

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6310862号
(P6310862)

(45) 発行日 平成30年4月11日(2018.4.11)

(24) 登録日 平成30年3月23日(2018.3.23)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 M 5/315 (2006.01) A 6 1 M 5/315 5 5 0 J

請求項の数 13 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2014-556067 (P2014-556067)</p> <p>(86) (22) 出願日 平成25年2月8日(2013.2.8)</p> <p>(65) 公表番号 特表2015-506771 (P2015-506771A)</p> <p>(43) 公表日 平成27年3月5日(2015.3.5)</p> <p>(86) 国際出願番号 PCT/EP2013/052510</p> <p>(87) 国際公開番号 W02013/120778</p> <p>(87) 国際公開日 平成25年8月22日(2013.8.22)</p> <p>審査請求日 平成28年1月26日(2016.1.26)</p> <p>(31) 優先権主張番号 12155205.3</p> <p>(32) 優先日 平成24年2月13日(2012.2.13)</p> <p>(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 397056695 サノフィーアベンティス・ドイツラング ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ65926フランクフルト・アム・ マイン、ブリューニングシュトラッセ50 番</p> <p>(74) 代理人 100127926 弁理士 結田 純次</p> <p>(74) 代理人 100140132 弁理士 竹林 則幸</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペン型薬物注射デバイスならびに用量の設定および投与を監視しログギングする (logging) ための電子アドオン (add-on) 監視モジュール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物送達デバイスの動作を監視するための監視デバイスであって：

該監視デバイスを薬物送達デバイス(10)の軸方向に細長いハウジング(12)に解放可能に取り付ける締結部材(32)と、

該締結部材(32)に対して軸方向(1、2)でシフト可能であり、ハウジング(12)に対する用量設定構成要素(17、18、26)の軸方向変位に従うように薬物送達デバイス(10)の少なくとも一つの用量設定構成要素(17、18、26)と動作可能に係合するように適合された摺動部材(40)と、

締結部材(32)に対する用量設定構成要素(17、18、26)の回転を検出するための第1のセンサ配置(36、46)と、

締結部材(32)に対する摺動部材(40)の軸方向変位を検出するための第2のセンサ配置(38、48)と、

該第1および第2のセンサ配置(36、38)に連結された、薬物送達デバイス(10)によって投薬された用量のサイズを決定するために第1および第2のセンサ配置(36、38、46、48)から取得可能な第1および第2の信号を処理するための処理部材(34)とを備え、

ここで、第2のセンサ配置から独立して、第1のセンサ配置(36、46)は、ハウジング(12)に対する用量設定構成要素(17、18、26)の回転変位を定量的に決定するように適合され、第2のセンサ配置(38、48)は、ハウジング(12)に対する

10

20

用量設定構成要素（１７、１８、２６）の軸方向変位を定量的に決定するように適合され、そして、

ここで、用量設定構成要素の軸方向変位および回転変位の各々は単独で、実際に設定または投薬された用量のサイズを直接的に示すことができる、前記監視デバイス。

【請求項２】

第１および第２のセンサ配置（３６、３８、４６、４８）の少なくとも一方は、スケール（４６、４８）と、該スケール（４６、４８）と共働するセンサ（３６、３８）とを備え、該センサ（３６、３８）および対応するスケール（４６、４８）は、用量設定構成要素（１７、１８、２６）が、ハウジング（１２）に対する運動を受けたときに相対変位を受ける、請求項１に記載の監視デバイス。

10

【請求項３】

第１のセンサ配置（３６、４６）は、薬物送達デバイスの回転可能な用量ダイヤル部材に取付け可能な第１のスケール（４６）を備え、摺動部材（４０）上に配置され該第１のスケール（４６）と共働する第１のセンサ（３６）を備える、請求項２に記載の監視デバイス。

【請求項４】

第２のセンサ配置（３８、４８）は、摺動部材（４０）に取付け可能な第２のスケール（４８）を備え、締結部材（３２）に配置され第２のスケール（４８）と共働する該第２のセンサ（３８）を備える、請求項２または３に記載の監視デバイス。

20

【請求項５】

摺動部材（４０）は、薬物送達デバイスの近位端部にある用量ボタン（１７）と軸方向で当接する係合部材（４２）を近位端部に備える、請求項１～４のいずれか１項に記載の監視デバイス。

【請求項６】

第１および/または第２のスケール（３８、４８）は、第１および/または第２のセンサ（３６、４６）に対する運動の方向に増分的に符号化される、請求項２～５のいずれか１項に記載の監視デバイス。

【請求項７】

処理部材（３４）は、第１および第２のセンサ配置（３６、３８、４６、４８）それぞれから取得可能な第１および第２の信号の比較に基づいて薬物送達デバイス（１０）の用量設定手順と用量投薬手順とを見分けるように適合される、請求項１～６のいずれか１項に記載の監視デバイス。

