

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191037** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.05

(51) Int. Cl. *A61M 5/20* (2006.01)
A61M 5/315 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.10.15

**(54) УСТРОЙСТВО ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИМЕЮЩЕЕ
ДЕМПФЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ**

(31) 62/745,813

(32) 2018.10.15

(33) US

(86) PCT/US2019/056174

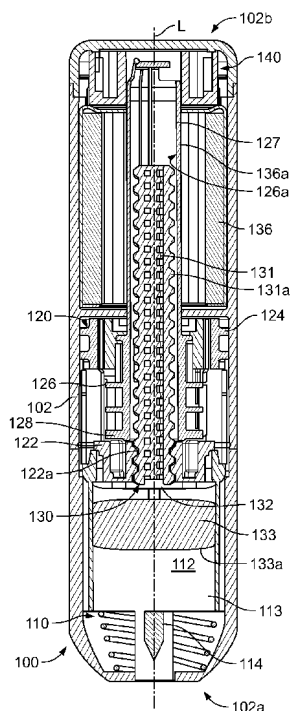
(87) WO 2020/081479 2020.04.23

(71) Заявитель:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Меландер Матиас, Педерсен Якоб
Халкьяер, Пламбех Кристиан,
Маккалаф Адам Б., Джазайери
Джулиан (US)

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

(57) Устройство доставки лекарственного средства содержит корпус, ограничивающий оболочку, имеющую ближний и дальний концы, сборочный узел иглы, по меньшей мере, частично расположенный внутри корпуса на ближнем конце, сборочный узел приведения в движение, по меньшей мере, частично расположенный внутри корпуса, и демпферный механизм, по меньшей мере, частично расположенный внутри корпуса смежно с дальним концом. Корпус дополнительно определяет продольную ось, проходящую между ближним концом и дальним концом. Сборочный узел иглы содержит цилиндр шприца, содержащий медицинский препарат, и иглу или канюлю. Сборочный узел приведения в движение функционально соединен со сборочным узлом иглы для проталкивания медицинского препарата через иглу или канюлю. Демпферный механизм функционально соединен со сборочным узлом приведения в движение и корпусом. При приведении в действие сборочного узла приведения в движение демпферный механизм демпфирует его действие.



202191037

A1

A1

202191037

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-567450EA/032

УСТРОЙСТВО ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИМЕЮЩЕЕ ДЕМПФЕРНЫЙ МЕХАНИЗМ

Перекрестная ссылка на родственную заявку

[0001] Заявляется приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/745,813, поданной 15 октября 2018 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к инъекторам и, в частности, к приводимым в действие крутящим моментом инъекторам, имеющим демпферный механизм.

Уровень техники

[0003] Автоинъекторы и нательные инъекторы предлагают несколько преимуществ при доставке медицинских препаратов и/или терапевтических средств. Одно из преимуществ может включать простоту использования по сравнению с традиционными способами доставки с использованием, например, обычных шприцев.

[0004] Во многих инъекторных системах используются конструкции с цилиндрической пружиной с целью обеспечения энергии приведения в действие для таких функций, как введение иглы и доставка медицинских препаратов. Использование пружин может предложить преимущества, заключенные в простоте для пользователя и автоматизации устройства, но может иметь определенные ограничения. Например, в линейных пружинных приводах существует линейная зависимость между силой и перемещением. Для обеспечения достаточной энергии доставки лекарственного средства в конце хода поршня в систему может поступать чрезмерное количество энергии в начале доставки лекарственного средства.

[0005] Кроме того, по мере того, как лекарственные средства с большей вязкостью доставляются посредством автоинъекторов, необходимое усилие пружины, вероятно, возрастет. Пружины с более высокими коэффициентами жесткости пружины передают большее усилие на расстояние перемещения лекарственному препарату и основной емкости в начале перемещения. Во многих автоинъекторах имеется воздушный зазор между поверхностью поршня и частью хранения, в которой находится медицинский препарат до его инъекции пользователю. Когда лекарственное средство должно быть введено, пружина подталкивает поверхность поршня через воздушный зазор к медицинскому препарату. Поскольку поверхность поршня оказывает небольшое сопротивление при прохождении через воздушный зазор, то вследствие больших усилий, толкающих поршень, поверхность поршня может резко соприкоснуться с частью хранения, содержащей медицинский препарат. Пациент может ощущать эту чрезмерную энергию как «шлепок» или подобный физический «удар», когда поршень с пружинным приводом сталкивается с пробкой основной емкости, в которой хранится лекарственное

средство. Кроме того, пользователь может также испытать толчок, отдачу и/или силу реакции, когда начинается вращательное движение, из-за резкого изменения ускорения. Такие механические удары могут отвлекать и/или беспокоить пользователей инъекторов и, следовательно, могут повлиять на правильное введение дозы. Кроме того, «шлепок» и «удар», вызванные чрезмерной энергией, могут потенциально вызвать катастрофические последствия, такие как повреждение основной емкости и порча лекарственного препарата, вызванные усилием сдвига. Кроме того, пружины с большим усилием могут вызывать нежелательно высокие скорости сдвига лекарственного препарата.

[0006] Более того, пациенты могут испытывать большие различия во времени инъекции из-за различий в характеристиках медицинского препарата. Эти различия могут беспокоить пользователей, которые могут подумать, что введение препарата происходит неправильно, и поэтому они могут прекратить инъекцию до того, как получат полную дозу. Различия во времени инъекции могут быть вызваны значительным изменением вязкости лекарственного средства из-за изменений температуры лекарственного средства, большими изменениями трения между компонентами в устройстве (например, между цилиндром шприца и ограничителем) и так далее.

Краткое описание изобретения

[0007] Согласно первому аспекту устройство доставки лекарственного средства содержит корпус, определяющий границы оболочки, имеющей ближний и дальний конец, сборочный узел иглы, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса на ближнем конце, сборочный узел приведения в движение, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса, и демпферный механизм, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса на дальнем конце. Корпус дополнительно определяет продольную ось, проходящую между ближним концом и дальним концом. Сборочный узел иглы содержит цилиндр шприца, содержащий медицинский препарат, и иглу или канюлю. Сборочный узел приведения в движение функционально соединен со сборочным узлом иглы для проталкивания медицинского препарата через иглу или канюлю. Демпферный механизм функционально соединен со сборочным узлом приведения в движение и корпусом. При приведении в действие сборочного узла приведения в движение демпферный механизм демпфирует его действие. В некоторых примерах цилиндр шприца может быть изготовлен из полимерного материала. Медицинский препарат может иметь вязкость менее приблизительно 10 сП при приблизительно 21 градусе Цельсия.

[0008] В этом аспекте демпферный механизм содержит каркасный элемент, демпферный элемент, функционально соединенный со сборочным узлом приведения в движение, камеру, образованную между частью каркасного элемента и демпферным элементом, и демпферную текучую среду, размещенную внутри камеры. В некоторых формах каркасный элемент может быть выполнен за одно целое с корпусом. После приведения в действие сборочного узла приведения в движение устройства доставки лекарственного средства каркасный элемент и демпферный элемент вращаются

относительно друг друга, и демпферная текучая среда прикладывает противодействующее усилие по меньшей мере к одному из каркасного элемента и демпферного элемента.

[0009] В некоторых подходах устройство доставки лекарственного средства может также содержать камеру для избытка, соединенную по текучей среде с камерой. Эта камера для избытка приспособлена для приема избыточной демпферной текучей среды. Кроме того, в некоторых формах устройство может содержать уплотнение, расположенное рядом с камерой, для удержания демпферной текучей среды внутри камеры. В некоторых аспектах камера выровнена в осевом направлении с продольной осью. В других подходах камера может быть частично выровнена в осевом направлении с продольной осью и может быть частично выровнена в поперечном направлении с ней. В других подходах камера может быть выровнена в поперечном направлении с продольной осью.

[0010] В любом из этих примеров сборочный узел приведения в движение может содержать сборочный узел в виде поршня, содержащий шток поршня с резьбой и поверхность поршня, направляющую штока поршня, соединенную со сборочным узлом в виде поршня, и пружину, работающую на закручивание, соединенную с направляющей штока поршня. Поверхность поршня расположена рядом со сборочным узлом иглы и способна перемещаться вдоль продольной оси корпуса. Направляющая штока поршня направляет вращательное движение поршня в сборе и функционально соединена с одним из каркасного элемента или демпферного элемента. Пружина, работающая на закручивание, прикладывает усилие к направляющей штока поршня, которое вызывает вращение направляющей штока поршня. Вращение направляющей штока поршня вызывает продвижение сборочного узла в виде поршня к ближнему концу корпуса для проталкивания медицинского препарата через сборочный узел иглы. Сборочный узел в виде поршня может дополнительно содержать зазор, составляющий более чем приблизительно 10 мм, между штоком поршня с резьбой и поверхностью поршня. Кроме того, цилиндр шприца может содержать по меньшей мере приблизительно 1 мл медицинского препарата, который имеет вязкость по меньшей мере приблизительно 4 сП. Возможны и другие примеры.

[0011] Кроме того, в любом из приведенных выше примеров демпферный механизм может прикладывать противодействующее усилие к сборочному узлу приведения в движение или по меньшей мере к одному компоненту, функционально соединенному со сборочным узлом приведения в движение.

[0012] Согласно другому аспекту демпферный механизм для устройства доставки лекарственного средства содержит каркасный элемент, демпферный элемент, функционально соединенный со сборочным узлом приведения в движение устройства доставки лекарственного средства, камеру, образованную между частью каркасного элемента и демпферным элементом, и демпферную текучую среду, размещенную внутри камеры. После приведения в действие устройства доставки лекарственного средства для введения медицинского препарата пользователю каркасный элемент и демпферный

элемент вращаются относительно друг друга, и демпферная текучая среда прикладывает противодействующее усилие по меньшей мере к одному из каркасного элемента и демпферного элемента.

[0013] Согласно еще одному аспекту автоинъектор содержит корпус, ограничивающий оболочку, имеющую ближний конец, дальний конец и продольную ось, проходящую между ними, сборочный узел иглы, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса на его ближнем конце, и сборочный узел приведения в движение, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса. Сборочный узел иглы содержит цилиндр шприца, содержащий медицинский препарат, и иглу или канюлю. Сборочный узел приведения в движение функционально соединен со сборочным узлом иглы для проталкивания медицинского препарата через иглу или канюлю. Сборочный узел приведения в движение содержит сборочный узел в виде поршня, имеющий шток поршня и поверхность поршня, расположенную рядом со сборочным узлом иглы и выполненную с возможностью перемещения вдоль продольной оси корпуса. Цилиндр шприца приспособлен для вмещения по меньшей мере приблизительно 1 мл медицинского препарата, имеющего вязкость по меньшей мере приблизительно 4 сП. Шток поршня и поверхность поршня имеют начальный зазор более чем приблизительно 10 мм.

Краткое описание чертежей

[0014] Указанные выше требования по меньшей мере частично удовлетворяются за счет предоставления устройства доставки лекарственного средства, приводимого в действие крутящим моментом, описанного в последующем подробном описании, рассматриваемого, в частности, совместно с графическими материалами, на которых:

[0015] на фиг. 1 изображен вид в разрезе приведенного в качестве примера устройства доставки лекарственного средства, приводимого в действие крутящим моментом, имеющего демпферный механизм, согласно различным вариантам осуществления;

[0016] на фиг. 2 изображен увеличенный вид в разрезе демпферного механизма приблизительного устройства доставки лекарственного средства, показанного на фиг. 1, согласно различным вариантам осуществления;

[0017] на фиг. 3 изображен вид в разрезе второго примера устройства доставки лекарственного средства, имеющего камеру для избытка демпферной текучей среды, согласно различным вариантам осуществления;

[0018] на фиг. 4 изображен вид в разрезе третьего примера устройства доставки лекарственного средства, имеющего демпферную текучую среду, размещенную между дисками демпферного механизма, согласно различным вариантам осуществления;

[0019] на фиг. 5 изображен вид в разрезе четвертого примера демпферного механизма устройства доставки лекарственного средства согласно различным вариантам осуществления;

[0020] на фиг. 6a и 6b изображены виды в разрезе пятого примера демпферного

осуществления;

[0034] на фиг. 20 изображен вид в разрезе девятнадцатого примера демпферного механизма устройства доставки лекарственного средства согласно различным вариантам осуществления;

[0035] на фиг. 21 изображен график, показывающий напряжение сдвига в зависимости от скорости сдвига согласно различным вариантам осуществления;

[0036] на фиг. 22 изображен график, показывающий кажущуюся вязкость в зависимости от скорости сдвига согласно различным вариантам реализации;

[0037] на фиг. 23 изображен вид в перспективе примера устройства доставки лекарственного средства, имеющего зазор между компонентами, согласно различным вариантам осуществления;

[0038] на фиг. 24 изображена иллюстрация примера влияния демпферного механизма на выталкивание лекарственного средства согласно различным вариантам осуществления;

[0039] на фиг. 25 изображена иллюстрация примера влияния демпферного механизма на выталкивание лекарственного средства в среде с низким коэффициентом трения согласно различным вариантам осуществления;

[0040] на фиг. 26 изображена иллюстрация примера влияния демпферного механизма на выталкивание лекарственного средства в среде с высоким коэффициентом трения согласно различным вариантам осуществления; и

[0041] на фиг. 27 изображен пример расчетов модели устройства доставки лекарственного средства согласно различным вариантам осуществления.

[0042] Специалистам в данной области будет понятно, что элементы на фигурах изображены для обеспечения простоты и ясности и необязательно показаны в масштабе. Например, размеры и/или относительное расположение некоторых элементов на фигурах могут быть преувеличенными относительно остальных элементов ради облегчения понимания различных вариантов осуществления настоящего изобретения. Также обычные, но хорошо известные элементы, нужные или необходимые для коммерчески пригодного варианта осуществления, часто не изображены для способствования созданию менее загроможденного вида этих разнообразных вариантов осуществления. Следует также понимать, что определенные действия и/или этапы могут быть описаны или изображены в конкретном порядке наступления, тогда как специалистам в данной области будет понятно, что такая специфичность в отношении последовательности фактически не является необходимой. Следует также понимать, что термины и выражения, применяемые в данном документе, имеют обычное техническое значение, соотносимое с такими терминами и выражениями специалистами в данной области, как изложено выше, за исключением случаев использования специфичных других конкретных значений далее в данном документе.

Подробное описание изобретения

[0043] В целом, согласно этим различным вариантам осуществления инъектор,

приводимый в действие крутящим моментом, содержит корпус, сборочный узел в виде шприца, содержащий медицинский препарат, предназначенный для инъекции пользователю, и вращающийся сборочный узел приведения в движение, использующий пружину, работающую на закручивание, для обеспечения инъекции лекарственного препарата пользователю. Когда вращающийся сборочный узел приведения в движение вращается для обеспечения инъекции лекарственного средства, гидравлический демпфер используется для обеспечения более постоянного времени доставки лекарства применительно к лекарственным средствам с различными значениями вязкости, а также лекарственными средствами, вязкость которых может изменяться в зависимости от различных изменений окружающей среды (например, изменения значений температуры).

[0044] Кроме того, когда механизм приведения в движение вращается, демпферный механизм может уменьшать или устранять «шлепок» или «удар», который возникает, когда поверхность поршня впервые соприкасается с медицинским препаратом и/или устройством для хранения медицинского препарата. Демпферный механизм может также уменьшить «толчок» или отдачу при высвобождении механизма. Соответственно, пользователь не почувствует этого резкого движения во время процесса доставки лекарственного средства и может удобно и безопасно вводить медицинский препарат. Кроме того, пружина, работающая на закручивание, в которой используется большое число витков, описанная более подробно ниже, может поддерживать почти постоянный начальный и конечный крутящие моменты по сравнению с традиционными пружинами и пружинами с меньшим числом витков. В результате можно использовать автоинъекторы меньшего размера, что может повысить общий комфорт пользователя. В дополнение к этому демпфер может уменьшить и/или устранить изменение значений времени инъекции и минимизировать риск заклинивания устройства. Демпфер может также обеспечивать конструкции степени свободы для определения оптимального времени инъекции для удобства использования и потенциально может устранить необходимость настройки устройства для различных объемов лекарственного средства.

[0045] Теперь обратимся к графическим материалам и, в частности, к фиг. 1 и 2, где приведенный в качестве примера автоматический инъектор 100 содержит корпус 102, определяющий границы оболочки, сборочный узел 110 иглы, по меньшей мере частично расположенный внутри оболочки 102, сборочный узел 120 приведения в движение, также по меньшей мере частично расположенный внутри оболочки 102, и демпферный механизм 140, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса 102. Оболочка 102 содержит ближний конец 102a, дальний конец 102b и определяет продольную ось «L», проходящую между ближним концом 102a и дальним концом 102b.

[0046] Сборочный узел 110 иглы обычно расположен на ближнем конце 102a оболочки 102 или рядом с ним и содержит цилиндр 112 шприца, содержащий медицинский препарат 113, и иглу или канюлю 114. Сборочный узел 110 иглы может содержать любое количество дополнительных компонентов, таких как, например, боковая стенка или боковые стенки, отверстия, позволяющие медицинскому препарату 113

поступать в иглу или канюлю 114, возвратные пружины, защитные элементы, фильтрующие элементы и т. п., но в интересах краткости они не будут обсуждаться очень подробно. Часть цилиндра 112 шприца может быть открытой для размещения части сборочного узла 120 приведения в движение, что будет более подробно описано ниже. Цилиндр 112 шприца может иметь любую необходимую форму и/или размер, чтобы вмещать различные количества медицинского препарата 113. В некоторых примерах цилиндр 112 шприца может быть изготовлен из полимерного материала, такого как циклический полимер олефинов («СОР»), циклический сополимер олефинов («СОС») или стеклянный материал. Возможны и другие примеры.

[0047] Сборочный узел 120 приведения в движение может содержать гайку 122, расположенную смежно с цилиндром 112 шприца, спусковое кольцо 124, направляющую 126 штока поршня, сборочный узел 130 штока поршня и механизм приведения в движение в виде пружины 136, силовой или работающей на закручивание. В целом, части сборочного узла 120 приведения в движение могут быть жестко соединены с корпусом 102 любым числом способов. В некоторых конструкциях гайка 122 может быть выполнена за одно целое с оболочкой 102 и может содержать резьбовое отверстие 122а. Спусковое кольцо 124 выборочно входит в зацепление с гайкой 122 и выполнено с возможностью перемещения в осевом направлении. В проиллюстрированном примере спусковое кольцо 124 имеет форму в целом цилиндрического кольца, имеющего в целом круглую внутреннюю поверхность и любое число бортиков, выступов и канавок, расположенных вокруг и/или внутри окружности кольца. Спусковое кольцо 124 может быть соединено с корпусом 102 с помощью любого числа методов.

[0048] Направляющая 126 штока поршня содержит часть 127 в виде штока и соединенную с ней часть 128 в виде основания. Направляющая 126 штока поршня содержит отверстие 126а, проходящее по меньшей мере частично через часть 127 в виде штока и часть 128 в виде основания. Часть 128 в виде основания может иметь любое число выступов или лапок, выходящих из нее, для образования зацепления с возможностью скольжения со спусковым кольцом 124.

[0049] Сборочный узел 130 штока поршня содержит шток 131 поршня, шайбу 132 и поршень 133, которые могут перемещаться вдоль продольной оси L корпуса 102. Шток 131 поршня имеет резьбовую часть 131а, которая соединена посредством резьбового соединения с направляющей 126 штока поршня и резьбовым отверстием 122а гайки 122. Шайба 132 минимизирует потери на трение, возникающие при вращении штока 131 поршня относительно невращающегося поршня 133. В некоторых подходах шайба 132 также может использоваться для регулирования объема медицинского препарата 113 путем увеличения или уменьшения толщины шайбы 132. Соответственно, шайба 132 может использоваться для размещения ряда объемов заполнения медицинского препарата 113 в одном и том же устройстве 100, что обеспечивает возможность лучшего управления воздушным зазором между нижней частью шайбы 132 и верхней частью поршня 133.

