

(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2017-530832

(P2017-530832A)

(43) 公表日 平成29年10月19日 (2017. 10. 19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 M 5/142 (2006. 01)</b>	A 6 1 M 5/142 5 2 2	4 C 0 6 6
<b>A 6 1 M 5/20 (2006. 01)</b>	A 6 1 M 5/20 5 6 0	
<b>A 6 1 M 5/44 (2006. 01)</b>	A 6 1 M 5/44	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁)

(21) 出願番号	特願2017-520915 (P2017-520915)	(71) 出願人	512212195 アッヴィ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国、イリノイ・60064、 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ ード・1
(86) (22) 出願日	平成27年10月16日 (2015. 10. 16)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月16日 (2017. 6. 16)	(72) 発明者	フラウンホーファー、ボルフガング アメリカ合衆国、イリノイ・60031、 ガーニー、ウェスト・ブライドル・トレイ ル・ロード・17253
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/056081	(72) 発明者	キャメロン、ジェイムズ アメリカ合衆国、オレゴン・97205、 ポートランド、サウスウェスト・エバーク リーン・レイン・3300
(87) 国際公開番号	W02016/061548		
(87) 国際公開日	平成28年4月21日 (2016. 4. 21)		
(31) 優先権主張番号	62/065, 647		
(32) 優先日	平成26年10月18日 (2014. 10. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウェアラブル自動注射システムおよび器具

## (57) 【要約】

最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置が提供される。ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングと、患者に最終薬物を注射するための注射アセンブリと、薬物を形成すべく混合されるバルクな中間薬物および希釈剤を保持する容器と、前に最終薬物を形成するために容器においてバルクな中間薬物および希釈剤を混合するための混合機構とを備える。最終薬物を患者に投与するためのシステムも提供される。システムは、容器と、容器においてバルクな中間薬物および希釈剤を混合して最終薬物を形成するための混合機構と、容器を受け入れるように構成されたウェアラブル自動注射装置とを備える。

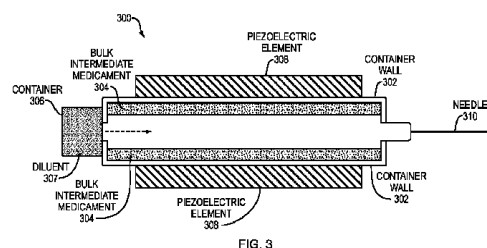


FIG. 3

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置であって、  
バルクな中間薬物を保持する中間容器と、  
バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成する 1 つ以上の混合機構を含む  
混合チャンバと  
を含むハウジングを備えているウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 2】**

ハウジングが、最終薬物を患者に投与するために最終薬物の形成後に注射アセンブリを  
作動させるためのアクティベーション機構をさらに備える、請求項 1 に記載のウェアラブル  
自動注射装置。

10

**【請求項 3】**

アクティベーション機構が、ユーザによる当該ウェアラブル自動注射装置上のボタンの  
操作にもとづいて混合機構を作動させる、請求項 2 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 4】**

ハウジングが、最終薬物を患者に注射するための針および流路を含む注射アセンブリを  
さらに備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 5】**

中間容器が、希釈剤をさらに備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 6】**

ハウジングが、希釈剤を保持する第 2 の容器をさらに備え、混合チャンバは、中間容器  
および第 2 の容器に流体連通する、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

20

**【請求項 7】**

バルクな中間薬物と希釈剤との混合を自動的に検証するための濁度計をさらに備える、  
請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 8】**

ユーザが最終薬物を視覚的に検査するためのハウジングに配置された検査ウインドウを  
さらに備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 9】**

中間容器が、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容する、請求項 1 に記載のウェ  
アラブル自動注射装置。

30

**【請求項 10】**

バルクな中間薬物が、乾燥した形態であり、バルクな中間薬物は、凍結乾燥、噴霧フリ  
ーズドライ、または噴霧乾燥によって乾燥させられている、請求項 1 に記載のウェアラブル  
自動注射装置。

**【請求項 11】**

バルクな中間薬物が、容器の内面を覆っている、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注  
射装置。

**【請求項 12】**

容器に結合させられ、混合機構が作動させられるときにアクティベーション機構によっ  
て作動させられる圧電要素、をさらに備え、圧電要素は、希釈剤のキャビテーション、あ  
るいはバルクな中間薬物の碎けおよび容器表面からの希釈剤への放出を生じさせるように  
構成されている、請求項 11 に記載のウェアラブル自動注射装置。

40

**【請求項 13】**

中間容器が、容器内に軸方向に配置されたオリフィスを有するバリアを備える、請求項  
1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 14】**

中間容器が、中間容器の近位端に配置されたバルクな中間薬物を内部に有する多孔質要  
素を備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

**【請求項 15】**

50

中間容器が、中間容器内の希釈剤の振動を生じさせるためのインペラを備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 16】

混合チャンバが、混合チャンバ内の希釈剤の振動を生じさせるためのインペラを備える、請求項 1 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 17】

最終薬物を患者に投与するためのシステムであって、  
バルクな中間薬物を保持する第 1 の容器と、  
最終薬物を形成すべくバルクな中間薬物と混合される希釈剤を保持する第 2 の容器と、  
混合容器を含んでおり、注射に先立って最終薬物を形成すべくバルクな中間薬物と希釈剤とを混合容器において混合するための混合機構と、  
ウェアラブル自動注射装置と  
を備えており、  
ウェアラブル自動注射装置は、  
ハウジングと、  
最終薬物を収容している混合容器を受け入れるためのポートと、  
最終薬物を患者に注射するための注射アセンブリと、  
最終薬物を患者に投与すべく注射アセンブリを作動させるためのアクティベーション機構と  
を備えている、システム。

【請求項 18】

混合機構が、ユーザによる混合機構上のボタンの操作にもとづいて作動する、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 19】

混合機構が、ユーザによる混合機構と無線通信する無線リモートの操作にもとづいて作動する、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 20】

バルクな中間薬物と希釈剤との混合を自動的に検証するために混合機構に配置された濁度計をさらに備える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 21】

ユーザが最終薬物を視覚的に検査するためのハウジングに配置された検査ウィンドウをさらに備える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 22】

混合容器が、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容する、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 23】

バルクな中間薬物が、乾燥した形態である、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 24】

バルクな中間薬物が、粉末または複数の固体単位である、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 25】

バルクな中間薬物が、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、または噴霧乾燥によって乾燥させられている、請求項 23 に記載のシステム。

【請求項 26】

バルクな中間薬物が、液体の形態である、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 27】

バルクな中間薬物が、混合容器の内面を覆っている、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 28】

混合容器に結合させられ、混合機構が作動させられるときに混合機構によって作動させられる圧電要素、をさらに備え、圧電要素は、混合容器の表面から希釈剤への薬品の放出

を生じさせるように構成されている、請求項 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

混合容器が、混合容器内に軸方向に配置されたオリフィスを有するバリアを備える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 30】

混合容器が、バルクな中間薬物を内部に乾燥させた多孔質要素を備え、多孔質要素は、混合容器の近位端に配置されている、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 31】

混合容器が、バルクな中間薬物と希釈剤とを隔てる弁を備えており、弁は、最終薬物を形成するためにバルクな中間薬物と希釈剤との混合を可能にすべく開くように構成されている、請求項 17 に記載のシステム。

10

【請求項 32】

混合容器が、内部に軸方向に配置された微小管を備えており、微小管は、バルクな中間薬物のコーティングを有している、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 33】

混合容器が、注射の前に気体を逃がすことができるように構成された通気孔を備える、請求項 17 に記載のシステム。

【請求項 34】

混合機構が、バルクな中間薬物と希釈剤とを完全に混合すべく混合容器の攪拌を生じさせるように構成されている、請求項 17 に記載のシステム。

20

【請求項 35】

最終薬物を患者に投与するためのシステムであって、  
注射に先立ってバルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成するための混合機構と、  
ウェアラブル自動注射装置と  
を備えており、  
ウェアラブル自動注射装置は、  
ハウジングと、  
最終薬物を保持するための主容器と、  
患者に最終薬物を注射するための注射アセンブリと、  
最終薬物を患者に投与するために注射アセンブリを作動させるためのアクティベーション機構と  
を備える、システム。

30

【請求項 36】

混合機構が、バルクな中間薬物と希釈剤とを別々に収容するように構成されている、請求項 35 に記載のシステム。

【請求項 37】

混合機構が、バルクな中間薬物で内面が覆われた渦発生器を備え、渦発生器は、入り口から希釈剤を受け入れ、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成するために渦運動を生じさせるように構成されている、請求項 35 に記載のシステム。

40

【請求項 38】

不活性な固体ビーズが、流体の渦に巻き込まれ、混合容器の壁に対するビーズの運動が、バルクな中間薬物を機械的に分散させ、削るように機能する、請求項 37 に記載のシステム。

【請求項 39】

混合機構が、ベンチュリシステムを含んでおり、ベンチュリシステムは、当該システムにおける流体の圧力の低下を使用してバルクな中間薬物と希釈剤とを混合するように構成されている、請求項 35 に記載のシステム。

【請求項 40】

最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置であって、

50

バルクな中間薬物と希釈剤とを保持するためのチャンバと、  
バルクな中間薬物と希釈剤とを混合するためにチャンバに動作可能に結合させられた混合機構と

を含むハウジングを備えているウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 1】

チャンバが、バルクな中間薬物を保持するための第 1 の区画と、希釈剤を保持するための第 2 の区画とを含む、請求項 3 8 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 2】

第 1 の区画および第 2 の区画が、当初は封じられて互いに隔てられている、請求項 3 9 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 3】

第 1 の区画および第 2 の区画が、互いに流体連通している、請求項 4 0 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 4】

最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置であって、  
バルクな中間薬物と希釈剤とを保持するためのチャンバと、  
チャンバと送出カニューレとの間を延びる流路と、  
流路を通して流れるバルクな中間薬物と希釈剤とを混合するために流路に動作可能に結合させられた混合機構と

を含むハウジングを備えているウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 5】

チャンバが、バルクな中間薬物を保持するための第 1 の区画と、希釈剤を保持するための第 2 の区画とを含む、請求項 4 4 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 6】

第 1 の区画および第 2 の区画が、当初は封じられて互いに隔てられている、請求項 4 5 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 7】

第 1 の区画および第 2 の区画が、互いに流体連通している、請求項 4 6 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 8】

ハウジングに結合させられ、作動時に、注射によって引き起こされる患者の苦痛を紛らすために注射の際に患者の皮膚に対して当該ウェアラブル自動注射装置を振動させる振動機構をさらに備える、請求項 1、1 7、3 5、4 0、または 4 4 のいずれか一項に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 4 9】

ハウジングに結合させられ、当該ウェアラブル注射装置と患者の皮膚との間の接触を検出する圧力センサをさらに備える、請求項 4 4 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 5 0】

ハウジングに結合させられ、作動時に、注射によって引き起こされる患者の苦痛を紛らすために注射の前に当該ウェアラブル自動注射装置を冷却する冷却機構をさらに備える、請求項 1、1 7、3 5、4 0、または 4 4 のいずれか一項に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 5 1】

ハウジングに結合させられ、当該ウェアラブル注射装置と患者の皮膚との間の接触を検出する圧力センサをさらに備える、請求項 5 0 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【請求項 5 2】

ハウジングに結合させられ、当該ウェアラブル注射装置の温度を検出する温度センサをさらに備える、請求項 5 0 に記載のウェアラブル自動注射装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 1 】

本出願は、2014年10月18日に出願された米国特許仮出願第62/065,647号明細書に係り、この米国特許仮出願の優先権の利益を主張し、2013年10月18日に出願された米国特許仮出願第61/893,123号明細書および2014年10月18日に出願されたPCT出願第PCT/US2014/061279号明細書に係り、これらの各出願の全内容は、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

自動注射装置は、薬物を患者の体に投与し、患者が薬剤を自身に投与することを可能にするための手動操作のシリンジの代案を提供する。従来から、自動注射装置は、シリンジを収容しており、作動時に、シリンジに収容された薬物が患者の体に投与されるように、シリンジを前方に移動させるとともに、針をハウジングから突出させる。従来からの自動注射装置は、ハンドヘルド(hand-held)の自動注射装置および患者に取り付けられる自動注射器であるパッチポンプ(patch pump)を含む。使用時に、薬物を収容しているパッチポンプが、患者の体または衣類に取り付けられ、薬物を患者に投与すべく作動させられる。

## 【 発明の概要 】

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 0 3 】

一実施形態においては、最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置が提供される。ウェアラブル自動注射装置は、バルクな中間薬物を保持する中間容器と、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成する1つ以上の混合機構を含む混合チャンバとを含むハウジングを備える。いくつかの実施形態において、ハウジングは、最終薬物を患者に投与するために最終薬物の形成後に注射アセンブリを作動させるためのアクティベーション機構を含むことができる。アクティベーション機構は、ユーザによるウェアラブル自動注射装置の操作にもとづいて混合機構を作動させる。ハウジングは、最終薬物を患者に注射するための針および流路を含む注射アセンブリを備えることができる。中間容器は、希釈剤を保持することができ、あるいは含むことができる。中間容器は、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容することができる。ハウジングは、希釈剤を保持する第2の容器を含むことができ、混合チャンバは、中間容器および第2の容器に流体連通する。

## 【 0 0 0 4 】

ウェアラブル自動注射装置は、バルクな中間薬物と希釈剤との混合を自動的に検証するための濁度計を含むことができる。ウェアラブル自動注射装置は、ユーザが最終薬物を視覚的に検査するためのハウジングに配置された検査ウインドウを含むことができる。

## 【 0 0 0 5 】

バルクな中間薬物は、乾燥した形態である。いくつかの実施形態において、バルクな中間薬物は、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、または噴霧乾燥によって乾燥させられる。いくつかの実施形態において、バルクな中間薬物は、容器の内面を覆う。

## 【 0 0 0 6 】

ウェアラブル自動注射装置は、容器に結合させられ、混合機構が作動させられるときにアクティベーション機構によって作動させられる圧電要素を含むことができる。圧電要素は、希釈剤のキャピテーション、あるいはバルクな中間薬物の碎けおよび容器表面からの希釈剤への放出を生じさせるように構成される。中間容器は、容器内に軸方向に配置されたオリフィスを有するバリアを含むことができる。中間容器は、中間容器の近位端に配置されたバルクな中間薬物を内部に有する多孔質要素を含むことができる。中間容器は、中間容器内の希釈剤の振動を生じさせるためのインペラを含むことができる。混合チャンバは、混合チャンバ内の希釈剤の振動を生じさせるためのインペラを含むことができる。

## 【 0 0 0 7 】

別の実施形態においては、最終薬物を患者に投与するためのシステムが提供される。システムは、バルクな中間薬物を保持する第1の容器と、最終薬物を形成すべくバルクな中間薬物と混合される希釈剤を保持する第2の容器と、混合容器を含んでおり、注射に先立って最終薬物を形成すべく混合容器においてバルクな中間薬物と希釈剤とを混合するための混合機構と、ウェアラブル自動注射装置とを含む。ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングと、最終薬物を収容している混合容器を受け入れるためのポートと、最終薬物を患者に注射するための注射アセンブリと、最終薬物を患者に投与すべく注射アセンブリを作動させるためのアクティベーション機構とを備える。混合機構は、ユーザによる混合機構の操作にもとづいて作動する。混合機構を、ユーザによる混合機構と無線通信する無線リモートの操作にもとづいて作動させることができる。

10

#### 【0008】

いくつかの実施形態において、システムは、バルクな中間薬物と希釈剤との混合を自動的に検証するために混合機構に配置された濁度計を含むことができる。いくつかの実施形態において、システムは、ユーザが最終薬物を視覚的に検査するためのハウジングに配置された検査ウインドウを含むことができる。

#### 【0009】

いくつかの実施形態において、混合容器は、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容する。バルクな中間薬物は、乾燥した形態である。いくつかの実施形態において、バルクな中間薬物は、粉末または複数の固体単位 (solid units) である。バルクな中間薬物は、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、または噴霧乾燥によって乾燥させられる。いくつかの実施形態において、バルクな中間薬物は、液体の形態である。いくつかの実施形態において、バルクな中間薬物は、混合容器の内面を覆う。

20

#### 【0010】

システムは、混合容器に結合させられ、混合機構が作動させられるときに混合機構によって作動させられる圧電要素を含むことができる。圧電要素は、混合容器の表面から希釈剤への薬品の放出を生じさせるように構成される。混合容器は、混合容器内に軸方向に配置されたオリフィスを有するバリアを含むことができる。いくつかの実施形態において、混合容器は、バルクな中間薬物を内部に乾燥させた多孔質要素を含むことができ、多孔質要素は、混合容器の近位端に配置される。いくつかの実施形態において、混合容器は、バルクな中間薬物と希釈剤とを隔てる弁を含むことができる。弁は、最終薬物を形成するためにバルクな中間薬物と希釈剤との混合を可能にすべく開くように構成される。いくつかの実施形態において、混合容器は、内部に軸方向に配置された微小管を含むことができる。微小管は、バルクな中間薬物のコーティングを有する。いくつかの実施形態において、混合容器は、注射の前に気体を逃がすことができるように構成された通気孔を含むことができる。混合機構は、バルクな中間薬物と希釈剤とを完全に混合すべく混合容器の攪拌を生じさせるように構成される。

30

#### 【0011】

別の実施形態においては、最終薬物を患者に投与するためのシステムが提供される。システムは、注射に先立ってバルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成するための混合機構と、ウェアラブル自動注射装置とを含む。ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングと、最終薬物を保持するための主容器と、患者に最終薬物を注射するための注射アセンブリと、最終薬物を患者に投与するために注射アセンブリを作動させるためのアクティベーション機構とを含む。いくつかの実施形態において、混合機構は、バルクな中間薬物と希釈剤とを別々に収容するように構成される。混合機構は、バルクな中間薬物で内面が覆われた渦発生器を含むことができる。渦発生器は、入り口から希釈剤を受け入れ、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して最終薬物を形成するために渦運動を生じさせるように構成される。

40

#### 【0012】

いくつかの実施形態においては、不活性な固体ビーズが、流体の渦に巻き込まれ、混合容器の壁に対するビーズの運動が、バルクな中間薬物を機械的に分散させ、削るように機

50

能する。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態において、混合機構は、ベンチュリシステムを含み、ベンチュリシステムは、システムにおける流体の圧力の低下を使用してバルクな中間薬物と希釈剤とを混合するように構成される。

【 0 0 1 4 】

別の実施形態においては、最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置が提供される。ウェアラブル自動注射装置は、バルクな中間薬物と希釈剤とを保持するためのチャンバと、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合するためにチャンバに動作可能に結合させられた混合機構とを有するハウジングを含む。チャンバは、バルクな中間薬物を保持するための第1の区画と、希釈剤を保持するための第2の区画とを含む。第1の区画および第2の区画は、当初は封じられて互いに隔てられている。第1の区画および第2の区画は、互いに流体連通する。

10

【 0 0 1 5 】

別の実施形態においては、最終薬物を患者に投与するためのウェアラブル自動注射装置が提供される。ウェアラブル自動注射装置は、バルクな中間薬物と希釈剤とを保持するためのチャンバと、チャンバと送出力ニューレとの間を延びる流路と、流路を通して流れるバルクな中間薬物と希釈剤とを混合するために流路に動作可能に結合させられた混合機構とを有するハウジングを含む。チャンバは、バルクな中間薬物を保持するための第1の区画と、希釈剤を保持するための第2の区画とを含む。第1の区画および第2の区画は、当初は封じられて互いに隔てられている。第1の区画および第2の区画は、互いに流体連通する。

20

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングに結合させられた振動機構を含むことができる。振動機構は、作動時に、注射によって引き起こされる患者の苦痛を紛らわすために注射の前、最中、または後に患者の皮膚に当接したウェアラブル自動注射装置を振動させる。いくつかの実施形態において、ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングに結合させられ、ウェアラブル注射装置と患者の皮膚との間の接触を検出する圧力センサを含むことができる。

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングに結合させられた冷却機構を含むことができる。冷却機構は、作動時に、注射によって引き起こされて患者によって知覚される苦痛を紛らわすために注射の前、最中、または後のウェアラブル自動注射装置の冷却を生じさせる。いくつかの実施形態において、ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングに結合させられ、ウェアラブル注射装置と患者の皮膚との間の接触を検出する圧力センサを含むことができる。いくつかの実施形態において、ウェアラブル自動注射装置は、ハウジングに結合させられ、ウェアラブル注射装置の温度を検出する温度センサを含むことができる。

30

【 0 0 1 8 】

典型的な実施形態の以上の目的、態様、特徴、および利点、ならびに他の目的、態様、特徴、および利点が、以下の説明を添付の図面と併せて参照することによって、さらに明らかになり、よりよく理解されるであろう。

40

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 9 】

【 図 1 A 】 典型的な実施形態によるウェアラブル注射装置の構成要素のブロック図である。

【 図 1 B 】 典型的な実施形態によるウェアラブル注射装置の構成要素のブロック図である。

【 図 1 C 】 典型的な実施形態によるウェアラブル注射装置およびアクティベーション機構の構成要素のブロック図である。

50



【図 2 A】典型的な実施形態による圧電要素を含む混合機構を示している。  
【図 2 B】典型的な実施形態による複数の圧電要素を含む混合機構を示している。  
【図 3】典型的な実施形態による圧電要素を含む混合機構を示している。  
【図 4】典型的な実施形態による圧電要素を含む混合機構を示している。  
【図 5】典型的な実施形態による多孔質要素を含む混合機構を示している。  
【図 6】典型的な実施形態による振動子を使用する混合機構を示している。  
【図 7】典型的な実施形態による渦発生器システムを使用する混合機構を示している。  
【図 8】典型的な実施形態によるベンチュリ効果システムを使用する混合機構を示している。

