

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6717813号
(P6717813)

(45) 発行日 令和2年7月8日 (2020. 7. 8)

(24) 登録日 令和2年6月15日 (2020. 6. 15)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 M 5/315 (2006. 01)

A 6 1 M 5/31 (2006. 01)

A 6 1 M 5/24 (2006. 01)

A 6 1 M 5/315 5 5 O R

A 6 1 M 5/31 5 2 O

A 6 1 M 5/24 5 0 2

請求項の数 14 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2017-518856 (P2017-518856)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成27年10月9日 (2015. 10. 9)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2017-530793 (P2017-530793A)		S A N O F I
(43) 公表日	平成29年10月19日 (2017. 10. 19)		フランス国、エフ - 7 5 0 0 8 ・ パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/073435		ュ・ラ・ボエティ・5 4
(87) 国際公開番号	W02016/055629		5 4 r u e L a B o e t i e ,
(87) 国際公開日	平成28年4月14日 (2016. 4. 14)		F - 7 5 0 0 8 P a r i s , F r a n c
審査請求日	平成30年9月26日 (2018. 9. 26)		e
(31) 優先権主張番号	14306595.1	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成26年10月9日 (2014. 10. 9)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ねじり駆動ばねならびに回転用量設定および修正機構を有する自動薬物注射デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬剤のいくつかのユーザ可変用量を選択し投薬するための薬物送達デバイスであって、ハウジング（10）と、
該ハウジング（10）に対して回転することにより用量を設定するように動作可能な用量セクタ（80）と、
ハウジング（10）内に配置された数字スリーブ（60）と、
用量設定中および用量修正中にハウジング（10）に回転方向に拘束され、用量投薬中にハウジング（10）に対して回転可能である駆動スリーブ（40）と、
ハウジング（10）および駆動スリーブ（40）に連結されたピストンロッド（30）と、
ハウジング（10）と数字スリーブ（60）との間に配置された駆動ばね（90）と、
駆動スリーブ（40）と数字スリーブ（60）との間に動作可能に配置されたラチェット（43、64）とを含み、
該ラチェット（43、64）は、数字スリーブ（60）および駆動スリーブ（40）の一方の少なくとも1つのクリッカーム（43）と、数字スリーブ（60）および駆動スリーブ（40）の他方のラチェット歯（64）とを含み、
クリッカーム（43）およびラチェット歯（64）は、少なくとも1つのクリッカーム（43）が駆動スリーブ（40）と数字スリーブ（60）との相対回転中にラチェット歯（64）に向かって半径方向に偏向することにより半径方向に隣接して配置され、

10

20

ラチェット(43、64)は、ラチェット(43、64)を両方向に、しかしながらラチェット(43、64)の異なる抵抗トルクにより緩めることができるように設計および配置され、

用量セレクト(80)を回転して用量を設定する際、数字スリーブ(60)をハウジング(10)に対して回転させることにより、設定された用量に応じたフィードバックがクリッカーム(43)により提供され、そして

数字スリーブ(60)は、互いに回転方向および軸方向に恒久的に拘束された数字スリーブ近位側部(60b)および数字スリーブ遠位側部(60a)を含み、数字スリーブ近位側部(60b)はラチェット歯(64)または少なくとも1つのクリッカーム(43)を含み、数字スリーブ遠位側部(60a)はその外面に記号を備えることを特徴とする前記薬物送達デバイス。

10

【請求項2】

数字スリーブ(60)は、駆動ばね(90)がゼロよりも大きい第1のばねトルクを数字スリーブ(60)に及ぼす第1の回転端部位置と、駆動ばね(90)が第1のばねトルクよりも大きい第2のばねトルクを数字スリーブ(60)に及ぼす第2の回転端部位置との間でハウジング(10)に対して回転可能であり、

数字スリーブ(60)が、第1のラチェット抵抗トルクに打ち勝つことによって駆動スリーブ(40)に対して第1の方向へ回転可能であり、第1のラチェット抵抗トルクより大きく第2のばねトルクより大きい第2のラチェット抵抗トルクに打ち勝つことによって駆動スリーブ(40)に対して第1の方向とは反対の第2の方向へ回転可能である、請求項1に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項3】

少なくとも1つのクリッカーム(43)およびラチェット歯(64)の抵抗トルクは、ランプ角、摩擦係数、ならびに少なくとも1つのクリッカーム(43)およびラチェット歯(64)の平均半径によって決まる、請求項1または2に記載の薬物送達デバイス。

【請求項4】

少なくとも1つのクリッカーム(43)よりも高い弾性率を有するリングセグメントの形のラチェットばね(120)をさらに含み、該ラチェットばね(120)は、少なくとも1つのクリッカーム(43)が少なくとも駆動スリーブ(40)と数字スリーブ(60)との相対回転中にラチェット歯(64)に向かって半径方向へ付勢されるように位置する、請求項1～3のいずれか1項に記載の薬物送達デバイス。

30

【請求項5】

少なくとも1つのクリッカーム(43)は、ラチェットばね(120)を受けるチャネルまたは溝(46)を含む、請求項4に記載の薬物送達デバイス。

【請求項6】

用量投薬を行うように動作可能なボタン(70)をさらに含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の薬物送達デバイス。

【請求項7】

駆動スリーブ(40)は、第1の軸方向用量設定および用量修正位置と第2の軸方向用量投薬位置との間でハウジング(10)に対して軸方向に可動であり、駆動スリーブ(40)およびハウジング(10)を回転方向に拘束するためのクラッチ機能(41)を有する遠位端と、ボタン(70)の当接のための支承面(47)を有する反対側近位端とを含む、請求項6に記載の薬物送達デバイス。

40

【請求項8】

駆動スリーブ(40)は、ボタン(70)の当接のための支承面を有する近位端を含んでおり、ハウジング(10)と駆動スリーブ(40)との間に軸方向に置かれたボタンばね(130)をさらに含んで、駆動スリーブがその第1の軸方向用量設定および用量修正位置に向かって付勢され、それにより、駆動スリーブ(40)は、ハウジング(10)およびボタン(70)に連結された位置でボタンばね(130)により保持されるようにな

50

っている、請求項 6 または 7 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 9】

第 1 のアパーチャ (1 1 b) を有するハウジング (1 0) と数字スリーブ (6 0) との間に置かれたゲージ要素 (1 1 0) をさらに含み、該ゲージ要素 (1 1 0) は第 2 のアパーチャ (1 1 1) を有し、該第 2 のアパーチャは、数字スリーブ (6 0) の少なくとも一部が第 1 および第 2 のアパーチャ (1 1 b 、 1 1 1) を通して見えるように、ハウジング (1 0) の第 1 のアパーチャ (1 1 b) に対して位置し、ゲージ要素 (1 1 0) は、ハウジング (1 0) 内で軸方向に案内され、数字スリーブ (6 0) とねじ係合して、数字スリーブ (6 0) の回転によりゲージ要素 (1 1 0) の軸方向変位を生じさせるようになっている、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の薬物送達デバイス。

10

【請求項 1 0】

数字スリーブ (6 0) はハウジング (1 0) 内で軸方向に拘束され、第 1 の回転端部位置および第 2 の回転端部位置は、数字スリーブ (6 0) およびゲージ要素 (1 1 0) に設けられた対応する回転ハードストップにより画成される、請求項 9 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 1 1】

駆動スリーブ (4 0) は、駆動スリーブ (4 0) とピストンロッド (3 0) とを恒久的に回転方向に拘束する第 1 のインターフェースと、駆動スリーブ (4 0) の軸方向位置に応じて駆動スリーブ (4 0) とハウジング (1 0) とを回転方向に拘束する第 2 のインターフェース (4 1 、 1 4) と、駆動スリーブ (4 0) の軸方向位置に応じて駆動スリーブ (4 0) と数字スリーブ (6 0) とを回転方向に拘束する第 3 のインターフェース (4 2 、 6 1) と、ラチェット (4 3 、 6 4) である第 4 のインターフェースとを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項 1 2】

駆動ばね (9 0) は、螺旋ワイヤから形成された少なくとも 1 つの第 1 のコイルと、螺旋ワイヤから形成された少なくとも 1 つの第 2 のコイルとを含み、少なくとも 1 つの第 1 のコイルは、少なくとも 1 つの第 2 のコイルよりも小さいピッチを有する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 1 3】

駆動ばね (9 0) は、少なくとも 1 つの第 1 のコイルを含む第 1 の端部と、少なくとも 1 つの第 1 のコイルを含む反対側の第 2 の端部と、少なくとも 1 つの第 2 のコイルを含む中間部分とを含む、請求項 1 2 に記載の薬物送達デバイス。

30

【請求項 1 4】

薬剤を含むカートリッジ (1 0 0) をさらに含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、薬剤のいくつかのユーザ可変用量を選択し投薬するための薬物送達デバイスに関する。より詳細には、本発明は、ハウジングと、ハウジングに対して回転することにより用量を設定するように動作可能な用量セレクタと、ハウジング内に配置された数字スリーブと、用量設定中および用量修正中にハウジングに回転方向に拘束され、用量投薬中にハウジングに対して回転可能である駆動スリーブと、ハウジングおよび駆動スリーブに連結されたピストンロッドと、ハウジングと数字スリーブとの間に配置された駆動ばねと、駆動スリーブと数字スリーブとの間に動作可能に配置されたラチェットクラッチとを含む薬物送達デバイスに関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

ペン型薬物送達デバイスは、正式な医療訓練を受けていない人による定期的な注射が行われる場合に利用される。これは、糖尿病患者の間でますます一般的になっており、自己

50

治療により、そのような患者が自身の疾病の効果的な管理を行うことが有効になる。実際に、このような薬物送達デバイスにより、ユーザが薬剤のいくつかのユーザ可変用量を個々に選択し投薬することができるようになる。本発明は、単に所定の用量を投薬できるようにするだけで設定用量を増加または減少させる可能性のない、いわゆる固定用量デバイスは対象としない。

【0003】

基本的に2つのタイプの薬物送達デバイス、すなわち：再設定可能なデバイス（すなわち、再使用可能な）および再設定不可能なデバイス（すなわち、使い捨て）がある。たとえば、使い捨てペン送達デバイスは独立型デバイスとして供給される。このような独立型デバイスには、着脱可能な充填済みカートリッジがない。というより、その充填済みカートリッジは、デバイス自体を壊さなければこれらのデバイスから取り出し、交換することができない。したがって、このような使い捨てデバイスは、再設定可能な用量設定機構を有する必要がない。本発明は、両方のタイプのデバイス、すなわち使い捨てデバイスおよび再使用可能なデバイスに適用可能である。

10

【0004】

これらのタイプのペン送達デバイスは（大きくした万年筆に似ていることが多いのでこのように名づけられた）、一般に3つの主要素、すなわち：多くの場合ハウジングまたはホルダ内に含まれるカートリッジを含むカートリッジセクションと；カートリッジセクションの一端に連結されたニードルアセンブリと；カートリッジセクションの他端に連結された用量投入セクションとを含む。カートリッジ（アンプルと呼ばれることが多い）は通常、医薬品（たとえば、インスリン）が充填されているリザーバと、カートリッジリザーバの一端にある可動ゴム型の栓またはストッパと、多くはくびれている他端にある穿孔可能なゴム封止を有する上部とを含む。圧着環状金属バンドが通常、ゴム封止を適所に保持するために使用される。カートリッジハウジングは通常、プラスチックで作ることができるが、カートリッジリザーバは従来ガラスで作られてきた。

