

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7239603号
(P7239603)

(45)発行日 令和5年3月14日(2023.3.14)

(24)登録日 令和5年3月6日(2023.3.6)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 M 5/315(2006.01) A 6 1 M 5/315 5 1 2
B 2 9 C 69/02 (2006.01) B 2 9 C 69/02

請求項の数 15 (全26頁)

(21)出願番号	特願2020-552125(P2020-552125)	(73)特許権者	504456798
(86)(22)出願日	平成30年12月14日(2018.12.14)		サノフィ
(65)公表番号	特表2021-506542(P2021-506542 A)		SANOFI
(43)公表日	令和3年2月22日(2021.2.22)		フランス国75017パリ・アヴェニ ユ・ドゥ・ラ・グランデ・アルメ46
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/084869	(74)代理人	100127926
(87)国際公開番号	WO2019/121358		弁理士 結田 純次
(87)国際公開日	令和1年6月27日(2019.6.27)	(74)代理人	100140132
審査請求日	令和3年11月30日(2021.11.30)		弁理士 竹林 則幸
(31)優先権主張番号	17306804.0	(72)発明者	パオロ・マンジャガッリ
(32)優先日	平成29年12月18日(2017.12.18)		フランス国75008パリ・リュ・ラ・ ボエティ54・デバルテマン・プレヴェ ・サノフィ
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	審査官	竹下 晋司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2部エラストマープランジャの製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

補助構成部品が埋め込まれたエラストマー容器クロージャ(108、200、440)を製造する方法であって：

第1の温度および第1の長さの時間で、エラストマーを含む第1の材料(401)からエラストマー容器クロージャ(108、200、440)の薬物接触部材(405)を成形することを含み、第1の温度に第1の長さの時間の間曝露することが第1の熱曝露量を定義し；

該方法はさらに、

薬物接触部材(405)の成形後、実効サーマルバジェットが第1の熱曝露量よりも小さい補助構成部品(420)を薬物接触部材(405)に挿入することと；

薬物接触部材(405)および挿入された補助構成部品(420)上に、エラストマーを含む第2の材料を堆積して、エラストマー容器クロージャ(108、200、440)を形成することと、を含み、

ここで、該エラストマー容器クロージャ(108、200、440)を形成することは、補助構成部品(420)をエラストマー容器クロージャ(108、200、440)の内部に封止するために、薬物非接触部材(441)を薬物接触部材(405)の周囲に第2の材料で第2の温度で第2の長さの時間の間オーバーモールドすることを含み、該オーバーモールドすることが、補助構成部品(420)の実効サーマルバジェットよりも小さい第2の熱曝露量を定義する、前記方法。

【請求項 2】

補助構成部品(420)は、成形工程中、第1の材料(401)の第1の温度よりも低い温度への曝露後に動作するように構成されている、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

第2の温度は第1の温度よりも低く、補助構成部品(420)は、オーバーモールド工程中、第2の材料の第2の温度への曝露後に動作するように構成されている、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

補助構成部品(420)は薬物接触部材(405)を成形する第1の温度とは適合しない、請求項3に記載の方法。

10

【請求項 5】

第1の材料(401)はハロブチルを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 6】

第2の材料はシリコンゴムを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 7】

薬物接触部材(405)を成形することは、第1の金型(404)で薬物接触部材(405)を成形することを含み、オーバーモールドすることは、第2の金型(433)で第2の材料を用いて薬物接触部材(405)および補助構成部品(420)の周囲に薬物非接触部材(420)をオーバーモールドすることを含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 8】

オーバーモールドする前に第1の金型(404)から薬物接触部材(405)を取り外すことおよび第2の金型(433)の中に薬物接触部材(405)を配設することを含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

薬物接触部材(405)を成形することは、該薬物接触部材(405)の形状が、オーバーモールドされた薬物非接触部材(420)への薬物接触部材(405)の機械的接着を向上させるように構成された周縁フランジ(415)を含むように、薬物接触部材(405)を圧縮することを含む、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 10】

堆積プロセスは第2の材料のUV硬化プロセスを含む、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 11】

第2の温度は60 から120 の間である、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

請求項1～11のいずれか1項に記載の方法に従って製造される、エラストマー容器クロージャ(108、200、440)。

【請求項 13】

請求項12に記載のエラストマー容器クロージャ(108、200、440)を含む、薬物送達デバイス(100)。

40

【請求項 14】

エラストマー容器クロージャ(108、200、440)によって開口端が封止されている容器(104、390)を含み、該容器は薬剤(60)を含む、請求項13に記載の薬物送達デバイス(100)。

【請求項 15】

薬剤(60)は薬学的に活性な化合物を含む、請求項13に記載の薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本明細書は、プランジャを使用して薬剤を吐出するように構成されている注射デバイスのカートリッジまたはシリンジにおいて使用するための、内部電子構成部品を有するエラストマープランジャの製造に関する。

【背景技術】

【0002】

薬剤の注射による処置を必要とする様々な疾病が存在する。かかる注射は注射デバイスを使用して行うことができ、注射デバイスは医療関係者によってまたは患者自身によってのいずれかで施用される。一例として、1型糖尿病および2型糖尿病は、たとえば1日に1回または数回のインスリン用量の注射によって、患者自身で処置できる。たとえば、注射デバイスとしてプレフィルド型の使い捨てインスリンペンまたは自動注射器を使用できる。別法として、再利用可能なペンまたは自動注射器を使用してもよい。再利用可能なペンまたは自動注射器では、空の薬剤カートリッジを新しいものと交換することが可能である。これらのデバイスの各々は通常、デバイスのカートリッジまたはシリンジから薬剤を駆動するためにエラストマーのプランジャまたは栓を採用しており、プランジャに埋め込まれた1つまたはそれ以上の電子デバイスを含むものもある。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

例示の実装形態は、機能的構成部品が埋め込まれたエラストマー容器クロージャを製造する方法である。方法は、第1の温度および第1の長さの時間で、第1の材料からエラストマー容器クロージャの薬物接触部材を成形することを含み、第1の温度に第1の長さの時間の間曝露することが第1の熱曝露量を定義する。薬物接触部材の成形後、実効サーマルバジェット (operational thermal budget) が第1の熱曝露量よりも小さい補助構成部品を薬物接触部材に挿入し、薬物接触部材および挿入された補助構成部品を第2の材料で第2の温度で第2の長さの時間の間オーバーモールドして、薬物非接触部材を形成し、この薬物非接触部材と薬物接触部材を機械的に連結してエラストマー容器クロージャを形成し、このエラストマー容器クロージャの内部に補助構成部品を封止する。オーバーモールドすることが、補助構成部品の実効サーマルバジェットよりも小さい第2の熱曝露量を定義する。

20

【0004】

いくつかの場合には、補助構成部品は、成形工程中、第1の材料の第1の温度よりも低い温度に対する曝露後に動作するように構成されている。

30

【0005】

いくつかの場合には、第2の温度は第1の温度よりも低く、補助構成部品は、オーバーモールド工程中、第2の材料の第2の温度に対する曝露後に動作するように構成されている。

【0006】

いくつかの場合には、補助構成部品は、薬物接触部材を成形する第1の温度とは適合しない。

【0007】

いくつかの場合には、補助構成部品は、機能的電子構成部品を含む。

40

【0008】

いくつかの場合には、オーバーモールドすることは、第2の材料のUV硬化プロセスを含む。

【0009】

いくつかの場合には、第1の温度は150 から180 の間である。

【0010】

いくつかの場合には、第2の温度は150 から120 の間である。

【0011】

いくつかの場合には、第2の温度は120 未満である。

50

【 0 0 1 2 】

いくつかの場合には、第 2 の温度は 8 0 未満である。

【 0 0 1 3 】

いくつかの場合には、第 2 の温度は 4 5 未満である。

【 0 0 1 4 】

いくつかの場合には、第 1 の材料はハロブチルを含む。

【 0 0 1 5 】

いくつかの場合には、方法は、補助構成部品の挿入の前に、薬物接触部材にフルオロポリマーフィルムを積層することを含む。

【 0 0 1 6 】

いくつかの場合には、第 1 の材料は、：ハロブチル、ポリイソブレン、およびスチレン - ブタジエンを含むグループから選択された、医薬品グレードの熱硬化性物質を含み、薬物接触部材の成形は圧縮成形を含む。

【 0 0 1 7 】

いくつかの場合には、第 1 の材料は熱可塑性エラストマーを含み、薬物接触部材の成形は射出成形を含む。

【 0 0 1 8 】

いくつかの場合には、第 2 の材料はシリコンゴムを含む。

【 0 0 1 9 】

いくつかの場合には、第 2 の材料は、液状シリコンゴムおよび高粘度シリコンゴムの少なくとも一方を含む。

【 0 0 2 0 】

いくつかの場合には、第 1 の材料は気体不透過性である。

【 0 0 2 1 】

いくつかの場合には、方法は、成形された薬物接触部材を、補助構成部品の挿入後にトリミングすることを含む。

【 0 0 2 2 】

いくつかの場合には、方法は、成形された薬物接触部材を、補助構成部品の挿入前にトリミングすることを含む。

【 0 0 2 3 】

いくつかの場合には、エラストマー容器クロージャは、シリンジハウジング、カートリッジハウジング、または薬剤容器に挿入されるように構成されている、プランジャまたはストッパを画成する。

【 0 0 2 4 】

いくつかの場合には、方法は、閉鎖後、エラストマー容器クロージャを、サーマルバジェットが補助構成部品のサーマルバジェット未満である殺菌プロセスで殺菌することを含む。

【 0 0 2 5 】

いくつかの場合には、成形することは薬物接触部材を第 1 の金型で成形することを含み、オーバーモールドすることは薬物接触部材および補助構成部品を第 2 の金型でオーバーモールドすることを含み、方法は、第 1 の金型から薬物接触部材を取り外すことおよび薬物接触部材を第 2 の金型の中へと配設することを含む。

【 0 0 2 6 】

いくつかの場合には、補助構成部品は、第 1 の金型から薬物接触部材を取り外す前に、薬物接触部材に挿入される。

【 0 0 2 7 】

いくつかの場合には、補助構成部品は、第 2 の型の中に薬物接触部材が配設された後で、薬物接触部材に挿入される。

【 0 0 2 8 】

いくつかの場合には、補助構成部品はバッテリーを含む。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 9 】

いくつかの場合には、薬物接触部材は、補助構成部品を受け入れるためのレセプタクルを画成する。

【 0 0 3 0 】

いくつかの場合には、薬物接触部材は、オーバーモールドされた薬物非接触部材内へと延びるように構成されている突出部を画成し、これにより、突出部の周囲での薬物非接触部材のオーバーモールド後に、薬物接触部材と薬物非接触部材との間の機械的接着が向上するようになっている。