【図 9 A】典型的な実施形態による容器内の弁を使用する混合機構を示している。

10

【図 9 B】典型的な実施形態による容器内の弁を使用する混合機構を示している。

【図 9 C】典型的な実施形態による容器内の弁を使用する混合機構を示している。

【図 9 D】典型的な実施形態による容器内の弁を使用する混合機構を示している。

【図 10】典型的な実施形態による微小管を使用する混合機構を示している。

【図 11】典型的な実施形態による乱流表面を使用する混合機構を示している。

【図 12】典型的な実施形態によるイオン膜を使用する混合機構を示している。

【図 13】典型的な実施形態によるウェアラブル注射装置の典型的な実施形態のための容器を示している。

【図 14】典型的な実施形態によるウェアラブル注射装置の典型的な実施形態のための注射アセンブリを示している。

20

【図 15】典型的な実施形態による複数のカートリッジ、シリンジ、またはバイアルを含むウェアラブル注射装置を示している。

【発明を実施するための形態】

【0020】

注射は、薬物の提供の主たる様態であり、薬物のボラス (bolus) の患者への投与を含む。注射は、インスリン、ワクチン、および提供前の復元を必要とするかもしれない薬品などの種々の薬物の投与において、きわめて効果的である。いくつかの薬物は、製品の安定性を高めるために、例えば凍結乾燥させられるなど、乾燥させた形態で保存される。これらの薬品は、投与可能となる前に、復元または希釈剤と呼ばれる液体と混合されなければならない。

30

【0021】

本明細書において使用されるとき、用語「患者」または「ユーザ」は、典型的なウェアラブル注射装置を用いた薬物の投与を受けることができるあらゆる種類の動物、人間、または非人間を指す。

【0022】

本明細書において使用されるとき、用語「ウェアラブル自動注射装置」、「ウェアラブル自動注射器」、および「ウェアラブル注射装置」は、ウェアラブル装置を患者の皮膚に直接取り付け、ウェアラブル装置を患者の皮膚に患者自身による投与の際に手作業で配置し、あるいはウェアラブル装置を患者の体とのやり取りを可能にする衣料品に取り付けることによって、有効量の 1 つ以上の薬物を患者が自ら投与することを可能にする患者に装着される装置を指す。本明細書に説明されるいくつかの例において、ウェアラブル装置は、注射に先立って乾燥または液体の形態のバルク (bulk) な中間薬物を混合または復元するための 1 つ以上の機構を備えること、および皮下へのボラス送入には大きすぎると考えられる体積 (典型的には、 $> 1.2 \text{ mL}$ ) を送達することによって、従来からのシリンジから相違することができる。いくつかの実施形態において、混合機構は、機械的な機構、電気機械的な機構、電気化学的な機構、またはこれらの任意の組み合わせにより、1 つ以上の乾燥させた薬物と 1 つ以上の希釈剤とを混合し、あるいは 1 つ以上の液体薬物を 1 つ以上の希釈剤と混合し、あるいは 1 つ以上の乾燥させた薬物と 1 つ以上の液体薬物とを混合する。いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、薬物を患者に送達するために、注射針、トロカール、カニューレ、カテーテル、またはこれらの組み合わ

40

50

せを備える送入力ニューレを含む。

【0023】

本明細書において使用されるとき、用語「薬物」は、医療の診断、治療、処置、または病気の予防に用いられるように意図された組成物を指す。薬物は、治療薬または治療薬の組み合わせであってよい。薬物は、ペプチドまたは抗体、あるいはその抗原結合部分など、治療用タンパク質を含むことができる。薬物は、例えばノボカイン、プロカイン、リドカイン、プリロカイン、などの麻酔薬を含むことができる。一実施形態において、薬物は、「バルクな中間薬物」である。別の実施形態において、薬物は、「最終薬物」である。さらに別の実施形態において、薬物は、2つ以上の薬理学的に有効な薬剤の混合物に相当する。

10

【0024】

本明細書において使用されるとき、用語「バルクな中間薬物」は、最終薬物における使用のために表される薬物を含んでおり、薬物の製造、処理、または梱包に使用されるときに最終薬物となる液体薬物、乾燥薬物（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）、または固体薬物（あるいは、複数のこれらまたはこれらの組み合わせ）を指す。乾燥または固体のバルクな中間薬物を、0.1  $\mu$ g から1グラム、あるいはそれ以上の量にてもたらすことができる。液体のバルクな中間薬物を、0.1  $\mu$ L から5 mL、あるいはそれ以上の量にてもたらすことができる。

【0025】

本明細書において使用されるとき、用語「最終薬物」は、例えば人間である対象などのユーザまたは患者への医療の目的での投与に適した形態の組成物を指す。一実施形態において、最終薬物は、バルクな中間薬物（液体の形態、乾燥させた形態（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）、固体の形態、あるいはこれらの組み合わせである）と、希釈剤とを含む。一実施形態において、最終薬物は、人間である対象に投与することができる最終薬物をもたらす水と組み合わせられた治療用タンパク質/抗体を含む複数の固体単位を含む。別の実施形態において、最終薬物は、例えば人間である対象に投与することができる最終薬物をもたらす薬理学的に有効な薬剤の溶液と組み合わせられた治療用タンパク質/抗体を含む複数の固体単位など、中間薬物と希釈剤として機能する薬理学的に有効な薬剤の溶液とを含む。一実施形態において、最終薬物は、例えば水などの希釈剤中の固体単位を含んでいる復元された処方物である。別の実施形態において、最終薬物は、例えば、治療用タンパク質と、腸溶コーティングなどのポリマーとを含む固体単位である。別の実施形態において、最終薬物は、液体の形態のバルクな中間薬物と、液体の形態の希釈剤との組み合わせである。別の実施形態において、最終薬物は、液体の形態、乾燥させた形態（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）、固体の形態、あるいはこれらの組み合わせである2つ以上のバルクな中間薬物の組み合わせである。最終薬物は、0.1  $\mu$ L から5 mL、あるいはそれ以上の量であってよい。

20

30

【0026】

本明細書において使用されるとき、用語「希釈剤」は、バルクな中間薬物と混合されて人間である対象に投与される最終薬物を形成する液体を指す。一実施形態において、希釈剤は、水であってよい。別の実施形態において、希釈剤は、第1のバルクな中間薬物と混合される第2のバルクな中間薬物であってよい。希釈剤を、0.1  $\mu$ L から5 mL、あるいはそれ以上の量にてもたらすことができる。

40

【0027】

用語「主容器」は、本明細書において使用されるとき、最終薬物を収容し、あるいは収容するように意図された製造物であって、最終薬物の意図される使用に適した製造物を指す。いくつかの実施形態において、主容器は、シリンジ、カートリッジ、バイアル、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、主容器は、複数の容器であってよい。一実施形態において、主容器は、液体の形態、乾燥させた形態（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）、固体の形態、あるいはこ

50

これらの組み合わせであるバルクな中間薬物を収容する二室シリンジである。一実施形態において、主容器は、例えば治療用タンパク質を含む複数の固体単位および水を収容する二室シリンジである。

【0028】

用語「中間容器」は、本明細書において使用されるとき、例えば治療用タンパク質などの有効成分の最終薬物となるさらなる処理の前のバルクな中間薬物を保持し、あるいは収容するように意図された物品を指す。いくつかの実施形態において、中間容器は、シリンジ、カートリッジ、バイアル、管、多孔質不活性固体マトリクス、またはこれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、中間容器は、複数の容器であってよい。いくつかの実施形態は、主容器および中間容器、あるいは主容器、もしくは中間容器を含むことができる。

10

【0029】

用語「シリンジ」は、本明細書において使用されるとき、可動な栓を備えている薬物保持用の容器を指す。一実施形態において、シリンジは、プランジャおよび針を備える。別の実施形態において、シリンジは、針およびプランジャに取り付け可能であってよい。シリンジは、後述のように、主容器または中間容器であってよい。

【0030】

用語「カートリッジ」は、本明細書において使用されるとき、隔壁および栓を備えている薬物保持用の容器を指す。一実施形態において、カートリッジは、針およびプランジャに取り付け可能であってよい。カートリッジは、後述のように、主容器または中間容器であってよい。

20

【0031】

用語「バイアル」は、本明細書において使用されるとき、端部を覆うゴム製ストッパと、ゴム製ストッパにかしめられた金属キャップとを備える薬物保持用の容器を指す。一実施形態において、バイアルは、ユーザがバイアルの使用前に外す (flip off) ことができる押し上げ式の蓋 (flip-top) またはスナップ式キャップ (snap-cap) を備える。別の実施形態において、バイアルは、コルク栓またはプラスチック栓を備える。

【0032】

本明細書において使用されるとき、用語「混合物」は、患者に投与されるべき最終薬物を形成するためのバルクな中間薬物と希釈剤との混合物を指す。一実施形態において、混合物は、希釈剤とバルクな中間薬物との半流動体混合物であるスラリーであってよい。一実施形態において、混合物は、沈殿するほどに大きくてよい希釈剤中のバルクな中間薬物の固体粒子を含む異種混合物である懸濁液であってよい。別の実施形態において、混合物は、バルクな中間薬物の粒子のすべてが希釈剤に完全に、または部分的に溶解した均質な混合物である溶液を呈する。

30

【0033】

本明細書において使用されるとき、用語「混合」は、バルクな中間薬物と希釈剤とを組み合わせることで混合物を生成することを指す。一実施形態において、混合物は、希釈剤を使用してバルクな中間薬物を復元し、復元された溶液などの混合物を生み出すことを指す。一実施形態において、混合は、混合を生じさせるためのバルクな中間薬物および希釈剤の攪拌を含む。別の実施形態において、混合は、例えばバルクな中間薬物および希釈剤の復元など、完全な混合を保証するために、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合することによって形成された混合物を攪拌することを含む。

40

【0034】

典型的な実施形態は、患者の皮膚または衣類に付着させることができ、復元された薬物を注射によって患者に送達することができるウェアラブル自動注射装置を提供する。ウェアラブル自動注射装置を、ユーザのベルトに留めることができる。薬物を、流体の導管または管を介し、患者の皮膚に挿入された翼状針によって患者に送達することができる。注射は、これらに限られるわけではないが、皮下注射、筋肉注射、静脈注射、皮内注射、経

50

皮注射、マイクロアレイ針注射、など、任意の種類の注射であってよい。典型的なウェアラブル注射装置は、投与前の薬物の復元または混合のための機構をさらに含む。典型的なウェアラブル注射装置は、再使用可能または使い捨てであってよい。典型的なウェアラブル注射装置は、電池動作式または電池レスであってよい。

#### 【0035】

典型的な実施形態が、特定の例示の実施形態に関連して以下で説明される。典型的な実施形態が、或る量の最終薬物の注射を提供するためのウェアラブル自動注射装置の使用に関して説明されるが、典型的な実施形態が、例示の実施形態に限られず、典型的なウェアラブル自動注射装置は、希釈剤およびバルクな中間薬物を混合し、次いで混合物を患者に送達することを可能にするために使用できることを、当業者であれば理解できるであろう。加えて、典型的な自動注射装置の構成要素は、後述される例示の実施形態に限られない。

10

#### 【0036】

混合機構またはチャンバの典型的な実施形態において、ユーザは、（ウェアラブル注射装置または混合システムに配置された）ボタンを操作し、あるいは（ウェアラブル注射装置または混合システム上の）レバーを切り替え、もしくはスライドさせることによって、混合プロセスを開始させることができる。いくつかの実施形態は、混合プロセスおよび注射プロセスを開始させ、あるいはウェアラブル注射装置および混合ユニットを管理するためのユーザからの入力を受け付けるためのタッチ画面インターフェイスを含むことができる。いくつかの実施形態は、混合プロセスおよび注射プロセスを開始させ、あるいはウェアラブル注射装置および混合ユニットを管理するためのユーザからの言葉による指示を受け付けることができるスピーチ認識モジュールを含むことができる。このユーザの行為が、アクティベーション機構を作動させることができ、アクティベーション機構が、希釈剤およびバルクな中間薬物の混合を可能にし、いくつかの実施形態においては希釈剤およびバルクな中間薬物の攪拌を生じさせることによって、混合プロセスを開始させることができる。攪拌を、容器を揺らすこと、容器を強く振り動かすこと、高周波の音波を使用すること、容器を回転させること、乱流の強せん断の流体流を生じさせること、ならびに／あるいは注射プロセスの直前または最中の溶解および混合のプロセスにおいて薬物と希釈剤との間の表面積を増加させる手段などの任意の他の適切な手段によって、実行することが可能である。

20

30

#### 【0037】

いくつかの実施形態において、攪拌は、これらに限られるわけではないが、長手軸または緯度軸あるいは他の適切な手段に沿って回転する希釈剤および薬物を組み合わせるなど、混合を完了するためにウェアラブル注射装置によって実行される。他の実施形態においては、混合ユニットを、ウェアラブル注射装置とは別に提供することができる。混合ユニットを、1つ以上の容器（中間容器および混合容器）および（混合プロセスを開始させる）混合アクティベーション機構を受け入れることができるドッキングステーションまたはハブシステムの形態で、ウェアラブル注射装置の付属品としてユーザに提供することができる。ユーザは、バルクな中間薬物および希釈剤の混合を開始させ、完了させるために、ドッキングステーションまたはハブシステムに種々の構成要素を結合させ、あるいは設置

40

#### 【0038】

典型的な実施形態において、混合ユニットは、混合プロセスを開始させるために希釈剤およびバルクな中間薬物の組み合わせを生じさせることができ、その後必要であれば希釈剤とバルクな中間薬物との完全な混合を保証するための攪拌の実行を生じさせることができる。別の典型的な実施形態においては、ウェアラブル注射装置が、希釈剤およびバルクな中間薬物の組み合わせを生じさせることができ、混合ユニットが、必要であれば完全な混合を保証するために攪拌を実行する。さらに別の典型的な実施形態においては、ユー

50

ザが、混合プロセスを開始させるために希釈剤およびバルクな中間薬物の組み合わせを生じさせることができ、次いでウェアラブル注射装置または容器を攪拌のために混合ユニットに設置することができる。

【0039】

あるいは、ユーザは、希釈剤をバルクな中間薬物を保持している中間容器に移し、容器を混合および最終薬物の形成のために攪拌することにより、バルクな中間薬物を手作業で混合することができる。ユーザは、例えば緊急の状況において、混合ユニットをすぐには利用できない場合に、攪拌を手作業で実行することができる。

【0040】

ウェアラブル注射装置の典型的な実施形態は、薬物を検査するための構成要素を含む。例えば、注射装置のハウジングは、ユーザが注射装置の中身（薬物）を眺めることができる検査ウインドウを含むことができる。ユーザは、注射の実行前に、混合が生じたかどうかを判断するために薬物を視覚的に検査することができる。いくつかの実施形態においては、最終薬物の色が、ユーザが最終薬物と希釈剤との間の違いを視覚的に判断できるように、バルクな中間薬物および希釈剤の色とは異なることができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤が透明である一方で、最終薬物が濁っていてよく、ユーザの視覚による検査を助ける。

【0041】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、自動検査手段を含むことができる。例えば、装置は、最終薬物の曇りまたは濁りを測定する濁度計を含むことができる。濁度計は、設定可能なしきい値の測定にもとづいて、混合が完了したか否かを明らかにすることができる。しきい値の測定を、ウェアラブル注射装置によって注射される薬物の混合の要件にもとづいて、流通または販売に先立って製造者が設定することができる。典型的な実施形態において、濁度計は、最終薬物の曇りのしきい値の測定が満足できるものである場合に、例えばアクティベーション機構を介して、注射のプロセスを自動的に開始させることができる。

【0042】

ウェアラブル注射装置の典型的な実施形態は、最終薬物を種々の速度で投与することが可能であってよい。例えば、典型的な実施形態において、ウェアラブル注射装置は、最終薬物を、或る時間期間にわたって固定の注射速度で注射針を通して排出することによって投与することができる。別の典型的な実施形態においては、ウェアラブル注射装置が最終薬物を投与することができる注射の速度または注射の時間をユーザが選択することが可能であってよい。例えば、ユーザは、選択肢の選択または注射が投与されるべき時間期間の指定のいずれかによって、低、中、または高の注射速度の間で選択を行うことができる。別の実施形態において、ウェアラブル注射装置は、ユーザまたは製造者によって設定される可変の注射プロフィールにて最終薬物を投与することが可能であってよい。例えば、注射を、低い注射速度で開始させることができ、その後注射の完了まで速度を高くすることができ、あるいは注射プロセスの中ほどに向かって速度を高め、注射プロセスの終わりにおいて速度を下げるができる。ウェアラブル注射装置の典型的な実施形態は、2秒から2時間あるいは72時間もの継続時間にわたって注射を投与することができる。注射プロフィールは、患者の年齢、体重、性別、疾病、治療プロトコル、薬物、および他の因子を考慮することができる。いくつかの実施形態においては、注射プロセスの最中に、少量の空気が最終薬物と一緒に患者に送達される。例えば、約100から200マイクロリットルの空気が、最終薬物と一緒に送入の際に患者の体内に注射され得る。

【0043】

典型的な実施形態は、ユーザまたは患者の体に付着するウェアラブル注射装置を提供する。典型的なウェアラブル注射装置は、これらに限られるわけではないが、腹部、太ももの上部、腕、などの患者の種々の部位に付着して注射を投与することができる。ウェアラブル注射装置は、ハウジングの表面上に含まれる接着層を介して皮膚に付着することができる。あるいは、ウェアラブル注射装置を、注射装置のハウジングに結合させられたスト

10

20

30

40

50

ラップ、ベルト、または他の適切な機械的手段を使用して皮膚に固定することができる。別の典型的な実施形態においては、ウェアラブル注射装置を、吸着機構によって皮膚に固定することができる（吸着を助けるゲルまたは液体を使用しても、使用しなくてもよい）。さらに別の典型的な実施形態においては、ウェアラブル注射装置を、注射が完了するまでユーザが手で皮膚に固定することができる。

【0044】

典型的な実施形態において、ウェアラブル注射装置は、注射を患者に投与するためにカテーテルを含む。カテーテルは、埋め込み可能な皮下または筋肉内アクセスシステムの一部であってよい。カテーテルを、手動または自動で皮膚から取り除くことができ、注射プロセスの完了後にハウジングに自動的に引き込むことができる。

10

【0045】

ウェアラブル注射装置の典型的な実施形態は、注射の完了後または装置が皮膚との接触を喪失する場合における注射プロセスの最中のいずれかにおいて、注射装置が皮膚から取り除かれた後の注射針の自動的な引き込みを提供する。この機構は、意図せぬ針の突き刺しを防止する。いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、患者などを針の突き刺しから保護するためにウェアラブル注射装置から延びている針スリーブを含む。

【0046】

ウェアラブル注射装置のいくつかの実施形態は、復元および注射のプロセスの種々の段階におけるユーザへの種々の知らせを含む。例えば、視覚、聴覚、および/または触覚による知らせなどの知らせを、注射装置の種々の段階および/または状態を示すためにウェアラブル注射装置によってもたらすことができる。知らせを、無線伝送を介してもたらすことができる。いくつかの実施形態において、知らせは、注射針が最終薬物を排出できる状態にある注射プロセスの開始、1回分の薬物が送達された注射プロセスの完了、バルクな中間薬物が希釈剤と混ざり始める混合プロセスの開始、最終薬物の混合が完了する混合プロセスの終了を示すことができる。

20

【0047】

ウェアラブル注射装置のいくつかの実施形態は、ハウジングの外面に結合させられた皮膚センサを含む。皮膚センサは、ウェアラブル注射装置がもはや患者の皮膚に接触していないと判断される場合に、注射針の引き込みを自動的に生じさせることができる。さらに、皮膚センサは、注射プロセスの始まりにおいてウェアラブル注射装置が注射装置によって必要とされるとおりに患者の皮膚に接触していると判断される場合に、注射針の前進を自動的に生じさせることができる。いくつかの実施形態において、皮膚センサは、適切な場合に操作機構による最終薬物の排出の開始を自動的に生じさせる。換言すると、皮膚センサは、注射装置が皮膚に接触する前および/または注射針が患者に挿入される前にウェアラブル注射装置が最終薬物を排出することを防止することができる。皮膚センサは、皮膚を検出するセンサであってよく、あるいは表面による抵抗を検出する表面センサであってよく、もしくは物理的な接触によって作動させられる機械的なインターロックまたはスイッチであってよい。

30

【0048】

ウェアラブル注射装置のいくつかの実施形態は、装置を振動させる振動機構または装置の表面を冷却する冷却機構あるいはこれらに組み合わせを含む。注射のプロセスの前または最中にウェアラブル注射装置を振動させ、かつ/または装置を冷却することで、ウェアラブル注射装置が患者の皮膚に配置されるときに注射のプロセスから患者を紛らわすことができる。例えば、ウェアラブル注射装置は、振動機構または冷却機構にフィードバックをもたらず温度センサまたは圧力センサあるいはこれらの組み合わせを含むことができる。このようにして、ウェアラブル注射装置が患者の皮膚に係合させられたときに、装置の振動、装置の表面の冷却、あるいは両方ゆえに、薬物が送達される際に知覚される痛みの感覚が軽くなり、あるいは皆無になる。さらに、ウェアラブル注射装置は、例えばユーザによって感知される可聴音または音波パルスを発する音源など、ユーザの感覚を惑わせ、あるいは紛らわすための任意の他の機構を含むことができる。

40

50

## 【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、注射の完了、1回分の最終薬物の送達の終わり、または注射装置において最終薬物が実質的に空である旨を示すための聴覚または視覚インジケータをさらに含むことができる。