20

【0005】

ニードルアセンブリは通常、交換可能な両頭針アセンブリである。注射の前に、交換可能な両頭針アセンブリがカートリッジアセンブリの一端に取り付けられ、用量が設定されてから、設定用量が投与される。このような着脱可能なニードルアセンブリは、カートリッジアセンブリの穿孔可能な封止端にねじ留めする、または押し付ける（すなわち、カチットと留める）ことができる。

30

【0006】

用量投入セクションまたは用量設定機構は通常、ペンデバイスの、用量を設定（選択）するために使用される部分である。注射中、用量設定機構内に含まれるスピンドルまたはピストンロッドが、カートリッジの栓またはストッパを押す。この力により、カートリッジ内に含まれる医薬品が、取り付けられたニードルアセンブリを通して注射される。注射後、ほとんどの薬物送達デバイスおよび/またはニードルアセンブリの製造業者および納入業者によって一般に推奨されるように、ニードルアセンブリは取り外され廃棄される。

【0007】

薬物送達デバイスのタイプをさらに区別するには、駆動機構に言及する。すなわち：たとえばユーザが注射ボタンに力を加えることにより手動で駆動されるデバイス、ばねなどにより駆動されるデバイス、2つの概念を組み合わせたデバイス、すなわち、ユーザが注射力を及ぼす必要のあるばね式デバイスがある。ばね型デバイスは、予圧されるばねと、用量選択中にユーザが負荷を加えるばねとを含む。一部の蓄積エネルギーデバイスは、ばね予圧と、たとえば用量設定中にユーザにより与えられる追加のエネルギーとの組合せを使用する。

40

【0008】

一部のデバイスにおいて、選択用量を投薬することなく、既に設定された用量を修正すること、すなわち実際に選択された用量を減らすことまたはダイヤルダウンすることが可能である。特許文献1は、作動つまみの戻り止め要素とデバイスハウジングの対向戻り止

50

め (counter detent) 要素とを有するスリップクラッチを含む注射デバイスを開示しており、これらの戻り止め要素は、デバイスハウジングの別々の掛止位置において相互にポジティブおよび非ポジティブ係合して、用量投入方向または修正方向への動きの間、作動つまみを止める。加えて、デバイスはばね要素を含み、このばね要素は、これらの方向のうちの一方への作動つまみの動きに対抗するばね力を加える。戻り止め要素および対向戻り止め要素は、これらの方向のうちの一方への動きに対して、他方への動きに対してよりも小さい抵抗を加えるように形成される。

【0009】

さらに、特許文献2は、リングを含む注射デバイスのためのダイヤル機構を開示しており、このリングは、用量設定中にデバイスハウジングに回転方向に拘束され、一方向に急な縁部を有し反対方向に傾斜した縁部を有する複数の歯を有する。この歯の設計により、ラチェットチューブのラチェットアームは、用量設定中に一方向に回転してねじりばねを緊張させることができる。加えて、この歯の設計により、ラチェットチューブが歯付リングに対して反対方向に回転することを防止する。これにより、ねじりばねがラチェットチューブを逆に回転させることが不可能になる。用量修正のために、リセットチューブを回転させることにより、ラチェットアームを歯との係合から引き離すことができる。これにより、ねじりばねによって駆動されたリングに対してラチェットチューブが回転する。ばねのトルクの大きさにより、ラチェットチューブはリセットチューブよりも速く動いて、ラチェットアームがその初期位置へ曲がることによりアームと次の急な歯の縁部とが再係合するようになっている。リングをハウジングとの係合から軸方向に動かすことにより、ねじりばねに蓄積されたトルクを用量投薬のために解放し、これにより、ねじりばねはリング、ラチェットチューブ、およびリセットチューブを逆に回転させる。

【0010】

したがって、特許文献2の機構は、薬剤を投薬することなく用量修正を可能にするために、追加の構成部材、すなわちリセットチューブを必要とする。これは、コンパクトな人間工学的デバイスの設計を妨げ、さらに特に使い捨てデバイスについての経済的な欠点を有する。

【0011】

特許文献3は、前述した薬剤のいくつかのユーザ可変用量を選択し投薬するための薬物送達デバイスについて記載している。このデバイスのラチェットクラッチは、数字スリーブに回転方向に拘束されるクラッチ板を含む。駆動スリーブは近位端面に歯のリングを含み、このリングは、クラッチ板の遠位端面に配置された歯の対応するリングに係合する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】EP 1 926 514 B1

【特許文献2】WO 2010/046394 A1

【特許文献3】欧州特許出願第13163095号（未公開）

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、上記の解決法の代替案を提供することである。特に、本発明の目的は、選択用量を投薬することなく用量修正を可能にする薬物送達デバイスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本目的は、請求項1に記載の薬剤のいくつかのユーザ可変用量を選択し投薬するための薬物送達デバイスによって解決される。本発明は、特許文献3の駆動スリーブと数字スリーブとの間のラチェットに対する代替案を提供する。より詳細には、本発明によるラチェットは、数字スリーブおよび駆動スリーブの一方の少なくとも1つのクリッカアームと、

数字スリーブおよび駆動スリーブの他方のラチェット歯とを含む。したがって、別個のクラッチ板は必要ない。加えて、本発明の構成により、特にラチェットが周方向に配置される場合、すなわちクリッカアームおよびラチェット歯が、歯付リングの軸方向に対向する配置の代わりに半径方向に隣接して配置される場合に、より高いトルクに耐えることができるようになる。

【0015】

駆動ばねは、ハウジングと数字スリーブとの間に配置される。これは、ばねが、さらなる構成部材、たとえばばねに直接連結されて数字スリーブを駆動するナットを介してハウジングおよび/または数字スリーブに動作可能に連結される実施形態を含む。

【0016】

デバイスは使い捨てデバイス、すなわち、空のカートリッジを交換するようになっていないデバイスである。

【0017】

好ましい実施形態によれば、少なくとも1つのクリッカアームは、駆動スリーブと数字スリーブとの相対回転中に半径方向に偏向する。クリッカアームは、軸方向に延びるカンチレバーであっても、周方向に延びるカンチレバーであってもよい。あるいは、クリッカアームは、周方向に延び、両端で固定された(built-in)ビームであってもよい。

【0018】

好ましくは、駆動ばねを、たとえばデバイスの組立て中に予め緊張させ、用量設定中にさらに緊張させる(チャージする)。このために、数字スリーブは、ゼロ用量にダイヤル設定された最小用量または静止位置である第1の回転端部位置と、最大用量位置である第2の回転端部位置との間でハウジングに対して回転可能である。第1の回転端部位置では、予め緊張した駆動ばねが、ゼロよりも大きい第1のばねトルクを数字スリーブに及ぼす。第2の回転端部位置では、駆動ばねが完全に緊張し、第1のトルクよりも大きい第2のばねトルクを数字スリーブに及ぼす。

【0019】

本発明によれば、ラチェットは、数字スリーブが、第1のラチェット抵抗トルクに打ち勝つことによって駆動スリーブに対して第1の方向へ回転可能であり、第1のラチェット抵抗トルクより大きく第2のばねトルクより大きい第2のラチェット抵抗トルクに打ち勝つことによって駆動スリーブに対して第2の反対方向へ回転可能であるようにするのに適している。言い換えると、ラチェットインターフェースを両方向に、しかしながらラチェットインターフェースの異なる抵抗トルクにより緩めることができる。このラチェット抵抗トルクは、第1の用量設定(増加)方向において小さく、反対の第2の用量修正(減少)方向において大きい。第2のラチェット抵抗トルクが完全にチャージされた駆動ばねにより及ぼされるトルクを超えると、用量設定後に駆動ばねが数字スリーブを再び巻くことはないが、ユーザが追加のトルクを用量修正方向に及ぼすとそのような回転が可能になる。したがって、用量設定は、ユーザが、たとえば用量セクタを介して数字スリーブを回転させることによりトルクを及ぼして、第1のラチェット抵抗トルクおよび増加するばねトルクに打ち勝つことを必要とし、ユーザは、数字スリーブを反対方向に回転させることによりトルクを及ぼして、減少するばねトルクにより補助される第2のラチェット抵抗トルクに打ち勝つ必要がある。

【0020】

ラチェットインターフェースの少なくとも1つのクリッカアームは、好ましくは駆動スリーブの一体部材である。代替案として、クリッカアームを数字スリーブに設けてもよい。好ましい実施形態において、2つのクリッカアームが設けられる。クリッカアームは、ラチェットインターフェースを緩める間に半径方向に曲がることのできる、柔軟なカンチレバーまたは両端で固定されたビームであってもよい。本発明の実施形態において、少なくとも1つのクリッカアームはラチェット歯の半径方向内方に位置する。周方向アームのさらなる代替案として、クリッカアームは軸方向フィンガであってもよく、あるいはクリッカ

10

20

30

40

50

アームを、駆動スリーブまたは数字スリーブに対して回転方向に拘束され、ラチェット歯と相互作用するための可撓性アームを組み込んだ金属プレスに置き換えてもよい。ラチェット歯は、好ましくは、数字スリーブ、または（クリッカアームが数字スリーブ上にある場合）駆動スリーブに設けられる。

【0021】

好ましくは、数字スリーブはハウジング内に位置して、数字スリーブの少なくとも一部、一般的に数字などの記号を備える部分が、ハウジングの第1のアーチャまたは窓またはレンズを通して見えるようになっている。言い換えると、数字スリーブは、実際に設定された用量を表示可能な構成部材である。窓またはレンズを、「ツインショット」成形技術を用いてハウジングに組み込んでよい。たとえば、窓またはレンズは半透明材料の「第1のショット」中に成形され、ハウジングの外側カバーは、不透明材料の「第2のショット」中に成形される。

10

【0022】

好ましい実施形態において、駆動スリーブは、駆動スリーブが用量設定および用量修正のためにハウジングに回転方向に拘束される第1の軸方向位置と、駆動スリーブが用量投薬のためにハウジングに対して回転可能である第2の軸方向位置との間で、ハウジングに対して軸方向に可動である。あるいは、駆動スリーブとハウジングとの回転方向への連結を異なる構成部材の動きにより解放してもよい。好ましくは、駆動スリーブは数字スリーブにより部分的にまたは完全に囲まれる。

【0023】

20

ピストンロッドは、好ましくは、ハウジングおよび駆動スリーブに連結されて、ハウジングに対する駆動スリーブの回転によりピストンロッドがハウジングに対して並進運動するようになっている。したがって、駆動スリーブが駆動ばねにより駆動されて回転することができると、用量投薬が行われる。ピストンロッドとハウジングとの連結はねじ係合であってよく、ピストンロッドと駆動スリーブとの連結は、相対軸方向運動を可能にするスプライン連結インターフェースであってよい。ピストンロッドを、駆動スリーブの中心開口部で受けてもよい。

【0024】

ラチェットインターフェースの抵抗トルクは、係合解除中に少なくとも1つのクリッカアームおよびラチェット歯により発生する。少なくとも1つのクリッカアームおよびラチェット歯の抵抗トルクは、ランプ角（たとえば、時計方向および反時計方向への相対回転中の異なるランプ歯角）、摩擦係数、ならびに少なくとも1つのクリッカアームおよびラチェット歯の平均半径によって決まる。好ましくは、ラチェット機能は、駆動スリーブと数字スリーブとの間に、各用量単位に対応する戻り止め位置を提供する。

30

【0025】

製造および/または組立て上の理由で、数字スリーブは、デバイスの組立て後に互いに回転方向および軸方向に恒久的に拘束された数字スリーブ上部および数字スリーブ下部を含んでよい。たとえば、数字スリーブ上部は、たとえば内方を向いた歯付リングの形のラチェット歯、または少なくとも1つのクリッカアームを含んでよく、数字スリーブ下部はその外面に記号を備えてよい。駆動スリーブが単一構成部材であることが好ましいが、駆動スリーブを2つの部材に分割して、近位端の部材がラチェット機能を組み込んでよい。