30

【請求項８】

第１の信号と第２の信号の間の非同期性は、薬物送達デバイスの用量投薬手順の開始および/終了を示す、請求項１～７のいずれか１項に記載の監視デバイス。

【請求項９】

第１と第２の信号間の一時的なずれは、用量投薬手順の開始および/または終了を示す、請求項１～８のいずれか１項に記載の監視デバイス。

【請求項１０】

処理部材（３４）は、第２の信号と同期して第１の信号を受けたときのみ、薬物送達デバイス（１０）によって投薬された用量のサイズおよび/または時期または他の特性を記録しおよび/または記憶するように適合される、請求項１～９のいずれか１項に記載の監視デバイス。

40

【請求項１１】

薬剤の用量を設定し投薬するための薬物送達デバイスであって：

ほぼ管形状の、薬剤を含むカートリッジ（２２）のピストンと動作可能に係合するピストン・ロッド（２５）を有する駆動機構（２０）を収容するためのハウジング（１２）と、

用量の設定のために近位方向（２）に軸方向で変位可能であり、その後、用量投薬手順

50

を行うために反対の遠位方向(1)に変位可能である、少なくとも1つの用量投与配置(17、18、26)と、

請求項1~10のいずれか1項に記載の監視デバイス(30)であって、その締結部材(32)によってハウジング(12)に解放可能に装着され、少なくとも1つの用量設定構成要素(17、18、26)に動作可能に係合された摺動部材(40)を有する、監視デバイス(30)とを備える前記薬物送達デバイス。

【請求項12】

用量投与配置(26、18、17)は、用量設定中および用量投薬中に回転動作および軸方向運動の組合せを受ける、回転可能な用量ダイヤル部材(18)および遠位方向(1)に押し下げ可能な用量ボタン(17)を備える、請求項11に記載の薬物送達デバイス

10

【請求項13】

ハウジング(12)の遠位端部に配置され、薬剤が少なくとも部分的に充填されたカートリッジ(22)が中に配置されたカートリッジ・ホルダ(16)をさらに備える、請求項11または12に記載の薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物送達デバイスの分野に関し、詳細には、定期的かつ長期的な自己薬物治療用に設計され意図された注射デバイスに関する。特に、本発明は、薬物送達デバイスの長期的使用および取り扱いを監視し、ロギングまたは記録するように適合された監視デバイスに関する。

20

【背景技術】

【0002】

慢性疾患は通常、薬学的に活性な物質の濃度レベルを所定のレベルに保つために所定の時間スケジュールに従って薬剤または薬物を投与することを必要とする。多くの薬剤は、シリンジまたはシリンジのような薬物送達デバイスを利用した注射による投与を必要とする。そのようなデバイスは広く一般に適用可能であるべきであり、正式な医療訓練を受けていない人でも操作可能であるべきである。

【0003】

30

さらにそのような、ペン型注射器のようなデバイスは、用量を正確、精密、かつ確実に設定し、その後、それぞれの薬剤を投薬する必要がある。一般に、投薬され注射される予定の薬剤は、バイアル、アンプル、または薬物送達デバイスの駆動機構のピストン・ロッドに動作可能に係合される摺動可能に配設されたピストンを備えるケーブルなどの使い捨て可能または取り換え可能なカートリッジ内に供給される。駆動機構は、それぞれの流体圧力を上昇させるためにカートリッジのピストンに対して遠位方向に推力をかけるように適合され、次いでこの推力は、通常は注射針ニードルのような穿孔要素と流体連結しているカートリッジの投薬または遠位の端部を介して液体薬剤の投薬を実現する。

【0004】

通常、患者は所与の処方スケジュールに厳密に従うことが重要である。しかしながら、長期の間に薬剤にすでに慣れてしまっている患者、または慢性疾患の副作用を患っており、身体的またはさらには認知的にも障害を有し得る患者の場合、処方スケジュールの順守は時に最適とは言えない。多種多様な既存の薬物送達デバイスがすべて機械的に実施されているため、患者が所与の処方スケジュールに厳密に従っているかどうかを主治医が監督することはかなり困難である。

40

【0005】

特許文献の特許文献1は、使い捨て可能な薬物送達ペンに装着されるように構成された薬物送達ペン用の医療モジュールであって、それにより、選択された投与量(dosage)、選択された投与量の注射、注射の持続時間、注射の時期および他の注射関連パラメータを決定することができる、医療モジュールについて説明している。この医療モジュール