## 【 0 0 5 0 】

典型的な実施形態において、主パッケージは、ウェアラブル自動注射装置、薬物を保持する容器、および/または無線周波数識別(RFID)タグを含む。RFIDタグは、主パッケージにて提供される薬物を識別することができる。また、RFIDタグは、パッケージの所在地を追跡し、正しい薬物が正しい患者または医療機関に届けられたかどうかを確認することもできる。同様に、例えば主パッケージ内の構成要素または主パッケージそのものがバーコード、2Dバーコード、QRコード(登録商標)、などを含むことができるなど、識別および追跡のための他の手段も、主パッケージに含まれることができる。いくつかの実施形態において、主パッケージを、例えば近距離無線通信(NFC)またはBluetooth(登録商標)を介して主パッケージを特定および追跡するためのコンピュータまたは携帯電話アプリケーション(すなわち、app)に結合させ、あるいは電子的にリンクさせることができる。

## 【 0 0 5 1 】

さらなる典型的な実施形態において、ウェアラブル注射装置、主パッケージ、または両方は、インターネットまたはBluetooth接続を介したデータ通信の能力を含むことができる。注射装置は、注射プロセスに関するデータを集め、データをデータベースに伝えることが可能であってよい。

## 【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書に説明されるようにアクティベーション機構は、注射アセンブリを介して注射プロセスを開始させるように動作する。他の実施形態において、アクティベーション機構は、本明細書に説明される種々の混合機構および混合チャンバを介して混合プロセスを開始させるように動作する。さらに他の実施形態において、アクティベーション機構は、注射プロセスおよび混合プロセスを開始させるように動作する。アクティベーション機構を、典型的な実施形態において設けられるボタンを使用して作動させることができる。

## 【 0 0 5 3 】

図1Aが、典型的なウェアラブル注射装置のブロック図である。ウェアラブル注射装置は、ハウジング105aを備える。いくつかの実施形態において、ハウジング105aは、アクティベーション機構110aと、バルクな中間薬物を保持する中間容器115aと、注射アセンブリ120aと、センサ145aと、センサ147aと、ディストラクション機構150aと、ディストラクション機構152aと、濁度計155aと、ウィンドウ160aと、ボタン165aとを備える。いくつかの実施形態において、ハウジング105aは、希釈剤を保持する希釈剤容器125aをさらに備えることができる。いくつかの実施形態においては、アクティベーション機構110aの一部が、ハウジングの外にあってよい。ボタン165aを、アクティベーション機構110aに組み合わせることができる。ボタン165aを操作して、アクティベーション機構110aの動作を生じさせることができる。典型的な実施形態において、中間容器115aは、混合の時点まで別々に保存されるバルクな中間薬物および希釈剤を収容することができる。いくつかの実施形態において、中間容器115aは、混合機構を備えることができ、希釈剤が中間容器115aに導入されるときに、混合機構が、バルクな中間薬物と希釈剤との混合を実行し、混合物(最終薬物)を生み出す。混合機構の種々の例が、後で詳しく論じられる。注射アセンブリ120aは、最終薬物を患者に送達するための注射針、トロカール、カニューレ、カテーテル、またはこれらの組み合わせを備える送入力カニューレを備えることができる。注射アセンブリ120aを、注射針を介して患者に混合物を注射するために、中間容器115aおよびアクティベーション機構110aに流体的に連結させることができる。

## 【 0 0 5 4 】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105 a は、複数のセンサ 147 a を備えることができる。センサ 145 a は、ハウジング 105 a の温度を検知し、あるいは患者の皮膚との係合を検知するための温度センサまたは圧力センサあるいはこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態において、センサ 145 a は、注射装置の最終薬物が実質的に空であるとき、または 1 回分の最終薬物が排出されたときを検知するためのセンサをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、ハウジング 105 a は、複数のディストラクション機構 152 a を備えることができる。ディストラクション機構 150 a は、注射針の苦痛に関して患者を紛らわすように、ハウジング 105 a の振動を生じさせるための機構、またはハウジング 105 a の冷却を生じさせるための機構であってよい。ディストラクション機構 150 a は、患者を注射の苦痛から紛らわすために可聴な音を発生させるための機構をさらに備えることができる。また、ディストラクション機構 150 a は、患者が注射の苦痛から自身を紛らわすように感じる音のパルスが発生させるための機構をさらに備えることができる。ディストラクション機構 150 a は、温度差を生じさせるための機構を備えることもできる。いくつかの実施形態においては、センサ 145 a またはディストラクション機構 150 a を、ハウジング 105 a の外部に設けることができる。

10

#### 【0055】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105 a は、ユーザがウェアラブル注射装置の中身を眺めることができる検査用のウィンドウ 160 a を備える。ユーザは、注射の実行前に、中間容器 115 a 内の最終薬物を視覚的に検査して、混合が生じたかどうかを判断することができる。いくつかの実施形態においては、最終薬物の色が、ユーザが最終薬物と希釈剤との間の違いを視覚的に判断できるように、バルクな中間薬物および希釈剤の色とは異なることができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤が透明である一方で、最終薬物が濁っていてよく、ユーザの視覚による検査を助ける。いくつかの実施形態において、ウィンドウ 160 a は、ユーザがウェアラブル注射装置の他の構成要素を眺めることができるようにハウジング 105 a 上に位置する。

20

#### 【0056】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、自動検査手段のための濁度計 155 a を備える。濁度計 155 a は、中間容器 115 a に組み合わせられてよく、中間容器 115 a 内の最終薬物の曇りまたは濁りを測定する。濁度計は、設定可能なしきい値の測定にもとづいて、混合が完了したか否かを明らかにすることができる。しきい値の測定を、ウェアラブル注射装置によって注射される薬物の混合の要件にもとづいて、流通または販売に先立って製造者が設定することができる。典型的な実施形態において、濁度計は、最終薬物の曇りのしきい値の測定が満足できるものである場合に、例えばアクティベーション機構 110 a を介して、注射のプロセスを自動的に開始させることができる。

30

#### 【0057】

図 1 B が、別の典型的なウェアラブル注射装置のブロック図である。この実施形態において、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 b は、アクティベーション機構 110 b と、バルクな中間薬物を保持する中間容器 115 b と、注射アセンブリ 120 b と、希釈剤を保持するための希釈剤容器 125 b と、混合チャンバ 130 b と、センサ 145 b と、センサ 147 b と、ディストラクション機構 150 b と、ディストラクション機構 152 b と、濁度計 155 b と、ウィンドウ 160 b と、ボタン 160 b とを備える。アクティベーション機構 110 b は、混合プロセスを開始させることができ、その時点において、中間容器 115 b からのバルクな中間薬物および希釈剤容器 125 b からの希釈剤が、混合チャンバ 130 b に導入される。ボタン 165 b を、アクティベーション機構 110 b に組み合わせることができ、ボタン 165 b を操作して、アクティベーション機構 110 b の動作を生じさせることができる。混合チャンバ 130 b は、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して、最終薬物として注射することができる混合物を生み出すための混合機構を備えることができる。混合機構の種々の例が、後で詳しく論じられる。注射アセンブリ 120 b は、最終薬物を患者に送達するための注射針、トロカール、カニューレ、カテ

40

50



ーテル、またはこれらの組み合わせを備える送入力ニューレを備えることができる。注射アセンブリ 120b を、注射針を介して患者に混合物を排出するために、混合チャンバ 130b およびアクティベーション機構 110b に流体的に結合させることができる。混合チャンバを、本明細書において使用されるとおり、主容器と称することもできる。

#### 【0058】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105b は、複数のセンサ 147b を備えることができる。センサ 145b は、ハウジング 105b の温度を検知し、あるいは患者の皮膚との係合を検知するための温度センサまたは圧力センサあるいはこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態において、センサ 145a は、注射装置の最終薬物が実質的に空であるとき、または 1 回分の最終薬物が排出されたときを検知するためのセンサをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、ハウジング 105b は、複数のディストラクション機構 152b を備えることができる。ディストラクション機構 150b は、注射針の苦痛に関して患者を紛らわすように、ハウジング 105b の振動を生じさせるための機構、またはハウジング 105b の冷却を生じさせるための機構であってよい。ディストラクション機構 150a は、患者を注射の苦痛から紛らわすために可聴な音を発生させるための機構をさらに備えることができる。また、ディストラクション機構 150a は、患者が注射の苦痛から自身を紛らわすように感じる音のバースを発生させるための機構をさらに備えることができる。ディストラクション機構 150a は、温度差を生じさせるための機構を備えることもできる。いくつかの実施形態においては、センサ 145b またはディストラクション機構 150b を、ハウジング 105b の外部に設けることができる。

10

20

#### 【0059】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105b は、ユーザがウェアラブル注射装置の中身を眺めることができる検査用のウィンドウ 160b を備える。ユーザは、注射の実行前に、混合チャンバ 130b 内の最終薬物を視覚的に検査して、混合が生じたかどうかを判断することができる。いくつかの実施形態においては、最終薬物の色が、ユーザが最終薬物と希釈剤との間の違いを視覚的に判断できるように、バルクな中間薬物および希釈剤の色とは異なることができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤が透明である一方で、最終薬物が濁っていてよく、ユーザの視覚による検査を助ける。いくつかの実施形態において、ウィンドウ 160b は、ユーザがウェアラブル注射装置の他の構成要素を眺めることができるようにハウジング 105b 上に位置する。

30

#### 【0060】

いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、自動検査手段のための濁度計 155b を備える。濁度計 155b は、混合チャンバ 130b に組み合わせられてよく、混合チャンバ 130b 内の最終薬物の曇りまたは濁りを測定する。濁度計は、設定可能なしきい値の測定にもとづいて、混合が完了したか否かを明らかにすることができる。しきい値の測定を、ウェアラブル注射装置によって注射される薬物の混合の要件にもとづいて、流通または販売に先立って製造者が設定することができる。典型的な実施形態において、濁度計は、最終薬物の曇りのしきい値の測定が満足できるものである場合に、例えばアクティベーション機構 110a を介して、注射のプロセスを自動的に開始させることができる。

40

#### 【0061】

図 1C が、別の典型的なウェアラブル注射装置のブロック図であり、混合機構が、ウェアラブル注射装置の外部に位置している。この実施形態において、ウェアラブル注射装置のハウジング 105c は、最終薬物を保持するための主容器 135c と、アクティベーション機構 110c と、最終薬物を患者に注射するための注射アセンブリ 120c と、センサ 145c と、センサ 147c と、ディストラクション機構 150c と、ディストラクション機構 152c と、アクティベーション機構 110c に組み合わせられたボタン 165c とを備える。注射アセンブリ 120c は、最終薬物を患者に送達するための注射針、トロカール、カニューレ、カテーテル、またはこれらの組み合わせを備える送入力ニューレ

50

を備えることができる。別個の混合機構 140 c が、ハウジング 105 c の外部に設けられる。混合機構 140 c は、バルクな中間薬物と希釈剤とを混合して患者に注射される混合物を生み出すための混合チャンバ 130 c を備える。いくつかの実施形態において、混合機構 140 c は、バルクな中間薬物を保持するための中間容器 115 c と、希釈剤を保持するための希釈剤容器 125 c とを備えることができる。いくつかの実施形態においては、中間容器 115 c を、混合機構 140 c とは別に設けることができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤容器 115 c を、混合機構 140 c とは別に設けることができる。混合機構 140 c は、ボタン 166 c をさらに備えることができ、ボタン 116 c を操作することで、混合機構 140 c における混合プロセスを開始させることができる。

#### 【0062】

混合機構 140 c は、バルクな中間薬物と希釈剤とをウェアラブル注射装置の外部で混合することを可能にする。ひとたび混合されると、容器を混合機構 140 c から取り外し、最終薬物をユーザに注射するためにウェアラブル注射装置のハウジング 105 c に装着することができる。

#### 【0063】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105 c は、複数のセンサを備えることができる。センサ 145 c は、ハウジング 105 c の温度を検知し、あるいは患者の皮膚との係合を検知するための温度センサまたは圧力センサあるいはこれらの組み合わせであってよい。いくつかの実施形態において、センサ 145 a は、注射装置の最終薬物が実質的に空であるとき、または 1 回分の最終薬物が排出されたときを検知するためのセンサをさらに含むことができる。いくつかの実施形態において、ハウジング 105 c は、複数のディストラクション機構を備えることができる。ディストラクション機構 150 c は、注射針の苦痛に関して患者を紛らわすように、ハウジング 105 c の振動を生じさせるための機構、またはハウジング 105 c の冷却を生じさせるための機構であってよい。ディストラクション機構 150 a は、患者を注射の苦痛から紛らわすために可聴な音を発生させるための機構をさらに備えることができる。また、ディストラクション機構 150 a は、患者が注射の苦痛から自身を紛らわすように感じる音のパルスが発生させるための機構をさらに備えることができる。ディストラクション機構 150 a は、温度差を生じさせるための機構を備えることもできる。いくつかの実施形態においては、センサ 145 c またはディストラクション機構 150 c を、ハウジング 105 c の外部に設けることができる。

#### 【0064】

いくつかの実施形態において、ハウジング 105 c は、ユーザがウェアラブル注射装置の中身を眺めることができる検査用のウィンドウ 160 c を備える。ユーザは、注射の実行前に、主容器 135 c 内の最終薬物を視覚的に検査して、混合が生じたかどうかを判断することができる。いくつかの実施形態においては、最終薬物の色が、ユーザが最終薬物と希釈剤との間の違いを視覚的に判断できるように、バルクな中間薬物および希釈剤の色とは異なることができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤が透明である一方で、最終薬物が濁っていてよく、ユーザの視覚による検査を助ける。いくつかの実施形態において、ウィンドウ 160 c は、ユーザがウェアラブル注射装置の他の構成要素を眺めることができるようにハウジング 105 c 上に位置する。

#### 【0065】

いくつかの実施形態において、混合機構 140 c は、自動検査手段のための濁度計 155 c を備える。濁度計 155 c は、混合チャンバ 130 c に組み合わせられてよく、混合チャンバ 130 c 内の最終薬物の曇りまたは濁りを測定する。濁度計は、設定可能なしきい値の測定にもとづいて、混合が完了したか否かを明らかにすることができる。しきい値の測定を、ウェアラブル注射装置によって注射される薬物の混合の要件にもとづいて、流通または販売に先立って製造者が設定することができる。

#### 【0066】

混合機構 140 c は、混合プロセスを開始させることができ、その時点において、中間

10

20

30

40

50

容器 115c からのバルクな中間薬物および希釈剤容器 125c からの希釈剤が、混合チャンバ 130c に導入される。ひとたび混合物が形成されると、混合物は、ウェアラブル注射装置のハウジング 105c 内の主容器 135c に導入される。主容器 135c および注射アセンブリ 120c を、注射プロセスにおいて混合物の排出のために流体的に結合させることができる。

#### 【0067】

図 1A および図 1B に示した典型的な実施形態においては、アクティベーション機構 110a および 110b が、注射装置内でバルクな中間薬物と希釈剤との混合を開始させるべく動作することができる。これらの実施形態において、アクティベーション機構 110a、110b は、ハウジング 105a、105b の外部の注射針の移動または前進、ウェアラブル注射装置の中身の送出、注射針による混合物の注射、あるいは注射針のハウジング 105a、105b への引き込みを含んでよい注射プロセスを開始させるようにも動作することができる。

#### 【0068】

別個の混合機構 140c がハウジング 105c の外部に設けられる図 1C に示した典型的な実施形態においては、アクティベーション機構 110c が、ハウジングの外部の注射針の移動または前進、注射針による混合物の注射、あるいは注射針のハウジングへの引き込みを含んでよい注射プロセスを開始させるように動作することができる。

#### 【0069】

図 1A、図 1B、および図 1C は、ハウジング 105a、105b、105c、アクティベーション機構 110a、110b、110c、中間容器 115a、115b、115c、注射アセンブリ 120a、120c、120b、希釈剤容器 125a、125b、125c、混合チャンバ 130b、130c、主容器 135c、混合機構 140c、センサ 145a、145b、145c、センサ 147a、147b、147c、ディストラクション機構 150a、150b、150c、およびディストラクション機構 152a、152b、152c を、矩形の形状にて示しているが、ウェアラブル注射装置の構成要素（ハウジング、アクティベーション機構、中間容器、注射アセンブリ）が、例えば円柱形、球形、ひし形、多面体、拘束された袋または拘束なしの袋、これらの任意の組み合わせ、あるいは任意の他の形状など、任意の形状またはサイズであってよいことを、理解すべきである。さらに、たとえ図 1A、図 1B、および図 1C が、ハウジング 105a、105b、105c、アクティベーション機構 110a、110b、110c、中間容器 115a、115b、115c、注射アセンブリ 120a、120c、120b、希釈剤容器 125a、125b、125c、混合チャンバ 130b、130c、主容器 135c、混合機構 140c、センサ 145a、145b、145c、センサ 147a、147b、147c、ディストラクション機構 150a、150b、150c、およびディストラクション機構 152a、152b、152c を備えるウェアラブル注射装置を示しているとしても、典型的なウェアラブル注射装置が、示されているよりも多数または少数の構成要素を備えてよいことを、理解すべきである。

#### 【0070】

典型的な実施形態において、アクティベーション機構 110a、110b、110c は、機械的な原理にもとづく機械式の機構であり、電池または電力を使用することなく動作する。機械式のアクティベーション機構は、ばねにもとづく機構を備えることができる。典型的な実施形態において、アクティベーション機構 110a、110b、110c は、1つ以上のばね（例えば、ねじりばね、板ばね、圧縮コイルばね）を備えることができる。アクティベーション機構 110a、110b、110c は、混合物の投与前は引込まれた状態であってよく、注射装置のハウジング 105a、105b、105c 内に配置された最終薬物を保持する容器（中間容器 115a、混合チャンバ 130b、または主容器 135c）の胴部において栓またはプランジャを前方に動かすべく投与の際に放出されてよい。ウェアラブル注射装置は、例えばスイッチ、ボタン、レバー、など、混合および注射のプロセスを開始させるためにユーザが操作することができる機械式のアクティベ

ション機構を備えることができる。

【0071】

いくつかの実施形態において、ユーザは、アクティベーション機構を動作させるためにタッチ画面インターフェイスを使用することができる。アクティベーション機構110a、110b、110cは、例えばRFID近接スイッチ、Wi-Fi近接スイッチ(Wi-Fi場またはその付近にあるときに作動)、Wi-Fiを介して制御される近接スイッチ、あるいは注射のプロセスを開始させるための信号を無線で受信するための他の無線の受信器およびスイッチなど、注射のプロセスを開始させるためにユーザが操作することができる無線式のアクティベーション機構を含むことができる。混合および注射のプロセスは、自動的に希釈剤を中間容器115aまたは混合チャンバ130b、130cのバルクな中間薬物に導入し、希釈剤とバルクな中間薬物とを混合して混合物を形成し、混合物を患者に注射し、針を患者から引き戻すことができる。

10

【0072】

機械式のアクティベーション機構を備えるウェアラブル注射装置は、使い捨ての注射装置(1回だけ使用される装置)であってよい。使い捨てのウェアラブル注射装置に、バルクな中間薬物を保持する中間容器115をあらかじめ装てんでき、中間容器115をハウジング内に配置し、アクティベーション機構110に流体的に結合させることができる。他の実施形態においては、ユーザが、バルクな中間薬物を収容している中間容器115を使い捨ての注射装置に装てんすることができ、ユーザは、中間容器115をハウジング105の(容器を受け入れてアクティベーション機構に流体的に結合させることができる)開口部を介して注射装置に挿入することができる。同様に、別の実施形態においては、ユーザが、注射の目的のための最終薬物の混合物を含んでいる主容器135を使い捨ての注射装置に装てんすることができる。主容器135における混合の目的のために、いくつかの実施形態においては、主容器が、混合の時点まで別々に収容されるバルクな中間薬物および希釈剤を含むことができる。

20

【0073】

他の実施形態においては、中間容器115が、別々に収容されたバルクな中間薬物および希釈剤を含むことができ、バルクな中間薬物および希釈剤は、混合のために主容器130に導入される。さらに別の実施形態においては、中間容器115が、混合の時点まで別々に収容されたバルクな中間薬物および希釈剤を含むことができ、混合は中間容器115において生じる。次いで、形成された混合物を、注射のプロセスのために主容器130に導入することができる。他の実施形態においては、主容器130が希釈剤を含むことができ、中間容器115がバルクな中間薬物を含み、希釈剤およびバルクな中間薬物は、主容器130において混合される。バルクな中間薬物を、液体の薬物、乾燥させた薬物(粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など)、固体の薬物、あるいはこれらの任意の組み合わせの形態で収容することができる。いくつかの実施形態においては、ウェアラブル注射装置が、主容器130または中間容器115にバルクな中間薬物を収容できる一方で、ユーザが、希釈剤を収容している希釈剤容器125を装置に装てんすることができる。他の実施形態においては、ウェアラブル注射装置が、希釈剤を収容できる一方で、ユーザが、バルクな中間薬物を収容している中間容器115を装置に装てんすることができる。

30

40

【0074】

典型的な実施形態において、アクティベーション機構110は、機械的な構成要素および電気的な構成要素を備える電気機械式の機構である。電気機械式のアクティベーション機構は、例えば、詳しくは後述されるとおりの圧電式のシステムであってよい。電気機械式のアクティベーション機構を持つウェアラブル注射装置は、バルクな中間薬物を収容している中間容器115があらかじめ装てんされてよく、あるいはユーザがバルクな中間薬物を収容している中間容器115を装てんすることができる使い捨ての注射装置であってよい。上述のように、いくつかの実施形態において、中間容器115は、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容することができる。あるいは、注射装置がバルクな中間薬物