【 0 0 3 1 】

いくつかの場合には、突出部は以下、すなわち：ねじ山、フランジ、およびエンボス部のうちの1つまたはそれ以上を画成する。

10

【 0 0 3 2 】

いくつかの場合にはフランジは、オーバーモールドされた薬物非接触部材への薬物接触部材の機械的接着を向上させるように構成されている。

【 0 0 3 3 】

本開示の別の例は、第1の温度および第1の長さの時間で、第1の材料からエラストマー容器クロージャの薬物接触部材を成形することを含み、第1の温度に第1の長さの時間の間曝露することが第1の熱曝露量を定義する。薬物接触部材の成形後、実効サーマルバジェットが第1の熱曝露量よりも小さい補助構成部品を薬物接触部材に挿入し、薬物接触部材および挿入された補助構成部品を第2の材料で第2の温度で第2の長さの時間の間オーバーモールドして、薬物非接触部材を形成し、この薬物非接触部材と薬物接触部材を機械的に連結してエラストマー容器クロージャを形成し、このエラストマー容器クロージャの内部に補助構成部品を封止する。オーバーモールドすることが、補助構成部品の実効サーマルバジェットよりも小さい第2の熱曝露量を定義する。

20

【 0 0 3 4 】

さらに別の例は、本明細書に記載する方法に従って製造されたエラストマー容器クロージャを含む、薬物送達デバイスである。

【 0 0 3 5 】

いくつかの場合には、薬物送達デバイスは、エラストマー容器クロージャによって封止される開口端を有する容器を含み、この容器は薬剤を含む。

30

【 0 0 3 6 】

いくつかの場合には、薬剤は、薬学的に活性な化合物を含む。

【 0 0 3 7 】

一般に、本明細書に記載する例は、機能的構成部品が埋め込まれた、医薬用のエラストマークロージャ構成部品の製造技法に関する。本明細書に記載する技法および関連構成部品は、純粋な閉じ込めを超えた機能をもたらす構成部品が埋め込まれた、容器クロージャ構成部品（すなわち、認可医薬用ゴムを備えたプランジャ）の製造の効果的な様式を構成する。いくつかの場合には、埋め込まれる構成部品は、検知およびモニタ用の能動電子構成部品、または、デバイスの動作および/もしくはデバイスからの薬剤の投与を追跡もしくはトレースするための受動構成部品である。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 8 】

【 図 1 】 注射デバイスの分解図である。

【 図 2 A 】 注射デバイス内に配設されるように構成されているプランジャの断面図であり、プランジャは薬物接触部材と薬物非接触部材とを有し、薬物非接触部材には電子デバイスが埋め込まれている。

【 図 2 B 】 図 2 A のプランジャの上面図である。

【 図 3 A 】 注射デバイス内に配設されるように構成されているプランジャの断面図であり、プランジャは薬物接触部材と薬物非接触部材とを有し、薬物非接触部材には電子デバイスが埋め込まれている。

50

【図 3 B】図 3 A のプランジャの上面図である。

【図 3 C】カートリッジ内に配設されている図 3 A および 3 B のプランジャの断面図である。

【図 4 A】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 B】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 C】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 D】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 E】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 F】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 G】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 H】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 4 I】電子機器が埋め込まれた 2 部プランジャを製造する技法の図である。

【図 5】2 つの異なる材料を使用する、補助構成部品が埋め込まれたプランジャを成形する 2 部プロセスのフローチャートである。

【図 6 A】プランジャによって駆動される前に取り外し可能なインサートを含む、図 7 A のプランジャの断面図である。

【図 6 B】プランジャによってカートリッジ内へと駆動されている間のまたは後の検知動作中の、図 7 B のプランジャの断面図である。

【図 7】カートリッジ内に配設されワイヤレスシステムによって給電されるプランジャの断面図である。

【図 8 A】カートリッジ内に配設され圧電システムによって給電されるプランジャの断面図である。

【図 8 B】カートリッジ内に配設され圧電システムによって給電されるプランジャの断面図である。

【図 9 A】カートリッジ内に配設され熱電システムによって給電されるプランジャの断面図である。

【図 9 B】カートリッジ内に配設され熱電システムによって給電されるプランジャの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

カートリッジベースの注射および医療シリンジのシステムは、それらがデバイスの交換可能な部分（たとえばカートリッジストッパまたはカートリッジハウジング）に、カートリッジプランジャの成形プロセスの加熱で無損傷のままであることができない可能性のある電子機器を含むと、製造が難しい場合がある。一部の例では、カートリッジプランジャ（たとえばストッパまたは栓）を 2 工程のプロセスを用いて製造することができ、この場合、いくつかの補助電子構成部品を薬物接触部材へと挿入する前にプランジャの薬物接触部材が成形され、その後で、薬物接触部材および補助構成部品の周囲の第 2 の成形によって、プランジャが完成する。たとえば、プランジャの薬物接触部材の第 1 の成形プロセスは、薬物をカートリッジの内部に封止するのに適した第 1 の材料を使用して、ただし完成したストッパに含まれることになる補助電子構成部品の組を損傷または破壊し得る熱曝露量（すなわち、成形中の温度に対する第 1 の材料の曝露の長さ）で行われる。次に、薬物接触部材の成形が完成した後で、補助電子構成部品が薬物接触部材に挿入され、第 2 の材料を使用して 2 つの部材の第 2 のオーバーモールドが行われ、この結果プランジャの薬物非接触部材が形成される。第 2 の材料は、補助電子構成部品が無損傷のままであることができる熱曝露量で、補助電子構成部品の最大温度限界未満の温度で行うことによって、または、補助電子構成部品をその最大温度限界を超える温度に、ただし補助電子構成部品をそのサーマルバジェット（すなわち温度および時間の関数）未満に維持するのに十分な時間だけ曝露することによって、補助電子構成部品を覆うようにオーバーモールドされる。

【0040】

またいくつかの場合には、プランジャの薬物接触部材またはストッパは、柔軟なオリ

10

20

30

40

50

グ封止具でカートリッジ壁に対して封止されるように構築されており、したがって、薬物非接触部材の第2の材料がカートリッジの内部の殺菌済みの液体に接触することはない。このようにして、プランジャの薬物接触部材はカートリッジを封止し、プランジャの薬物非接触部材は、プランジャをカートリッジ内へと駆動するためのプランジャロッドを受けることができる。

【0041】

一般に、本明細書に記載する例は、機能的構成部品が埋め込まれた、医薬用のエラストマークローージャ構成部品の製造技法に関する。本明細書に記載する技法および関連構成部品は、純粋な閉じ込めに留まらない機能をもたらし構成部品が埋め込まれた、容器クローージャ構成部品（すなわち、認可された医薬用ゴムを有するプランジャ）の製造の、効果的な様式を構成する。いくつかの場合には、埋め込まれる構成部品は、検知およびモニタ用の能動電子構成部品、または、デバイスの動作および/もしくはデバイスからの薬剤の投与を追跡もしくはトレースするための受動構成部品である。

10

【0042】

従来の大体積のゴム製医薬用クローージャは、熱硬化性エラストマーの単一材料圧縮成形、または熱可塑性もしくは熱硬化性のエラストマーの射出成形を用いて製造される。多くの場合、これらのプロセスと関連するサーマルバジェット（すなわち熱曝露量）は、プランジャの追加の機能を有効にするためにプランジャに埋め込み可能な補助構成部品には適合しない。

【0043】

本明細書に記載する2工程の製造プロセスの例では、補助構成部品がプランジャの薬物接触部材の成形プロセスへの曝露で無損傷のままであることができない場合、補助構成部品を容器プランジャ内に埋め込むことが可能になる。

20

【0044】

図1は注射デバイス100の分解図である。注射デバイス100はハウジング110とその中にあるカートリッジ114とを含み、カートリッジ114はニードルアセンブリ115を固着可能なカートリッジハウジング104を有する。ニードルアセンブリ115の針109は内側針キャップ116および外側針キャップ117によって保護されており、次に外側針キャップ117をキャップ118で覆うことができる。注射デバイス100から吐出されることになる薬剤または薬物用量は、投与量ノブ112を回すことによって選択され、選択された用量が、投与量窓またはディスプレイ113を介して、たとえばいわゆる国際単位（IU）の倍数で表示され、ここでたとえば、1IUは、約45.5マイクログラム（1/22mg）の純粋な結晶性インスリンの生物学的等量である。投与量窓またはディスプレイ113内に表示される選択された用量の例は、たとえば、図1に示すように、30IUであり得る。選択された用量は、別の様式で、たとえば電子ディスプレイによって、同様に良好に表示することもできる。投与量窓113は、注射デバイスの、そこを通してまたはその表面上に選択された投与量が見えるようになっているセクションに関連している。

30

【0045】

以下でさらに記載するように、注射デバイス100は1つまたはそれ以上の補助電子構成部品122、124を含むことができ、これらのうちのいくつかは、たとえば、プランジャ108内に含めることができる。

40

【0046】

投与量ノブ112を回すことにより、使用者に音響的フィードバックを提供するための、機械的なカチツという音が生じる。投与量ディスプレイ113に表示される数字は、ハウジング110内に含まれておりカートリッジ114内のピストンと機械的に相互作用する、スリーブ上にプリントされている。針115が患者の皮膚部分に刺され、次いで注射ボタン111が押されると、投与量窓113内に表示された薬物用量（たとえばインスリン）が注射デバイス100から吐出されることになる。注射中、プランジャアームの輪郭として示されている駆動機構106は、ストッパ（本明細書では入れ換え可能にプランジャ

50

とも呼ばれる) 108 をカートリッジ(たとえばカートリッジ 114) 内へと駆動する。注射ボタン 111 が押された後で注射デバイス 100 の針 115 がある時間の間皮膚部分内に留まるとき、高いパーセンテージの用量が患者の体内に実際に注射される。インスリン用量の吐出もまた、機械的なカチツという音を生じさせるが、これは投与量ノブ 112 を使用するとき生じる音とは異なっている。

【0047】

注射デバイス 100 は、インスリン容器 114 が空になるかまたは注射デバイス 100 の使用期限(例えば最初の使用から 28 日)に達するまでのいずれかで、いくつかの注射プロセスのために使用することができる。

【0048】

またさらに、注射デバイス 100 を最初に使用する前に、インスリンカートリッジ 114 および針 109 から空気を除去するために、たとえば、2 単位のインスリンを選択し、注射デバイス 100 を針 109 を上向きにして保持している間に注射ボタン 111 を押すことによって、いわゆる「プライミングショット(prime shot)」を行うことが有用である場合がある。

【0049】

簡潔に提示するために、以下では、吐出される用量は注射される用量と実質的に一致しており、このため、たとえば、次に注射されることになる用量を提案するとき、この用量は、注射デバイスが吐出しなければならぬ用量と等しくなると仮定するが、これは例示である。これに関わらず、吐出される用量と注射される用量との間の差(例えば損失)を、当然ながら考慮に入れることができる。