[0050] Часть 127 в виде штока направляющей 126 штока поршня соединена со

сборочным узлом 130 штока поршня любым числом способов, в том числе, например, посредством шлицевого соединения или пазового расположения, которое обеспечивает возможность смещения сборочного узла 130 штока поршня в осевом направлении относительно направляющей 126 штока поршня. Таким образом, направляющая 126 штока поршня направляет вращательное движение сборочного узла 130 штока поршня. Резьбовая часть 131а штока 131 поршня и, соответственно, резьбовое отверстие 122а гайки 122 может иметь шаг резьбы, подходящий для любой необходимой скорости доставки лекарственного средства или комбинации усилия/крутящего момента при приведении в движение механизмом 136 приведения в движение. Вращение штока 131 поршня относительно гайки 122 вызывает продвижение штока 131 поршня в осевом направлении к ближнему концу 102а корпуса 102. Поршень 133 имеет верхнюю поверхность 133а, которая расположена рядом с цилиндром 112 шприца.

[0051] В проиллюстрированном примере механизм 136 приведения в движение имеет форму силовой пружины или пружины 136, работающей на закручивание, имеющей внутреннюю часть 136а, соединенную с частью 127 в виде штока направляющей 126 штока поршня любым известным способом для приложения крутящего момента к направляющей 126 штока поршня, который вызывает вращение направляющей 126 штока поршня вокруг оси L. В некоторых примерах пружина 136, работающая на закручивание, может иметь большое число витков для обеспечения соответствующего вращательного перемещения, необходимого для выталкивания медицинского препарата из цилиндра 112 шприца, однако дополнительные параметры конструкции пружины могут влиять на ее выходной крутящий момент, например, свойства материала и любые применяемые разновидности термической обработки. Предварительное придание формы пружине 136, работающей на закручивание, также может повлиять на ее характеристики. Например, в автоинъекторе пружина с предварительно приложенной нагрузкой может быть предпочтительной, потому что процесс предварительного приложения напряжения обычно увеличивает выходной крутящий момент пружины за счет первоначального скручивания пружины в направлении, противоположном предполагаемому рабочему состоянию, тем самым вызывая постоянную деформацию в стальной ленте. Эта деформация максимизирует напряжения в материале, тем самым вызывая увеличение крутящего момента. Такое увеличение крутящего момента имеет преимущество для минимизации размера и веса устройства.

[0052] В некоторых примерах пружина 136, работающая на закручивание, может иметь от приблизительно 1 до приблизительно 30 витков в намотанной или нагруженной конфигурации и предпочтительно приблизительно 12 витков. В некоторых примерах общее число витков пружины может быть больше вследствие запаса на обоих концах рабочего диапазона приблизительно в 20%, что может привести к диапазону приблизительно от $1 \cdot 1,4 = 1,4$ до $30 \cdot 1,4 = 42$. Число витков дозирующего механизма зависит от шага и требуемой длины хода. Как указывалось ранее, меньший шаг предпочтительнее из-за необходимости обеспечения низкого входного крутящего момента

и усилия приведения в действие. Соответственно, усилие приведения в действие также будет ниже. Если не требуется высокое осевое усилие, шаг можно увеличить, и потребуется меньше витков пружины, что позволит уменьшить размер устройства. В некоторых примерах пружина 136, работающая на закручивание, может иметь несколько начальных витков или витков с предварительным натягом для получения пригодного крутящего момента. После витков с предварительным натягом к пружине 136, работающей на закручивание, дополнительно доматывают рабочие витки или витки, которые используются в устройстве во время инъекции. В качестве неограничивающего примера пружина 136, работающая на закручивание, может иметь приблизительно 2,5 витка с предварительным натягом и приблизительно 6 рабочих витков. Таким образом, общее число витков при сборке составляет приблизительно 8,5. Однако из-за потенциально больших допусков в угловом расположении концов пружины пружина 136, работающая на закручивание, может иметь начальный люфт перед достижением устойчивого состояния и, таким образом, может иметь в общей сложности приблизительно 10 витков. Для устройств с другими объемами и значениями вязкости лекарственного средства может потребоваться другой средний крутящий момент, создаваемый пружинной 136, работающей на закручивание, если требуется одинаковая дозировка. Выходным средним крутящим моментом можно управлять, регулируя ширину полосы, используемой для пружины 136, работающей на закручивание (например, осевую длину пружины 136, работающей на закручивание, когда она расположена в устройстве), и сохраняя при этом такое же число рабочих витков. Это может обеспечить возможность использования разных пружин с той же конфигурацией, что и устройство, и иметь одинаковое время инъекции, в то время как объем и/или вязкость лекарственного средства могут быть изменены.

[0053] В некоторых примерах энергия (EFLOW), необходимая для выталкивания медицинского препарата 113 через иглу 114, определяется любой комбинацией объема лекарственного средства, вязкости, размеров пути потока через иглу и заданного времени дозирования. Энергия (ESPRING), которую передает пружина 136, работающая на закручивание, может определяться любой комбинацией количества рабочих витков (N) и среднего крутящего момента пружины при действии рабочих витков (T). Энергию, передаваемую пружинной, можно рассчитать по следующей формуле: $ESPRING = 2 * \pi * N * T$. Если в системе исключены потери на трение, имеет место следующее соотношение: $EFLOW = ESPRING = 2 * \pi * N * T$. Соответственно, возникает следующее отношение: $EFLOW / (2 * \pi) = N * T$. Другими словами, чтобы иметь достаточную энергию в пружине 136, работающей на закручивание, для вытеснения данного лекарственного средства в данном объеме через данную иглу за данное время, произведение ($N * T$) остается постоянным, и, таким образом, более высокий крутящий момент может быть преобразован в меньшее число рабочих витков.

[0054] Резьбовая поверхность контакта между штоком 131 поршня и гайкой 122 обеспечивает преобразование входного крутящего момента пружины 136, работающей на

закручивание, в выходное осевое усилие. Путем предоставления пружины 136, работающей на закручивание, с большим числом витков обеспечивается более низкий общий крутящий момент, а также меньшее изменение начального и конечного крутящих моментов по сравнению с линейной пружиной с сопоставимыми характеристиками передачи или другими пружинами кручения с небольшим числом витков и меньшим шагом. В дополнение к этому резьба штока 131 поршня и гайки 122 может иметь меньший шаг из-за увеличения числа витков, в то же время обеспечивая такое же поступательное движение сборочного узла 130 штока поршня. Если шаг резьбы небольшой, то для обеспечения того же выходного усилия, что у резьбы с большим шагом и пружины с большим крутящим моментом, необходим меньший входной крутящий момент. Соответственно, система с большим числом витков (например, от приблизительно 1 до приблизительно 30 витков), с небольшим крутящим моментом, описанная в данном документе, обеспечивает возможность снижения усилия приведения в действие, поскольку усилие приведения в действие напрямую связано со входным крутящим моментом, который должен использоваться для приведения в движение сборочного узла 130 штока поршня. В дополнение к этому снижаются внутренние структурные усилия, необходимые для противодействия крутящему моменту пружины 136, работающей на закручивание, во время хранения (например, перед использованием), что обеспечивает возможность использовать меньшие конструкции инжекторов и использовать менее дорогое сырье. В дополнение к этому резьбовая поверхность раздела между штоком 131 поршня и гайкой 122 обеспечивает возможность регулирования штока 131 поршня с резьбой для приспособления к различным количествам медицинского препарата, хранящегося в цилиндре 112 шприца. При необходимости шток 131 поршня с резьбой может быть первоначально установлен в нижнем положении в инжекторах 100, имеющих меньшие объемы лекарственного препарата, размещенного в цилиндре 112 шприца. Соответственно, количество уникальных компонентов сокращается, и упрощается управление изменениями. Шток 131 поршня с резьбой также может быть установлен с возможностью регулирования на различной глубине в процессе изготовления и/или сборки, если это необходимо.

[0055] Демпферный механизм 140 также по меньшей мере частично расположен внутри корпуса 102 на его дальнем конце 102b. Демпферный механизм 140 функционально соединен с частью сборочного узла 120 приведения в движение (например, направляющей 126 штока поршня) и корпусом 102. Демпферный механизм 140 при работе демпфирует воздействие пружины 136, работающей на закручивание, на сборочный узел 120 приведения в движение.

[0056] Обычно, для приведения в действие устройства пользователь прижимает устройство 100 к своей коже, тем самым вызывая выход из зацепления спускового кольца 124 с гайкой 122 и/или направляющей 126 штока поршня. Такой выход из зацепления обеспечивает возможность вращения направляющей 126 штока поршня относительно спускового кольца 124. Поскольку пружина 136, работающая на закручивание, находится

в намотанном или сжатом состоянии, пружина 136, работающая на закручивание, начнет раскручиваться, тем самым вызывая вращение направляющей 126 штока поршня. Это вращение, в свою очередь, вызывает вращение штока 131 поршня, что из-за резьбовой поверхности контакта между штоком 131 поршня и гайкой 122 вызывает продвижение штока 131 поршня и поршня 133 к ближнему концу 102а корпуса 102, тем самым вставляя иглу или канюлю 114 и вводя медицинский препарат 113. В качестве неограничивающего примера в предварительной заявке США № 62/719367, поданной 17 августа 2018 г., описаны процесс приведения в действие и компоненты сборочного узла приведения в движение более подробно и, соответственно, заявка полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

[0057] В проиллюстрированном на фиг. 1 и фиг. 2 примере демпферный механизм 140 содержит демпферный элемент 142, каркасный элемент 150, камеру 160, образованную между частью демпферного элемента 142 и каркасным элементом 150, и демпферную текучую среду 151, расположенную внутри камеры 160. Демпферный элемент 142 может быть соединен с направляющей 126 штока поршня любым числом способов, таких как, например, фрикционная посадка или резьбовое соединение. Демпферный элемент 142 содержит корпус 143, имеющий внутреннюю поверхность 143а, которая определяет центральное отверстие или канал 144 для размещения части направляющей 126 штока поршня, а также содержит внешнюю поверхность 143b. Демпферный элемент 142 дополнительно содержит крыльевую часть 145, имеющую внутреннюю поверхность 145а, расположенную в стороне от корпуса 143, которая обращена к его внешней поверхности 143b. Канал 146 образован между внешней поверхностью 143b корпуса 143 и внутренней поверхностью 145а крыльевой части 145.

[0058] Каркасный элемент 150 функционально соединен с корпусом 102. Например, каркасный элемент 150 может иметь форму цилиндрического элемента, ограничивающего корпус 152 и соединительную часть 153, для соединения с корпусом 102 любым числом способов, таких как, например, клеящие вещества, резьбовые, фрикционные соединения и т. п. В некоторых примерах каркасный элемент 150 может быть выполнен за одно целое с дальним концом 102b корпуса 102.

[0059] Корпус 152 каркасного элемента 150 выполнен с возможностью по меньшей мере частичной вставки в канал 146 демпферного элемента 142. В проиллюстрированном примере каркасный элемент 150 дополнительно содержит бортик 155, который входит в зацепление (например, посредством фрикционного соединения) с внутренней поверхностью 145а крыльевой части 145. Камера 160 ограничена корпусом 152 каркасного элемента 150 и корпусом 143 демпферного элемента 140. В некоторых примерах оболочка 102 может дополнительно ограничивать торцевую поверхность камеры 160. Демпферная текучая среда 151 размещена внутри этой камеры 160.

[0060] Как упоминалось ранее, относительное вращение между компонентами демпферного механизма 140 вызывает демпфирование демпферной текучей средой 151 этого влияния. В частности, в этом примере демпферный элемент 140 вращается

относительно каркасного элемента 150 при вращении направляющей 122 штока поршня. Между демпферным элементом 142 и каркасом 150 существует крутящий момент от пружины 136, работающей на закручивание, в результате чего система разгоняется из состояния покоя, что приводит к увеличению скорости. Во время относительного вращения демпферная текучая среда 151 испытывает напряжение сдвига из-за вращения демпферного элемента 142. В раскрытом примере демпферная текучая среда 151, таким образом, оказывает противоположно направленный противодействующий крутящий момент на сборочный узел 120 приведения в движение и, в частности, на направляющую 126 штока поршня сборочного узла 120 приведения в движение. Скорость сборочного узла 120 приведения в движение увеличивается до тех пор, пока противодействующий крутящий момент демпфера не достигнет того же уровня, что и крутящий момент дозирования, и не будет достигнуто равновесие. Это равновесие имеет место при определенных скорости и крутящем моменте и зависит от ряда факторов, таких как, например, геометрические параметры демпферного механизма 140, свойства демпферной текучей среды 151 и график изменения крутящего момента пружины 136, работающей на закручивание. Возможны и другие примеры.

[0061] Сконфигурированный таким образом демпферный механизм 140 имеет относительно простую конструкцию с использованием минимального количества частей для снижения затрат и сложности сборки и компонентов. Демпферный механизм 140 может быть легко собран, заполнен и испытан на отдельной сборочной линии перед вставкой в устройство 100. В некоторых примерах также может представлять интерес наличие прочного и стабильного демпферного механизма 140. Существует ряд параметров, которые могут влиять на работу демпферного механизма 140, и за счет уменьшения влияния этих параметров можно дополнительно повысить стабильность демпферного механизма 140. Например, как отмечалось ранее, может быть выбрана демпферная текучая среда 151, имеющая небольшое изменение вязкости в зависимости от температуры, которая имеет свойства разжижения при сдвиге. Напряжение сдвига в демпферной текучей среде 151 напрямую связано с демпфирующим моментом. Чтобы получить относительную постоянную и предсказуемую скорость при определенном необходимом демпфирующем моменте, желательно, чтобы изменение входного крутящего момента (и, следовательно, напряжения сдвига) приводило к минимальному изменению скорости сдвига. В некоторых примерах и как показано на фиг. 21, на которой показано напряжение сдвига в зависимости от скорости сдвига для демпферной текучей среды типа «G», лучше всего это может быть достигнуто при наличии конструкции со скоростью сдвига на нижнем конце, так как изменение скорости сдвига $\dot{\gamma}$ при заданном интервале входного крутящего момента в этой области меньше. Следует отметить, что предоставленная кривая на фиг. 21 и значения, показанные на ней, представляют только примерную кривую, и, соответственно, могут использоваться другие кривые. На фиг. 22 изображена кажущаяся вязкость демпферной текучей среды типа G. Свойства разжижения при сдвиге можно увидеть по уменьшению кажущейся вязкости с увеличением скорости

сдвига.

[0062] Еще один параметр, который может повлиять на надежность и стабильность демпферного механизма - это большой зазор при небольшом диаметре. Уровень скорости сдвига рассчитывается на основе и зависит от размеров демпферного механизма 140. Размер зазора, который ограничивает камеру 160, влияет на скорость сдвига. Технические допуски могут влиять на размер камеры 160 в наименьшей степени, если номинальный размер камеры 160 является как можно большим и если камера 160 размещена с наименьшим возможным диаметром.

[0063] Кроме того, со ссылкой на фиг. 23, описанный демпферный механизм 140 может допускать значительные зазоры «С» (например, приблизительно 10 мм или более) между штоком 131 поршня и поршнем 133 без риска поломки цилиндра 112 шприца или другого компонента устройства 100 при его активации и при ударе между штоком 131 поршня и поршнем 133. Эти устройства могут быть приспособлены для выталкивания по меньшей мере приблизительно 1 мл медицинского препарата 113, имеющего вязкость по меньшей мере приблизительно 4 сП. Такие большие зазоры дают преимущества, заключенные в уменьшении сложности платформы, варьирования запасов и/или необходимости управления процессом. Демпферный механизм 140 также обеспечивает лучший пользовательский опыт по сравнению с устройствами без демпферного механизма, в которых толчок, ощущение и звук могут испугать пользователя.

[0064] В некоторых примерах может быть преимущественным, чтобы значительная поверхность демпферного элемента контактировала с демпферной текучей средой. Если вся поверхность не контактирует с демпферной текучей средой из-за недостаточного заполнения, демпфирующий момент будет уменьшаться. Соответственно, на фиг. 3 изображен альтернативный демпферный механизм 240 для устройства 200 доставки лекарственного средства, который менее чувствителен к точности заполнения. Следует понимать, что устройство 200 доставки лекарственного средства содержит любое количество компонентов и/или признаков, подобных устройству 100 доставки лекарственного средства, и, таким образом, включает такие же двузначные числовые окончания, которые используются со ссылкой на фиг. 1 и 2. Соответственно, эти компоненты не будут подробно обсуждаться. В устройстве 200 доставки лекарственного средства демпферный элемент 242 содержит корпус 243, имеющий внутреннюю поверхность 243a, определяющую центральное отверстие или канал 244 для размещения части направляющей 226 штока поршня, а также содержит внешнюю поверхность 243b. Демпферный элемент 242 содержит крыльевую часть 245, имеющую внутреннюю поверхность 245a и выемку 245b. Демпферный элемент 242 также ограничивает канал 246 между внешней поверхностью 243b корпуса 243 и внутренней поверхностью 245a крыльевой части 245, а также содержит часть 247 в виде торцевой крышки.

[0065] В этом примере каркасный элемент 250 выполнен за одно целое как торцевая крышка корпуса 202. Каркасный элемент содержит в целом цилиндрический выступ 252, имеющий внутреннюю поверхность 252a и внешнюю поверхность 252b.

Цилиндрический выступ 252 определяет язычок 253 на внешней поверхности 252b. Когда демпферный механизм 240 устанавливается на устройстве 200 доставки лекарственного средства, цилиндрический выступ 252 вставляют в канал 246. В этой конфигурации выемка 245b входит в зацепление с язычком 253 для ограничения относительного осевого перемещения между демпферным элементом 242 и каркасным элементом 250. Кроме того, концентрические цилиндры связаны друг с другом в радиальном направлении, поэтому допуски деталей имеют минимальное влияние на концентричность. Однако по-прежнему допускается вращение демпферного элемента 242 относительно каркасного элемента 250. В этом примере U-образная камера 260 образована между выступом 252, корпусом 243 и торцевой частью 247 для размещения демпферной текучей среды 251. В такой конфигурации камера частично в осевом направлении и частично в поперечном направлении выровнена с продольной осью L. При построении канал 246 дополнительно ограничивает камеру 248 для избытка для размещения любой избыточной демпферной текучей среды, которая может использоваться для выборочной регулировки создаваемого демпфирующего момента или может просто использоваться как область «перетекания», если непреднамеренно было подано больше текучей среды, чем необходимо. В этих примерах демпферный механизм 240 может входить в контакт с корпусом 202 и/или сборочным узлом 220 приведения в движение по желанию. Кроме того, демпферный механизм 240 может быть собран с устройством 200 посредством процесса осевой сборки.

[0066] В некоторых примерах может быть желательно предусмотреть уплотняющую часть для обеспечения того, что демпферная текучая среда остается в необходимой камере в целях поддержания постоянного демпфирующего момента. Такое уплотнение может создавать силу сопротивления между каркасом и демпферным элементом, которая, в свою очередь, будет создавать крутящий момент сопротивления. Это может быть нежелательно во время дозирования, поскольку источник энергии (например, пружина, работающая на закручивание), возможно, должен быть большего размера, чтобы преодолеть это дополнительное сопротивление. Соответственно, на фиг. 4 изображено альтернативное устройство 300 доставки лекарственного средства, имеющее альтернативный демпферный механизм 340, который обеспечивает возможность простого заполнения демпферной текучей средой, при этом предотвращая утечку текучей среды. Устройство 300 доставки лекарственного средства содержит любое количество компонентов и/или признаков, подобных таковым для устройств 100 и 200 доставки лекарственного средства, и, таким образом, включает такие же двузначные числовые окончания, которые используются со ссылкой на фиг. 1-3. Соответственно, эти компоненты не будут подробно обсуждаться. В устройстве 300 доставки лекарственного средства демпферный элемент 342 содержит корпус 343 и дисковую часть 345, соединенную с корпусом 343. Дисковая часть 345 определяет первую поверхность 345a и содержит любое число канавок 345b, расположенных по ее длине, и заканчивается на внешнем конце 345c. Каркасный элемент 350 также имеет форму в целом цилиндрического элемента, имеющего в целом дискообразное основание 352,

определяющее первую поверхность 352а, и часть 353 боковой стенки, которая содержит язычок 353а. Дискообразное основание 352 дополнительно определяет отверстие 354.

[0067] В проиллюстрированном примере любое число уплотнительных элементов 347 расположено смежно с канавкой или канавками 345b демпферного элемента 342 или внутри них. Для сборки демпферного механизма дисковый демпферный элемент 342 вставляют в отверстие 354 основания 352, в результате чего внешний конец 345с входит в зацепление с язычком 353а части 353 боковой стенки. В результате между первой поверхностью 345а дисковой части 345 и первой поверхностью 352а основания 352 образуется камера 360. В этом примере камера 360 расположена в поперечной конфигурации и герметизирована посредством уплотнительного элемента (элементов) 347. Такой демпферный механизм 340 может быть собран в том же силовом модуле, в котором не существует внутреннего вращательного люфта, что тем самым уменьшает и/или устраняет риск толчков устройства 300 при приведении в действие.

