

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6448623号
(P6448623)

(45) 発行日 平成31年1月9日(2019.1.9)

(24) 登録日 平成30年12月14日(2018.12.14)

| | |
|-------------------------|-----------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| A 6 1 M 5/315 (2006.01) | A 6 1 M 5/315 5 5 O P |
| A 6 1 M 5/20 (2006.01) | A 6 1 M 5/315 5 5 O A |
| | A 6 1 M 5/20 5 1 O |

請求項の数 11 (全 16 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2016-515699 (P2016-515699) | (73) 特許権者 | 397056695 |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年5月13日 (2014. 5. 13) | | サノフィーアベンティス・ドイツュラント |
| (65) 公表番号 | 特表2016-518951 (P2016-518951A) | | ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク |
| (43) 公表日 | 平成28年6月30日 (2016. 6. 30) | | テル・ハフツング |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2014/059689 | | ドイツ65926フランクフルト・アム・ |
| (87) 国際公開番号 | W02014/191189 | | マイン、ブリューニングシュトラーセ50 |
| (87) 国際公開日 | 平成26年12月4日 (2014. 12. 4) | | 番 |
| 審査請求日 | 平成29年5月1日 (2017. 5. 1) | (74) 代理人 | 100127926 |
| (31) 優先権主張番号 | 13169308.7 | | 弁理士 結田 純次 |
| (32) 優先日 | 平成25年5月27日 (2013. 5. 27) | (74) 代理人 | 100140132 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | 弁理士 竹林 則幸 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達デバイス用のアセンブリ、および薬物送達デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物送達デバイス(1)用のアセンブリ(2)であって、
 薬物の用量の設定中に圧縮される圧縮ばね(12)と、
 スリーブ部材(30)と
回転部材(27)と
ロッキング部材(17)と
用量を設定するために用量設定方向に回転するように構成された用量設定部材(21)
 であって、用量設定方向での用量設定部材(21)の回転は、用量設定方向での回転部材
(27)の回転を引き起こし、これにより、スリーブ部材(30)の回転とスリーブ部材
(30)の遠位方向への軸方向移動を引き起こし、それにより圧縮ばね(12)が圧縮さ
れる、前記用量設定部材(21)と
 を含み、

ここで、スリーブ部材(30)は、回転部材(27)に対して回転方向に固定され、軸
方向に可動であり、

ここで、ロッキング部材(17)は、用量の設定中に用量投薬方向での回転部材(27)
の回転を妨げ、それにより圧縮ばね(12)の弛緩を妨げるように構成され、

ここで、圧縮ばね(12)は、スリーブ部材(30)と直接接触し、圧縮ばね(12)
およびスリーブ部材(30)は、圧縮ばね(12)の弛緩がデバイスの投薬端から離れた
近位方向でスリーブ部材(30)の回転および軸方向運動を生じるように構成され、それ

10

20

により、薬物送達デバイス(1)からの用量の投薬を引き起こす、前記アセンブリ。

【請求項2】

スリーブ部材(30)は、用量の設定中に回転され、スリーブ部材(30)の回転が、圧縮ばね(12)の圧縮を引き起こす請求項1に記載のアセンブリ。

【請求項3】

圧縮ばね(12)は、スリーブ部材(30)に対して力を及ぼし、ここで前記力は、近位方向に向けられる請求項1または2に記載のアセンブリ。

【請求項4】

圧縮ばね(12)はコイルばねである請求項1～3のいずれか1項に記載のアセンブリ

【請求項5】

ハウジング(7)を含み、ここで、圧縮ばね(12)は、ハウジング(7)の支承面(20)とスリーブ部材(30)との間に配置される請求項1～4のいずれか1項に記載のアセンブリ。

【請求項6】

スリーブ部材(30)はねじ山を含み、スリーブ部材(30)は、該スリーブ部材(30)の回転がハウジング(7)に対するスリーブ部材(30)の軸方向運動を引き起こすように、ねじ山によってハウジング(7)と係合する請求項5に記載のアセンブリ。

【請求項7】

ピストンロッド(3)を含み、ここで、圧縮ばね(12)の弛緩は、ピストンロッド(3)を遠位方向に移動させる請求項1～6のいずれか1項に記載のアセンブリ。

【請求項8】

回転部材(27)は、駆動軸(23)によって用量設定部材(21)に連結される請求項1に記載のアセンブリ。

【請求項9】

薬物の用量を投薬するために動作されるように構成されたアクチュエータ(13)を含み、ここで、該アクチュエータ(13)が動作されるときに、圧縮ばね(12)が弛緩することが可能になる請求項1～8のいずれか1項に記載のアセンブリ。

