

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号
特表2016-525404
(P2016-525404A)

(43) 公表日 平成28年8月25日(2016.8.25)

(51) Int.Cl.
A 6 1 M 5/20 (2006.01)

F I
A 6 1 M 5/20 5 1 0

テーマコード (参考)
4 C 0 6 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2016-528447 (P2016-528447)	(71) 出願人	397056695 サノフィーアベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー65929フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ50
(86) (22) 出願日	平成26年7月17日 (2014.7.17)	(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(85) 翻訳文提出日	平成28年2月25日 (2016.2.25)	(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/065421		
(87) 国際公開番号	W02015/011023		
(87) 国際公開日	平成27年1月29日 (2015.1.29)		
(31) 優先権主張番号	13178032.2		
(32) 優先日	平成25年7月25日 (2013.7.25)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達デバイスの駆動ユニット

(57) 【要約】

キャリア（３）と、キャリア（３）内に配置され、長手方向軸（Ａ）の方向に摺動可能なプランジャ（４）と、プランジャ（４）をキャリア（３）に対して遠位方向（Ｄ）に付勢するように配置された駆動ばね（５）と、駆動ばね（５）によりプランジャ（４）に及ぼされた力を修正するための駆動力適応機構（２２）とを含む、薬物送達デバイスの駆動ユニット（１）が記載される。

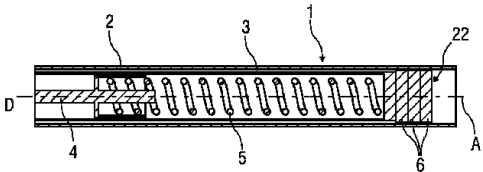


FIG 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物送達デバイスの駆動ユニット（１）であって、
キャリア（３）と、
該キャリア（３）内に配置され、長手方向軸（Ａ）の方向に摺動可能なプランジャ（４）と、
該プランジャ（４）をキャリア（３）に対して遠位方向（Ｄ）に付勢するように配置された圧縮ばねの形状の駆動ばね（５）と、
該駆動ばね（５）によりプランジャ（４）に及ぼされた力を修正するための駆動力適応機構（２２）とを含み、

10

ここで、駆動力適応機構（２２）は、駆動ばね（５）の初期長さを変更するように適用され、および／または駆動力適応機構（２２）は、駆動ばね（５）の力に対抗する摩擦力を導入するように適用される、前記駆動ユニット。

【請求項 2】

キャリア（３）はケース（２）内に配置され、ケース（２）に対して近位方向（Ｐ）へ軸方向に拘束される、請求項 1 に記載の駆動ユニット（１）。

【請求項 3】

駆動力適応機構（２２）は、軸方向固定位置でケース（２）内に配置可能でありキャリア（３）の逆転防止装置を提供する、少なくとも 1 つのディスク状インサート（６）を含む、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（１）。

20

【請求項 4】

駆動力適応機構（２２）は、ケース（２）内に配置されたカム（７）を含み、該カムは、ケース（２）を通して突出する横断方向軸（８）周りで回転可能であり、カム（７）の角度位置に応じて、ケース（２）に対するキャリア（３）の軸方向位置を変更するように適用される、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（１）。

【請求項 5】

駆動力適応機構（２２）は、ケース（２）に対するキャリア（３）の軸方向位置を変更するようにケース（２）内に配置される歯車箱（１０）を含む、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（１）。

【請求項 6】

歯車箱（１０）は、キャリア（３）上にねじ付軸（１１）を含み、該ねじ付軸は、近位方向（Ｐ）に延びて、雌ねじを有する第 1 のかさ歯車（１２）を通過する、請求項 5 に記載の駆動ユニット（１）。

30

【請求項 7】

第 1 のかさ歯車（１２）は、ケース（２）を通して突出する横断方向軸（８）周りで回転可能な第 2 のかさ歯車（１３）により駆動される、請求項 6 に記載の駆動ユニット（１）。

