению Аррениуса (1). Число предварительно заполненных шприцов 150, которые прогревают для ускорения старения, зависит от числа образцов, подлежащих испытанию для выбора инъекторной пружины 109. Чем больше испытываемых образцов, тем больше данных будет получено для выбора пружины 109. Кроме того, наборы предварительно заполненных шприцов 150 могут прогреваться при разных температурах или испытываться в течение разных промежутков времени. Нагревание разных наборов предварительно заполненных шприцов 150 описанным образом позволяет использовать данные, моделирующие разные сроки хранения и разные условия, в процессе выбора пружины 109.

**[00121]** В ходе операции 204 испытания, одно или более силовых испытаний могут выполняться с состаренными, предварительно заполненными шприцами 150 с использованием любых подходящих методов испытаний, включая методы испытаний, подробно описанные в настоящей заявке (смотри, например, фиг. 4А, 4В и 5). В общем, испытание или испытания включают в себя измерение одного или более действующих усилий  $F_e$ , прикладываемых к пробке 157 каждого предварительно заполненного шприца 150, когда он перемещается из первого положения D1 во второе положение D2, и когда дозируется лечебная жидкость 160. Результаты измерений действующих усилий связывают с соответствующим положением (т.е. смещением) пробки 157 по пути Р перемещения.

**[00122]** В некоторых вариантах осуществления, действующее усилие измеряется для перемещения только пробки 157 предварительно заполненного шприца 150 (смотри,

например, фиг. 4А и 5). В других примерах, действующее усилие измеряется для перемещения пробки 157 посредством плунжерного штока, одновременно приводящего в действие другие компоненты автоинъектора, которые имеют привод от инъекторной пружины (смотри, например, фиг. 4В и 5).

**[00123]** В ходе операции 206 выбора, измеренные действующие усилия анализируются для определения инъекторной пружины 109, которая содержит достаточно энергии для приложения усилия достаточной величины, и которая также имеет подходящие параметры для работы в автоинъекторе. Усилие пружины определяется по закону Гука:

$$(4) F_{\text{spring}}=K(l_0-x)$$

где  $F_{\text{spring}}$  является усилием пружины, « $K$ » является жесткостью пружины для конкретной инъекторной пружины,  $l_0$  означает длину несжатой пружины, и  $x$  означает текущую длину пружины.

**[00124]** В последующем, выражение сжатие пружины или степень сжатия пружины в установленном состоянии применяется для обозначения разности между несжатой длиной пружины и длиной пружины в упомянутом установленном состоянии. По меньшей мере в некотором варианте осуществления, например, в автоинъекторе 140, между плунжерным штоком 107 и пробкой 157 имеется зазор в начале срабатывания. В начале срабатывания, инъекторная пружина 109 должна немного разжаться, чтобы ввести плунжерный шток 107 в контакт с пробкой 157. В данных вариантах осуществления, пружина в начале срабатывания, т.е. до приведения в действие автоинъектора 140, имеет длину короче, чем начальная длина  $l_i$  пружины, когда плунжерный шток 107 упирается в пробку 157 и начинает продвигать пробку 157 из его первого положения D1. В данных вариантах осуществления, усилие для дозирования можно рассчитать следующим образом:

$$(5) F_d=K(C_i-x_{\text{stopper}}), \text{ где } C_i=l_0-l_i$$

где  $C_i$  означает начальное сжатие пружины,  $l_i$  означает длину пружины, когда плунжерный шток входит в контакт с пробкой, и пробка находится в начальном положении, и  $x_{\text{stopper}}$  означает смещение пробки относительно первого начального положения пробки. Кроме того, потенциальную энергию, располагаемую для дозирования лекарства, в автоинъекторе можно рассчитать следующим образом:

$$(6) E = \frac{1}{2}KC_i^2$$

С использованием приведенных уравнений можно выбрать жесткость пружины и длину несжатой пружины для инъекторной пружины 109, чтобы обеспечить достаточное усилие для дозирования, действующее на пробку 157, чтобы успешно переместить пробку 157 по пути Р перемещения с целью смещения, которое является по меньшей мере достаточно длинным для доставки полной дозы лечебной жидкости 160 и в течение требуемого времени. Следует отметить, что начальная длина пружины зависит от геометрии автоинъектора 140, например, от длины пружины в начале срабатывания (т.е.

длины собранной пружины или взведенной длины) и зазора между плунжерным штоком 107 и пробкой 157 в начальном положении.

**[00125]** Поскольку уравнения (4) и (5) являются линейными, то усилие пружины для инъекторной пружины 109 можно представить на графике, показанном на фиг. 3С, линией, графически отображающей снижение усилия с увеличением смещения. В возможном варианте осуществления, измеренное действующее усилие можно использовать для определения подходящей пружины 109. В данном варианте осуществления, контрольное усилие,  $F_{ref}$ , используемое для вычисления усилия пружины, может быть максимальным действующим усилием, измеренным, когда приводной стержень 314 испытательного оборудования 310 перемещает пробку 157 из первого положения D1 во второе положение D2. Для ускоренно состаренных, предварительно заполненных шприцов 150, раскрытых в настоящей заявке, данное максимальное действующее усилие может быть силой трения скольжения, измеренной, когда пробка 157 подходит ко второму положению D2, как показано на фигуре 3С. В других вариантах осуществления или условиях, максимальное действующее усилие может быть силой трения скольжения, когда пробка 157 перемещается вдоль промежуточного участка пути Р перемещения. В еще одних вариантах осуществления или условиях, максимальное действующее усилие может быть усилием страгивания с места, когда пробка 157 начинает перемещение из первого положения D1.

**[00126]** Дополнительное условие, которое можно использовать для определения параметров пружины (например, жесткости пружины, сжатой длины, несжатой длины), может требовать, чтобы конечное усилие пружины было не меньше, чем 50% от начального усилия пружины, которое является усилием пружины для инъекторной пружины 109, когда плунжерный шток 107 сначала приходит в контакт с пробкой 157 в первом положении D1. В других вариантах осуществления, конечное усилие пружины должно быть не меньше, чем 60%, 70%, 80% или 90% от начального усилия пружины. Данные проектные технические характеристики и параметры для инъекторной пружины 109 могут приводить к нескольким альтернативным решениям для подходящей пружины 109. Затем, при выборе инъекторной пружины 109, можно учитывать другие условия, такие как возможность сбыта и цена. В некоторых вариантах осуществления, выбор подходящей пружины 109 может предусматривать максимальное повышение функцию полезности, включающую в себя одно или несколько из условий, упомянутых в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, инъекторная пружина 109 обеспечивает усилие пружины, когда пробка 157 находится в первом положении D1 и взаимодействует с плунжерным штоком 107, в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 40 Н. В некоторых вариантах осуществления, инъекторная пружина 109 обеспечивает усилие пружины, когда пробка 157 находится в первом положении D1 и взаимодействует с плунжерным штоком 107, в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 30 Н. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, инъекторная пружина 109 может обеспечивать усилие пружины, когда пробка 157 находится во втором

положении D2, в диапазоне от приблизительно 14 Н до приблизительно 20 Н. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, инъекторная пружина 109 может обеспечивать усилие пружины, когда пробка 157 находится во втором положении D2, в диапазоне от приблизительно 15 Н до приблизительно 18 Н.

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления, некоторые измеренные действующие усилия можно использовать для определения подходящей пружины 109. Например, начальное действующее усилие (усилие страгивания с места) можно использовать для определения подходящей пружины 109 вместе с действующим(и) усилием(ями) в конце пути Р перемещения. В другом примере, контрольную энергию для перемещения пробки 157 в предварительно заполненном шприце 150 можно рассчитывать по профилю измеренных усилий, полученному при перемещении пробки 157 с использованием оборудования, описанного на фигурах 4-5. Контрольную энергию можно рассчитывать для пробки 157, перемещающейся в одном или более состаренных контрольных, предварительно заполненных шприцах 150 или одном или более несостаренных, предварительно заполненных шприцах 150. В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления, выбранная пружина 109 будет содержать потенциальную энергию, когда пробка 157 находится в первом положении D1 и взаимодействует с плунжерным штоком 107, которая не меньше, чем приблизительно на 25% превышает опорную потенциальную энергию. В других возможных вариантах осуществления, потенциальная энергия, приблизительно, на 20%, 30%, 40%, 50% или 60% превышает опорную потенциальную энергию. Поэтому, возможным проектным параметром для некоторых вариантов осуществления является условие, что инъекторная пружина 109 содержит, приблизительно, на 25% больше потенциальной энергии, когда пробка 157 находится в первом положении D1 и взаимодействует с плунжерным штоком 107, чем фактически требуется для безостановочного перемещения пробки 157 в предварительно заполненном шприце 150 до старения из первого положения D1 во второе положение D2. В некоторых вариантах осуществления, потенциальная энергия инъекторной пружины 109, когда пробка 157 находится в первом положении D1 и взаимодействует с плунжерным штоком 107, находится в диапазоне от приблизительно 0,9 Дж до приблизительно 2 Дж.

**[00128]** Кроме того, установлено, что, для обеспечения надлежащего перемещения пробки 157, целесообразно, чтобы усилие для дозирования, когда пробка 157 достигает второго положения D2, было максимально возможным. Наличие такого высокого усилия для дозирования во втором положении D2 снижает риск остановки в конце доставки дозы. Кроме того, установлено, что целесообразно, чтобы начальное усилие для дозирования было как можно ниже во избежание сильного начального столкновения. В результате, некоторые возможные варианты осуществления содержат инъекторные пружины 109, которые имеют длину начального сжатия пружины больше, чем инъекторная пружина 109, имеющая высокую жесткость пружины. В некоторых вариантах осуществления, параметры пружины можно выбрать для максимального увеличения длины начального

сжатия пружины инъекторной пружины 109 и минимизации жесткости пружины. Иначе говоря, когда подходящую пружину 109 будут обеспечивать несколько параметров пружины, то предпочтительной является пружина 109, имеющая наименьшую жесткость пружины и наибольшее начальное сжатие.

**[00129]** В некоторых вариантах осуществления, длина начального сжатия пружины находится в диапазоне от приблизительно 50 мм до приблизительно 100 мм, при жесткости пружины в диапазоне от приблизительно 0,2 Н/мм до приблизительно 0,4 Н/мм. В альтернативных вариантах осуществления, длина начального сжатия пружины находится в диапазоне от приблизительно 75 мм до приблизительно 95 мм, при жесткости пружины в диапазоне от приблизительно 0,28 Н/мм до приблизительно 0,32 Н/мм. В другом примере, пружина имеет жесткость около 0,3 Н/мм.

**[00130]** После того, как определены параметры пружины, выбирают инъекторную пружину 109, которая будет вынуждать плунжерный шток 107 автоинъектора 140 прикладывать к пробке 157 шприца усилие для дозирования, которое превышает максимальное измеренное действующее усилие, и поэтому инъекторная пружина 109 будет преодолевать все силы сопротивления, противодействующие перемещению пробки 157, и обеспечивать достаточное усилие для перемещения пробки 157 во второе положение D2 в течение установленного времени.

**[00131]** Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, параметры для инъекторной пружины 109 выбирают на основании максимального действующего усилия, измеренного во время испытания предварительно заполненных шприцов 150, подвергнутых ускоренному старению. В других примерах, параметры для инъекторной пружины 109 выбирают на основании нескольких действующих усилий, измеренных во время испытания. Например, жесткости пружин, длины несжатых пружин и длины сжатых пружин можно вычислять на основании или для обеспечения нескольких действующих усилий, которые могут обеспечивать усилие пружины с более подходящим спадом, когда пружина 109 разжимается.

**[00132]** Кроме того, вариант осуществления, представленный в настоящей заявке, использовал цилиндрическую пружину для инъекторной пружины 109. Цилиндрическая пружина является пружиной с линейным коэффициентом жесткости. Другие варианты осуществления могут использовать пружины 109 других типов, такие как конические пружины, пружины постоянного усилия, пружины переменного усилия, торсионные пружины, газовые пружины или гидравлические пружины. Для таких пружин, как газовые и гидравлические пружины, закон Гука является нелинейным. Однако, он остается по существу линейным на первой части смещения газовой или гидравлической пружины, и усилие пружины, по-прежнему, можно аппроксимировать уравнение (4) или аналогичной линейной зависимостью. В альтернативных вариантах осуществления, для определения усилий для пружин, включая линейные и нелинейные пружины, можно использовать подходящие математические зависимости и модели, отличающиеся от закона Гука.

**[00133]** Фиг. 8-10 представляют различные способы 220, 230, 240 испытания,

каждый из которых пригоден для реализации операции 204 испытания способа 200 определения. В некоторых вариантах осуществления, способы 220, 230, 240 испытания реализуют с использованием автоматизированного или полуавтоматизированного испытательного оборудования, такого как испытательное оборудование 310, описанное в настоящей заявке в связи с фиг. 4А, 4В и 5. Пригодные способы для применения испытательного оборудования 310 подробно описаны далее в настоящей заявке со ссылкой на фиг. 11.

**[00134]** Каждый из способов 220, 230, 240 испытания можно выполнять с предварительно заполненным шприцом 150, либо самим по себе, либо в сочетании с автоинъектором 140 или его компонентами. В некоторых примерах, испытательное оборудование 310 непосредственно действует на пробку 157 предварительно заполненного шприца 150. В других примерах, испытательное оборудование 310 действует на приводной элемент 314 (например, плунжерный шток 107) автоинъектора 140, который имеет рабочее соединение с пробкой 157 шприца.

**[00135]** Предварительно заполненный шприц 150 может быть естественно состаренным или искусственно состаренным. Каждый из способов 220, 230, 240 испытания можно также выполнять с несостаренными предварительно заполненными шприцами 150. В некоторых примерах, способы 220, 230, 240 испытания выполняют с предварительно заполненными шприцами 150, предварительно заполненными лечебной жидкостью 160. В других примерах, способы 220, 230, 240 испытания выполняют со шприцами 150, предварительно заполненными жидкостью других типов (например, солевым раствором или водой).

**[00136]** Фиг. 8 является блок-схемой последовательности операций первого способа 220 испытания, пригодного для реализации операции 204 испытания способа 200 определения. Первый способ 220 испытания включает в себя операцию 222 перемещения, операцию 224 измерения и операцию 226 определения.

**[00137]** В ходе операции 222 перемещения, пробку 157 предварительно заполненного шприца 150 дистально перемещают внутри цилиндра 151 шприца по пути Р перемещения, с постоянной скоростью. Например, пробку 157 можно перемещать по пути Р перемещения из первого положения (например, проксимального положения, начального положения) D1 во второе положение (например, дистальное положение, крайнее нижнее положение) D2.

**[00138]** В некоторых вариантах осуществления, постоянную скорость выбирают соответственно скорости смещения пробки 157 во время фактической инъекции с использованием автоинъектора 140, в котором пробка 157 перемещается из первого положения D1 во второе положение D2, и в цилиндре 151 шприца между первым и вторым положениями D1, D2 вмещается полная доза жидкости 160. Например, постоянная скорость можно выбрать, чтобы моделировать требуемое время инъекции в диапазоне от приблизительно 5 секунд до приблизительно 19 секунд. В другом варианте осуществления, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени

инъекции в диапазоне от приблизительно 5 секунд до приблизительно 12 секунд. В другом варианте осуществления, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции в диапазоне от приблизительно 6 секунд до приблизительно 20 секунд. В другом варианте осуществления, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции в диапазоне от приблизительно 8 секунд до приблизительно 15 секунд. В другом варианте осуществления, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции в диапазоне от приблизительно 15 секунд до приблизительно 25 секунд. В некоторых примерах, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции в диапазоне от приблизительно 17 секунд до приблизительно 22 секунд. В одном примере, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции около 12 секунд. В одном примере, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции около 8 секунд. В одном примере, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции около 18 секунд. В одном примере, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции около 19 секунд. В одном примере, постоянную скорость можно выбрать для моделирования времени инъекции около 20 секунд. В некоторых примерах, постоянную скорость выбирают в диапазоне от приблизительно 60 мм/мин до приблизительно 360 мм/мин. В других вариантах осуществления, постоянную скорость выбирают в диапазоне от приблизительно 150 мм/мин до приблизительно 200 мм/мин. В некоторых примерах, постоянную скорость можно выбрать в диапазоне от приблизительно 80 мм/мин до приблизительно 90 мм/мин. В одном примере, постоянную скорость выбирают приблизительно равной 150 мм/мин. В одном примере, постоянную скорость выбирают приблизительно равной 86 мм/мин. В одном примере, постоянную скорость выбирают приблизительно равной 175 мм/мин.

**[00139]** Операция 224 измерения измеряет одно или более действующих усилий, прикладываемых к пробке 157, чтобы перемещать пробку 157 дистально по пути Р перемещения, с постоянной скоростью. В некоторых вариантах осуществления измеряют действующее усилие, используемое для инициирования перемещения пробки 157 относительно цилиндра 151 шприца (т.е. усилие страгивания с места). В других вариантах осуществления измеряют действующее усилие, используемое для поддержки перемещения пробки 157 по пути Р перемещения внутри цилиндра 151 шприца (т.е. силы трения скольжения). Например, можно измерять максимальное действующее усилие, прикладываемое во время перемещения пробки 157 по пути Р перемещения, (т.е. максимальную силу трения скольжения). В некоторых примерах, смещение пробки 157 измеряют в то же время, когда измеряют действующее усилие.

**[00140]** В ходе операции 226 определения определяют контрольное усилие для использования при расчете подходящей пружины 109. В некоторых вариантах осуществления операции 206 выбора, контрольное усилие используют для выбора жесткости пружины, длины несжатой пружины или длины сжатой пружины.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления, контрольное усилие является

максимальным или пиковым усилием, которое должна преодолевать инжекторная пружина 109, чтобы перемещать пробку 157 по пути Р перемещения, между первым и вторым положениями D1, D2. Соответственно, контрольное усилие имеет значение не ниже, чем измеренное действующее усилие, прикладываемое к пробке 157, чтобы преодолеть любые силы сопротивления, которые противодействуют дистальному перемещению пробки 157 по пути Р перемещения. В некоторых вариантах осуществления, контрольное усилие равно максимальному измеренному действующему усилию и может служить для определения параметров для инжекторной пружины 109. В других вариантах осуществления, контрольное усилие может превышать максимальное измеренное действующее усилие. В еще одних вариантах осуществления, контрольное усилие может быть ниже, чем максимальное измеренное действующее усилие. Например, максимальное измеренное действующее усилие можно измерять при смещении за пределы диапазона между первым и вторым положениями D1, D2 пробки 157.

**[00142]** В других вариантах осуществления, контрольное усилие определяют также на основании сил сопротивления, создаваемых компонентами автоинъектора 140. Например, контрольное усилие может также учитывать одну или более сил трения, создаваемых перемещением между двумя или более компонентами (например, плунжерным штоком 107, опорным элементом 105, индикаторной втулкой 111 и фиксирующей втулкой 108, показанными на фиг. 13-17) автоинъектора 140. В одном примере, контрольное усилие может также включать в себя усилие, необходимое для перемещения или приведения в действие одного или более компонентов (например, фиксирующего стержня 106, фиксирующей втулки 108) автоинъектора 140 с противодействием поджимному действию другой пружины 109 (например, пружины 110 защитной втулки, показанной на фиг. 13-17). Силы сопротивления, создаваемые автоинъектором 140, могут отдельно измеряться, вычисляться или иначе оцениваться.

**[00143]** Фиг. 9 является блок-схемой последовательности операций второго возможного способа 230 испытания, пригодного для операции 204 испытания способа 200 определения. Второй способ 230 испытания включает в себя операцию 232 перемещения, операцию 234 измерения и операцию 236 определения. Операция 232 перемещения второго способа 230 испытания является такой же или по существу такой же, как операция 222 перемещения первого способа 220 испытания.