50

を収容できる一方で、ユーザが希釈剤を含んでいる容器を装置に装てんでき、あるいは注射装置が希釈剤を収容できる一方で、ユーザがバルクな中間薬物を収容している中間容器 115 を装置に装てんできる。

【0075】

いくつかの実施形態において、電気機械式のアクティベーション機構を持つウェアラブル注射装置は、再使用可能な注射装置であってよい。再使用可能な注射装置のハウジング 105 は、ユーザが注射装置の再使用のために古い（使用済みの）容器を取り出して新しい（未使用の）容器を装てんできるように、バルクな中間薬物を収容している中間容器 115 を受け入れることができる。再使用可能な注射装置のハウジング 105 は、容器の出し入れのためのアクセスを提供する開口部をハウジングの外面に有することができる。ユーザは、ハウジングへの容器の装てんおよびハウジング 105 からの容器の取り出しを、それぞれ容器を開口部に挿入し / 押し込み、容器を開口から取り出す / 引き出すことによって行うことができる。

10

【0076】

いくつかの実施形態において、中間容器 115 または主容器 130 は、流路および針を備えることができる。流路および針は、容器に一体化されてよい。あるいは、流路および針を、例えばルーア（luer）継手または穿刺される隔壁などの着脱可能な手段によって、別途の使い捨ての構成要素として設けてもよい。針を、堅固な流路あるいは適切なポリマーまたはエラストマ材料の可撓な管またはカテーテルを介して、容器に直接接続することができる。

20

【0077】

混合の目的のために、中間容器 115 は、混合の時点まで容器内に別々に収容されるバルクな中間薬物および希釈剤を含むことができる。混合のための中間容器の典型的な実施形態が、以下で説明される。

【0078】

いくつかの実施形態において、中間容器 115 は、再使用可能であってよく、したがってユーザが、容器を注射装置のハウジング 105 に挿入する前に、容器にバルクな中間薬物を装てんする。

【0079】

典型的な実施形態において、アクティベーション機構 110 は、電気的および化学的な構成要素からなる電気化学式のアクティベーション機構である。電気化学式のアクティベーション機構は、例えば膨張する発泡体など、薬物の投与前は膨張していない状態であり、投与の際にウェアラブル注射装置のハウジング 105 内に配置された容器（中間容器 115 または主容器 130）の胴部において栓またはプランジャを前方に動かすように膨張する化学ガス発生器を備えることができる。他の典型的な実施形態において、アクティベーション機構 110 は、栓またはプランジャを動かすために、作動流体の水圧、圧縮された気体のガス圧、浸透圧、ヒドロゲルの膨張、電気化学反応による固体の膨張、などを利用することができる。

30

【0080】

典型的な電気化学式のアクティベーション機構は、電池を備える。電池は、マイクロプロセッサによって膨張を制御することができる電気化学セルであってよい。電池が活性化されて放電するとき、電池は膨張し、注射装置に備えられたプランジャを押して、最終薬物を患者への注射のためにハウジング 105 から針を通して押し出す。電池を、ハウジング 105 内に配置でき、電池の膨張によって容器またはハウジングが最終薬物を注射針を介して排出するように、主容器 130 または中間容器 115 あるいは混合チャンバ 130 に動作可能に接続することができる。いくつかの実施形態において、電気化学式のアクティベーション機構を持つウェアラブル注射装置は、電池の膨張によって容器が潰れて最終薬物が注射装置から押し出されるように、最終薬物を保持するための潰れることができる容器または変形可能な容器を備えることができる。

40

【0081】

50

別の典型的な化学式のアクティベーション機構は、薬物を排出すべくカートリッジまたはシリンジ内のストッパまたは栓を駆動するための相段階駆動による膨張を含む。ボタンまたはヘキサフルオロアセトン（HFA）などのガスを、この実施形態において使用することができる。ガスを、例えば患者から最も遠く離れた遠位端など、注射装置の一端に配置することができる。

#### 【0082】

##### 薬物容器

いくつかの実施形態において、ウェアラブル注射装置は、ハウジング内にバルクな中間薬物を保持する中間容器を備えることができる。他の実施形態において、ウェアラブル注射装置は、バルクな中間薬物を保持する中間容器または最終薬物を保持する主容器を受け入れるように構成される。

10

#### 【0083】

中間容器および主容器の各々は、バルクな中間薬物または最終薬物を収容するために使用される胴部を含む。胴部を、バルクな中間薬物であらかじめ満たすことができる。胴部を、流通または販売に先立って製造者によってバルクな中間薬物であらかじめ満たすことができる。典型的な実施形態においては、中間容器を、中間容器内に別々に収容されてよいバルクな中間薬物および希釈剤であらかじめ満たすことができる。いくつかの実施形態においては、胴部を、ユーザによって満たすことができる。上述のように、中間容器および主容器は、カートリッジまたはシリンジであってよい。針を、カートリッジに結合させることができる。シリンジは、薬物（有効な薬品および希釈剤）であらかじめ満たされる二室または多室のシリンジであってよい。

20

#### 【0084】

典型的な胴部は、これらに限られるわけではないがポリマー材料（例えば、医療品質のポリマー）、金属、ガラス、熱可塑性物質、エラストマ、シリコーン結晶、などの任意の適切な材料で形成されてよい。典型的な実施形態において、胴部は、剛直であってよく、あるいは最終薬物またはバルクな中間薬物を保持するための1つ以上の可撓袋の形態をとることができる。

#### 【0085】

図15に示されるとおり、ウェアラブル注射装置のハウジングは、複数のカートリッジ1502、シリンジ1504、またはバイアル1506を、任意の組み合わせで備えることができる。あるいは、ウェアラブル注射装置は、複数のカートリッジ、シリンジ、バイアル、またはバイアルの中身を、任意の組み合わせにて受け入れることができる。

30

#### 【0086】

シリンジに関して本明細書において説明される典型的な実施形態を、カートリッジまたはバイアルを使用して実行してもよい。同様に、カートリッジに関して本明細書において説明される典型的な実施形態を、シリンジまたはバイアルを使用して実行してもよい。

#### 【0087】

いくつかの実施形態において、中間容器は、バルクな中間薬物および希釈剤を別々に収容し、それらを注射に先立って混合して混合物を形成するように構成される。典型的な容器は、0.1ミリリットルから10ミリリットルの範囲の量の混合物（例えば、最終薬物）を保持することができる。典型的なウェアラブル注射装置は、1センチポアズ（cP）から50センチポアズ（cP）の範囲の粘度を有する混合物/最終薬物を排出することができる。

40

#### 【0088】

ウェアラブル注射装置の典型的な実施形態は、中間容器、主容器、希釈剤容器、バルクな中間容器、混合チャンバ、またはこれらの組み合わせを含み、説明する。いくつかの実施形態においては、容器および混合チャンバのすべてを、実施形態の説明において示されるとおり、単一の容器または分離できない容器として設けることができる。図13に示されるとおり、単一の容器1300は、中間容器、主容器、バルクな中間薬物の容器、希釈剤容器、および混合チャンバを含む。

50

## 【 0 0 8 9 】

図 1 4 が、図 1 A、図 1 B、および図 1 C に関して説明した注射アセンブリ 1 2 0 の典型的な実施形態を示している。注射アセンブリ 1 2 0 は、送入力ニユーレ 1 4 0 6 を備え、プランジャ 1 4 0 2 および栓 1 4 0 4 を備えることができる。他の実施形態において、プランジャ 1 4 0 2 および栓 1 4 0 4 は、容器 1 4 0 8 に備えられる。上述のように、送入力ニユーレ 1 4 0 6 は、種々の実施形態において上述したように中間容器 1 1 5、主容器 1 3 5、または混合チャンバ 1 3 0 であってよい最終薬物を収容している容器 1 4 0 8 に流体連通する。送入力ニユーレ 1 4 0 6 および容器 1 4 0 8 は、流路 1 4 1 0 を介して流体連通する。流路 1 4 1 0 を、流体の導管によって形成することができる。いくつかの実施形態において、注射アセンブリ 1 2 0 は、注射針を出し入れするための付勢機構を備える。

10

## 【 0 0 9 0 】

## 混合機構 / 混合チャンバ

典型的なウェアラブル自動注射装置において使用することができる典型的な混合機構またはチャンバが、図 4 から図 1 3 を参照して説明される。典型的な実施形態のいくつかは、乾燥または液体の形態のバルクな中間薬物と液体の形態の希釈剤とを別々に収容するための機構をさらに含む。いくつかのバルクな中間薬物は、乾燥させた形態においてより安定であるため、粉末または固体単位の形態など、乾燥させた形態で収容される。投与のいくつかの方法において、そのようなバルクな中間薬物は、投与可能となる前に、液体または希釈剤との混合あるいは液体または希釈剤による復元を必要とするかもしれない。薬品の復元は、乾燥形態のバルクな中間薬物を希釈剤と混合し、患者に注射されるべき混合物を形成することを含む。例えばバルクな中間薬物を復元するための混合は、最終薬物を形成するための希釈剤およびバルクな中間薬物の厳格な混合または攪拌を必要とし得る。一部のバルクな中間薬物に関しては、完全な復元が不要であり、薬品粒子の液体との単なる / わずかな混合が、注射にとって充分である。この場合、液体は、バルクな中間薬物の粒子を注射針を通して患者の皮膚および血流へ運ぶことを担い、完全な復元は、患者の中で生じてよく、あるいは患者によって吸収されてよい。

20

## 【 0 0 9 1 】

典型的な混合機構は、図 1 A に関して説明した中間容器 1 1 5 a、図 1 B に関して説明した混合チャンバ 1 3 0 b、および図 1 C に関して説明した混合チャンバ 1 3 0 c に含まれることができる。

30

## 【 0 0 9 2 】

図 2 A が、混合チャンバ 1 3 0 としても機能し、いくつかの実施形態においては主容器 1 3 5 としても機能する中間容器 1 1 5 の典型的な実施形態を示している。容器 2 0 0 は、圧電混合要素 2 0 8 を備える。この実施形態においては、バルクな中間薬物 2 0 4 が、容器の壁 2 0 2 の内面に適用され、希釈剤 2 0 6 が、容器内に配置されている。圧電要素 2 0 8 は、容器の壁 2 0 2 の外面に配置される。圧電要素 2 0 8 は、容器の外壁の周囲を完全に巡って広がっていてよく、あるいは例えば 6 0 °、9 0 °、1 2 0 °、など、容器の外壁の周囲の一部分を広がっていてよい。いくつかの実施形態において、図 2 A に示されるように、複数の圧電要素 2 0 8 ' が、容器 2 5 0 の外壁を巡って周方向に間隔を空けつつ配置される。いくつかの実施形態においては、複数の圧電要素 2 0 8 が互いに当接しており、いくつかの実施形態においては、間隔を空けて位置している。バルクな中間薬物 2 0 4 を、薬品の層が容器の壁 2 0 2 の内面に配置され、あるいは結合するように、容器の壁 2 0 2 の内面に適用することができる。いくつかの実施形態においては、バルクな中間薬物 2 0 4 に害を与えることがない接着剤が使用される。バルクな中間薬物 2 0 4 を、バルクな中間薬物 2 0 4 が容器 2 0 0 の輸送またはウェアラブル注射装置の輸送の間は壁上にとどまり、圧電要素 2 0 8 の作動時にバルクな中間薬物 2 0 4 が壁から放出されるように、壁に適用することができる。

40

## 【 0 0 9 3 】

上述のように、容器 2 0 0 は、カートリッジまたはシリンジであってよい。容器 2 0 0

50

を、針にも結合させることができる。容器を、製造者または薬局によって、容器の壁 202 の内面にコートされたバルクな中間薬物および容器 200 内に配置された希釈剤であらかじめ満たすことができる。希釈剤 206 を、容器 200 の内面に位置するバルクな中間薬物のコーティングを乱すことがないように、任意の適切な方法を使用して容器 200 に入れることができる。希釈剤 206 は、バルクな中間薬物 204 の混合に必要な任意の液体または流体であってよい。希釈剤 206 の種類および量は、バルクな中間薬物 204 の種類および量によって決定されてよく、バルクな中間薬物 204 の種類および量は、ウェアラブル注射装置がもたらそうとする治療によって決定され得る。薬品の製造者は、バルクな中間薬物の復元に必要な希釈剤の量および種類を決定することもできる。

#### 【0094】

圧電要素 208 を、例えば接着剤などの任意の適切な手段を使用して容器の壁 202 の外面に配置することができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 208 は、容器の壁 202 に取り付けられ、あるいは結合させられる一方で、他の実施形態において、圧電要素 208 は、容器に隣接するが、壁に実際には触れていない。圧電要素 208 は、容器 200 において直線または回転運動を生じさせるための音響または超音波振動を生み出す圧電モータであってよい。圧電要素 208 を、動力源に接続することができ、いくつかの実施形態においてはドライバ機構または回路に接続することができる。いくつかの実施形態においては、バルクな中間薬物 204 を希釈剤 206 に分散または溶解させるために、キャピテーション用の超音波などの音響エネルギーが容器 200 に適用される。上述のように、バルクな中間薬物 204 は、(粉末、フィルム、またはコーティングの形態で)容器の壁の内面に付着させられている。いくつかの実施形態においては、混合時に、容器の壁に超音波振動が引き起こされる。いくつかの実施形態においては、超音波エネルギーが、希釈剤のキャピテーションを介してバルクな中間薬物 204 のコーティングに大きな局所的差圧を引き起こす。キャピテーションは、バルクな中間薬物を浸食し、バルクな中間薬物の希釈剤への溶解および分散を向上させる。

#### 【0095】

圧電要素 208 は、動力源(図示されていない)による作動または通電時に、バルクな中間薬物 204 を容器の壁 202 から希釈剤 206 に放出する。圧電要素 208 は、バルクな中間薬物および希釈剤が十分に混合されて復元されるまで動作し続けてよい。上述した典型的なアクティベーション機構 110 の作動が、圧電要素 208 の作動および停止の引き金となってよい。圧電要素 208 を、製造者またはユーザによる設定が可能であってよい特定のあらかじめ定められる時間期間の後に停止させることができる。あるいは、圧電要素 208 の作動および停止は、ウェアラブル注射装置に設けられたアクティベーション機構 110 に組み合わせられた操作ボタン 165 を介してユーザによって制御されてもよい。例えば、ユーザは、注射に先立って混合プロセスを開始させるべく圧電要素 208 を始動させるために操作ボタン 165 を押すことができ、バルクな中間薬物 204 が混合されたとユーザが(例えば検査ウインドウ 160 を使用して)判断したときに圧電要素 208 を停止させるべく操作ボタン 165 を再び押すことができる。あるいは、圧電要素 208 は、ウェアラブル注射装置が混合が完了したと(例えば濁度計を使用して)判断したときに自動的に停止させられてもよい。圧電要素 208 は、容器 200 内にキャピテーションを生じさせることができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 208 は、超音波処理(sonication)のための超音波を生み出すことができる。

#### 【0096】

いくつかの実施形態においては、希釈剤 206 とバルクな中間薬物 204 との間においてバルクな中間薬物 204 の上に配置された材料の追加の層が存在してよい。追加の層は、圧電要素の作動時に薬品の通過を許すが、希釈剤の通過は阻止する材料で製作されてよい。

#### 【0097】

典型的な実施形態においては、圧電混合要素の代わりに、容器 200 が、回転またはリニアモータあるいは電磁振動機構など、任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエ

10

20

30

40

50



ータを備えることができる。別の実施形態において、容器 200 は、圧電混合要素に加えて任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエータを備えることができる。

#### 【0098】

いくつかの実施形態において、図 2 A および図 2 B に示されるシステムは、ウェアラブル注射装置の外部に設けられる。この実施形態は、ユーザが最終薬物を外部で混合して、容器を注射装置に挿入することを可能にするため、ウェアラブル注射装置の再使用を可能にする。この場合、容器 200 は、圧電要素 208 が取り外し可能に配置された状態でユーザに提供される。容器 200 は、ウェアラブル注射装置とは別にユーザに提供される。これらの構成要素を、(図 1 C に混合機構 140 c として示されているように、ウェアラブル注射装置とは別の) 混合ハウジング内に設けることができる。ユーザは、圧電要素 208 を始動させるために混合ハウジング上の作動ボタン 166 c を操作することができる。圧電要素 208 からの振動が、バルクな中間薬物 204 を容器の壁 202 から希釈剤 206 に放出する。ひとたび復元または混合が完了すると、ユーザは、圧電要素 208 を停止させるために再び作動ボタン 166 c を操作することができる。次いで、ユーザは、容器 200 を混合ハウジングから取り外し、(図 1 C においてハウジング 105 c として示されている) ウェアラブル注射装置に配置することができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 208 は、容器 200 から取り外し可能である。取り外し可能な圧電要素において、ユーザは、それを(例えば引っ張ることによって)取り外し、その後に容器 200 をウェアラブル注射装置に挿入することができる。この実施形態において、混合ハウジングは、バルクな中間薬物の復元を自動または手動にて確かめるための機構をさらに含んでよい。例えば、ウェアラブル注射装置の混合ハウジングは、混合物の曇りを検知するための濁度計 155 c を備えることができ、ハウジング 105 c は、ユーザが混合物の曇りを視覚的に検査するための検査ウインドウ 160 c を備えることができる。

10

20

#### 【0099】

混合プロセスの完了後に、容器 200 内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器 200 は、患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 内の(上述の)アクティブーション機構 110 および注射アセンブリ 120 に流体的に結合させられる。

#### 【0100】

図 2 B が、混合容器としても機能し、いくつかの実施形態においては主容器としても機能する中間容器の典型的な実施形態を示している。容器 250 は、複数の圧電要素 208 b を含んでいる。容器 250 は、図 2 A に関して説明した容器 200 と同様の構成要素を含み、やはり同様の動作および機能を実行する。

30

#### 【0101】

図 3 が、圧電混合要素を含む混合機構の別の典型的な実施形態を示している。この実施形態においては、容器 300 が、容器の壁 302 の内面に適用されたバルクな中間薬物 304 を含んでおり、希釈剤 307 が、図示のとおり容器の外側に別の希釈剤容器 306 にて用意されている。圧電要素 308 は、容器の壁 302 の外面に配置される。いくつかの実施形態においては、2つの圧電要素 308 が、容器の壁 302 の外面に配置される。圧電要素 308 は、容器の外壁の周囲を完全に巡って広がっていてよく、あるいは例えば 60°、90°、120°、など、容器の外壁の周囲の一部分を広がっていてよい。いくつかの実施形態においては、複数の圧電要素 308 が、容器 300 の外壁を巡って周方向に間隔を空けつつ配置される。いくつかの実施形態においては、複数の圧電要素 308 が互いに当接しており、いくつかの実施形態においては、間隔を空けて位置している。

40

#### 【0102】

バルクな中間薬物 304 を、バルクな中間薬物の層が容器の壁 302 の内面に配置され、あるいは結合するように、容器の壁 302 に適用することができる。いくつかの実施形態においては、バルクな中間薬物 304 に害を与えることがない接着剤が使用される。バルクな中間薬物 304 を、バルクな中間薬物が容器 300 の輸送またはウェアラブル注射装置の輸送の間は壁上にとどまり、圧電要素 308 の作動時にバルクな中間薬物 304 が

50

容器の壁 3 0 2 の内面から放出されるように、容器の壁 3 0 2 の内面に適用することができる。容器 3 0 0 を、針 3 1 0 にも結合させることができる。容器を、製造者または薬局によって、内面にコートされたバルクな中間薬物および別個の希釈剤容器 3 0 6 内に配置された希釈剤であらかじめ満たすことができる。

#### 【 0 1 0 3 】

この実施形態において、希釈剤 3 0 7 は、容器 3 0 0 とは別の希釈剤容器 3 0 6 に用意される。希釈剤 3 0 7 は、復元プロセスの際に容器を通過する。希釈剤 3 0 7 は、薬品の復元または混合に必要な任意の液体または流体であってよい。希釈剤 3 0 7 の種類および量は、バルクな中間薬物 3 0 4 の種類および量によって決定されてよく、バルクな中間薬物 3 0 4 の種類および量は、ウェアラブル注射装置がもたらそうとする治療によって決定され得る。薬品の製造者は、バルクな中間薬物の復元に必要な希釈剤の量および種類を決定することもできる。

10

#### 【 0 1 0 4 】

圧電要素 3 0 8 を、例えば接着剤などの任意の適切な手段を使用して容器の壁 3 0 2 の外面に配置することができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 3 0 8 は、容器の壁 3 0 2 に取り外し可能に結合させられる。圧電要素 3 0 8 は、直線または回転運動を生じさせるための音響または超音波振動を生み出すフィルムであってよい。圧電要素 3 0 8 を、動力源に接続することができ、いくつかの実施形態においてはドライバ機構または回路に接続することができる。