【請求項10】

ロック部材(17)は、アクチュエータ(13)が作動されるときに、用量投薬方向で回転部材(27)の回転を可能にし、それにより圧縮ばね(12)の弛緩を可能にする請求項1に記載のアセンブリ。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載のアセンブリを含む薬物送達デバイス(1)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、薬物送達デバイス用のアセンブリに関する。特に、本開示は、ペン型の薬物送達デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

ペン型の薬物送達デバイスは、正式な医療訓練を受けていない人が注射するために使用される。これは、糖尿病などを患う患者の自己治療に益々一般的なものになっている。そのような自己治療は、患者が自分の病気を効果的に管理できるようにする。ペン型の薬物送達デバイスは、通常、駆動機構が中に位置するハウジングを含む。いくつかの種類薬物送達デバイスは、薬物が入れたカートリッジを収容するための区画を含む。駆動機構によって、カートリッジ内のピストンが変位され、それにより、中に収容されている薬物が注射針を通して投薬される。

【0003】

注射の前に、薬物の所要の用量が、用量設定機構によって設定される。用量設定機構の

10

20

30

40

50

一般的な設計は、用量ダイヤルスリーブ、用量指示スリーブ、駆動スリーブ、またはラチェットスリーブなどいくつかの管状またはスリーブ状要素を含む。そのようなスリーブは、しばしば互いの内部に収容され、互いに連結される。

【0004】

いくつかのデバイスはばね部材を含むことがあり、用量の設定中、ばね部材にエネルギーが貯蔵される。このエネルギーは、用量の投薬中に解放される。

【0005】

特許文献1は、ばね部材を含む薬物送達デバイスを記載している。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【特許文献1】米国特許出願公開第2010/0114025A1号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、改良された特性を有する薬物送達デバイス用のアセンブリを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の一態様によれば、薬物の用量の設定中に圧縮される圧縮ばねを含む、薬物送達デバイス用のアセンブリが提供される。アセンブリは、さらにスリーブ部材を含み、圧縮ばねは、スリーブ部材と直接接触し、圧縮ばねおよびスリーブ部材は、圧縮ばねの弛緩が近位方向でスリーブ部材の回転および軸方向運動を生じるように構成される。それにより、薬物送達デバイスからの用量の投薬が引き起こされる。近位方向は、デバイスの投薬端から離れる方向でよい。

20

【0009】

圧縮ばねは、エネルギーを貯蔵するために変形、特に圧縮される要素でよい。このエネルギーは、圧縮ばねが弛緩されるときに解放される。それにより、圧縮ばねは、アセンブリの別の構成要素を駆動するように構成される。

【0010】

30

圧縮ばねの使用の利点は、アセンブリ内への圧縮ばねの挿入が単純であり得ることである。特に、圧縮ばねは、単に、アセンブリ内に軸方向で挿入されればよい。特に、圧縮ばねを駆動アセンブリの任意の他の部分にねじって固定する必要はない。圧縮ばねは、アセンブリの任意の構成要素に固定連結されずに、2つの支承面間に配置される。圧縮ばねの回転位置は重要でない。さらに、組立て中に圧縮ばねが圧縮されるだけでよいので、圧縮ばねの予張力の印加 (pre-tensioning) は容易であり得る。たとえば、支承面間の距離は、非圧縮状態での圧縮ばねの軸方向長さよりも小さいことがある。それにより、圧縮ばねは、組立て中に自動的に予張力を印加される。再使用可能な薬物送達デバイスで圧縮ばねが使用される場合、デバイスのリセットは単純であり得る。

【0011】

40

スリーブ部材は、用量の設定中にユーザによって回転される。スリーブ部材の回転は、圧縮ばねの圧縮を引き起こすことがある。スリーブ部材は、たとえば、設定された用量の量をユーザに示すインジケータでよい。

【0012】

アセンブリは、用量設定部材を含むことがあり、用量設定部材は、用量を設定するために用量設定方向に回転されるように構成される。スリーブ部材は、ユーザが用量設定部材を回転させるときに回転される。好ましくは、スリーブ部材は、用量の設定中、遠位方向で回転および軸方向の複合運動を行うことができる。遠位方向は、デバイスの投薬端に向かう方向でよい。用量のキャンセル中、スリーブ部材は、近位方向で回転および軸方向の複合運動を行うことができる。用量のキャンセル中、圧縮ばねの弛緩が可能にされる。