【0050】

図 2A は、注射デバイス(たとえば注射デバイス 100) 内に配設されるように構成されているプランジャ 200 の実装形態の断面図であり、プランジャ 200 は薬物接触部材 202 と薬物非接触部材 204 とを有し、薬物非接触部材 204 には電子デバイスが埋め込まれている。いくつかの場合には、電子デバイスは薬物非接触部材 204 によってプランジャ 200 内に封止されている。図 2A は、薬物接触部材 202 と電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c を含む薬物非接触部材 204 とを含むプランジャ 200 を示しており、これらの電子デバイスはいくつかの場合には、薬物接触部材 202 の成形後のオーバーモールドプロセス中に、薬物非接触部材 204 の材料によって薬物非接触部材 204 に対して封止される。この実装形態では、薬物非接触部材 204 は、製造中の電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c の挿入後に、薬物接触部材 202 の周囲にオーバーモールドされるように構成されている。いくつかの場合には、薬物接触部材 202 は第 1 の成形工程を使用して製造され、電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c は第 1 の成形工程の後で薬物接触部材 202 に挿入される。次に、第 2 の成形工程では、薬物非接触部材 204 が薬物接触部材 202 に当接するように成形されて、電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c がプランジャ 200 内へと封止される。薬物接触部材 202 および薬物非接触部材 204 は共に、埋め込まれた電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c をプランジャ 200 内へと封止する。いくつかの場合には、電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c は、薬物非接触部材 204 の第 2 の成形の前に、薬物接触部材 202 によって所定位置に保持される(たとえばキャビティに挿入される)。いくつかの場合には、薬物接触部材 202 は、薬物接触部材 202 がカートリッジ 114 に挿入されているときにカートリッジ 104 の内側表面との封止接触面を提供するように構成されている、封止要素 208(たとえば Oリング)を含む。いくつかの場合には、封止要素 208 は、封止突出部として薬物接触部材 202 に組み込まれる。

【0051】

薬物接触部材 202 および薬物非接触部材 204 用に選択される材料は、それらの硬度、弾性、およびそれらの耐熱特性または絶縁特性に基づいて選択される。いくつかの場合には、薬物非接触部材は、埋め込まれ電子デバイス 206 a、206 b、および 206 c の最高曝露温度未満の温度で成形できるように選ばれた材料、または、埋め込まれた電子

10

20

30

40

50

デバイス206a、206b、および206cを電子デバイス206a、206b、および206cの最低サーマルバジェット未満に維持できる温度および時間で成形できる材料から、構築される。いくつかの実装形態では、薬物接触部材202および薬物非接触部材204は、様々な弾性特性を有するポリマー材料から作られる。いくつかの実装形態では、耐熱性を高めるために、薬物非接触部材204にまたは薬物接触部材202に、たとえばポリテトラフルオロエチレン(PTFE)コーティングなどの、耐熱コーティングを適用することもできる。いくつかの場合には、薬物接触部材202は、薬剤と接触している表面203において薬剤と適合するように選択される材料、たとえばPP、PE、COC、COP、PTFE、またはブチルゴムから作られる。

【0052】

埋め込まれた電子デバイス206a、206b、および206cは、たとえば、センサ、エネルギー源、マイクロコントローラ、およびワイヤレストランシーバを含み得る。センサは、いくつかの場合には、たとえば圧電デバイス、音響センサ、または電磁センサなどの、センサ/送信器デバイスであってもよい。センサ/送信機は、プランジャ200を介してたとえば超音波、音声、光、または他の信号などの信号を送信すること、および、場合によってはカートリッジ114内でのプランジャ200の位置またはシリンジの注射が行われたかどうかを判定するために使用できる、応答を測定することができる。いくつかの場合には、センサが受信した応答は、応答を受信しカートリッジ114の状態を計算することのできる、コントローラ(たとえば埋め込まれまたは外部のマイクロコントローラ)に提供される。カートリッジ114の状態は、いくつかの場合には、カートリッジ114内の薬剤の充填レベル、またはプランジャ200の位置に対応し得る。いくつかの場合には、カートリッジ114の状態によって、注射された薬剤の用量の測定が可能になる。

【0053】

いくつかの場合には、エネルギー源は任意の環境発電技術によるバッテリーであり、これにはコンデンサまたはソーラソースを搭載してもよい。ワイヤレストランシーバは、外部の電子デバイスと、ならびにセンサおよびエネルギー源と、通信することができる。コントローラであり得る外部の電子デバイスは、センサから受信したデータを外部のデータベースに通信することができる。ワイヤレストランシーバは、たとえばBluetooth(登録商標)、NFC、または無線周波数を含む、任意の知られているワイヤレス通信技法を用いて通信することができる。

【0054】

図2Bは図2Aのプランジャ200の上面図である。薬物接触部材202は薬物非接触部材204をかこっており、カートリッジ114内へとプランジャ200が導入されるとカートリッジ114との封止接触面を形成する、封止要素208と接合している。封止接触面は、注射デバイスによって送達される薬剤の無菌状態を維持するために必要な、カートリッジ114における無菌バリアの少なくとも一部を形成し得る。

【0055】

図3Aは、注射デバイス100内に配設されるように構成されているプランジャ300の断面図であり、プランジャ300は、薬物接触部材302と、電子デバイス306a、306b、306cが埋め込まれている薬物非接触部材304と、を有する。いくつかの場合には、薬物接触部材302および薬物非接触部材304は、薬物非接触部材のオーバーモールド後には実質的に分離不可能である。たとえば、薬物非接触部材304は、薬物接触部材302の突出部の周囲に成形することができるか、または、薬物非接触部材304と薬物接触部材302が1つに接着されるように接着剤を使用して固着することができる。薬物非接触部材304は、埋め込まれ電子デバイス306a、306b、および306cを含む。一実装形態では、第1の材料から薬物接触部材302を成形した後で、電子デバイス306a、306b、および306cが薬物接触部材302に挿入され、電子デバイス306a、306b、および306cの周囲に第2の材料が成形されて、薬物非接触部材304が形成される。別の実装形態では、第2の材料が、固化して薬物非接触部材304を形成する前の未硬化の柔らかい状態にある間に、電子デバイス306a、306

10

20

30

40

50

b、306cを、第2の材料内へと導入することができる。組み込まれた封止要素308は、カートリッジ114内へとプランジャ300が挿入されると、カートリッジ114との封止接触面を提供するように構成されている。

【0056】

薬物接触部材302および薬物非接触部材304、ならびに薬物非接触部材に埋め込み可能な様々な電子デバイスが製作される、様々な材料は、図2Aに関連して上記されている。さらに、薬物接触部材302の材料は医療グレードのものであってもよく、プランジャの薬物接触部材302は薬剤と接触するように構成されている。

【0057】

図3Bは図3Aのプランジャの上面図である。薬物接触部材302は薬物非接触部材304をかこっており、カートリッジ114内へとプランジャ300が導入されるとカートリッジ114との封止接触面を形成する、組み込まれた封止要素308を含む。封止接触面は、注射デバイス100によって送達される薬剤の無菌状態を維持するために必要な、カートリッジ114における無菌バリアの少なくとも一部を形成し得る。

10

【0058】

図3Cは、カートリッジ390内に配設されているプランジャの断面図である。示されているプランジャの様々な構成は、図3Aおよび3Bを参照して上記されている。プランジャ300は既出の図の任意のプランジャと交換することができ、それらは以下でプランジャ300に関して記載するのとほとんど同じ様式でカートリッジ390と接することになる。カートリッジ390はハウジング392を含み、ハウジング392は、カートリッジ390の開口端を封止するためのプランジャ300の封止要素308と接触する。いくつかの場合には、カートリッジ600のキャップ394とプランジャ300の薬物接触部材302の間の空間内に、薬剤（たとえば医療用流体または薬物）が配設されている。いくつかの場合には、埋め込まれた電子機器306a、306b、および306cは、カートリッジ390内でのプランジャ300の位置を検知するための信号を送信および受信するように構成されている、センサを含む。

20

【0059】

センサ310は、たとえば圧電デバイスなどの、センサ/送信器デバイスであってもよい。センサ/送信機は、プランジャ300を介して検知信号、たとえば超音波、音響、光、または他の信号などを送信し、応答を測定することができる。センサが受信した応答は、応答を受信しカートリッジ390の状態を計算することのできる、コントローラ（たとえば埋め込まれまたは外部のマイクロコントローラ）に提供することができる。カートリッジ390の状態は、たとえば、カートリッジ390内の薬剤の充填レベル、またはプランジャ300の位置に対応し得る。カートリッジの状態によって、注射された薬剤の用量の測定が可能になり得る。

30

【0060】

図2A、2B、3A、3B、および3Cのプランジャは、たとえば、薬物非接触部材のオーバーモールド後に加熱殺菌プロセスを用いることによって、殺菌することができる。例示的な熱安定化プロセスでは、補助電子構成部品を含む完成したプランジャは、摂氏約80から120度の温度で約20から30分間殺菌される。

40

【0061】

図4A～図4Iは、電子機器が埋め込まれた2部プランジャを製造する技法の図である。図4Aは、成形できる状態の構成部品形状にある材料の混合および押し出し後のゴム材料401を示す。いくつかの場合には、ゴム材料401は、ハロブチル、ポリイソブレン、およびスチレン-ブタジエンなどの、医薬品グレードの熱硬化性物質を含む。図4Bは、たとえばフィルム積層プロセスを使用して、ゴム材料401の片面にフルオロポリマーフィルム402を適用した後の、ゴム材料401を示す。このフィルムの目的は、プランジャから薬物製剤へと望まれない無機物および有機物が浸出しないようにするバリアを提供することである。

【0062】

50

図 4 C は上側金型 4 0 3 と下側金型 4 0 4 とを含む圧縮成形装置を示し、積層されたゴム材料 4 0 1 が上側および下側金型 4 0 3、4 0 4 の間に位置している。動作中、上側金型 4 0 3 および下側金型 4 0 4 は、図 4 D に第 1 の成形プロセスとして示すように、積層されたゴム材料 4 0 1 を、所望の形状のプランジャの薬物接触部材 4 0 5 へと圧縮する。第 1 の成形プロセスは、材料に転移される合計エネルギー。またはより単純には、第 1 の金型の材料の温度を時間で積分したものとして定義されるゴム材料 4 0 1 の熱曝露量を必要とする。

【 0 0 6 3 】

図 4 E は、第 1 の成形工程語の完成した薬物接触部材 4 0 5 を示す。薬物接触部材 4 0 5 は、以下に記載するように、内部キャビティ 4 1 1 を形成している突出部 4 1 4 と、オーバーモールドされた部材への薬物接触部材 4 0 5 の機械的接着を向上させるように構成された周縁フランジ 4 1 5 と、を含む。薬物接触部材 4 0 5 はまた、薬剤カートリッジの内部に面するように構成されている底面と、挿入時に薬剤カートリッジの内側表面と封止接触するように構成されている 2 つの周縁封止縁部 4 1 2 と、を画成する。いくつかの場合には、突出部 4 1 4 は、キャビティ 4 1 1 内での補助構成部品の位置決めを可能にする幾何構成を含む。いくつかの場合には、突出部 4 1 4 は、突出部 4 1 4 を覆って成形される部材の機械的安定性を高める幾何構成を含む。