【請求項 8】

駆動力適応機構（２２）は、少なくとも 1 つの弾性ビーム（１４）を含み、該弾性ビームは、キャリア（３）上に配置され、ケース（２）の内側の一連の軸方向に連続した切欠き（１５）のうちの少なくとも 1 つに係合するように半径方向外方に付勢され、ケース（２）を通るそれぞれの孔（１６）が、各切欠き（１５）に配置されて、ビーム（１４）を切欠き（１５）から係合解除できるようにする、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（１）。

40

【請求項 9】

駆動力適応機構（２２）は、キャリア（３）の楔形近位端（１７）を含み、該楔形近位端は、ケース（２）内で軸方向に固定されたブロック（１８）に接触するように適用され、横断方向に動くように適用される、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（１）。

【請求項 10】

ブロック（１８）は、ケース（２）を通して突出するねじ付横断方向軸（８）にねじ係

50

合する、請求項 9 に記載の駆動ユニット（1）。

【請求項 1 1】

ケース（2）の外側で横断方向軸（8）にノブが配置される、請求項 4、7、または 10 に記載の駆動ユニット（1）。

【請求項 1 2】

駆動力適応機構（22）は、ケース（2）上にケースビーム（19）を含み、該ケースビームは、内側でケース（2）に軸方向に重なるように適用され、ねじ（20）は、ケース（2）を通して横断方向に配置され、ねじ（20）の締付けに応じて、ケースビーム（19）に接触して該ケースビームを半径方向内方にキャリア（3）上へ押すように適用される、請求項 1 または 2 に記載の駆動ユニット（1）。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達デバイスの駆動ユニットに関する。

【背景技術】

【0002】

注射の投与は、ユーザおよび医療従事者にとって、精神的にも身体的にもいくつかの危険および課題をもたらすプロセスである。

【0003】

注射デバイス（すなわち、医薬品容器から薬剤を送達可能なデバイス）は、一般的に、手動デバイスおよび自動注射器の 2 つのカテゴリーに分類される。

20

【0004】

手動デバイスでは、ユーザは、機械的エネルギーを与えて、流体を針に通さなければならない。これは、一般的に、注射中にユーザが連続して押さなければならない、何らかの形のボタン／プランジャにより行われる。この手法には、ユーザにとって多くの欠点がある。ユーザがボタン／プランジャを押すのを止めると、注射も止まることになる。これは、デバイスが適切に使用されない（すなわち、プランジャがその端位置まで完全に押されない）場合に、ユーザが不十分な用量を送達するおそれがあることを意味する。特に患者が高齢であるか器用でない場合には、ユーザにとって注射力が強すぎることもある。

【0005】

30

ボタン／プランジャの伸長が大きすぎることもある。したがって、完全に伸長したボタンにユーザが到達することが不便であり得る。注射力とボタンの伸長との組合せにより、手の震え／揺れが生じて、挿入された針が動くときに不快感が増すおそれがある。

【0006】

自動注射デバイスは、注射治療（*injected therapy*）の自己投与を患者にとってより容易なものにすることを目的とする。自己投与注射により送達される現在の治療は、糖尿病（インスリン、およびより新しい GLP-1 クラスの薬物）、片頭痛、ホルモン療法、血液凝固などのための薬物を含む。

【0007】

40

自動注射器は、標準的なシリンジからの非経口薬物送達に伴う作業に完全に、または部分的に取って代わるデバイスである。このような作業としては、保護シリンジキャップの取外し、患者の皮膚への針の挿入、薬剤の注射、針の取外し、針の保護、およびデバイスの再使用の防止が挙げられる。これは、手動デバイスの欠点の多くを克服する。ユーザ／ボタンの伸長に要求される力、手の揺れ、および不十分な用量を送達する可能性が少なくなる。一部のデバイスでは、流体を送達するためのエネルギーがばねによって与えられる。

【0008】

自動注射器がばねによって駆動されるとき、通常、ばね力は動きの最初に最も強くなる。ばねが伸長するにつれて、ばね力は弱くなる。これにより、注射サイクルにわたる用量の送達に変動が生じ得る。