40

【0026】

ラチェットシステムの柔軟部材は、クリーブを受けることなく十分トルクを提供する必要がある。これは、デバイスが、少なくとも1つのクリッカアームよりも高い弾性率（ヤング率）を有するリングセグメントの形のラチェットばねをさらに含む場合に達成することができる。これにより、駆動スリーブおよび/または数字スリーブのためにプラスチック材料を使用できるようになる。好ましくは、少なくとも1つのクリッカアームがラチェット歯に向かって半径方向に付勢されるように、ラチェットばねが位置する。ラチェットばねを収容し固定するために、少なくとも1つのクリッカアームは、ラチェットばねを受

50

けるチャンネルまたは溝を含むことができる。この設計により、簡単な「開閉」成形ツーリングが可能になるため、製造コストが低減する。好ましい実施形態において、駆動スリーブは2つのクリッカームを含み、このクリッカームは、クリッカームおよびウェブの両方にわたって延びる内方に位置する溝に単一のラチェットばねが保持された状態で、駆動スリーブの一端に設けられたウェブから両方向へ周方向に延びる。

【0027】

薬物送達デバイスはボタンをさらに含んでよく、このボタンは、たとえば駆動スリーブをその第1の軸方向位置からその第2の軸方向位置へボタンを介して動かすことによって用量投薬を行うように動作可能である。ボタンは、好ましくは、用量セレクトアに対して軸方向に可動であり、用量セレクトアにスプライン連結できる別個の構成部材である。さらに、用量投薬中にボタンをハウジングに回転方向に連結して、ボタンおよび用量セレクトアの回転を防止してもよい。ボタンは、デバイスの近位端から延びるユーザ操作可能な要素であり、好ましくは、用量設定中にその軸方向位置を変化させない。ボタンは多機能要素であってよく、上記機能に加えて投薬クリッカなどのクリッカ機能を有してよい。

【0028】

駆動スリーブは、駆動スリーブおよびハウジングを回転方向に拘束するためのクラッチ機能を有する遠位端と、ボタンの当接のための支承面を有する反対側近位端とを含んでよい。支承面は、少なくとも1つのクリッカームに対して軸方向にずれていてもよい。好ましくは、支承面は、少なくとも1つのクリッカームの遠位に位置し得る内側ウェブまたは内方を向いたフランジである。

【0029】

ボタンばねを、ハウジング、好ましくはハウジングのウェブまたはフランジと駆動スリーブとの間に軸方向に設けて、駆動スリーブがその第1の軸方向位置、すなわち近位方向に向かって付勢されるようにしてもよい。駆動スリーブが支承面を介してボタンに軸方向に接触することにより、ボタンばねもボタンを近位方向に押す。したがって、駆動スリーブは、ハウジングおよびボタンに連結された位置でボタンばねにより保持され、駆動スリーブをボタンばねの付勢に対抗して軸方向に変位させることができる。

【0030】

薬物送達デバイスは、第1のアパーチャまたは窓を有するハウジング、ハウジング内に位置し、用量設定中および用量投薬中にハウジングに対して回転可能な数字スリーブ、ならびに、ハウジングと数字スリーブとの間に置かれたゲージ要素とを含んでよい。好ましくは、ゲージ要素は第2のアパーチャまたは窓を有し、この第2のアパーチャは、数字スリーブの少なくとも一部が第1および第2のアパーチャまたは窓を通して見えるように、ハウジングの第1のアパーチャまたは窓に対して位置する。ゲージ要素は、ハウジング内で軸方向に案内され、数字スリーブとねじ係合して、数字スリーブの回転によりゲージ要素の軸方向変位を生じさせるようにしてもよい。

【0031】

したがって、ゲージ要素の位置を使用して、実際に設定および/または投薬された用量を特定することができる。ゲージ部材の異なる色のセクションによって、ディスプレイ上の数字、記号などを読むことなく、設定および/または投薬された用量の特定を容易にしてもよい。ゲージ要素が数字スリーブとねじ係合すると、数字スリーブの回転により、数字スリーブおよびハウジングに対するゲージ要素の軸方向変位が生じる。ゲージ要素は、デバイスの長手方向に延びるシールドまたはストリップの形を有してもよい。代替案として、ゲージ要素はスリーブであってよい。本発明の実施形態において、数字スリーブは、一連の数字または記号で印付けられ、ゲージ要素はアパーチャを含む。数字スリーブがゲージ要素の半径方向内方に位置すると、これにより、数字スリーブ上の数字または記号の少なくとも1つがアパーチャを通して見えるようになる。言い換えると、ゲージ要素を使用して数字スリーブの一部を遮蔽し、または覆い、数字スリーブの限られた部分のみが見えるようにすることができる。この機能は、ゲージ要素自体に加えて、実際に設定および/または投薬された用量を特定し、または示すのに適したものであってよい。

【 0 0 3 2 】

好ましい実施形態において、用量設定中、数字スリーブは、ハウジング内でハウジングに対して回転運動しか受けないように適用される。言い換えると、数字スリーブは用量設定中に並進運動を行わない。これにより、数字スリーブをハウジングから巻き出す必要、またはハウジング内の数字スリーブを覆うためにハウジングを長くする必要がなくなる。さらに、数字スリーブがハウジング内で軸方向に拘束されると、第1の回転端部位置および第2の回転端部位置を、数字スリーブおよびゲージ要素に設けられた対応する回転ハードストップにより画成することができる。言い換えると、薬物送達デバイスは、最大設定可能用量および最小設定可能用量を定義するリミッタ機構を含む。通常、最小設定可能用量はゼロ（0 IUのインスリン製剤）であり、リミッタが、用量投薬終了時にデバイスを停止させるようになっている。最大設定可能用量、たとえば60、80または120 IUのインスリン製剤を限定して、過剰摂取の危険を減らし、非常に大きい用量の投薬に必要な追加のばねトルクを避け、かつ異なる用量サイズを必要とする広範囲の患者に適したものとすることができる。リミッタ機構は、最小用量（ゼロ）位置において当接する数字スリーブの第1の回転止め具およびゲージ要素の第1の対向止め具と、最大用量位置において当接する数字スリーブの第2の回転止め具およびゲージ要素の第2の対向止め具とを含んでよい。用量設定中および用量投薬中に数字スリーブがゲージ要素に対して回転するため、これら2つの部材は確実に頑強なリミッタ機構を形成するのに適している。

10

【 0 0 3 3 】

薬物送達デバイスは、カートリッジ内に残った液体の量を超える用量の設定を防ぐための最終用量保護機構をさらに含んでもよい。これは、用量送達の開始前にどのくらいの量が送達されるかをユーザが知ることができるという利点を有する。また、これにより、小径のカートリッジの首部に栓が入って不十分な用量となり得ることなく、用量送達が制御された方法で確実に停止する。好ましい実施形態において、この最終用量保護機構は、カートリッジが最大用量（たとえば120 IU）未満の用量を含むときのみ、カートリッジ内に残っている薬剤を検出する。たとえば、最終用量保護機構は、駆動部材と用量設定中および用量投薬中に回転する部材との間に置かれたナット部材を含む。用量設定中および用量投薬中に回転する部材は、数字スリーブまたは数字スリーブに回転方向に拘束されたダイヤルスリーブであってよい。好ましい実施形態において、数字スリーブおよび/またはダイヤルスリーブは、用量設定中および用量投薬中に回転するが、駆動部材は用量投薬中にのみ、数字スリーブおよび/またはダイヤルスリーブと共に回転する。したがって、本実施形態において、ナット部材は用量設定中にのみ軸方向に動き、用量投薬中にはこれらの部材に対して不動のままとなる。好ましくは、ナット部材は駆動部材にねじ留めされ、数字スリーブおよび/またはダイヤルスリーブにスプライン連結される。代替案として、ナット部材を数字スリーブおよび/またはダイヤルスリーブにねじ留めし、駆動部材にスプライン連結してもよい。ナット部材は、フルナットまたはその一部、たとえばハーフナットであってもよい。

20

30

【 0 0 3 4 】

本発明のさらなる態様は、軸方向に可動の駆動スリーブにいくつかのインターフェースを設けることである。好ましくは、駆動スリーブは、駆動スリーブと親ねじとを恒久的に回転方向に拘束する第1のインターフェースを有する。第2のインターフェースを駆動スリーブとハウジング（またはハウジング部材）との間に設けて、駆動スリーブの軸方向位置に応じて駆動スリーブとハウジングとを回転方向に拘束してもよい。第3のインターフェースを駆動スリーブと数字スリーブ（または用量設定部材）との間に設けて、駆動スリーブの軸方向位置に応じて駆動スリーブと数字スリーブとを回転方向に拘束してもよい。第4のインターフェースはラチェットインターフェースでもよい。第5のインターフェースを駆動スリーブと数字スリーブまたはゲージ要素との間に設けて、駆動スリーブが回転したとき、好ましくは用量投薬終了時にのみ、駆動スリーブの軸方向位置に応じてフィードバック信号を生成してもよい。

40

【 0 0 3 5 】

50

薬物送達デバイスの用量投薬に必要な力またはトルクを発生させるねじりばねなどの弾性駆動ばね部材を設けることにより、ユーザが用量投薬のために加える力を減らす。これは、器用でないユーザにとって特に有用である。加えて、弾性部材を設けることにより、必要な投薬ストロークの結果である公知の手動デバイスのダイヤル伸長を省くことができる。これは、弾性部材の解放には小さいトリガストロークしか必要ないからである。

【0036】

本発明による駆動ばねは、好ましくは、螺旋ワイヤから形成された少なくとも1つの第1のコイルと、螺旋ワイヤから形成された少なくとも1つの第2のコイルとを含む。少なくとも1つの第1のコイルは、少なくとも1つの第2のコイルよりも小さいピッチを有する。言い換えると、ねじりばねは、少なくとも2つの異なるピッチを有する螺旋ワイヤから形成される。本発明の第1の実施形態において、より小さいピッチは、ばねの無応力状態で、それぞれのコイルが「閉」コイルとして形成され、すなわちピッチがワイヤ直径に等しく、各コイルが隣接するコイルに接触するようになっており、一方、より大きいピッチ部分は「開」コイルを有し、すなわちコイルが互いに接触しないようになっている。無応力状態は、外部負荷がばねに加えられていない状況、すなわちばねが圧縮しても伸張しても歪んでもいない状況である。好ましくは、ばねは無応力状態で均一な外径を有する。ばねに開コイルと閉コイルとの両方があることは、以下の利点を有する。すなわち：薬物送達デバイスで使用されるとき、ねじりばねは通常、用量設定中にチャージされる。すべてのコイルが閉であれば、ばねを巻くことによって巻きごとに1つのワイヤ直径分だけばねの長さが増加するため、ばねのフック端は、たとえば数字スリーブおよびデバイスのハウジング上のアンカ点と位置合わせされなくなる。開コイルにより、ばねを圧縮して、ばねの全長を増加させることなくワイヤのさらなる巻きを収容することができる。加えて、コイルの大部分が閉である場合、これらのコイルの長さはワイヤ直径のみによって決まるため、ばねを特定の長さに製造することがより容易である。

【0037】

さらに、開コイルにより、組立て中にばねを圧縮することができる。たとえば、ばねは、デバイス内で使用可能な空間よりも長く製造される。その後、組立て中にばねを圧縮することにより、フック端の軸方向位置が、ハウジングおよび数字スリーブ上のアンカ点とより適切に位置合わせされることを確実にする。少なくとも1つの開コイルを含むことにより、ばねを組立て中に圧縮することができるため、数字スリーブをハウジングに対して軸方向に一貫した方向へ付勢して、幾何学的公差の影響を少なくする。