[0068] Перейдем к фиг. 5, на которой альтернативный демпферный механизм 440 для устройства 400 доставки лекарственного средства содержит подобные признаки, как ранее описанный демпферный механизм 240. Соответственно, эти признаки имеют такие же двузначные числовые окончания, что и представленные на фиг. 3, и поэтому не будут подробно описываться. Демпферный механизм 440 дополнительно содержит в целом цилиндрическую выступающую часть 447а, отходящую от части 247 в виде торцевой крышки, которая сопрягается с внутренним цилиндром 450а, отходящим от каркасного элемента 450. Если каркасный элемент 450 и демпферный элемент 442 соединены вместе, относительное вращение по-прежнему допускается, но концентрическое зацепление между выступающей частью 447а и внутренним цилиндром 450а обеспечивает улучшенное центрирование компонентов, что приводит к меньшему отклонению размера камеры 460.

[0069] Рассмотрим фиг. 6а-8, на которых представлены альтернативные демпферные механизмы, которые по сути удваивают демпферную поверхность за счет создания двух камер, которые вмещают демпферную текучую среду на нескольких сторонах каркасного элемента. В результате эти демпферные механизмы могут создавать приблизительно удвоенный демпфирующий момент по сравнению с подобной конструкцией, имеющей одну камеру. Преимущественно эти демпферные механизмы могут быть меньше по размеру по сравнению с однокамерными конструкциями, если необходим такой же уровень демпфирующего момента. Эти демпферные механизмы содержат признаки, подобные тем, которые описаны со ссылкой на фиг. 1-5, и, следовательно, включают подобные двузначные числовые окончания. Соответственно, для краткости некоторые из этих компонентов могут не описываться подробно.

[0070] Как изображено на фиг. 6а и фиг. 6b, демпферный элемент 542 имеет в целом U-образную форму и ограничивает канал 546 между внутренней боковой стенкой 543а и внешней боковой стенкой 543b. Демпферный элемент 542 может дополнительно содержать язычок 544, отходящий от внешней боковой стенки 543b, и бортик 545,

отходящий от внутренней боковой стенки 543а. Каркасный элемент 550 содержит часть 552 в виде основания, первый в целом цилиндрический выступ 553 и второй в целом цилиндрический выступ 554, который имеет выемку 554а.

[0071] Во время работы бортник 545 демпферного элемента 542 фрикционным образом входит в зацепление с направляющей 526 штока поршня и соединяется с ней с возможностью вращения. Канал 546 заполняется демпферной текучей средой 551, и каркасный элемент 550 соединяется с демпферным элементом 542 путем вставки первого цилиндрического выступа 553 в канал 546. При этом выемка 554а входит в зацепление с язычком 544, чтобы прикрепить демпферный элемент 542 к каркасному элементу 550. Кроме того, первый цилиндрический выступ 553 разделяет канал 546 на U-образную камеру 560, в результате чего демпферная текучая среда 551 окружает первый выступ 553 и, таким образом, размещается с обеих его сторон.

[0072] На фиг. 7 показан демпферный механизм 640, подобный механизму 540, описанному на фиг. 6а и 6b, но который дополнительно содержит третий в целом цилиндрический выступ 655. Этот выступ 655 входит в зацепление с внутренней боковой стенкой 643а, создавая дополнительный канал 647, который действует как проход для уменьшения воздействия текучей среды. На фиг. 8 компоненты в демпферном механизме 740 по существу перевернуты. Другими словами, каркасный элемент 750 ограничивает канал 757 между первой боковой стенкой 756 и второй боковой стенкой 758, но при этом еще содержит цилиндрический выступ 754, который имеет выемку 754а. Демпферный элемент 742 содержит первый выступ 743, второй выступ 744, несущий язычок 744а, и третий выступ 745, несущий бортник 745а. Демпферная текучая среда 751 размещена внутри канала 757, и первый выступ 743 вставлен в него с отграничением камеры 760, которая окружает первый выступ 743.

[0073] На фиг. 9а-9с показан подобный демпферный механизм 840, который обеспечивает возможность легкого заполнения демпферной текучей средой 851 канала 857 каркасного элемента 850. Затем накладывается демпферный элемент 842, в результате чего наклонный выступ 843 вклинивается и распределяет демпферную текучую среду 851 в единственный канал 860 между первым выступом 843 и первой и второй боковыми стенками 856, 858. В этом примере выступ 844а входит в зацепление с выемкой 858а, образованной на второй боковой стенке 858. Точно так же на фиг. 10 компоненты демпферного механизма 940 по существу поменяны местами. Другими словами, как на фиг. 6а-7, демпферный элемент 942 имеет в целом U-образную форму, определяющую границы канала 946 между внутренней боковой стенкой 943а и внешней боковой стенкой 943b. Демпферный элемент 942 дополнительно содержит вспомогательный канал 947, отходящий от внешней боковой стенки 943b. Каркасный элемент 950 содержит часть 952 в виде основания, первый выступ 953, второй выступ 954 и третий выступ 956. Демпферная текучая среда 951 вводится в канал 946, и первый выступ 953 вставляется в канал 946 для образования камеры 960. В этом примере второй выступ 954 вставлен во второй канал 947.

[0074] На фиг. 11-20 показаны альтернативные демпферные механизмы, имеющие трехкомпонентную конструкцию. В этих примерах путь для текучей среды может быть герметизирован и/или удлинен для обеспечения того, что текучая среда удерживается внутри камеры, или для обеспечения легкой сборки и заполнения текучей средой. В дополнение к этому эти компоненты могут обеспечить концентричность между демпферными поверхностями. Эти демпферные механизмы содержат признаки, подобные тем, которые описаны со ссылкой на фиг. 1-10, и, следовательно, включают подобные двузначные числовые окончания. Соответственно, для краткости некоторые из этих компонентов могут не описываться подробно.

[0075] Как изображено на фиг. 11, демпферный механизм 1040 содержит первый демпферный элемент 1042, каркасный элемент 1050 и второй демпферный элемент 1062. Первый демпферный элемент 1042 может быть соединен с направляющей штока поршня (не показана) любым числом способов и содержит корпус 1043, имеющий внутреннюю поверхность 1043a, которая определяет центральное отверстие или канал 1044 для размещения части направляющей штока поршня, а также определяет внешнюю поверхность 1043b. Первый демпферный элемент 1042 также содержит крыльевую часть 1045, имеющую внутреннюю поверхность 1045a, расположенную в стороне от корпуса 1043, которая обращена к его внешней поверхности 1043b. Канал 1046 образован между внешней поверхностью 1043b корпуса 1043 и внутренней поверхностью 1045a крылевой части 1045.

[0076] Второй демпферный элемент 1062 имеет форму в целом цилиндрического корпуса 1063, имеющего внутреннюю поверхность 1063a и внешнюю поверхность 1063b. Второй демпферный элемент 1062 содержит бортик 1064, отходящий наружу от внешней поверхности 1063b. Второй демпферный элемент 1062 выполнен с возможностью по меньшей мере частичного расположения внутри канала 1046 и по меньшей мере частичного окружения корпуса 1043 первого демпферного элемента 1042 с образованием концентрических цилиндров. В этой конфигурации камера 1060 образована между внешней поверхностью 1043b первого демпферного элемента 1042 и внутренней поверхностью 1063a второго демпферного элемента 1062. Эта камера 1060 вмещает демпферную текучую среду 1051.

[0077] В этом примере каркасный элемент 1050 выполнен за одно целое с дальним концом 1002b корпуса 1002 и содержит часть 1052 в виде основания и в целом цилиндрический выступ 1053, отходящий от нее. При работе каркасный элемент 1050 помещается в канал 1046 или рядом с ним и может входить в зацепление с бортиком 1064 второго демпферного элемента 1062 для удерживания второго демпферного элемента на месте. Каркасный элемент 1050 может содержать любое число дополнительных выемок, язычков и т.п. для выборочного зацепления первого и/или второго демпферных элементов 1042, 1062. В результате камера 1060 может ограничиваться внешней поверхностью 1043b первого демпферного элемента 1042, внутренней поверхностью 1063a второго демпферного элемента 1062 и частью 1052 в виде основания каркасного элемента 1050.

Кроме того, первый демпферный элемент 1042, второй демпферный элемент 1062 и каркасный элемент 1050 образуют три концентрических цилиндра, тем самым ограничивая относительное перемещение (за исключением относительного вращения) между ними. В некоторых примерах второй демпферный элемент 1062 может быть жестко соединен с каркасным элементом 1050 (который сам может быть соединен с корпусом 1002 и/или выполнен за одно целое с ним), для обеспечения того, что второй демпферный элемент 1062 остается неподвижным, в то время как первый демпферный элемент 1042 вращается вместе с направляющей штока поршня. Кроме того, в некоторых примерах каркасный элемент 1050 может содержать фиксатор 1055, который входит в зацепление с канавкой 1045b на крыльевой части 1045 первого демпферного элемента 1042 для ограничения относительного осевого перемещения.

[0078] Пример демпферного механизма 1140, показанного на фиг. 12, подобен демпферному механизму 1040 (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но отличается размещением камеры 1160 и демпферной текучей среды 1151. В частности, камера 1160 ограничена внутренней поверхностью 1145a крыльевой части 1145, внешней поверхностью 1163b корпуса 1163 второго демпферного элемента 1162 и частью 1152 в виде основания каркасного элемента 1150. В этом примере каркасный элемент 1150 содержит выступ 1153, который вставляется в канал 1164, образованный вторым демпферным элементом 1162, для крепления каркасного элемента 1150 ко второму демпферному элементу 1162.

[0079] Пример демпферного механизма 1240, показанного на фиг. 13, подобен демпферному механизму 1140 (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но отличается тем, что каркасный элемент 1250 содержит выступ 1253 блокировки вращения в форме штифта, который входит в цилиндр или канал 1264, образованный вторым демпферным элементом 1262. Таким образом, взаимное вращение каркасного элемента 1250 и второго демпферного элемента 1262 ограничено.

[0080] Пример демпферного механизма 1340, показанного на фиг. 14, подобен демпферному механизму 1240 (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но отличается тем, что демпферный механизм 1340 содержит любое число уплотнительных компонентов для герметизации камеры 1360 с целью удержания в ней демпферной текучей среды 1351. В частности, каркасный элемент 1350 дополнительно содержит часть 1356 с упругим выступающим элементом, приспособленную для образования уплотнения с внешней поверхностью 1345b крыльевой части 1345 первого демпферного элемента 1342. В этом примере крыльевая часть 1345 имеет в целом конусообразную или клиновидную форму, чтобы способствовать правильному прилеганию упругого выступающего элемента 1356 к его внешней поверхности 1345b. В дополнение к этому первый демпферный элемент 1342 имеет дополнительное уплотнение в виде рельефного элемента или фиксатора 1343 для упора в часть 1352 в виде основания каркасного элемента 1350.

[0081] Пример демпферного механизма 1440, показанного на фиг. 15, подобен ранее описанным трехкомпонентным демпферным механизмам (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но может преимущественно обеспечивать легкое заполнение камеры 1460 демпферной текучей средой 1451 и, кроме того, может содержать любое число посадочных элементов для обеспечения правильного выравнивания компонентов во время установки. В частности, выступ 1453, образованный частью 1452 в виде основания каркасного элемента 1450, может содержать бортик 1453а, который способствует правильной посадке первого демпферного элемента 1442 напротив каркасного элемента 1450. Внешняя поверхность 1443а первого демпферного элемента 1442 упирается в бортик 1453а для обеспечения того, что каркасный элемент 1450 располагается должным образом концентрически относительно первого демпферного элемента 1442, и что камера 1460 дополнительно ограничивается как находящаяся между внешней поверхностью 1443а, бортиком 1453а и выступом 1453. Затем камера 1460 может быть заполнена демпферной текучей средой 1451, и может быть наложен второй демпферный элемент 1462 в виде подогнанной или запрессованной крышки.

[0082] Второй демпферный элемент 1462 содержит часть 1463 в виде основания, первый выступ 1464 и второй выступ 1465, которые взаимодействуют, образуя канал 1466. Когда второй демпферный элемент 1462 установлен, первый выступ 1464 упирается в выступ 1453 каркасного элемента 1450, а второй выступ 1465 дополнительно входит в зацепление с бортиком 1444 первого демпферного элемента 1442. В результате выступ 1453 базового элемента 1450 и бортик 1444 первого демпферного элемента 1442 взаимодействуют для направления размещения второго демпферного элемента 1462 с целью уменьшения и/или устранения относительного неточного совмещения этих компонентов. Второй демпферный элемент 1462 также действует как уплотнение, закрывая камеру 1460.

[0083] Пример демпферного механизма 1540, показанный на фиг. 16, подобен ранее описанным трехкомпонентным демпферным механизмам (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но содержит альтернативное расположение посадочной поверхности для обеспечения того, что компоненты правильно выравниваются во время установки. Демпферный механизм 1540 содержит первый демпферный элемент 1542, имеющий крыльевую часть 1545, которая определяет первую поверхность 1545а, язычок 1545b и вторую поверхность или бортик 1545с. Второй демпферный элемент 1562 содержит цилиндр или канал 1564, который соединяется с выступом 1553 блокировки вращения, удерживаемым частью 1552 в виде корпуса каркасного элемента 1550. Второй демпферный элемент 1562 дополнительно содержитлицевую поверхность 1562а и бортик 1566. Первая поверхность 1545 крыльевой части 1545 приспособлена для примыкания к бортику 1566 второго демпферного элемента 1562, а вторая поверхность 1545с крыльевой части 1545 приспособлена для примыкания к лицевой поверхности 1562а второго демпферного элемента 1562, тем самым создавая две

точки соприкосновения или посадочные поверхности. Соответственно, дополнительно обеспечивается правильное смещение демпферного механизма 1540.

[0084] На фиг. 17 и фиг. 18 изображены демпферные механизмы 1640, 1740, которые подобны демпферным механизмам 1240, 1340, 1440 и 1540 (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но отличаются тем, что в них используются признаки соответствующих каркасных элементов 1650, 1750 в качестве посадочной поверхности. В частности, на фиг. 17 первый демпферный элемент 1642 содержит часть 1645 с выступающим элементом, имеющую первый бортик или поверхность 1645a, вторую поверхность 1645b, выступающий элемент 1645c и выступ 1645d, отходящий от выступающего элемента 1645c. Каркасный элемент 1650 содержит часть 1652 в виде основания, несущую первый выступ 1653, который блокирует относительное вращение, и второй выступ 1654, имеющий внешнюю поверхность 1654a. Каркасный элемент 1650 дополнительно содержит язычок 1656. Второй демпферный элемент 1662 содержит первую поверхность 1662a, канал или отверстие 1664 и бортик 1666, определяющий поверхность 1666a. Первый выступ 1653 каркасного элемента 1650 вставляется в отверстие 1664 второго элемента 1662 амортизатора для предотвращения их взаимного вращения. В дополнение к этому поверхность 1666a бортика 1666 второго элемента 1662 амортизатора упирается во второй выступ 1654 каркасного элемента 1652 рамы. Первая поверхность 1662a второго демпферного элемента 1662 упирается в первый бортик 1645a части 1645 с выступающим элементом первого демпферного элемента 1642, а вторая поверхность 1645b части 1645 с выступающим элементом первого демпферного элемента 1642 упирается во внешнюю поверхность 1654a второго выступа 1654 каркасного элемента 1650. В дополнение к этому выступающий элемент 1645c части 1645 с выступающим элементом входит в зацепление с язычком 1656 каркасного элемента 1656. Соответственно, между первым демпферным элементом 1642, каркасным элементом 1650 и вторым демпферным элементом 1662 создается множество точек контакта или посадочных поверхностей для дополнительного обеспечения надлежащего смещения демпферного механизма 1640. На фиг. 18 демпферный механизм 1740 имеет такие же признаки, поверхности и/или бортики, что и демпферный механизм 1640, показанный на фиг. 17, но каркасный элемент 1750 дополнительно содержит выступ 1753, который несет рельефный элемент 1753a, который входит в зацепление с каналом 1745a части 1745 с выступающим элементом первого демпферного элемента 1742.

[0085] Приведенные в качестве примеров демпферные механизмы, показанные на фиг. 19 и 20, подобны ранее описанным демпферным механизмам (и, таким образом, подобные признаки включают подобные двузначные числовые окончания), но содержат дополнительные уплотнительные компоненты. Как изображено на фиг. 19, уплотнительный элемент 1870 функционально присоединен (например, приклеен или прикреплен иным образом) к каркасному элементу 1850. Уплотняющий элемент 1870 может быть сформован с использованием любого числа традиционных способов и содержит несколько упругих уплотняющих выступающих элементов 1872. Эти

выступающие элементы 1872 по меньшей мере частично вставлены в камеру 1860 для ограничения выхода демпферной текучей среды 1851 из камеры 1860 в случае образования зазора между каркасным элементом 1850 и первым демпферным элементом 1842 и/или вторым демпферным элементом 1862.

[0086] На фиг. 20 упругие уплотнительные выступающие элементы 1947 поддерживаются частью 1945 с выступающим элементом первого демпферного элемента 1945. Эти уплотнительные выступающие элементы 1947 входят в зацепление с каркасным элементом 1950 для обеспечения того, что демпферная текучая среда 1951 не просачивается в остальную часть устройства 1900.

[0087] Переходя к фиг. 24-26, в некоторых примерах может быть преимущественным изготовление цилиндра 112 шприца из различных материалов. Из-за больших изменений величины трения в контейнерах, изготовленных из некоторых материалов, времена доставки могут значительно отличаться. Трение между поршнем и цилиндром шприца может привести к значительному отклонению, особенно когда шприц изготовлен из полимерного материала. Как уже отмечалось, усилие, необходимое для вытеснения лекарства через иглу за определенное время, которое напрямую связано с осевой скоростью поршня, зависит от вязкости лекарства. Для лекарственных средств с высокой вязкостью (например, выше 10-15 сП) требуется большое усилие, а для лекарственных средств с низкой вязкостью требуется небольшое усилие. Усилие также зависит от скорости выталкивания лекарственного средства. Во время дозирования достигается равновесная скорость дозирования, когда зависящее от скорости сопротивление в системе соответствует входному крутящему моменту от источника энергии. Однако диапазон, в котором силы трения изменяются в системе, постоянен независимо от вязкости лекарственного средства. Следовательно, соотношение сил трения и силы выталкивания лекарственного средства становится высоким в случае лекарственных средств с низкой вязкостью. Кроме того, поскольку для полимерных цилиндров шприцев ожидается высокая изменчивость сил трения, остаточный крутящий момент от пружины для выталкивания лекарственного средства может быть либо слишком большим, либо слишком малым, что приводит к слишком быстрому или слишком медленному времени дозирования. Это может привести либо к неприемлемо большим колебаниям времени дозирования, либо к полному заклиниванию устройства.

[0088] Использование демпферного механизма устраняет эти несоответствия, действуя как буфер для избыточного крутящего момента. Скорость дозирующего механизма является результатом механического равновесия, при котором трение в системе, крутящий момент, необходимый для выталкивания лекарственного средства, и крутящий момент, действующий на механический демпфер, равны общему входному крутящему моменту от источника энергии. Поскольку непостоянные крутящие моменты, демпфирующий крутящий момент и крутящий момент, требуемый для выталкивания добавленного лекарственного средства, становятся более доминирующими, чем силы трения, изменение сил трения будет иметь меньшее относительное влияние на доступный

крутящий момент для выталкивания и, следовательно, будет незначительно влиять на скорость. Как правило, всякий раз, когда сопротивление в устройстве увеличивается - будь то во время дозирования из-за трения и допусков компонентов или из-за более высокой вязкости лекарственного средства - скорость в устройстве уменьшается. Однако из-за зависимости демпфера от скорости бесконечно малое уменьшение скорости приводит к более низкому демпфирующему моменту, который, в свою очередь, высвобождает доступный крутящий момент для преодоления повышенного сопротивления.