**[00144]** Операция 234 измерения является по существу такой же, как операция 224 измерения первого способа 220 испытания, за исключением того, что вдоль пути Р перемещения выполняются несколько измерений действующего усилия. Каждое измерение действующего усилия связывают с соответствующим смещением пробки 157 по пути Р перемещения. В некоторых вариантах осуществления выполняются два измерения действующего усилия вдоль пути Р перемещения, (например, в первом положении D1 и втором положении D2). В других вариантах осуществления выполняются три или более измерений действующего усилия вдоль пути Р перемещения. В некоторых примерах, действующее усилие измеряется с постоянными промежутками вдоль пути Р

перемещения. В некоторых примерах, действующее усилие измеряется непрерывно вдоль пути Р перемещения.

**[00145]** В некоторых вариантах осуществления измеряют также смещение приводного стержня 314, которое соответствует смещению плунжера 157. Смещение может измерять в то же самое время, когда выполняется каждое измерения действующего усилия. В некоторых вариантах осуществления, измерения смещения и действующего усилия могут увязываться для формирования профиля усилий.

**[00146]** Операция 236 определения является такой же или по существу такой же, как операция 226 определения первого способа 220 испытания, за исключением того, что определяют два или более контрольных усилий. Например, одно определенное контрольное усилие может соответствовать усилию страгивания с места, и другое определенное контрольное усилие может соответствовать максимальной измеренной силе трения скольжения. В других вариантах осуществления, два или более определенных контрольных усилия могут соответствовать разным измеренным силам трения скольжения. В других вариантах осуществления, одно определенное контрольное усилие может соответствовать силе трения скольжения или усилию страгивания с места, и другое определенное контрольное усилие может соответствовать смещению плунжерного штока 107 автоинъектора 140, которое выходит за пределы диапазона смещения пробки 157. Например, определенное контрольное усилие может соответствовать усилию, необходимому для начала перемещения плунжерного штока 107 до того, как он входит в контакт с пробкой 157.

**[00147]** В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно контрольное усилие определяют на основании действующего усилия, измеренного для продвижения пробки 157 из первого D1 во второе положение D2 в цилиндре 151 шприца, и по меньшей мере другое контрольное усилие определяют на основании измеренного усилия или силы трения, связанного(ой) с перемещением или приведением в действие внутренних компонентов автоинъектора 140. И в еще одном возможном варианте осуществления определяют по меньшей мере одно контрольное усилие, которое соответствует измеренному действующему усилию для приведения в действие внутренних компонентов автоинъектора 140 и продвижения пробки 157.

**[00148]** Фиг. 10 является блок-схемой последовательности операций третьего способа 240 испытания, пригодного для реализации операции 204 испытания способа 200 определения. Третий способ 240 испытания определяет такие параметры пружины, что инъекторная пружина 109, имеющая определенные параметры пружины, может успешно продвинуть пробку 157 по пути Р перемещения. Третий способ 240 испытания включает в себя операцию 242 перемещения, операцию 244 измерения, операцию 246 определения, операцию 248 вычисления и операцию 250 выбора.

**[00149]** Операция 242 перемещения третьего способа 240 испытания является такой же или по существу такой же, как операция 222 перемещения первого способа 220 испытания.

**[00150]** В некоторых вариантах осуществления, операция 244 измерения является такой же или по существу такой же, как операция 224 измерения первого способа 220 испытания. В других вариантах осуществления, операция 244 измерения является такой же или по существу такой же, как операция 234 измерения второго способа 230 испытания.

**[00151]** В некоторых вариантах осуществления, операция 246 определения является такой же или по существу такой же, как операция 226 определения первого способа 220 испытания. В других вариантах осуществления, операция 246 определения является такой же или по существу такой же, как операция 236 определения второго способа 230 испытания.

**[00152]** Операция 248 вычисления определяет соответствующую жесткость пружины, длину несжатой пружины или длину сжатой пружины для каждого из одного или более контрольных усилий, полученных в ходе операции 246 определения. Данные параметры пружины вычисляются на основании определенного контрольного усилия (которое равно или иначе соответствует измеренному действующему усилию) и соответствующего смещения пробки 157. Вычисленные параметры пружины являются «контрольными параметрами пружины».

**[00153]** В некоторых вариантах осуществления, исходя из длины несжатой пружины и геометрии автоинъектора, операция 248 вычисления определяет минимальную жесткость пружины, необходимую для создания действующего усилия при соответствующем смещенном положении пробки 157, достаточного для приведения в движение пробки 157 по пути Р перемещения. В других вариантах осуществления, операция 248 вычисления определяет минимальную жесткость пружины, необходимую для создания требуемого действующего усилия и преодоления сил сопротивления, создаваемых автоинъектором 140. В некоторых вариантах осуществления, на операции 248 вычисления определяется также длина несжатой пружины. В некоторых вариантах осуществления, операция 248 вычисления определяет минимальную жесткость пружины и максимальную длину несжатой пружины. В других вариантах осуществления, операция 248 вычисления может определять максимальную жесткость пружины.

**[00154]** Вторая операция 250 определения сравнивает контрольные параметры пружины, определенные в ходе операции 248 вычисления, чтобы определить оптимальные параметры пружины. Оптимальные параметры пружины можно выбрать на основании множества разных критериев, таких как требуемое время инъекции, требуемое усилие пружины, стоимость пружины и геометрия автоинъектора 140.

**[00155]** Фиг. 11 является блок-схемой 260 последовательности операций способа для выполнения по меньшей мере операций 222, 232, 242 перемещения и операций 224, 234, 244 измерения способов 220, 230, 240 испытания, использующих испытательное оборудование 310, показанное на фиг. 4А, 4В и 5. В некоторых вариантах осуществления, испытательное оборудование 310 включает в себя тензометр или другой механизм для измерения действующего усилия на пробке 157 шприца. Как описано выше,

испытательное оборудование 310 может включать в себя раму 316 для закрепления предварительно заполненного шприца 150.

**[00156]** В некоторых примерах, операции блок-схемы 260 последовательности операций и другие блок-схемы последовательностей операций и операции, описанные в настоящей заявке, выполняются с одним предварительно заполненным шприцом 150. Однако, в других примерах, операции блок-схемы 260 последовательности операций выполняются с несколькими предварительно заполненными шприцами 150. В некоторых примерах, операции могут выполняться с предварительно заполненными шприцами 150 разных сроков старения (например, сроков естественного старения или искусственного старения). В некоторых примерах, операции могут выполняться с несостаренными предварительно заполненными шприцами 150. В некоторых примерах, операции блок-схемы 260 последовательности операций выполняются с использованием одного только предварительного заполненного шприца 150. В других примерах, операций можно выполнять с использованием предварительно заполненного шприца 150 в сочетании с одной или более частей автоинъектора 140.

**[00157]** В некоторых примерах, участки автоинъектора 140 (например, участки приводного узла) также можно крепить на испытательном оборудовании 310, как показано на фиг. 4В. В таких примерах, раму 316 можно применить для закрепления компонентов автоинъектора 140. Например, на раме 316 можно установить дополнительный зажим 317 для удерживания приводного элемента 314 (например, плунжерного штока 107) автоинъектора 140, всего автоинъектора 140 или его участка. В таких примерах, приводной стержень 314 испытательного оборудования 310 соединяют для работы с пробкой 157 при посредстве приводного элемента 314 автоинъектора 140.

**[00158]** В течение операции 266 привода в действие, испытательное оборудование 310 прикладывает действующее усилие к пробке 157 шприца. В некоторых примерах, операция 266 привода в действие включает в себя выдвижение (например, снижение) приводного стержня 314 испытательного оборудования 310 к пробке 157. В некоторых примерах, приводной стержень 314 перемещается автоматически. В других примерах, приводной стержень 314 перемещается вручную. В некоторых примерах, приводной стержень 314 перемещается с постоянной скоростью.

**[00159]** В одном примере, приводной стержень 314 присоединен к 25-Н датчику нагрузки. В других вариантах осуществления, приводной стержень 314 присоединен к 200-Н датчику нагрузки. Возможны другие датчики нагрузки, которые имеют достаточный диапазон чувствительности, чтобы измерять усилия, которые могут быть приложены к приводному стержню 314.

**[00160]** Операция 268 измерения проводит одно или более измерений действующего усилия, прикладываемого приводным стержнем 314 к пробке 157, когда пробка 157 перемещается по пути Р перемещения. Например, испытательное оборудование 310 может автоматически проводить измерения действующего усилия, прикладываемого приводным стержнем 314. Испытательное оборудование 310

отслеживает также смещение приводного стержня 314, которое непосредственно связано со смещением пробки 157 шприца. Соответственно, операция 268 измерения дает, в результате, одно или более показаний действующего усилия, которые соотносятся, каждое, с определенным смещением пробки 157.

**[00161]** В одном примере, измерение действующего усилия может выполняться, когда пробка 157 срагивается относительно цилиндра 151 шприца. В другом примере, измерение действующего усилия может выполняться, когда пробка 157 достигает или подходит к концу пути Р перемещения. В другом примере, несколько измерений действующего усилия могут выполняться через периодические интервалы или расстояния вдоль пути Р перемещения. В другом примере, измерения действующего усилия выполняются непрерывно вдоль пути Р перемещения.

**[00162]** Фиг. 12 является блок-схемой последовательности операций способа 280 сборки для сборки автоинъектора, такого как автоинъектор 140, показанный на фиг. 13-17, с предварительно заполненным шприцом, таким как предварительно заполненный шприц 150, показанный на фиг. 1, и выбранной инъекторной пружины 109. Способ 280 сборки включает в себя по меньшей мере операцию 284 получения, первую операцию 286 установки и вторую операцию 288 установки. Способ 280 сборки может, в некоторых случаях, включать в себя операцию 282 выбора.

**[00163]** Во время операции 282 выбора, пользователь 190 выбирает жесткость пружины для инъекторной пружины 109, подлежащей установке в автоинъектор 140, чтобы проводить инъекцию предварительно заполненным шприцом 150. Жесткость пружины выбирают достаточной для проведения инъекции предварительно заполненным шприцом 150, даже если предварительно заполненный шприц 150 был искусственно состарен. Пользователь 190 может выбрать жесткость пружины с использованием любого из способов 200 определения или способов 220, 230, 240 испытания, описанных в настоящей заявке.

**[00164]** Во время операции 284 получения, пользователь 190 выбирает инъекторную пружину 109, имеющую выбранные параметры пружины. Выбранная инъекторная пружина 109 развивает поджимающее усилие по меньшей мере достаточное для приведения пробки 157 шприца в движение внутри цилиндра 151 шприца по всему пути Р перемещения. В некоторых примерах, выбранная инъекторная пружина 109 развивает поджимающее усилие, достаточное для приведения пробки 157 шприца в движение по всему пути Р перемещения и для выполнения других операций внутри автоинъектора 140. Например, выбранная инъекторная пружина 109 является достаточно мощной для поджима фиксирующего стержня 106 и фиксирующей втулки 108 в проксимальное положение, чтобы взводить пружину 110 защитной втулки и приводить пробку 157 в движение по пути Р перемещения.

**[00165]** В некоторых вариантах осуществления, выбранная инъекторная пружина 109 является пружиной сжатия. В некоторых примерах, выбранная инъекторная пружина 109 является пружиной с линейным коэффициентом жесткости. В других примерах,

выбранная инъекторная пружина 109 является пружиной с переменной жесткостью. В еще одних примерах, выбранная инъекторная пружина 109 является пружиной постоянного усилия. В других вариантах осуществления, выбранная инъекторная пружина 109 является механической газовой пружиной, пневматической пружиной или гидравлической пружиной.

**[00166]** В ходе первой операции 286 установки, выбранную инъекторную пружину 109 устанавливают в автоинъектор 140. Например, выбранную инъекторную пружину 109 можно располагать внутри внешнего корпуса 102 автоинъектора 140 в качестве части приводного узла. В некоторых примерах, выбранную инъекторную пружину 109 совмещают с плунжерным штоком 107 (например, смотри фиг. 14). В одном примере, выбранную инъекторную пружину 109 сжимают между плунжерным штоком 107 и фиксирующим стержнем 106 (например, смотри фиг. 14).

**[00167]** В ходе второй операции 288 установки, предварительно заполненный шприц 150 устанавливают в автоинъектор 140. Например, предварительно заполненный шприц 150 можно установить на держатель 101 шприца внутри внешнего корпуса 102.

**[00168]** Фиг. 13-17 представляют примерный автоинъектор 140, пригодный для вставки предварительно заполненного шприца 150, показанного на фиг. 1. Фиг. 13 представляет компоненты автоинъектора 140, пространственно разделенные друг с другом для удобства наблюдения. Фиг. 14 является видом в разрезе автоинъектора 140, показанного на фиг. 13, при этом автоинъектор 140 находится в прединъекционной конфигурации. Фиг. 15 представляет автоинъектор 140, показанный на фиг. 14, в промежуточной конфигурации в ходе инъекции. Фиг. 16 представляет автоинъектор 140, показанный на фиг. 14, в конфигурации в конце инъекции. Фиг. 17 представляет автоинъектор 140, показанный на фиг. 16, повернутый на 90°. Хотя в настоящей заявке раскрывается и изображен примерный вариант осуществления автоинъектора 140, с устройствами и способами, раскрытыми в настоящей заявке можно использовать любой подходящий автоинъектор с пружинным приводом.

**[00169]** Автоинъектор 140 имеет дистальный конец 141 и проксимальный конец 142 (смотри фиг. 14). Автоинъектор 140 приводится в действие нажатием дистальным концом 141 на тело пациента 180 в месте 198 инъекции. Автоинъектор 140 удерживается на месте 198 инъекции, пока доза лечебной жидкости 160 не вытеснена из предварительно заполненного шприца 150.

**[00170]** Автоинъектор 140 включает в себя внешний корпус 102 и торцевой колпачок 112, установленный на проксимальный конец 142 внешнего корпуса 102. Автоинъектор 140 включает в себя также держатель 101 шприца, расположенный внутри внешнего корпуса 102. Держатель 101 шприца и торцевой колпачок 112 являются неподвижными относительно корпуса 102. Держатель 101 шприца выполнен с возможностью вмещения предварительно заполненного шприца, такого как предварительно заполненный шприц 150, показанный на фиг. 1.

**[00171]** На дистальном конце 141 внешнего корпуса 102 установлена защитная

штулка 103. Защитную штулку 103 можно телескопически передвигать относительно внешнего корпуса 102 между выдвинутым положением (фиг. 14) и отведенным положением (фиг. 15). В выдвинутом положении, защитная штулка 103 охватывает иглу 155 шприца предварительно заполненного шприца 150. Перемещение защитной штулки 103 в отведенное положение открывает наружу иглу 155 шприца.

**[00172]** Пружина 110 защитной штулки продолжается между первым концом 110а и вторым концом 110b. Пружина 110 защитной штулки продолжается по всей первой длине между первым и вторым концами 110а, 110b, когда защитная штулка 103 выдвинута. Пружина 110 защитной штулки сжимается до второй длины между первым и вторым концами 110а, 110b, когда защитную штулку 103 отводят. Вторая длина короче первой длины. Пружина 110 защитной штулки поджимает защитную штулку 103 в выдвинутое положение. Защитную штулку 103 можно перевести в отведенное положение против силы поджима пружины 110, сжимая, тем самым, пружину 110. В показанном примере, пружина 110 является цилиндрической винтовой пружиной. В других примерах, однако, пружина 110 газовой пружиной, пневматической пружиной, гидравлической пружиной или пружиной любого другого типа.

**[00173]** Съёмник 104 колпачка иглы первоначально располагается поверх защитной штулки 103 и находится в зацеплении с внешним корпусом 102. Съёмник 104 колпачка иглы блокирует перемещение защитной штулки 103 в отведенное положение в то время, когда съёмник 104 колпачка иглы находится в зацеплении с защитной штулкой 103 и внешним корпусом 102. Съёмник 104 колпачка иглы захватывает жесткую защитную гильзу иглы, которая первоначально располагается вокруг иглы 155 предварительно заполненного шприца 150. При съеме с автоинъектора 140, съёмник 104 колпачка иглы увлекает за собой жесткую защитную гильзу иглы, снимая, тем самым, жесткую защитную гильзу иглы с иглы 155 шприца.

**[00174]** Опорный элемент 105 располагается внутри внешнего корпуса 102, проксимально от держателя 101 шприца. Опорный элемент 105 аксиально и поворотной неподвижно закреплен к торцевому колпачку 112. Дистальный конец опорного элемента 105 упирается в проксимальный конец держателя 101 шприца.

**[00175]** Приводной узел располагается внутри внешнего корпуса 102, проксимально от держателя 101 шприца. Приводной узел включает в себя инъекторную пружину 109 и подузел, поджимаемый инъекторной пружиной 109. В показанном примере, инъекторная пружина 109 является цилиндрической винтовой пружиной с переменным усилием. В других примерах, однако, инъекторная пружина 109 может быть конической пружиной, торсионной пружиной, газовой пружиной, пневматической пружиной, гидравлической пружиной или пружиной с переменным или постоянным усилием любого другого типа. Инъекторная пружина 109 может быть также любой другой инъекторной пружиной 109 или конструкцией, которая поджимает плунжерный шток 107 в направлении дистального конца 141 автоинъектора 140.

**[00176]** Приводной узел или подузел включает в себя по меньшей мере

плунжерный шток 107, совмещенный с пробкой 157 предварительно заполненного шприца 150. Плунжерный шток 107 является аксиально подвижным внутри внешнего корпуса 102 вдоль длины хода между взведенным положением и крайним нижним положением. Во взведенном положении, плунжерный шток 107 проксимально отстоит от пробки 157 предварительного заполненного шприца. В крайнем нижнем положении, плунжерный шток 107 прижимает пробку 157 к проксимально обращенному уступу 151a во внутреннем пространстве 154 предварительно заполненного шприца 150.

**[00177]** Поскольку плунжерный шток 107 отстоит от пробки 157 во взведенном положении, то инъекторная пружина 109 не будет прикладывать усилия для дозирования к пробке 157 сразу после высвобождения раздвижения пружины 109. Инъекторная пружина 109 немного разожмется и выдвинет плунжерный шток 107 на короткое расстояние, пока плунжерный шток 107 не войдет в контакт с пробкой 157. После того, как плунжерный шток 107 войдет в контакт с пробкой 157, инъекторная пружина 109 продолжит разжиматься, но силы сопротивления предварительно заполненного шприца 150, такие как сила сопротивления и гидродинамическая сила, будут противодействовать перемещению пробки 157 и, следовательно, противодействовать разжатию инъекторной пружины 109.

**[00178]** Инъекторная пружина 109 продолжается между первым концом 109a и вторым концом 109b. Инъекторная пружина 109 сжата до первой взведенной длины между первым и вторым концами 109a, 109b, когда плунжерный шток 107 располагается во взведенном положении (смотри фиг. 14). Инъекторная пружина 109 растянута до второй длины между первым и вторым концами 109a, 109b, когда плунжерный шток 107 располагается в крайнем нижнем положении (смотри фиг. 16). Вторая длина превосходит первую длину.

**[00179]** Инъекторная пружина 109 прикладывает действующее усилие для поджатия плунжерного штока 107 в дистальном направлении в крайнее нижнее положение. В одном примере, инъекторная пружина 109 располагается внутри полого внутреннего пространства плунжерного штока 107. Например, первый конец 109a инъекторной пружины 109 может давить на внутренний уступ плунжерного штока 107, чтобы дистально поджимать плунжерный шток 107. Первая длина может быть около 72 мм, и вторая длина может быть около 106 мм. Инъекторная пружина 109 может иметь несжатую длину около 157 мм. Жесткость инъекторной пружины 109 может быть около 0,30 Н/мм.