50

【0009】

改良された薬物送達デバイスの駆動ユニットが依然として必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明の目的は、改良された薬物送達デバイスの駆動ユニットを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本目的は、請求項1に記載の薬物送達デバイスによって達成される。

【0012】

本発明の例示的な実施形態は、従属請求項によって与えられる。

【0013】

例示的な実施形態では、本発明による薬物送達デバイスの駆動ユニットは、キャリアと、キャリア(3)内に配置され、長手方向軸(A)の方向に摺動可能なプランジャと、プランジャをキャリアに対して遠位方向に付勢するように配置された駆動ばねと、駆動ばねによりプランジャに及ぼされた力を修正するための駆動力適応機構(drive force adaptation mechanism)とを含む。

【0014】

例示的な実施形態では、キャリアはケース内に配置され、ケースに対して近位方向へ軸方向に拘束される。

【0015】

例示的な実施形態では、駆動力適応機構は、駆動ばねの初期長さを変更するように適用される。

【0016】

例示的な実施形態では、駆動力適応機構は、駆動ばねの力に対抗する摩擦力を導入するように適用される。駆動力適応機構は、軸方向固定位置でケース内に配置可能でありキャリアの逆転防止装置(backstop)を提供する、少なくとも1つのディスク状インサートを含む。または、駆動力適応機構は、ケース内に配置されたカムを含み、カムは、ケースを通して突出する横断方向軸周りで回転可能であり、カムの角度位置に応じて、ケースに対するキャリアの軸方向位置を変更するように適用される。または、駆動力適応機構は、ケースに対するキャリアの軸方向位置を変更するようにケース内に配置される歯車箱を含む。歯車箱はキャリア上にねじ付軸を含み、ねじ付軸は、近位方向に延びて、雌ねじを有する第1のかさ歯車を通過する。第1のかさ歯車は、ケースを通して突出する横断方向軸周りで回転可能な第2のかさ歯車により駆動される。または、駆動力適応機構は、少なくとも1つの弾性ビームを含み、弾性ビームは、キャリア上に配置され、ケースの内側の一連の軸方向に連続した切欠きのうちの少なくとも1つに係合するように半径方向外方に付勢され、ケースを通るそれぞれの孔が各切欠きに配置されて、ビームを切欠きから係合解除できるようにする。または、駆動力適応機構は、キャリアの楔形近位端を含み、楔形近位端は、ケース内で軸方向に固定されたブロックに接触するように適用され、横断方向に動くように適用される。ブロックは、ケースを通して突出するねじ付横断方向軸にねじ係合する。

【0017】

例示的な実施形態では、ケースの外側で横断方向軸(8)にノブが配置される。

【0018】

例示的な実施形態では、駆動力適応機構は、ケース上にケースビームを含み、ケースビームは、内側でケースに軸方向に重なるように適用され、ねじは、ケースを通して横断方向に配置され、ねじの締付けに応じて、ケースビームに接触してケースビームを半径方向内方にキャリア上へ押すように適用される。

【0019】

駆動力適応機構は、プランジャに及ぼされる駆動力に影響を与えることができるため、

10

20

30

40

50

より規則正しい注射時間、または送達予定の薬物の粘性に対する薬物送達デバイスの適応を達成する。さらに、注射時間を調節することができる（例えば、低速、中速、高速）。

【0020】

本発明のさらなる適用範囲が、以下に述べる詳細な説明から明らかになる。しかしながら、本発明の精神および範囲内の様々な変更および修正が、この詳細な説明から当業者に明らかになるため、本発明の例示的な実施形態を示す詳細な説明および特定の例は、例示の目的のみで提示されたものであることを理解されたい。

【0021】

本発明は、例示の目的のみで提示され、したがって本発明を限定するものではない、以下に述べる詳細な説明および添付図面から、より完全に理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第1の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【図2A】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第2の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【図2B】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第2の例示的な実施形態の別の概略長手方向断面図である。