【0038】

好ましい実施形態において、ばねは、少なくとも1つの第1のコイルを含む第1の端部と、少なくとも1つの第1のコイルを含む反対側の第2の端部と、少なくとも1つの第2のコイルを含む中間部分とを含む。好ましくは、両端が「閉」コイルから形成され、すなわちピッチがワイヤ直径に等しく、各コイルが隣接するコイルに接触し、一方、中心部分が「開」コイルを有し、すなわちコイルが互いに接触しない。代替案として、2つの両端部は異なるピッチを有してもよい。中間部分は必ずしもばねの幾何学的中央に位置しないが、これが好ましい実施形態である。少なくとも1つの第2のコイルを含む2つ以上の部分があってもよい。これらの部分は、異なるピッチを持つ第1のコイルまたは少なくとも1つのコイルを有する少なくとも1つの部分によって互いに離間してもよい。これらの部分の長さは略等しくても異なってもよい。ばねを薬物送達デバイスの構成部材に取り付けるために、ばねは少なくともその端部の一方に、好ましくは両端にフックを有してもよい。各端部に閉コイルを加えることにより、ばねは、製造と組立てとの間に一緒に収納されるときに互いにもつれにくくなる。さらに、端部の閉コイルは、ハウジングと数字スリーブとの好ましい接触のための平坦面を提供する。

【0039】

用量投薬中に触覚および/または可聴フィードバックを発生させるための機能を、用量投薬中に回転する任意の部材と回転しない任意の部材との間、たとえば数字スリーブとボタンとの間に加えてもよい。

【 0 0 4 0 】

投薬クリッカに加えて、用量設定および／または用量修正中にフィードバック信号を提供してもよい。そのような信号は、好ましくは、駆動スリーブと数字スリーブとのラチェットインターフェースにより提供され、用量設定中および／または用量修正中に数字スリーブが駆動スリーブに対して相対回転することにより、可聴および／または触覚フィードバック信号を生成する。少なくとも1つのクリッカアームとラチェット歯との再係合により、可聴クリックを発生させてもよい。このフィードバック信号は、投薬クリッカ信号とは異なっている。

【 0 0 4 1 】

さらなるフィードバック信号を、用量投薬終了の標示として提供してもよい。好ましくは、薬物送達デバイスは、数字スリーブのクリッカアーム、駆動スリーブのランプ、およびさらなる要素、たとえばゲージ要素のカムを有するクリッカ配置をさらに含み、数字スリーブとさらなる要素とが相対回転したとき、クリッカアームがカムにより弾性偏向可能であり、カムと係合解除したとき弛緩可能であることにより、可聴および／または触覚フィードバック信号を生成する。駆動スリーブが第1の軸方向位置にあるときに、ランプは、好ましくは、クリッカアームと相互作用しないため、クリッカアームがカムに接触することを防ぎ、駆動スリーブが第2の軸方向位置にあるときに、ランプはクリッカアームを偏向させて、クリッカアームがカムに接触するようになっている。数字スリーブとさらなる要素とはねじ係合してもよい。したがって、数字スリーブが相対回転したとき、さらなる要素は軸方向に変位する。これにより、カムとクリッカアームとの相対軸方向位置に応じて、カムとクリッカアームとの係合および係合解除が可能になる。

【 0 0 4 2 】

用量投薬終了時に生成されるフィードバック信号に関し、本発明の重要な態様は、クリッカ配置が第1の回転可能要素と第2の回転不能要素とを含み、第1の要素および第2の要素の一方が弾性変形可能なクリッカアームを含み、第1の要素および第2の要素の他方がカムを含むことである。第1の要素と第2の要素とが相対回転したとき、クリッカアームはカムにより弾性偏向され、カムと係合解除したとき弛緩することにより、可聴および／または触覚フィードバック信号を生成する。本発明は、ランプを有する第3の軸方向に可動の要素をさらに設け、このランプが少なくとも第3の要素の画成位置でクリッカアームと相互作用するというアイデアを含む。より詳細には、ランプはクリッカアームと相互作用しないことにより、第3の要素が第1の軸方向位置にあるときにクリッカアームがカムに接触することを防ぐ。しかしながら、第3の要素が第2の軸方向位置にあるときには、ランプがクリッカアームを偏向させて、クリッカアームがカムに接触するようになっている。言い換えると、クリッカ配置を起動して、第3の要素をその第2の位置にすることによりフィードバック信号を生成することができ、クリッカ配置を停止状況にして、第3の要素をその第1の位置にすることにより信号の生成を防ぐことができる。これにより、薬物送達デバイスで使用されるときに、規定のモードにおいて、通常は用量投薬中にのみ、フィードバック信号を生成することができる。クリッカ配置により生成されるフィードバック信号は、好ましくは、薬物送達デバイスにおいて生成可能な他の信号、たとえば用量設定中、用量修正中および／または用量投薬中に生成される視覚標示ならびに／または可聴および／もしくは触覚フィードバック信号とは異なる。

【 0 0 4 3 】

本発明によれば、好ましくは、トリガまたは作動ボタンが非押下げ「静止」状況にある場合に、第3の要素がその第1の軸方向位置にあるとき、すなわち、薬物送達デバイス内で使用されるときに、好ましくはカムがクリッカアームに接触しない。したがって、収納中またはダイヤル設定中、クリッカアームは偏向されず、クリープ変形を受けない。加えて、クリッカ配置はダイヤル設定中または用量修正中に摩擦損失を生じさせないため、小さいダイヤル設定力またはトルクのみを必要とするユーザフレンドリなデバイスをもたらす。

【 0 0 4 4 】

好ましくは、クリッカアームを含む要素は、クリッカアームが半径方向内方および外方へ偏向可能な管状要素である。ランプを含む第3の要素は、好ましくは、クリッカアームを含む要素の半径方向内方に配置されて、ランプがクリッカアームを半径方向外方へ押すことができるようになっている。カムを含む要素は、クリッカアームを含む要素の半径方向外方に配置されて、カムがクリッカアームを半径方向内方へ押すことができるようになっている。好ましい実施形態において、第1の要素は数字スリーブであり、第2の要素はゲージ要素であり、第3の要素は駆動スリーブである。

【0045】

本発明のクリッカ配置のいずれかにより、可聴および/または触覚フィードバック信号を生成する様々な方法がある。たとえば、可聴および/または触覚フィードバック信号を、クリッカアームと歯またはカムとの係合解除により生成してもよい。言い換えると、たとえば、予め張力がかかったクリッカアームが歯またはカムの縁部から外れることによって、信号が生じる。代替案として、クリッカアームの第2の部分と歯またはカムとが係合解除した後にクリッカアームの第1の部分が歯またはカムに接触することにより、可聴および/または触覚フィードバック信号を生成してもよい。たとえば、クリッカアームの第1の部分、たとえばアームの突出先端が歯またはカムと係合解除した後、またはこれに接触しなくなった後に、クリッカアームの第2の部分、たとえばクランク部分が歯またはカムに当たってもよい。カムを含む実施形態において、カムを有する要素が、クリッカアームの第2の部分がカムと係合解除した後にクリッカアームの第2の部分、たとえば先端を受けるための凹部をさらに含むと好ましい。

【0046】

好ましくは、ピストンロッド（親ねじ）は、駆動スリーブの回転ごとに一定変位だけ前進する。他の実施形態において、変位の割合が変化してもよい。たとえば、ピストンロッドは、1回転ごとに大きい変位で前進して、第1の量の薬剤をカートリッジから投薬し、その後、1回転ごとにより小さい変位で前進して、カートリッジの残りを投薬してもよい。これは、機構の所与の変位について、カートリッジから投薬される第1の用量の体積が他の用量よりも小さいことが多いという事実を補償することができるため有利である。ハウジングおよびピストンロッドのねじ山のピッチが等しい場合、ピストンロッドは、可動スリーブの回転ごとに一定量だけ前進する。しかしながら、代替実施形態において、ピストンロッドのねじ山の第1の巻きが大きいピッチを有し、他の巻きが小さいピッチを有する場合、第1の回転中、ピストンロッドの変位はピストンロッドのねじ山の第1の巻きの大きいピッチに応じて決まるため、ピストンロッドの1回転当たりの変位量は大きくなる。次の回転については、ピストンロッドの変位はピストンロッドのねじ山のより小さいピッチに応じて決まるため、ピストンロッドの変位量はより小さくなる。さらなる実施形態において、ハウジングのねじ山がピストンロッドよりも大きいピッチを有する場合、第1の回転中、ピストンロッドの変位はハウジングのねじ山のピッチに応じて決まるため、ピストンロッドの1回転当たりの変位量は大きくなる。次の回転については、ピストンロッドの変位はピストンロッドのねじ山のピッチに応じて決まるため、ピストンロッドの変位量はより小さくなる。

【0047】

薬物送達デバイスは、薬剤を含むカートリッジを含んでもよい。本明細書で使用する用語「薬剤」は、少なくとも1つの薬学的に活性な化合物を含む医薬製剤を意味し、

ここで、一実施形態において、薬学的に活性な化合物は、最大1500Daまでの分子量を有し、および/または、ペプチド、タンパク質、多糖類、ワクチン、DNA、RNA、酵素、抗体もしくはそのフラグメント、ホルモンもしくはオリゴヌクレオチド、または上述の薬学的に活性な化合物の混合物であり、

ここで、さらなる実施形態において、薬学的に活性な化合物は、糖尿病、または糖尿病性網膜症などの糖尿病関連の合併症、深部静脈血栓塞栓症または肺血栓塞栓症などの血栓塞栓症、急性冠症候群（ACS）、狭心症、心筋梗塞、がん、黄斑変性症、炎症、枯草熱、アテローム性動脈硬化症および/または関節リウマチの処置および/または予防に有用

10

20

30

40

50

であり、

ここで、さらなる実施形態において、薬学的に活性な化合物は、糖尿病または糖尿病性網膜症などの糖尿病に関連する合併症の処置および/または予防のための少なくとも1つのペプチドを含み、

ここで、さらなる実施形態において、薬学的に活性な化合物は、少なくとも1つのヒトインスリンもしくはヒトインスリン類似体もしくは誘導体、グルカゴン様ペプチド (GLP-1) もしくはその類似体もしくは誘導体、またはエキセンジン-3もしくはエキセンジン-4もしくはエキセンジン-3もしくはエキセンジン-4の類似体もしくは誘導体を含む。

【0048】

10

インスリン類似体は、たとえば、Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) ヒトインスリン; Lys (B3), Glu (B29) ヒトインスリン; Lys (B28), Pro (B29) ヒトインスリン; Asp (B28) ヒトインスリン; B28位におけるプロリンがAsp、Lys、Leu、Val、またはAlaで置き換えられており、B29位において、LysがProで置き換えられていてもよいヒトインスリン; Ala (B26) ヒトインスリン; Des (B28-B30) ヒトインスリン; Des (B27) ヒトインスリン、およびDes (B30) ヒトインスリンである。