[0089] Как показано на фиг. 24-26, различия между трением поршня, крутящим моментом, необходимым для выталкивания лекарственного средства, и крутящим моментом, поглощаемым демпфером, суммируются для обеспечения требуемого номинального входного крутящего момента. Следует отметить, что вклад крутящего момента в устройстве не ограничивается этими предоставленными составляющими. Поскольку демпфер рассеивает значительный крутящий момент, размер пружины больше, чем если бы демпфер не использовался. Составляющие, зависящие от скорости (например, T_{damper} и T_{drug}), рассеивают большую часть энергии в устройстве.

[0090] Поскольку небольшое уменьшение скорости соответствует большому уменьшению демпфирующего момента (и наоборот), наблюдается лишь незначительное изменение имеющегося крутящего момента для выталкивания лекарства. Это проиллюстрировано на фиг. 25 и 26: в случае 1, показанном на фиг. 25, величина трения находится в нижней части ожидаемого диапазона, что приводит к увеличению значений составляющих вязкости из-за более доступного крутящего момента, при этом демпфирующая составляющая будет поглощать больше всего крутящего момента, в то время как доступный крутящий момент для выталкивания лекарственного средства, увеличится лишь незначительно. Это приводит лишь к небольшому сокращению времени дозирования. Напротив, в случае 2, проиллюстрированном на фиг. 26, увеличение трения приводит к существенному уменьшению демпфирующего момента, в то время как доступный крутящий момент для выталкивания лекарственного средства уменьшается лишь незначительно, таким образом обеспечивая лишь немного большее время дозирования. В устройствах без демпферных механизмов значительная часть входного крутящего момента используется для преодоления трения в системе. Изменение трения напрямую увеличивает или уменьшает доступный крутящий момент для выталкивающей части. Поэтому можно ожидать значительных колебаний времени дозирования.

[0091] Рассмотрим фиг. 27, на которой пример высокой чувствительности проиллюстрирован модельными расчетами. Первые два столбца A и B иллюстрируют диапазон значений времени дозирования для диапазона величин трения, при использовании механического демпферного механизма. Устройства с вариантами лекарственных средств как с высокой вязкостью (столбец A), так и с низкой вязкостью (столбец B) демонстрируют небольшое изменение времени дозирования благодаря демпферу. Для вариантов без демпфера (столбцы C и D) изменчивость также мала для

вариантов с высокой вязкостью. Это объясняется высокой долей входного крутящего момента, затрачиваемого на выталкивание лекарства, по сравнению с крутящим моментом, используемым для преодоления постоянного трения. Однако для варианта лекарственного средства с низкой вязкостью (столбец D), где не используется демпфер, время дозирования сильно зависит от изменчивости трения. В дополнение к высокой чувствительности времени дозирования к изменчивости величины трения, с точки зрения платформы устройства, любое изменение вязкости лекарственного средства существенно изменит требования ко входному крутящему моменту, если не используется демпфер. Следовательно, для достижения желаемого окна значений рабочего времени потребуется большее число силовых пружин. С другой стороны, наличие демпфера вызывает явление буферизации за счет несколько более крупной пружины.

[0092] В дополнение к этому на эти силы могут воздействовать определенные материалы. Например, при использовании стеклянного шприца из-за силиконизации цилиндра и пробки может наблюдаться более низкая сила скольжения и меньшее изменение силы скольжения по сравнению с пластиковыми шприцами. При введении лекарственных средств с высокими значениями вязкости сопротивление потоку через иглу имеет тенденцию вносить наибольший вклад в значения общего времени инъекции. Однако при введении медицинских препаратов, имеющих низкие значения вязкости и объемы, сила скольжения (и ее относительная изменчивость) может вносить большой вклад в общую требуемую силу в системе.

[0093] В такой конфигурации указанные выше конструкции демпферов могут уменьшить количество требуемых вариантов пружин в платформе автоинъектора, могут улучшить одинаковость значений времени дозирования для пользователей и могут снизить риски поломки шприца. Поскольку незначительные изменения в характеристиках пружины и/или вязкости лекарственного средства могут иметь значительное влияние при использовании лекарственных средств с низкой вязкостью, описанные в данном документе демпферные механизмы замедляют все значения времени дозирования, тем самым требуя меньшего количества вариантов пружин. При использовании лекарственных средств, имеющих высокие значения вязкости, описанные в данном документе демпферные механизмы оказывают большее влияние на скорость удара штока поршня, особенно при введении лекарственных препаратов небольшого объема. Демпферный механизм снизит скорость удара штока поршня до более безопасного уровня, чтобы снизить риск повреждения шприца. Для описываемых в данном документе демпферных механизмов требуется меньше деталей, что способствует упрощению сборки и сокращению затрат. В дополнение к этому описанные демпферные механизмы не полагаются на поверхностное трение и относительно сложные механизмы перемещения и, таким образом, дополнительно уменьшают сложность системы.

[0094] В описании выше описаны различные сборочные узлы, способы и устройства для применения с устройством доставки лекарственного средства. Следует понимать, что сборочные узлы, устройства доставки лекарственного средства или

способы могут дополнительно предусматривать использование лекарственного препарата, перечисленного ниже, с той оговоркой, что следующий перечень не следует рассматривать ни как включающий все препараты, ни как ограничивающий. Лекарственный препарат будет храниться в резервуаре. В некоторых случаях резервуар представляет собой основную емкость, которая заполнена или предварительно заполнена для лечения лекарственным препаратом. Основная емкость может представлять собой картридж или предварительно заполненный шприц.

[0095] Например, устройство доставки лекарственного средства или, более конкретно, резервуар устройства можно заполнять колониестимулирующими факторами, такими как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). Такие средства на основе G-CSF включают без ограничения Neupogen® (филграстим) и Neulasta® (пэгфилграстим). В различных других вариантах осуществления устройство доставки лекарственного средства можно применять с различными фармацевтическими препаратами, такими как средство, стимулирующее эритропоэз (ESA), которые могут находиться в виде жидкости или в лиофилизированной форме. ESA представляет собой любую молекулу, которая стимулирует эритропоэз, такую как Erogen® (эпоэтин-альфа), Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа), Dynepo® (эпоэтин-дельта), Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета), Hematide®, MRK-2578, INS-22, Retacrit® (эпоэтин-дзета), Neorecormon® (эпоэтин-бета), Silapo® (эпоэтин-дзета), Binocrit® (эпоэтин-альфа), эпоэтин-альфа Hexal, Abseamed® (эпоэтин-альфа), Ratioepo® (эпоэтин-тета), Eporatio® (эпоэтин-тета), Biopoin® (эпоэтин-тета), эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дзета, эпоэтин-тета и эпоэтин-дельта, а также молекулы или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патенты США №№ 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5986047; 6583272; 7084245 и 7271689; и РСТ-публикации №№ WO 91/05867; WO 95/05465; WO 96/40772; WO 00/24893; WO 01/81405 и WO 2007/136752.

[0096] ESA может представлять собой белок, стимулирующий эритропоэз. В контексте настоящего документа выражение «белок, стимулирующий эритропоэз» означает любой белок, который непосредственно или опосредованно вызывает активацию рецептора эритропоэтина, например, связываясь с рецептором и вызывая его димеризацию. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают эритропоэтин и его варианты, аналоги или производные, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его; антитела, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют рецептор; или пептиды, которые связываются с рецептором эритропоэтина и активируют его. Белки, стимулирующие эритропоэз, включают без ограничения эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета, эпоэтин-дельта, эпоэтин-омега, эпоэтин-йота, эпоэтин-дзета и их аналоги, пегилированный эритропоэтин, карбамилированный эритропоэтин, пептидомиметики (в том числе EMP1/гематид) и антитела-миметики. Иллюстративные белки, стимулирующие эритропоэз, включают эритропоэтин, дарбэпоэтин,

агонистические варианты эритропоэтина и пептиды или антитела, которые связывают и активируют рецептор эритропоэтина (и включают соединения, изложенные в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0215444 и 2006/0040858, раскрытия каждой из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), а также молекулы эритропоэтина или их варианты или аналоги, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: Патенты США №№ 4703008; 5441868; 5547933; 5618698; 5621080; 5756349; 5767078; 5773569; 5955422; 5830851; 5856298; 5986047; 6030086; 6310078; 6391633; 6583272; 6586398; 6 900 292; 6750369; 7030226; 7084245; и 7 217 689; Публикации США №№ 2002/0155998; 2003/0077753; 2003/0082749; 2003/0143202; 2004/0009902; 2004/0071694; 2004/0091961; 2004/0143857; 2004/0157293; 2004/0175379; 2004/0175824; 2004/0229318; 2004/0248815; 2004/0266690; 2005/0019914; 2005/0026834; 2005/0096461; 2005/0107297; 2005/0107591; 2005/0124045; 2005/0124564; 2005/0137329; 2005/0142642; 2005/0143292; 2005/0153879; 2005/0158822; 2005/0158832; 2005/0170457; 2005/0181359; 2005/0181482; 2005/0192211; 2005/0202538; 2005/0227289; 2005/0244409; 2006/0088906; и 2006/0111279; и публикации PCT №№ WO 91/05867; WO 95/05465; WO 99/66054; WO 00/24893; WO 01/81405; WO 00/61637; WO 01/36489; WO 02/014356; WO 02/19963; WO 02/20034; WO 02/49673; WO 02/085940; WO 03/029291; WO 2003/055526; WO 2003/084477; WO 2003/094858; WO 2004/002417; WO 2004/002424; WO 2004/009627; WO 2004/024761; WO 2004/033651; WO 2004/035603; WO 2004/043382; WO 2004/101600; WO 2004/101606; WO 2004/101611; WO 2004/106373; WO 2004/018667; WO 2005/001025; WO 2005/001136; WO 2005/021579; WO 2005/025606; WO 2005/032460; WO 2005/051327; WO 2005/063808; WO 2005/063809; WO 2005/070451; WO 2005/081687; WO 2005/084711; WO 2005/103076; WO 2005/100403; WO 2005/092369; WO 2006/50959; WO 2006/02646; и WO 2006/29094.

[0097] Примеры других фармацевтических препаратов для применения с устройством могут включать без ограничения антитела, такие как Vectibix® (панитумумаб), Xgeva™ (деносумаб) и Prolia™ (деносамаб); другие биологические средства, такие как Enbrel® (этанерцепт, слитый белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF), Neulasta® (пэгфилграстим, пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF), Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF) и Nplate® (ромиплостим); низкомолекулярные лекарственные средства, такие как Sensipar® (цинакальцет). Устройство можно также применять с терапевтическим антителом, полипептидом, белком или другим химическим веществом, таким как железо, например, ферумокситолом, декстранами в комплексе с железом, глюконатом железа и комплексом сахарозы и железа. Фармацевтический препарат может находиться в жидкой форме или восстановленной из лиофилизированной формы.

[0098] В число конкретных иллюстративных белков входят специфические белки, изложенные ниже, в том числе их слияния, фрагменты, аналоги, варианты или производные:

[0099] специфические в отношении OPGL антитела, пептитела и родственные белки и т. п. (также называемые специфическими в отношении RANKL антителами, пептителами и т. п.), в том числе полностью гуманизированные и человеческие специфические в отношении OPGL антитела, в частности полностью гуманизированные моноклональные антитела, в том числе без ограничения антитела, описанные в РСТ-публикации № WO 03/002713, которая включена в данный документ во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении OPGL антителам и родственным антителам белкам, в частности таковые, имеющие последовательности, изложенные в ней, в частности, без ограничения таковые, обозначенные в ней как: 9H7; 18B2; 2D8; 2E11; 16E1 и 22B3, в том числе специфические в отношении OPGL антитела, имеющие либо легкую цепь под идентификационным номером последовательности:2, изложенную в ней на фигуре 2, и/или тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности:4, изложенную в ней на фигуре 4, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[00100] связывающие миостатин белки, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе специфические в отношении миостатина пептитела, в частности описанные в публикации заявки на патент США № 2004/0181033 и РСТ-публикации № WO 2004/058988, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении миостатина пептителам, в том числе без ограничения пептитела из семейства mTN8-19, в том числе таковые под идентификационными номерами последовательности:305-351, в том числе от TN8-19-1 до TN8-19-40, TN8-19 con1 и TN8-19 con2; пептитела семейства mL2 под идентификационными номерами последовательности:357-383; семейства mL15 под идентификационными номерами последовательности:384-409; семейства mL17 под идентификационными номерами последовательности:410-438; семейства mL20 под идентификационными номерами последовательности:439-446; семейства mL21 под идентификационными номерами последовательности:447-452; семейства mL24 под идентификационными номерами последовательности:453-454 и таковые под идентификационными номерами последовательности:615-631, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[00101] специфические в отношении рецептора IL-4 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в частности таковые, которые подавляют активности, опосредованные связыванием IL-4 и/или IL-13 с рецептором, в том числе таковые, описанные в РСТ-публикации № WO 2005/047331 или РСТ-заявке № PCT/US2004/37242 и в публикации заявки на патент США № 2005/112694, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении рецептора IL-4 антителам, в частности такие антитела, которые описаны в них, в частности и без ограничения таковые, обозначенные в них как:

L1H1; L1H2; L1H3; L1H4; L1H5; L1H6; L1H7; L1H8; L1H9; L1H10; L1H11; L2H1; L2H2; L2H3; L2H4; L2H5; L2H6; L2H7; L2H8; L2H9; L2H10; L2H11; L2H12; L2H13; L2H14; L3H1; L4H1; L5H1; L6H1, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0100] специфические в отношении рецептора-1 интерлейкина-1 («IL1-R1») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2004/097712, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте в частях, относящихся к связывающим белкам, специфическим в отношении IL1-R1, моноклональные антитела, в частности в первую очередь, без ограничения таковые, обозначенные в ней как: 15CA, 26F5, 27F2, 24E12 и 10H7, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеупомянутой публикации;

[0101] специфические в отношении Ang2 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в PCT-публикации № WO 03/057134 и публикации заявки на патент США № 2003/0229023, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности в частях, относящихся к специфическим в отношении Ang2 антителам и пептителам и т. п., в первую очередь, таковые, имеющие последовательности, описанные в них, и в том числе без ограничения: L1(N); L1(N) WT; L1(N) 1K WT; 2xL1(N); 2xL1(N) WT; Con4 (N), Con4 (N) 1K WT, 2xCon4 (N) 1K; L1C; L1C 1K; 2xL1C; Con4C; Con4C 1K; 2xCon4C 1K; Con4-L1 (N); Con4-L1C; TN-12-9 (N); C17 (N); TN8-8(N); TN8-14 (N); Con 1 (N), а также в том числе антитела к Ang 2 и составы на их основе, такие как описанные в PCT-публикации № WO 2003/030833, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к тому же, в частности Ab526; Ab528; Ab531; Ab533; Ab535; Ab536; Ab537; Ab540; Ab543; Ab544; Ab545; Ab546; A551; Ab553; Ab555; Ab558; Ab559; Ab565; AbF1AbFD; AbFE; AbFJ; AbFK; AbG1D4; AbGC1E8; AbH1C12; AbIA1; AbIF; AbIK, AbIP и AbIP с их различными перестановками, как описано в ней, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0102] специфические в отношении NGF антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе, в частности, без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0074821 и патенте США № 6919426, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении NGF антителам и родственным белкам в данном контексте, в том числе, в частности, без ограничения специфические в отношении NGF антитела, обозначенные в них как 4D4, 4G6, 6H9, 7H2, 14D10 и 14D11, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0103] специфические в отношении CD22 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описанные в патенте США № 5789554, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении CD22 антителам и родственным белкам, в частности, специфические в отношении CD22 человека антитела, такие как без ограничения гуманизированные и полностью человеческие антитела, в том числе без ограничения гуманизированные и полностью человеческие моноклональные антитела, в частности, в том числе без ограничения специфические в отношении CD22 человека антитела IgG, такие как, например, димер из гамма-цепи гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, связанной посредством дисульфидной связи с каппа-цепью гуманизированного мышинового моноклонального антитела hLL2, в том числе без ограничения, например, специфическое в отношении CD22 человека полностью гуманизированное антитело в виде эпрутузумаба, имеющего регистрационный номер CAS 501423-23-0;

[0104] специфические в отношении рецептора IGF-1 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описанные в PCT-публикации № WO 06/069202, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении рецептора IGF-1 антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения специфические в отношении IGF-1 антитела, обозначенные в ней как L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, L52H52, и их фрагменты и производные, связывающие IGF-1R, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации.

[0105] Также в число неограничивающих примеров антител к IGF-1R для применения в способах и композициях по настоящему изобретению относятся все и каждое из таковых, описанных в:

(i) публикации заявки на патент США № 2006/0040358 (опубликованной 23 февраля 2006 г.), 2005/0008642 (опубликованной 13 января 2005 г.), 2004/0228859 (опубликованной 18 ноября 2004 г.), в том числе без ограничения, например, антитело 1A (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2586), антитело 8 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2589), антитело 23 (№ депонирования в DSMZ DSM ACC 2588) и антитело 18, описанные в них;

(ii) PCT-публикации № WO 06/138729 (опубликованной 28 декабря 2006 г.) и WO 05/016970 (опубликованной 24 февраля 2005 г.), и Lu et al. (2004), J. Biol. Chem. 279:2856-2865, в том числе без ограничения антитела 2F8, A12 и IMC-A12, описанные в них;

(iii) PCT-публикации № WO 07/012614 (опубликованной 1 февраля 2007 г.), WO 07/000328 (опубликованной 4 января 2007 г.), WO 06/013472 (опубликованной 9 февраля

2006 г.), WO 05/058967 (опубликованной 30 июня 2005 г.) и WO 03/059951 (опубликованной 24 июля 2003 г.);

(iv) публикации заявки на патент США № 2005/0084906 (опубликованной 21 апреля 2005 г.), в том числе без ограничения антитело 7C10, химерное антитело C7C10, антитело h7C10, антитело 7H2M, химерное антитело *7C10, антитело GM 607, гуманизированное антитело 7C10 версии 1, гуманизированное антитело 7C10 версии 2, гуманизированное антитело 7C10 версии 3 и антитело 7H2NM, описанные в ней;

(v) публикациях заявок на патент США №№ 2005/0249728 (опубликованной 10 ноября 2005 г.) 2005/0186203 (опубликованной 25 августа 2005 г.), 2004/0265307 (опубликованной 30 декабря 2004 г.) и 2003/0235582 (опубликованной 25 декабря 2003 г.) и Maloney et al. (2003), Cancer Res. 63:5073-5083, в том числе без ограничения антитело EM164, EM164 с измененной поверхностью, гуманизированное EM164, huEM164 v1.0, huEM164 v1.1, huEM164 v1.2 и huEM164 v1.3, описанные в них;

(vi) патенте США № 7037498 (выданном 2 мая 2006 г.), публикациях заявок на патент США №№ 2005/0244408 (опубликованной 30 ноября 2005 г.) и 2004/0086503 (опубликованной 6 мая 2004 г.) и Cohen, et al. (2005), Clinical Cancer Res. 11:2063-2073, например, антитело CP-751871, в том числе без ограничения каждое из антител, продуцируемых гибридами, имеющими номера доступа в ATCC PTA-2792, PTA-2788, PTA-2790, PTA-2791, PTA-2789, PTA-2793, и антитела 2.12.1, 2.13.2, 2.14.3, 3.1.1, 4.9.2 и 4.17.3, описанные в них;

(vii) публикациях заявок на патент США №№ 2005/0136063 (опубликованной 23 июня 2005 г.) и 2004/0018191 (опубликованной 29 января 2004 г.), в том числе без ограничения антитело 19D12 и антитело, содержащее тяжелую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 HCA (γ 4), депонированной в ATCC под номером PTA-5214, и легкую цепь, кодируемую полинуклеотидом в плазмиде 15H12/19D12 LCF (κ), депонированной в ATCC под номером PTA-5220, описанные в них;
и

(viii) публикации заявки на патент США № 2004/0202655 (опубликованной 14 октября 2004 г.), в том числе без ограничения антитела PINT-6A1, PINT-7A2, PINT-7A4, PINT-7A5, PINT-7A6, PINT-8A1, PINT-9A2, PINT-11A1, PINT-11A2, PINT-11A3, PINT-11A4, PINT-11A5, PINT-11A7, PINT-11A12, PINT-12A1, PINT-12A2, PINT-12A3, PINT-12A4 и PINT-12A5, описанные в ней; все и каждое из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, применительно к вышеупомянутым антителам, пептителам и родственным белкам и т. п., которые нацеливаются на рецепторы IGF-1;