【 0 0 6 4 】

図 4 F は、薬物接触部材 4 0 5 のキャビティ 4 1 1 に挿入中の補助構成部品 4 2 0 の図である。図 4 G は、上側金型 4 3 3 および下側金型 4 0 4 を含む射出金型の中に設置されている、薬物接触部材 4 0 5 および補助構成部品 4 2 0 を示す。いくつかの場合には、下側金型 4 0 4 第 1 の圧縮成形工程と同じ下側金型 4 0 4 であり、他の場合には、下側は第 1 の圧縮成形工程の下側金型 4 0 4 と同一であるが、薬物接触部材 4 0 5 が第 1 の下側金型 4 0 4 から取り外され、射出成形機の新しい下側金型の中に設置されている。図 4 G は、射出金型 4 0 4、4 3 3 のキャビティ 4 3 5 内に材料が射出される直前の、射出金型 4 0 4、4 3 3 内の薬物接触部材 4 0 5 を示す。いくつかの場合には、射出材料はシリコンゴムであり、たとえば液状シリコンゴムまたは高粘度シリコンゴムであり得る。図 4 I は、プランジャ 4 4 0 の下半分を画成する薬物接触部材 4 0 5 を含み、射出成形された薬物非接触部材 4 4 1 が補助構成部品 4 2 0 を包囲しプランジャ 4 4 0 の完成した上半分を画成する、完成したプランジャ 4 4 0 を示す。補助構成部品 4 2 0 は、プランジャ 4 4 0 内で薬物接触部材 4 0 5 と薬物非接触部材 4 4 1 の間に封止される。薬物非接触部材は、プランジャ 4 4 0 をカートリッジ内へと駆動するためのプランジャロッドの頭部が接触するように構成されている、頂面 4 4 4 を含む。薬物非接触部材 4 4 1 はまた、プランジャ 4 4 0 の第 3 の封止縁部を形成する、外側周縁封止縁部 4 4 2 も含む。

【 0 0 6 5 】

動作中、補助構成部品 4 2 0 のサーマルバジェットは、図 4 D の第 1 の圧縮成形工程の熱曝露量より低くてもよい。いくつかの場合には、圧縮成形工程中、薬物接触部材 4 0 5 の硬化温度は、150 から 180 の間である。いくつかの場合には、補助構成部品は 150 未満の最大熱曝露温度限界を有する。いくつかの場合には、図 4 H の射出成形は、150 から 120 の間で射出材料を硬化することを含む。いくつかの場合には、射出材料の硬化温度は 120 未満である。いくつかの場合には、射出材料は 80 未満である。いくつかの場合には、射出材料は 45 未満である。いくつかの場合には、UV 曝露を使用して射出材料を硬化させることができる。

【 0 0 6 6 】

いくつかの場合には、補助構成部品 4 2 0 の最高熱曝露限界は、圧縮成形中のゴム材料 4 0 1 の温度と射出成形中の射出材料の温度の間である。いくつかの場合には、補助構成部品 4 2 0 のサーマルバジェットが、変質が懸念されるようになるまでに補助構成部品 4 2 0 に転移可能な最高熱エネルギーを定義する。いくつかの場合には、射出材料の温度は、補助構成部品 4 2 0 の最高熱曝露温度よりも高いが、射出成形プロセスの全体的な熱曝露量は、補助構成部品 4 2 0 のサーマルバジェットよりも小さい。すなわち、注射材料の

10

20

30

40

50

温度は補助構成部品 4 2 0 の最高温度閾値よりも高いが、射出成形プロセス中に補助構成部品 4 2 0 に転移される合計熱エネルギーは、補助構成部品 4 2 0 のサーマルバジェットよりも小さい。したがって、補助構成部品は決してその最大熱曝露温度には達しないか、または、これが最大熱曝露温度に達する場合には、補助構成部品 4 2 0 の温度が、補助構成部品 4 2 0 の機能が熱による変質の影響を受けるのに十分な長さを超えて、最高温度よりも高い状態に留まることはない。

【 0 0 6 7 】

いくつかの場合には、薬物接触部材 4 0 5 の内部キャビティ 4 1 1 は、薬物接触部材 4 0 5 を包囲する部分を形成することなく、内部キャビティ 4 1 1 内に薬物非接触部材 4 4 1 を形成できるようなサイズとなっている。この場合、内部キャビティ 4 1 1 は補助電子機器 4 2 0 を完全に受け入れるようなサイズとなっており、第 2 の材料は内部キャビティ 4 1 1 内に補助電子機器 4 2 0 を完全に包囲するように充填され、この結果、補助電子機器 4 2 0 が薬物接触部材 4 0 5 内に封止され、上側金型 4 3 3 の代わりに内部キャビティ 4 1 1 を第 2 の材料用の型として使用して、内部キャビティ 4 1 1 の内部に薬物非接触部材 4 4 1 が形成される。いくつかの場合には、薬物非接触部材 4 4 1 を形成することは、金型不使用のプロセスにおいて、第 2 の材料を薬物接触部材 4 0 5 の表面、中、または周囲に設置する堆積プロセスを含む。

10

【 0 0 6 8 】

図 5 は、2 つの異なる材料を使用する、補助構成部品が埋め込まれたプランジャを成形する 2 部プロセスのフローチャートである。複数工程の製造プロセス 5 0 0 は、容器クロージャ（すなわちプランジャ）の薬物接触部材を、第 1 の材料で、第 1 の熱曝露量を定義する第 1 の温度およびある時間の長さで、成形すること 5 1 0 を含む。このことは、検証済みの薬物接触材料（すなわちハロブチル）を、場合によってはフルオロポリマーフィルムの積層と共におよび従来の大体積圧縮成形技法と共に使用して、行うことができる。次に、成形された薬物接触部材に補助構成部品を挿入する 5 2 0。いくつかの場合には、このことは高速ピックアンドプレース技術を用いて行われ、挿入すること 5 2 0 は、薬物接触部材をトリミングする前または後に行うことができる。補助構成部品の挿入後に、容器クロージャの薬物非接触部材を形成するために、第 2 の材料で、補助構成部品のサーマルバジェット未満の第 2 の熱曝露量を定義する第 2 の温度およびある時間の長さで、薬物接触部材および補助構成部品をオーバーモールドする 5 3 0。いくつかの場合には、第 2 の材料は、補助構成部品のサーマルバジェットと適合する医療グレードの材料、たとえば液状シリコンゴムである。さらに、以下で図 7 ~ 9 B を参照してより詳細に説明するように、第 2 の材料は、補助構成部品の任意の期待される機能と適合可能であるべきである。次に、完成したプランジャ（すなわち、補助構成部品を内部に埋め込んで一緒に成形された薬物接触部材および薬物非接触部材）は、場合によっては洗浄およびシリコン処理を含む、通常の閉鎖部材の処理を受ける 5 4 0。最後に、埋め込まれた補助構成部品を、完成したプランジャに埋め込まれるとき補助構成部品のサーマルバジェット未満の熱曝露量に暴露する技法を用いて、完成したプランジャ（すなわち容器クロージャ）を殺菌する 5 5 0。いくつかの場合には、殺菌プロセス 5 5 0 は、蒸気、エチレンオキシド（E t O）、窒素酸化物 N O x、電子ビーム、または当技術分野で知られている類似のプロセスを含む。いくつかの場合には、完成したプランジャに埋め込まれた補助構成部品のサーマルバジェットはオーバーモールド 5 3 0 中の補助構成部品のサーマルバジェットよりも高いが、その理由は、完成したプランジャが、短時間の殺菌プロセスに対してある程度の断熱を提供し得るからである。

20

30

40

【 0 0 6 9 】

図 6 A は、カートリッジ 6 0 1 内に配設されているプランジャ 4 4 0、および薬物接触部材 6 0 5 と薬物非接触部材 4 4 1 の間でプランジャ 4 4 0 に埋め込まれている補助電子構成部品 4 2 0 の断面図である。いくつかの場合には、プランジャ 4 4 0 はエラストマー容器クロージャである。プランジャ 4 4 0 はカートリッジ 6 0 1 の内部に示されており、プランジャ 4 4 0 の複数の封止縁部 4 1 2、4 4 2 が、薬物接触部材 4 0 5 の底面 4 1 3

50

の周囲に、カートリッジ 6 0 1 内に薬剤 6 0 を含めるための封止部を形成している。いくつかの場合には、補助電子構成部品（または電子アセンブリ）4 2 0 は、以下、すなわち：センサ、電力源（たとえばバッテリー）、コントローラ、ワイヤレス通信モジュール（たとえば IEEE 8 0 2 . 1 5、NFC、RF、IrDA）、音響モジュール、メモリ、オン - オフスイッチ、感温素子、または圧力センサのうちの 1 つまたはそれ以上を含む。いくつかの場合には、補助電子構成部品 4 2 0 は、プランジャの薬物非接触部材 4 4 1 に対する任意の適当な衝撃によって（たとえばプランジャロッド 6 6 0 からの力 6 9 8 によって）補助電子構成部品 4 2 0 をトリガするように構成されている、オン - オフスイッチを含む。

【 0 0 7 0 】

図 6 A は、プランジャロッド 6 6 0 によってカートリッジ 6 0 1 内へと駆動される前の、プランジャ 4 4 0 を示す。プランジャロッド 6 6 0（たとえばプランジャロッドおよびプランジャ 4 4 0 と接触するように構成されている頭部）は、いくつかの場合には、カートリッジ 6 0 1 を有する（図 1 に示すような）注射器のアクチュエータもしくは駆動機構によって駆動されるか、または、カートリッジ 6 0 1 がシリンジハウジングであるシリンジの、プランジャロッドである。動作中、プランジャロッド 6 6 0 は、（矢印 6 9 8 で示すように）薬物非接触部材 4 4 1 を押すように駆動され、このことによりプランジャの薬物接触部材 6 0 5 に力を加えて、プランジャ 4 4 0 をカートリッジ 6 0 1 内へと移動させ、この結果、カートリッジ 6 0 1 から薬剤 6 0 の一部が駆動される。

【 0 0 7 1 】

図 6 B は、プランジャロッド 6 6 0 によってカートリッジ 6 0 1 内へと駆動されている間のまたは後の検知動作中の、図 6 A のプランジャ 4 4 0 の断面図である。図 6 B は、プランジャ 4 4 0 の薬物非接触部材 4 4 1 に接触しており、プランジャ 4 4 0 をカートリッジ 6 0 1 内へと（矢印 6 9 9 で示すように）駆動している、プランジャロッド 6 6 0 を示す。動作中、補助電子構成部品 4 2 0 は検知信号 6 7 0 を発出することができ、これはいくつかの場合には、カートリッジ 6 0 1 内でのプランジャ 4 4 0 の位置に応答したものであり、これにより、補助電子構成部品 4 2 0 がプランジャ 4 4 0 の動きの信号インジケーションを生成することが可能になる。