【0049】

20

インスリン誘導体は、たとえば、B29-N-ミリストイル-des (B30) ヒトインスリン; B29-N-パルミトイル-des (B30) ヒトインスリン; B29-N-ミリストイルヒトインスリン; B29-N-パルミトイルヒトインスリン; B28-N-ミリストイルLysB28ProB29ヒトインスリン; B28-N-パルミトイル-LysB28ProB29ヒトインスリン; B30-N-ミリストイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン; B30-N-パルミトイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン; B29-N-(N-パルミトイル-γ-グルタミル)-des (B30) ヒトインスリン; B29-N-(N-リトコリル-γ-グルタミル)-des (B30) ヒトインスリン; B29-N-(ω-カルボキシヘプタデカノイル)-des (B30) ヒトインスリン、およびB29-N-(ω-カルボキシヘプタデカノイル) ヒトインスリンである。

【0050】

30

エキセンジン-4は、たとえば、H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH₂ 配列のペプチドであるエキセンジン-4 (1-39) を意味する。

【0051】

エキセンジン-4誘導体は、たとえば、以下のリストの化合物:

H-(Lys)₄-desPro₃₆, desPro₃₇エキセンジン-4 (1-39) -NH₂、

40

H-(Lys)₅-desPro₃₆, desPro₃₇エキセンジン-4 (1-39) -NH₂、

desPro₃₆エキセンジン-4 (1-39)、

desPro₃₆[Asp₂₈]エキセンジン-4 (1-39)、

desPro₃₆[IsoAsp₂₈]エキセンジン-4 (1-39)、

desPro₃₆[Met(O)₁₄, Asp₂₈]エキセンジン-4 (1-39)、

desPro₃₆[Met(O)₁₄, IsoAsp₂₈]エキセンジン- (1-39) 、

desPro₃₆[Trp(O₂)₂₅, Asp₂₈]エキセンジン-4 (1-39)

50

desPro36 [Trp (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 , Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 Trp (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) ; または
 desPro36 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Trp (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 , Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 desPro36 [Met (O) 1 4 , Trp (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 、
 (ここで、基 - L y s 6 - N H 2 が、エキセンジン - 4 誘導体の C - 末端に結合している) ;
 【 0 0 5 2 】
 または、以下の配列のエキセンジン - 4 誘導体 :
 desPro36 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2 (A V E 0 0 1 0) 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2 、
 des Asp 2 8 Pro 3 6 , Pro 3 7 , Pro 3 8 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 , Pro 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 - desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 [Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2 、
 H - des Asp 2 8 Pro 3 6 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [Trp (O 2) 2 5] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 - desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [Trp (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - desPro36 , Pro 3 7 , Pro 3 8 [Trp (O 2) 2 5

, A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [T r p (O
 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン
 - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2 、
 d e s M e t (O) 1 4 , A s p 2 8 P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 エキセンジ
 ン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 ,
 A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O 10
) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 ;
 d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセ
 ンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 ,
 A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O)
 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - L y s 6 - d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , A s p 2
 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2 、
 H - d e s A s p 2 8 , P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , T 20
 r p (O 2) 2 5] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 ,
 A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 H - A s n - (G l u) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O
) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2 、
 d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5
 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2 、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 ,
 T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (S 1 - 3 9) - (L y s) 6 - N
 H 2 、 30
 H - A s n - (G l u) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O
) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s)
 6 - N H 2 ;

または前述のいずれか 1 つのエキセンジン - 4 誘導体の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物

から選択される。

【 0 0 5 3 】

ホルモンは、たとえば、ゴナドトロピン（フォリトロピン、ルトロピン、コリオンゴナドトロピン、メノトロピン）、ソマトロピン（ソマトロピン）、デスモプレシン、テルリプレシン、ゴナドレリン、トリプトレリン、ロイブプロレリン、ブセレリン、ナファレリン、ゴセレリンなどの、R o t e L i s t e、2 0 0 8 年版、5 0 章に列挙されている脳下垂体ホルモンまたは視床下部ホルモンまたは調節性活性ペプチドおよびそれらのアンタゴニストである。 40

【 0 0 5 4 】

多糖類としては、たとえば、グルコサミノグリカン、ヒアルロン酸、ヘパリン、低分子量ヘパリン、もしくは超低分子量ヘパリン、またはそれらの誘導体、または上述の多糖類の硫酸化形態、たとえば、ポリ硫酸化形態、および／または、薬学的に許容されるそれらの塩がある。ポリ硫酸化低分子量ヘパリンの薬学的に許容される塩の例としては、エノキサパリンナトリウムがある。

【 0 0 5 5 】

抗体は、基本構造を共有する免疫グロブリンとしても知られている球状血漿タンパク質（約150kDa）である。これらは、アミノ酸残基に付加された糖鎖を有するので、糖タンパク質である。各抗体の基本的な機能単位は免疫グロブリン（Ig）単量体（1つのIg単位のみを含む）であり、分泌型抗体はまた、IgAなどの2つのIg単位を有する二量体、硬骨魚のIgMのような4つのIg単位を有する四量体、または哺乳動物のIgMのように5つのIg単位を有する五量体でもあり得る。

【0056】

Ig単量体は、4つのポリペプチド鎖、すなわち、システイン残基間のジスルフィド結合によって結合された2つの同一の重鎖および2本の同一の軽鎖から構成される「Y」字型の分子である。それぞれの重鎖は約440アミノ酸長であり、それぞれの軽鎖は約220アミノ酸長である。重鎖および軽鎖はそれぞれ、これらの折り畳み構造を安定化させる鎖内ジスルフィド結合を含む。それぞれの鎖は、Igドメインと呼ばれる構造ドメインから構成される。これらのドメインは約70～110個のアミノ酸を含み、そのサイズおよび機能に基づいて異なるカテゴリー（たとえば、可変すなわちV、および定常すなわちC）に分類される。これらは、2つのβシートが、保存されたシステインと他の荷電アミノ酸との間の相互作用によって一緒に保持される「サンドイッチ」形状を作り出す特徴的な免疫グロブリン折り畳み構造を有する。

【0057】

α、δ、ε、γおよびμで表される5種類の哺乳類Ig重鎖が存在する。存在する重鎖の種類により抗体のアイソタイプが定義され、これらの鎖はそれぞれ、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM抗体中に見出される。

【0058】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なり、αおよびγは約450個のアミノ酸を含み、δは約500個のアミノ酸を含み、μおよびεは約550個のアミノ酸を有する。各重鎖は、2つの領域、すなわち定常領域（CH）と可変領域（VH）を有する。1つの種において、定常領域は、同じアイソタイプのすべての抗体で本質的に同一であるが、異なるアイソタイプの抗体では異なる。重鎖γ、α、およびδは、3つのタンデム型のIgドメインと、可撓性を加えるためのヒンジ領域とから構成される定常領域を有し、重鎖μおよびεは、4つの免疫グロブリン・ドメインから構成される定常領域を有する。重鎖の可変領域は、異なるB細胞によって産生された抗体では異なるが、単一B細胞またはB細胞クローンによって産生された抗体すべてについては同じである。各重鎖の可変領域は、約110アミノ酸長であり、単一のIgドメインから構成される。

【0059】

哺乳類では、λおよびκで表される2種類の免疫グロブリン軽鎖がある。軽鎖は2つの連続するドメイン、すなわち1つの定常ドメイン（CL）および1つの可変ドメイン（VL）を有する。軽鎖のおおよその長さは、211～217個のアミノ酸である。各抗体は、常に同一である2本の軽鎖を有し、哺乳類の各抗体につき、軽鎖κまたはλの1つのタイプのみが存在する。

【0060】

すべての抗体の一般的な構造は非常に類似しているが、所与の抗体の固有の特性は、上記で詳述したように、可変（V）領域によって決定される。より具体的には、各軽鎖（VL）について3つおよび重鎖（HV）に3つの可変ループが、抗原との結合、すなわちその抗原特異性に関与する。これらのループは、相補性決定領域（CDR）と呼ばれる。VHドメインおよびVLDドメインの両方からのCDRが抗原結合部位に寄与するので、最終的な抗原特異性を決定するのは重鎖と軽鎖の組合せであり、どちらか単独ではない。

【0061】

「抗体フラグメント」は、上記で定義した少なくとも1つの抗原結合フラグメントを含み、そのフラグメントが由来する完全抗体と本質的に同じ機能および特異性を示す。パバインによる限定的なタンパク質消化は、Igプロトタイプを3つのフラグメントに切断する。1つの完全なL鎖および約半分のH鎖をそれぞれが含む2つの同一のアミノ末端フラ

10

20

30

40

50

グメントが、抗原結合フラグメント (F a b) である。サイズが同等であるが、鎖間ジスルフィド結合を有する両方の重鎖の半分の位置でカルボキシル末端を含む第 3 のフラグメントは、結晶可能なフラグメント (F c) である。F c は、炭水化物、相補結合部位、および F c R 結合部位を含む。限定的なペプシン消化により、F a b 片と H - H 鎖間ジスルフィド結合を含むヒンジ領域の両方を含む単一の F (a b ') 2 フラグメントが得られる。F (a b ') 2 は、抗原結合に対して二価である。F (a b ') 2 のジスルフィド結合は、F a b ' を得るために切断することができる。さらに、重鎖および軽鎖の可変領域は、縮合して単鎖可変フラグメント (s c F v) を形成することもできる。

【 0 0 6 2 】

薬学的に許容される塩は、たとえば、酸付加塩および塩基性塩である。酸付加塩としては、たとえば、H C l または H B r 塩がある。塩基性塩は、たとえば、アルカリまたはアルカリ土類、たとえば、N a + 、または K + 、または C a 2 + から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオン N + (R 1) (R 2) (R 3) (R 4) (式中、R 1 ~ R 4 は互いに独立に：水素、場合により置換された C 1 ~ C 6 アルキル基、場合により置換された C 2 ~ C 6 アルケニル基、場合により置換された C 6 ~ C 1 0 アリール基、または場合により置換された C 6 ~ C 1 0 ヘテロアリール基を意味する) を有する塩である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」17 版、Alfonso R. Gennaro (編)、Mark Publishing Company、Easton、Pa.、U.S.A.、1985 および Encyclopedia of Pharmaceutical Technology に記載されている。

【 0 0 6 3 】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物である。

【 0 0 6 4 】

以下で、添付図面を参照しながら、本発明の非限定的な例示の実施形態について説明する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 5 】

【図 1】最小用量位置にある本発明の薬物送達デバイスの上上面図である。

【図 2】図 1 のデバイスの部材の分解図である。

【図 3】図 1 のデバイスの断面図である。

【図 4 a】用量設定モードにおける図 1 のデバイスの詳細の拡大断面図である。

【図 4 b】用量投薬モードにおける図 1 のデバイスの詳細の拡大断面図である。

【図 5 a】図 1 のデバイスのボタンと数字スリーブとの間のインターフェースを示す図である。

【図 5 b】図 1 のデバイスのボタンと数字スリーブとの間のインターフェースを示す図である。

【図 6】図 1 のデバイスのラチェットばねを示す図である。

【図 7 a】図 1 のデバイスの数字スリーブと駆動スリーブとの間のインターフェースを示す図である。

【図 7 b】図 1 のデバイスの数字スリーブと駆動スリーブとの間のインターフェースを示す図である。

【図 8】図 7 a、b のインターフェースを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 6 】

図 1 は、注射ペンの形の薬物送達デバイスを示す。デバイスは、遠位端 (図 1 の左端) と近位端 (図 1 の右端) とを有する。薬物送達デバイスの構成部材が図 2 に示される。薬物送達デバイスは、本体またはハウジング 1 0、カートリッジホルダ 2 0、親ねじ (ピストンロッド) 3 0、駆動スリーブ 4 0、ナット 5 0、数字スリーブ 6 0、ボタン 7 0、ダイヤルグリップまたは用量セレクタ 8 0、ねじりばね 9 0、カートリッジ 1 0 0、ゲージ