50

【 0 0 1 3 】

－実施形態によれば、アセンブリはアクチュエータを含み、アクチュエータは、用量を投薬するためにユーザによって操作されるように構成される。アクチュエータは、ボタンでよい。特に、アクチュエータは、ユーザによって圧縮される。圧縮ばねは、アクチュエータが動作されるときに弛緩することが可能になる。

【 0 0 1 4 】

圧縮ばねは、コイルばねでよい。圧縮ばねは、スリーブ部材に力を及ぼすことがある。力は、近位方向に向けられる。デバイスがユーザによって作動され、圧縮ばねが弛緩することが可能になるとき、圧縮ばねは、スリーブ部材の運動を引き起こすことができる。

【 0 0 1 5 】

アセンブリは、ハウジングを含むことがある。ハウジングは、支承面を含むことがある。特に、ハウジングは、突起を含むことがあり、支承面は、突起に位置する。支承面は、デバイスの近位端に向けられる。デバイスの近位端は、デバイスの投薬端から最も離れた端部でよい。圧縮ばねは、ハウジングの支承面とスリーブ部材との間に配置される。－実施形態では、スラストワッシャが、支承面と圧縮ばねとの間、およびスリーブ部材と圧縮ばねとの間に配置される。それにより、特に、ハウジングとスリーブ部材がプラスチック材料を含み、圧縮ばねが金属材料を含むときに、アセンブリの構成要素の摩耗が妨げられる。

【 0 0 1 6 】

－実施形態によれば、スリーブ部材は、ねじ山を含む。スリーブ部材は、ねじ山によってハウジングと係合することができる。特に、スリーブ部材は、スリーブ部材の回転がハウジングに対するスリーブ部材の軸方向運動を引き起こすようにハウジングと係合することができる。特に、スリーブ部材は、用量設定方向に回転されるとき、遠位方向に移動される。それにより、スリーブ部材は、圧縮ばねを圧縮する。用量設定方向は、たとえば時計方向でよい。用量の投薬中または用量のキャンセル中、スリーブ部材は、用量投薬方向に回転される。それにより、スリーブ部材は、デバイスの近位端に向けて移動される。スリーブ部材は、止め具機能に当接するまで、デバイスの近位端に向けて移動される。

【 0 0 1 7 】

－実施形態によれば、アセンブリは、ピストンロッドを含む。圧縮ばねの弛緩は、ピストンロッドを遠位方向に移動させることができる。

【 0 0 1 8 】

－実施形態によれば、アセンブリは、駆動要素を含む。駆動要素は、遠位方向でピストンロッドの運動を引き起こすように構成される。駆動要素は、ピストンロッドと係合される。たとえば、駆動要素はスプラインを含むことがあり、スプラインは、ピストンロッドの対応する溝と係合される。溝は、ピストンロッドの全長に沿って延びることがある。特に、駆動要素は、ピストンロッドに対して軸方向に可動でよい。さらに、駆動要素は、ピストンロッドに対して回転方向に固定される。

【 0 0 1 9 】

－実施形態によれば、アセンブリは、回転部材を含む。スリーブ部材は、回転部材に対して回転方向に固定されるが、軸方向に可動である。たとえば、スリーブ部材は、スプラインを含むことができ、スプラインは、回転部材の対応する溝に係合する。スリーブ部材は、回転部材の周りに同心に配置される。回転部材は、用量の設定中および投薬中に回転される。用量の設定中には、回転部材は、用量設定方向、たとえば時計方向に回転される。用量の投薬中には、回転部材は、用量投薬方向、たとえば反時計方向に回転される。

【 0 0 2 0 】

－実施形態によれば、用量の設定中の回転部材の回転は、スリーブ部材を回転させて遠位方向に軸方向移動させ、それにより圧縮ばねが圧縮される。回転部材は、用量設定部材を回転させることによって回転される。特に、用量設定方向での用量設定部材の回転は、用量設定方向での回転部材の回転を引き起こすことができる。

【 0 0 2 1 】

10

20

30

40

50

－実施形態によれば、アセンブリは、駆動軸を含むことがある。駆動軸は、スプラインによって用量設定部材に連結され、スプラインは、用量設定部材の対応する溝と係合する。回転部材は、駆動軸によって用量設定部材に連結される。用量の投薬中、駆動軸は、用量設定部材から係合解除される。