[0106] специфические в отношении родственного B-7 белка-1 антитела, пептитела, родственные белки и т. п. («B7RP-1» также называют в литературе B7H2, ICOSL, B7h и CD275), в частности специфические в отношении B7RP полностью человеческие моноклональные антитела IgG2, в частности полностью человеческое моноклональное антитело IgG2, которое связывает эпитоп в первом иммуноглобулиноподобном домене

B7RP-1, в первую очередь, таковые, которые подавляют взаимодействие B7RP-1 с его природным рецептором, ICOS, на активированных Т-клетках, в частности, в первую очередь, все вышеперечисленное относится к таковым, раскрытым в публикации заявки на патент США № 2008/0166352 и РСТ-публикации № WO 07/011941, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к таким антителам и родственным белкам, в том числе без ограничения антитела, обозначенные в них следующим образом: 16Н (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:1 и идентификационным номером последовательности:7 соответственно, описанные в них); 5D (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:2 и идентификационным номером последовательности:9 соответственно, описанные в них); 2Н (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:3 и идентификационным номером последовательности:10 соответственно, описанные в них); 43Н (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:6 и идентификационным номером последовательности:14 соответственно, описанные в них); 41Н (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:5 и идентификационным номером последовательности:13 соответственно, описанные в них) и 15Н (имеющее последовательности вариабельной области легкой цепи и вариабельной области тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:4 и идентификационным номером последовательности:12 соответственно, описанные в них), все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации;

[0107] специфические в отношении IL-15 антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как, в частности, гуманизированные моноклональные антитела, в частности антитела, такие как раскрытые в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0138421; 2003/023586 и 2004/0071702; и патенте США № 7153507, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к специфическим в отношении IL-15 антителам и родственным белкам, в том числе пептителам, в том числе, в частности, например, без ограничения антителам к IL-15 HuMax и родственным белкам, таким как, например, 146B7;

[0108] специфические в отношении IFN-гамма антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в первую очередь, специфические в отношении IFN-гамма человека антитела, в частности полностью человеческие антитела к IFN-гамма, такие как, например, антитела, описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0004353, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте

применительно к специфическим в отношении IFN-гамма антителам, в частности, например, антитела, обозначенные в ней как 1118; 1118*; 1119; 1121 и 1121*. Полные последовательности тяжелой и легкой цепей каждого из этих антител, а также последовательности переменных областей и определяющих комплементарность областей их тяжелой и легкой цепей отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанной публикации и в Thakur et al. (1999), *Mol. Immunol.* 36:1107-1115. Кроме того, описание свойств этих антител, представленное в вышеуказанной публикации, также включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Специфические антитела включают антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности: 17 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности: 18; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности: 6 и переменную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности: 8; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности:19 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности:20; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:10 и переменную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности:12; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности:32 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности:20; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:30 и переменную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности:12; антитела, имеющие последовательность тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:21 и последовательность легкой цепи под идентификационным номером последовательности:22; антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:14 и переменную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности:16; антитела, имеющие тяжелую цепь под идентификационным номером последовательности:21 и легкую цепь под идентификационным номером последовательности:33; и антитела, имеющие переменную область тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:14 и переменную область легкой цепи под идентификационным номером последовательности:31, раскрытые в вышеуказанной публикации. Конкретное рассматриваемое антитело представляет собой антитело 1119, раскрытое в вышеуказанной публикации заявки на патент США и имеющее полную последовательность тяжелой цепи под идентификационным номером последовательности:17, раскрытую в ней, и имеющее полную последовательность легкой цепи под идентификационным номером последовательности:18, раскрытую в ней;

[0109] специфические в отношении TALL-1 антитела, пептитела и родственные

белки и т. п. и другие связывающие белки, специфические в отношении TALL, такие как описаны в публикациях заявок на патент США №№ 2003/0195156 и 2006/0135431, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте применительно к связывающим TALL-1 белкам, в частности молекулы из таблиц 4 и 5B, все из которых отдельно и конкретно включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, полностью как раскрыто в вышеуказанных публикациях;

[0110] специфические в отношении паратиреоидного гормона («PTH») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описаны в патенте США № 6756480, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают PTH;

[0111] специфические в отношении рецептора тромбопоэтина («TPO-R») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., такие как описаны в патенте США № 6835809, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TPO-R;

[0112] специфические в отношении фактора роста гепатоцитов («HGF») антитела, пептитела и родственные белки и т. п., в том числе таковые, которые нацеливаются на ось сигнального пути HGF/SF:cMet (HGF/SF:c-Met), такие как полностью человеческие моноклональные антитела, которые нейтрализуют фактор роста гепатоцитов/рассеивающий фактор (HGF/SF), описанные в публикации заявки на патент США № 2005/0118643 и РСТ-публикации № WO 2005/017107, huL2G7, описанное в патенте США № 7220410, и ОА-5d5, описанное в патентах США №№ 5686292 и 6468529 и в РСТ-публикации № WO 96/38557, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают HGF;

[0113] специфические в отношении TRAIL-R2 антитела, пептитела, родственные белки и т. п., такие как описанные в патенте США № 7521048, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TRAIL-R2;

[0114] специфические в отношении активина А антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2009/0234106, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают активин А;

[0115] специфические в отношении TGF-бета антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в патенте США № 6803453 и публикации заявки на патент США № 2007/0110747, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают TGF-бета;

[0116] специфические в отношении бета-амилоидного белка антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в РСТ-

публикации № WO 2006/081171, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают бета-амилоидные белки. Одним рассматриваемым антителом является антитело, имеющее переменную область тяжелой цепи, содержащую идентификационный номер последовательности:8, и переменную область легкой цепи, имеющую идентификационный номер последовательности:6, раскрытые в вышеуказанной публикации;

[0117] специфические в отношении с-Kit антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2007/0253951, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают с-Kit и/или другими рецепторами факторов стволовых клеток;

[0118] специфические в отношении OX40L антитела, пептитела, родственные белки и т. п., в том числе без ограничения таковые, описанные в публикации заявки на патент США № 2006/0002929, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, в частности, в частях, относящихся к белкам, которые связывают OX40L и/или другие лиганды рецептора OX40; и

[0119] другие иллюстративные белки, в том числе Activase® (алтеплаза, tPA); Aranesp® (дарбэпоэтин-альфа); Eprex® (эпоэтин-альфа или эритропоэтин); GLP-1, Avonex® (интерферон-бета-1a); Bexxar® (тозитумомаб, моноклональное антитело к CD22); Betaseron® (интерферон-бета); Campath® (алемтузумаб, моноклональное антитело к CD52); Дунеро® (эпоэтин-дельта); Velcade® (бортезомиб); MLN0002 (mAb к α4β7); MLN1202 (mAb к хемокиновому рецептору CCR2); Enbrel® (этанерцепт, слитые белок TNF-рецептор/Fc, блокатор TNF); Eprex® (эпоэтин-альфа); Erbitux® (цетуксимаб, антитело к EGFR/HER1/c-ErbB-1); Genotropin® (соматропин, гормон роста человека); Герцептин® (трастузумаб, mAb к рецептору HER2/neu (erbB2)); Humatrope® (соматропин, гормон роста человека); Humira® (адалимумаб); инсулин в растворе; Infergen® (интерферон альфакон-1); Natrecor® (несиритид; рекомбинантный натрийуретический пептид человека типа В (hBNP)); Kineret® (анакинра); Leukine® (сарграмостим, rhuGM-CSF); LymphoCide® (эпратузумаб, mAb к CD22); Benlysta™ (лимфостат-В, белимумаб, mAb к BlyS); Metalyse® (тенектеплаза, аналог t-PA); Mircera® (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-бета); Mylotarg® (гемтузумаб озогамицин); Raptiva® (эфализумаб); Cimzia® (цертолизумаб пегол, CDP 870); Soliris™ (экулизумаб); пекселизумаб (антитело к компоненту C5 системы комплемента); Numax® (MEDI-524); Lucentis® (ранибизумаб); Panorex® (17-1A, эдреколомаб); Trabio® (лерделимумаб); TheraCim hR3 (нимотузумаб); Omnitarg (пертузумаб, 2C4); Osidem® (IDM-1); OvaRex® (B43.13); Nuvion® (визилизумаб); кантузумаб мертансин (huC242-DM1); NeoRecormon® (эпоэтин-бета); Neumega® (опрелвекин, интерлейкин-11 человека); Neulasta® (пегилированный филграстим, пегилированный G-CSF, пегилированный hu-Met-G-CSF); Neupogen® (филграстим, G-CSF, hu-MetG-CSF); Orthoclone OKT3® (муромонаб-CD3,

моноклональное антитело к CD3); Procrit® (эпоэтин-альфа); Remicade® (инфликсимаб, моноклональное антитело к TNF α); Reopro® (абциксимаб, моноклональное антитело к рецептору GP IIb/IIIa); Actemra® (mAb к рецептору IL6); Avastin® (бевацизумаб), HuMax-CD4 (занолимумаб); Rituxan® (ритуксимаб, mAb к CD20); Tarceva® (эрлотиниб); Roferon-A®-(интерферон альфа-2a); Simulect® (базиликсимаб); Prexige® (люмиракоксиб); Synagis® (паливизумаб); 146B7-CHO (антитело к IL15, см. патент США № 7153507); Tysabri® (натализумаб, mAb к интегринам α 4); Valortim® (MDX-1303, mAb к защитному антигену B. anthracis); ABthrax™; Vectibix® (панитумумаб); Xolair® (омализумаб); ETI211 (mAb к MRSA); ловушка IL-1 (Fc-часть IgG1 человека и внеклеточные домены обоих компонентов рецептора IL-1 (рецептора типа I и вспомогательного белка рецептора)); ловушка VEGF (Ig-домены VEGFR1, слитые с Fc IgG1); Zenarax® (даклизумаб); Zenarax® (даклизумаб, mAb к IL-2R α); Zevalin® (ибритумомаб тиуксетан); Zetia® (эзетимиб); Orencia® (атацицепт, TACI-Ig); моноклональное антитело к CD80 (галиксимаб); mAb к CD23 (лумиликсимаб); BR2-Fc (слитый белок huBR3/huFc, антагонист растворимого BAFF); CNTO 148 (голимумаб, mAb к TNF α); HGS-ETR1 (мапатумумаб; mAb к TRAIL-рецептору 1 человека); HuMax-CD20 (окрелизумаб, mAb к CD20 человека); HuMax-EGFR (залутумумаб); M200 (волоциксимаб, mAb к интегринам α 5 β 1); MDX-010 (ипилиумаб, mAb к CTLA-4 и VEGFR-1 (IMC-18F1); mAb к BR3; mAb к токсину A и токсину B C. difficile C, MDX-066 (CDA-1) и MDX-1388); конъюгаты dsFv к CD22-PE38 (CAT-3888 и CAT-8015); mAb к CD25 (HuMax-TAC); mAb к CD3 (NI-0401); адекатумумаб; mAb к CD30 (MDX-060); MDX-1333 (антитело к IFNAR); mAb к CD38 (HuMax CD38); mAb к CD40L; mAb к Cripto; антитело к CTGF, применяемое при идиопатическом легочном фиброзе в исследовании фазы I (FG-3019) от Fibrogen; mAb к CTLA4; mAb к зотаксину-1 (CAT-213); mAb к FGF8; mAb к ганглиозиду GD2; mAb к ганглиозиду GM2; mAb к GDF-8 человека (MYO-029); mAb к рецептору GM-CSF (CAM-3001); mAb к HepC (HuMax HepC); mAb к IFN α (MEDI-545, MDX-1103); mAb к IGF1R; mAb к IGF-1R (HuMax-Inflam); mAb к IL12 (ABT-874); mAb к IL12/IL23 (CNTO 1275); mAb к IL13 (CAT-354); mAb к IL2Ra (HuMax-TAC); mAb к рецептору IL5; mAb к рецепторам интегринов (MDX-018, CNTO 95); mAb к IP10, применяемое при язвенном колите (MDX-1100); антитело к LLY; BMS-66513; mAb к рецептору маннозы/hCG β (MDX-1307); конъюгат dsFv к мезотелине-PE38 (CAT-5001); mAb к PD1 (MDX-1106 (ONO-4538)); антитело к PDGFR α (IMC-3G3); mAb к TGF β (GC-1008); mAb к TRAIL-рецептору-2 человека (HGS-ETR2); mAb к TWEAK; mAb к VEGFR/Flt-1; mAb к ZP3 (HuMax-ZP3); NVS-антитело № 1 и NVS-антитело № 2.

[0120] Также может быть включено антитело к склеростину, такое как без ограничения ромосозумаб, блосозумаб или BPS 804 (Novartis). Кроме того, могут быть включены терапевтические средства, такие как рилотумумаб, биксаломер, требананиб, ганитумаб, конатумумаб, мотесаниба дифосфат, бродалумаб, видупипрант, панитумумаб, деносуаb, NPLATE, PROLIA, VECTIBIX или XGEVA. В дополнение к этому в устройстве может содержаться моноклональное антитело (IgG), которое связывает

пропротеинконвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) человека. Такие антитела, специфичные в отношении PCSK9, включают, но без ограничения, Repatha® (эволокумаб) и Praluent® (алирокумаб), а также молекулы, варианты, аналоги или их производные, раскрытые в следующих патентах или заявках на патент, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте: патент США № 8030547, публикация заявки на патент США № 2013/0064825, WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/133647, WO 2009/100297, WO 2009/100318, WO 2011/037791, WO 2011/053759, WO 2011/053783, WO 2008/125623, WO 2011/072263, WO 2009/055783, WO 2012/0544438, WO 2010/029513, WO 2011/111007, WO 2010/077854, WO 2012/088313, WO 2012/101251, WO 2012/101252, WO 2012/101253, WO 2012/109530 и WO2001/031007.

[0121] Также может быть включен талимоген лагерпарепвек или другой онколитический HSV для лечения меланомы или других типов рака. Примеры онколитического HSV включают без ограничения талимоген лагерпарепвек (патенты США №№ 7223593 и 7537924); OncoVEXGALV/CD (патент США № 7981669); OrientX010 (Lei et al. (2013), World J. Gastroenterol., 19:5138-5143); G207, 1716; NV1020; NV12023; NV1034 и NV1042 (Vargehes et al. (2002), Cancer Gene Ther., 9(12):967-978).

[0122] Также включены TIMP. TIMP представляют собой эндогенные тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP) и играют важную роль во многих естественных процессах. TIMP-3 экспрессируется различными клетками и/или присутствует во внеклеточном матриксе; он ингибирует все основные разрушающие хрящ металлопротеазы и может участвовать в развитии многих деструктивных заболеваний соединительной ткани, в том числе ревматоидного артрита и остеоартрита, а также рака и сердечно-сосудистых состояний. Аминокислотная последовательность TIMP-3 и последовательность нуклеиновой кислоты молекулы ДНК, которая кодирует TIMP-3, раскрыты в патенте США № 6562596, выданном 13 мая 2003 г., раскрытие которого включено в данный документ посредством ссылки. Описание мутаций в TIMP можно найти в публикации заявки на патент США № 2014/0274874 и PCT-публикации № WO 2014/152012.

[0123] Также включены антитела, оказывающие антагонистическое действие на рецептор кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) человека, и молекула биспецифического антитела, которое нацеливается на рецептор CGRP и другие мишени, связанные с развитием головной боли. Дополнительную информацию, касающуюся данных молекул, можно найти в PCT-заявке № WO 2010/075238.

[0124] В дополнение к этому в устройстве можно применять биспецифическое антитело-рекрутер Т-клеток (BiTE®), например, BLINCYTO® (блинатумомаб). В качестве альтернативы в устройство может быть включен высокомолекулярный агонист APJ, например, апелин или его аналоги. Информацию, связанную с такими молекулами, можно найти в PCT-публикации № WO 2014/099984.

[0125] В определенных вариантах осуществления лекарственный препарат

содержит терапевтически эффективное количество антитела к тимусному стромальному лимфопоэтину (TSLP) или рецептору TSLP. Примеры антител к TSLP, которые можно применять в таких вариантах осуществления, включают без ограничения таковые, описанные в патентах США №№ 7982016 и 8232372 и публикации заявки на патент США № 2009/0186022. Примеры антител к рецептору TSLP включают без ограничения таковые, описанные в патенте США № 8101182. В особенно предпочтительных вариантах осуществления лекарственный препарат содержит терапевтически эффективное количество антитела к TSLP, обозначенного как A5 в патенте США № 7982016.

[0126] Хотя способы, устройства для доставки лекарственного средства и их компоненты были описаны посредством приведенных в качестве примера вариантов осуществления, они не ограничены ими. Подробное описание следует интерпретировать как приведенное только в качестве примера, и в нем не изложен каждый возможный вариант осуществления настоящего изобретения, поскольку изложение каждого возможного варианта осуществления было бы непрактичным, если не невозможным. Могут быть реализованы многочисленные альтернативные варианты осуществления с использованием современной технологии или технологии, разработанной после даты подачи настоящего патента, которые, тем не менее, находятся в пределах формулы изобретения, определяющей объем настоящего изобретения. Например, компоненты, описанные в данном документе со ссылкой на определенные типы устройств доставки лекарственного средства, таких как устройства доставки лекарственного средства в виде нательного инъектора или другие типы устройств доставки лекарственного средства, также могут быть использованы в других типах устройств доставки лекарственного средства, таких как устройства доставки лекарственного средства в виде автоинъектора.

[0127] Специалисты в данной области техники поймут, что многочисленный ряд модификаций, изменений и комбинаций может быть выполнен применительно к описанным выше вариантам осуществления без отхода от объема настоящего изобретения и что такие модификации, изменения и комбинации необходимо рассматривать как попадающие в объем идеи настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство доставки лекарственного средства, содержащее:

корпус, ограничивающий оболочку, имеющую ближний конец, дальний конец и продольную ось, проходящую между ее ближним концом и дальним концом;

сборочный узел иглы, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса на его ближнем конце, причем сборочный узел иглы содержит цилиндр шприца, содержащий медицинский препарат, и иглу или канюлю;

сборочный узел приведения в движение, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса и функционально соединенный со сборочным узлом иглы для проталкивания лекарственного средства через иглу или канюлю; и

демпферный механизм, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса смежно с его дальним концом, причем демпферный механизм функционально соединен со сборочным узлом приведения в движение и корпусом, при этом после приведения в действие сборочного узла приведения в движение демпферный механизм демпфирует его действие.

2. Устройство доставки лекарственного средства по п. 1, в котором демпферный механизм содержит:

каркасный элемент;

демпферный элемент, функционально соединенный со сборочным узлом приведения в движение;

камеру, образованную между частью каркасного элемента и демпферным элементом; и

демпферную текучую среду, размещенную внутри камеры, образованной между каркасным элементом и демпферным элементом;

при этом при приведении в действие сборочного узла приведения в движение устройства доставки лекарственного средства каркасный элемент и демпферный элемент вращаются относительно друг друга, и демпферная текучая среда прикладывает противодействующее усилие к по меньшей мере одному из каркасного элемента и демпферного элемента.

3. Устройство доставки лекарственного средства по п. 2, в котором каркасный элемент выполнен за одно целое с корпусом.

4. Устройство доставки лекарственного средства по п. 2 или 3, дополнительно содержащее камеру для избытка, соединенную по текучей среде с камерой, причем камера для избытка приспособлена для приема избыточной демпферной текучей среды.

5. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 2-4, дополнительно содержащее уплотнение, расположенное рядом с камерой, для удержания демпферной текучей среды внутри камеры.

6. Устройство для доставки лекарства по любому из пп. 2-5, в котором камера выровнена в осевом направлении с продольной осью.

7. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 2-6, в котором

камера частично выровнена в осевом направлении и частично выровнена в поперечном направлении с продольной осью.

8. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 2-5, в котором камера выровнена в поперечном направлении с продольной осью.

9. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 2-8, в котором сборочный узел приведения в движение содержит:

сборочный узел в виде поршня, содержащий шток поршня с резьбой и поверхность поршня, расположенные рядом со сборочным узлом иглы и выполненные с возможностью перемещения вдоль продольной оси корпуса;

направляющую штока поршня, соединенную со сборочным узлом в виде поршня для направления вращательного движения сборочного узла в виде поршня, при этом направляющая штока поршня, кроме того, функционально соединена с одним из каркасного элемента или демпферного элемента; и

пружину, работающую на закручивание, соединенную с направляющей штока поршня для приложения усилия к направляющей штока поршня, которое вызывает вращение направляющей штока поршня, при этом вращение направляющей штока поршня вызывает продвижение сборочного узла в виде поршня к ближнему концу корпуса для проталкивания медицинского препарата через сборочный узел иглы.