要素 110、ラチェットばね 120、ボタンばね 130、および支承部 140を含む。ニードルハブおよびニードルカバーを有するニードル配置（図示せず）を追加の部材として設けてもよく、これを前述したように交換してもよい。すべての部材が、図 3 に示す機構の共通主軸 I の周りに同心に位置する。

【0067】

ハウジング 10 または本体は、拡張した近位端を有する全体として管状の要素である。ハウジング 10 は、液体医薬品カートリッジ 100 およびカートリッジホルダ 20、数字スリーブ 60 およびゲージ要素 110 上の用量数字を見るための窓 11a、11b、用量セレクト 80 を軸方向に保持するための、外面上の機能、たとえば周方向溝のための位置を提供する。フランジ状または円筒形の内壁 12 が、ピストンロッド 30 に係合する内ねじ山を含む。ハウジング 10 は、ゲージ要素 110 を軸方向に案内するための少なくとも 1 つの軸方向を向いた内側スロットなどをさらに有する。図示した実施形態において、遠位端は、カートリッジホルダ 20 およびゲージ要素 110 に部分的に重なる軸方向に延びるストリップ 13 を備える。図はハウジング 10 を単一ハウジング部材として示す。しかしながら、ハウジング 10 は、デバイスの組立て中に恒久的に互いに取り付けられる 2 つ以上のハウジング部材を含んでもよい。

10

【0068】

カートリッジホルダ 20 は、ハウジング 10 の遠位側に位置し、そこに恒久的に取り付けられる。カートリッジホルダは、カートリッジ 100 を受けるための管状の透明または半透明の部材であってよい。カートリッジホルダ 20 の遠位端は、ニードル配置を取り付けるための手段を備えてもよい。着脱可能なキャップ（図示せず）を、カートリッジホルダ 20 に適合するように設けてもよく、ハウジング 10 のクリップ機能を介して保持してもよい。

20

【0069】

ピストンロッド 30 は、スプライン連結インターフェースを介して駆動スリーブ 40 に回転方向に拘束される。回転時に、ピストンロッド 30 は、ハウジング 10 の内壁 12 とのねじ付インターフェースを通して、駆動スリーブ 40 に対して軸方向に動かされる。親ねじ 30 は、外ねじ山 31（図 4a）がハウジング 10 の内壁 12 の対応するねじ山に係合する細長部材である。ねじ山 31 は、その遠位端に大きい導入部（lead-in）、たとえばくさび形状を有して、第 1 の回転時に、対応するハウジングねじ山形状に係合してもよい。インターフェースは、少なくとも 1 つの長手方向溝またはトラックと、ドライバ 40 の対応する突起またはスプラインとを含む。親ねじ 30 は、その遠位端に、支承部 140 のクリップ取付けのためのインターフェースを備える。本実施形態において、このインターフェースは、支承部 140 のインターフェースを挿入するための挿入空間を間に画成する、遠位方向に延びる 2 つのクリップアームを含む。代替案として、インターフェースは、長手方向軸の周りに 180°より大きく延びる、1 つの単一クリップアームのみを含んでもよく、または 1 つもしくはいくつかのクリップアームを含んでもよい。クリップアームは、凹状クリップ部分を持つ屈曲形状を有してよい。好ましくは、クリップアームは、親ねじ 30 の外径と等しいかまたはこれよりも小さい直径を有する円筒形外面を、外ねじ山 31 の溝のベース（縦溝ベース）に形成する。凹状接触面が、支承部 140 の対応部に当接するように、クリップアーム間に設けられる。

30

40

【0070】

駆動スリーブ 40 は、親ねじ 30 を囲み、数字スリーブ 60 内に配置された中空部材である。駆動スリーブ 40 は、数字スリーブ 60 とのインターフェースからボタンばね 130 との接触部へ延びる。駆動スリーブ 40 は、ハウジング 10、ピストンロッド 30、および数字スリーブ 60 に対して、ボタンばね 130 の付勢に対抗して遠位方向へ、かつボタンばね 130 の付勢により反対の近位方向へ軸方向に可動である。

【0071】

ハウジング 10 とのスプライン連結歯インターフェースにより、用量設定中の駆動スリーブ 40 の回転を防ぐ。このインターフェースは、駆動スリーブ 40 の遠位端で半径方向

50

に延びる外歯 4 1 のリングと、ハウジング部材 1 0 の、半径方向に延びる対応する内歯 1 4 とを含む。ボタン 7 0 が押されると、これらの駆動スリーブ 4 0 とハウジング 1 0 とのスプライン歯 1 4、4 1 が係合解除されて、駆動スリーブ 4 0 がハウジング 1 0 に対して回転できるようになる。

【0072】

数字スリーブ 6 0 とのさらなるスプライン連結歯インターフェースは、ダイヤル設定中に係合せず、ボタン 7 0 が押されたときに係合して、投薬中の駆動スリーブ 4 0 と数字スリーブ 6 0 との相対回転を防ぐ。図 4 a および図 4 b に示す実施形態において、このインターフェースは、数字スリーブ 6 0 の内面のフランジ 6 2 上にある内方を向いたスプライン 6 1 と、駆動スリーブ 4 0 の半径方向に延びる外側スプライン 4 2 のリングとを含む。対応するスプライン 6 1、4 2 が数字スリーブ 6 0 および駆動スリーブ 4 0 のそれぞれに位置して、(軸方向に固定された)数字スリーブ 6 0 に対する駆動スリーブ 4 0 の軸方向運動により、スプライン同士を係合または係合解除して、駆動スリーブ 4 0 と数字スリーブ 6 0 とを回転方向に連結またはデカップリングするようになっている。

【0073】

好ましくは、スプライン 6 1、4 2 は、駆動スリーブ 4 0 の歯 4 1 とハウジング部材 1 0 の内歯 1 4 とが噛み合うときにデカップリングされ、歯 4 1 と内歯 1 4 とが係合解除するときに係合するように配置される。好ましい実施形態において、スプライン 6 1、4 2 は、歯 4 1、1 4 と比べて軸方向に長い。これにより、歯 4 1、1 4 の係合解除の直前にスプライン 6 1、4 2 が係合することができる。言い換えると、スプライン 6 1、4 2 および歯 4 1、1 4 は、駆動スリーブ 4 0 がハウジング 1 0 に対して回転できるようになる前に、ボタン 7 0 の作動により駆動スリーブ 4 0 を数字スリーブ 6 0 に回転方向に拘束するように設計され配置される。同様に、用量投薬後にボタン 7 0 が解放されると、駆動スリーブ 4 0 の軸方向運動により駆動スリーブ 4 0 をハウジングに最初に回転方向に拘束し、その後スプライン 6 1、4 2 をデカップリングする。対応するスプライン 6 1、4 2 の代わりとして、歯を設けてもよい。

【0074】

図 7 a から 8 で詳細に示す駆動スリーブ 4 0 の第 4 のインターフェースは、駆動スリーブ 4 0 の近位端に位置する 2 つのクリッカーム 4 3 と、数字スリーブ 6 0 のラチェット歯 6 4 のリングとを含む。

【0075】

ドライバ 4 0 は、ナット 5 0 の螺旋トラックを提供するねじ付セクション 4 4 を有する。加えて、最終用量当接部または止め具が設けられ、これはねじ山 4 4 のトラックの端部、または好ましくはナット 5 0 の対応する最終用量止め具と相互作用するための回転ハードストップであってよく、これにより、ねじ山 4 4 上のナット 5 0 の動きを限定する。少なくとも 1 つの長手方向スプラインが、親ねじ 3 0 の対応するトラックに係合する。

【0076】

図 7 a により詳細に示すように、駆動スリーブ 4 0 の近位端はウェブ 4 5 を備える。クリッカーム 4 3 は、カンチレバーとして、ウェブ 4 5 の両方向へ周方向に延びる。各クリッカーム 4 3 の自由端は、時計方向および反時計方向の異なるランプ角を有する外方を向いた先端を備える。溝 4 6 は、一方のクリッカーム 4 3 からウェブ 4 5 にわたって他方のクリッカーム 4 3 へ駆動スリーブ 4 0 の内側で延びる。この溝 4 6 はラチェットばね 1 2 0 を保持し、このラチェットばね 1 2 0 は、半径方向内方へ偏向されるとクリッカーム 4 3 を半径方向外方へ付勢する。さらに、駆動スリーブは、クリッカーム 4 3 の遠位に位置する内壁の形の支承面 4 7 を備える。

【0077】

最終用量ナット 5 0 は、数字スリーブ 6 0 と駆動スリーブ 4 0 との間に位置する。最終用量ナット 5 0 は、スプライン連結インターフェースを介して数字スリーブ 6 0 に回転方向に拘束される。数字スリーブ 6 0 と駆動スリーブ 4 0 との相対回転が行われるとき(ダイヤル設定中のみ)に、最終用量ナット 5 0 は、ねじ付インターフェース(ねじ山 4 4)

を介して駆動スリーブ40に対して螺旋経路に沿って動く。代替案として、ナット50をドライバ40にスプライン連結し、数字スリーブ60にねじ留めしてもよい。図示した実施形態において、ナット50はフルナットであるが、代替実施形態では、ハーフナット、すなわち、デバイスの中心軸の周りで略180°延びる部材であってもよい。さらなる代替案として、ドライバ40が組立て中に堅く係合する2つの別個の部材から形成される場合には、ナット50が完全ナットであってもよい。カートリッジ100内の薬剤の残りの投薬可能な量に対応する用量が設定されたときに、駆動スリーブ40の止め具に係合する最終用量止め具が設けられる。

【0078】

用量インジケータまたは数字スリーブ60は、図2および図3に示すように管状要素である。数字スリーブ60は、用量設定中(用量セクタ80を介して)、用量修正中、および用量投薬中にねじりばね90を介して回転する。ゲージ要素110と共に、数字スリーブ60はゼロ位置(「静止」)および最大用量位置を画成する。したがって、数字スリーブ60もまた用量設定部材と考えてもよい。

【0079】

製造上の理由で、図示した実施形態の数字スリーブ60は、組立て中に数字スリーブ上部60bにしっかりと固定されて数字スリーブ60を形成する数字スリーブ下部60aを含む。数字スリーブ60の成形ツーリング(mould tooling)および組立てを単に簡単にするために、数字スリーブ下部60aと数字スリーブ上部60bとは別個の部材である。代替案として、数字スリーブ60は一体部材であってもよい。数字スリーブ60は、遠位端に向かう機能によりハウジング10に拘束されて、回転を可能にするが並進運動は可能にしない。数字スリーブ下部60aは、ハウジング10のゲージ要素110および窓11bを通して見える一連の数字で印付けられて、ダイヤル設定された薬剤の用量を示す。さらに、数字スリーブ下部60aは、ゲージ要素110に係合する外ねじ山63を持つ部分を有する。端部止め具がねじ山63の両端に設けられて、ゲージ要素110に対する相対運動を限定する。

【0080】

数字スリーブ上部60bの内面は、ラチェット歯64のリングを備える。図5bおよび図7bに示すように、ラチェット歯64は、クリッカーム43の先端のランプ角に対応する、時計方向および反時計方向の異なるランプ角を有する。このラチェットは、数字スリーブと駆動スリーブとの間に、各用量単位に対応する戻り止め位置を提供し、時計方向および反時計方向への相対回転中に異なるランプ歯角に係合する。加えて、図5bの実施形態におけるスプライン65のリングの形を有するクラッチ機能が、用量設定中および用量修正中にボタン70のスプライン71に係合するように、数字スリーブ上部60bに内方を向いて設けられる。