【 0 0 7 2 】

いくつかの実施形態は、プレフィルド型の単一または二重チャンバのシリンジなどの使い捨ての薬剤注射器の内部に、補助電子構成部品を有するプランジャを含む。補助構成部品をカートリッジのプランジャに組み込むための上記した例は、カートリッジにおける使用から使い捨てのプレフィルド型シリンジまで拡張できる。さらに、いくつかの場合には、二重チャンバのシリンジまたはカートリッジにおいて、デバイスの状態（たとえば、検知信号に基づいて「混合前」、「混合溶液準備完了」、または「注射完了」）を検知および/または測定するために、本明細書に記載する態様が、中間プランジャ内に配設されている。

【 0 0 7 3 】

以下に記載するのは、標準的なバッテリーの代替を提供するためにまたはバッテリーの補完として環境発電を使用して、カートリッジシステム（たとえば本明細書に記載するもの）の電子回路構成にエネルギーを提供するための、デバイスおよび技法である。

【 0 0 7 4 】

上で開示したシステムの態様により、取り付けられ埋め込まれた電子構成部品（たとえば RFID、センサ）を介して、医療用注射器に「スマートな」技術を採用して、注射器デバイスの（たとえばペン型注射器の）カートリッジに、特定の機能を付与することが可能になる。電子機器をカートリッジのプランジャに組み込む場合、1 つまたはそれ以上の構成部品（たとえば注射器またはカートリッジのある特性を測定するためのセンサ）が作動する場合があります、典型的にはバッテリーであり得る、エネルギー源を必要とする場合がある。別法としては、下記のように、バッテリーの代替として異なる環境発電の手段を使用することである。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 5 】

図 7 は、カートリッジ 7 0 0 内に配設されワイヤレスシステム 7 8 0 によって給電される、プランジャ 7 4 0 の断面図である。環境発電システムの一例が図 7 に示されている。図 7 は、カートリッジ 7 0 0 のハウジング 7 0 1 内に配設されているプランジャ 7 4 0 を含む、カートリッジ 7 0 0 を示す。プランジャ 7 4 0 は、ハウジング 7 0 1 内の薬剤 7 1 1 を封止する薬物接触部材 7 0 5 を含む。プランジャ 7 4 0 はまた、補助電子構成部品 7 7 1、7 7 8、7 7 9 をプランジャ 7 4 0 内へと封止する、薬物非接触部材 7 4 1 も含む。補助電子構成部品 7 7 1、7 7 8、7 7 9 は、検知デバイス (S) 7 7 9 と、ワイヤレスデバイス (W L) 7 7 8 と、容量性デバイス (C E) 7 7 1 と、を含む。

【 0 0 7 6 】

動作中、検知デバイス 7 7 9 は、ハウジング 7 0 1 内でのプランジャ 7 4 0 の位置を検知するように構成されており、ワイヤレスデバイス 7 7 8 は、センサデバイス 7 7 9 からの情報を通信するために、外部の電子デバイス (図示せず) と通信するように構成されている。容量性デバイス 7 7 1 は、カートリッジ 7 0 0 の近傍に位置付けられたワイヤレス信号 7 8 1 によるワイヤレス電磁誘導充電によって、検知デバイス 7 7 9 およびワイヤレスデバイス 7 7 8 に電力を提供するように構成されている。いくつかの場合には、容量性デバイス 7 7 1 は、カートリッジ 7 0 0 中の検知デバイス 7 7 9 を用いた測定を開始および実行するのにならびにワイヤレスデバイス 7 7 8 を使用して結果を返信するのに十分なエネルギーを提供するために、電力を、たとえばワイヤレスシステム 7 8 0 (たとえばスマートフォン) から近距離通信プロトコル (N F C) 信号 7 8 1 を介して、または他の誘導性負荷の手段を有する一般的なワイヤレス充電デバイスによって、ワイヤレスで受けるように構成されている、容量性回路構成を含む。

【 0 0 7 7 】

図 8 A および 8 B は、カートリッジ内に配設され圧電システムによって給電されるプランジャの断面図である。環境発電システムの別の例は、カートリッジにおいて測定を開始および実行するのにならびに結果を返信するのに十分なエネルギーを提供するために、たとえば注射器の取り扱いまたは注射動作中にプランジャロッドとプランジャの間に生じる機械的な力からエネルギーを回収するための、圧電技術の使用である。図 8 A は、プランジャ 8 4 0 がカートリッジ 8 0 0 のハウジング 8 0 1 内に配設されており、プランジャロッド 8 6 0 が、プランジャ 8 4 0 の薬物非接触部材 8 1 0 に接触するように (たとえば矢印 8 9 7 に沿って) 前進する、カートリッジ 8 0 0 を示す。プランジャ 8 4 0 の薬物接触部材 8 0 5 は、ハウジング 8 0 1 の内側表面に封止係合されることによって、薬剤 8 1 1 をハウジング 8 0 1 内に封止している。薬物非接触部材 8 1 0 は、プランジャの薬物接触部材 8 0 5 に挿入される補助電子構成部品 8 7 2、8 7 8、8 7 9 を覆うように成形され、薬物非接触部材 8 1 0 は、プランジャロッド 8 6 0 の力を受けて少なくとも部分的に偏向するように、またはそれ以外でプランジャからの力が補助電子構成部品 8 7 2、8 7 8、8 7 9 の一部に転移するのを可能にするように、構成されている。補助電子構成部品 8 7 2、8 7 8、8 7 9 は、検知デバイス (S) 8 7 9 と、ワイヤレスデバイス (W L) 8 7 8 と、圧電素子 (P E) 8 7 2 と、を含む。

【 0 0 7 8 】

動作中、検知デバイス 8 7 9 は、ハウジング 8 0 1 内でのプランジャ 8 4 0 の位置を検知するように構成されており、ワイヤレスデバイス 8 7 8 は、センサデバイス 8 7 9 からの情報を通信するために、外部の電子デバイス (図示せず) と通信するように構成されている。圧電素子 8 7 2 は、プランジャ 8 0 2 に加えられた力の一部を電気エネルギーに変換することによって、検知デバイス 8 7 9 およびワイヤレスデバイス 8 7 8 に電力を提供するように構成されている。図 8 B に示すように、圧電素子 8 7 2 は、(矢印 8 9 7 によって示されている動きの間に) プランジャロッド 8 6 0 が薬物非接触部材 8 1 0 に加えた力によって、図 8 A の位置 8 9 8 から図 8 B の偏向した位置 8 9 9 へと変形している。位置 8 9 8 から偏向した位置 8 9 9 への圧電素子 8 7 2 の変形によりエネルギーが吸収され、その一部が電気エネルギーに変換される。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

図 9 A および 9 B は、カートリッジ内に配設されておりペルチェ熱電デバイスを含むプランジャの断面図である。組み込まれる環境発電デバイスの別の例は、注射器 / ペンのカートリッジにおいて測定を開始および実行するのにならびに結果を返信するのに十分なエネルギーを提供するために、冷蔵（たとえば保管中のペンまたは注射器の）と加温（たとえば室温への曝露）の間の温度差を電気エネルギーへと変換するペルチェ素子（PE）を含めることである。図 9 A は、プランジャ 9 4 0 がカートリッジ 9 0 0 のハウジング 9 0 1 内に配設されており、プランジャロッド 8 6 0 がプランジャ 9 4 0 の薬物非接触部材 9 4 1 に当接して位置している、低温環境（たとえば 4 ）で保管されているカートリッジ 9 0 0 を示す。プランジャ 9 4 0 の薬物接触部材 9 0 5 は、ハウジング 9 0 1 の内側表面に封止係合されることによって、薬剤 9 1 1 をハウジング 9 0 1 内に封止した状態で含む。薬物非接触部材 9 4 1 は埋め込まれた補助電子構成部品 9 7 3、9 7 8、9 7 9 を包囲しており、薬物非接触部材 9 4 1 またはプランジャ 9 0 2 は、熱エネルギーの少なくとも一部を補助電子構成部品 9 7 3、9 7 8、9 7 9 へと転移するように構成されている。補助電子構成部品 9 7 3、9 7 8、9 7 9 は、検知デバイス（S）9 7 9 と、ワイヤレスデバイス（WL）9 7 8 と、熱電素子（TE）9 7 3 と、を含む。

10

【 0 0 8 0 】

動作中、検知デバイス 9 7 9 は、いくつかの場合には、ハウジング 9 0 1 内でのプランジャ 9 4 0 の位置を検知するように構成されており、ワイヤレスデバイス 9 7 8 は、センサデバイス 9 7 9 からの情報を通信するために、外部の電子デバイス（図示せず）と通信するように構成されている。熱電素子 9 7 3 は、熱電素子の温度が変化するときエネルギーを生成することによって、検知デバイス 9 7 9 およびワイヤレスデバイス 9 7 8 に電力を提供するように構成されている。図 9 B に示すように、カートリッジ 9 0 0 は相対的により高い温度環境（たとえば 2 0 ）へと移動され、熱電素子 9 7 3 は、（矢印 9 9 9 で示す温度遷移の間に）カートリッジ 9 0 0 の外部の環境から熱エネルギーを吸収することによって加熱される。熱電素子 9 7 3 による熱エネルギーの吸収により、たとえば検知デバイス 9 7 9 およびワイヤレスデバイス 9 7 8 に電力供給するための、電気エネルギーが生成される。

20

【 0 0 8 1 】

記載した構成のうちのいくつかは、デジタル電子回路において、またはコンピュータのハードウェア、ファームウェア、ソフトウェアにおいて、またはこれらの組み合わせにおいて、実装することができる。装置は、情報キャリア中で、たとえば機械可読ストレージデバイス中で有形に具現化される、プログラム可能なプロセッサによって実行するためのコンピュータプログラム製品において実装することができる；方法の工程は、入力データを演算処理し出力を生成することによって記載される実装形態の機能を実現するための命令のプログラムを実行する、プログラム可能なプロセッサによって実施することができる。記載した機能は、データストレージシステムからデータおよび命令を受信するならびにデータおよび命令をデータストレージシステムに送信するように連結された、少なくとも 1 つのプログラム可能なプロセッサと、少なくとも 1 つの入力デバイスと、少なくとも 1 つの出力デバイスと、を含むプログラム可能なシステム上で実行可能な、1 つまたはそれ以上のコンピュータプログラムにおいて、有利に実装できる。コンピュータプログラムは、特定の動作を実行するかまたは特定の結果をもたらすためにコンピュータにおいて直接または間接的に使用できる、1 組の命令である。コンピュータプログラムは、コンパイラ型またはインタープリタ型言語を含む任意の形態のプログラミング言語で書くことができ、独立型プログラムとしてまたはモジュール、コンポーネント、サブルーチン、もしくはコンピューティング環境での使用に適した他の単位としてを含め、任意の形態でデプロイすることができる。