**[00180]** В некоторых примерах, подузел включает в себя также фиксирующий стержень 106. Инъекторная пружина 109 поджимает фиксирующий стержень 106 проксимально к торцевому колпачку 112. Например, второй конец 109b инъекторной пружины 109 может давить на внутренний уступ фиксирующего стержня 106. В некоторых примерах, инъекторная пружина 109 размещается между плунжерным штоком 107 и фиксирующим стержнем 106. В одном примере, инъекторная пружина 109 поджимает фиксирующий стержень 106 проксимально, при одновременном поджиме

плунжерного штока 107 в дистальном направлении.

**[00181]** Фиксирующий стержень 106 имеет конфигурацию фиксации и конфигурацию отпускания. В конфигурации фиксации, фиксирующий стержень 106 находится в зацеплении с плунжерным штоком 107, чтобы удерживать плунжерный шток 107 в аксиально зафиксированном положении относительно фиксирующего стержня 106, с противодействием поджиму инъекторной пружины 109. В некоторых примерах, фиксирующий стержень 106 удерживает плунжерный шток 107 во взведенном положении, с противодействием поджиму инъекторной пружины 109. В конфигурации отпускания, фиксирующий стержень 106 отпускает плунжерный шток 107, чтобы сделать возможным перемещение между плунжерным штоком 107 и фиксирующим стержнем 106.

**[00182]** В частности, фиксирующий стержень 106 приводного узла включает в себя консоли 106a, продолжающиеся от фиксированных концов 106d до незакрепленных концов 106c. Фиксированные концы 106d прикреплены к участку 106e основания. Незакрепленные концы 106c образуют упоры 106b, которые перемещаются радиально, когда консоли 106a сгибаются. В некоторых примерах, участок 106e основания выполнен в размер для продолжения в плунжерный шток 107. В некоторых примерах, участок 106e основания выполнен в размер для продолжения внутрь по меньшей мере участка инъекторной пружины 109 таким образом, что инъекторная пружина 109 навита вокруг участка 106e основания.

**[00183]** Плунжерный шток 107 образует прорези 107a, в которых могут устанавливаться упоры 106b фиксирующего стержня 106. Соответственно, фиксирующий стержень 106 располагается в конфигурации фиксации, когда консоли 106a сгибаются радиально внутрь так, что упоры 106b зацепляются в прорези 107a для удерживания плунжерного штока 107 во взведенном положении. Фиксирующий стержень 106 переходит в конфигурацию отпускания, когда консоли 106a отгибаются радиально наружу для вывода упоров 106b из прорези 107a.

**[00184]** Фиксирующая втулка 108 охватывает участок фиксирующего стержня 106. Фиксирующая втулка 108 перемещается аксиально между дистальным положением и проксимальным положением. В дистальном положении, фиксирующая втулка 108 удерживает фиксирующий стержень 106 в конфигурации фиксации (смотри фиг. 14). В частности, фиксирующая втулка 108 радиально совмещается с консолями 106a и имеет достаточно небольшой внутренний поперечный размер для блокирования радиальное отгибание консолей 106a наружу. Соответственно, фиксирующая втулка 108 блокирует радиальное перемещение наружу упоров 106b фиксирующего стержня 106 из прорезей 107a плунжерного штока 107. В проксимальном положении, фиксирующая втулка 108 располагается с аксиальным смещением от упоров 106b, что допускает переход фиксирующего стержня 106 в конфигурацию отпускания.

**[00185]** Перед инъекцией, фиксирующая втулка 108 поджимается в дистальное положение пружиной 110 защитной втулки, растянутой до второй длины. В некоторых примерах, пружина 110 защитной втулки поджимает защитную втулку 103 посредством

фиксирующей втулки 108. Например, первый конец 110а пружины 110 защитной втулки упирается в фиксирующую втулку 108, которая упирается в проксимальный конец защитной втулки 103. Перемещение защитной втулки 103 в отведенное положение продвигает фиксирующую втулку 108 в проксимальное положение и сжимает пружину 110 защитной втулки до второй длины.

**[00186]** В некоторых вариантах осуществления, фиксирующая втулка 108 имеет телескопическую конфигурацию. Например, фиксирующая втулка 108 может включать в себя внешний корпус 108а и внутренний корпус 108b (смотри фиг. 16). Внутренний корпус 108b располагается вокруг опорного элемента 105. Внутренний корпус 108b поворотной неподвижно закреплен к опорному элементу 105, но является аксиально подвижным относительно него. Внешний корпус 108а располагается вокруг внутреннего корпуса 108b. Первый конец 110а пружины 103 защитной втулки упирается во внешний корпус 108а и дистально поджимает фиксирующую втулку 108.

**[00187]** Внешний корпус 108а и внутренний корпус 108b зафиксированы от поворота друг относительно друга. Внешний корпус 108а и внутренний корпус 108b соединяются защелкиванием один с другим с возможностью совместного аксиального перемещения как одно целое из дистального положения в проксимальное положение. Например, внутренний корпус 108b содержит наклонный зубец, и внешний корпус 108а образует паз, выполненный в размер для вмещения наклонного зубца. Наклонный зубец продолжается сквозь паз с возможностью увлечения внешним корпусом 108а в проксимальном направлении. Наклонный зубец выскальзывает из паза, когда внешний корпус 108а перемещается дистально относительно внутреннего корпуса 108b.

**[00188]** Индикаторная втулка 111 располагается внутри внешнего корпуса 102 проксимально от держателя 101 шприца. Как будет подробно описано в настоящей заявке, взаимодействие между индикаторной втулкой 111 и другими компонентами внутри внешнего корпуса 102 производит шум (например, щелчки), который звуком указывает стадии инъекции (например, начало инъекции и окончание инъекции).

**[00189]** Индикаторная втулка 111 является аксиально перемещаемой относительно внешнего корпуса 102 между проксимальным положением и дистальным положением. Например, индикаторная втулка 111 имеет выступы 111b, которые скользят в пазах 105а, образованных в опорном элементе 105 для ограничения аксиального перемещения индикаторной втулки 111 относительно опорного элемента 105. Индикаторная втулка 111 поджимается в проксимальное положение пружиной 110 защитной втулки. В одном примере, второй конец 110b пружины 110 защитной втулки упирается в участок индикаторной втулки 111. Соответственно, пружина 110 защитной втулки находится между фиксирующей втулкой 108 и индикаторной втулкой 111. В одном примере, пружина 110 защитной втулки находится между внешним корпусом 108а фиксирующей втулки 108 и выступами 111b индикаторной втулки 111.

**[00190]** Индикаторная втулка 111 ограничивает аксиальное перемещение фиксирующего стержня 106 относительно внешнего корпуса 102. Например,

индикаторная втулка 111 образует канавки, в которых перемещаются упоры 106b фиксирующего стержня 106 во время аксиального перемещения фиксирующего стержня 106 между соответствующими дистальным и проксимальным положениями. Зацепление между упорами 106b и канавками ограничивает дистальное перемещение фиксирующего стержня 106 относительно индикаторной втулки 111, что ограничивает дистальное перемещение фиксирующего стержня 106 относительно опорного элемента 105, который аксиально неподвижно зафиксирован относительно внешнего корпуса 102.

**[00191]** Индикаторная втулка 111 селективно зацепляется с плунжерным штоком 107. Например, индикаторная втулка 111 может содержать одну или более консолей 111c с фиксаторами 111d на незакрепленных концах. Консоли 111c сгибаются для перемещения фиксаторов 111d радиально относительно плунжерного штока 107. Фиксаторы 111d выполнены в размер с возможностью защелкивания в соответствующие пазы 107c, образованные в плунжерном штоке 107.

**[00192]** Фиг. 14 показывает автоинъектор 140 в прединъекционной конфигурации. Съемник 104 колпачка иглы и жесткая защитная гильза иглы сняты. Пробка 157 шприца располагается в первом положении D1 вдоль пути Р перемещения в предварительно заполненном шприце 150. Плунжерный шток 107 удерживается фиксирующим стержнем 106 в положении, проксимально отстоящем от пробки 157 шприца.

**[00193]** Фиксирующий стержень 106 и плунжерный шток 107 располагаются друг относительно друга таким образом, что упоры 106b фиксирующего стержня 106 радиально совмещаются с прорезями 107a плунжерного штока 107. Фиксирующая втулка 108 располагается в дистальном положении, в котором фиксирующая втулка 108 (например, внутренний корпус 108b фиксирующей втулки 108) радиально совмещается с упорами 106b фиксирующего стержня 106. Соответственно, фиксирующая втулка 108 вжимает упоры 106b в прорези 107a и блокирует радиальное перемещение упоров 106b из прорезей 107a.

**[00194]** Индикаторная втулка 111 также располагается в дистальном положении. Фиксаторы 111d индикаторной втулки 111 располагаются внутри пазов 107c плунжерного штока 107. Фиксирующая втулка 108 (например, внутренний корпус 108b фиксирующей втулки 108) радиально совмещается с фиксаторами 111d. Внутренний поперечный размер внутреннего корпуса 108b фиксирующей втулки 108 достаточно мал, чтобы удерживать фиксаторы 111d в пазах 107c, когда они радиально совмещены с фиксаторами 111d.

**[00195]** Как показано на фиг. 15, инъекция инициируется проксимальным перемещением защитной втулки 103 относительно корпуса 102 в отведенное положение. Проксимальный конец защитной втулки 103 упирается в фиксирующую втулку 108 (например, внешний корпус 108a фиксирующей втулки 108) и толкает фиксирующую втулку 108 в ее проксимальное положение. В проксимальном положении, фиксирующая втулка 108 не совмещается радиально с упорами 106b фиксирующего стержня 106. Соответственно, поджимное усилие инъекторной пружины 109, действующей на плунжерный шток 107, достаточно, чтобы вытолкнуть упоры 106b из прорезей 107a в

плунжерном штоке 107.

**[00196]** Соответственно, плунжерный шток 107 может перемещаться дистально под нажимом инъекторной пружины 109 в направлении пробки 157 предварительно заполненного шприца 150. Во время перемещения в дистальном направлении, плунжерный шток 107 приходит в контакт с пробкой 157 предварительно заполненного шприца 150 и проталкивает пробку 157 дистально по пути Р перемещения, внутри цилиндра 151 шприца. Дистальное перемещение пробки 157 вытесняет жидкость 160 через иглу 155 на дистальном конце 152 предварительно заполненного шприца 150.

**[00197]** Высвобождение упоров 106b из прорезей 107a плунжерного штока 107 создает также возможность для перемещения фиксирующего стержня 106 относительно плунжерного штока 107. В некоторых вариантах осуществления, инъекторная пружина 109 поджимает фиксирующий стержень 106 проксимально к торцевому колпачку 112.

**[00198]** Упоры 106b фиксирующего стержня 106 зацепляются с дистальным концом внутреннего корпуса 108b фиксирующей втулки 108. Фиксирующий стержень 106 увлекает внутренний корпус 108b фиксирующей втулки 108 во время данного проксимального перемещения, пока внутренний корпус 108b не упирается в опорный элемент 105. Столкновение между внутренним корпусом 108b фиксирующей втулки 108 и опорным элементом 105 производит шум (например, первый шелчок), который обеспечивает звуковую индикацию того, что инъекция началась.

**[00199]** Упоры 106b блокируют перемещение внутреннего корпуса 108b фиксирующей втулки 108 обратно в дистальное положение (смотри фиг. 16). Упоры 106b не зацепляются с внешним корпусом 108a фиксирующей втулки 108. Соответственно, внешний корпус 108a может перемещаться в дистальном направлении над упорами 106b (смотри фиг. 16).

**[00200]** Когда плунжерный шток 107 начинает перемещаться дистально, плунжерный шток 107 увлекает индикаторную втулку 111 посредством зацепления между фиксаторами 111d и пазами 107c. Соответственно, плунжерный шток 107 перемещает индикаторную втулку 111 в дистальное положение против поджимного усилия пружина 110 защитной втулки. Зацепление между выступами 111b индикаторной втулки 111 и опорным элементом 105 блокирует дальнейшее дистальное перемещение индикаторной втулки 111.

**[00201]** Когда индикаторная втулка 111 располагается в дистальном положении, фиксаторы 111d аксиально смещены от фиксирующей втулки 108 (смотри фиг. 17), которая располагается в проксимальном положении. Соответственно, фиксаторы 111d могут свободно выскользнуть из пазов 107c плунжерного штока 107, что допускает продолжение перемещения плунжерного штока 107 в дистальном направлении посредством инъекторной пружины 109. При радиальном перемещении наружу, фиксаторы 111d зацепляются с дистальным концом фиксирующей втулки 108 (например, внутренним корпусом 108a), предотвращая, тем самым, проксимальное перемещение индикаторной втулки 111. Корпус плунжерного штока 107 не дает консолям 111c и

фиксаторам 111d радиально отклоняться внутрь во время инъекции.

**[00202]** Как показано на фиг. 16, плунжерный шток 107 перемещает пробку 157 внутри цилиндра 151 шприца, пока пробка 157 не приходит в крайнее нижнее положение внутри цилиндра 151 шприца (например, к проксимально обращенному уступу 151a). Инъекторная пружина 109 продолжает прижимать плунжерный шток 107 к пробке 157, когда пробка 157 располагается в крайнем нижнем положении.

**[00203]** После того, как инъекция закончена, автоинъектор 140 отводят от места 198 инъекции. Защитная втулка 103 поджимается дистально поверх иглы 155. В частности, пружина 110 защитной втулки поджимает внешний корпус 108a фиксирующей втулки 108 в дистальном направлении. Упоры 106b фиксирующего стержня 106 предотвращают дистальное перемещение внутреннего корпуса 108b фиксирующей втулки 108. Соответственно, внешний корпус 108a перемещается дистально относительно внутреннего корпуса 108b, пока внутренний корпус 108b и внешний корпус 108a не зафиксируются аксиально друг относительно друга. Например, фиксатор на внутреннем корпусе 108b может защелкнуться в прорезь, образованную во внешнем корпусе 108a.

**[00204]** Дистальное перемещение внешнего корпуса 108a фиксирующей втулки 108 выталкивает защитную втулку 103 в выдвинутое положение. Внешний корпус 108a зафиксирован от проксимального перемещения внутренним корпусом 108b. Внешний корпус 108a упирается в защитную втулку 103, чтобы не допускать проксимального перемещения защитной втулки 103 обратно в отведенное положение. Соответственно, защитная втулка 103 фиксируется в выдвинутом положении, укрывающем иглу 155 шприца.

**[00205]** Как показано на фиг. 17, вырезы 107d, образованные на проксимальном конце плунжерного штока 107 совмещаются с фиксаторами 111d индикаторной втулки 111, когда плунжерный шток 107 достигает крайнего нижнего положения. Вырезы 107d позволяют фиксаторам 111d отводиться радиально внутрь, с отцеплением, тем самым, от фиксирующей втулки 108. Высвобождение фиксаторов 111d из фиксирующей втулки 108 освобождает индикаторную втулку 111 для перемещения обратно в проксимальное положение под нажимом пружины 110 защитной втулки. Пружина 110 защитной втулки продвигает индикаторную втулку 111 проксимально в упор к торцевому колпачку 112, что производит другой шум (например, второй щелчок), который обеспечивает звуковую индикацию того, что инъекция закончилась.

**[00206]** Пример автоинъектора, пригодного для использования с устройствами и способами и для применений, которые раскрыты в настоящей заявке, включают в себя автоинъектор YpsoMate®, выпускаемый компанией Ypsomed AG, Burgdorf, Швейцария. Дополнительные сведения, относящиеся к примерным автоинъекторам, пригодным для применения при приведении в действие предварительно заполненного шприца, можно найти в публикации США № 2016/0008541, раскрытие которой в полном объеме включено в настоящую заявку путем отсылки. Способы, устройства и применения, раскрытые в настоящей заявке, можно использовать с автоинъектором любого типа,

который делает инъекцию лечебной жидкости из предварительно заполненного шприца.

**[00207]** Автоинъекторы и предварительно заполненные шприцы, раскрытые в настоящей заявке, включая шприцы, предварительно заполненный лечебными жидкостями, раскрытыми в настоящей заявке, предназначены для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней, а также других заболеваний, состояний, хронических заболеваний и нарушений здоровья и для других терапевтических целей. Предварительно заполненные шприцы и автоинъекторы могут продаваться как единое устройство с предварительно заполненным шприцом, уже вставленным в автоинъектор. В качестве альтернативы, предварительно заполненный шприц и автоинъектор могут продаваться в форме набора, в котором предварительно заполненный шприц и автоинъектор поставляются отдельно один от другого, но объединены в одной упаковке, или могут продаваться вместе, но в отдельных упаковках таким образом, что предварительно заполненный шприц находится в одной упаковке или коробке, и автоинъектор находится в другой упаковке или коробке.

**[00208]** Фиг. 18 является блок-схемой последовательности операций способа 290 применения для применения автоинъектора 140 с предварительно заполненным шприцом 150 и выбранной инъекторной пружины 109. Раскрытые способы и устройства можно применять, при необходимости, периодически или по непрерывному графику. Например, их можно использовать один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в месяц, по графику не чаще, чем один раз в месяц, не чаще, чем один раз через каждые два месяца, не чаще, чем один раз через каждые три месяца, или не чаще, чем один раз через каждые четыре месяца. Фиг. 19 показывает автоинъектор 140, приводимый в действие пользователем 190. Процесс 290 применения включает в себя по меньшей мере операцию 294 совмещения, операцию 296 нажима и операцию 298 удерживания. Процесс 290 применения может, в некоторых случаях, включать в себя операцию 292 получения.

**[00209]** В ходе операции 292 получения, пользователь 190 получает автоинъектор 140, содержащий предварительно заполненный шприц 150. Автоинъектор 140 включает в себя инъекторную пружину 109, имеющую жесткость пружины, которая достаточна, чтобы сделать инъекцию предварительно заполненным шприцом 150, даже если предварительно заполненный шприц 150 состарился. Инъекторная пружина 109 является также достаточно мощной для выполнения других операций внутри автоинъектора 140 (например, взвода пружины 110 защитной втулки), кроме нажима на пробку 157.

**[00210]** В ходе операции 294 совмещения, дистальный конец 141 автоинъектора 140 совмещают с местом 198 инъекции на теле 192 пользователя 190.

**[00211]** В ходе операции 296 нажима, дистальный конец 141 автоинъектора 140 прижимают к месту 198 инъекции (смотри фиг. 19). Например, пользователь 190 может оказывать нажим на внешний корпус 102 автоинъектора 140 дистально в направлении места 198 инъекции, когда защитная втулка 103 отводится во внешний корпус 102, чтобы обнажить иглу 155. Как описано в настоящей заявке, отведение защитной втулки 103 внутри корпуса 102 автоматически приводит в действие приводной узел, чтобы запустить

инъекцию предварительно заполненным шприцом 150.

**[00212]** В ходе операции 298 удерживания, пользователь 190 удерживает автоинъектор 140 на месте 198 инъекции, при этом защитная втулка 103 отведена в внешний корпус 102 до окончания инъекции. В некоторых примерах, окончание инъекции определяется по звуковому шуму (например, щелчку), производимому автоинъектором 140.