【0081】

ねじりばね90を数字スリーブ下部60aに取り付けるためのインターフェースは、ばねの第1のコイルまたはフック部分を受けるためのポケットまたはアンカ点を有する大きい導入部および溝機能を含む。溝は、ばねのフック部分と干渉するランプの形の端部機能を有する。溝の設計は、ばね90が、ゲージ要素110と干渉することなくポケット内に受けられるようになっている。

【0082】

デバイスの近位端を形成するボタン70は、用量セクタ80に恒久的にスプライン連結される。中心ステム72が、ボタン70の近位作動面から遠位に延びる。ステム72は、数字スリーブ上部60bのスプライン65と係合するためのスプライン71を備える(図5a)。ボタン70が押されないときにも、ボタン70はスプライン65、71を介して数字スリーブ上部60bに回転方向に拘束されるが、このスプラインインターフェースは、ボタン70が押されると連結解除される。ボタン70は、さらなるスプライン73を有する不連続環状スカートを持つ。ボタン70が押されると、ボタン70のスプライン73がハウジング10のスプラインに係合し、投薬中のボタン70(およびしたがって用

10

20

30

40

50

量セクタ 80) の回転を防ぐ。これらのスプライン 73 は、ボタン 70 が解放されるときに係合解除して、用量をダイヤル設定できるようにする。

【0083】

用量セクタ 80 は、ハウジング 10 に軸方向に拘束される。用量セクタ 80 は、スプライン連結インターフェースを介してボタン 70 に回転方向に拘束される。ボタン 70 の環状スカートにより形成されるスプライン機能と相互作用する溝を含むこのスプライン連結インターフェースは、用量ボタン 70 の軸方向位置にかかわらず係合されたままとなる。用量セクタ 80 または用量ダイヤルグリップは、鋸歯状の外側スカートを有するスリーブ状部材である。

【0084】

駆動ばね 90 は、その遠位端でハウジング 10 に取り付けられ、他端で数字スリーブ 60 に取り付けられるねじりばねである。ねじりばね 90 は数字スリーブ 60 内に位置し、駆動スリーブ 40 の遠位部分を囲む。ばねは、数字スリーブ 60 に取り付けのためのフックを一端に有する。ハウジング 10 に取り付けのための同様のフック端が、反対端に設けられる。ねじりばね 90 は、組み立てたとき予め巻かれて、機構がゼロ単位にダイヤル設定されているときにトルクを数字スリーブ 60 に加えるようになっている。用量セクタ 80 を回転させて用量を設定する動作により、数字スリーブ 60 をハウジング 10 に対して回転させ、ねじりばね 90 をさらにチャージする。ねじりばね 90 は、少なくとも 2 つの異なるピッチを有する螺旋ワイヤから形成される。図 4 a および 4 b では、両端が「閉」コイルから形成され、すなわちピッチがワイヤ直径に等しく、各コイルが隣接するコイルに接触する。中心部分は「開」コイルを有し、すなわちコイルは互いに接触しない。

【0085】

カートリッジ 100 は、カートリッジホルダ 20 内に受けられる(図 3)。カートリッジ 100 は、可動ゴム栓 101 をその近位端に有するガラスアンプルであってよい。カートリッジ 100 の遠位端は、圧着環状金属バンドにより適所に保持される穿孔可能なゴム封止を備える。図示した実施形態において、カートリッジ 100 は標準的な 1.5 ml カートリッジである。デバイスは、カートリッジ 100 をユーザまたは医療従事者が交換できないという点で使い捨てであるように設計される。しかしながら、カートリッジホルダ 20 を着脱可能にし、親ねじ 30 の巻戻し (back winding) およびナット 50 のリセットを可能にすることにより、再利用可能なデバイスの変形形態を提供してもよい。

【0086】

ゲージ要素 110 は拘束されて、回転を防ぐが、スプライン連結インターフェースを介したハウジング 10 に対する並進運動を可能にする。ゲージ要素 110 は、数字スリーブ 60 のねじ山切込み (thread cut) に係合する螺旋機能を内面に有して、数字スリーブ 60 の回転によりゲージ要素 110 の軸方向並進運動を生じさせるようになっている。このゲージ要素 110 の螺旋機能は、数字スリーブ 60 の螺旋切込みの端部に対抗する止め具当接部も作成して、設定可能な最小用量および最大用量を限定する。ゲージ要素 110 は、中心アパーチャ 111 または窓とアパーチャの両側に延びる 2 つのフランジとを有する全体として板状またはバンド状の部材を有する窓要素である。フランジは、好ましくは、不透明であるため、数字スリーブ 60 を遮蔽しまたは覆うが、アパーチャ 111 または窓により、数字スリーブ下部 60 a の一部を見ることが出来る。さらに、ゲージ要素 110 は、用量投薬終了時に数字スリーブ 60 のクリッカーム (図示せず) と相互作用するカムおよび凹部を有してもよい。

【0087】

図 6 に見られるように、ラチェットばね 120 は、リングセグメントの形を有する。ラチェットばね 120 は、クリッカーム 43 と比べて高い剛性を有する湾曲した金属板であってよい。

【0088】

ボタンばね 130 は圧縮ばねである。駆動スリーブ 40、ラチェットばね 120、およ

10

20

30

40

50

びボタン70の軸方向位置は、駆動スリーブ40に力を近位方向へ加えるボタンばね130の作用によって画成される。このばね力は、駆動スリーブ40、およびボタン70を介して反作用し、「静止」時に、用量セクタ80を通してハウジング10にさらに反作用する。「静止」位置において、ボタンスプライン71が数字スリースプライン65に係合し、駆動スリーブ歯41がハウジング10の歯14に係合することが確実にする。

【0089】

支承部140はピストンロッド30に軸方向に拘束され、液体薬剤カートリッジ内で栓101に作用する。支承部140は、親ねじ30に軸方向にクリップ留めされるが、自由に回転する。支承部140は、近位方向へ延びるステムを有するディスクを含む。ステムは、その近位端に凸状接触面を有する。加えて、凹状部分がステムに設けられてもよい。ピストンロッドの凸状接触面および凹状接触面の湾曲は、支承部140と親ねじ30との接触直径が、このインターフェースの摩擦損失を最小限にするように小さくなるよう選択される。支承部140と親ねじ30との間のクリップインターフェースの設計により、親ねじ30を近位端からねじ係合を通してハウジング10へ軸方向に組み立てることができるため、組立てが簡単になる。加えて、この設計により、両部材のための簡単な「開閉」(open and shut)成形ツーリングが可能になる。

【0090】

デバイスが図4aに示す「静止」状況にあると、数字スリーブ60は、ゲージ要素110とのゼロ用量当接部に対抗して位置し、ボタン70は押し下げられない。数字スリーブ60の用量マーキング「0」が、ハウジング10およびゲージ要素110のそれぞれの窓11b、111を通して見える。

【0091】

デバイスの組立て中に施されたいくつかの予め巻かれた巻きを有するねじりばね90は、トルクを数字スリーブ60に加え、ゼロ用量当接部により回転が防止される。また、ゼロ用量止め具間のずれおよび駆動スリーブのスプライン歯の角ずれにより、機構をわずかに「巻き戻す」こともでき得る。これは、用量がダイヤル設定され、ゼロ用量当接部が係合解除されるときに起こり得る浸出(weepage)を防ぐ効果を有する。

【0092】

数字スリーブ60とのねじりばね90の自動的な組立てを、大きい導入部および溝機能を数字スリーブ60に組み込むことにより達成することができる。ねじりばね90が組立て中に回転すると、フック端形状が、数字スリーブ60のアンカ点と係合する前に溝機能内に位置する。次の組立工程中にねじりばね90がアンカ点を係合解除することを防ぐのを助けるために、ねじりばね90と数字スリーブ60、または一方向クリップ機能との干渉を生み出すことができる。

【0093】

ユーザは、ダイヤルグリップまたは用量セクタ80を時計方向に回転させて、ダイヤルグリップ80とボタン70との間、ならびにボタン70と数字スリーブ上部60bとの間のスプライン連結インターフェースを介して数字スリーブ60の同一の回転を生じさせることにより、液体薬剤の可変用量を選択する。ハウジング10の窓11bおよびゲージ部材110の窓111により、ユーザは数字スリーブ下部60aの設定用量の数字を見ることができる。

【0094】

駆動スリーブ40は、用量が設定され数字スリーブ60が回転されるときに、そのスプライン連結歯41がハウジング10の歯14と係合することによって回転が防止される。したがって、駆動スリーブ40と数字スリーブ60との間で相対回転が行われて、ラチェット43、64をスリップさせる。

【0095】

ダイヤルグリップ80を回転させるのに必要なユーザトルクは、駆動ばね90を巻くのに必要なトルクと、ラチェット機能43、64を緩めるのに必要なトルクとの合計である。駆動スリーブ40のクリッカアーム43は、ラチェットばね120により半径方向外方

10

20

30

40

50

へ押されて、数字スリーブ上部 60b の歯 64 に係合する。ラチェットを用量設定方向に緩めるのに必要なトルクは、ラチェットばね 120 により供給される半径方向力、ラチェット 43、64 の時計方向ランブ角、嵌合面間の摩擦係数、およびラチェット機能 43、64 の平均半径によって決まる。

【0096】

ユーザがダイヤルグリップ 80 を十分に回転させて機構を 1 増分増加させると、数字スリーブ 60 は、駆動スリーブ 40 に対して 1 つのラチェット歯 64 だけ回転する。この時点で、ラチェット歯 64 は次の戻り止め位置に再係合する。ラチェット再係合によって可聴クリックを発生させ、必要なトルク入力の変更によって触覚フィードバックを与える。

【0097】

ユーザトルクがダイヤルグリップに加えられないと、数字スリーブ 60 は、駆動スリーブと数字スリーブ上部との間のラチェット係合 43、64 のみによって、駆動ばね 90 により加えられるトルク下で回転して戻ることが防止される。ラチェット 43、64 を反時計方向に緩めるのに必要なトルクは、ラチェットばね 120 により加えられる半径方向力、ラチェット 43、64 の反時計方向のランブ角、嵌合面間の摩擦係数、およびラチェット機能の平均半径によって決まる。ラチェット 43、64 を緩めるのに必要なトルクは、駆動ばね 90 により数字スリーブ 60 に加えられるトルクよりも大きくなければならない。したがって、ラチェットランブ角は反時計方向に増加して、このトルクが確実に大きくなるようにしつつ、ダイヤルアップトルクが確実にできるだけ小さくなるようにする。

【0098】

ユーザは、ダイヤルグリップ 80 を時計方向に回転させ続けることにより、選択用量を増加させることを選ぶことができるようになる。数字スリーブ 60 と駆動スリーブ 40 との間のラチェットインターフェース 43、64 を緩めるプロセスが、用量増分ごとに繰り返される。用量増分ごとに追加のエネルギーが駆動ばね 90 内に蓄積され、ラチェット歯 64 のクリックアーム 43 との再係合によりダイヤル設定された増分ごとに、可聴および触覚フィードバックが提供される。駆動ばね 90 を巻くのに必要なトルクが増加すると、ダイヤルグリップ 80 を回転させるのに必要なトルクが増加する。したがって、ラチェットを反時計方向に緩めるのに必要なトルクは、最大用量に到達したときにねじりばねにより数字スリーブに加えられるトルクよりも大きくなければならない。

【0099】

用量が選択された状態に機構があると、ユーザは、この用量から任意の数の増分を選択解除（修正）することができる。用量の選択解除は、ユーザがダイヤルグリップ 80 を反時計方向に回転させることによって達成される。ユーザによりダイヤルグリップ 80 に加えられたトルクは、駆動ばね 90 により加えられたトルクと組み合わせたときに、駆動スリーブ 40 と数字スリーブ上部 60b との間のラチェット 43、64 を反時計方向へ緩めるのに十分なものである。ラチェット 43、64 が緩められると、反時計方向の回転が数字スリーブ 60 内で行われ、数字スリーブをゼロ用量位置に戻し、駆動ばね 90 を巻き出す。