【 0 0 2 2 】

－実施形態によれば、アセンブリは、ロック部材を含むことがある。ロック部材は、用量の設定中、ハウジングに対して固定される。特に、ロック部材とハウジングは、対応する係合手段を含むことがある。対応する係合手段は、用量の設定中に係合される。回転部材は、ロック部材に結合される。ロック部材は、用量の設定中に用量投薬方向での回転部材の意図しない回転を妨げるように構成される。それにより、ロック部材は、圧縮ばねの弛緩を妨げることができる。この目的で、回転部材は、ラチェット機構を含むことがある。回転部材は、ラチェット機構によってロック部材に連結される。ラチェット機構は、ラチェットアームを含むことがある。ラチェットアームは、用量投薬方向での回転部材の意図しない回転が妨げられるようにロック部材に係合される。ラチェット機構は、ロック部材に対する用量設定方向で回転部材の回転を可能にすることができる。

10

【 0 0 2 3 】

アクチュエータが作動されるとき、回転部材は、ロック部材を移動させて、ハウジングとのロック部材の係合を解除することができる。さらに、用量の投薬中、回転部材の回転は、ロック部材の回転を引き起こすことができる。

20

【 0 0 2 4 】

アクチュエータが作動されるとき、ロック部材は、用量投薬方向で回転部材の回転を可能にすることができる。特に、ロック部材は、用量の投薬中、ハウジングから係合解除される。それにより、圧縮ばねの弛緩が可能にされる。特に、アクチュエータが作動されるとき、圧縮ばねは、スリーブ部材の回転を引き起こす。さらに、スリーブ部材は、スリーブ部材と回転部材の係合により、回転部材を回転させる。

【 0 0 2 5 】

駆動要素は、ロック部材に固定して連結され、それにより、駆動部材は、少なくとも用量の設定中、ロック部材によってハウジングに対して固定される。駆動要素とロック部材は互いに対して固定され、それにより、ロック部材の運動は、駆動要素の対応する運動を引き起こす。特に、用量の投薬中の回転部材の回転は、駆動要素の対応する回転を引き起こすことができる。それにより、ピストンロッドの回転が引き起こされる。

30

【 0 0 2 6 】

用量の投薬中、ロック部材は、ハウジングに対して回転することができる。それにより、駆動要素は、用量の投薬中にハウジングに対して回転することができる。それにより、駆動要素は、ピストンロッドを移動させることができる。ロック部材の回転を可能にするために、ロック部材は、ハウジングとのその係合から解放されなければならない。たとえば、ロック部材は、ロック部材の回転を可能にするためにハウジングに対して軸方向に移動されなければならない。たとえば、ロック部材は、ロック部材の回転を可能にするために遠位方向に移動される。

40

【 0 0 2 7 】

－実施形態によれば、アセンブリは、案内要素を含む。案内要素は、ハウジングに対して固定される。さらに、案内要素は、ピストンロッドと係合することができる。案内要素は、ピストンロッドの運動に影響を及ぼすことがある。たとえば駆動要素の回転によりピストンロッドが回転されるとき、ピストンロッドは、案内要素とのその協働により、軸方向で移動される。特に、ピストンロッドは、用量の設定中、遠位方向に移動されるように駆動要素によって回転される。それにより、薬物送達デバイスから用量が投薬される。－実施形態によれば、案内要素は、ピストンロッドとねじ係合することができる。

【 0 0 2 8 】

50

好ましい実施形態によれば、アセンブリは、駆動要素の回転がピストンロッドの回転運動を引き起こすように構成される。特に、駆動要素の回転が、ピストンロッドの軸方向および回転の複合運動を引き起こす。特に、ピストンロッドが駆動要素によって回転されるとき、ピストンロッドは、案内要素を通して回転する。用量の設定中、駆動要素は、ハウジングに対して固定される。

【0029】

本発明のさらなる態様によれば、薬物送達デバイスが提供される。薬物送達デバイスは、前述したように構成されたアセンブリを含む。

【0030】

薬物送達デバイスは、注射デバイス、特にペン型のデバイスでよい。薬物送達デバイスは、ユーザに薬物の用量を送達するのに適していることがある。用量は、アクチュエータを押し下げることによって送達される。薬物送達デバイスは、ユーザが用量のサイズを選択することができるように、可変用量デバイスでよい。特に、ユーザは、用量設定部材を回転させることによって用量のサイズを選択することができる。薬物送達デバイスは、複数回用量用途 (multiple dose application) 向けに構成される。薬物は、注射針によってユーザに送達される。デバイスは、使用準備の整った完全に組み立てられた状態でユーザに送達される。特に、デバイスは、充填済みでよい。薬物送達デバイスは、使い捨てデバイスでもよい。用語「使い捨て」は、利用可能な量の薬物が薬物送達デバイスから送達された後には薬物送達デバイスを再使用することができないことを意味する。代替として、薬物送達デバイスは、再使用可能なデバイスでもよい。薬物送達デバイスは、液体薬物を送達するように構成される。薬物は、たとえば、インスリンでよい。