【図2C】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第2の例示的な実施形態の概略斜視図である。

【図3】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第3の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【図4】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第4の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【図5A】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第5の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【図5B】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第5の例示的な実施形態の別の概略長手方向断面図である。

【図6】薬物送達デバイスの駆動ユニットの第6の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

すべての図において、対応する部材には同一の参照符号を付す。

【0024】

図1は、薬物送達デバイスの駆動ユニット1の第1の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。駆動ユニット1は、薬物送達デバイスのケース2内に配置され、管状キャリア3と、キャリア3内に配置されて、シリンジ（図示せず）内でストッパを前進させるために長手方向軸Aの方向に摺動可能であるプランジャ4と含む。駆動ばね5は、プランジャ4をキャリア3に対して遠位方向Dに付勢するように配置される。駆動ばね5の力を修正するように配置された駆動力適応機構22は、いくつかのディスク状インサート6を含み、インサート6は、軸方向固定位置でケース2内に配置されて、キャリア3の逆転防止装置を提供し、これにより、使用されるインサート6の数に応じて、ケース2に対するキャリア3の軸方向位置を変更することができる。ケース2に対するプランジャ4の軸方向位置がプランジャ4の解放前に固定されるため、ケース2内でのキャリア3の軸方向位置の修正が、駆動ばね5の長さおよび圧縮範囲を構成する。これにより、プランジャ4の解放時の初期ばね力に影響を与えることができる。ばね力は式（1）により計算される：

$$F = k (L_0 - L) \quad (1)$$

ここで、Fはばね力、kはばねの剛性定数、 L_0 は非拘束時のばねの自由長さ、Lはばねの長さである。

【0025】

初期ばね力を適応させることによって、より規則正しい注射時間、または送達予定の薬物の粘性に対する薬物送達デバイスの適応が可能になる。さらに、注射時間を調節することができる（例えば、低速、中速、高速）。

【0026】

図2Aおよび図2Bは、薬物送達デバイスの駆動ユニット1の第2の例示的な実施形態を異なる断面で示す概略長手方向断面図である。図2Cは関連する斜視図である。駆動ユニット1は、薬物送達デバイスのケース2内に配置され、管状キャリア3と、キャリア3内に配置され、長手方向軸Aの方向に摺動可能なプランジャ4とを含む。駆動ばね5は、プランジャ4をキャリア3に対して遠位方向Dに付勢するように配置される。駆動ばね5の力を修正するように配置された駆動力適応機構22は、ケース2内に配置されケース2を通して突出する横断方向軸8周りで回転可能であるカム7を含む。カム7を回転させるために、ケース2の外側で横断方向軸8にノブ9が配置される。カム7を回転させることにより、カム7の角度位置に応じて、ケース2に対するキャリア3の軸方向位置を変更することができる。ケース2に対するプランジャ4の軸方向位置がプランジャ4の解放前に固定されるため、ケース2内でのキャリア3の軸方向位置の修正が、駆動ばね5の長さおよび圧縮範囲を構成する。これにより、プランジャ4の解放時の初期ばね力に影響を与えることができる。ばね力は、第1の実施形態と同様に式(1)により計算される。第2の実施形態による駆動ユニット1により、薬物送達デバイスを開ける必要なくばねの長さおよび力を構成することができる。