**[00213]** Способы, устройства и применения, раскрытые в настоящей заявке, имеют множество аспектов, включая следующие.

**[00214]** Один аспект представляет собой способ применения автоинъектора, выполненного с возможностью приведения в действие предварительно заполненного шприца, при этом автоинъектор содержит инъекторную пружину, имеющую жесткость пружины, предварительно заполненный шприц заполнен объемом лечебной жидкости, предварительно заполненный шприц включает в себя цилиндр, пробку и иглу, причем пробка имеет путь перемещения, инъекторная пружина выполнена с возможностью перемещения пробки по пути перемещения, причем способ включает этапы: этап состаривания предварительно заполненного шприца в ускоренном темпе, чтобы сформировать состаренный, предварительно заполненный шприц; этап перемещения пробки внутри цилиндра состаренного, предварительно заполненного шприца с предварительно заданной скоростью из по меньшей мере первого положения вдоль пути перемещения в по меньшей мере второе положение вдоль пути перемещения; этап измерения множества действующих усилий, прикладываемых к пробке, когда пробка перемещается внутри цилиндра по пути перемещения; этап определения силы сопротивления, противодействующей перемещению пробки по пути перемещения, причем сила сопротивления соответствует множеству действующих усилий; и этап выбора жесткости пружины для инъекторной пружины, причем акт выбора жесткости пружины включает выбор жесткости пружины соответственно силе сопротивления.

**[00215]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором рабочий, предварительно заполненный шприц включает в себя рабочий цилиндр и рабочую пробку, расположенную с возможностью перемещения внутри рабочего цилиндра, при этом рабочая пробка выполнена с возможностью перемещения по рабочему пути перемещения из первого рабочего положения во второе рабочее положение, причем автоинъектор содержит инъекторную пружину, обеспечивающую усилие пружины, при этом инъекторная пружина выполнена с возможностью приложения усилия для дозирования к рабочей пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении рабочей пробки, при приведении в действие автоинъектора, причем усилие для дозирования является по меньшей мере частью усилия пружины, причем способ включает этапы: этап состаривания предварительно заполненного шприца в ускоренном темпе, чтобы сформировать контрольный, предварительно заполненный шприц, причем контрольный,

предварительно заполненный шприц включает в себя контрольный цилиндр и контрольную пробку, расположенную в контрольном цилиндре; этап перемещения контрольной пробки контрольного, предварительно заполненного шприца по контрольному пути перемещения из по меньшей мере первого контрольного положения в по меньшей мере второе контрольное положение; когда контрольная пробка перемещается внутри контрольного цилиндра по контрольному пути перемещения, этап измерения множества действующих усилий, прикладываемых к контрольной пробке, и измерения множества положений контрольной пробки; этап формирования профиля действующих усилий, причем профиль действующих усилий включает в себя по меньшей мере некоторые из действующих усилий и положений контрольной пробки, измеренных в то время, когда контрольная пробка перемещалась между первым и вторым контрольными положениями, причем по меньшей мере одно из измеренных действующих усилий увязывают с по меньшей мере одним из измеренных положений контрольной пробки; и этап выбора инъекторной пружины таким образом, чтобы усилие для дозирования, прикладываемое к рабочей пробке в каждом положении рабочей пробки, когда она перемещается по рабочему пути перемещения между первым и вторым рабочими положениями, было выше, чем измеренное действующее усилие в соответствующем одном из измеренных положений контрольной пробки.

**[00216]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором этап выбора инъекторной пружины включает выбор измеренного действующего усилия из профиля действующих усилий, и выбор по меньшей мере одного параметра пружины, при этом выбранный по меньшей мере один параметр пружины соответствует выбранному действующему усилию.

**[00217]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором выбор по меньшей мере одного параметра пружины включает выбор жесткости пружины для инъекторной пружины и несжатой длины для инъекторной пружины.

**[00218]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором выбор по меньшей мере одного параметра пружины включает выбор жесткости пружины и первой длины сжатой пружины, соответствующей нахождению контрольной пробке в первом контрольном положении вдоль контрольного пути перемещения.

**[00219]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором выбор по меньшей мере одного параметра пружины включает выбор жесткости пружины и второй длины сжатой пружины, соответствующей нахождению контрольной пробке в положении вдоль контрольного пути перемещения,

соответствующем максимальному измеренному действующему усилию на профиле действующих усилий.

**[00220]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором выбранная пружина обеспечивает усилие для дозирования, когда пробка находится во втором конечном положении, которое больше, чем приблизительно 50% от усилия для дозирования, когда пробка находится в первом начальном положении.

**[00221]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором предварительно заданная скорость соответствует скорости, требуемой для перемещения рабочей пробки по рабочему пути перемещения из первого рабочего положения во второе рабочее положение в пределах от приблизительно 5 секунд до приблизительно 19 секунд.

**[00222]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором: плунжер имеет рабочее соединение с пробкой, и этап перемещения пробки содержит перемещение плунжера; и этап измерения множества действующих усилий, прикладываемых к пробке, содержит измерение множества действующих усилий, прикладываемых к плунжеру.

**[00223]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором акт определения силы трения скольжения включает в себя определение силы трения скольжения, требуемой для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в течение установленного промежутка времени.

**[00224]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором определение первой силы сопротивления содержит определение первой силы сопротивления, при перемещении пробки из первого положения.

**[00225]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором определение силы сопротивления содержит определение силы сопротивления, выбранной из: усилия страгивания с места, максимальной силы трения скольжения или их комбинации.

**[00226]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором определение силы сопротивления содержит определение силы сопротивления, выбранной из группы, состоящей из: усилия страгивания с места,

максимальной силы трения скольжения или их комбинации.

**[00227]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором определение силы сопротивления содержит определение по меньшей мере первой и второй сил сопротивления, при этом первая сила сопротивления является усилием срабатывания с места, и вторая сила сопротивления является минимальной силой трения скольжения для безостановочного перемещения пробки по пути перемещения из первого положения в начале пути перемещения во второе положение в конце пути перемещения.

**[00228]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором установленный промежуток времени находится в диапазоне от приблизительно 5 с до приблизительно 25 с.

**[00229]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором акт определения минимальной силы трения скольжения включает в себя определение минимальной силы трения скольжения, требуемой для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 25 секунд.

**[00230]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором состаренный, предварительно заполненный шприц вмещает установленный объем лечебной жидкости между первым положением и вторым положением, и акт определения минимальной силы трения скольжения, требуемой для безостановочного перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение включает вытеснение установленного объема лечебной жидкости из состаренного, предварительно заполненного шприца.

**[00231]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором установленный объем находится в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл.

**[00232]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором автоинъектор содержит подузел, при этом подузел является перемещаемым в ответ на разжатие инъекторной пружины, подузел выполнен с возможностью селективного перемещения пробки, причем акт выбора жесткости пружины содержит: выбор жесткости пружины соответственно по меньшей мере первой силе сопротивления, второй силе сопротивления и третьей силе сопротивления, где третья сила сопротивления противодействует перемещению подузла.

**[00233]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой

комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором перемещение пробка внутри цилиндра состаренного, предварительно заполненного шприца содержит перемещение подузла автоинъектора.

**[00234]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором автоинъектор содержит подузел, при этом подузел приводится в действие в ответ на разжатие инъекторной пружины по меньшей мере участок подузла выполнен с возможностью селективного перемещения пробки, причем акт выбора жесткости пружины содержит: выбор жесткости пружины соответственно силе, достаточно большой для приведения в действие подузла и для безостановочного перемещения пробка из первого положения во второе положение.

**[00235]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором перемещение пробки внутри цилиндра состаренного, предварительно заполненного шприца содержит перемещение подузла автоинъектора.

**[00236]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором лечебная жидкость содержит антитело.

**[00237]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором антитело содержит гуманизованное моноклональное антитело.

**[00238]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором гуманизованное моноклональное антитело содержит антитело класса иммуноглобулин G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>).

**[00239]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором гуманизованное моноклональное антитело содержит антитело против кальцитонин-ген-связанного пептида.

**[00240]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором лечебная жидкость имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 4 сСт до приблизительно 14 сСт при 22°C.

**[00241]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором лечебная жидкость содержит фреманезумаб и имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 4 сСт до приблизительно 14 сСт при 22°C.

**[00242]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в

настоящей заявке, в котором цилиндр предварительно заполненного шприца содержит внутреннюю поверхность, и предварительно заполненный шприц дополнительно содержит смазывающий материал на внутренней поверхности.

**[00243]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором смазывающий материал содержит силиконовое масло.

**[00244]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором смазывающий материал содержит полидиметилсилоксан.

**[00245]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором силиконовое масло покрывает внутреннюю поверхность цилиндра, и толщина покрытия находится в диапазоне от приблизительно 0,1 мкм до приблизительно 0,3 мкм до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00246]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором смазывающий материал содержит от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00247]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00248]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором состаривание предварительно заполненного шприца включает нагревание предварительно заполненного шприца в течение установленного периода времени.

**[00249]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором установленный период времени вычисляют по уравнению Аррениуса.

**[00250]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором: установленный период времени вычисляют по уравнению Аррениуса; и нагревание предварительно заполненного шприца в течение установленного периода времени включает нагревание предварительно заполненного шприца при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C.

**[00251]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой

комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором цилиндр предварительно заполненного шприца имеет объем, выбранный из группы от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл.

**[00252]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором цилиндр предварительно заполненного шприца имеет объем, выбранный из группы, состоящей из от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл.

**[00253]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором расстояние между первым контрольным положением контрольной пробки и вторым контрольным положением контрольной пробки находится в диапазоне от приблизительно 25,7 мм до приблизительно 30 мм.

**[00254]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором расстояние между первым положением пробки и вторым положением пробки находится в диапазоне от приблизительно 35 мм до приблизительно 55 мм.

**[00255]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором игла образует канал, и канал имеет диаметр в диапазоне от приблизительно 0,15 мм до приблизительно 0,3 мм.

**[00256]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором канал, образованный иглой, имеет длину в диапазоне от приблизительно 15 мм до приблизительно 25 мм.

**[00257]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором цилиндр содержит стекло.

**[00258]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором цилиндр содержит боросиликатное стекло.

**[00259]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором цилиндр предварительно заполненного шприца имеет внутренний диаметр в диапазоне от приблизительно 6 мм до приблизительно 10 мм.

**[00260]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором пробка содержит этилен-тетрафторэтилен.

**[00261]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в

настоящей заявке, в котором инъекторная пружина является пружиной, выбранной из группы: пружины переменного усилия, пружины постоянного усилия, цилиндрической пружины, конической пружины, торсионной пружины, газовой пружины, гидравлической пружины и их комбинации.

**[00262]** Другой аспект представляет собой способ, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина является пружиной, выбранной из группы, состоящей из: пружины переменного усилия, пружины постоянного усилия, цилиндрической пружины, конической пружины, торсионной пружины, газовой пружины, гидравлической пружины и их комбинации.

**[00263]** Другой аспект представляет собой автоинъектор для приведения в действие предварительно заполненного шприца, содержащего дозу лечебной жидкости, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором лечебная жидкость содержит фреманезумаб, при этом автоинъектор изготовлен способом, включающим: любое сочетание вышеперечисленных этапов; этап выбора пружины, имеющей выбранную жесткость пружины; и этап сборки автоинъектора с выбранной пружиной.

**[00264]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, при этом устройство автоинъектора содержит: предварительно заполненный шприц, включающий в себя цилиндр, продолжающийся вдоль продольной оси между дистальным концом и проксимальным концом, причем внутренний диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, иглу, расположенную на дистальном конце цилиндра, причем игла имеет внутренний диаметр около 0,21 мм и длину около 20 мм или короче, лечебную жидкость, вмещенную в цилиндре, причем вязкость лечебной жидкости находится в диапазоне около 14 сСт или ниже при 22°C, и пробку, расположенную внутри цилиндра, чтобы удерживать жидкость внутри цилиндра, причем цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое положение для пробки и второе положение для пробки, лечебная жидкость содержит фреманезумаб; и автоинъектор, вмещающий предварительно заполненный шприц, причем автоинъектор содержит плунжер и инъекторную пружину, плунжер взаимодействует с пробкой, и инъекторная пружина поджимает плунжер к пробке, причем инъекторная пружина обеспечивает усилие пружины по меньшей мере около 20 Н, когда пробка располагается в первом положении.

**[00265]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, при этом устройство автоинъектора содержит: предварительно заполненный шприц, включающий в себя цилиндр, продолжающийся вдоль продольной оси между дистальным концом и проксимальным концом, причем внутренний диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, иглу, расположенную на дистальном конце цилиндра,

причем игла имеет внутренний диаметр около 0,27 мм и длину около 19,5 мм или короче, объем в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл лечебной жидкости, вмещенной внутри цилиндра, причем лечебная жидкость содержит фреманезумаб, вязкость лечебной жидкости составляет около 8,8 сСт при 22°C, и пробку, расположенную внутри цилиндра, для удерживания лечебной жидкости внутри цилиндра, причем цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое начальное положение для пробки и второе конечное положение для пробки, причем первое положение является начальным положением пробки до доставки лечебной жидкости, второе положение является конечным положением пробки после доставки полной дозы лечебной жидкости; и автоинъектор, вмещающий предварительно заполненный шприц, причем автоинъектор содержит инъекторную пружину, выполненную с возможностью приложения усилия для дозирования к пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении пробки, причем, когда автоинъектор приводят в действие, инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения начального усилия для дозирования к пробке по меньшей мере около 20 Н, когда пробка располагается в первом начальном положении, и конечного усилия для дозирования около 12 Н или больше к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении, причем усилие для дозирования является по меньшей мере частью усилия пружины для инъекторной пружины.

**[00266]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12,5 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении.

**[00267]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 14 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении.

**[00268]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении, и предварительно заполненный шприц имеет срок ускоренного старения около 24 месяцев.

**[00269]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина обеспечивает усилие пружины в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 30 Н, когда пробка располагается в первом начальном положении.

**[00270]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения конечного усилия для дозирования в диапазоне от приблизительно 12 Н до приблизительно 20 Н, когда пробка располагается во втором конечном положении.

**[00271]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения конечного усилия для дозирования в диапазоне от приблизительно 12,5 Н до приблизительно 20 Н, когда пробка располагается во втором конечном положении.

**[00272]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором, когда пробка находится в первом начальном положении, фактическая потенциальная энергия пружины инъекторной пружины по меньшей мере приблизительно на 25% превышает минимальную потенциальную энергию пружины, требуемую для безостановочного перемещения пробки из первого положения во второе положение предварительно заполненного шприца до старения.

**[00273]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина имеет потенциальную энергию в диапазоне от приблизительно 0,9 Дж до приблизительно 2 Дж, когда инъекторная пружина находится в первом положении.

**[00274]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,2 Н/мм до приблизительно 0,4 Н/мм и сжатую длину в первом начальном положении в диапазоне от приблизительно 50 мм до приблизительно 100 мм.

**[00275]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,28 Н/мм до приблизительно 0,32 Н/мм и сжатую длину в первом начальном положении в диапазоне от приблизительно 75 мм до приблизительно 95 мм.

**[00276]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина обеспечивает усилие, достаточное для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 25 секунд.

**[00277]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором: цилиндр предварительно заполненного шприца содержит

стекло и образует внутреннюю поверхность; и предварительно заполненный шприц дополнительно содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла на внутренней поверхности до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00278]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в пределах от приблизительно 5 секунды до приблизительно 19 секунды.

**[00279]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00280]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором силиконовое масло имеет вязкость около 1000 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

**[00281]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором пробка имеет длину в диапазоне от приблизительно 7,3 мм до приблизительно 8,1 мм.

**[00282]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором пробка имеет сжатое состояние и несжатое состояние, и пробка содержит: основную часть, при этом основная часть является по существу цилиндрической и имеет диаметр в несжатом состоянии в диапазоне от приблизительно 8,85 мм до приблизительно 9,05 мм; и по меньшей мере один кольцевой гребень, причем кольцевой гребень продолжается радиально от основной части, и кольцевой гребень имеет внешний диаметр в несжатом состоянии в диапазоне от приблизительно 9,25 мм до приблизительно 9,45 мм.

**[00283]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором участок пробки покрыт этилен-тетрафторэтиленом, и участок пробки покрыт силиконом.

**[00284]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором расстояние между первым положением для пробки и вторым положением для пробки находится в диапазоне от приблизительно 25,7 мм до приблизительно 30 мм.

**[00285]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором предварительно заполненный шприц имеет объем, выбранный из группы от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл.

**[00286]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором предварительно заполненный шприц имеет объем, выбранный из группы, состоящей из от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл.

**[00287]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором лечебная жидкость имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 4 сСт до приблизительно 10 сСт при 22°C.

**[00288]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором инъекторная пружина определяется в соответствии с этапами по п. 1.

**[00289]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, в котором устройство автоинъектора содержит: предварительно заполненный шприц; при этом предварительно заполненный шприц содержит цилиндр, выполненный по меньшей мере частично, из стекла, иглу, сообщающуюся по текучей среде с цилиндром, и пробку, расположенную в цилиндре, причем цилиндр образует внутреннюю поверхность, цилиндр имеет внутренний диаметр цилиндра около 8,65 мм и объем около 2,25 мл, цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое положение для пробки и второе положение для пробки, игла имеет внутренний диаметр около 0,21 мм и длину около 20 мм или короче, лечебную жидкость, вмещенную внутри цилиндра, причем вязкость лечебной жидкости составляет около 10 сП или ниже при 22°C, лечебная жидкость содержит фреманезумаб; от 0,35 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла, смазывающего внутреннюю поверхность цилиндра, причем силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается; и автоинъектор, вмещающий предварительно заполненный шприц, причем автоинъектор содержит плунжер и инъекторную пружину, плунжер взаимодействует с пробкой, и инъекторная пружина поджимает плунжер к пробке, причем инъекторная пружина в первом положении: обеспечивает усилие, определяемое в соответствии с этапами по п. 1; находящееся в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 30 Н; приблизительно на 25% превышающее усилие пружины, требуемое для безостановочного перемещения пробки из первого положения во второе положение до того, как предварительно заполненный шприц состаривается; и обеспечивает усилие, достаточное для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во

второе положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 25 секунд.

**[00290]** Другой аспект представляет собой устройство автоинъектора для приведения в действие предварительно заполненного шприца, содержащего дозу лечебной жидкости, само по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, при этом лечебная жидкость содержит гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулин G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>), автоинъектор изготовлен способом, включающим следующие операции: состаривание предварительно заполненного шприца, чтобы сформировать состаренный, предварительно заполненный шприц; перемещение пробки внутри цилиндра состаренного, предварительно заполненного шприца с предварительно заданной скоростью из по меньшей мере первого положения вдоль пути перемещения в по меньшей мере второе положение вдоль пути перемещения; измерение множества действующих усилий, прикладываемых к пробке, когда пробка перемещается внутри цилиндра по пути перемещения; определение по меньшей мере первой и второй сил сопротивления, противодействующих перемещению пробки по пути перемещения, причем первая и вторая силы сопротивления соответствуют множеству действующих усилий; выбор жесткости пружины для инъекторной пружины, причем акт выбора жесткости пружины включает выбор жесткости пружины соответственно по меньшей мере одной из первой и второй сил сопротивления; выбор пружины, имеющей выбранную жесткость пружины; и сборка автоинъектора с выбранной пружиной.

**[00291]** Другой аспект представляет собой устройство автоинъектора, выполненное с возможностью перемещения пробки внутри цилиндра шприца, чтобы осуществлять доставку жидкости из шприца, само по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, при этом устройство автоинъектора содержит: цилиндр шприца, причем цилиндр шприца имеет пустое состояние и заполненное состояние, пустое состояние имеет место прежде заполненного состояния, шприц вмещает дозу лечебной жидкости в заполненном состоянии, лечебная жидкость содержит гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулин G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>); пробку, расположенную в цилиндре шприца, причем пробка имеет путь перемещения между первым положением и вторым положением, доза лечебной жидкости расположена по существу между первым и вторым положениями; и инъекторную пружину, имеющую жесткость пружины, причем жесткость пружины обеспечивает первое усилие пружины, создаваемое инъекторной пружиной, которое по меньшей мере на 25% превышает второе усилие пружины, причем первое усилие пружины соответствует минимальному усилию пружины, требуемому для перемещения пробки из первого положения во второе положение, когда цилиндр находится в заполненном состоянии, и второе усилие пружины соответствует минимальному усилию пружины, требуемому для перемещения пробки из первого положения во второе положение, когда цилиндр находится в пустом состоянии.