10. Устройство доставки лекарственного средства по п. 9, в котором сборочный узел в виде поршня содержит зазор более 10 мм между штоком поршня с резьбой и поверхностью поршня, при этом цилиндр шприца приспособлен для содержания по меньшей мере приблизительно 1 мл медицинского препарата, имеющего вязкость по меньшей мере приблизительно 4 сП.

11. Устройство доставки лекарственного средства по любому из предыдущих пунктов, в котором демпферный механизм прикладывает противодействующее усилие к сборочному узлу приведения в движение.

12. Устройство доставки лекарственного средства по любому из пп. 1-10, в котором демпферный механизм прикладывает противодействующее усилие к по меньшей мере одному компоненту, функционально соединенному со сборочным узлом приведения в движение.

13. Демпферный механизм для устройства доставки лекарственного средства, содержащий:

каркасный элемент;

демпферный элемент, функционально соединенный со сборочным узлом приведения в движение устройства доставки лекарственного средства;

камеру, образованную между частью каркасного элемента и демпферным элементом; и

демпферную текучую среду, размещенную внутри камеры, образованной между каркасным элементом и демпферным элементом;

при этом после приведения в действие устройства доставки лекарственного

средства для введения лекарственного средства пользователю каркасный элемент и демпферный элемент вращаются относительно друг друга, и демпферная текучая среда прикладывает противодействующее усилие по меньшей мере к одному из каркасного элемента и демпферного элемента.

14. Демпферный механизм по п. 13, в котором каркасный элемент выполнен за одно целое с корпусом устройства доставки лекарственного средства.

15. Демпферный механизм по п. 13 или п. 14, в котором демпферный элемент ограничивает канал, и каркасный элемент определяет выступ, проходящий внутрь в канал.

16. Демпферный механизм по п. 13 или п. 14, в котором каркасный элемент определяет удлиненную платформу, имеющую отверстие, а демпферный элемент определяет диск, имеющий выступ, расположенный с прохождением через отверстие платформы, при этом объемом между удлиненной платформой и диском образована камера.

17. Демпферный механизм по любому из пп. 13-16, дополнительно содержащий камеру для избытка, соединенную по текучей среде с камерой, причем камера для избытка приспособлена для приема избыточной демпферной текучей среды.

18. Демпферный механизм по любому из пп. 13-17, дополнительно содержащий уплотнение, расположенное рядом с камерой, для удержания демпферной текучей среды внутри камеры.

19. Демпферный механизм по любому из пп. 13-18, в котором камера выровнена в осевом направлении с продольной осью.

20. Демпферный механизм по любому из пп. 13-19, в котором камера частично выровнена в осевом направлении и частично выровнена в поперечном направлении с продольной осью.

21. Демпферный механизм по любому из пп. 13-18, в котором камера выровнена в поперечном направлении с продольной осью.

22. Демпферный механизм по любому из пп. 13-21, в котором демпферный сборочный узел приспособлен для зацепления с по меньшей мере одним из следующего: корпусом устройства доставки лекарственного средства или сборочным узлом приведения в движение устройства доставки лекарственного средства.

23. Демпферный механизм по п. 22, в котором демпферный механизм приспособлен для сборки с устройством доставки лекарственного средства посредством осевой сборки.

24. Автоинъектор, содержащий:

корпус, ограничивающий оболочку, имеющую ближний конец, дальний конец и продольную ось, проходящую между ее ближним концом и дальним концом;

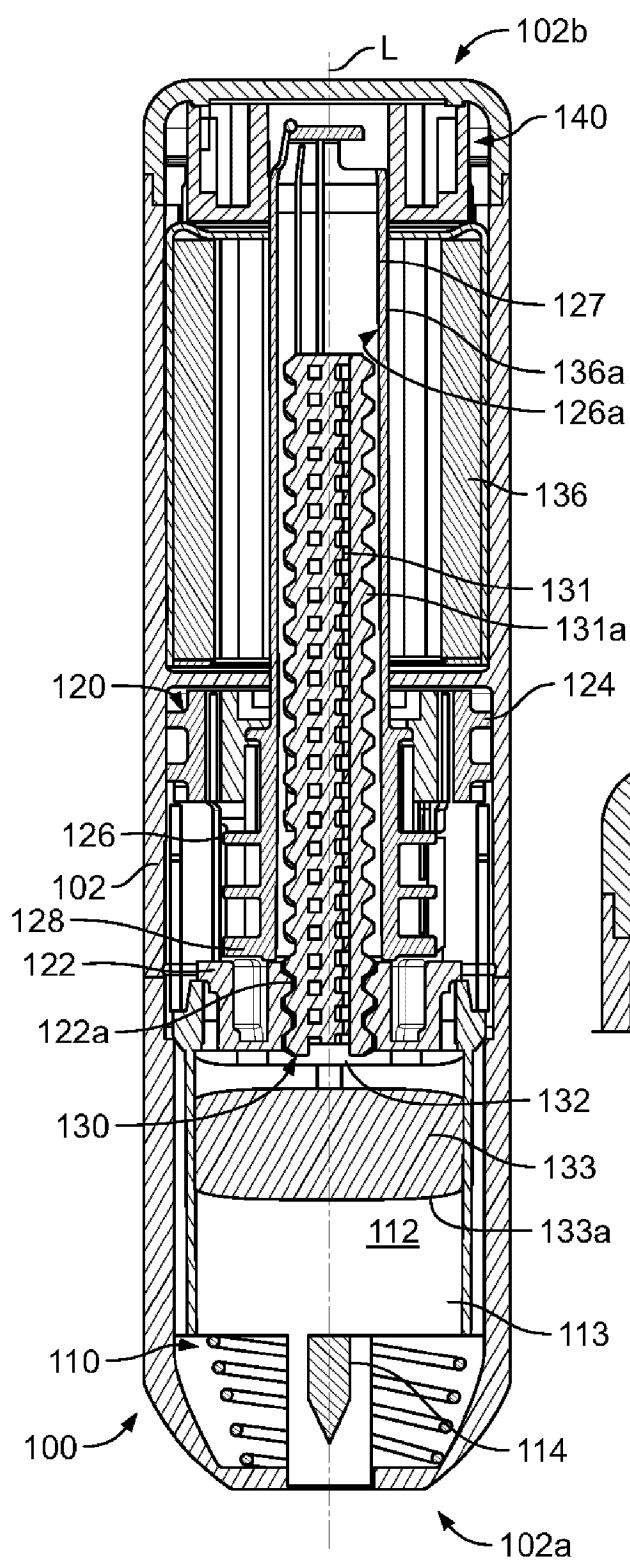
сборочный узел иглы, по меньшей мере частично расположенный внутри корпуса на его ближнем конце, причем сборочный узел иглы содержит цилиндр шприца, содержащий медицинский препарат, и иглу или канюлю; и

сборочный узел приведения в движение, по меньшей мере частично

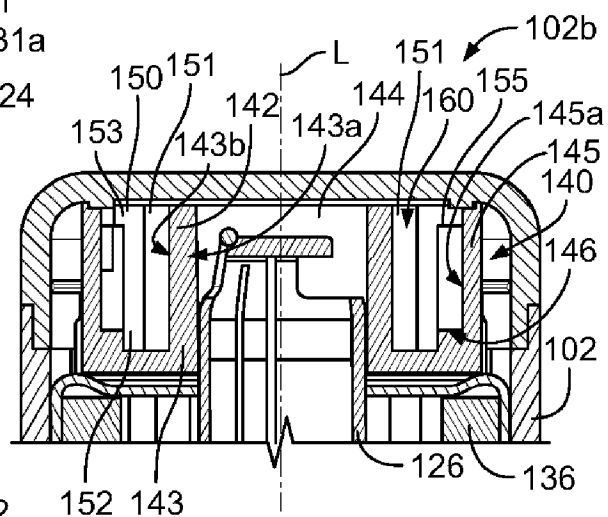
расположенный внутри корпуса и функционально соединенный со сборочным узлом иглы для проталкивания медицинского препарата через иглу или канюлю, причем сборочный узел приведения в движение содержит сборочный узел в виде поршня, имеющий шток поршня и поверхность поршня, расположенные рядом со сборочным узлом иглы и способные перемещаться вдоль продольной оси корпуса;

при этом цилиндр шприца приспособлен для содержания по меньшей мере приблизительно 1 мл медицинского препарата, имеющего вязкость по меньшей мере приблизительно 4 сП, и при этом шток поршня и поверхность поршня имеют начальный зазор более чем приблизительно 10 мм.