【0027】

図3は、薬物送達デバイスの駆動ユニット1の第3の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。駆動ユニット1は、薬物送達デバイスのケース2内に配置され、管状キャリア3と、キャリア3内に配置され、長手方向軸Aの方向に摺動可能なプランジャ4とを含む。駆動ばね5は、プランジャ4をキャリア3に対して遠位方向Dに付勢するように配置される。駆動ばね5の力を修正するように配置された駆動力適応機構22は、ケース2に対するキャリア3の軸方向位置を変更するようにケース2内に配置される歯車箱10を含む。歯車箱10はキャリア3上にねじ付軸11を含み、ねじ付軸11は、近位方向Pに延びて、雌ねじを有する第1のかさ歯車12を通過する。第1のかさ歯車12は、ケース2を通して突出する横断方向軸8周りで回転可能な第2のかさ歯車13により駆動される。第2のかさ歯車13を回転させることによりケース2に対するキャリア3の軸方向位置を修正するために、ケース2の外側で横断方向軸8にノブ9が配置される。ケース2に対するプランジャ4の軸方向位置がプランジャ4の解放前に固定されるため、ケース2内でのキャリア3の軸方向位置の修正が、駆動ばね5の長さおよび圧縮範囲を構成する。これにより、プランジャ4の解放時の初期ばね力に影響を与えることができる。ばね力は、第1および第2の実施形態と同様に式(1)により計算される。第2の実施形態による駆動ユニット1により、薬物送達デバイスを開ける必要なくばねの長さおよび力を構成することができる。

【0028】

図4は、薬物送達デバイスの駆動ユニット1の第4の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。駆動ユニット1は、薬物送達デバイスのケース2内に配置され、管状キャリア3と、キャリア3内に配置され、長手方向軸Aの方向に摺動可能なプランジャ4とを含む。駆動ばね5は、プランジャ4をキャリア3に対して遠位方向Dに付勢するように配置される。駆動ばね5の力を修正するように配置された駆動力適応機構22は、1つ、2つまたはそれ以上の弾性ビーム14を含み、弾性ビーム14は、キャリア3上に近位に配置され、ケース2の内側の一連の軸方向に連続した切欠き15のうちの少なくとも1つに係合するように半径方向に外方に付勢される。駆動ばね5は、キャリア3を近位方向Pに駆動しようとするが、切欠き15に係合したビーム14により拘束される。ケース2を通るそれぞれの孔16が各切欠き15に配置され、ビーム14を突いてビーム14を半径方向内方に偏向させ、切欠き15から係合解除することができるようにする。キャリア3が近位方向Pに付勢されるため、係合解除されたビーム14は次の切欠き15へ近位方向P

に動き、その切欠き 15 に係合する。ケース 2 に対するプランジャ 4 の軸方向位置がプランジャ 4 の解放前に固定されるため、ケース 2 内でのキャリア 3 の軸方向位置の修正が、駆動ばね 5 の長さおよび圧縮範囲を構成する。これにより、プランジャ 4 の解放時の初期ばね力に影響を与えることができる。ばね力は、第 1、第 2、および第 3 の実施形態と同様に式 (1) により計算される。第 2 の実施形態による駆動ユニット 1 により、薬物送達デバイスを開ける必要なくばねの長さおよび力を構成することができる。

【0029】

図 5 A および図 5 B は、薬物送達デバイスの駆動ユニット 1 の第 5 の例示的な実施形態を異なる断面で示す概略長手方向断面図である。駆動ユニット 1 は、薬物送達デバイスのケース 2 内に配置され、管状キャリア 3 と、キャリア 3 内に配置され、長手方向軸 A の方向に摺動可能なプランジャ 4 とを含む。駆動ばね 5 は、プランジャ 4 をキャリア 3 に対して遠位方向 D に付勢するように配置される。駆動ばね 5 の力を修正するように配置された駆動力適応機構 22 は、ブロック 18 に接触するように適用されたキャリア 3 の楔形近位端 17 を含む。ブロック 18 は、ケース 2 を通って突出するねじ付横断方向軸 8 に配置される。横断方向軸 8 を回転させることによりブロック 18 を横断方向軸 8 に沿って動かすために、ケース 2 の外側で横断方向軸 8 にノブ 9 が配置される。横断方向軸 8 上のブロック 18 の位置に応じて、キャリア 3 の楔形近位端 17 の軸方向位置が変化し、したがって駆動ばね 5 の長さを変更する。ケース 2 に対するプランジャ 4 の軸方向位置がプランジャ 4 の解放前に固定されるため、ケース 2 内でのキャリア 3 の軸方向位置の修正が、駆動ばね 5 の長さおよび圧縮範囲を構成する。これにより、プランジャ 4 の解放時の初期ばね力に影響を与えることができる。ばね力は、第 1 および第 2 の実施形態と同様に式 (1) により計算される。第 2 の実施形態による駆動ユニット 1 により、薬物送達デバイスを開ける必要なくばねの長さおよび力を構成することができる。