20

#### 【 0 1 0 5 】

圧電要素 3 0 8 は、動力源（図示されていない）による作動または通電時に、バルクな中間薬物 3 0 4 を、容器の壁 3 0 2 から、希釈剤容器 3 0 6 から容器 3 0 0 に導入される希釈剤 3 0 7 に放出する。希釈剤 3 0 7 は、注射のプロセスの最中に容器 3 0 0 を通過することができ、したがって混合および注射のプロセスが同時に生じてよい。注射のプロセスにおいて、希釈剤 3 0 7 を、プランジャを使用して容器 3 0 0 に送ることができ、圧電要素 3 0 8 が、バルクな中間薬物 3 0 4 を希釈剤 3 0 7 に放出する。圧電要素 3 0 8 は、バルクな中間薬物 3 0 4 および希釈剤 3 0 7 が十分に混合されて復元されるまで動作し続けてよい。上述した典型的なアクティベーション機構の作動が、圧電要素 3 0 8 の作動および停止の引き金となってよい。圧電要素 3 0 8 を、製造者またはユーザによる設定が可能であってよい特定の時間期間の後に停止させることができる。あるいは、圧電要素 3 0 8 の作動および停止は、ウェアラブル注射装置に設けられたアクティベーション機構 1 1 0 に組み合わせられた操作ボタン 1 6 5 を介してユーザによって制御されてもよい。例えば、ユーザは、注射に先立って混合プロセスを開始させるべく圧電要素を始動させるために操作ボタン 1 6 5 を押すことができ、バルクな中間薬物が復元されたとユーザが（例えば検査ウィンドウを使用して）判断したときに圧電要素を停止させるべく操作ボタン 1 6 5 を再び押すことができる。あるいは、圧電要素 3 0 8 は、ウェアラブル注射装置が復元が完了したと（例えば濁度計を使用して）判断したときに自動的に停止させられてもよい。圧電要素 3 0 8 は、容器 3 0 0 内にキャビテーションを生じさせることができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 3 0 8 は、超音波処理のための超音波を生み出すことができる。

30

40

#### 【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態においては、バルクな中間薬物 3 0 4 を希釈剤 3 0 7 に分散または溶解させるために、キャビテーション用の超音波などの音響エネルギーが適用される。上述のように、バルクな中間薬物 3 0 4 は、（粉末、フィルム、またはコーティングの形態で）容器の壁 3 0 2 の内面に付着させられている。いくつかの実施形態においては、希釈剤 3 0 7 の導入時に、容器の壁 3 0 2 に超音波によって振動が引き起こされる。いくつかの実施形態においては、超音波エネルギーが、希釈剤のキャビテーションを介してバルクな中間薬物のコーティングに大きな局所的差圧を引き起こす。キャビテーションは、バルクな中間薬物 3 0 4 を浸食し、バルクな中間薬物 3 0 4 の希釈剤 3 0 7 への溶解および分散を向上させる。

50

## 【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態においては、希釈剤 3 0 7 とバルクな中間薬物 3 0 4 との間においてバルクな中間薬物 3 0 4 の上に配置された材料の追加の層が存在してよい。追加の層は、圧電要素の作動時に薬品の通過を許すが、希釈剤の通過は阻止する材料で製作されてよい。

## 【 0 1 0 8 】

典型的な実施形態においては、圧電混合要素の代わりに、容器 3 0 0 が、回転またはリニアモータあるいは電磁振動機構など、任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエータを備えることができる。別の実施形態において、容器 3 0 0 は、圧電混合要素に加えて任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエータを備えることができる。

10

## 【 0 1 0 9 】

混合プロセスの完了後に、容器 3 0 0 内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器 3 0 0 は、患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 1 0 5 内の（上述の）アクティブーション機構 1 1 0 および注射アセンブリ 1 2 0 に流体的に結合させられる。

## 【 0 1 1 0 】

図 4 が、圧電要素を含むチャンバ 4 0 0 の別の典型的な実施形態を示している。この実施形態においては、バルクな中間薬物 4 0 4 が、チャンバ 4 0 0 のチャンバ壁 4 0 2 の内面に適用される。圧電要素 4 0 6 が、チャンバ 4 0 0 のチャンバ壁 4 0 2 の外面に配置される。チャンバ 4 0 0 は、オリフィス 4 0 8 を有する膜 4 0 7 をさらに備える。バルクな中間薬物 4 0 4 を、バルクな中間薬物 4 0 4 の層がチャンバ壁 4 0 2 に配置され、あるいは結合するように、チャンバ壁 4 0 2 の内面に適用することができる。いくつかの実施形態においては、薬物に害を与えることがない接着剤が使用される。バルクな中間薬物 4 0 4 を、バルクな中間薬物がチャンバ 4 0 0 の輸送またはウェアラブル注射装置の輸送の間は表面にとどまり、圧電要素 4 0 6 の作動時にバルクな中間薬物 4 0 4 が表面から放出されるように、チャンバ壁 4 0 2 の内面に適用することができる。チャンバ 4 0 0 を、製造者または薬局によって、チャンバ壁 4 0 2 の内面にコートされたバルクな中間薬物 4 0 4 およびチャンバ 4 0 0 内に配置された希釈剤 4 0 5 であらかじめ満たすことができる。いくつかの実施形態においては、希釈剤 4 0 5 を、混合のプロセスの際にチャンバ 4 0 0 に導入することができる。

20

30

## 【 0 1 1 1 】

圧電要素 4 0 6 は、オリフィス 4 0 8 を含む膜 4 0 7 を振動させる。いくつかの実施形態において、膜 4 0 7 は、2 つ以上のオリフィスを備えてよい。膜 4 0 7 のオリフィス 4 0 8 は、圧電要素 4 0 6 および希釈剤 4 0 5 との協働においてシンセティックジェット流を形成する。シンセティックジェット流は、周囲の希釈剤 4 0 5 で構成され、小さなオリフィス 4 0 8 を通って往復移動する流れによって形成される。シンセティックジェットは、オリフィス 4 0 8 からの流体の周期的な排出および吸引によって生み出される。シンセティックジェット流は、チャンバ 4 0 0 のチャンバ壁 4 0 2 の内面から放出されるバルクな中間薬物 4 0 4 の混合を助ける。この実施形態におけるオリフィスの使用において、物質の移動は実質的に存在しない。

40

## 【 0 1 1 2 】

圧電要素 4 0 6 を、例えば接着剤などの任意の適切な手段を使用してチャンバ 4 0 0 の外面に配置することができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 4 0 6 は、チャンバ 4 0 2 に恒久的に取り付けられ、あるいは取り外し可能に結合させられる。圧電要素 4 0 6 は、直線または回転運動を生じさせるための音響または超音波振動を生み出す圧電モータであってよい。

## 【 0 1 1 3 】

圧電要素 4 0 6 は、動力源（図示されていない）による作動または通電時に、単独または希釈剤 4 0 5 との組み合わせのいずれかにより、バルクな中間薬物 4 0 4 をチャンバ壁 4 0 2 から放出する。典型的な実施形態において、希釈剤 4 0 5 は、チャンバ 4 0 0 に導

50

入され、オリフィス 408 を介してシンセティックジェット流を形成する。圧電要素 406 は、バルクな中間薬物 404 および希釈剤 405 が十分に混合されて復元されるまで動作し続けてよい。上述した典型的なアクティベーション機構のユーザによる作動が、圧電要素 406 の作動および停止の引き金となってよい。圧電要素 406 を、製造者またはユーザによる設定が可能であってよい特定の時間期間の後に停止させることができる。あるいは、圧電要素 406 の作動および停止は、ウェアラブル注射装置に設けられたアクティベーション機構 110 に組み合わせられた操作ボタン 165 を介してユーザによって制御されてもよい。例えば、ユーザは、注射に先立って復元プロセスを開始させるべく圧電要素を始動させるために操作ボタン 165 を押すことができ、バルクな中間薬物 404 が復元されたとユーザが（例えば検査ウインドウ 160 を使用して）判断したときに圧電要素を停止させるべく操作ボタン 165 を再び押すことができる。あるいは、圧電要素 406 は、ウェアラブル注射装置が復元が完了したと（例えば濁度計 155 を使用して）判断したときに自動的に停止させられてもよい。圧電要素 406 は、チャンバ 400 内にキャビテーションを生じさせることができる。いくつかの実施形態において、圧電要素 406 は、超音波処理のための超音波を生み出すことができる。

10

20

30

40

50

#### 【0114】

いくつかの実施形態において、膜 407 は、当初は封じられているが、圧電要素 406 からの圧力の印加によって破れることができ、希釈剤 405 およびバルクな中間薬物 404 の混合を可能にすることができる。シンセティックジェット流は、区画間の混合を可能にするように双方向であってよい。

#### 【0115】

いくつかの実施形態においては、チャンバ 400 のチャンバ壁 402 の内面のバルクな中間薬物 404 のコーティングの上に配置された材料の追加の層が存在してよい。追加の層は、圧電要素の作動時にバルクな中間薬物 404 の通過を許すが、希釈剤 405 の通過は阻止する材料で製作されてよい。

#### 【0116】

典型的な実施形態においては、圧電混合要素の代わりに、容器 400 が、回転またはリニアモータあるいは電磁振動機構など、任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエータを備えることができる。別の実施形態において、容器 400 は、圧電混合要素に加えて任意の他の電気式または機械式の変位アクチュエータを備えることができる。

#### 【0117】

復元または混合プロセスの完了後に、チャンバ 400 内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。チャンバ 400 は、主容器 130 に流体的に結合させられ、あるいは患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 内の（上述の）アクティベーション機構 110 および注射アセンブリ 120 に直接流体的に結合させられる。

#### 【0118】

図 5 が、多孔質要素を含む二室の容器 502 の典型的な実施形態を示している。この実施形態においては、多孔質要素 506 が、容器 502 の第 1 の端部（例えば、患者に最も近い近位端）に配置され、栓 508 が、容器 502 の遠位端に配置される。希釈剤 504 が、容器 502 内に配置される。容器 502 を、針 510 に結合させることができる。多孔質要素 506 は、バルクな中間薬物を含む。栓 508 は、希釈剤 504 を多孔質要素 506 を通って押し、希釈剤 504 とバルクな中間薬物との混合を生じさせて混合物を形成するために用いられる。例えばボタン 165 によるアクティベーション機構 110 の作動時に、栓 508 を、プランジャを使用して容器 502 内で移動させることができる。混合物を、針 510 を通って容器 502 から排出することができる。いくつかの実施形態において、容器 502 は、針 510 の代わりにオリフィス、ルアーロック、または隔壁を備え、混合物は、オリフィス、ルアーロック、または隔壁を通して排出される。

#### 【0119】

多孔質要素 506 は、粉末または固体単位などの乾燥させた形態のバルクな中間薬物で

満たすことができる多数のすき間を含むおおむね基質の形態にて製作される。いくつかの実施形態において、多孔質要素 506 は、粉末、固体、または液体の形態であってよいバルクな中間薬物でコートされ、次いで多孔質要素 506 は、バルクな中間薬物を多孔質要素 506 に取り入れるために乾燥させられる。多孔質要素 506 は、数ミリリットルまたは数ミリグラムのバルクな中間薬物を含むことができる。多孔質要素 506 を、セラミック、ポリマー、カーボン、ガラス、任意の他の適切な材料、またはこれらの任意の組み合わせで製作することができる。バルクな中間薬物は、乾燥させた薬物（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）であってよい。希釈剤 504 は、多孔質要素 506 を通って押され、多孔質要素 506 に含まれたバルクな中間薬物を希釈剤 504 に放出する。次いで、得られた混合物が患者に注射される。栓 508 を、希釈剤 504 を多孔質要素 506 を通って前進させるために使用することができる。別の実施形態においては、希釈剤 504 を多孔質要素 506 を通って押すために、任意の他の手段を使用することができる。

10

20

#### 【0120】

いくつかの実施形態において、栓 508 は、針 510 を通って混合物を排出させ、混合物を患者に注射するためにも使用される。いくつかの実施形態において、栓 508 の移動は、希釈剤 504 が多孔質要素 506 を通過した後に停止する。典型的な実施形態においては、希釈剤を移動させるために特定の大きさの力が加えられるまでは希釈剤が多孔質要素を通過せず、容器またはウェアラブル注射装置の輸送にもとづくバルクな中間薬物との混合が生じないように、希釈剤 504 と多孔質要素 506 との間に設けられた層が存在する。

#### 【0121】

復元または混合プロセスの完了後に、容器内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器は、患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 内の（上述の）アクティベーション機構 110 および注射アセンブリ 120 に流体的に結合させられる。

#### 【0122】

図 6 が、らせん流を生じさせるインペラを備えている中間容器 600 の典型的な実施形態を示している。バルクな中間薬物 604 が、容器 600 の胴部 602 の第 1 の端部（例えば、患者に最も近い近位端）に配置される。インペラ 608 が、胴部 602 に配置され、あるいは胴部 602 に結合させられる。希釈剤 606 が、胴部 602 に導入される。針 612 を、胴部 602 に結合させることができる。バルクな中間薬物 604 を、乾燥させた形態（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）で近位端に配置することができ、バルクな中間薬物 604 が胴部 602 において動き回ることがないように近位端にまとめることができる。あるいは、バルクな中間薬物 604 を、胴部において動き回ることを防止する機構を備えることなく胴部に配置してもよい。容器 600 を、製造者または薬局がバルクな中間薬物 604 であらかじめ満たすことができ、希釈剤 608 を、別の容器にてもたすことができる。あるいは、バルクな中間薬物 604 および希釈剤 608 を、ユーザが容器 600 の胴部 602 に装てんしてもよい。

30

40

#### 【0123】

インペラ 608 は、希釈剤 606 が導入されたときに胴部 602 内にらせんまたは振動運動を生み出すことができる任意の機械式、電気式、電気機械式、化学式、および/または電気化学式の駆動であってよい。振動運動（矢印 610 によって示されている）は、混合物を生み出すための希釈剤 606 およびバルクな中間薬物 604 の混合を助ける胴部 602 における反復運動である。いくつかの実施形態において、容器 600 は、混合物が患者に排出される前に気体を逃がすことができる通気孔または弁を備える。インペラ 608 を、例えばボタン 165 の操作によって、アクティベーション機構 110 によって作動させることができる。

#### 【0124】

容器 600 の胴部 602 を、製造者によって流通に先立ってウェアラブル注射装置に備

50

えることができ、あるいは胴部 602 を、ウェアラブル注射装置とは別に提供して、ユーザが混合の完了後にウェアラブル注射装置に装着することができる。混合プロセスの完了後に、容器 600 内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器 600 は、患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 内の（上述の）アクティベーション機構 110 および注射アセンブリ 120 に流体的に接続させられる。

#### 【0125】

図 7 が、渦発生システムとして構成された中間容器 700 の典型的な実施形態を示している。この実施形態において、攪拌機構は、バルクな中間薬物および希釈剤を混合するために、遠心分離機（CS）または渦発生器（VG）システムとして構成され、遠心分離機（CS）または渦発生器（VG）システムとして機能することができる。容器 702 は、例えば乾燥させた形態（粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など）のバルクな中間薬物 704 を収容する。バルクな中間薬物 704 は、容器 702 内に自由に配置されてよく、あるいはバルクな中間薬物 704 は、例えば適切な接着剤または他の手段を使用して容器 702 の内面に（層コーティングを介して）適用されてよい。バルクな中間薬物 704 は、製造者または薬局によってあらかじめ充てんされてよい。希釈剤は、入り口 708 を介して容器 702 に接線方向に導入される。希釈剤を、別の容器にて提供することができる。希釈剤は、例えばボタン 165 によるアクティベーション機構 110 の作動時に容器 702 に導入されてよい。容器 702 の全体的な形状が、容器 702 内で矢印 706 によって示されるように希釈剤 712 を加速させる。希釈剤の渦運動が、希釈剤およびバルクな中間薬物の混合を可能にする。希釈剤は、渦運動によってバルクな中間薬物を容器 702 の内面からこすり取り、あるいはこすり落とすことができる。

#### 【0126】

渦は、最初に容器 702 の円錐形の末端に下方に向かう渦流パターンにて流れを加速させる。渦流パターンは、胴部の壁へのせん断勾配を大きくし、これが、バルクな中間薬物 704 の壁からの分離および放出を改善するとともに、大きな薬品粒子を希釈剤に溶解するまで遠心力によって壁に拘束し続ける。混合物は、出口 710 を通って軸方向に取り出される。出口 710 は、小さな粒子または微細な粒子を通過させるように設計される。容器 702 内の渦運動を、希釈剤 712 を回転の中心から外方向に加速させるように容器 702 の系を駆動する任意の種類のインペラロータを使用して生み出すことができる。いくつかの実施形態においては、インペラが不要であり、容器 702 の構造そのものが、希釈剤およびバルクな中間薬物の混合のための渦流パターンを生成する。この実施形態において、希釈剤 712 は、容器 702 への進入時に加圧される。容器 702 が満たされるとき、希釈剤 712 およびバルクな中間薬物 704 の混合が生じ、最終薬物が生み出される。典型的な実施形態においては、入り口 708、出口 710、および容器 702 の形状を、容器 702 内の流れおよび混合のパターンを支配するように設計することができる。

#### 【0127】

ひとたびバルクな中間薬物 704 が希釈剤と混合されると、得られた混合物は、容器 702 から取り出される。典型的な実施形態において、混合物（最終薬物）は、ウェアラブル注射装置に配置された主容器またはウェアラブル注射装置に挿入される主容器に取り出される。典型的な実施形態において、CS/VG システムは、ウェアラブル注射装置とは別に提供される。別の実施形態において、CS/VG システムは、ウェアラブル注射装置内に設けられる。CS/VG システムは、再使用可能であってよく、ユーザがバルクな中間薬物を CS/VG システムに導入することができる。

#### 【0128】

図 8 が、絞られた流路によって構成され、ベンチュリ効果を利用するように動作することができる混合チャンバ 802 の典型的な実施形態を示している。ベンチュリ効果は、流体が流路の絞られた部分またはより狭い部分を通して流れることで生じる流体の圧力の低下である。構造の断面が減少するにつれて、流体の速度が増加する。ベンチュリシステム 800 は、希釈剤 804 を収容している容器と、バルクな中間薬物 806 を収容している

容器と、ベンチュリスロート (venturi throat) 810 を有する混合チャンバ 802 とを備える。混合チャンバ 802 は、ベンチュリスロート 810 を形成するための狭くされた断面の部位または絞られた部位を有している管状の構造を有することができる。流体 (気体または液体) が、遠位端 808 から導入される。流体は、例えばボタン 165 の操作によるアクティベーション機構 110 の作動時に導入されてよい。流体は、いくつかの実施形態においては希釈剤であってよく、容器 804 は、復元されるべき第 2 のバルクな中間薬物を収容することができる。バルクな中間薬物は、乾燥させた形態 (粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など) で収容されてよい。混合物は、第 2 の端部 812 にもたらされる。流体 (希釈剤、気体、または液体) は、混合チャンバ 802 の第 1 の端部 808 においてベンチュリシステム 800 に導入される。低圧領域 (ベンチュリスロート 810 の付近) において、希釈剤およびバルクな中間薬物が、流体の流れに引き込まれ、復元される。

10

#### 【0129】

ひとたびバルクな中間薬物が混合されると、得られた最終薬物は、ベンチュリシステム 800 から取り出される。典型的な実施形態において、最終薬物は、ウェアラブル注射装置に配置された主容器またはウェアラブル注射装置に挿入される主容器に取り出される。典型的な実施形態において、ベンチュリシステム 800 は、ウェアラブル注射装置とは別に提供される。別の実施形態において、ベンチュリシステム 800 は、ウェアラブル注射装置内に設けられる。ベンチュリシステム 800 は、再使用可能であってよく、ユーザが、バルクな中間薬物および希釈剤あるいは一方または他方をベンチュリシステム 800 に

20

#### 【0130】

図 9A が、希釈剤容器とバルクな中間薬物の容器とを隔てる弁 906 を備えている容器 900 の典型的な実施形態を示している。この実施形態において、バルクな中間薬物 902、希釈剤 904、および弁 906 は、容器壁 908 を有する容器 900 内に配置されている。容器 900 を、針 910 に結合させることができる。バルクな中間薬物 902 を、容器 900 の第 1 の端部に配置できる一方で、希釈剤 904 は、容器 900 の (第 1 の端部とは反対の) 第 2 の端部に配置される。弁 906 を、バルクな中間薬物 902 と希釈剤 904 との間に配置して、容器 900 内に 2 つの容器または室を形成することができる。弁 906 は、一方の室をもう 1 つの室から隔てる任意の制御可能な機構である。

30

#### 【0131】

バルクな中間薬物 902 を、バルクな中間薬物 902 の層が、いくつかの実施形態においてはバルクな中間薬物 902 に害を与えない接着剤を使用して、容器壁 908 の内面に配置され、あるいは結合させられるように、容器に適用することができる。バルクな中間薬物 902 を、バルクな中間薬物 902 が容器または注射装置の輸送の際に壁 908 上にとどまるように、容器壁 908 の内面に適用することができる。あるいは、バルクな中間薬物 902 を、近位端において容器内に自由に配置することができる。バルクな中間薬物 902 を、乾燥させた形態 (粉末、固体単位、凍結乾燥、噴霧フリーズドライ、噴霧乾燥、など) でもたらしることができる。弁 906 を、容器 900 内に、内面を巡ってぴったりとはまり、バルクな中間薬物 902 を保持している室への希釈剤の通過を許さないように、配置することができる。

40

#### 【0132】

ボタン 165 の操作によるアクティベーション機構 110 の作動によって弁 906 が作動させられるとき、弁のオリフィスが開かれる。希釈剤 904 が、容器 900 の遠位端から近位端に流れ、バルクな中間薬物 902 と混ざり合う。上述の典型的なアクティベーション機構 110 のユーザによる作動が、弁 906 による混合プロセスの開始の引き金となることができる。バルクな中間薬物 902 および希釈剤 904 は、製造者または薬局によって容器 900 にあらかじめ充てんされてよい。あるいは、バルクな中間薬物 902 および希釈剤 904 を、いくつかの実施形態においては弁 906 も含めて、ユーザが装てんしてもよい。混合プロセスの完了後に、容器 900 内の混合物は、注射のプロセスに向けて

50

準備ができた状態である。容器 900 は、患者に最終薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング 105 内の（上述の）アクティベーション機構 110 および注射アセンブリ 120 に流体的に結合させられる。ユーザが、容器 900 をウェアラブル注射装置に挿入でき、あるいは容器は、ウェアラブル注射装置内に設けられる。