30

40

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用する用語「薬物」または「薬剤」は、1 つまたはそれ以上の薬学的に活性な化合物を説明するために本明細書において使用される。以下に説明されるように、薬

50

物または薬剤は、1つまたはそれ以上の疾患を処置するための、様々なタイプの製剤の少なくとも1つの低分子もしくは高分子、またはその組み合わせを含むことができる。例示的な薬学的に活性な化合物は、低分子；ポリペプチド、ペプチド、およびタンパク質（たとえばホルモン、成長因子、抗体、抗体フラグメント、および酵素）；炭水化物および多糖類；ならびに核酸、二本鎖または一本鎖DNA（裸およびcDNAを含む）、RNA、アンチセンスDNAおよびRNAなどのアンチセンス核酸、低分子干渉RNA（siRNA）、リボザイム、遺伝子、およびオリゴヌクレオチドを含むことができる。核酸は、ベクター、プラスミド、またはリボソームなどの分子送達システムに組み込むことができる。これらの薬物の1つまたはそれ以上の混合物もまた、企図される。

【0083】

用語「薬物送達デバイス」は、ある体積の薬物をヒトまたは動物の体内に投薬するように構成されたあらゆるタイプのデバイスまたはシステムを包含するものである。この体積は典型的には、約0.5mlから約10mlまでの範囲である。限定されることなく、薬物送達デバイスは、シリンジ、針安全システム、ペン型注射器、自動注射器、大容量デバイス（LVD）、ポンプ、かん流システム、または、薬物の皮下、筋肉内、もしくは血管内送達にあわせて構成された他のデバイスを含むことができる。そのようなデバイスは多くの場合針を含み、この針は、小ゲージの針（たとえば、約24ゲージよりも大きく、27、29、または31ゲージを含む）を含むことができる。

【0084】

特定の薬物と組み合わせて、ここに記載されているデバイスを、要求されるパラメータ内で動作するようにカスタマイズしてもよい。たとえば、ある時間内で（たとえば注射器では約3から約20秒、LVDでは約5分から約60分）、低レベルもしくは最小レベルの不快感で、または人間要素、保管期限、有効期間、生体適合性、環境的配慮等に関連したある条件内で、である。このような多様性は、薬物の粘度が約3cPから約50cPまでの範囲にわたることなど、様々な要因に起因して生じる可能性がある。

【0085】

薬物または薬剤は、薬物送達デバイスで使用するように適用された主要パッケージまたは「薬物容器」内に含むことができる。薬物容器は、たとえば、カートリッジ、シリンジ、リザーバ、または1つまたはそれ以上の薬学的に活性な化合物の保存（たとえば短期または長期保存）に適したチャンバを提供するように構成された他の容器とすることができる。たとえば、一部の場合、チャンバは、少なくとも1日（たとえば1日から少なくとも30日まで）の間薬物を保存するように設計することができる。一部の場合、チャンバは、約1ヶ月から約2年の間薬物を保存するように設計することができる。保存は、室温（たとえば約20）または冷蔵温度（たとえば約-4から約4）で行うことができる。一部の場合、薬物容器は、薬物製剤の2つまたはそれ以上の成分（たとえば薬物および希釈剤、または2つの異なるタイプの薬物）を別々に、各チャンバに1つずつ保存するように構成された二重チャンバカートリッジとすることができ、またはこれを含むことができる。そのような場合、二重チャンバカートリッジの2つのチャンバは、ヒトまたは動物の体内に投薬する前、および/または投薬中に薬物または薬剤の2つまたはそれ以上の成分間で混合することを可能にするように構成することができる。たとえば、2つのチャンバは、これらが（たとえば2つのチャンバ間の導管によって）互いに流体連通し、所望の場合、投薬の前にユーザによって2つの成分を混合することを可能にするように構成することができる。代替的に、またはこれに加えて、2つのチャンバは、成分がヒトまたは動物の体内に投薬されているときに混合することを可能にするように構成することができる。

【0086】

本明細書において説明される薬物送達デバイスおよび薬物は、数多くの異なるタイプの障害の処置および/または予防に使用することができる。例示的な障害は、たとえば、糖尿病、または糖尿病性網膜症などの糖尿病に伴う合併症、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を含む。さらなる例示的な障害は、急性冠症候群（ACS）、

10

20

30

40

50

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である。

【0087】

糖尿病または糖尿病に伴う合併症の処置および／または予防のための例示的な薬物は、インスリン、たとえばヒトインスリン、また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）、GLP-1類似体もしくはGLP-1受容体アゴニスト、またはその類似体もしくは誘導体、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）阻害剤、または薬学的に許容される塩もしくはその溶媒和物、またはそれらの任意の混合物を含む。本明細書において使用される用語「誘導体」は、元の物質と構造的に十分同様のものであり、それによって同様の機能または活性（たとえば治療効果性）を有することができる任意の物質を指す。

10

【0088】

例示的なインスリン類似体は、Gly（A21）、Arg（B31）、Arg（B32）ヒトインスリン（インスリン グラルギン）；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

【0089】

例示的な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- -グルタミル）-des（B30）ヒトインスリン；B29-N-（N-リトコリル- -グルタミル）-des（B30）ヒトインスリン；B29-N-（ -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-（ -カルボキシヘプタデカノイル）ヒトインスリンである。例示的なGLP-1、GLP-1類似体およびGLP-1受容体アゴニストは、たとえば：リキシセナチド（Lixisenatide）/AVE0010/ZP10/リクスミア（Lyxumia）、エキセナチド（Exenatide）/エクセンディン-4（Exendin-4）/バイエッタ（Byetta）/ビデュリオン（Bydureon）/ITCA650/AC-2993（アメリカドクトカゲの唾液腺によって産生される39アミノ酸ペプチド）、リラグルチド（Liraglutide）/ビクトザ（Victoza）、セマグルチド（Semaglutide）、タスポグルチド（Taspoglutide）、シンクリア（Syncrion）/アルビグルチド（Albiglutide）、デュラグルチド（Dulaglutide）、rエクセンディン-4、CJC-1134-PC、PB-1023、TTP-054、ラングレナチド（Langlennatide）/HM-11260C、CM-3、GLP-1エリゲン、ORMD-0901、NN-9924、NN-9926、NN-9927、ノデキセン（Nodexen）、ピアドル（Viador）-GLP-1、CVX-096、ZYO-1、ZYD-1、GSK-2374697、DA-3091、MAR-701、MAR709、ZP-2929、ZP-3022、TT-401、BHM-034、MOD-6030、CAM-2036、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、エキセナチド（Exenatide）-XTENおよびグルカゴン-Xtenである。

30

40

【0090】

例示的なオリゴヌクレオチドは、たとえば：家族性高コレステロール血症の処置のため

50

のコレステロール低下アンチセンス治療薬である、ミポメルセン (mipomersen) / キナムロ (Kynamro) である。

【 0 0 9 1 】

例示的な DPP 4 阻害剤は、ビルダグリプチン (Vildagliptin)、シタグリプチン (Sitagliptin)、デナグリプチン (Denagliptin)、サキサグリプチン (Saxagliptin)、ベルベリン (Berberine) である。

【 0 0 9 2 】

例示的なホルモンは、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)、デスマプレシン、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、プセレリン、ナファレリン、およびゴセレリンなどの、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を含む。

【 0 0 9 3 】

例示的な多糖類は、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を含む。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。ヒアルロン酸誘導体の例としては、Hylan G - F 2 0 / Synvisc、ヒアルロン酸ナトリウムがある。

【 0 0 9 4 】

本明細書において使用する用語「抗体」は、免疫グロブリン分子またはその抗原結合部分を指す。免疫グロブリン分子の抗原結合部分の例は、抗原を結合する能力を保持する F (a b) および F (a b ') 2 フラグメントを含む。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、組換え型、キメラ型、非免疫型またはヒト化、完全ヒト型、非ヒト型 (たとえばマウス)、または一本鎖抗体とすることができる。いくつかの実施形態では、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、Fc 受容体と結合する能力が低く、または結合することはできない。たとえば、抗体は、アイソタイプもしくはサブタイプ、抗体フラグメントまたは変異体とすることができ、Fc 受容体との結合を支持せず、たとえば、これは、突然変異したまたは欠失した Fc 受容体結合領域を有する。

【 0 0 9 5 】

用語「フラグメント」または「抗体フラグメント」は、全長抗体ポリペプチドを含まないが、抗原と結合することができる全長抗体ポリペプチドの少なくとも一部分を依然として含む、抗体ポリペプチド分子 (たとえば、抗体重鎖および/または軽鎖ポリペプチド) 由来のポリペプチドを指す。抗体フラグメントは、全長抗体ポリペプチドの切断された部分を含むことができるが、この用語はそのような切断されたフラグメントに限定されない。本開示に有用である抗体フラグメントは、たとえば、Fab フラグメント、F (a b ') 2 フラグメント、scFv (一本鎖 Fv) フラグメント、直鎖抗体、二重特異性、三重特異性、および多重特異性抗体 (たとえば、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ) などの単一特異性または多重特異性抗体フラグメント、ミニボディ、キレート組換え抗体、トリボディまたはバイボディ、イントラボディ、ナノボディ、小モジュラー免疫薬 (SMIP)、結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質、ラクダ化抗体、および VHH 含有抗体を含む。抗原結合抗体フラグメントのさらなる例は、当技術分野で知られている。

【 0 0 9 6 】

用語「相補性決定領域」または「CDR」は、特異的抗原認識を仲介する役割を主に担う重鎖および軽鎖両方のポリペプチドの可変領域内の短いポリペプチド配列を指す。用語「フレームワーク領域」は、CDR 配列ではなく、CDR 配列の正しい位置決めを維持して抗原結合を可能にする役割を主に担う重鎖および軽鎖両方のポリペプチドの可変領域内のアミノ酸配列を指す。フレームワーク領域自体は、通常、当技術分野で知られているように、抗原結合に直接的に関与しないが、特定の抗体のフレームワーク領域内の特定の残

10

20

30

40

50

基が、抗原結合に直接的に関与することができ、またはCDR内の1つまたはそれ以上のアミノ酸が抗原と相互作用する能力に影響を与えることができる。

【0097】

例示的な抗体は、アンチPCSK-9mAb（たとえばアリロクマブ（Alirocumab））、アンチIL-6mAb（たとえばサリルマブ（Sarilumab））、およびアンチIL-4mAb（たとえばデュピルマブ（Dupilumab））である。

【0098】

本明細書において説明される化合物は、(a)化合物または薬学的に許容されるその塩、および(b)薬学的に許容される担体を含む医薬製剤において使用することができる。化合物はまた、1つまたはそれ以上の他の医薬品有効成分を含む医薬製剤、または存在する化合物またはその薬学的に許容される塩が唯一の有効成分である医薬製剤において使用することもできる。したがって、本開示の医薬製剤は、本明細書において説明される化合物および薬学的に許容される担体を混合することによって作られる任意の製剤を包含する。