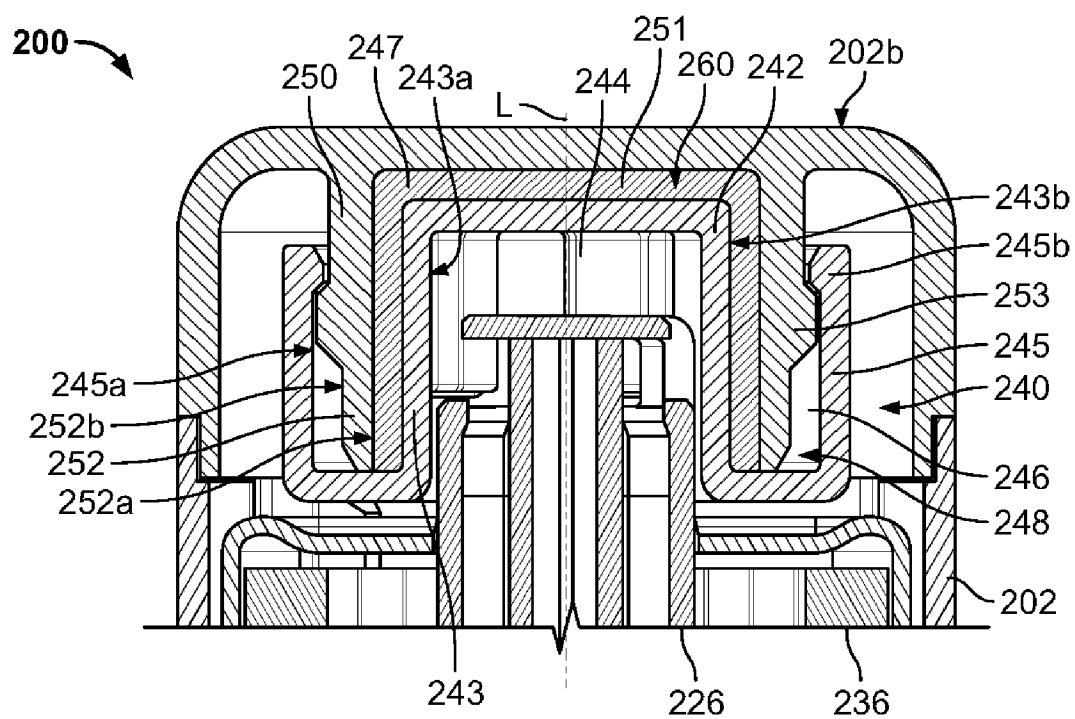
По доверенности



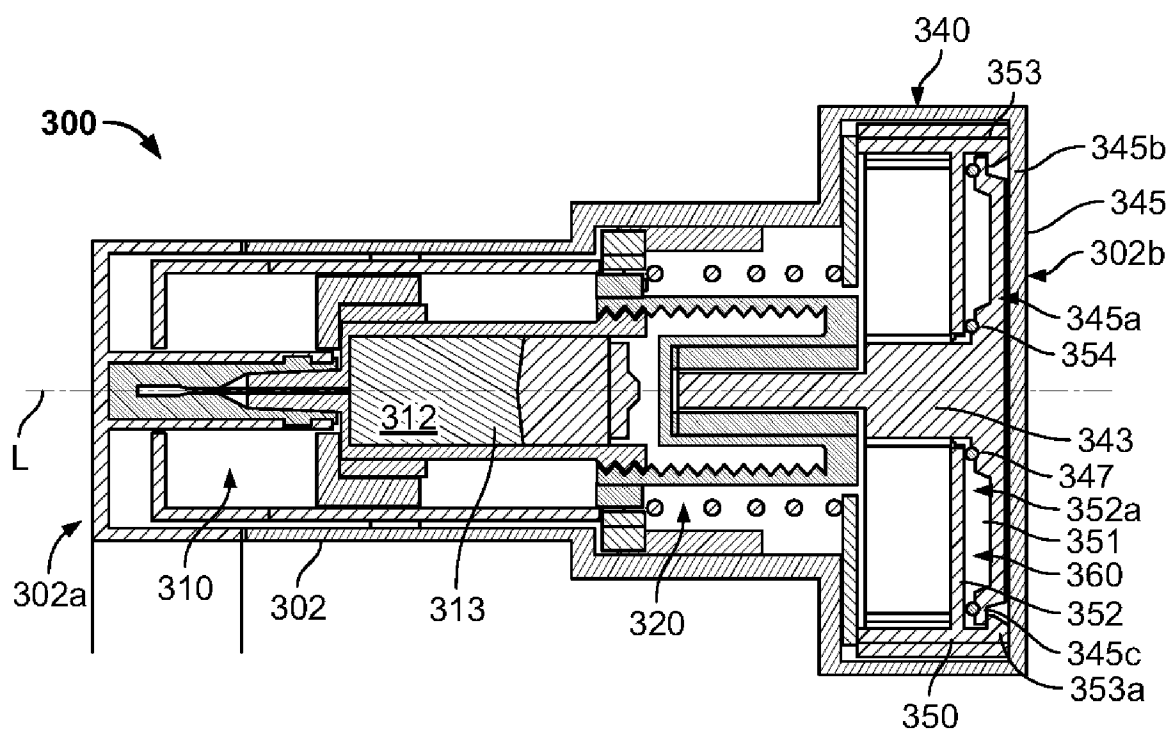
Фиг. 1



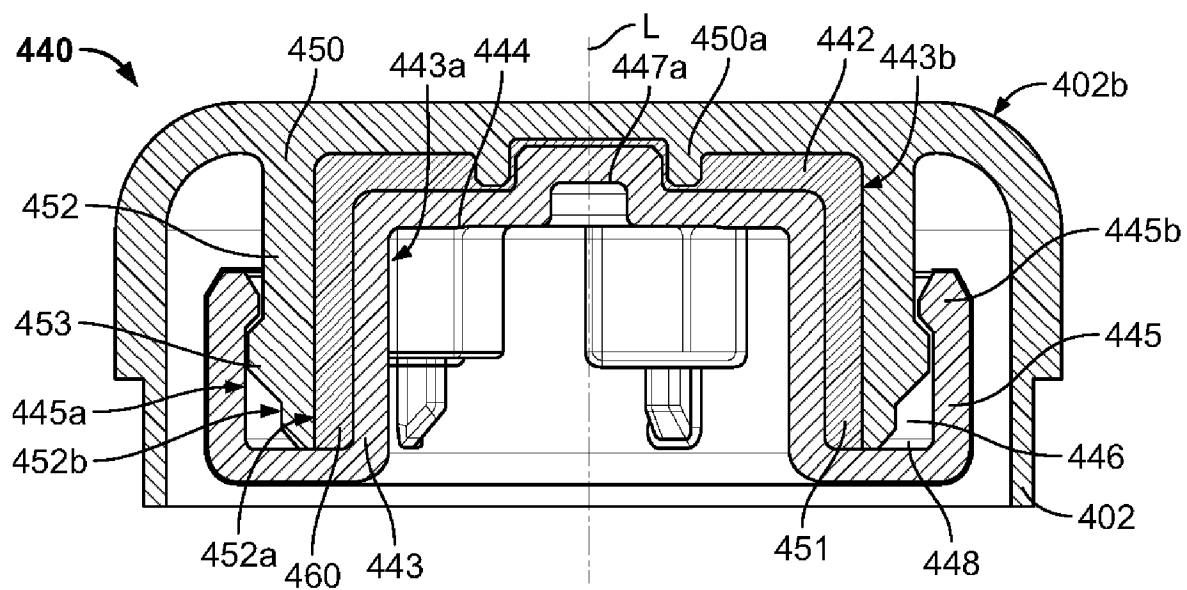
Фиг. 2



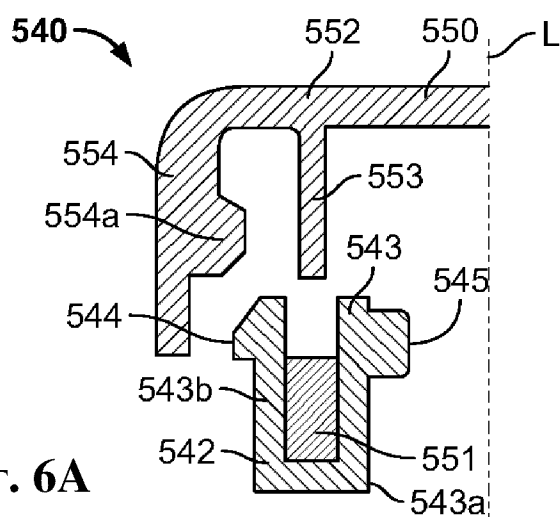
Фиг. 3



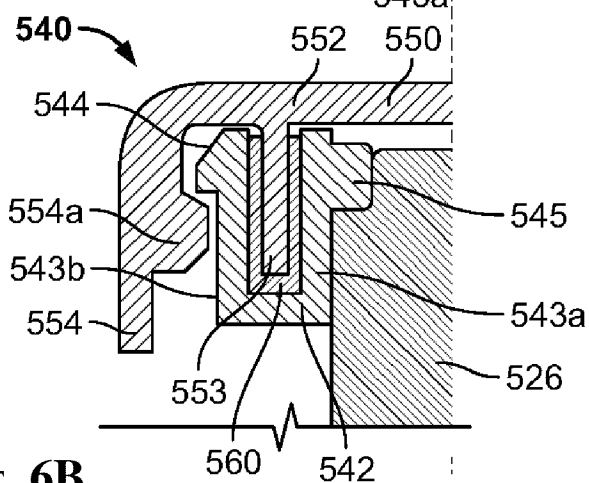
Фиг. 4



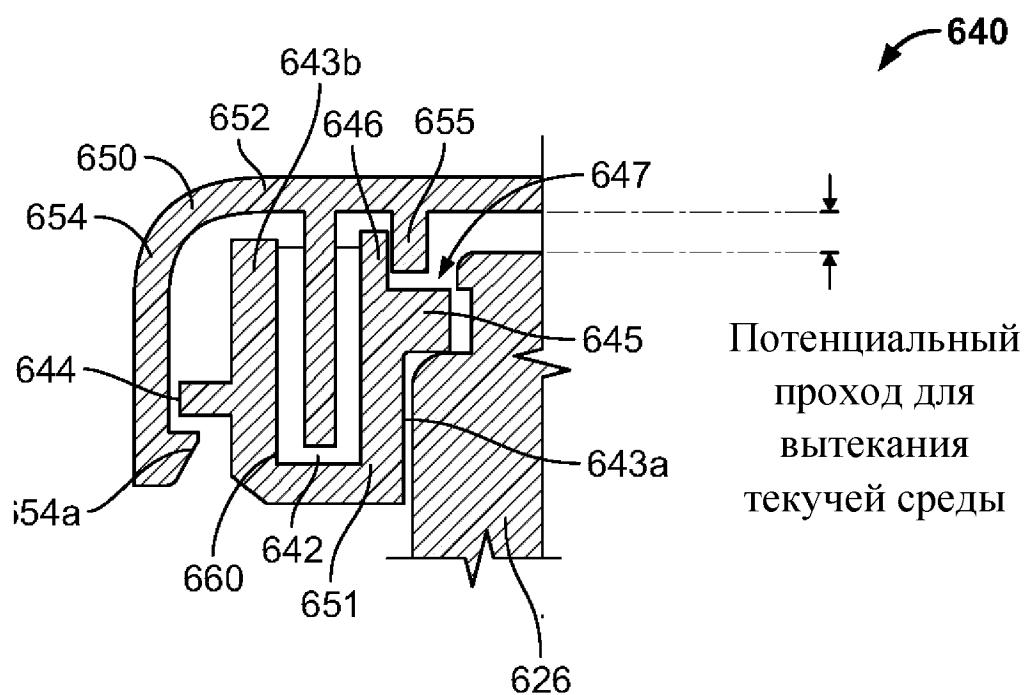
Фиг. 5



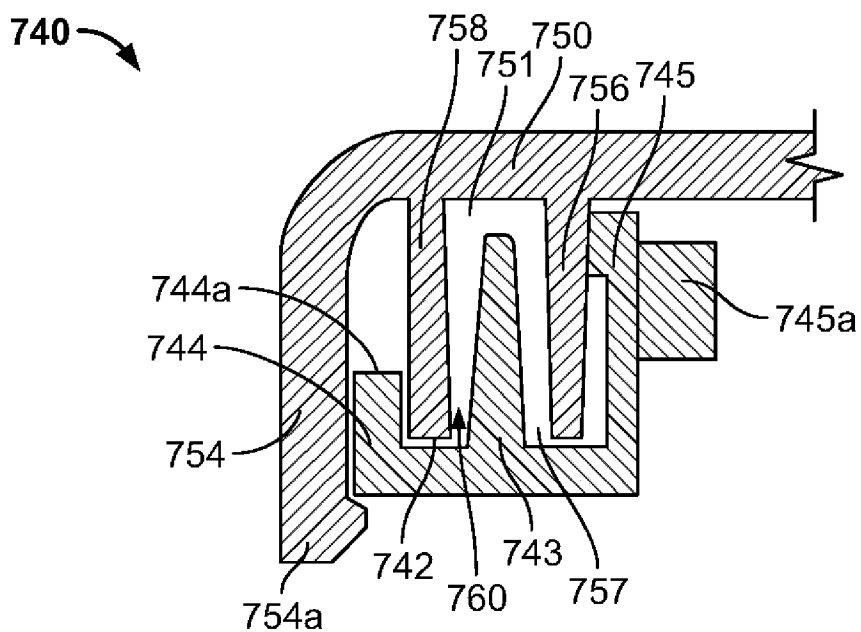
Фиг. 6А



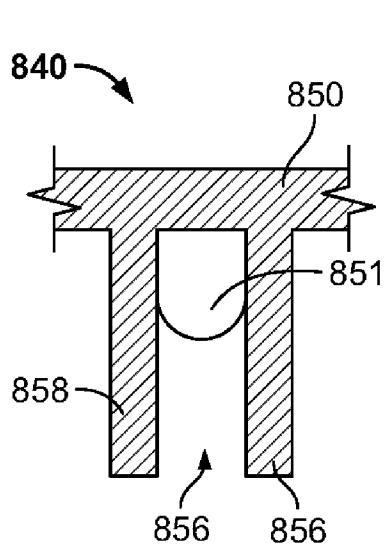
Фиг. 6В



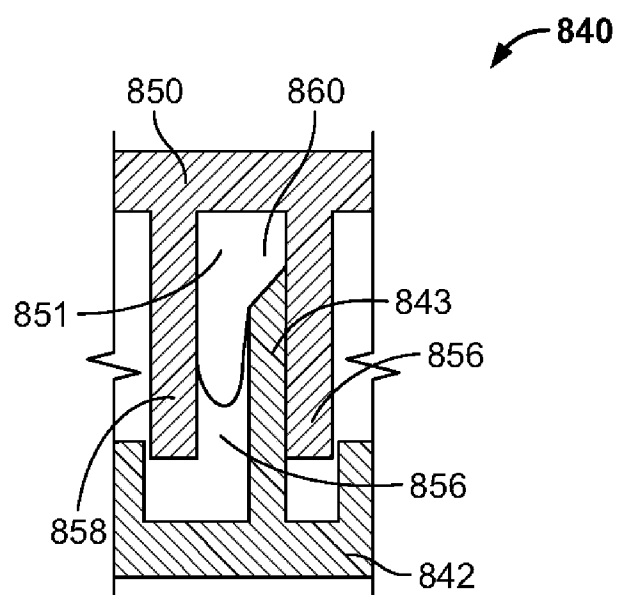
Фиг. 7



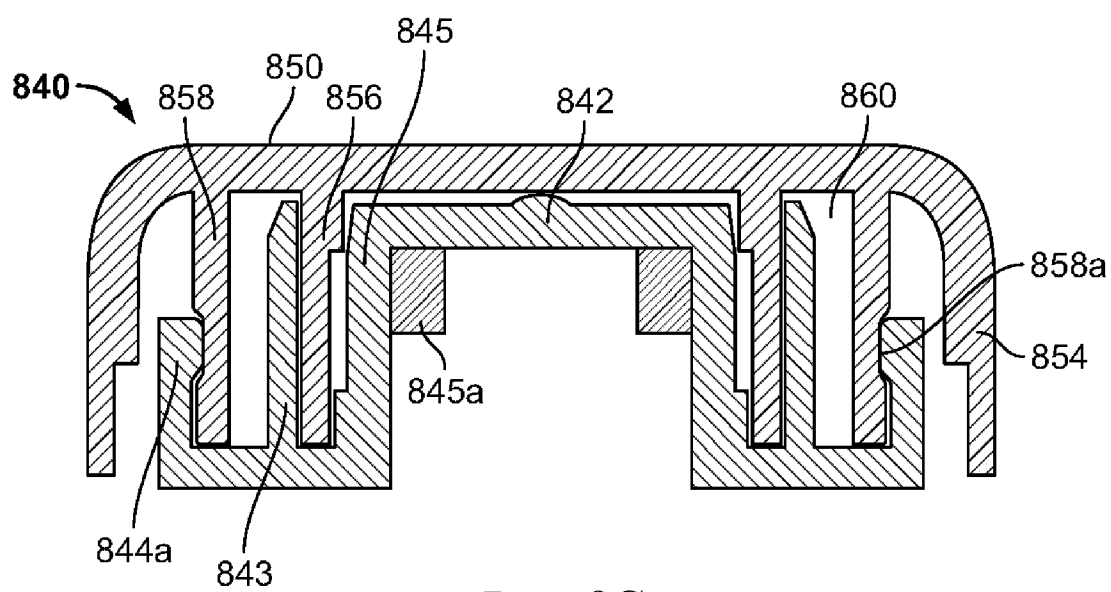
Фиг. 8



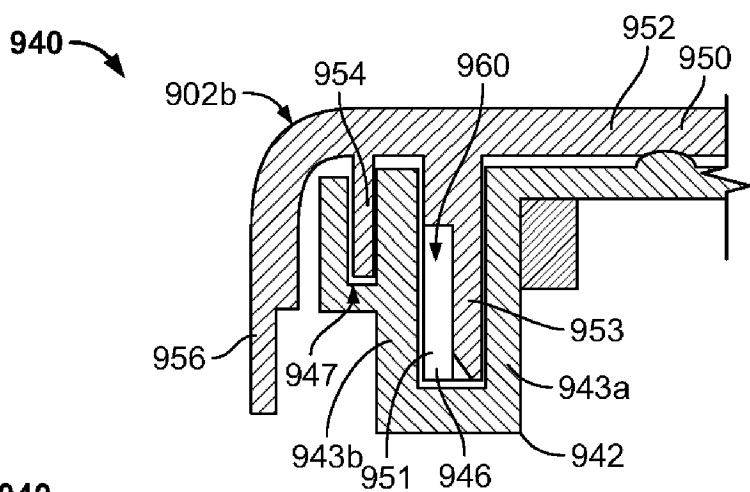
Фиг. 9А



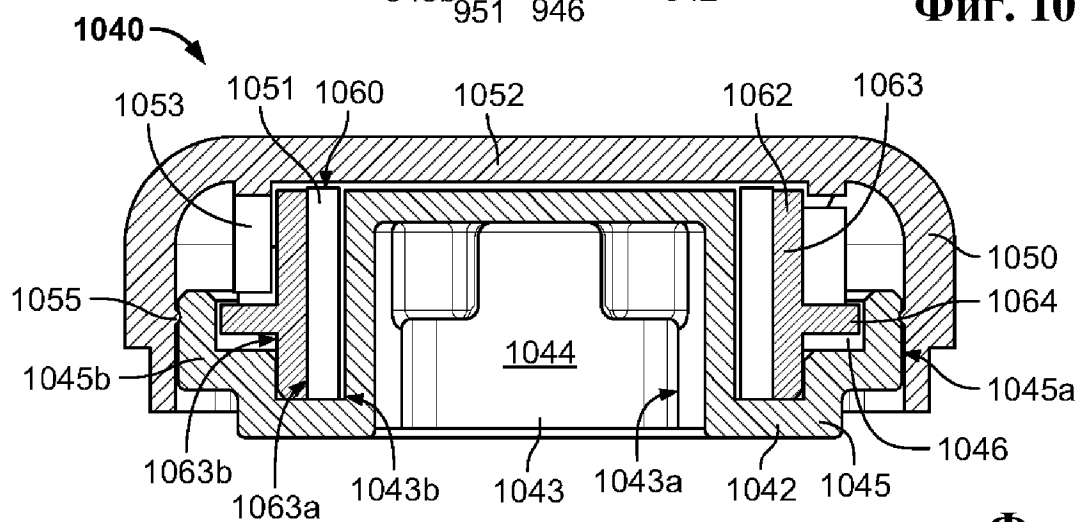
Фиг. 9В



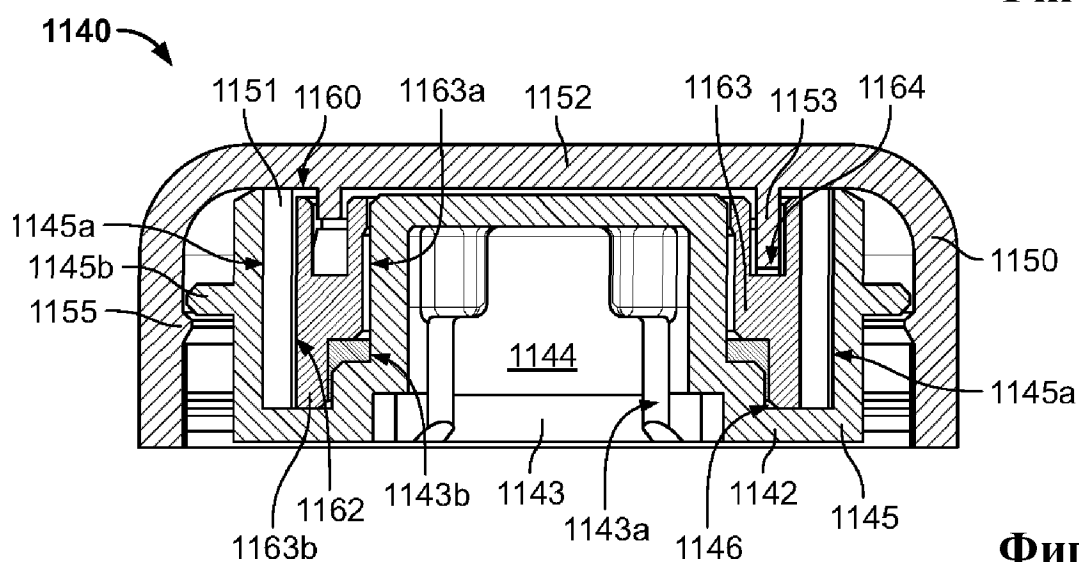
Фиг. 9С



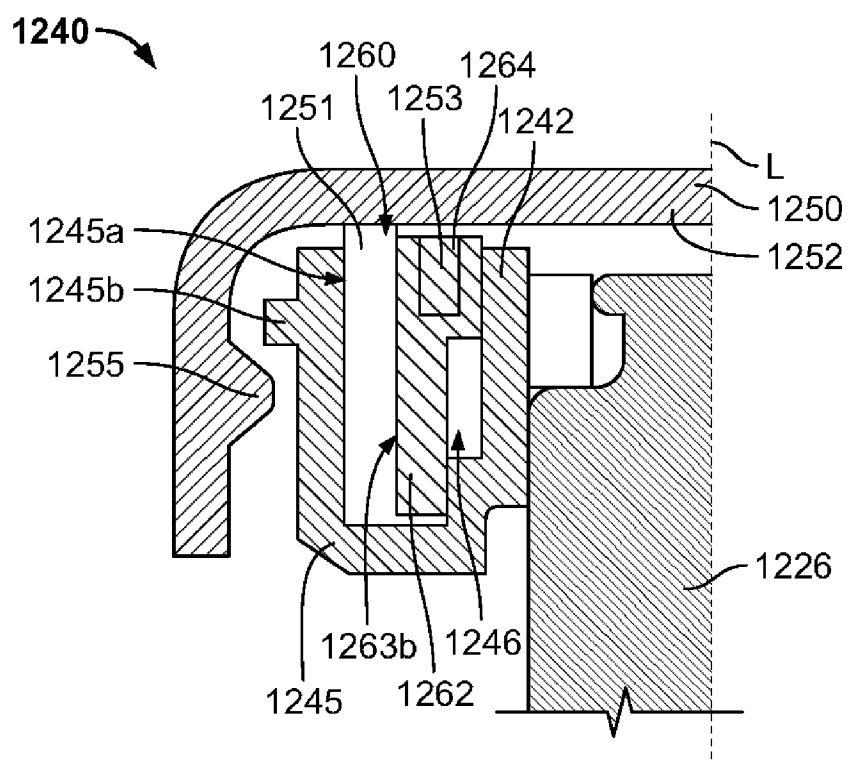
Фиг. 10



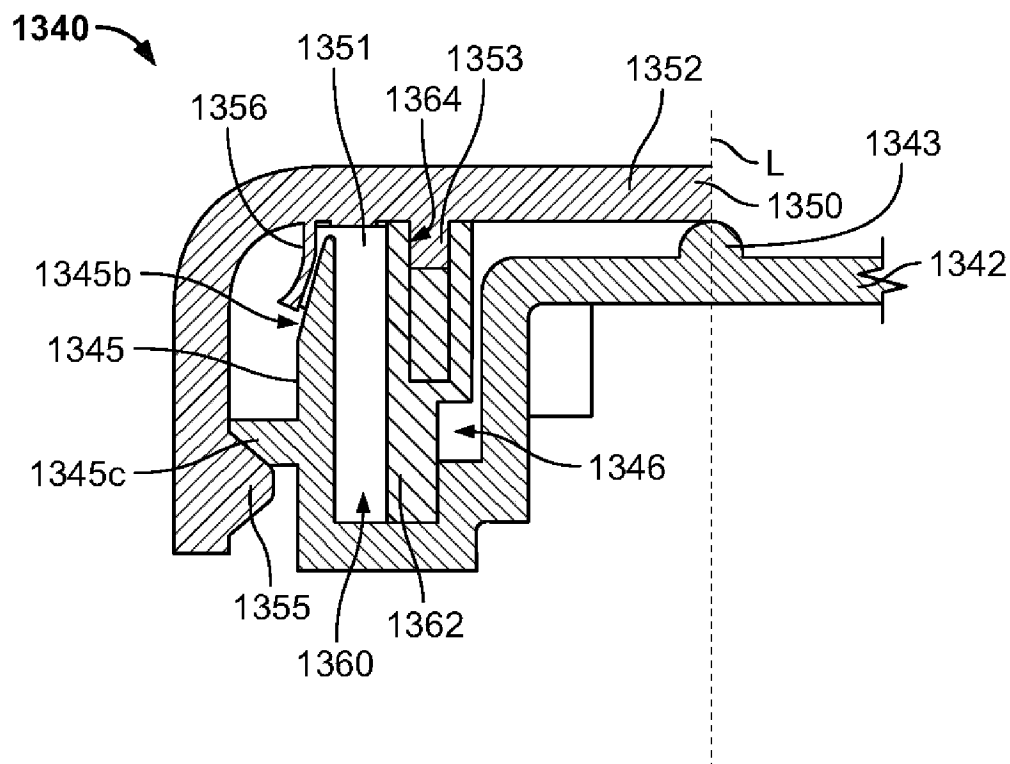
Фиг. 11



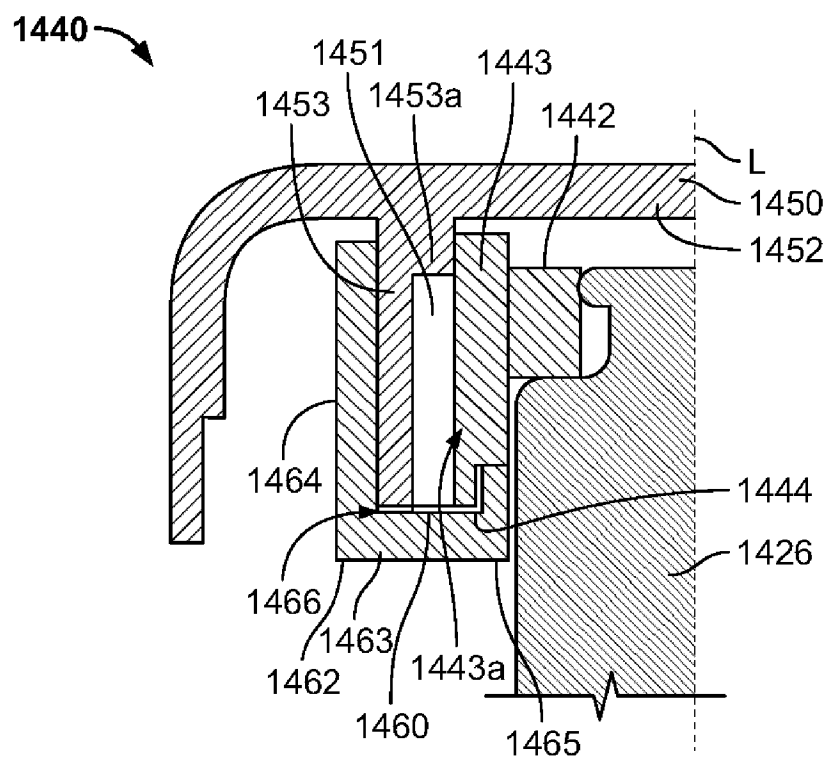
Фиг. 12