#### 【0133】

いくつかの実施形態において、弁 906 は、破ることができる膜である。混合の際に、膜が破れ、希釈剤 904 のバルクな中間薬物 902 との混合を可能にする。典型的な実施形態においては、完全に壊れる代わりに、膜にバルクな中間薬物 902 と希釈剤との間の流体連通を可能にする 1 つ以上のオリフィスが発現してよい。容器 900 内の混合物を、バルクな中間薬物 902 および希釈剤 904 の徹底的な混合を可能にするために、近位端と遠位端との間を手動または自動で振動させることができる。

10

#### 【0134】

典型的な実施形態において、弁 906 は、例えば所定の圧力差が存在するまでは封じられており、その後完全に開く弾性弁など、双安定の機構であってよい。別の典型的な実施形態において、弁 906 は、所定の圧力差が存在するまでは封じられたままである図 9B に示されるようなばねで付勢された逆止弁またはポペット弁であってよい。ポペット弁を、容器への液体の流れのタイミングおよび量を制御するために使用することができる。ポペット弁は、通常は円形または長円形の穴と、弁軸とも呼ばれる軸の端部に位置する通常はディスク状のテーパ付きの栓とを備える。穴のうちで、プラグと穴とが出会う部分が、座または弁座と称される。図 9B に示される弁 906 は、ポペット 930 と、ばね 932 と、ばね 943 と、軸 936 とを備える。

20

#### 【0135】

あるいは、弁 906 は、容器の外部の磁石が弁 906 に対して動かされるときに作動し、混合の目的で希釈剤またはバルクな中間薬物の流通を可能にする磁気駆動の弁であってよい。さらに別の実施形態において、弁 906 は、例えばスライダまたはボタンを動かし、あるいは切り替えることによって外部の締め付け力を取り除かれることで動作する弾性ピンチ弁であってよい。締め付け力は、内部管腔を圧迫して流体の流れを閉塞させる。スライダまたはボタンを、ユーザが弁を動作させるべくスライダまたはボタンを操作できるように容器 900 の外面に設けることができる。

30

#### 【0136】

他の実施形態において、弁 906 は、容器またはウェアラブル注射装置のハウジングをねじることによって動作させることができる回転弁であってよい。あるいは、弁 906 は、スプールを軸方向に移動させることによって動作するスプール弁であってよい。別の典型的な実施形態においては、希釈剤を、割ることができる首部を有するアンプルに収容することができ、ハウジングまたは容器を操作することによって碎き、あるいは割ることで、希釈剤を混合チャンバまたはバルクな中間薬物を保持する中間容器に放出することができる。

40

#### 【0137】

さらに別の例では、図 9C に示されるように、弁 906 が、スナップ式のキャップまたは蓋 952 などの外部の保持部材を取り除くことによって放出される弾性シール 950 であってよい。バルクな中間薬物を、容器 954 内に用意することができ、希釈剤を、室 956 内に用意することができる。バルクな中間薬物および希釈剤の混合は、図 9D に示されるように弾性シール 952 が放出されたときに室 958 において生じる。あるいは、弾性シールは、ひとたびキャップが取り除かれたならば弾性要素を押すことによって徹底的な混合を促進すべく混合物を往復させるダイアフラムポンプ要素を構成することもできる。ダイアフラムの振動が、混合物中に振動する流れを生み出し、混合を促進することができる。

40

#### 【0138】

このやり方で、この典型的な実施形態は、バルクな中間薬物および希釈剤の別々の収容ならびに薬品および希釈剤の復元手段を提供する。この典型的な実施形態は、バルクな中

50



間薬物の完全な復元を必要としないバルクな中間薬物と液体との混合にも使用することができる。

#### 【0139】

図10が、微小管を有する混合容器1000の典型的な実施形態を示している。容器1000は、容器1000の内部を長手方向に延びる微小管1004を備える。いくつかの実施形態において、微小管1004は、250ミクロンから500ミクロンの間の内径を有することができる。いくつかの実施形態において、微小管1004は、1000ミクロンよりも小さい内径を有することができる。微小管1004の内面は、粉末などの乾燥させた形態のバルクな中間薬物1010で覆われる。容器1000は、希釈剤を保持する希釈剤容器1005に結合させられる。例えばボタン165によるアクティベーション機構110の作動時に、希釈剤は、表面を覆うバルクな中間薬物1010を溶解させるための大きな表面積が希釈剤にとってもたらされるように微小管を通して流れる。希釈剤は、微小管1004を通過し、微小管1004を通して流れるときにバルクな中間薬物1010を溶解させる。得られた混合物は、容器1000の内部に集められ、あるいはもたらされる。容器1000は、捕らえられた気体が存在するのであれば薬物の注射の前に放出/除去するための通気孔または弁1006をさらに備えることができる。最初に気体が弁または通気孔1006によって排出され、次いで弁が閉じられ、その後に混合物が注射される。

10

#### 【0140】

混合プロセスの完了後に、容器1000内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器は、患者に薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング105内の(上述の)アクティベーション機構110および注射アセンブリ120に流体的に結合させられる。

20

#### 【0141】

図11が、バルクな中間薬物1106および希釈剤1105の混合を生じさせるための乱流生成面1104を有している混合容器1100の典型的な実施形態を示している。容器1100は、乱流生成面1104およびバルクな中間薬物1106を含む。容器1100を、針1108にも結合させることができる。乱流生成面1104を、図示のように容器内壁1102に配置することができる。乱流生成面1104を、容器壁1102の内面の筋、隆起、溝、谷、刻み目、またはこれらの任意の組み合わせとして設けることができる。

30

#### 【0142】

粉末などの乾燥させた形態のバルクな中間薬物1106を、乱流生成面1104の表面に適用することができる。例えばボタン165によるアクティベーション機構110の作動時に、希釈剤1105が容器1100に導入されてよい。容器1100を通る希釈剤1105の流れにより、バルクな中間薬物1106が乱流生成面1104の表面から放出される。さらに、乱流生成面1104は、希釈剤1105の流れに乱流を生じさせることで、バルクな中間薬物および希釈剤の混合を引き起こす。いくつかの実施形態において、ユーザは、希釈剤およびバルクな中間薬物の混合を生じさせて混合物を形成するために、容器1100を攪拌することができる。混合プロセスの完了後に、容器内の混合物は、注射のプロセスに向けて準備ができた状態である。容器を、患者に薬物を注射するために、ウェアラブル注射装置のハウジング105内の(上述の)アクティベーション機構110および注射アセンブリ120に流体的に結合させることができる。あるいは、混合物を、ウェアラブル注射装置のハウジング105内の主容器130に移すことができる。

40

#### 【0143】

図12が、膜1206を横切るイオン溶液1204の移動を含む典型的な電気化学混合機構を示している。典型的なシステムは、浸透ミニポンプ1210を備えることができ、容器1200は、バルクな中間薬物1202と、イオン溶液の形態の希釈剤1204と、浸透膜1206とを含む。例えばボタン165によるアクティベーション機構110の作動時に、浸透ミニポンプが作動し、イオン溶液(希釈剤)1204を浸透膜1206を横

50

切ってバルクな中間薬物 1 2 0 2 に移動させ、注射の前に最終薬物を形成するための混合を可能にする。

【0144】

別の典型的な混合機構は、容器内にプランジャを備え、プランジャストッパまたはピストンが、流体がピストンの高圧側から低圧側に流れることを可能にするバイパス通路を有する。プランジャを、希釈剤およびバルクな中間薬物の徹底した混合を促進するために必要に応じて容器内で往復移動させることができる。

【0145】

混合機構またはチャンバの上述の典型的な実施形態のいずれにおいても、ユーザは、（ウェアラブル注射装置または混合システムに配置された）ボタンを操作すること、（ウェアラブル注射装置または混合システムに位置する）レバーを切り替え、もしくはスライドさせること、ユーザ入力用のタッチ画面インターフェイスを使用すること、あるいは R F I D、B l u e t o o t h、または任意の他の近接場通信機構を介してウェアラブル注射装置または混合ユニットと無線通信を行う無線リモート装置を使用することによって、混合プロセスを開始させることができる。このユーザの行為が、アクティベーション機構を作動させることができ、アクティベーション機構が、希釈剤およびバルクな中間薬物の混合を可能にし、いくつかの実施形態においては希釈剤およびバルクな中間薬物の攪拌を生じさせることによって、復元プロセスを開始させることができる。攪拌を、バルクな中間薬物および希釈剤を含んでいる容器を揺らすこと、容器を強く振り動かすこと、高周波の音波を使用すること（流体のキャビテーションを誘発させても、させなくてもよい）、容器を回転させること、ならびに / あるいは任意の他の適切な手段によって、実行することが可能である。

10

20

【0146】

上述の実施形態のいくつかにおいて、バルクな中間薬物は、固体単位または複数の固体単位であってよい。本明細書において使用されるとき、「固体単位」は、薬剤の投与に適しており、タンパク質などの薬物、例えば抗体またはペプチドと、安定剤、例えば糖とを含む組成物を指す。固体単位は、構造的な剛直性と、形状および / または体積の変化への抵抗とを有する。好ましい実施形態において、固体単位は、例えば治療用タンパク質などの薬物の製剤処方の凍結乾燥によって得られる。固体単位は、これらに限られるわけではないが、球、立方体、角錐、半球、円柱、涙滴、など、不規則な形状単位を含む任意の形状、例えば幾何学的形態であってよい。一実施形態において、固体単位は、約  $1 \mu\text{l}$  から約  $20 \mu\text{l}$  の範囲の体積を有する。一実施形態において、固体単位は、噴霧乾燥技術を用いて得られるのではなく、例えば固体単位は、粉末または顆粒でない。

30

【0147】

本明細書において使用されるとき、「複数の固体単位」という表現は、固体単位の集合または集団を指し、その集団は、例えば球などの実質的に一樣な形状および / または体積分布を有する 2 つ以上の固体単位を含む。一実施形態において、複数の固体単位は、自由流動である。複数の固体単位は、本明細書において使用されるとき、粉末（揺動または傾斜時に自由に流れることができる多数のきわめて細かい粒子からなる乾燥したバルクな固体）ではない。

40

【0148】

本明細書において使用されるとき、用語「幾何学的に一樣」は、実質的に一樣な形状およびサイズを有する複数の凍結乾燥させた固体単位を指す。一実施形態において、幾何学的に一樣な複数の固体単位は、球であり、実質的に同様の直径およびタンパク質濃度を有する。

【0149】

本明細書において使用されるとき、用語「自由流動」は、複数の固体単位が、希釈剤における復元の前に、流体と同様に、連続性を損なうことなく移動できる（例えば、複数の個体単位における個々の固体単位が互いに著しくは付着または粘着しない）ことを指す。

【0150】

50

用語「フリーズドライ」および「凍結乾燥」は、本明細書において入れ換え可能に使用され、例えば治療用タンパク質（例えば、ペプチド、D V D - I g タンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）などの薬物を含む溶液を凍らせ、次いで真空昇華させるプロセスを指す。

#### 【0151】

用語「核生成」は、例えば液体から固体への状態の変化が、核として知られる特定の焦点の周囲の物質において生じる物理過程を指す。「制御された核生成」は、状態の変化が生じる物理過程に曝される物質の集団の様な核生成をもたらす条件下での物質の核生成を指す。例えば、制御された核生成を使用して複数の固体単位を冷凍することで、実質的に一様であり、例えば各々の固体単位内の類似の細孔径を有する固体単位の集団をもたらされる。制御された核生成を、溶液を瞬間的に凍らせることによって達成することができる。

10

#### 【0152】

典型的な実施形態は、最も顕著には治療用タンパク質などの調合薬品であるが、任意の薬剤を送達するためのシステムを提供する。システムは、一様な自由流動固体単位を生成するために、制御された核生成を可能にする凍結乾燥プロセスを取り入れる。

#### 【0153】

典型的な凍結乾燥法のもとでは、溶液が、凍結乾燥に先立って最終的な主容器に配置され、凍結乾燥されたケーキがもたらされる。伝統的な凍結乾燥が、凍結乾燥ケーキが貯蔵され、最終的には復元される容器において実行される一方で、いくつかの実施形態は、主容器から独立することができる凍結乾燥プロセスを提供する。実際に、典型的な実施形態は、特定のニーズに応じて製造し、次いで貯蔵し、後にさらに処理することができる安定な固体単位を提供する。自由流動固体単位は、一様な形状、体積、および組成であり、凍結乾燥プロセスのパラメータに影響を及ぼすことなく、大きなバルクの体積または主薬品容器内の1回分の量として、貯蔵および管理することができる。

20

#### 【0154】

典型的な実施形態は、重要なプロセスパラメータの最小限の変更で、幅広い範囲の抗体、タンパク質にもとづく小分子、または医薬品の組み合わせに適用可能である。いくつかの実施形態は、経口および注射用の両方の剤形として使用することができる固体単位をもたらす。

30

#### 【0155】

一実施形態において、バルクな中間薬物は、自由流動かつ幾何学的に一様な複数の凍結乾燥させた球状の固体単位を含む薬品であってよく、複数の固体単位は、治療用タンパク質および糖を含む。薬品における固体単位を、制御された核生成を使用して生成することができる。

#### 【0156】

固体単位または複数の個体単位の利点は、別々の製剤安定性のニーズを有し、あるいは他のかたちで単一の製剤への組み合わせに関して不適合である別個の薬剤を、組み合わせる機会を提供することにある。生物医薬品が、例えば別個の抗原特異性を有する2つの抗体など、2つ以上の活性薬剤の組み合わせから作られる場合、薬剤を、1つの製品としてまとめて凍結乾燥させるために一緒に調合できなければならない。これは、両方の薬剤が安定かつ依然として生物学的に活性である共通の製剤を特定しなければならないことに鑑み、難問となり得る。典型的な実施形態は、1つの剤形で薬物の組み合わせを提供するために、共通の製剤を必要としない。例えば、2つの別個の抗体集団を含む複数の固体単位、すなわち抗原1への特異性を有する第1の抗体を含む固体単位および抗原2への特異性を有する第2の抗体を含む個体単位を、自由流動する球状の固体単位として組み合わせることができ、そのような固体単位は、得られる液体製剤が該当の対象への復元された製剤の投与のために十分な所与の時間期間にわたって安定であるように、水または緩衝液における復元時に組み合わせられてよい。このようにして、典型的なプロセスにおいては、各々の活性薬物を、その好ましい製剤にて凍結乾燥させることができ、次いで復元が保証さ

40

50

れるまで複数の固体単位として組み合わせることができる。

【0157】

特定の典型的なプロセスは、ペプチド、DVD-Igタンパク質、ならびに抗体、またはその抗原結合部分を含むタンパク質に関する室温および/または加速された貯蔵条件における安定性など、多数の活性な調剤物質について安定な薬品の例を生み出す。

【0158】

このようにして、タンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分）などの薬物、および安定剤、例えばソルビトール、マンニトール、サッカロース、またはトレハロースなどの糖を含んでいる安定な固体単位（および、複数の固体単位）をもたらすことができる。典型的な実施形態は、薬剤投与に適した安定な固体単位に関し、固体単位は、これらに限られるわけではないがペプチド、抗体、またはその抗原結合部分、あるいはDVD-Igタンパク質などのタンパク質、ならびに凍結乾燥保護剤などの安定剤、例えば糖を含む。

10

【0159】

固体単位は、それらの安定性、ならびに類似のサイズおよび薬剤（例えば、タンパク質）含有量を有する固体単位の一様な集団を作る能力ゆえに、多数の利点をもたらす。固体単位は、全体として考えたとき、自由流動である。さらに、固体単位は、幾何学的に一様であってよい。固体単位は、噴霧乾燥または噴霧フリーズドライ技術を使用して生成されるのではない。そのような技術は、本明細書に説明されている固体単位と対照的に、例えば幾何学的一様性などの一貫した特徴を有する固体単位の集団をもたらさない。

20

【0160】

本明細書に説明されている固体単位は、例えばタンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合部分）などの薬物の安定性を、高温などにおいても、長い時間にわたって保つことができる点で、安定である。一実施形態において、安定な固体単位は、薬剤投与に好適に提供され、前記凍結乾燥させた固体単位は、抗ヒトTNF抗体またはその抗原結合部分と安定剤とを含み、安定剤は、フリーズドライおよび後の貯蔵時の抗体またはその抗原結合部分の化学的または物理的な不安定を防止または軽減する。

【0161】

固体単位は、ポリマーを固体単位内に含むことができ、さらには/あるいは固体単位の外側のコーティングとして含むことができる。固体単位に組み合わせることができるポリマーとして、これらに限られるわけではないが、生体接着ポリマー、腸溶保護剤、非pH感受性ポリマー、および持続放出ポリマー（ならびに、これらの組み合わせ）が挙げられる。

30

【0162】

一実施形態において、固体単位は、無菌の条件下で作られる。

【0163】

固体単位は、約0.0005μlから約20μl、約0.005μlから約20μl、0.001μlから約20μl、0.05μlから約20μl、0.01μlから約20μl、0.0005μlから約10μl、約0.005μlから約10μl、0.001μlから約10μl、0.05μlから約10μl、0.01μlから約10μl、0.0005μlから約5μl、約0.005μlから約5μl、0.001μlから約5μl、0.05μlから約5μl、0.01μlから約5μl、0.0005μlから約1μl、約0.005μlから約1μl、0.001μlから約1μl、0.05μlから約1μl、0.01μlから約1μl、約0.1μlから約20μl、約0.5から約20、約1から約20、約1.5から約20、約2から約20、約2.5から約20、約3から約20、約3.5から約20、約4から約20、約4.5から約20、約5から約20、約5.5から約20、約6から約20、約6.5から約20、約7から約20、約7.5から約20、約8から約20、約8.5から約20、約9から約20、約9.5から約20、約10から約20、約15から約20、約12から約20、約13から約20、約14から約20、約15から約20、約16から約20、約17から約20、約18か

40

50

ら約20、約19から約20、約0.5から約15、約1から約15、1.5から約15、約2から約15、約2.5から約15、約3から約15、約3.5から約15、約4から約15、約4.5から約15、約5から約15、約5.5から約15、約6から約15、約6.5から約15、約7から約15、約7.5から約15、約8から約15、約8.5から約15、約9から約15、約9.5から約15、または約10 $\mu$ lから約15 $\mu$ lの範囲の体積を有することができる。一実施形態において、固体単位は、約9 $\mu$ lから約15 $\mu$ lの間の体積を有する。上記の体積および範囲の中間の体積および範囲も、典型的な実施形態の一部となるように意図される(例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.1、14.2、14.3、14.4、14.5、14.6、14.7、14.8、14.9、15.0、15.1、15.2、15.3、15.4、15.5、15.6、15.7、15.8、15.9、16.0、16.1、16.2、16.3、16.4、16.5、16.6、16.7、16.8、16.9、17.0、17.1、17.2、17.3、17.4、17.5、17.6、17.7、17.8、17.9、18.0、18.1、18.2、18.3、18.4、18.5、18.6、18.7、18.8、18.9、19.0、19.1、19.2、19.3、19.4、19.5、19.6、19.7、19.8、19.9、または約20.0 $\mu$ l)。

#### 【0164】

固体単位は、任意の適切な形状であってよい。一実施形態において、固体単位は、例えば球、立方体、円柱、または角錐など、幾何学的な形状である。一実施形態において、固体単位は、約0.1から約4mm、約0.1から約3.5mm、約0.1から3mm、約0.1から約2.5mm、約0.1から約2mm、約0.1から約1.5mm、約0.1から約1mm、または約0.1から約0.5mmの直径を有する球である。上記の直径および範囲の中間の直径および範囲も、典型的な実施形態の一部となるように意図される(例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、および4.0mm)。他の典型的な範囲として、約0.1から約4mm、約0.1から約3mm、約0.1から約2mm、約0.1から約1mm、および約0.1から約0.5mmが挙げられる。

#### 【0165】

一実施形態において、固体単位は、球状である。球状の固体単位は、固体単位の外側のどの地点で算出されるかにかかわらずほぼ同じ直径を有する。したがって、球は、部分的な球、すなわち平坦な面を有する球を、含まない。

#### 【0166】

10

20

30

40

50

一実施形態において、固体単位は、1 mm よりも大きくて 4 mm よりも小さい直径を有する球である。

【0167】

一実施形態において、固体単位は、例えばペプチド、DVD-Ig タンパク質、あるいは抗体またはその抗原結合部分などのタンパク質と、追加の薬物とを含む。

【0168】

固体単位は、タンパク質（例えば、抗体、その抗原結合部分、または DVD-Ig タンパク質）などの治療薬などの薬物の 1 回分を測定するための一貫的な手段の提供において、とくに有用である。複数の固体単位が実質的に同じ形状を有することができるため、結果として、固体単位は、実質的にほぼ同じ量の薬物、例えばタンパク質を有する。したがって、固体単位（球状の固体単位など）におけるタンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合部分）などの薬剤の量は、約 0.02  $\mu$ g から 6.0 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 1  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 5  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 10  $\mu$ g から約 6.0 mg、約 15  $\mu$ g から約 6.0 mg、0.02  $\mu$ g から 4.0 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 1  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 5  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 10  $\mu$ g から約 4.0 mg、約 15  $\mu$ g から約 4.0 mg、0.02  $\mu$ g から 2.0 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 1  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 5  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 10  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 15  $\mu$ g から約 2.0 mg、約 0.02  $\mu$ g から 1.0 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 1  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 5  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 10  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 15  $\mu$ g から約 1.0 mg、約 0.02  $\mu$ g から 0.5 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 1  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 5  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 10  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 15  $\mu$ g から約 0.5 mg、約 0.02  $\mu$ g から 0.25 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 1  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 5  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 10  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 15  $\mu$ g から約 0.25 mg、約 0.02  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 1  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 5  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 10  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 15  $\mu$ g から約 0.1 mg、約 0.02  $\mu$ g から 0.05 mg、約 0.05  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 0.1  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 0.2  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 0.5  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 1  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 5  $\mu$ g から約 0.05 mg、約 10  $\mu$ g から約 0.05 mg、または約 15  $\mu$ g から約 0.05 mg の間であってよい。上記の量および範囲の中間の量および範囲も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。例えばタンパク質などの薬剤の他の典型的な範囲として、0.02  $\mu$ g から 6.0 mg または 15  $\mu$ g から 4.0 mg の治療用タンパク質が挙げられる。