10

【0099】

本明細書において説明される任意の薬物の薬学的に許容される塩もまた、薬物送達デバイスにおける使用に企図される。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。酸付加塩は、たとえば、HClまたはHBr塩である。塩基性塩は、たとえば、アルカリもしくはアルカリ土類金属、たとえばNa⁺、もしくはK⁺、もしくはCa²⁺、またはアンモニウムイオンN⁺(R1)(R2)(R3)(R4)(式中、R1からR4は互いに独立して：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)から選択されるカチオンを有する塩である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、当業者に知られている。

20

【0100】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物またはメタノラート(methanolate)またはエタノラート(ethanolate)などのアルカノラート(alkanolate)である。

【0101】

本明細書に記載する物質、調製物、装置、方法、システム、デバイス、および実施形態の様々な構成要素の修正(たとえば、調整、追加、または削除など)を、この発明概念の最大限の範囲および精神から逸脱することなく行うことができ、その概念にはかかる修正およびそのあらゆる等価物が包含されることを、当業者は理解するであろう。

30

【0102】

本開示のいくつかの実装形態について記載した。ただし、本開示の精神および範囲から逸脱することなく様々な修正が可能であることが理解されるであろう。したがって、他の実装形態が、以下の特許請求の範囲の範囲内にある。

40

50

【図面】
【図 1】

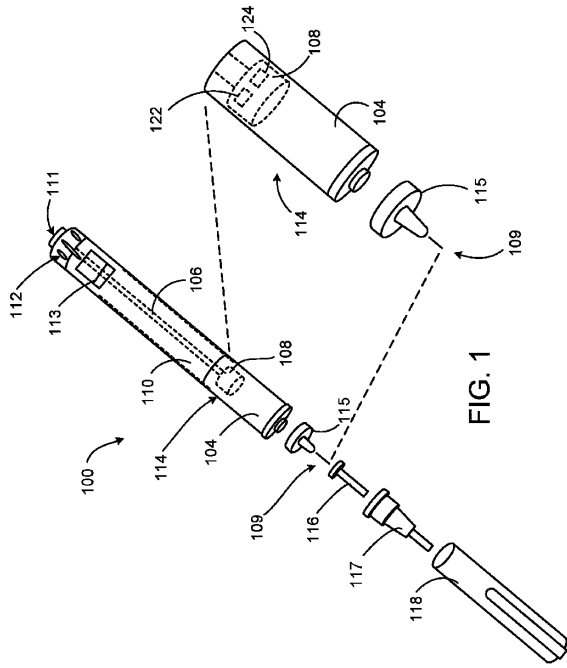


FIG. 1

【図 2 A】

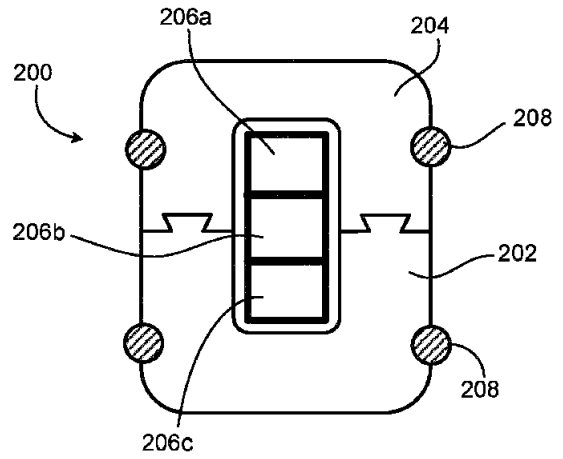


FIG. 2A

【図 2 B】

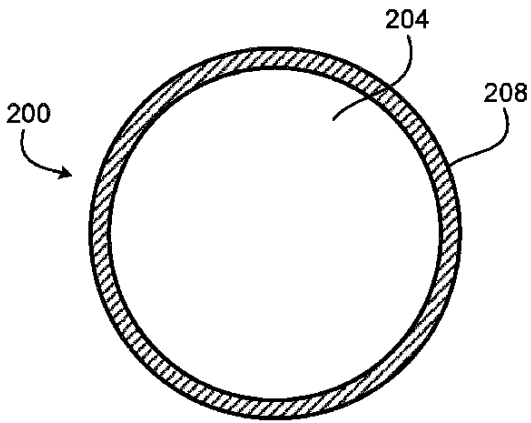


FIG. 2B

【図 3 A】

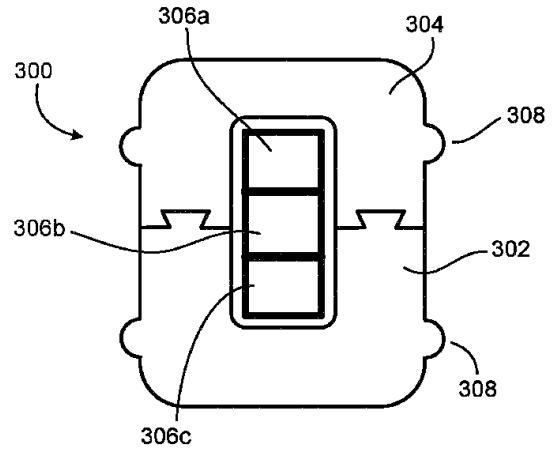


FIG. 3A

10

20

30

40

50

【 3 B 】

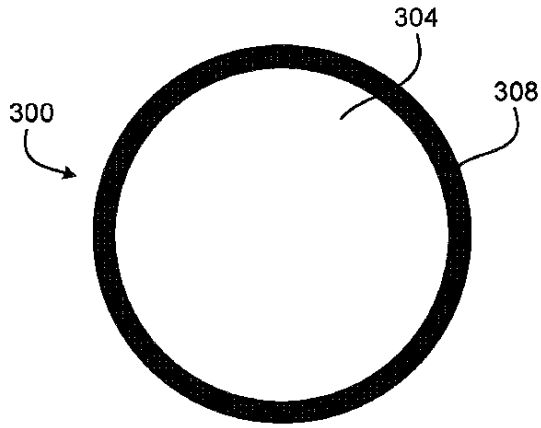


FIG. 3B

【 3 C 】

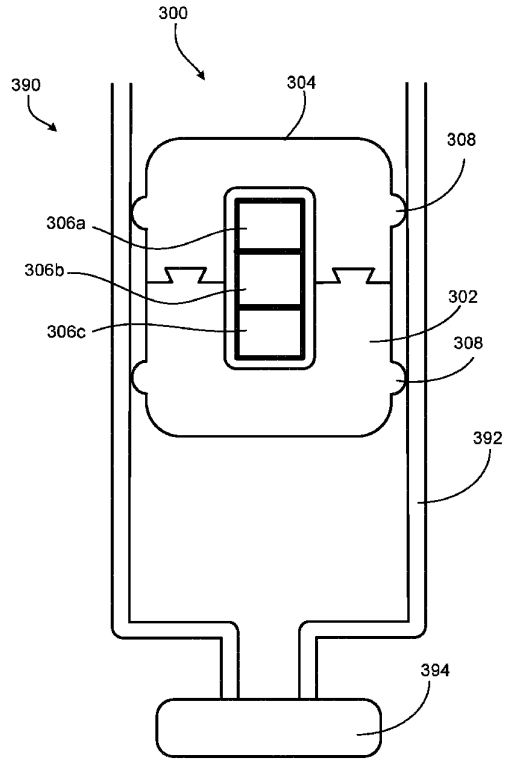


FIG. 3C

【 4 A 】

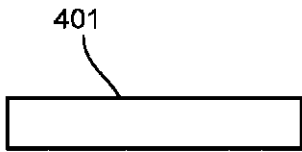


FIG. 4A

【 4 B 】