【0031】

本明細書で使用する用語「薬物」は、好ましくは、少なくとも1つの薬学的に活性化化合物を含む医薬製剤を意味し、

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

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

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

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

【0032】

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

10

20

30

40

50

【0033】

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。

10

【0034】

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

20

【0035】

エキセンジン-4誘導体は、たとえば、以下のリストの化合物：

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

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

desPro₃₆エキセンジン-4(1-39)、

desPro₃₆[Asp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

desPro₃₆[IsoAsp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

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

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

30

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

desPro₃₆[Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

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

desPro₃₆[Met(O)₁₄Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈]エキセンジン-4(1-39)；または

desPro₃₆[Asp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

40

desPro₃₆[IsoAsp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

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

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

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

desPro₃₆[Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈]エキセンジン-4(1-39)、

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

50

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

【0036】

または、以下の配列のエキセンジン - 4誘導体 :

desPro36エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys6 - NH2 (AVE0010
)、

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

desAsp28Pro36, Pro37, Pro38エキセンジン - 4 (1 - 39)
- NH2、

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

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

desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 3
9) - (Lys)6 - NH2、

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

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

H - (Lys)6 - desPro36 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジ
ン - 4 (1 - 39) - Lys6 - NH2、

H - desAsp28Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25]エキ
センジン - 4 (1 - 39) - NH2、

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

H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O
2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH2、

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

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

H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O
2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、

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

desMet(O)14, Asp28Pro36, Pro37, Pro38エキセンジ
ン - 4 (1 - 39) - NH2、

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

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

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

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

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

10

20

30

40

50

H - L y s 6 - d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - N H 2、

H - d e s A s p 2 8 , P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2、

H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - N H 2、

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

d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - N H 2、

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

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

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

から選択される。

【 0 0 3 7 】

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

【 0 0 3 8 】

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

【 0 0 3 9 】

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

【 0 0 4 0 】

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

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

、 、 、 および μ で表される 5 種類の哺乳類 I g 重鎖が存在する。存在する重鎖の種類により抗体のアイソタイプが定義され、これらの鎖はそれぞれ、I g A、I g D、I g E、I g G および I g M 抗体中に見出される。

【 0 0 4 2 】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なり、 δ および ϵ は約 4 5 0 個のアミノ酸を含み、 γ は約 5 0 0 個のアミノ酸を含み、 μ および λ は約 5 5 0 個のアミノ酸を有する。各重鎖は、2つの領域、すなわち定常領域 (C_H) と可変領域 (V_H) を有する。1つの種において、定常領域は、同じアイソタイプのすべての抗体で本質的に同一であるが、異なるアイソタイプの抗体では異なる。重鎖 δ 、 ϵ 、および γ は、3つのタンデム型の I g ドメインと、可撓性を加えるためのヒンジ領域とから構成される定常領域を有し、重鎖 μ および λ は、4つの免疫グロブリン・ドメインから構成される定常領域を有する。重鎖の可変領域は、異なる B 細胞によって産生された抗体では異なるが、単一 B 細胞または B 細胞クローンによって産生された抗体すべてについては同じである。各重鎖の可変領域は、約 1 1 0 アミノ酸長であり、単一の I g ドメインから構成される。

10

【 0 0 4 3 】

哺乳類では、 δ および ϵ で表される 2 種類の免疫グロブリン軽鎖がある。軽鎖は 2 つの連続するドメイン、すなわち 1 つの定常ドメイン (C_L) および 1 つの可変ドメイン (V_L) を有する。軽鎖のおおよその長さは、2 1 1 ~ 2 1 7 個のアミノ酸である。各抗体は、常に同一である 2 本の軽鎖を有し、哺乳類の各抗体につき、軽鎖 δ または ϵ の 1 つのタイプのみが存在する。

20

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

「抗体フラグメント」は、上記で定義した少なくとも 1 つの抗原結合フラグメントを含み、そのフラグメントが由来する完全抗体と本質的に同じ機能および特異性を示す。パバインによる限定的なタンパク質消化は、I g プロトタイプを 3 つのフラグメントに切断する。1つの完全な L 鎖および約半分の H 鎖をそれぞれが含む 2 つの同一のアミノ末端フラグメントが、抗原結合フラグメント (F_{ab}) である。サイズが同等であるが、鎖間ジスルフィド結合を有する両方の重鎖の半分の位置でカルボキシル末端を含む第 3 のフラグメントは、結晶可能なフラグメント (F_c) である。 F_c は、炭水化物、相補結合部位、および $F_c R$ 結合部位を含む。限定的なペプシン消化により、 F_{ab} 片と H - H 鎖間ジスルフィド結合を含むヒンジ領域の両方を含む単一の $F(a b')$ 2 フラグメントが得られる。 $F(a b')$ 2 は、抗原結合に対して二価である。 $F(a b')$ 2 のジスルフィド結合は、 F_{ab} を得るために切断することができる。さらに、重鎖および軽鎖の可変領域は、縮合して単鎖可変フラグメント ($s c F_v$) を形成することもできる。