【0169】

特定の実施形態において、球状の固体単位などの固体単位内のタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいは DVD-Ig タンパク質）などの薬物の量は、約 0.02  $\mu$ g から 2.0 mg の間であってよく、球の直径は、約 0.1 mm から約 4 mm の間であってよい。他の実施形態において、球状の固体単位などの固体単位内のタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいは DVD-Ig タンパク質）などの薬物の量は、約 0.02  $\mu$ g から 1.5 mg の間であってよく、球の直径は、約 0.1 mm から約 3 mm の間であってよい。さらに他の実施形態において、

球状の固体単位などの固体単位内のタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の量は、約 0 . 0 2  $\mu$  g から 5 0 0  $\mu$  g の間であってよく、球の直径は、約 0 . 1 mm から約 2 mm の間であってよい。いくつかの実施形態において、球状の固体単位などの固体単位内のタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の量は、約 0 . 0 2  $\mu$  g から 5 0  $\mu$  g の間であってよく、球の直径は、約 0 . 1 mm から約 1 mm の間であってよい。他の実施形態において、球状の固体単位などの固体単位内のタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の量は、約 0 . 0 2  $\mu$  g から 6  $\mu$  g の間であってよく、球の直径は、約 0 . 1 mm から約 0 . 5 mm の間であってよい。上記の量、直径、および範囲の中間の量、直径、および範囲も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。

10

**【 0 1 7 0 】**

一実施形態において、固体単位は、タンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物、ならびにソルビトール、サッカロース、またはトレハロースを含み、ソルビトール、サッカロース、またはトレハロースの量は、約 2 5 の貯蔵における少なくとも 1 2 カ月の貯蔵においてタンパク質（例えば、ペプチド、D V D - I g タンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）などの薬物の安定性を維持するために充分である。あるいは、固体単位におけるソルビトール、サッカロース、またはトレハロースの量は、約 4 0 における少なくとも 3 カ月の貯蔵においてタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の安定性を維持するために充分である。

20

**【 0 1 7 1 】**

一実施形態において、固体単位は、タンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物、およびマンニトールを含み、マンニトールの量は、約 2 5 における少なくとも 1 2 カ月の貯蔵においてタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の安定性を維持するために充分である。あるいは、固体単位におけるマンニトールの量は、約 4 0 における少なくとも 3 カ月の貯蔵においてタンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の安定性を維持するために充分である。

30

**【 0 1 7 2 】**

タンパク質（例えば、抗体、またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物の安定性を、本明細書における例に説明されている方法など、技術的に公知の任意の方法に従って決定することができる。サイズ排除クロマトグラフィ（S E C）を、固体単位における抗体などのタンパク質のフラグメントおよびモノマー（集合体）含有量を明らかにするために使用することができる。一実施形態において、タンパク質（例えば、抗体、ペプチド、またはD V D - I g タンパク質）などの薬物の安定性を、タンパク質（例えば、抗体またはその抗原結合部分、ペプチド、あるいはD V D - I g タンパク質）などの薬物を含む固体単位を貯蔵（例えば、約 2 5 の貯蔵での 1 2 カ月の貯蔵または約 4 0 での 3 カ月の貯蔵）後に水に溶解させ、S E Cを実行することによって明らかにすることができる。一実施形態において、固体単位の貯蔵は、閉じられた容器において 5 5 から 6 5 %の相対湿度のもとで 2 5 で実行される。あるいは、固体単位の貯蔵を、閉じられた容器において 7 0 から 8 0 %の相対湿度のもとで 4 0 で実行することができる。

40

**【 0 1 7 3 】**

一実施形態においては、9 0 %以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すS E C結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、9 5 %以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すS E C結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、9 6 %以上のモノマー抗体、またはその

50

抗原結合部分を示すSEC結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、97%以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すSEC結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、98%以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すSEC結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、99%以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すSEC結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。一実施形態においては、99.5%以上のモノマー抗体、またはその抗原結合部分を示すSEC結果が、固体単位ならびにそこに含まれる抗体またはその抗原結合部分が安定であることを示す。上述のモノマー割合は、DVD-Igタンパク質を含む固体単位にも関係する。

10

#### 【0174】

モノマー割合を、パーセント(%)凝集に関して表すこともできる。例えば、一実施形態においては、SECによって決定される30%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される25%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される20%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される15%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される10%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される5%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される4%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される3%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される2%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)、SECによって決定される1%未満の凝集タンパク質(例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質)を有する複数の固体単位が提供される。

20

#### 【0175】

固体単位は、約0.8から約3.5:1.0w/w、約0.8から約3.0:1.0w/w、約0.8から約2.5:1.0w/w、約0.8から約2.0:1.0w/w、約0.8から約1.5:1.0w/w、約0.9から約2.0:1.0w/w、約0.9から約1.5:1.0w/w、約0.1から3.5:1.0w/w、約0.1から10:1.0w/w、または約1.0:1.0w/wの範囲の安定剤:タンパク質比を有することができる。これらの典型的な安定剤:タンパク質比を有するタンパク質の例として、これらに限られるわけではないが、ペプチド、抗体、およびDVD-Igタンパク質が挙げられる。上記の値および比の中間の値および比も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。

30

#### 【0176】

一実施形態において、安定剤(糖):抗体のモル比の範囲は、284:1から638:1である。あるいは、安定剤(糖):抗体のモル比の範囲は、511:1から638:1、520:1から638:1、530:1から638:1、などである。

40

#### 【0177】

例えばペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分などのタンパク質と、サッカロースとを含んでおり、サッカロース:ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分の比が、約0.8から3.5:1重量/重量(w/w)、約0.8から約3.0:1.0w/w、約0.8から約2.5:1.0w/w、約0.8から約2.0:1.0w/w、約0.8から約1.5:1.0w/w、約0.9から約2.0:1.0w/w、約0.9から約1.5:1.0w/w、約0.1から約3.5:1.0w/w、約0.1から約10:1.0w/w、または約1.0:1.0w/wの範囲にある安定な固体単位も、薬剤投与に好適であり得る。上記の値および比の中間の値および比も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。

50



## 【0178】

タンパク質（例えば、ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）と、ソルビトールとを含んでおり、ソルビトール：ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分の比が、約0.8から3.5：1重量/重量（w/w）、約0.8から約3.0：1.0w/w、約0.8から約2.5：1.0w/w、約0.8から約2.0：1.0w/w、約0.8から約1.5：1.0w/w、約0.9から約2.0：1w/w、約0.9から約1.5：1.0w/w、約0.1から約3.5：1w/w、約0.1から約10：1w/w、または約1.0：1.0w/wの範囲にある安定な固体単位も、薬剤投与に好適であり得る。上記の値および比の中間の値および比も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。

10

## 【0179】

薬剤投与に好適な安定な固体単位は、タンパク質（例えば、ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）と、トレハロースとを含み、トレハロース：ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分の比が、約0.8から3.5：1重量/重量（w/w）、約0.8から約3.0：1.0w/w、約0.8から約2.5：1.0w/w、約0.8から約2.0：1.0w/w、約0.8から約1.5：1.0w/w、約0.9から約2.0：1w/w、約0.9から約1.5：1.0w/w、約0.1から約3.5：1w/w、約0.1から約10：1w/w、または約1.0：1.0w/wの範囲にある。上記の値および比の中間の値および比も、典型的な実施形態の一部となるように意図される。

20

## 【0180】

一実施形態において、固体単位の生成のための溶液におけるサッカロースの濃度は、約10mg/ml、約20mg/ml、約30mg/mlから約100mg/ml；約40mg/mlから約90mg/ml；約40mg/mlから約80mg/ml；約40mg/mlから約70mg/ml；約40mg/mlから約60mg/ml；および約40mg/mlから約50mg/mlで構成されるグループから選択される。一実施形態において、固体単位の生成のための溶液におけるサッカロースの濃度は、約10mg/mlから約200mg/mlである。

## 【0181】

一実施形態において、固体単位は、約10から約40mg/mLのマンニトールおよび約60mg/mLから約80mg/mLのサッカロースを含む溶液から生成される。

30

## 【0182】

一実施形態において、固体単位は、ポリソルベートなどの界面活性剤を含む。

## 【0183】

一実施形態において、固体単位は、タンパク質製剤のための伝統的な担体として知られる特定の薬剤を含まない。例えば、一実施形態において、固体単位は、ウシ血清アルブミン（BSA）などのアルブミンまたはミルクを含まない。例えば、アルブミンおよびミルクの両者は、タンパク質製剤に伝統的に用いられる担体であるが、治療用タンパク質（ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）を含む固体単位などの固体単位から好ましくは排除される。

40

## 【0184】

一実施形態において、固体単位は、トロメタミンを含まない。したがって、治療用タンパク質（例えば、ペプチド、DVD-Igタンパク質、あるいは抗体、またはその抗原結合部分）などの薬物を含み、トロメタミンを排除する固体単位（または、複数の固体単位）が、典型的な実施形態に含まれる。さらなる実施形態において、本明細書に説明されている固体単位（または、複数の固体単位）は、カゼインを含まない。さらなる実施形態において、本明細書に説明されている固体単位（または、複数の固体単位）は、アジ化ナトリウムなどの防腐剤を含まない。そのような固体単位は、自由流動かつ幾何学的一様性を有することもできる。

## 【0185】

50

一実施形態において、固体単位は、例えば異なるエピトープに結合する2つの抗体など、2種類以上のタンパク質を含む。

【0186】

固体単位は、自由流動であり、糖を含むにもかかわらず高湿度条件において貯蔵できる点で、さらに安定である。例えば、固体単位は、一実施形態において、例えば60%以上の湿度などの高湿度条件においてさえも、例えば2%未満の水分、1%未満の水分、0.9%未満の水分、0.8%未満の水分、0.7%未満の水分、0.6%未満の水分、0.5%未満の水分、0.4%未満の水分、0.3%未満の水分、0.1%から3%の水分、0.1%から2%の水分、または1%から2%の水分、などの少ない水分含有量を有する。

10

【0187】

一実施形態において、治療用タンパク質（例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質）を含む固体単位におけるタンパク質集団は、少なくとも90%の治療用タンパク質、少なくとも95%の治療用タンパク質、少なくとも96%の治療用タンパク質、少なくとも97%の治療用タンパク質、少なくとも98%の治療用タンパク質、または少なくとも99%の治療用タンパク質である。

【0188】

特定の実施形態において、固体単位は、本明細書に開示のとおり、抗体またはその抗原結合部分などの翻訳後修飾されたタンパク質を包含する。例えば、翻訳後処理において、タンパク質が、成熟製品を生成するために修飾（例えば、化学的修飾および折り畳み）される（Berkowitz et al., Nat Rev Drug Discov, 11(7): 527-40, 2012、およびそこでの引用文献を参照）。一般に、修飾は、生化学的官能基（例えば、酢酸塩、リン酸塩、脂質、および炭水化物）の付加、アミノ酸の化学的性質の変更（例えば、シトルリン化）、または構造変更（例えば、ジスルフィド架橋の形成）として広く特徴付けされる1つ以上の事象によって達成される。タンパク質の最も一般的な翻訳後修飾の1つは、例えばガラクトシル化、フコシル化、高マンノース誘導体、およびシアリル化、例えばN結合またはO結合炭水化物鎖、N末端またはC末端の処理を含むグリコシル化を伴う。いくつかの実施形態に包含されるさらなる翻訳後修飾として、例えば、酸化、リン酸化反応、硫酸化、脂質修飾、ジスルフィド結合の形成、および脱アミド、N末端グルタミン酸塩のピルグルタミン酸への変換、C末端アミノ酸（例えば、C末端リジン）の除去、アミノ酸主鎖への化学成分の結合、原核生物宿主細胞の発現の結果としてのN末端メチオニン残基の付加または除去が挙げられる。タンパク質を、タンパク質の検出および単離を可能にするために、酵素、蛍光、同位体、または親和性標識などの検出可能なラベルで修飾することも可能である。

20

30

【0189】

一実施形態において、固体単位を、50mg/mlのタンパク質濃度または100mg/mlのタンパク質のいずれかを有する溶液から生成される球状の固体単位に関して予想されるタンパク質の量を示す下記の表に従って特徴付けることができる。このように、一実施形態において、固体単位は、0.1mmから3mmの範囲の直径を有し、0.00005mgから0.71mgのタンパク質含有量を有し、0.0005マイクロリットルから14.14マイクロリットルの体積を有する球状の固体単位である。

40

【0190】

タンパク質固体単位の特徴

【0191】

【表 1】

直径	体積	面積	タンパク質 mg	タンパク質 mg	タンパク質mg
mm	マイクロリットル	mm(2)	mg (100)	mg (50)	mg (25)
0.1	0.000524	0.031416	0.00005236	0.00002618	0.00001309
0.2	0.004189	0.125664	0.00041888	0.00020944	0.00010472
0.5	0.065	0.785	0.0065	0.0033	0.00164
0.8	0.268	2.011	0.0268	0.0134	0.00670
1	0.524	3.142	0.0524	0.0262	0.01309
1.5	1.767	7.069	0.1767	0.0884	0.04418
2	4.189	12.566	0.4189	0.2094	0.10472
2.5	8.181	19.635	0.8181	0.4091	0.20453
3	14.137	28.274	1.4137	0.7069	0.35343
3.5	22.449	38.485	2.2449	1.1225	0.56123
4	33.510	50.266	3.3510	1.6755	0.83776

10

## 【0192】

一実施形態において、凍結乾燥させた固体単位は、抗体またはその抗原結合部分、ならびに凍結乾燥および後の貯蔵において抗体またはその抗原結合部分の化学的または物理的な不安定を防止または軽減する量のソルビトール、サッカロース、またはトレハロースを含む。

## 【0193】

20

一実施形態には、抗体またはその抗原結合部分、ならびに凍結乾燥および後の貯蔵において抗体またはその抗原結合部分の化学的または物理的な不安定を防止または軽減する量のソルビトール、サッカロース、またはトレハロースからなる凍結乾燥させた固体単位が含まれる。

## 【0194】

しかしながら、パラメータの値または値の範囲への言及が常に、言及された値の中間の値および範囲も典型的な実施形態の一部となるように意図されていることに、注意すべきである。

## 【0195】

一実施形態において、固体単位は、配列番号3として表されるアミノ酸配列を含むCDR3ドメイン、配列番号5として表されるアミノ酸配列を含むCDR2ドメイン、および配列番号7として表されるアミノ酸配列を含むCDR1ドメインを含む軽鎖可変領域、ならびに配列番号4として表されるアミノ酸配列を含むCDR3ドメイン、配列番号6として表されるアミノ酸配列を含むCDR2ドメイン、および配列番号8として表されるアミノ酸配列を含むCDR1ドメインを含む重鎖可変領域を含む抗ヒト腫瘍壊死因子アルファ(hTNF)抗体またはその抗原結合部分を含む。

30

## 【0196】

一実施形態において、固体単位は、配列番号1として表されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域と、配列番号2として表されるアミノ酸配列を含む抗体またはその抗原結合部分の重鎖可変領域とを含む抗ヒト腫瘍壊死因子アルファ(hTNF)抗体またはその抗原結合部分を含む。

40

## 【0197】

一実施形態において、固体単位は、配列番号9として表されるアミノ酸配列を含む軽鎖と、配列番号10として表されるアミノ酸配列を含む重鎖とを含む抗ヒト腫瘍壊死因子アルファ(hTNF)抗体またはその抗原結合部分を含む。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の酸性種は、AR1、AR2、あるいはAR1およびAR2の両方を含む。

## 【0198】

別の実施形態において、固体単位は、アダリムマブ(または、その抗原結合部分)またはそのバイオ類似品を含む。

50

## 【 0 1 9 9 】

一実施形態において、固体単位は、15%未満の抗体またはその抗原結合部分の酸性種を含む。一実施形態において、抗体またはその抗原結合部分の酸性種は、AR1、AR2、あるいはAR1およびAR2の両方を含む。これに代え、あるいはこれに組み合わせて、固体単位は、抗体またはその抗原結合部分の2つのC末端リジン(Lys 2)を有する約70%の抗体またはその抗原結合部分の約70%のリジン変異種を含む。

## 【 0 2 0 0 】

とりわけ、薬物が本明細書において説明されているが、本明細書に説明されているシステムを小分子を含む任意の薬剤に使用できることも、典型的な実施形態の特徴である。さらに、本明細書に説明されているシステムを、例えば試験管での分析など、非治療の用途に使用することができる。

10

## 【 0 2 0 1 】

いくつかの典型的な実施形態は、本明細書に説明されている複数の固体単位を使用することができる。複数の固体単位は、いくつかの実施形態において、実質的に一様なサイズ分布および/または体積分布を有することができる。いくつかの場合に、複数の固体単位は、実質的に一様なサイズ分布および/または体積分布を有する固体単位の集団を含む。とりわけ、複数の固体単位は、粉末(粉末は、揺動または傾斜時に自由に流れることができる多数のきわめて細かい粒子からなる乾燥したバルクな固体)ではない。実際、本明細書に説明されている複数の固体単位は、例えば複数の固体単位のサイズおよび一様性における一貫性をもたらす点で、粉末を超える利点を提供する。

20

## 【 0 2 0 2 】

一実施形態において、実質的に一様なサイズ分布は、固体単位の個々の形状および/または体積が実質的に同様であり、体積における標準偏差が20%以下であることを意味するように意図される。例えば、球形の複数の固体単位は、球の平均体積からの標準偏差が20%以下である固体単位の集合を含むと考えられる。あるいは、実質的に一様なサイズ分布は、集団における固体単位の個々の体積が、実質的に同様であり、体積における相対標準偏差が20%以下であることを示す。あるいは、実質的に一様なサイズ分布は、集団における固体単位の個々の体積が、実質的に同様であり、体積における標準偏差(または、相対標準偏差)が15%以下であり、体積における標準偏差(または、相対標準偏差)が10%以下であり、あるいは体積における標準偏差(または、相対標準偏差)が5%以下であることを示す。

30

## 【 0 2 0 3 】

一実施形態において、複数の単位における個々の単位の各々は、固体単位は、約0.0005 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、約0.0005 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、0.0001 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、0.05 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、0.01 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、0.0005 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、約0.0005 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、0.0001 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、0.05 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、0.01 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、0.0005 $\mu$ lから約5 $\mu$ l、約0.0005 $\mu$ lから約5 $\mu$ l、0.0001 $\mu$ lから約5 $\mu$ l、0.05 $\mu$ lから約5 $\mu$ l、0.01 $\mu$ lから約5 $\mu$ l、0.0005 $\mu$ lから約1 $\mu$ l、約0.0005 $\mu$ lから約1 $\mu$ l、0.0001 $\mu$ lから約1 $\mu$ l、0.05 $\mu$ lから約1 $\mu$ l、0.01 $\mu$ lから約1 $\mu$ l、0.1 $\mu$ lから約20 $\mu$ l、約0.5 $\mu$ lから約10 $\mu$ l、約0.5から約20、約1から約20、約1.5から約20、約2から約20、約2.5から約20、約3から約20、約3.5から約20、約4から約20、約4.5から約20、約5から約20、約5.5から約20、約6から約20、約6.5から約20、約7から約20、約7.5から約20、約8から約20、約8.5から約20、約9から約20、約9.5から約20、約10から約20、約15から約20、約12から約20、約13から約20、約14から約20、約15から約20、約16から約20、約17から約20、約18から約20、約19から約20、約0.5から約15、約1から約15、1.5から約15、約2から約15、約2.5から約15、約3から約15、約3.5から約15、約4から約15、約4.5から約15、約5から約15、約5.5から約15、約6から約

40

50

30

## 40

40

## 50

50

## 【0206】

複数の固体単位の1つの利点は、それらが例えば約25において少なくとも12ヵ月など、部屋の温度および湿度において自由流動のままである点にある。一実施形態において、複数のサブ単位は、例えば1%以下の水分、0.9%以下の水分、0.8%以下の水分、0.7%以下の水分、0.6%以下の水分、0.5%以下の水分、0.4%以下の水分など、水分含有量の少ない固体単位で作られる。例えば密封された容器など、特定の条件下で、固体単位は、例えば60%以上の湿度などの湿った条件においても、低い水分含有量を維持することができる。

## 【0207】

いくつかの実施形態において、複数の固体単位は、殻またはカプセルに包まれ、例えば経口での摂取または座薬としての使用が可能にされる。適切なカプセルは、硬い殻のカプセルまたは柔らかい殻のカプセル、一体成形のカプセルまたは2つの部分からなるカプセルであってよい。固体単位を、一実施形態においては腸溶コーティングで覆われてもよい錠剤に圧縮形成することもできる。

## 【0208】

複数の固体単位の重要な特徴は、複数の、特定の実施形態において、固体単位の2つ以上の集団を含み得る点にある。例えば、典型的な実施形態の複数の固体単位は、異なる治療用タンパク質、異なるサイズを有する固体単位、GI管の異なる地点における放出を可能にする異なる腸溶保護剤または腸溶コーティングを有する固体単位、などの集団を含むことができる。複数の固体単位は、少なくとも2つの別個の分子標的に向けられた抗体またはその抗原結合部分を含んでいる固体単位を含むことができる。このように、複数の固体単位は、例えば異なる抗体を含んでいる複数のうちの固体単位など、固体単位の組み合わせを可能にする。