【0030】

図 6 は、薬物送達デバイスの駆動ユニット 1 の第 6 の例示的な実施形態の概略長手方向断面図である。駆動ユニット 1 は、薬物送達デバイスのケース 2 内に配置され、管状キャリア 3 と、キャリア 3 内に配置され、長手方向軸 A の方向に摺動可能なプランジャ 4 とを含む。駆動ばね 5 は、プランジャ 4 をキャリア 3 に対して遠位方向 D に付勢するように配置される。プランジャ 4 に及ぼされる力を修正するように配置された駆動力適応機構 22 は、ケース 2 上にケースビーム 19 を含み、ケースビーム 19 は、内側でケース 2 に軸方向に重なるように適用される。ケース 2 を通るねじ 20 は、締め付けられると、ケースビーム 19 に接触してケースビーム 19 を半径方向内方にキャリア 3 上へ押すように適用される。ケースビーム 19 の平坦な内面 21 は、キャリア 3 の外面に接触するように適用される。ねじ 20 が締め付けられると、ケースビーム 19 とキャリア 3 との接触力は増加し、それによってケース 2 内でのキャリア 3 の軸方向運動に対抗する摩擦力も増加する。この摩擦力は、駆動ばね 5 のばね力に対抗して、ねじを調節することにより注射速度を変更することができる。半径方向の対向支承部 (counter bearing) (図示せず) は、ケース 2 内でのキャリア 3 の半径方向運動を防止するように配置される。

【0031】

対向する摩擦力を導入することによりばね力を適応させることによって、より規則正しい注射時間、または送達予定の薬物の粘性に対する薬物送達デバイスの適応が可能になる。さらに、注射時間を調節することができる (例えば、低速、中速、高速)。

【0032】

本明細書で使用する用語「薬物」または「薬剤」は、少なくとも 1 つの薬学的に活性化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、薬学的に活性化化合物は、最大 1500 Da 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化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、薬学的に活性化化合物は、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、またはエキセジン-3もしくはエキセジン-4もしくはエキセジン-3もしくはエキセジン-4の類似体もしくは誘導体を含む。

10

【0033】

インスリン類似体は、例えば、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。

20

【0034】

インスリン誘導体は、例えば、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。

30

【0035】

エキセジン-4は、例えば、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ジン-4（1-39）を意味する。

【0036】

エキセジン-4誘導体は、例えば、以下のリストの化合物：
H-（Lys）₄-desPro₃₆，desPro₃₇エキセジン-4（1-39）-NH₂、
H-（Lys）₅-desPro₃₆，desPro₃₇エキセジン-4（1-39）-NH₂、
desPro₃₆エキセジン-4（1-39）、
desPro₃₆ [Asp₂₈]エキセジン-4（1-39）、
desPro₃₆ [IsoAsp₂₈]エキセジン-4（1-39）、
desPro₃₆ [Met（O）₁₄，Asp₂₈]エキセジン-4（1-39）、
desPro₃₆ [Met（O）₁₄，IsoAsp₂₈]エキセジン-（1-39

40

50

)、
 desPro36 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39)
 、
 desPro36 [Trp (O2) 25, IsoAsp28] エキセンジン-4 (1-39)、
 desPro36 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39)、
 desPro36 [Met (O) 14 Trp (O2) 25, IsoAsp28] エキセンジン-4 (1-39) ; または
 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-4 (1-39)
)、
 desPro36 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39)
 、
 desPro36 [Trp (O2) 25, IsoAsp28] エキセンジン-4 (1-39)、
 desPro36 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39)、
 desPro36 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, IsoAsp28] エキセンジン-4 (1-39)、
 (ここで、基-Lys6-NH2が、エキセンジン-4誘導体のC-末端に結合していてもよい) ;