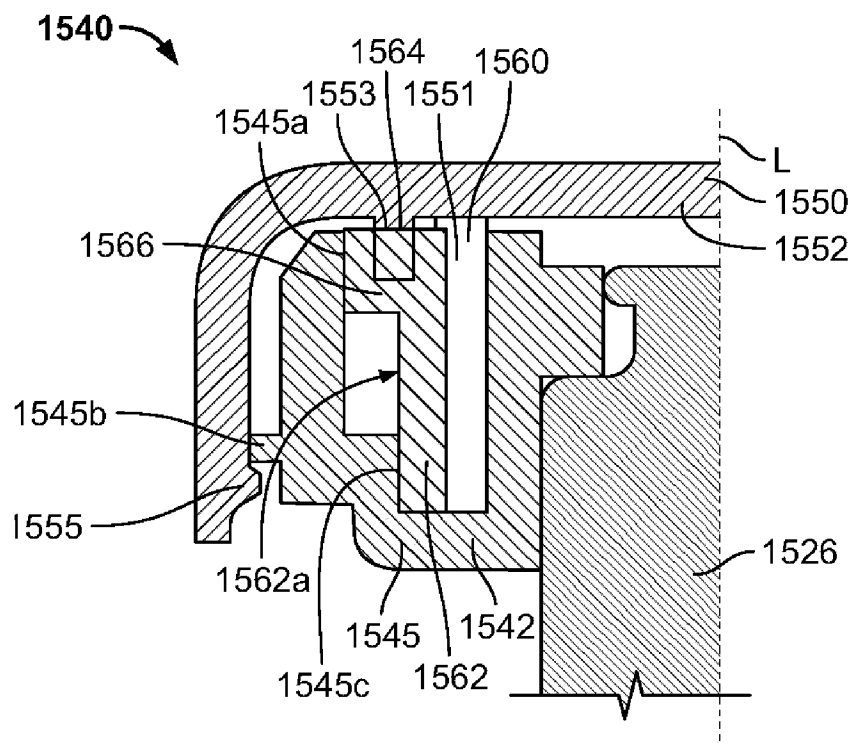
Фиг. 13



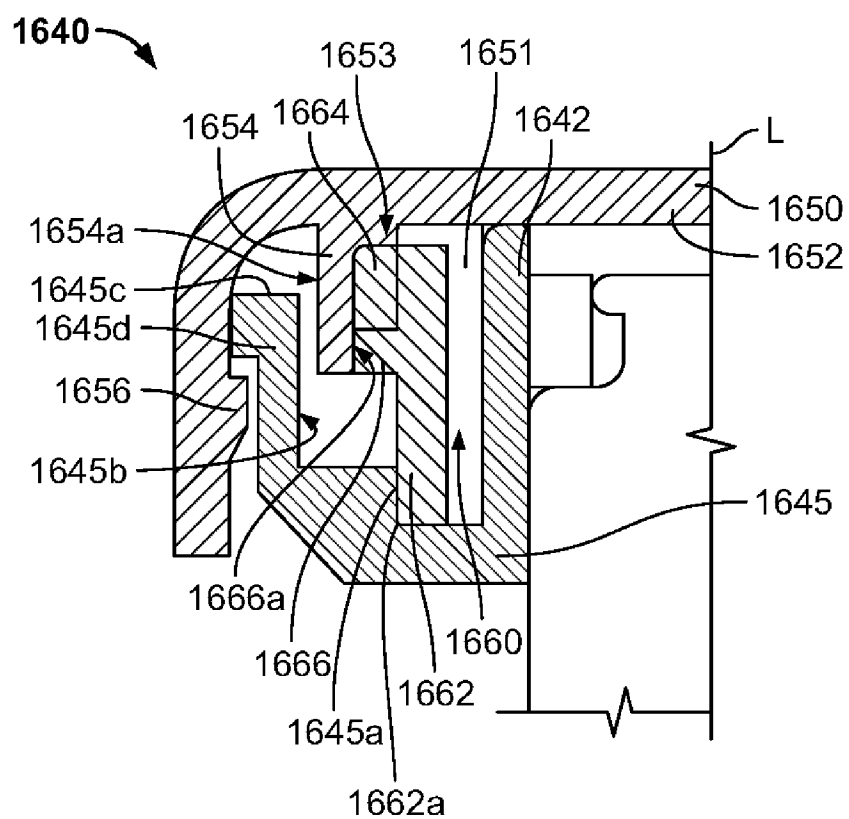
Фиг. 14



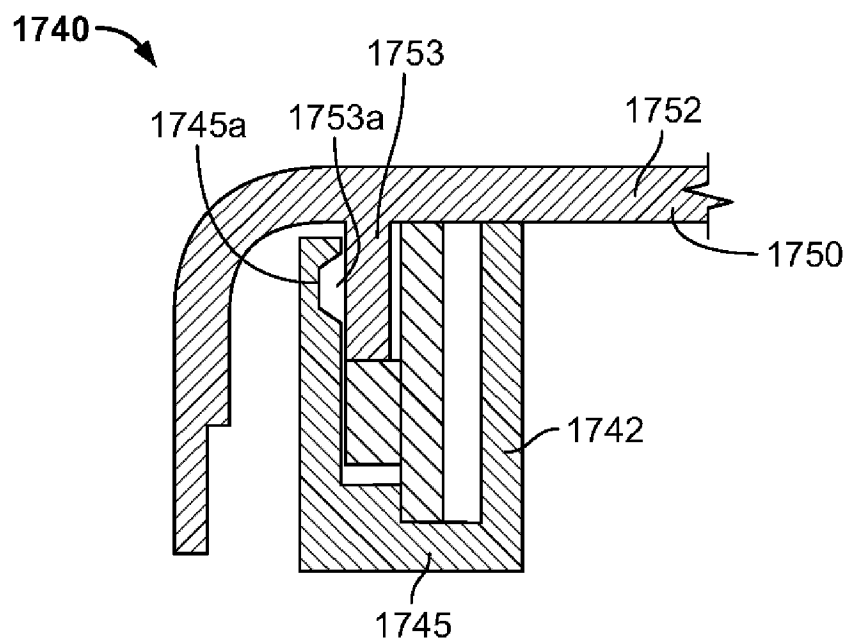
Фиг. 15



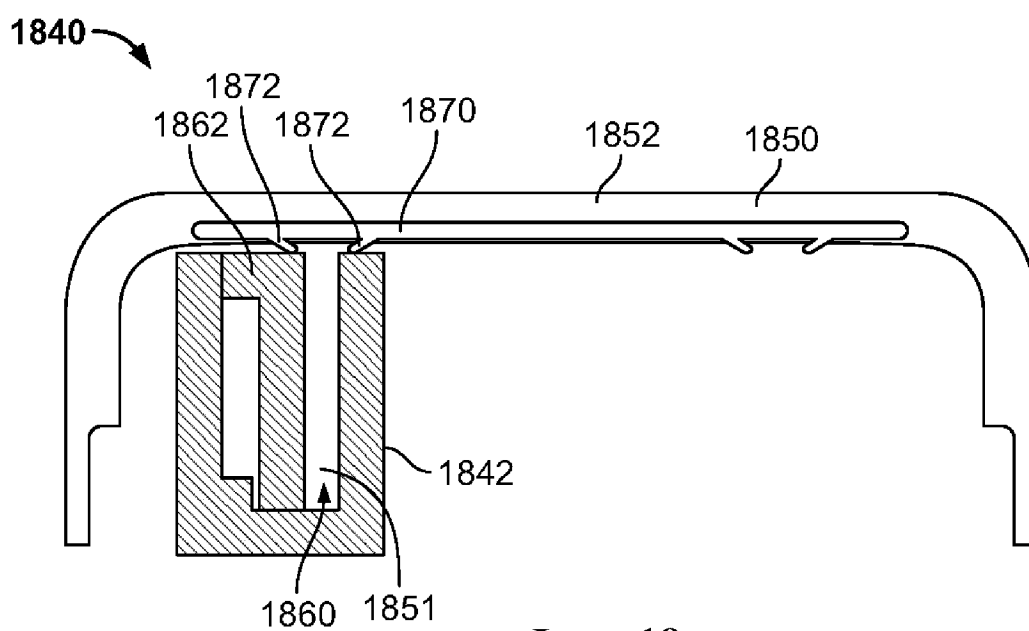
Фиг. 16



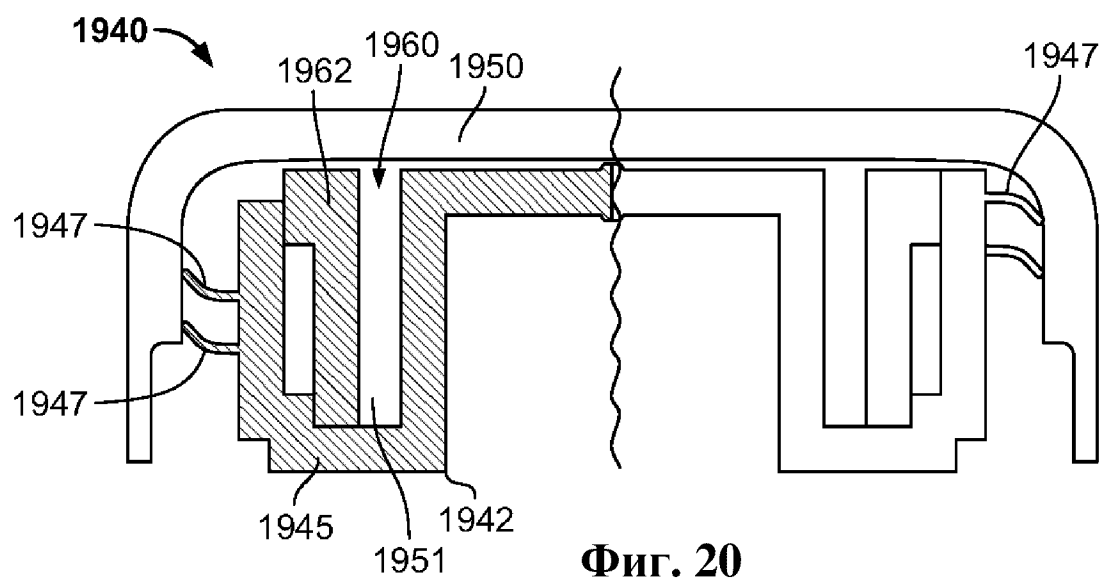
Фиг. 17



Фиг. 18

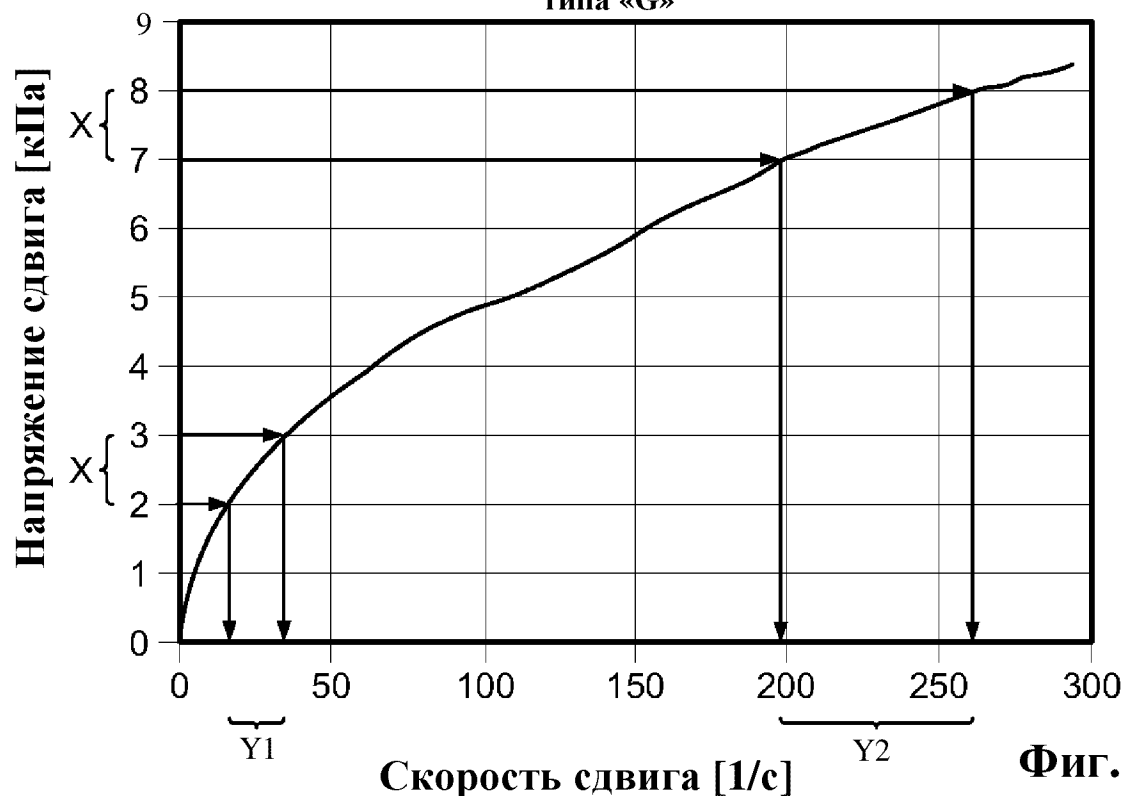


Фиг. 19



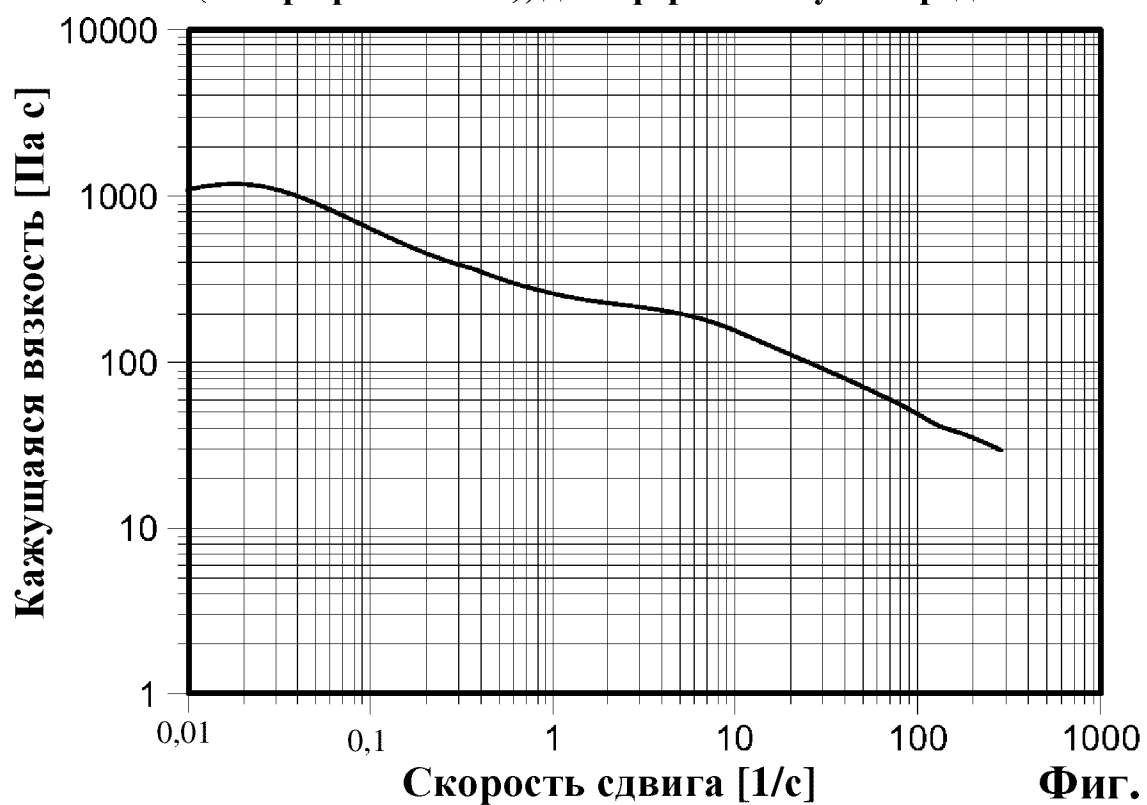
Фиг. 20

Напряжение сдвига в зависимости от скорости сдвига, демпферная текучая среда типа «G»

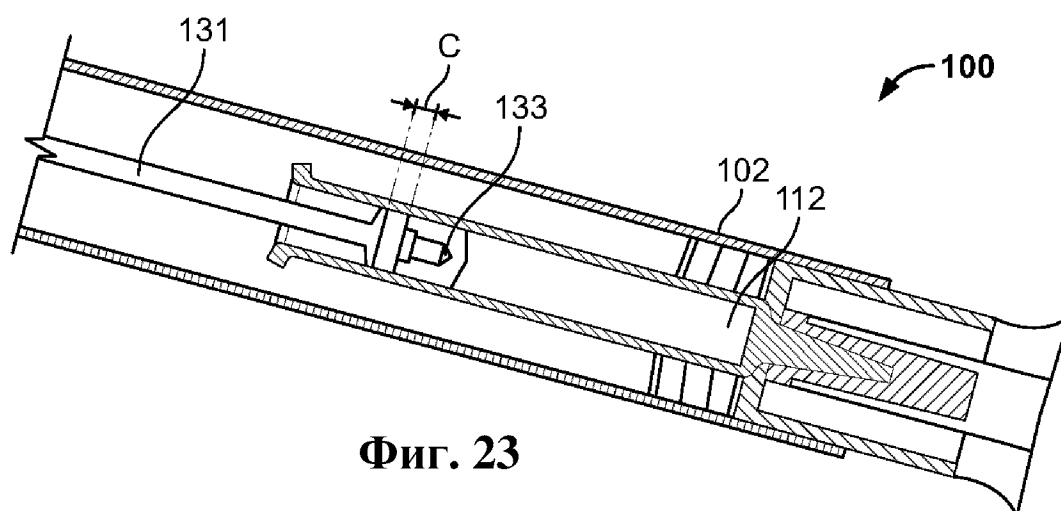


Фиг. 21

Вязкость в зависимости от скорости сдвига (логарифмическая), демпферная текучая среда типа «G»



Фиг. 22



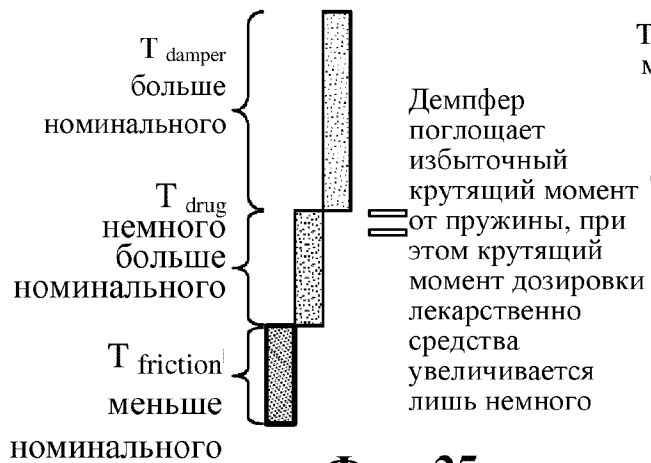
Фиг. 23

Типовой случай



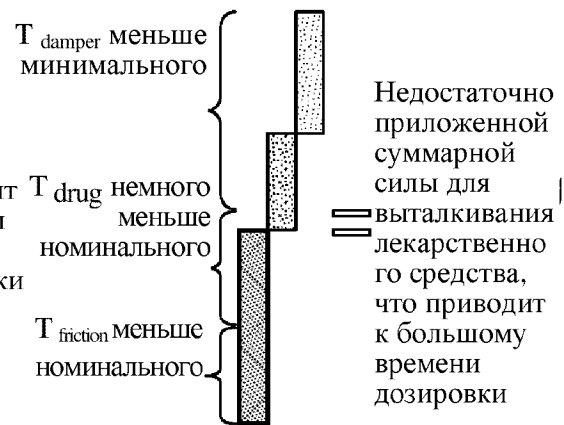
Фиг. 24

Случай 1: наименьшее трение

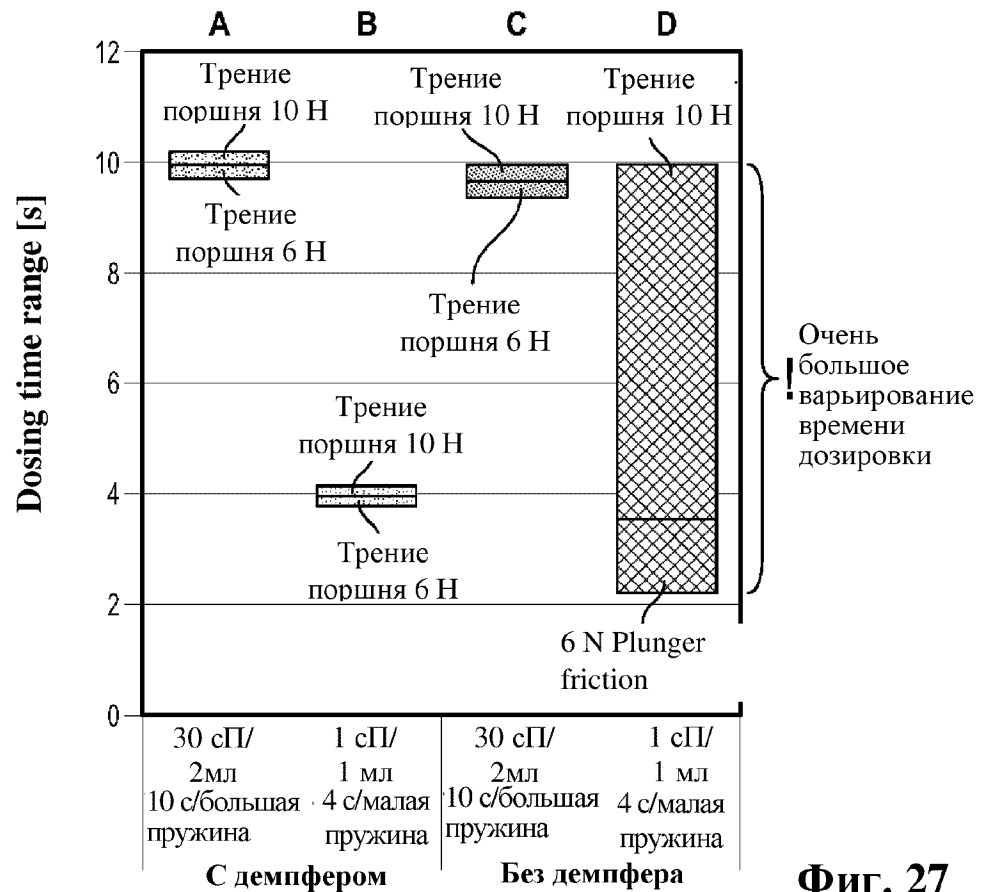


Фиг. 25

Случай 2: наибольшее трение



Фиг. 26



Фиг. 27