**[00292]** Другой аспект представляет собой устройство автоинъектора, выполненное

с возможностью перемещения пробки внутри цилиндра шприца, чтобы осуществлять доставку жидкости из шприца, само по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, при этом устройство автоинъектора содержит: предварительно заполненный шприц, причем предварительно заполненный шприц имеет несостаренное состояние и состаренное состояние, предварительно заполненный шприц вмещает дозу лечебной жидкости в заполненном состоянии, лечебная жидкость содержит гуманизированное моноклональное антитело класса иммуноглобулин G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>); пробку, расположенную в предварительно заполненном шприце, причем пробка имеет путь перемещения между первым положением и вторым положением, доза лечебной жидкости расположена по существу между первым и вторым положениями; и инъекторную пружину, имеющую жесткость пружины, причем жесткость пружины обеспечивает первое усилие пружины, создаваемое инъекторной пружиной, которое по меньшей мере на 25% превышает второе усилие пружины, причем первое усилие пружины соответствует минимальному усилию пружины, требуемому для перемещения пробки из первого положения во второе положение, когда предварительно заполненный шприц находится в состаренном состоянии, и второе усилие пружины соответствует минимальному усилию пружины, требуемому для перемещения пробки из первого положения во второе положение, когда предварительно заполненный шприц находится в несостаренном состоянии.

**[00293]** Другой аспект представляет собой комбинированный предварительно заполненный шприц, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней.

**[00294]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий фреманезумаб, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней.

**[00295]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий лечебную жидкость, содержащую фреманезумаб, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней.

**[00296]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий лечебную жидкость, содержащую фреманезумаб и изготовленную в лекарственной форме с номинальной концентрацией 150 мг/мл в растворе с 16 мМ гистидина, 6,6% сахарозы, 0,136 мг/мл EDTA и 1,2 мг/мл P580, при уровне pH 5,5, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней.

**[00297]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц,

содержащий фреманезумаб, в любом сочетании с автоинъектором, сам по себе или в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами, раскрытыми в настоящей заявке, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней, при этом предварительно заполненный шприц заполнен лечебной жидкостью, изготовленной в лекарственной форме с номинальной концентрацией 150 мг/мл в растворе с 16 мМ гистидина, 6,6% сахарозы, 0,136 мг/мл EDTA и 1,2 мг/мл P580, при уровне pH 5,5.

**[00298]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий фреманезумаб, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней по непрерывному графику не чаще, чем один раз через каждые два месяца, либо сам по себе, либо в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами.

**[00299]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий фреманезумаб, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней по непрерывному графику не чаще, чем один раз через каждые три месяца, либо сам по себе, либо в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами.

**[00300]** Другой аспект представляет собой предварительно заполненный шприц, содержащий фреманезумаб, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики мигреней по непрерывному графику не чаще, чем один раз через каждые четыре месяца, либо сам по себе, либо в любой комбинации с предыдущими вариантами осуществления и аспектами.

**[00301]** Другой аспект представляет собой автоинъектор, либо сам по себе, либо в любой комбинации с любым из предыдущих вариантов осуществления и аспектов, при этом автоинъектор содержит: предварительно заполненный шприц, содержащий пробку и лечебную жидкость, включающую в себя фреманезумаб; и автоинъектор, содержащий инъекторную пружину и плунжерный шток, выполненный с возможностью перемещения пробки из первого положения во второе положение с усилием около 30 Н или меньше и в течение около 19 секунд или быстрее, причем расстояние между первым и вторым положениями соответствует одной дозе лечебной жидкости.

**[00302]** Различные вышеописанные варианты осуществления представлены только для иллюстрации и не должны интерпретироваться в смысле ограничения формулы изобретения, прилагаемой к настоящему описанию. Специалисты в данной области техники легко обнаружат различные модификации и изменения, которые можно сделать, не повторяя примерные варианты осуществления и применения, изображенные и описанные в настоящей заявке, и не выходя за пределы истинного существа и объема следующей формулы изобретения. Предполагается, что любые такие модификации и эквиваленты должны входить в объем формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления автоинъектора для дозирования лечебной жидкости, содержащейся в рабочем, предварительно заполненном шприце, при этом рабочий, предварительно заполненный шприц содержит рабочий цилиндр и рабочую пробку, расположенную с возможностью перемещения внутри рабочего цилиндра, причем рабочая пробка выполнена с возможностью перемещения по рабочему пути перемещения из первого рабочего положения во второе рабочее положение, причем автоинъектор содержит инъекторную пружину, обеспечивающую усилие пружины, при этом инъекторная пружина выполнена с возможностью приложения усилия для дозирования к рабочей пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении рабочей пробки, при приведении в действие автоинъектора, причем усилие для дозирования является по меньшей мере частью усилия пружины, причем способ включает этапы, на которых:

состаривают предварительно заполненный шприц в ускоренном темпе, чтобы сформировать контрольный предварительно заполненный шприц, причем контрольный предварительно заполненный шприц содержит контрольный цилиндр и контрольную пробку, расположенную в контрольном цилиндре;

перемещают контрольную пробку контрольного предварительно заполненного шприца по контрольному пути перемещения из по меньшей мере первого контрольного положения в по меньшей мере второе контрольное положение;

когда контрольная пробка перемещается внутри контрольного цилиндра по контрольному пути перемещения, измеряют множество действующих усилий, прикладываемых к контрольной пробке, и измеряют множество положений контрольной пробки;

формируют профиль действующих усилий, причем профиль действующих усилий включает в себя по меньшей мере некоторые из действующих усилий и положений контрольной пробки, измеренных в то время, когда контрольная пробка перемещалась между первым и вторым контрольными положениями, причем по меньшей мере одно из измеренных действующих усилий увязывают с по меньшей мере одним из измеренных положений контрольной пробки; и

выбирают инъекторную пружину таким образом, чтобы усилие для дозирования, прикладываемое к рабочей пробке в каждом положении рабочей пробки, когда она перемещается по рабочему пути перемещения между первым и вторым рабочими положениями, было выше, чем измеренное действующее усилие в соответствующем одном из измеренных положений контрольной пробки.

2. Способ по п. 1, в котором этап выбора инъекторной пружины включает выбор измеренного действующего усилия из профиля действующих усилий, и выбор по меньшей мере одного параметра пружины, при этом выбранный по меньшей мере один параметр пружины соответствует выбранному действующему усилию.

3. Способ по п. 2, в котором этап выбора по меньшей мере одного параметра

пружины включает выбор жесткости пружины для инъекторной пружины и несжатой длины для инъекторной пружины.

4. Способ по п. 2, в котором этап выбора по меньшей мере одного параметра пружины включает выбор жесткости пружины и первой длины сжатой пружины, соответствующей нахождению контрольной пробки в первом контрольном положении вдоль контрольного пути перемещения.

5. Способ по п. 2, в котором этап выбора по меньшей мере одного параметра пружины включает выбор жесткости пружины и второй длины сжатой пружины, соответствующей нахождению контрольной пробки в положении вдоль контрольного пути перемещения, соответствующем максимальному измеренному действующему усилию на профиле действующих усилий.

6. Способ по п. 5, в котором выбранная пружина обеспечивает усилие для дозирования, когда пробка находится во втором положении, которое больше, чем приблизительно 50% от усилия для дозирования, когда пробка находится в первом положении.

7. Способ по п. 1, в котором предварительно заданная скорость соответствует скорости, требуемой для перемещения рабочей пробки по рабочему пути перемещения из первого рабочего положения во второе рабочее положение в пределах от приблизительно 5 секунд до приблизительно 19 секунд.

8. Способ по п. 1, в котором контрольный, предварительно заполненный шприц вмещает установленный объем лечебной жидкости между первым контрольным положением и вторым контрольное положение, и этап перемещения контрольной пробки по контрольному пути перемещения из первого контрольного положения во второе контрольное положение включает вытеснение установленного объема лечебной жидкости из контрольного, предварительно заполненного шприца.

9. Способ по п. 8, в котором установленный объем лечебной жидкости в контрольном шприце по существу равен установленному объему лечебной жидкости, вмещенной в рабочем, предварительно заполненном шприце.

10. Способ по п. 8, в котором установленный объем находится в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл.

11. Способ по п. 1, в котором лечебная жидкость содержит фреманезумаб.

12. Способ по п. 1, в котором контрольный цилиндр контрольного, предварительно заполненного шприца содержит внутреннюю поверхность, и контрольный, предварительно заполненный шприц дополнительно содержит смазывающий материал на внутренней поверхности.

13. Способ по п. 12, в котором смазывающий материал в контрольном, предварительно заполненном шприце содержит от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла до того, как контрольный, предварительно заполненный шприц состаривают.

14. Способ по п. 13, в котором силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от

приблизительно 500 сСт при 25°C до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как контрольный, предварительно заполненный шприц состаривают.

15. Способ по п. 1, в котором этап состаривания контрольного, предварительно заполненного шприца включает нагревание контрольного, предварительно заполненного шприца в течение установленного периода времени.

16. Способ по п. 15, в котором:

установленный период времени вычисляют по уравнению Аррениуса; и нагревание контрольного, предварительно заполненного шприца в течение установленного периода времени включает нагревание контрольного, предварительно заполненного шприца при температуре в диапазоне от приблизительно 20°C до приблизительно 60°C.

17. Способ по п. 1, в котором контрольный цилиндр контрольного, предварительно заполненного имеет объем, выбранный из группы: от приблизительно 1 мл до приблизительно 2,25 мл.

18. Способ по п. 1, в котором расстояние между первым контрольным положением контрольной пробки и вторым контрольным положением контрольной пробки находится в диапазоне от приблизительно 25,7 мм до приблизительно 30 мм.

19. Способ по п. 1, в котором контрольный, предварительно заполненный шприц содержит контрольную иглу, при этом контрольная игла образует канал, причем канал имеет диаметр в диапазоне от приблизительно 0,15 мм до приблизительно 0,3 мм.

20. Способ по п. 19, в котором канал, образованный контрольной иглой имеет длину в диапазоне от приблизительно 15 мм до приблизительно 25 мм.

21. Способ по п. 1, в котором контрольный цилиндр содержит стекло.

22. Способ по п. 1, в котором контрольная пробка содержит этилен-тетрафторэтилен.

23. Способ по п. 1, в котором рабочий, предварительно заполненный шприц по существу аналогичен контрольному, предварительно заполненному шприцу.

24. Способ по п. 1, в котором инъекторная пружина является пружиной, выбранной из группы: пружины переменного усилия, пружины постоянного усилия, цилиндрической пружины, конической пружины, торсионной пружины, газовой пружины, гидравлической пружины и их комбинаций.

25. Устройство автоинъектора для приведения в действие рабочего, предварительно заполненного шприца, содержащего дозу лечебной жидкости, при этом лечебная жидкость содержит фреманезумаб, причем автоинъектор изготовлен способом, включающим:

этапы по п. 1; и

этап сборки автоинъектора с выбранной инъекторной пружиной.

26. Устройство автоинъектора, содержащее:

предварительно заполненный шприц, содержащий цилиндр, продолжающийся вдоль продольной оси между дистальным концом и проксимальным концом, при этом

внутренний диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, иглу, расположенную на дистальном конце цилиндра, причем игла имеет внутренний диаметр около 0,27 мм и длину около 19,5 мм или короче, лечебную жидкость объемом в диапазоне от приблизительно 1,51 мл до приблизительно 1,66 мл, вмещенную внутри цилиндра, причем лечебная жидкость содержит фреманезумаб, вязкость лечебной жидкости составляет около 8,8 сСт при 22°C, и пробку, расположенную внутри цилиндра, для удерживания лечебной жидкости внутри цилиндра, причем цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое начальное положение для пробки и второе конечное положение для пробки, причем первое положение является начальным положением пробки до доставки лечебной жидкости, второе положение является конечным положением пробки после доставки полной дозы лечебной жидкости; и

автоинъектор, вмещающий предварительно заполненный шприц, причем автоинъектор содержит инъекторную пружину, выполненную с возможностью приложения усилия для дозирования к пробке посредством приведения в движение плунжерного штока в направлении пробки, причем, когда автоинъектор приводят в действие, инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения начального усилия для дозирования к пробке по меньшей мере около 20 Н, когда пробка располагается в первом начальном положении, и конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении, причем усилие для дозирования является по меньшей мере частью усилия пружины для инъекторной пружины.

27. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12,5 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении.

28. Устройство автоинъектора по п. 27, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 14 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении.

29. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения приложения конечного усилия для дозирования по меньшей мере 12 Н к пробке, когда пробка располагается во втором конечном положении, и предварительно заполненный шприц имеет срок ускоренного старения около 24 месяцев.

30. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения начального усилия для дозирования в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 40 Н, когда пробка располагается в первом начальном положении.

31. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью обеспечения конечного усилия для дозирования в диапазоне от приблизительно 12 Н до приблизительно 20 Н, когда пробка располагается во втором конечном положении.

32. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором, когда пробка находится в

первом положении, фактическая потенциальная энергия пружины инъекторной пружины по меньшей мере на 25% превышает минимальную потенциальную энергию пружины, требуемую для безостановочного перемещения пробки из первого начального положения во второе конечное положение предварительно заполненного шприца до старения.

33. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инъекторная пружина имеет потенциальную энергию в диапазоне от приблизительно 0,9 Дж до приблизительно 2 Дж, когда инъекторная пружина находится в первом начальном положении.

34. Устройство автоинъектора по п. 33, в котором инъекторная пружина имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,2 Н/мм до приблизительно 0,4 Н/мм и сжатую длину в первом начальном положении в диапазоне от приблизительно 50 мм до приблизительно 100 мм.

35. Устройство автоинъектора по п. 34, в котором инъекторная пружина имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,28 Н/мм до приблизительно 0,32 Н/мм и сжатую длину в первом начальном положении в диапазоне от приблизительно 75 мм до приблизительно 95 мм.

36. Устройство автоинъектора по п. 35, в котором инъекторная пружина выполнена с возможностью перемещения пробки по пути перемещения из первого начального положения во второе конечное положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 19 секунд.

37. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором:

цилиндр предварительно заполненного шприца содержит стекло и образует внутреннюю поверхность; и

предварительно заполненный шприц дополнительно содержит от приблизительно 0,4 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла на внутренней поверхности до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

38. Устройство автоинъектора по п. 37, в котором силиконовое масло имеет вязкость около 1000 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается.

39. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором пробка имеет длину в диапазоне от приблизительно 7,3 мм до приблизительно 8,1 мм.

40. Устройство автоинъектора по п. 39, в котором пробка имеет сжатое состояние и несжатое состояние, и пробка содержит:

основную часть, при этом основная часть является по существу цилиндрической и имеет диаметр в несжатом состоянии в диапазоне от приблизительно 8,85 мм до приблизительно 9,05 мм; и

по меньшей мере один кольцевой гребень, причем кольцевой гребень продолжается радиально от основной части, и кольцевой гребень имеет внешний диаметр в несжатом состоянии в диапазоне от приблизительно 9,25 мм до приблизительно 9,45 мм.

41. Устройство автоинъектора по п. 39, в котором участок пробки покрыт этилен-тетрафторэтиленом, и участок пробки покрыт силиконом.

42. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором расстояние между первым положением для пробки и вторым конечным положением для пробки находится в диапазоне от приблизительно 25,7 мм до приблизительно 30 мм.

43. Устройство автоинъектора по п. 26, в котором инжекторная пружина определяется в соответствии с этапами по п. 1.

44. Устройство автоинъектора, содержащее:

предварительно заполненный шприц, при этом предварительно заполненный шприц содержит цилиндр, выполненный по меньшей мере частично, из стекла, иглу, сообщающуюся по текучей среде с цилиндром, и пробку, расположенную в цилиндре, причем цилиндр образует внутреннюю поверхность, цилиндр имеет внутренний диаметр, причем диаметр цилиндра составляет около 8,65 мм, цилиндр образует путь перемещения для пробки, и путь перемещения имеет первое положение для пробки и второе положение для пробки, игла имеет внутренний диаметр около 0,27 мм и длину около 19,5 мм или меньше, лечебную жидкость, вмещенную внутри цилиндра, причем вязкость лечебной жидкости составляет около 10 сР или ниже при 22°C;

от приблизительно 0,35 мг до приблизительно 1,1 мг силиконового масла, смазывающего внутреннюю поверхность цилиндра, причем силиконовое масло имеет вязкость в диапазоне от приблизительно 500 сСт при 25°C до приблизительно 1500 сСт при 25°C до того, как предварительно заполненный шприц состаривается; и

автоинъектор, вмещающий предварительно заполненный шприц, причем автоинъектор содержит плунжер и инжекторную пружину, плунжер взаимодействует с пробкой, и инжекторная пружина поджимает плунжер к пробке, причем инжекторная пружина в первом положении:

обеспечивает усилие, определяемое в соответствии с этапами по п. 1;

обеспечивает усилие пружины в диапазоне от приблизительно 20 Н до приблизительно 30 Н, и когда пробка располагается в первом положении;

имеет потенциальную энергию пружины в диапазоне от приблизительно 0,9 Дж до приблизительно 2 Дж;

имеет жесткость пружины в диапазоне от приблизительно 0,2 Н/мм до приблизительно 0,4 Н/мм и сжатую длину в диапазоне от приблизительно 50 мм до приблизительно 100 мм;

имеет потенциальную энергию приблизительно на 25% выше, чем минимальная энергия пружины, требуемая для безостановочного перемещения пробки из первого положения во второе положение до того, как предварительно заполненный шприц состаривается; и

обеспечивает усилие, достаточное для перемещения пробки по пути перемещения из первого положения во второе положение в течение от приблизительно 5 секунд до приблизительно 25 секунд.