10

20

30

40

50

【0037】

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 (1-39) - Lys6-NH2 (AVE0010)
)、
 H-(Lys)6-desPro36 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - Lys6-NH2、
 desAsp28Pro36, Pro37, Pro38 エキセンジン-4 (1-39) -NH2、
 H-(Lys)6-desPro36, Pro38 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、
 H-Asn-(Glu)5desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、
 desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys)6-NH2、
 H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys)6-NH2、
 H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys)6-NH2、
 H-(Lys)6-desPro36 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - Lys6-NH2、
 H-desAsp28Pro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、
 H-(Lys)6-desPro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、
 H-Asn-(Glu)5-desPro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

desPro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-(Lys) 6-desPro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-Asn-(Glu) 5-desPro36, Pro37, Pro38 [Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-(Lys) 6-desPro36 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - Lys6-NH2、

desMet (O) 14, Asp28 Pro36, Pro37, Pro38 エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

H-(Lys) 6-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

H-Asn-(Glu) 5-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2；

desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-(Lys) 6-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-Asn-(Glu) 5-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-Lys6-desPro36 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - Lys6-NH2、

H-desAsp28, Pro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

H-(Lys) 6-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

H-Asn-(Glu) 5-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) -NH2、

desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-(Lys) 6-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (S1-39) - (Lys) 6-NH2、

H-Asn-(Glu) 5-desPro36, Pro37, Pro38 [Met (O) 14, Trp (O2) 25, Asp28] エキセンジン-4 (1-39) - (Lys) 6-NH2；

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。

【0038】

ホルモンは、例えば、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、ロイプロレリン、ブセレリン、ナファレリン、ゴセレリンなどの、Roche Liste、2008年版、50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。

【0039】

多糖類としては、例えば、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、例えば、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

10

20

30

40

50

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。

【0040】

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。

【0041】

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（例えば、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。

【0042】

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。

【0043】

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（C_H）と可変領域（V_H）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DEM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。

【0044】

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（C_L）および1つの可変ドメイン（V_L）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。

【0045】

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（V_L）について3つおよび重鎖（H_V）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。V_HドメインおよびV_L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。

【0046】

「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

10

20

30

40

50

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。パパ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グメントが、抗原結合フラグメント(Fab)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(Fc)である。Fcは、炭水化物、相補結合部位、およびFcR結合部位を含む。限定的なペプシン消化により、Fab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(ab')₂フラグメントが得られる。F(ab')₂は、抗原結合に対して二価である。F(ab')₂のジスルフィド結合は、Fab'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(scFv)を形成することもできる。

10

【0047】

薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩および塩基性塩である。酸付加塩としては、例えば、HClまたはHBr塩がある。塩基性塩は、例えば、アルカリまたはアルカリ土類、例えば、Na⁺、またはK⁺、またはCa²⁺から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオンN⁺(R1)(R2)(R3)(R4)(式中、R1~R4は互いに独立に：水素、場合により置換されたC1~C6アルキル基、場合により置換されたC2~C6アルケニル基、場合により置換されたC6~C10アリール基、または場合により置換されたC6~C10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。

20

【0048】

薬学的に許容される溶媒和物は、例えば、水和物である。

【0049】

本発明の全範囲および精神から逸脱することなく、本明細書に記載の装置、方法、および/またはシステムの様々な構成要素、ならびに実施形態を修正(追加および/または除去)してもよく、本発明はそのような修正およびあらゆる等価物を包含することを、当業者は理解するだろう。