30

40

【 0 0 4 6 】

薬学的に許容される塩は、たとえば、酸付加塩および塩基性塩である。酸付加塩としては、たとえば、 HCl または HBr 塩がある。塩基性塩は、たとえば、アルカリまたはアルカリ土類、たとえば、 Na^+ 、または K^+ 、または Ca^{2+} から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオン $N^+(R_1)(R_2)(R_3)(R_4)$ (式中、 $R_1 \sim R_4$ は互いに独立に：水素、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基、場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、場合により置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール基、または場合により置換された $C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール基を意味する) を有する塩である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceuti

50

cal Sciences」17版、Alfonso R. Gennaro (編)、Mark Publishing Company、Easton、Pa.、U.S.A.、1985およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載されている。

【0047】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物である。

【0048】

さらなる特徴、改良、および便宜は、図面に関連する例示的实施形態の以下の説明から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

10

【0049】

【図1】薬物送達デバイスを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0050】

図1は、アセンブリ2を含む薬物送達デバイス1を示す。特に、図1は、操作されていないとき、すなわちデバイスから用量が送達されていないときの状態で薬物送達デバイス1を示す。

【0051】

アセンブリ2はピストンロッド3を含み、ピストンロッド3は、薬物の用量を投薬するために遠位方向に移動されるように構成される。特に、ピストンロッド3は、ピストン16を移動させるように構成され、ピストン16は、薬物送達デバイス1の投薬端に向けてカートリッジ14内に配置される。特に、ピストンロッド3は支承部25を含み、支承部25はピストン16と接触する。カートリッジは、カートリッジホルダ15内に配置され、カートリッジホルダ15は、ハウジング7に連結される。ピストンロッド3は、親ねじとして構成される。

20

【0052】

用量を設定するために、アセンブリ2は、用量設定部材21を含む。用量設定部材21は、ユーザによって回転される。特に、用量設定部材21は、ハウジング7に対して軸方向に固定されるが、回転方向に可動である。特に、薬物送達デバイス1の長さは、用量設定部材21の回転中に変化しない。アセンブリ2は、さらに、駆動軸23を含む。用量設定部材21を回転させることによって、駆動軸23も回転される。特に、駆動軸23は、スプライン26による用量の設定中に用量設定部材21に対して回転方向に固定される。スプライン26は、用量設定部材21の対応する溝(図示せず)に係合することができる。

30

【0053】

アセンブリ2は、さらに、回転部材27を含む。回転部材27は、スリーブとして構成される。回転部材27は、駆動軸23の周りに同心に配置される。回転部材27は、スナップ連結によって駆動軸23に固定される。回転部材27は、駆動軸23に対して軸方向に固定される。組立ての理由から、駆動軸23と回転部材27は、別個の部品として設計される。代替実施形態では、駆動軸23と回転部材27は、1部品として設計される。用量設定方向での駆動軸23の回転は、回転部材27も回転させる。用量設定方向は、時計方向でよい。回転部材27と駆動軸23とは、回転可能に連結される。しかし、回転部材27と駆動軸23との間の少量の回転運動が可能である。

40

【0054】

アセンブリ2は、圧縮ばね12を含む。圧縮ばね12は、コイルばねでよい。用量の設定中に回転部材27が回転されるとき、圧縮ばね12が圧縮され、それにより、圧縮ばね12にエネルギーが貯蔵される。

【0055】

アセンブリ2は、さらにインジケータ19を含む。インジケータ19はスリーブ部材30、たとえば、数字付きスリーブ(number sleeve)でよい。インジケータ

50

19は、設定された用量の量をユーザに示すように構成される。たとえば、設定された用量の量は、薬物送達デバイス1のハウジング7にある窓28を通して示される。インジケータ19は、回転部材27に対して回転方向に固定されるが、軸方向に可動である。たとえば、インジケータ19は、その内周にスプラインを含むことができ、スプラインは、回転部材27の対応する溝に係合することができる。特に、インジケータ19は、回転部材27の周りに同心に配置される。さらに、インジケータ19は、ハウジング7とねじ係合する。用量の設定中、インジケータ19は、回転部材27によって用量設定方向に回転される。それにより、インジケータ19は、ハウジング7とのそのねじ係合により、遠位方向に移動するように押される。設定された用量をキャンセルするために、用量設定部材21は、用量キャンセル方向に回転される。用量キャンセル方向は、反時計方向である。