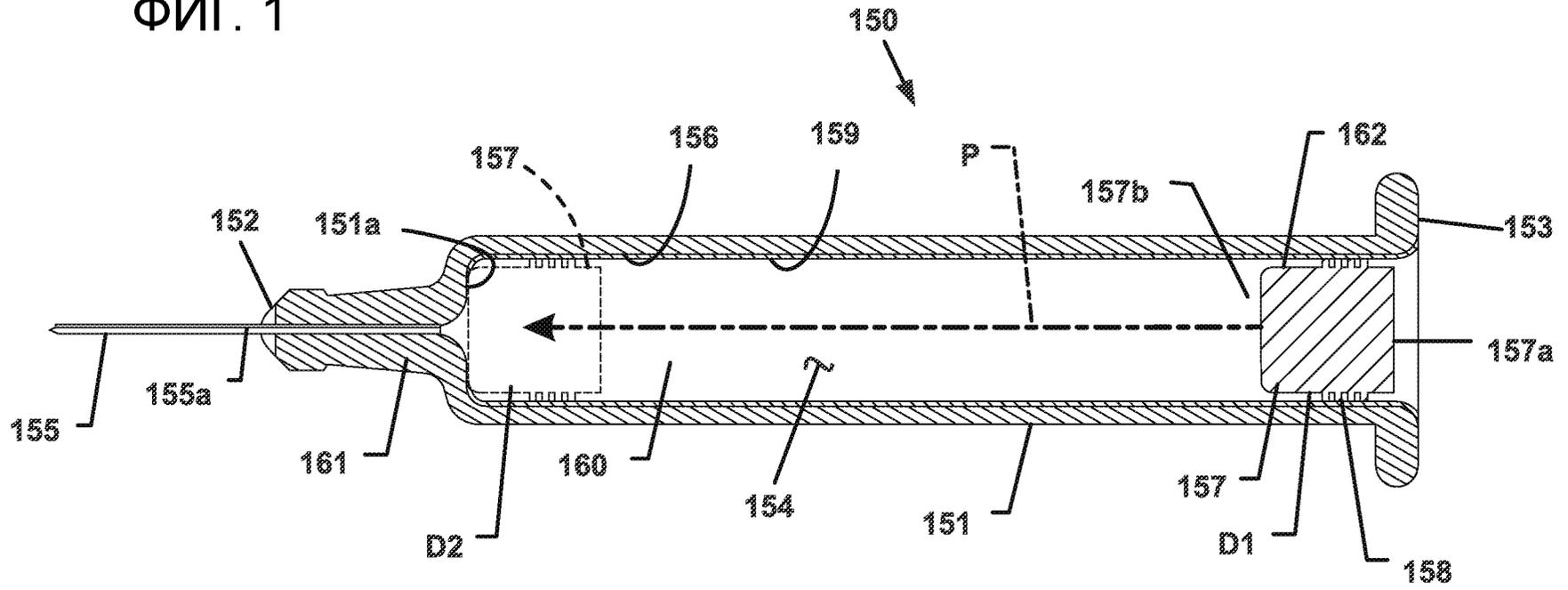
45. Устройство автоинъектора, содержащее:

предварительно заполненный шприц, содержащий пробку и лечебную жидкость,

содержащую фреманезумаб; и

автоинъектор, содержащий инъекторную пружину и плунжерный шток, выполненные с возможностью перемещения пробки из первого положения во второе положение с усилием около около 30 Н или ниже и в течение около 19 секунд или быстрее, при этом расстояние между первым и вторым положениями соответствует одной дозе лечебной жидкости.

ФИГ. 1



## ФИГ. 2

SEQ ID NO: 1 - Варибельная область тяжелой цепи гуманизированного антитела

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
 Trp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 Ala Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu  
 Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser  
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
 Tyr Cys Leu Ala Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr Trp  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

SEQ ID NO: 2 - Варибельная область легкой цепи гуманизированного антитела

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr  
 Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

SEQ ID NO: 3 - Область CDR H1 гуманизированного антитела

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Ser

SEQ ID NO: 4 - Область CDR H2 гуманизированного антитела

Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ala

SEQ ID NO: 5 - Область CDR H3 гуманизированного антитела

Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr

SEQ ID NO: 6 - Область CDR L1 гуманизированного антитела

Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr Val Ser

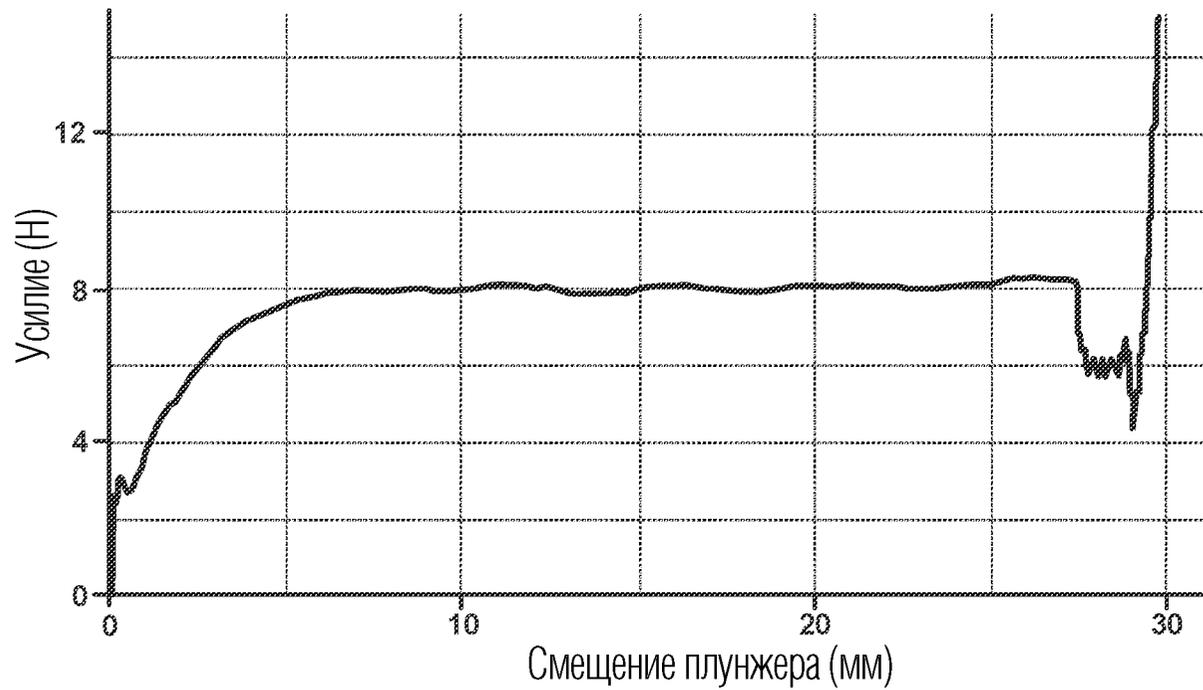
SEQ ID NO: 7 - Область CDR L2 гуманизированного антитела

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu

SEQ ID NO: 8 - Область CDR L3 гуманизированного антитела

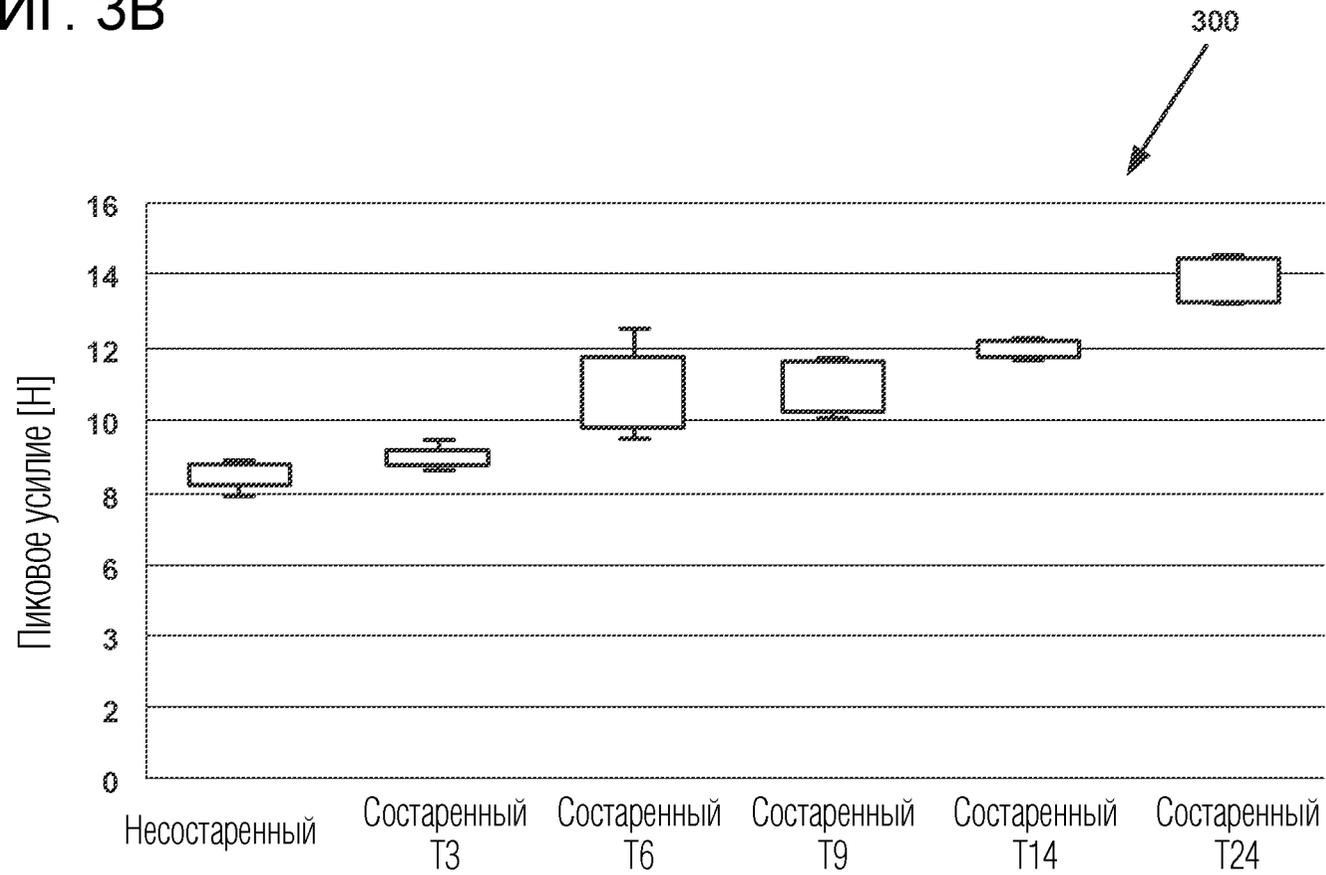
Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr

ФИГ. 3А



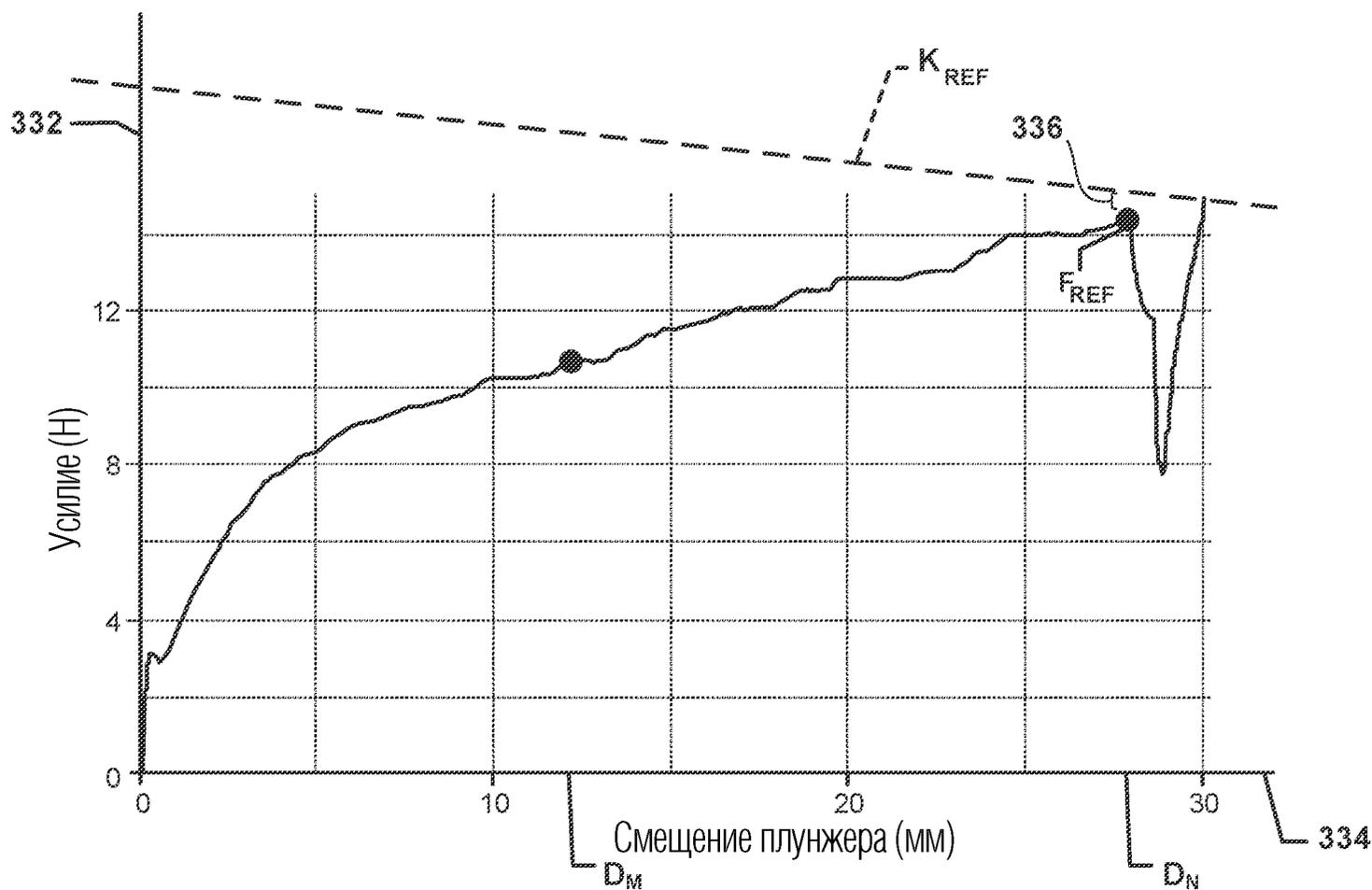
Зависимость действующего усилия от смещения (несостаренный, предварительно заполненный шприц)

ФИГ. 3В



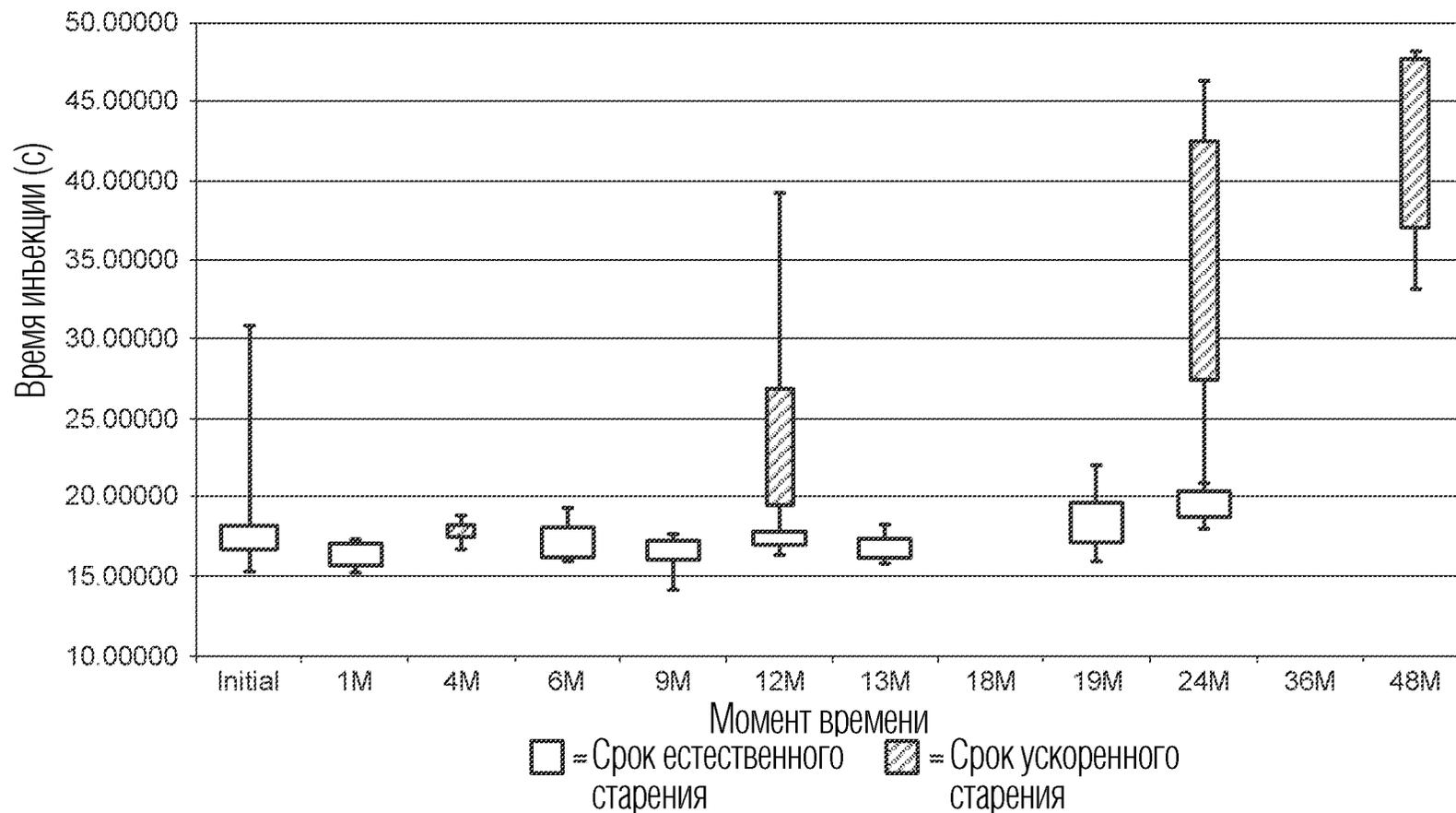
Зависимость максимального действующего усилия от моделируемого срока старения (Предварительно заполненный шприц, подвергнутый ускоренному старению при 40°C)

ФИГ. 3С



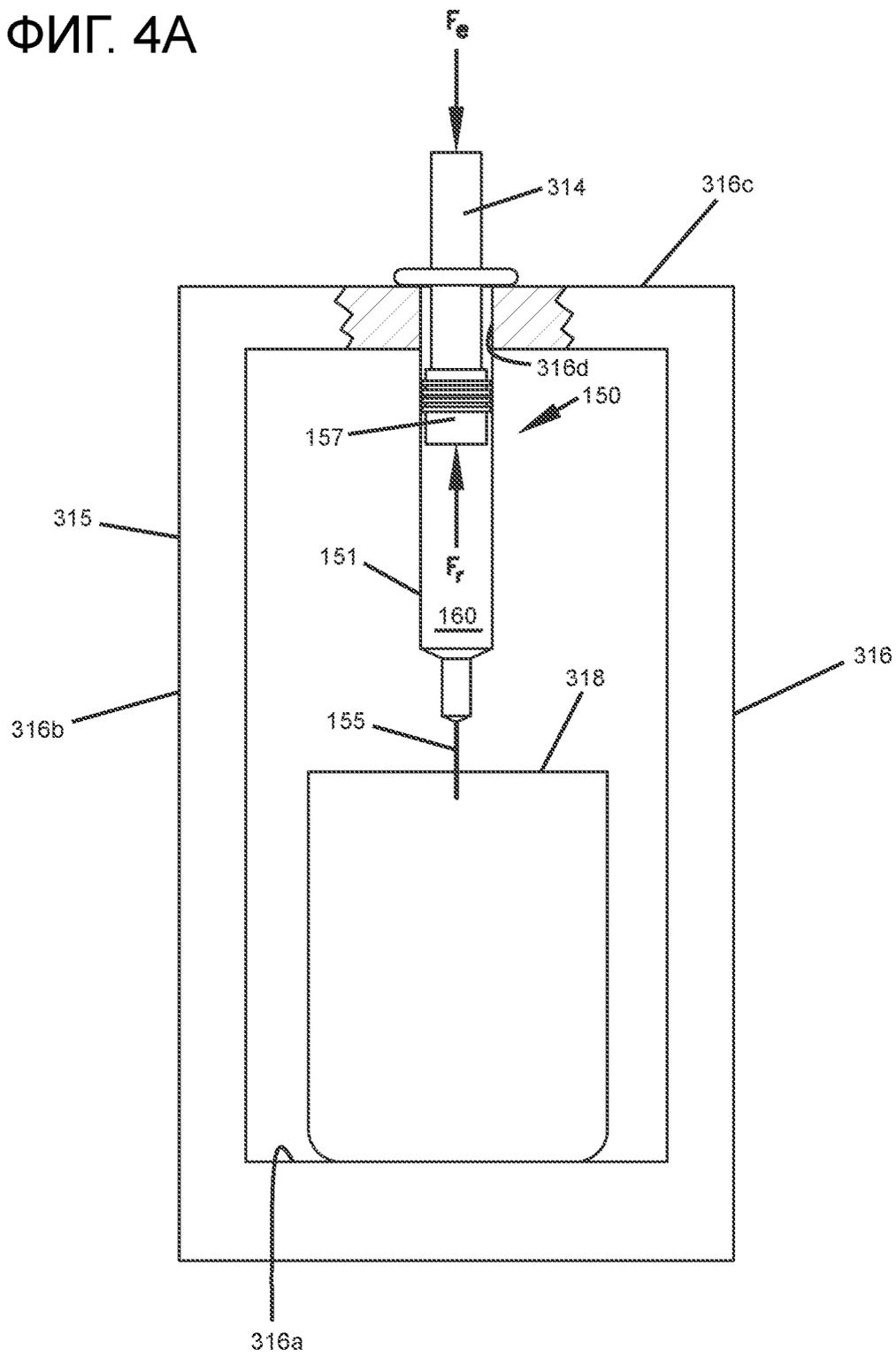
Зависимость действующего усилия от смещения  
(Предварительно заполненный шприц с моделируемым сроком старения 24 месяца)