30

【図 1】

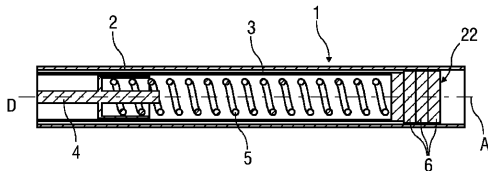


FIG 1

【図 2 A】

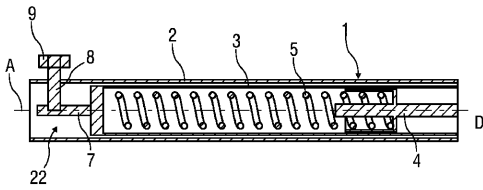


FIG 2A

【図 2 B】

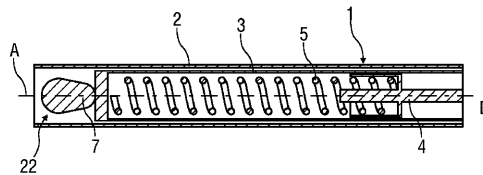


FIG 2B

【図 4】

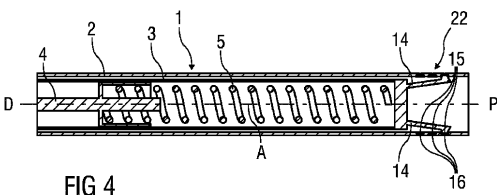


FIG 4

【図 5 A】

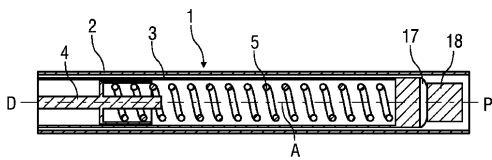


FIG 5A

【図 5 B】

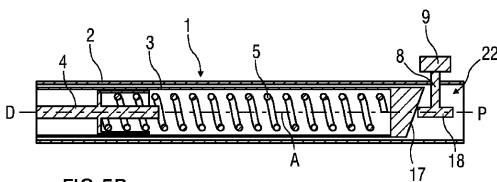


FIG 5B

【図 2 C】

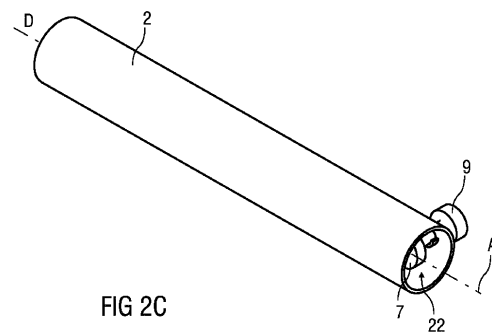


FIG 2C

【図 3】

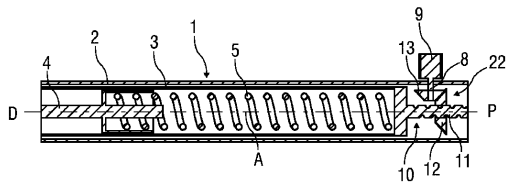


FIG 3

【図 6】

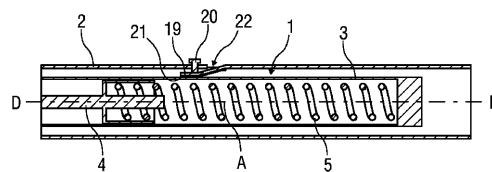


FIG 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/065421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M5/20 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 728 529 A1 (SHL MEDICAL AB [SE]) 6 December 2006 (2006-12-06) abstract claim 1 paragraphs [0069], [0077] figures	1-12
X	EP 2 489 380 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]) 22 August 2012 (2012-08-22) abstract claims figures 1-8	1-12
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 August 2014		02/09/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Türkavci, Levent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/065421

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/017052 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; ENGGAARD CHRISTIAN PETER [DK]; MOELLER CLAUS SCH) 15 February 2007 (2007-02-15) abstract figures -----	1-12
X	WO 2005/018721 A1 (LILLY CO ELI [US]; DERUNTZ OTTO DANIEL [US]; FOCHT KENNETH ALLEN [US];) 3 March 2005 (2005-03-03) abstract figures -----	1-12

International application No

PCT/EP2014/065421

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ウーヴェ・ダスバツハ

ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

Fターム(参考) 4C066 AA10 BB01 CC01 DD13 EE14 FF05 HH02 HH12 QQ92