## 【0209】

一実施形態においては、固体ユニットの少なくとも2つの異なる集団からなる複数の固体単位を含む医薬組成物が提供される。集団は、例えばサイズ、薬物の量、薬物の種類、またはこれらの任意の組み合わせなど、任意のパラメータにもとづいて別個であり得る。とりわけ、固体単位は、異質の集団にて組み合わせられた場合でも安定かつ自由流動なままである。

## 【0210】

一実施形態においては、例えば少なくとも2つの別個の分子標的に結合するペプチドならびに/あるいは抗体またはその抗原結合部分など、異なる分子標的に特有の固体単位の少なくとも2つの集団を有する複数の固体単位が提供される。用語「別個の分子標的」は、集団の中で、2つ以上の結合タンパク質が、例えばTNFおよびEGFRなどの別個の分子に特有であり、あるいは例えばTNF上のエピトープ1および2などの1つの分子内の特定のエピトープに特有であることを表す。このように、典型的な実施形態の複数の固体単位は、第1のペプチドまたは第1の抗体もしくはその抗原結合部分を有する固体単位の1つの集団と、第2のペプチドまたは第2の抗体もしくはその抗原結合部分を有する固体単位の第2の集団とを含んでおり、第2のペプチドまたは第2の抗体もしくはその抗原結合部分は、第1のペプチドまたは第1の抗体もしくはその抗原結合部分とは異なる分子標的またはエピトープに向けられている固体単位の2つ以上の集団を含むことができる。

## 【0211】

一実施形態においては、実質的に同様の体積を有している固体単位の少なくとも2つの集団と、実質的に同様の体積を有している固体単位の第2の集団とを有しており、第1の集団と第2の集団とは異なる体積を有している複数の固体単位が提供される。

## 【0212】

一実施形態においては、第1のペプチドまたは抗体もしくはその第1の抗原結合部分を有している固体単位の1つの集団と、追加の薬物を含んでいる固体単位の第2の集団とを含む固体単位の2つ以上の集団を有する複数の固体単位が提供される。

## 【0213】

一実施形態において、複数のうちの固体単位の2つの集団は、複数のうちの少なくとも約70%、複数のうちの少なくとも約80%、複数のうちの少なくとも約90%、複数のうちの少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、または固体単位の全体としての集団の少なくとも約99%を構成する。

【0214】

例えば各々の集団が集団内で実質的に同様である特有のサイズを有するとともに異なる分子標的への抗体またはペプチドを含んでいる複数のうちの固体単位の2つの集団など、上述の集団の組み合わせも、典型的な実施形態の範囲に含まれる。

【0215】

いくつかの実施形態においては、一様な自由流動の安定な固体単位を、非経口または経口投与のための多数のAPI最終薬品を生成するために組み合わせることができる異なる組成または分子の別の一様な自由流動の安定な固体単位と組み合わせることができる。

【0216】

一実施形態においては、タンパク質（例えば、ペプチド、抗体、またはDVD-Igタンパク質）などの薬物を含む複数の固体単位が、薬物を含む溶液の液滴を液体チッ素またはフレオン（もしくは、他の低温溶液）の槽に送り出すことによって作成される。液滴は、任意の適切な送出装置を使用して送達され、各々の液滴において実質的に同じ体積がもたらされるように測定される。液滴は、複数の固体単位が得られるように液体チッ素またはフレオンに次々に繰り返し配置される。ひとたび低温槽に配置されると、液滴は凝固し、凍結された固体単位となる。各々の液滴が凍結する他の液滴から隔てられるように、槽内にバリアを配置することができる。液滴の凍結は、瞬時であり、したがって作成される固体単位の集団における一貫性をもたらすために、制御された核生成を使用して実行される。液体チッ素が低温物質として使用される場合、ひとたび溶液の液滴が凍結すると、固体単位は、一般に、液体の表面から容器の底に落下する。次いで、固体単位の集団を集め、液体チッ素またはフレオンから分離することができる。次に、複数の固体単位に、残余の水を取り除くために真空昇華が施される。水の除去後に、複数の固体単位は、本質的に自由流動かつ幾何学的に一様である。このプロセスを、例えば異なるサイズであり、あるいは異なる薬物を含んでいるなど、異なる特性を有する複数の固体単位を得るために繰り返すことができ、固体ユニットの第1のバッチを第2のバッチに組み合わせ、別個の特徴を有しているが単位の自由流動の性質は維持されている複数の固体単位をもたらすことができる。さらに、上述のプロセスは、所望であれば、単一の固体単位を得るために使用することができる。このプロセスは、固体単位がプレートなどの硬い表面においてではなく、浮遊状態で形成される液体チッ素またはフレオンにおける凍結工程ゆえに、球である固体単位をもたらす。

【0217】

いくつかの実施形態において、本方法は、当業者にとって当たり前の方法を使用して固体単位を腸溶保護剤、徐放ポリマー、非pH感受性ポリマー、溶媒、生体接着ポリマー、またはこれらの任意の組み合わせなどのポリマーに接触させることをさらに含む。

【0218】

典型的な実施形態の説明において、具体的な用語が、分かりやすくするために使用されている。説明の目的のために、各々の具体的な用語は、同様のやり方で機能して同様の目的を達成するすべての技術的および機能的な同等物を少なくとも含むように意図されている。さらに、特定の典型的な実施形態が複数のシステム構成要素または方法の段階を含むいくつかの場合において、それらの構成要素または段階を、単一の構成要素または段階で置き換えることが可能である。同様に、単一の構成要素または段階を、同じ目的を果たす複数の構成要素または段階で置き換えることが可能である。さらに、種々の特性についてのパラメータが典型的な実施形態に関して本明細書において指定される場合、それらのパラメータは、とくに指定されない限り、20分の1、10分の1、5分の1、3分の1、2分の1、などによって上下に調節されてよく、あるいは丸めの近似によって上下に調節されてよい。さらに、典型的な実施形態を、それらの特定の実施形態を参照して図示およ

10

20

30

40

50

び説明したが、それらにおいて、形態および細部における種々の置き換えおよび変更を、本発明の技術的範囲から離れることなく行うことができることを、当業者であれば理解できるであろう。またさらに、他の態様、機能、および利点も、本発明の技術的範囲に包含される。

【図 1 A】

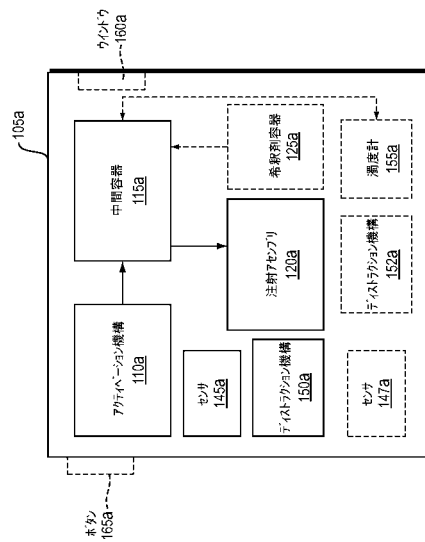


FIG. 1A

【図 1 B】

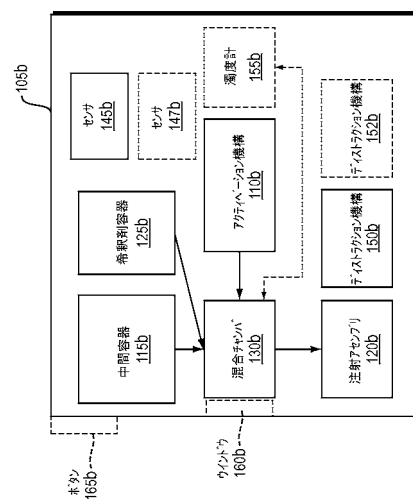


FIG. 1B



【図 1 C】

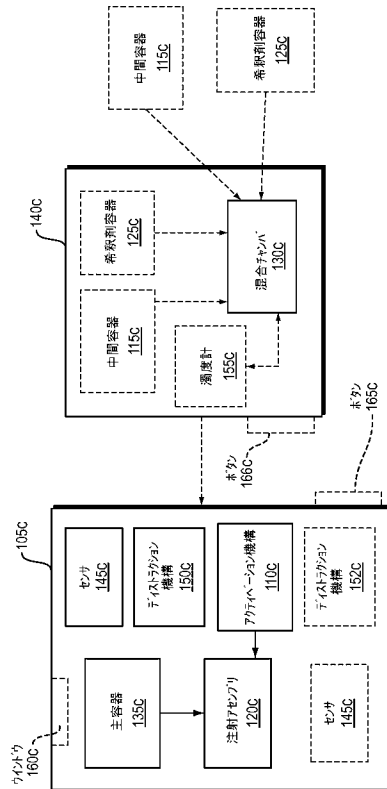


FIG. 1C

【図 2 B】

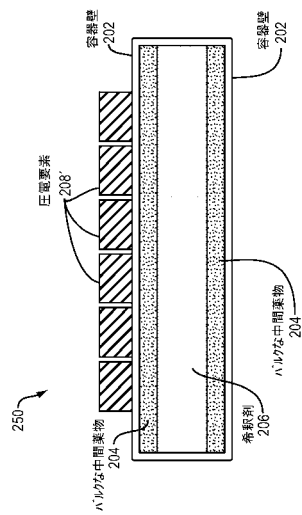


FIG. 2B

【図 2 A】

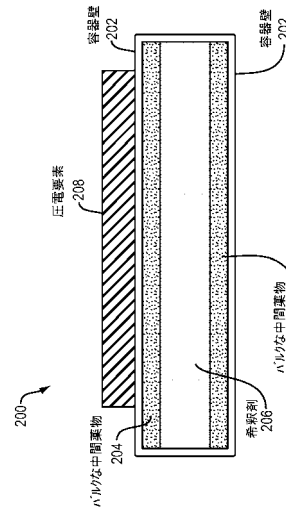


FIG. 2A

【図 3】

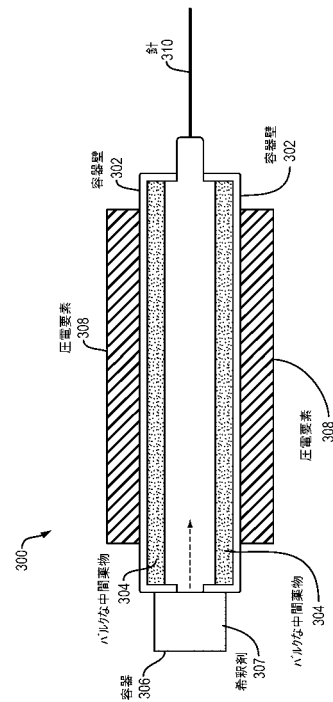


FIG. 3

【図 4】

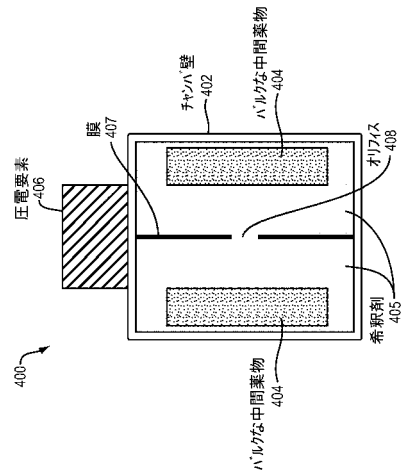


FIG. 4

【図 5】

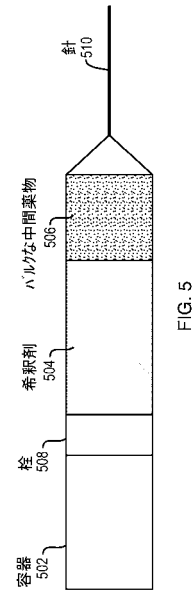


FIG. 5

【図 6】

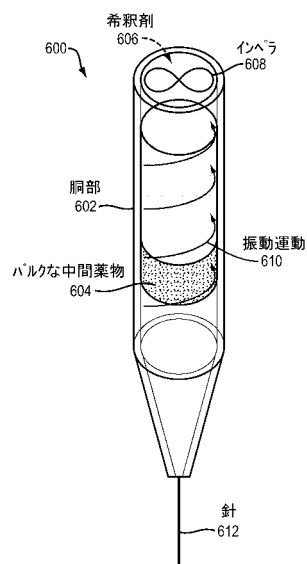


FIG. 6

【図 7】

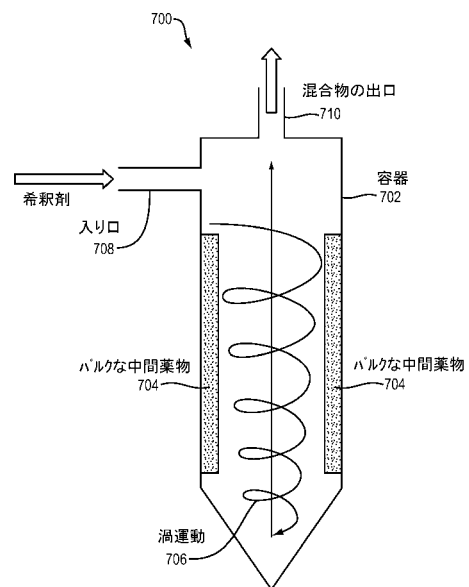
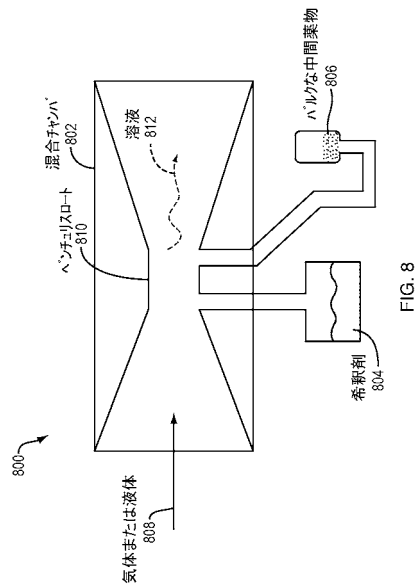
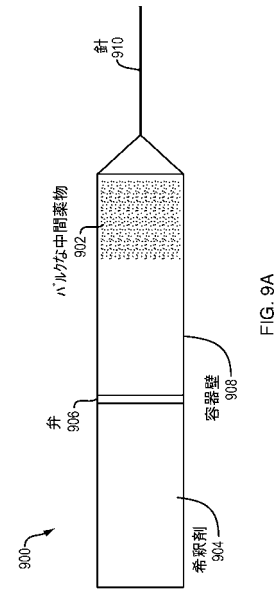


FIG. 7

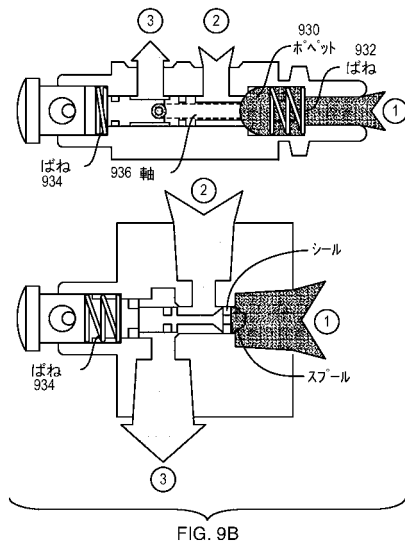
【図 8】



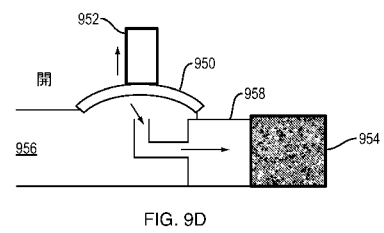
【図 9 A】



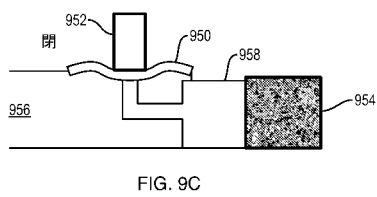
【図 9 B】



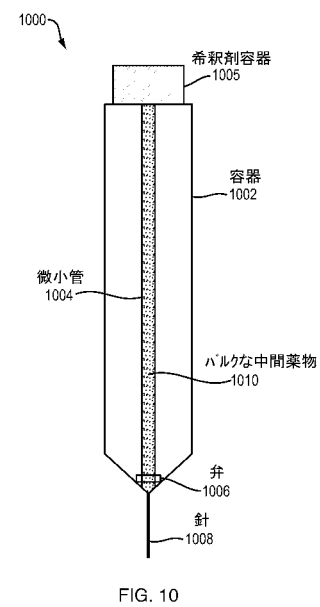
【図 9 D】



【図 9 C】



【図 10】



【図 1 1】

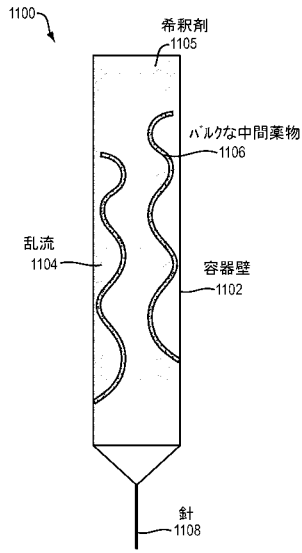


FIG. 11

【図 1 2】

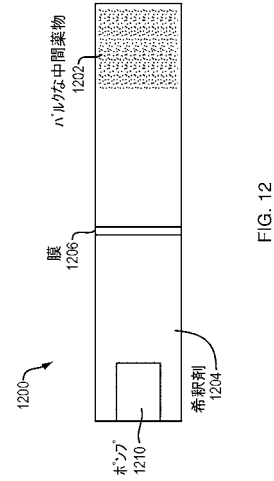


FIG. 12

【図 1 3】



FIG. 13

【図 1 4】

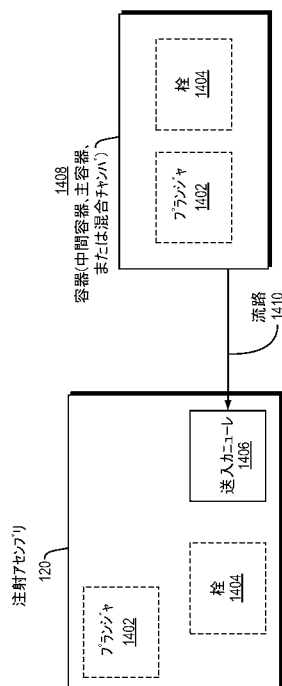


FIG. 14

【図 1 5】

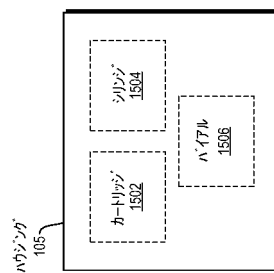


FIG. 15

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2015/056081

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61M5/142 A61M5/20 A61M5/19 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 058 020 A2 (INTELLIJECT LLC [US]) 13 May 2009 (2009-05-13)	1-11, 13-27, 29-52
A	abstract claim 1 figures 1,22A paragraphs [0182] - [0184] -----	12,28
X	WO 88/02265 A1 (MERIEUX INST [FR]) 7 April 1988 (1988-04-07)	1-11, 13-27, 29-52
A	abstract claims figures 1,2 -----	12,28
	-----	
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 19 January 2016		Date of mailing of the international search report 28/01/2016
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/US2015/056081

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/011909 A1 (BECTON DICKINSON CO [US]; MARTIN FRANK [US]; KLUG RICHARD J [US]; HAID) 26 January 2012 (2012-01-26)	1-11, 13-27, 29-52
A	abstract claims figures	12,28
A	----- US 4 059 109 A (TISCHLINGER EDWARD A) 22 November 1977 (1977-11-22) abstract figures -----	1-52

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/056081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 2058020	A2	13-05-2009	AU 2006210865 A1	10-08-2006
			AU 2009200841 A1	26-03-2009
			CA 2594627 A1	10-08-2006
			CA 2762072 A1	10-08-2006
			CN 101111281 A	23-01-2008
			DK 2058020 T3	07-01-2013
			EP 1843812 A2	17-10-2007
			EP 2058020 A2	13-05-2009
			ES 2396745 T3	25-02-2013
			GB 2440039 A	16-01-2008
			GB 2451769 A	11-02-2009
			HK 1126992 A1	15-10-2010
			IL 184552 A	31-05-2015
			JP 4948422 B2	06-06-2012
			JP 2008528210 A	31-07-2008
			NZ 560516 A	24-12-2010
			US 2007129708 A1	07-06-2007
			US 2008103490 A1	01-05-2008
			US 2008306436 A1	11-12-2008
			US 2010318035 A1	16-12-2010
			US 2012116318 A1	10-05-2012
			US 2012280815 A1	08-11-2012
			US 2015011973 A1	08-01-2015
			US 2015174323 A1	25-06-2015
			WO 2006083876 A2	10-08-2006
WO 8802265	A1	07-04-1988	FR 2604363 A1	01-04-1988
			JP H01500803 A	23-03-1989
			WO 8802265 A1	07-04-1988
WO 2012011909	A1	26-01-2012	CA 2805726 A1	26-01-2012
			CN 203355040 U	25-12-2013
			EP 2595675 A1	29-05-2013
			JP 5775158 B2	09-09-2015
			JP 2013532510 A	19-08-2013
			US 2013116617 A1	09-05-2013
			WO 2012011909 A1	26-01-2012
US 4059109	A	22-11-1977	NONE	

## 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, ST, 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, 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 ラウルソニス, リナス・ピー

アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ゴルフビュー・ドライブ・6016

Fターム(参考) 4C066 AA09 BB01 CC01 DD11 EE16 FF05 LL06 QQ82 QQ92