10

【0056】

圧縮ばね12は、インジケータ19と、ハウジング7の支承面20との間に配置される。用量の設定中にインジケータ19が遠位方向に移動されるとき、圧縮ばね12は、インジケータ19によって圧縮される。

【0057】

アセンブリ2は、さらに、ロック部材17を含む。用量の設定中、ロック部材17は、ハウジング7に対して回転方向に固定される。たとえば、ロック部材17はスプラインを含み、スプラインは、ハウジング7の対応する溝に係合する。ロック部材17の内周に、1組の歯(図示せず)が配置される。回転部材27は、少なくとも1つのラチェットアーム(図示せず)によって、ロック部材17の1組の歯と係合される。特に、ロック部材17と回転部材27とは、用量設定中、用量設定方向で回転部材27の回転が可能にされ、用量キャンセル方向での回転部材27の意図しない回転は妨げられるように係合される。それにより、ユーザが用量設定部材21を解放したときに、圧縮ばね12からの力が回転部材27を用量キャンセル方向に回転させることが妨げられる。用量の設定中、回転部材27の少なくとも1つのラチェットアームが、ロック部材17の歯の上に移動される。それにより、各单位が設定されるごとに可聴クリック音(audible click)が生成される。

20

【0058】

設定された用量をキャンセルするために、ユーザは、用量設定部材21を用量キャンセル方向に回転させる。用量のキャンセル中、駆動軸23は、回転部材27に対して短距離だけ回転することができる。それにより、機能、たとえば駆動軸23の突起が、回転部材27の少なくとも1つのラチェットアームの上に摺動する。それにより、回転部材27の少なくとも1つのラチェットアームが、半径方向内側に押圧される。それにより、回転部材27とロック部材17との係合が一時的に解放され、したがって回転部材27が用量キャンセル方向に回転される。

30

【0059】

最終用量部材(last dose member)18が、ピストンロッド3と駆動軸23との間に配置される。最終用量部材18は、最終用量ナットでよい。最終用量部材18は、ピストンロッド3とねじ係合する。さらに、最終用量部材18は、駆動軸23の内側の対応する溝に係合する外部リブによって、駆動軸23と係合される。特に、最終用量部材18は、駆動軸23に対して回転方向に固定されるが、軸方向では可動である。たとえば用量の設定中に駆動軸23が回転するとき、最終用量部材18は、駆動軸23によって回転される。それにより、最終用量部材18は、ピストンロッドに沿って移動する。最終用量が選択されるとき、最終用量部材18は、止め具機能(stop feature)29に当接する。止め具機能29は、ピストンロッド3の近位端に配置される。最終用量部材18が止め具機能29に当接するとき、用量のさらなる設定は妨げられる。特に、最終用量部材18は、カートリッジ14内の残りの薬物の量を超える用量の設定を妨げる。

40

【0060】

用量を投薬するために、アクチュエータ13がユーザによって作動されなければならな

50

い。アクチュエータ13が作動される、特に遠位方向に移動されるとき、駆動軸23も遠位方向に移動される。それにより、駆動軸23は、用量設定部材21から係合解除される。駆動軸23が遠位方向に移動されるとき、回転部材27およびロッキング部材17も、駆動軸23と共に遠位方向に移動される。それにより、ロッキング部材17は、ハウジング7とのその係合から係合解除される。特に、アクチュエータ13がユーザによって作動されたときに、ロッキング部材17は、ハウジング7に対して回転される。ロッキング部材17が回転されるとき、回転部材27およびインジケータ19が回転される。ロッキング部材17が、ハウジング7に対して回転することを可能にされるとき、ばね部材12に貯蔵されたエネルギーが解放される。特に、圧縮ばね12は、インジケータ19に力を及ぼす。それにより、インジケータ19は、近位方向に移動するように押される。インジケータ19とハウジング7とのねじ係合により、インジケータ19の軸方向運動は、インジケータ19の回転を必要とする。したがって、アクチュエータ13が作動されるとき、圧縮ばね12は、インジケータ19を回転させ、デバイスの近位端に向けて軸方向で移動させる。インジケータ19の回転は、回転部材27の回転も引き起こす。用量の投薬中の回転部材27の回転は、ロッキング部材17も回転させる。