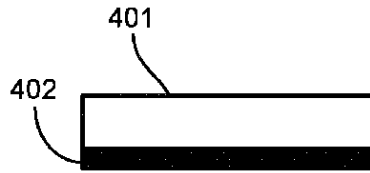


FIG. 4B

10

20

30

40

50

【 図 4 C 】

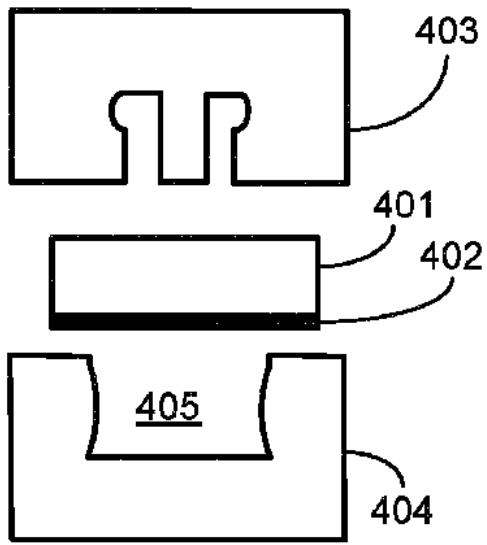


FIG. 4C

【 図 4 D 】

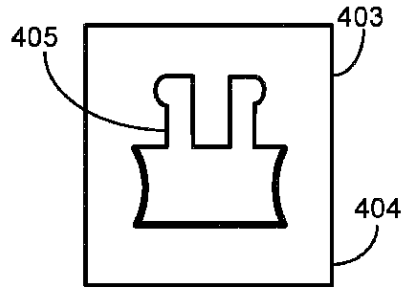


FIG. 4D

10

20

【 図 4 E 】

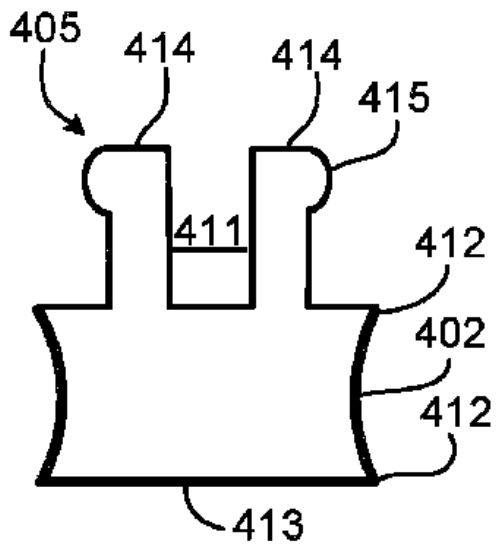


FIG. 4E

【 図 4 F 】

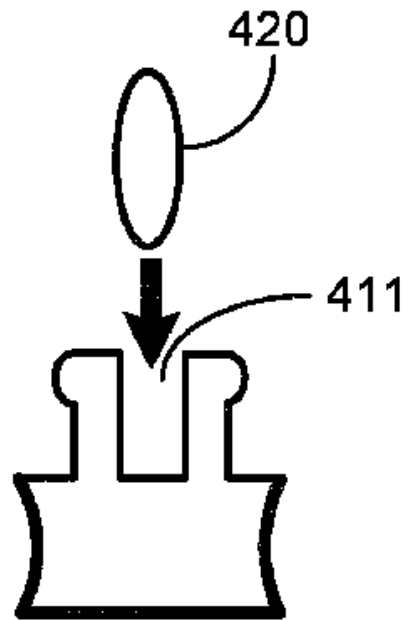



FIG. 4F

30

40

50

【 4 G】

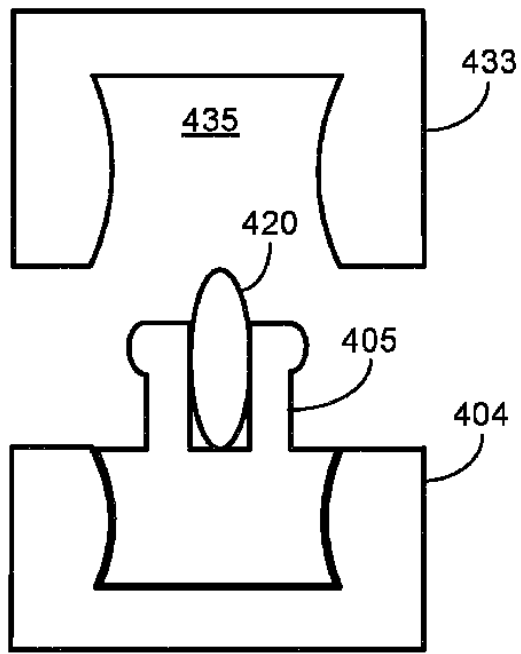



FIG. 4G

【 4 H】

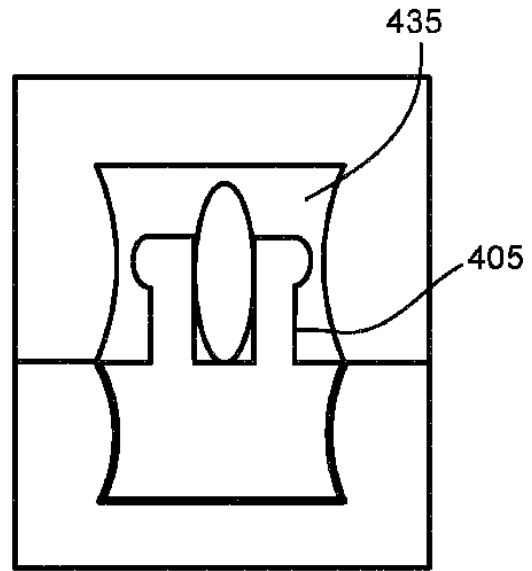



FIG. 4H

【 4 I】

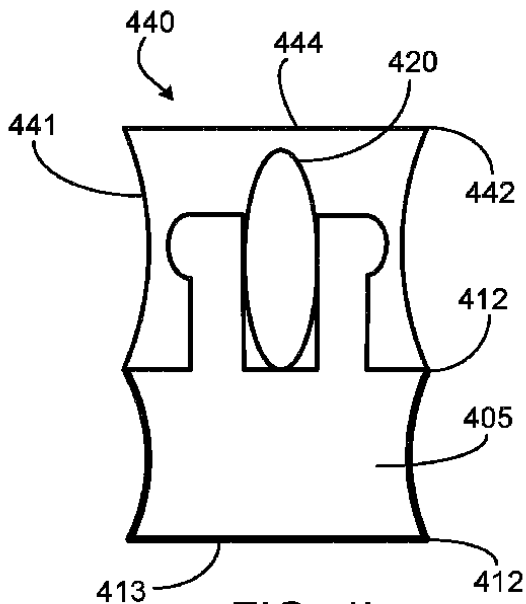



FIG. 4I

【 5】

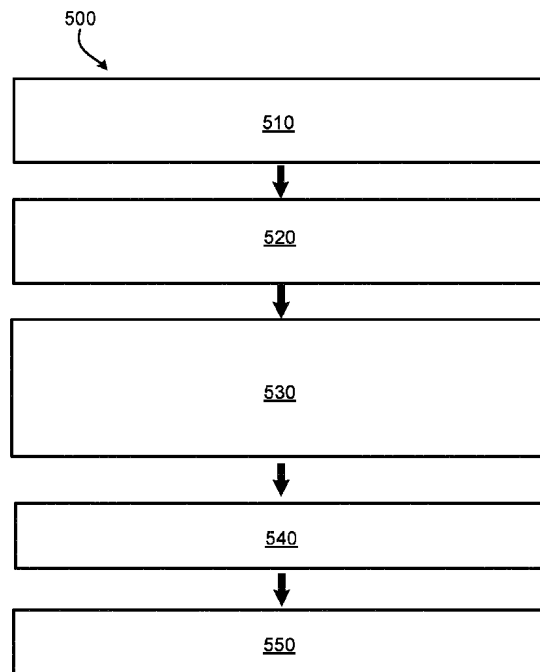


FIG. 5

10

20

30

40

50

【 図 6 A 】

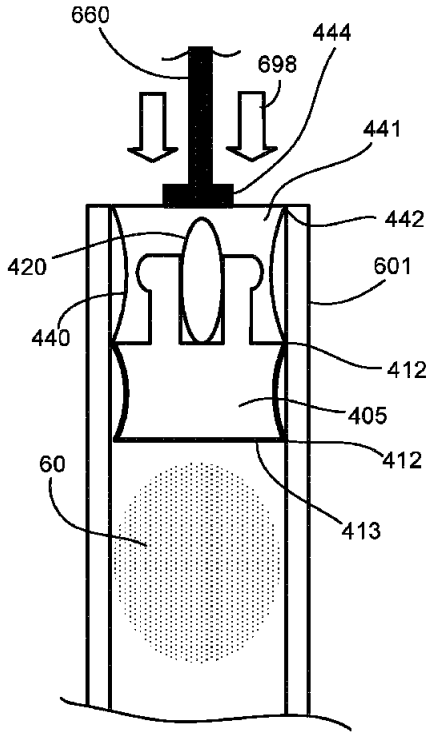


FIG. 6A

【 図 6 B 】

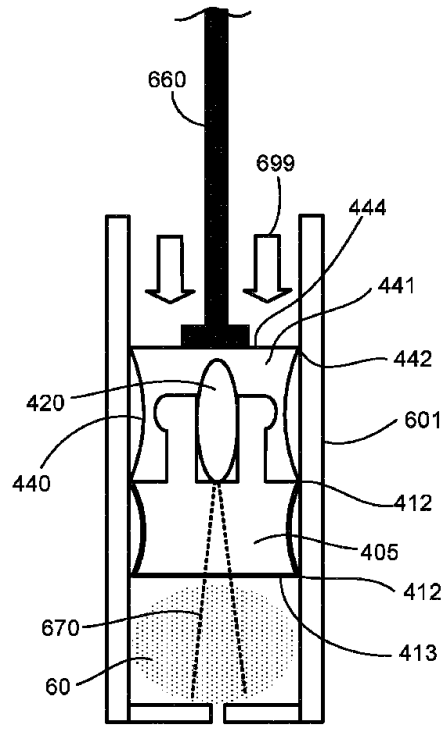


FIG. 6B

【 図 7 】

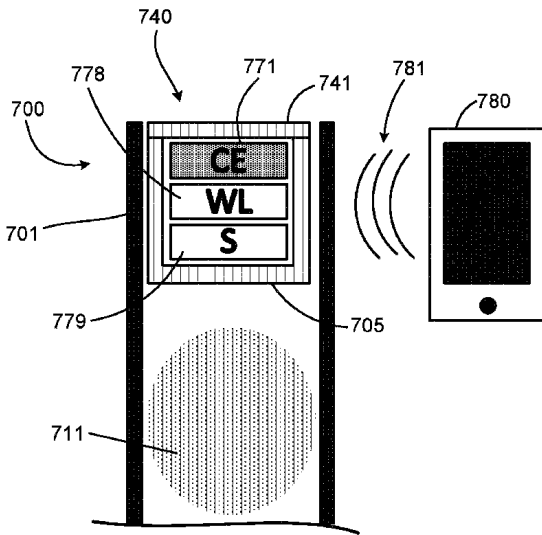


FIG. 7

【 図 8 A 】

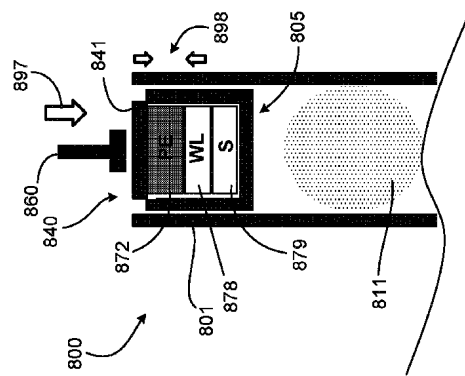


FIG. 8A

10

20

30

40

50

【 8 B 】

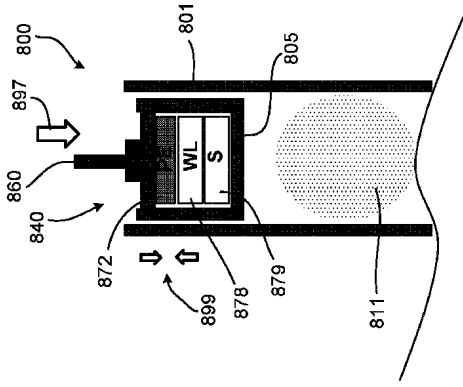


FIG. 8B

【 9 A - 9 B 】

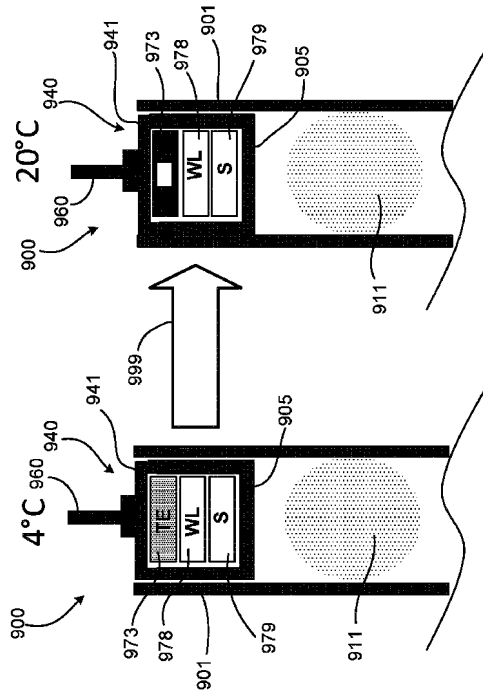


FIG. 9B

FIG. 9A

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 7 / 0 3 1 6 1 7 7 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 1 7 0 5 9 (U S , A 1)
特表 2 0 0 7 - 5 3 2 1 8 1 (J P , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A 6 1 M 5 / 3 1 5
B 2 9 C 6 9 / 0 2