ФИГ. 3D

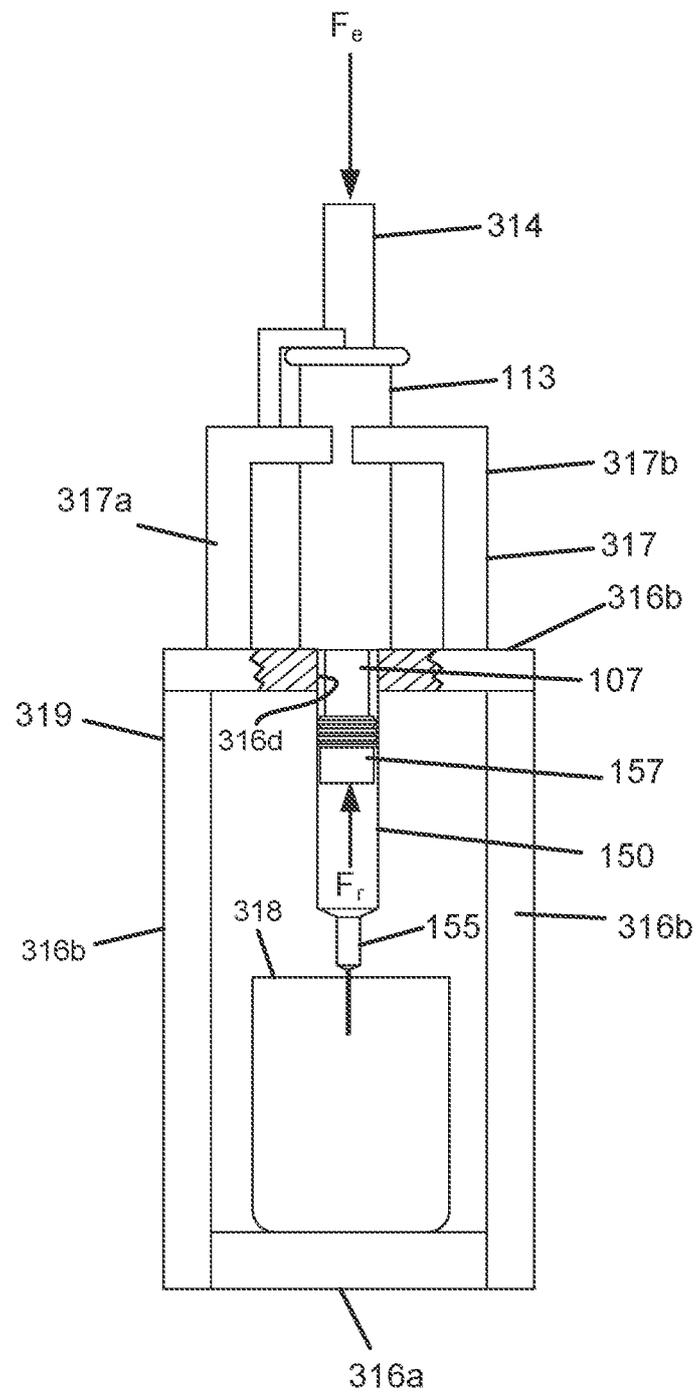


Зависимость времени инъекции от срока старения  
предварительно заполненного шприца