10

【0061】

アセンブリ2は、駆動要素4を含む。駆動要素4は、スプラインナットとして構成される。駆動要素4は、ロッキング部材17に連結される。特に、駆動要素4は、ロッキング部材17に対して回転および軸方向に固定される。それにより、駆動要素4は、用量の投薬中に回転する。さらに、駆動要素4は、ピストンロッド3と係合される。特に、駆動要素4はスプラインを含み、スプラインは、ピストンロッド3の軸方向溝と係合される。それにより、駆動要素4は、ピストンロッド3に対して回転方向に固定されるが、軸方向では可動である。

20

【0062】

駆動要素4は、フィードバック機能(*feedback feature*) (図示せず) を含むことがある。たとえば、駆動要素4の外周に、少なくとも1つ、たとえば2つのクリッカアーム(*clicker arm*) が配置される。用量の投薬中に駆動要素4が回転するとき、クリッカアームは、ハウジング7内の歯の上移動することができ、それにより可聴フィードバックを生成する。フィードバックは、用量が現在投薬されていることをユーザに示すことができる。したがって、可聴フィードバックの終了は、用量がすべて投薬されたことをユーザに示す。

30

【0063】

アセンブリ2は、さらに案内要素8を含む。案内要素8は、ねじナットとして構成される。案内要素8は、ピストンロッド3とねじ係合する。案内要素8は、薬物送達デバイス1のハウジング7に対して固定される。用量の投薬中に駆動要素4が回転するとき、ピストンロッド3も回転される。ピストンロッド3と案内要素8とのねじ係合により、ピストンロッド3の回転は、ピストンロッド3を遠位方向に移動させる。それにより、ピストン16が遠位方向に移動され、それにより用量が投薬される。用量の投薬中、インジケータ19は、その初期位置に戻るよう回転される。特に、用量の投薬中、インジケータ19は、ゼロ止め具24に当接するまで、デバイスの近位端に向かう回転および軸方向の複合運動を行う。ゼロ止め具24は、ハウジング7にしっかりと固定される。代替として、ゼロ止め具24は、ハウジング7の一体部材でよい。インジケータ19がゼロ止め具24に当接するとき、圧縮ばね12の力による用量投薬方向での回転部材27のさらなる回転が妨げられる。それにより、用量のさらなる投薬が妨げられる。

40

【0064】

ユーザがアクチュエータ13を解放するとき、アクチュエータと用量設定部材21との間に配置されたりセットばね22が、アクチュエータを、その初期位置に戻るよう移動させる。それにより、駆動軸23は、アクチュエータ13と共に近位方向に移動される。それにより、駆動軸23は、用量設定部材21と再係合する。さらに、ロッキング部材17は、ハウジング7と再係合する。

50

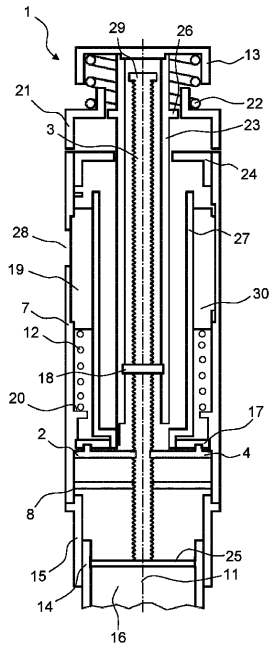
【符号の説明】

【0065】

| | | |
|----|-------------|----|
| 1 | 薬物送達デバイス | |
| 2 | アセンブリ | |
| 3 | ピストンロッド | |
| 4 | 駆動要素 | |
| 7 | ハウジング | |
| 8 | 案内要素 | |
| 12 | 圧縮ばね | |
| 13 | アクチュエータ | 10 |
| 14 | カートリッジ | |
| 15 | カートリッジホルダ | |
| 16 | ピストン | |
| 17 | ロッキング部材 | |
| 18 | 最終用量部材 | |
| 19 | インジケータ | |
| 20 | 支承面 | |
| 21 | 用量設定部材 | |
| 22 | リセットばね | |
| 23 | 駆動軸 | 20 |
| 24 | ゼロ止め具 | |
| 25 | ピストンロッドの支承部 | |
| 26 | スプライン | |
| 27 | 回転部材 | |
| 28 | 窓 | |
| 29 | 止め具機能 | |
| 30 | スリーブ部材 | |

【 図 1 】

Fig. 1



フロントページの続き

- (72)発明者 マルク・ホルトヴィック
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 ミヒャエル・ユーグル
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 アクセル・トイチャー
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

審査官 川島 徹

- (56)参考文献 特表2009-519788(JP,A)
特表2010-521275(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 5/315
A61M 5/20