【0100】

用量が選択された状態に機構があると、ユーザは機構を起動して用量の送達を開始することができる。図 4b に示すようにユーザがボタン 70 を軸方向に押し下げることにより、用量の送達が始まる。

【0101】

駆動スリーブ 40 は、ボタン 70 と共に軸方向に移動する。スプライン連結歯インターフェース 42、61 は、駆動スリーブ 40 を数字スリーブ下部 60a に回転方向に拘束する。駆動スリーブとハウジング 10 との間のスプライン連結歯インターフェース 14、41 が係合解除するため、駆動スリーブ 40 は回転できるようになり、数字スリーブ 60、ラチェット 43、64 を介して数字スリーブ上部と駆動スリーブとの間で、かつスプライン 42、61 を介して数字スリーブ下部と駆動スリーブとの間で駆動ばね 90 により駆動される。駆動スリーブ 40 が回転すると、ピストンロッド 30 がこれらのスプライン連結

10

20

30

40

50

係合によって回転し、その後、ピストンロッド 30 がハウジング 10 とのねじ係合によって前進する。

【0102】

ユーザがボタン 70 を押し下げ続けている間、前述した機械的相互作用を介して用量の送達が続く。ユーザがボタン 70 を解放すると、クラッチばね 130 が駆動スリーブをその「静止」位置に戻し（ボタンと共に）、駆動スリーブとハウジングとの間のスプライン 14、41 を係合させて、さらなる回転を防ぎ、用量送達を停止させる。

【0103】

数字スリーブ 60 がゼロ用量位置に戻ることにより用量の送達が停止されると、ユーザはボタン 70 を解放することができ、これにより、駆動スリーブ 40 とハウジング 10 との間でスプライン歯 14、41 を再係合させる。機構は「静止」状況に戻る。

【0104】

2つのクリッカアーム 43 が駆動スリーブ 40 に示されるが、1つまたは多くのクリッカアーム 43 があってもよい。クリッカアーム 43 はカンチレバーとして示されるが、これを両端で固定されたビームに置き換えてもよい。駆動スリーブ 40 の端部の任意の数の軸方向フィンガを周方向クリッカアーム 43 の代わりに使用してもよい。ラチェットシステムの任意の柔軟部材が十分なトルクを提供し、クリープを受けることがなければ、ラチェットばね 120 は必要なくてもよい。駆動スリーブ 40 のクリッカアーム 43 を、駆動スリーブに対して回転方向に拘束され、数字スリーブ上部 60b の歯と相互作用するための可撓性アームを組み込んだ金属プレスに置き換えてもよい。駆動スリーブ 40 を2つの部材に分割して、近位端の部材がラチェット機能 43 および/またはボタン 70 の支承面 47 を組み込んでよい。図示した実施形態において用量投薬中に触覚または可聴フィードバックがないが、用量投薬中に回転する任意の部材と回転しない任意の部材との間、たとえば数字スリーブ上部 60b とボタン 70 との間にこれを加えてもよい。

【符号の説明】

【0105】

- 10 ハウジング
- 11 a、b 開口部
- 12 フランジ状の内壁
- 13 ストリップ
- 14 歯
- 20 カートリッジホルダ
- 30 親ねじ（ピストンロッド）
- 31 外ねじ山
- 40 駆動スリーブ
- 41 歯
- 42 スプライン
- 43 クリッカアーム
- 44 ねじ付セクション
- 45 ウェブ
- 46 溝
- 47 支承面
- 50 ナット
- 60 数字スリーブ
- 60 a 数字スリーブ下部
- 60 b 数字スリーブ上部
- 61 スプライン
- 62 フランジ
- 63 外ねじ山
- 64 ラチェット歯

10

20

30

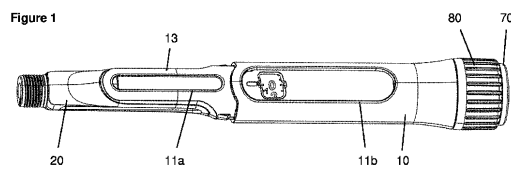
40

50

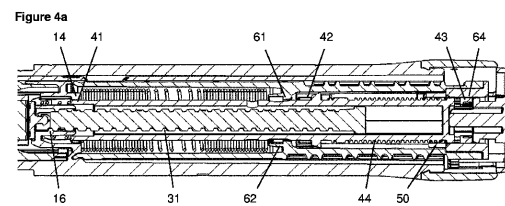
- 6 5 スプライン
- 7 0 ボタン
- 7 1 スプライン
- 7 2 ステム
- 7 3 スプライン
- 8 0 用量セレクタ
- 9 0 駆動ばね（ねじりばね）
- 1 0 0 カートリッジ
- 1 0 1 栓
- 1 1 0 ゲージ要素
- 1 1 1 アパーチャ
- 1 2 0 ラチェットばね
- 1 3 0 ボタンばね
- 1 4 0 支承部
- I 長手方向軸

10

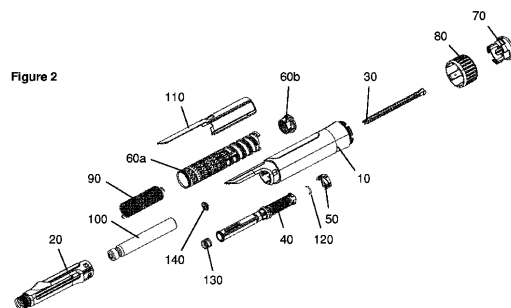
【図 1】



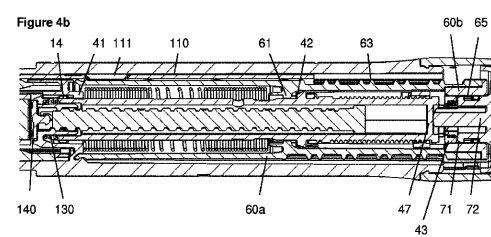
【図 4 a】



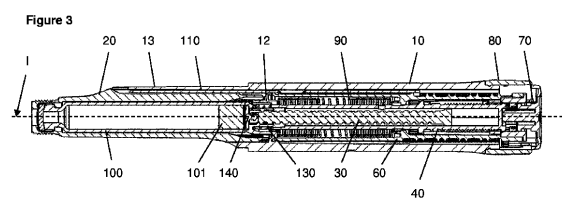
【図 2】



【図 4 b】

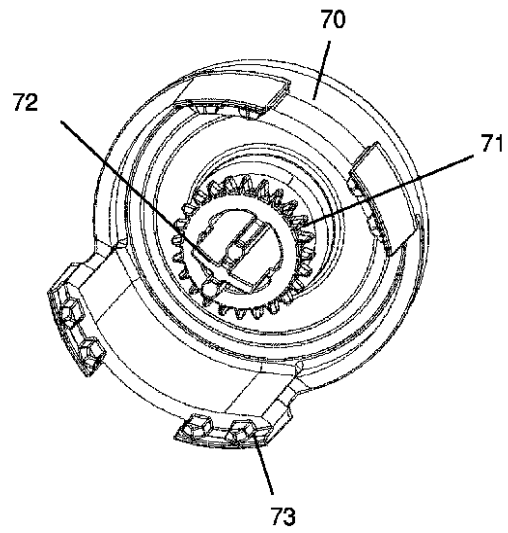


【図 3】



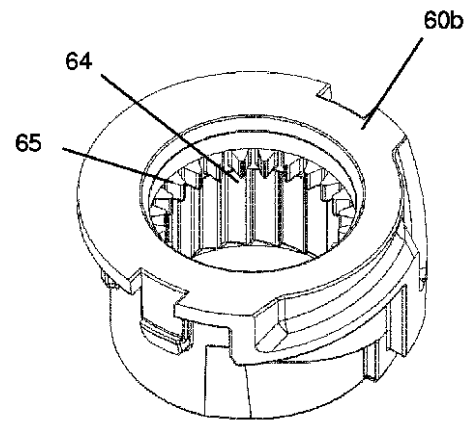
【図 5 a】

Figure 5a



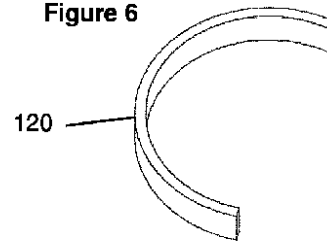
【図 5 b】

Figure 5b



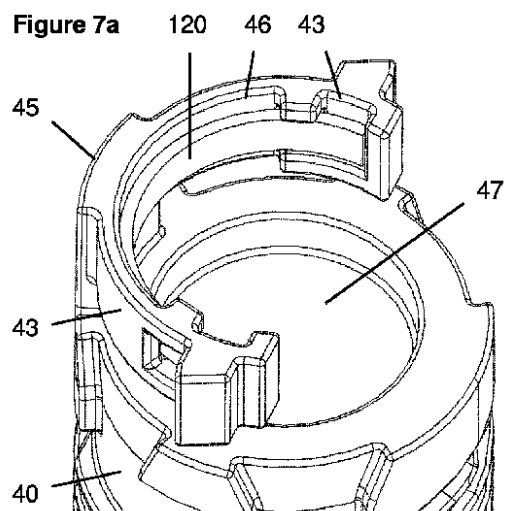
【図 6】

Figure 6



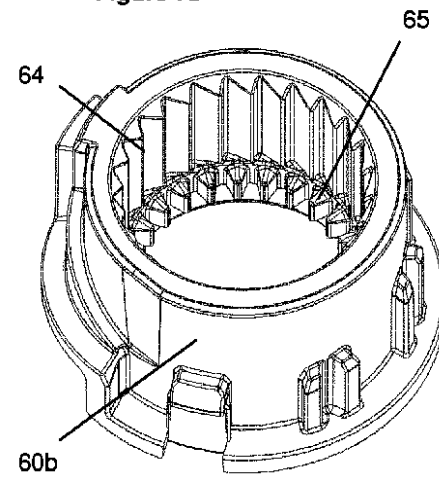
【図 7 a】

Figure 7a



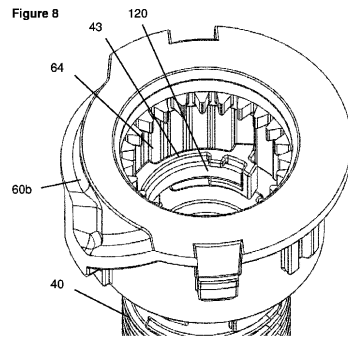
【図 7 b】

Figure 7b



【 図 8 】

Figure 8



フロントページの続き

(72)発明者 リチャード・ジェームズ・ヴィンセント・エイヴァリー
イギリス国グロスターシャー・ジーエル55 6ティエックス・チップینگカムデン・ミックル
トン・ナースリークローズ28

(72)発明者 マシュー・ジョーンズ
イギリス国ウォリックシャー・シーヴィ34 6エーユー・ウォリック・テンプル・グローヴ15

審査官 増山 慎也

(56)参考文献 特表2016-533220(JP,A)
米国特許出願公開第2005/0055011(US,A1)
特表2012-500067(JP,A)
国際公開第2013/167869(WO,A1)
特表2012-511358(JP,A)
特表2009-507581(JP,A)
国際公開第2011/043605(WO,A2)
特表2010-503430(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0054412(US,A1)
特表2012-506273(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 5/315

A61M 5/24

A61M 5/31