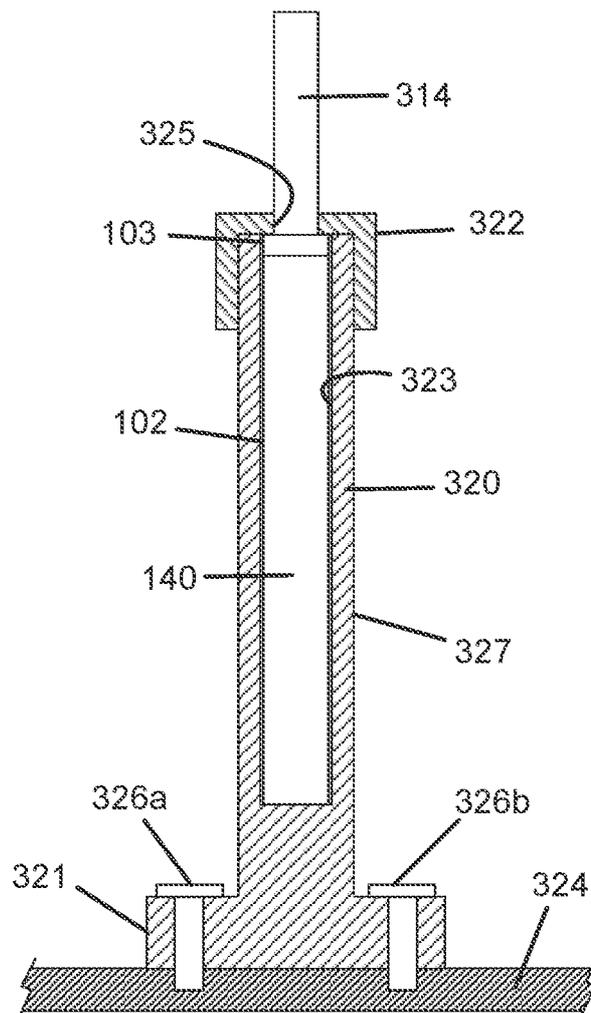
ФИГ. 4А



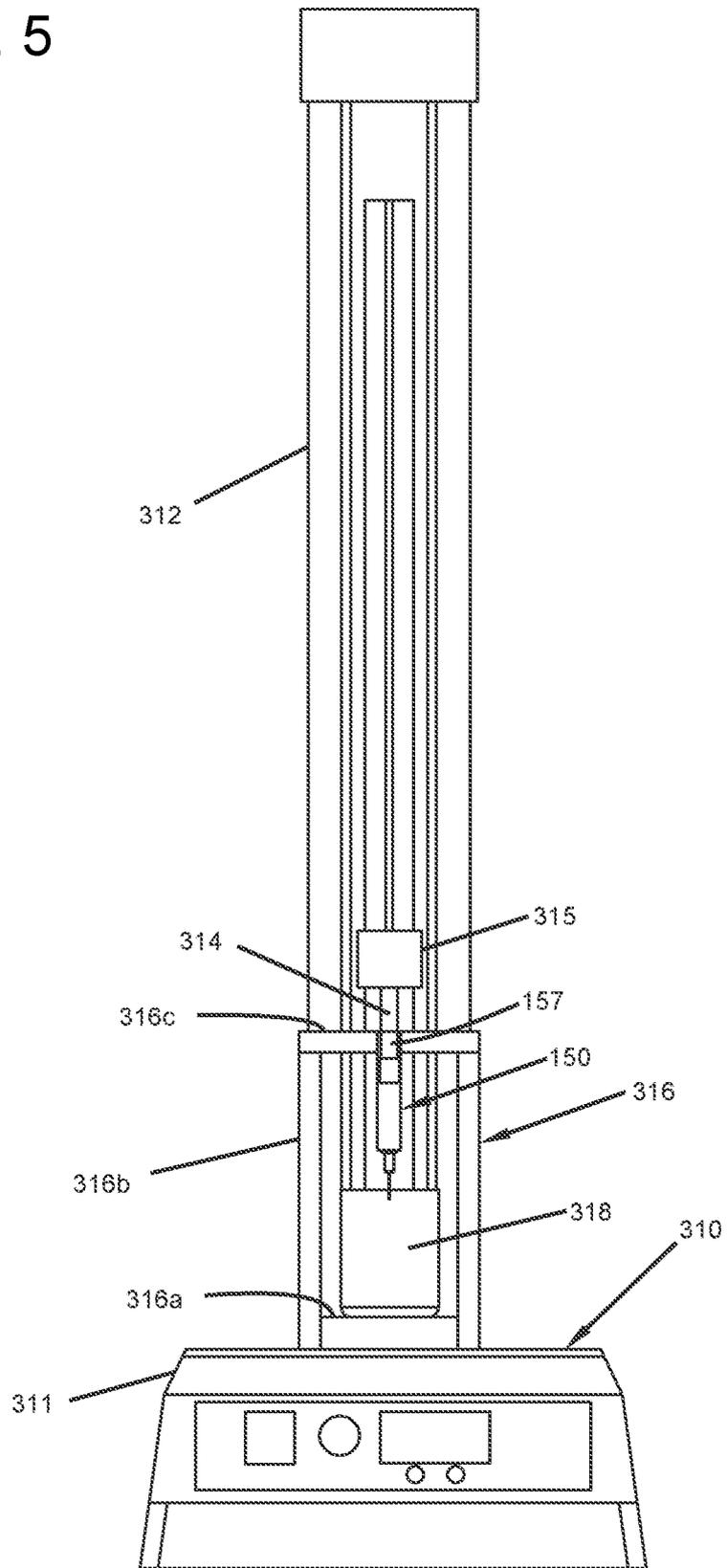
ФИГ. 4В



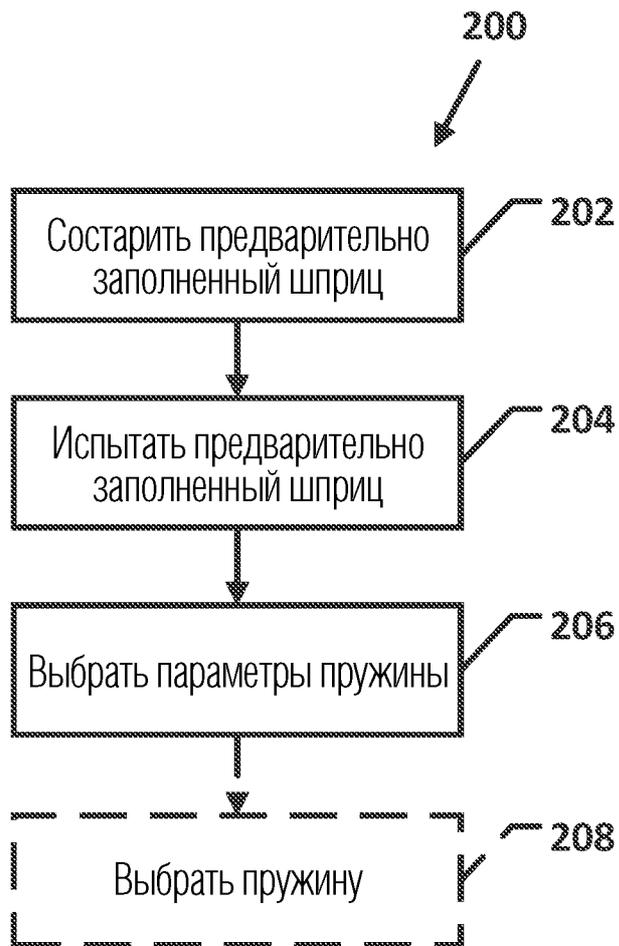
ФИГ. 4С



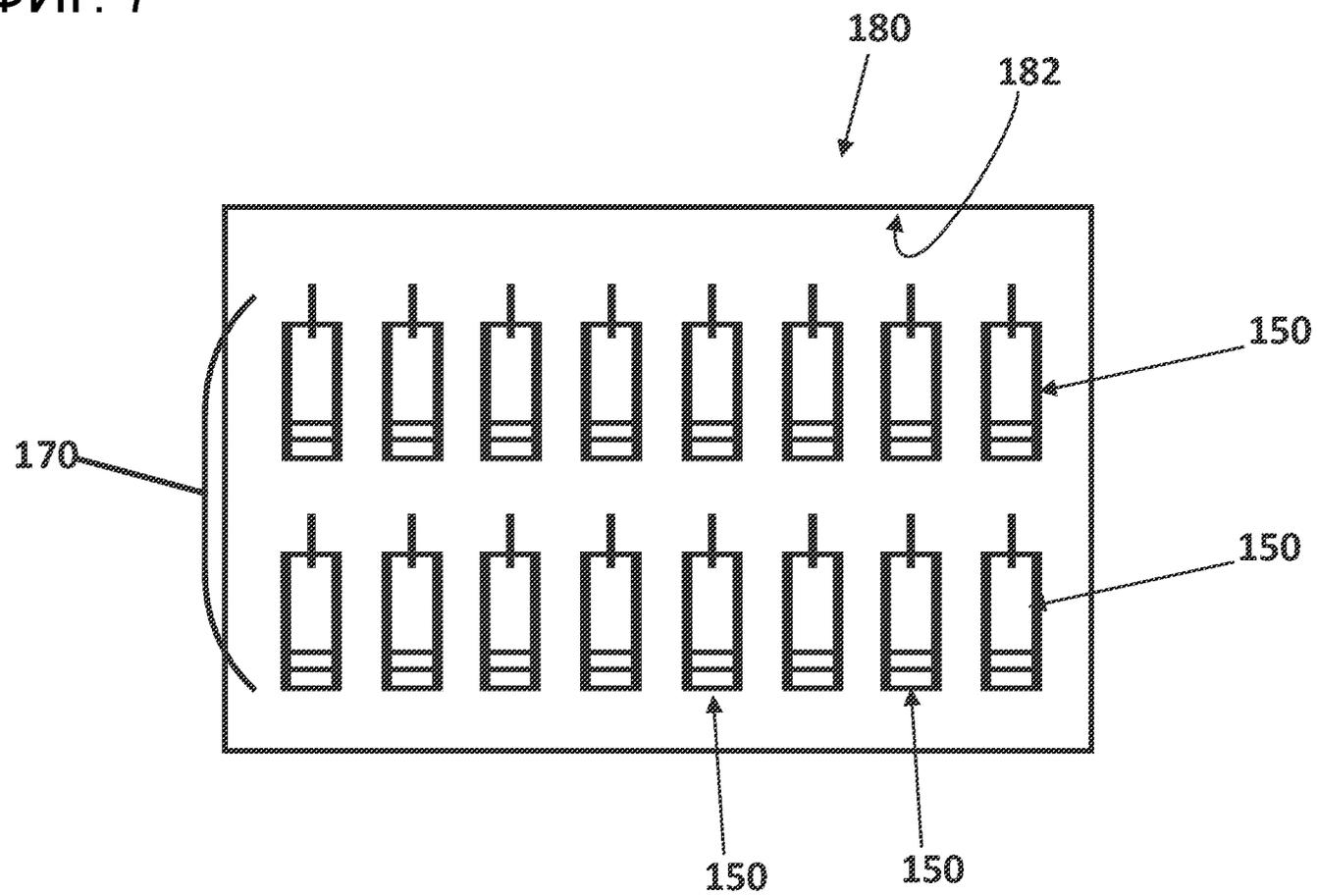
ФИГ. 5

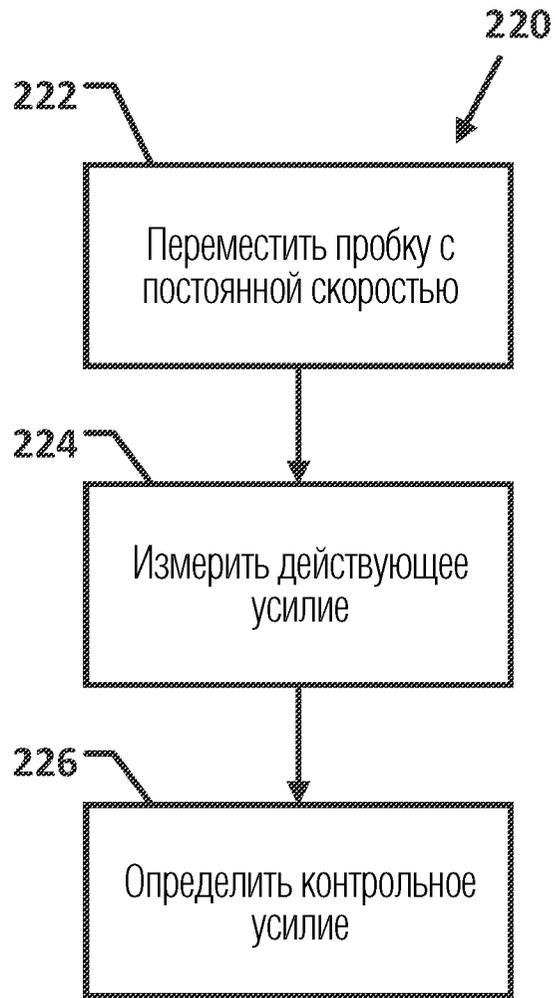


ФИГ. 6

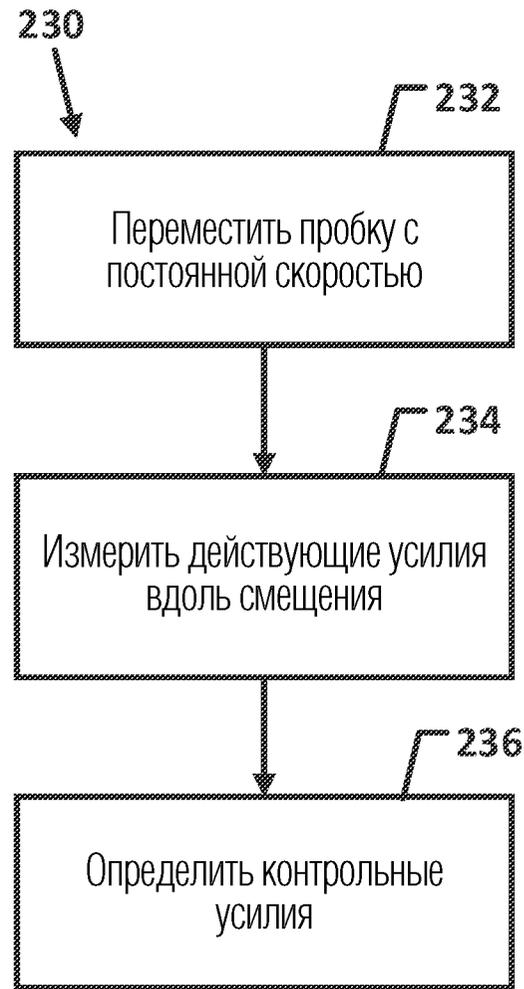


ФИГ. 7

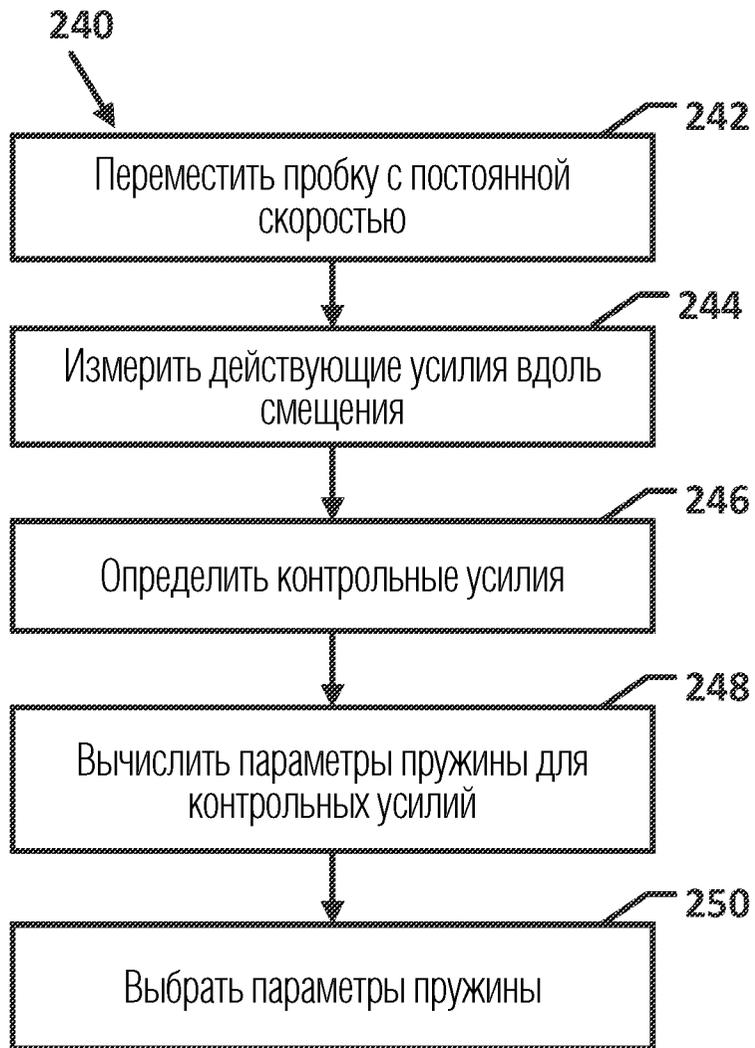




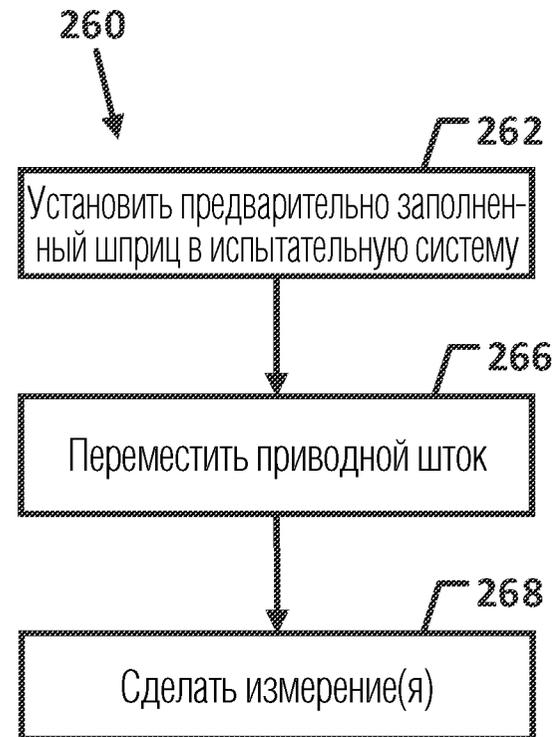
ФИГ. 8



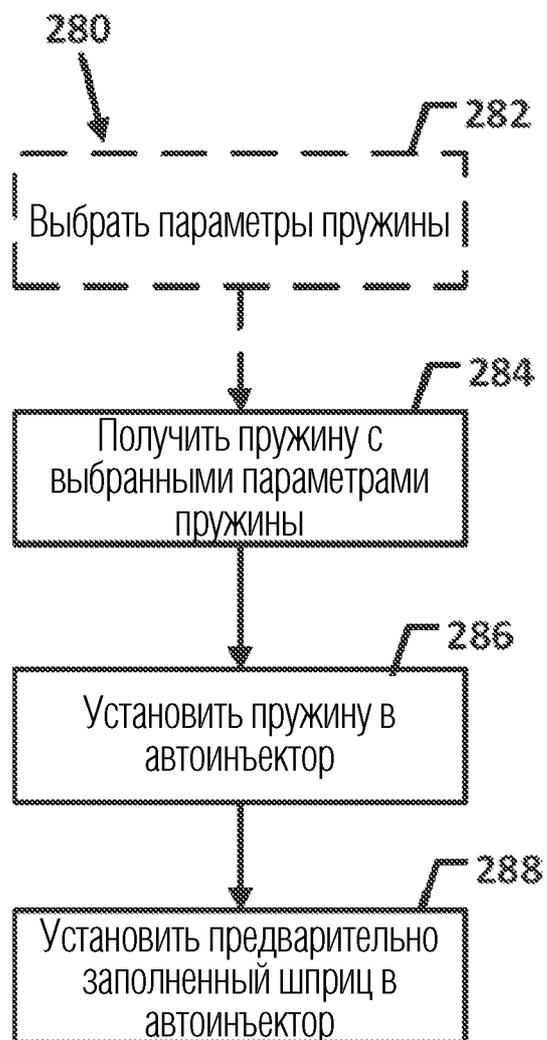
ФИГ. 9



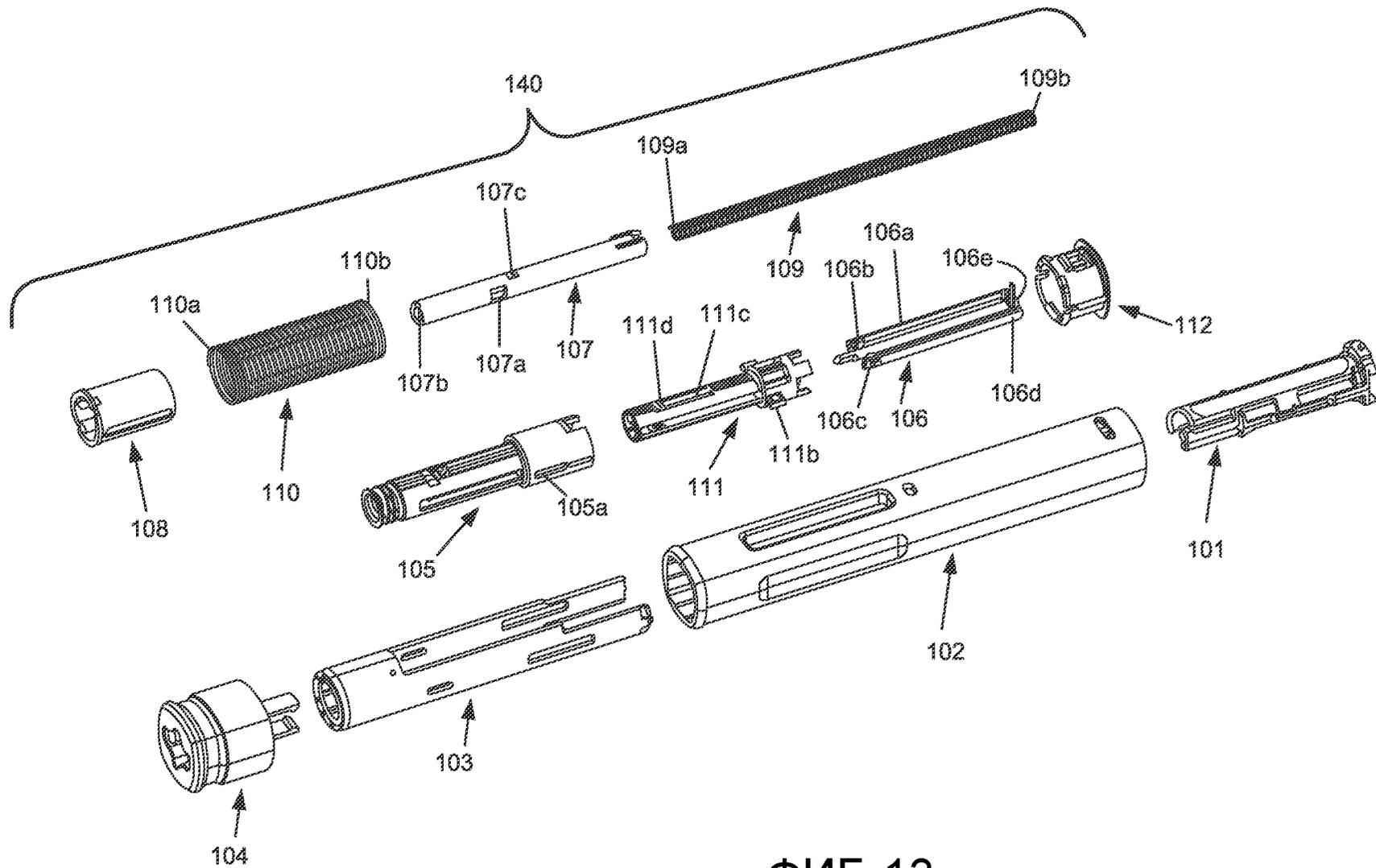
ФИГ. 10



ФИГ. 11

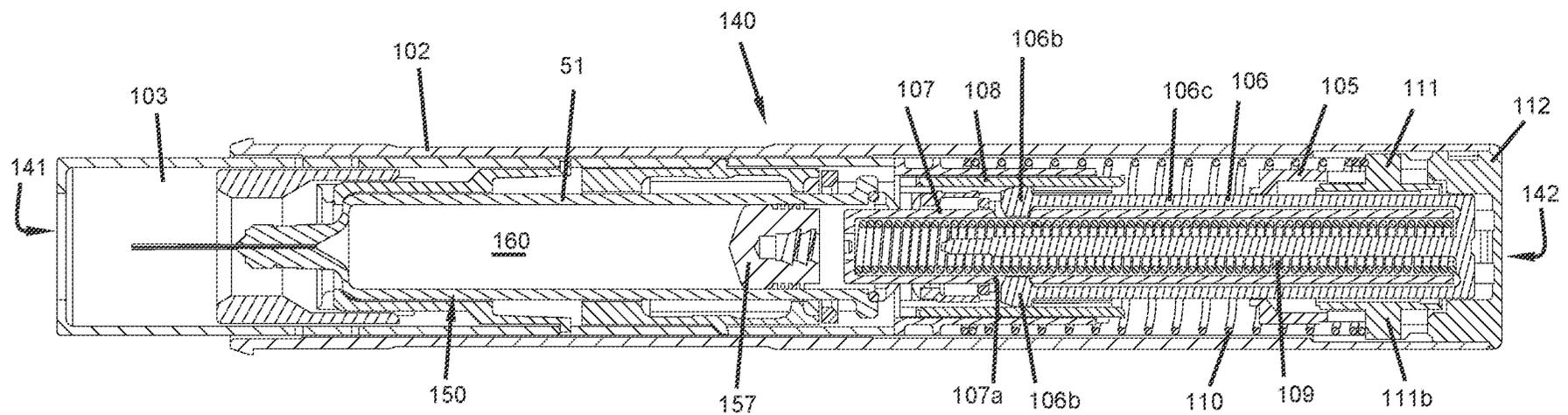


ФИГ. 12

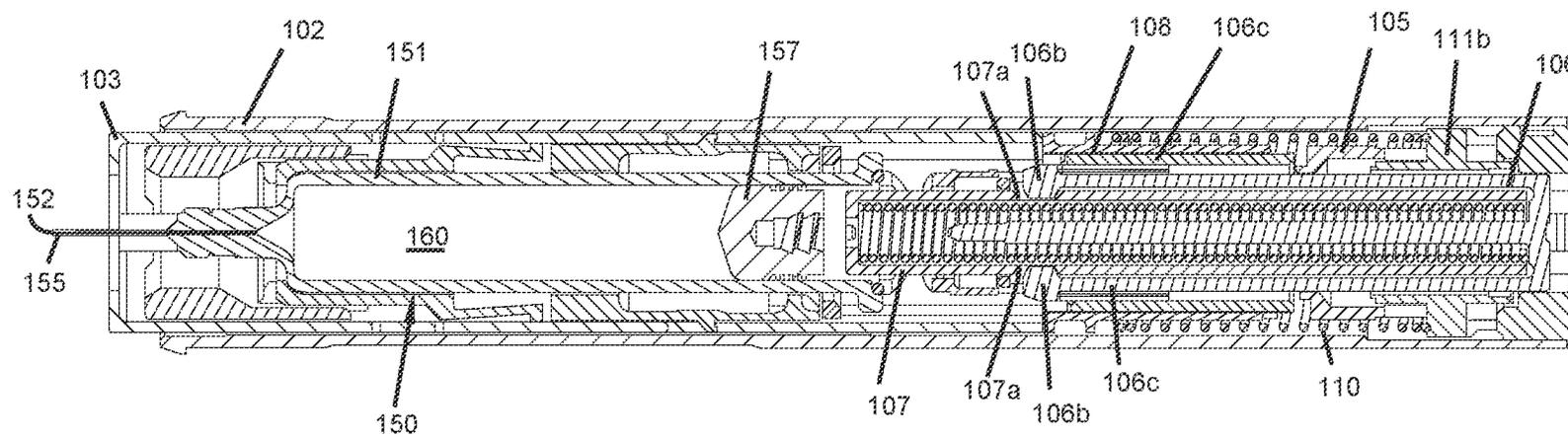


ФИГ. 13

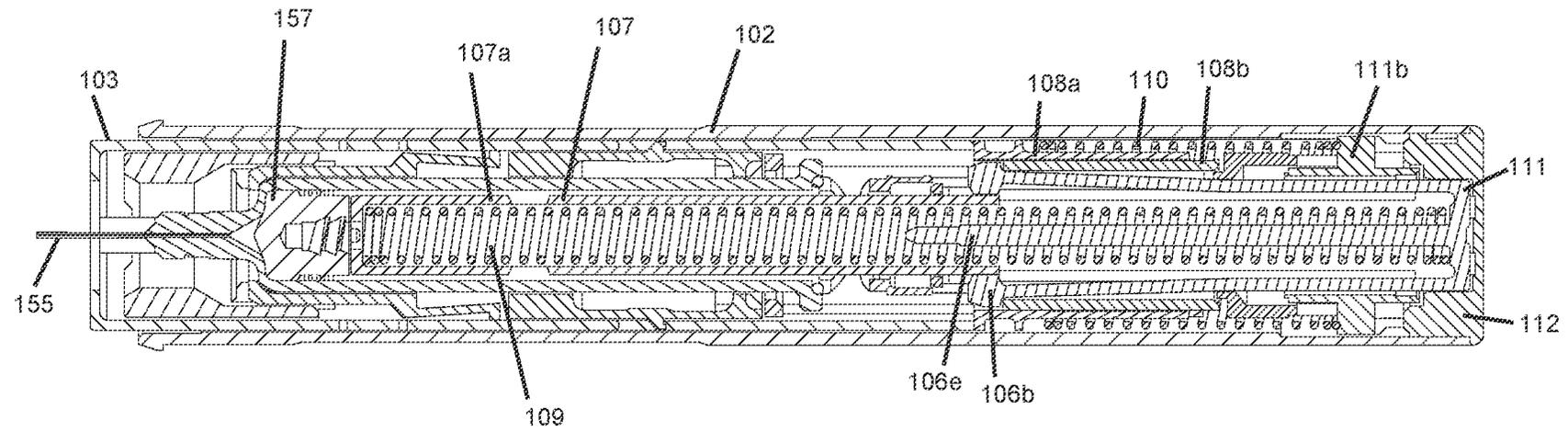
ФИГ. 14



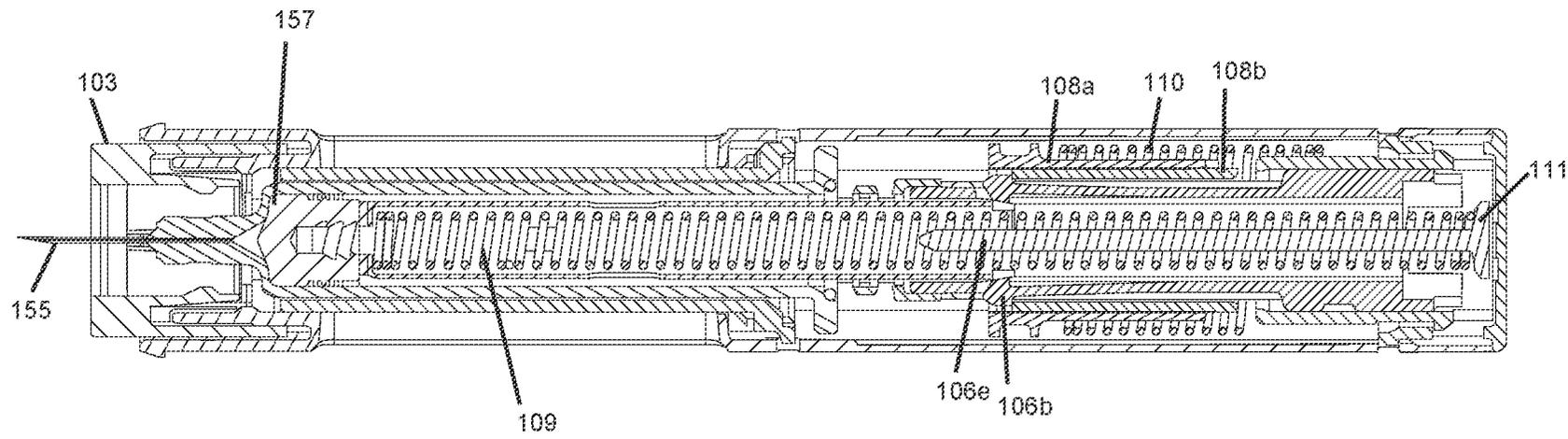
ФИГ. 15

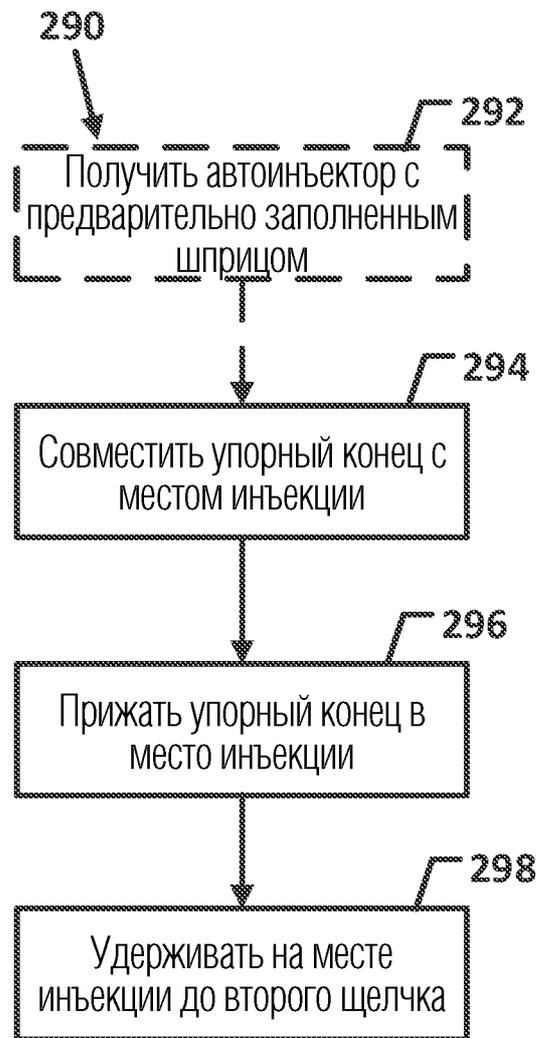


ФИГ. 16



ФИГ. 17





ФИГ. 18

ФИГ. 19