50

ルは、主要モジュール・ハウジングに連結された投与量センサと、投与量センサに連結され、主要モジュール・ハウジングに対して動くように配設された後続部分とを備える。さらに、後続部分に連結された保持フォークが設けられる。前記保持フォークは、薬物送達ペンの作動ボタンをその間に捕捉するように構成される。

【0006】

投与量センサは、好ましくは線形電位差計であり、ユーザによって注射されるボールのサイズを決定するために薬物送達ペンの投与量選択器の位置を測定するために使用される。薬物送達デバイスが、ねじのように動作可能である投与量選択器のような、回転可能および軸方向で変位可能な用量設定構成要素を備えるとき、ペンの投与量選択器を、後続部にさらに連結される捕捉リングに摩擦連結させることが提案される。捕捉リングには、さらに、回転可能なノブの内部スプラインまたは歯部と係合状態にある外部スプラインまたは歯部が設けられ得る。このノブには貫通口が設けられ、ユーザによって係合されるようにペンの作動ボタンがこの貫通口から突出することを可能にする。

10

【0007】

したがって、医療モジュールは、医療モジュールをペン注射器の投与量選択器に機械的に連結するために数多くの機械的に相互作用する構成要素を備える。したがって、モジュールは、比較的多数の互いに相互作用する機械的構成要素を備え、これにより故障を招きやすくすることがある。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0008】

【特許文献1】国際公開第2010/098927 A1号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、本発明の目的は、手動操作式薬物送達デバイスの動作を監視し、ロギングするように適合され、より簡単に、但し確実に耐久性があり頑強な取り扱いを可能にする機械的に簡易化された監視デバイスを提供することである。加えて、監視デバイスは、薬物送達デバイスの異なる動作モード間を適正に見分けることができるべきである。さらに、監視デバイスは、ユーザが薬物送達デバイスを便利に取り扱うことを妨げないために、薬物送達デバイスに装着されたときであっても、薬物送達デバイスのユーザによって操作可能な構成要素に対して実質的に完全に直接的なアクセスを提供するべきである。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

第1の態様において、薬物送達デバイス、特にペン型注射器の動作を監視するための監視デバイスが提供される。監視デバイスは、監視デバイスを薬物送達デバイスのハウジングに解放可能に取り付ける締結部材を備える。さらに、監視デバイスは、少なくとも長手方向または軸方向に沿って締結部材に対してシフト可能または変位可能である摺動部材を備える。摺動部材は、さらに、薬物送達デバイスのハウジング構成要素に対する用量投与配置(dosing arrangement)の軸方向変位に従うように、薬物送達デバイスの少なくとも1つの用量投与配置と動作可能に係合するように適合される。

40

【0011】

監視デバイスは、さらに、締結部材に対する薬物送達デバイスの用量投与配置の回転または回転運動を直接的に検出するための第1のセンサ配置を備え、さらに、締結部材に対する摺動部材の軸方向変位を直接的に検出するための第2のセンサ配置を備える。したがって、第1のセンサ配置は、薬物送達デバイスのハウジングに対するおよび/または監視デバイスの締結部材に対する投与または用量設定配置の相対的な回転変位に対してのみ反応する。第2のセンサは、薬物送達デバイスのハウジングに対するおよび/または監視デバイスの締結部材に対する用量投与または用量設定配置の軸方向変位にのみ反応する。

【0012】

50

監視デバイスはまた、第1および第2のセンサ配置に連結された、薬物送達デバイスによって実際に投薬された用量のサイズを決定するために、第1および第2のセンサ配置から取得可能な第1および第2の信号を処理するための処理部材も含む。第1および第2のセンサ配置を設けることにより、ハウジングに対する薬物送達デバイスの少なくとも1つの用量投与配置の回転変位だけでなく長手方向または軸方向の変位もまた、正確に決定され得る。こうして、薬物送達デバイスによって実行可能な用量設定、但し特に用量投薬手順が、冗長的な方法で検出および記録され得る。さらには、薬物送達デバイスのハウジングに対する、または締結部材に対する少なくとも1つの用量投与配置間の異なるタイプの相対運動を検出するように適合された第1および第2のセンサ配置を用いることにより、監視デバイスは、用量投薬手順と用量設定手順とを正確に見分けることができる。

10

【0013】

第1および第2のセンサ配置を用いることにより、薬物送達デバイスの1つの同じ用量設定構成要素の軸方向変位および回転変位が、独立的に測定され定量的に決定され得る。特定の冗長性をもたらずに加えて、2つのセンサによって与えられた信号は、比較されて薬物送達デバイスの異なる形状間を見分けること、特に用量設定手順と用量投薬手順とを見分けることができる。

【0014】

さらには、第1および第2のセンサ配置を利用することにより、監視デバイスの内部の機械的構造が簡易化され、監視デバイスを特に頑強で、確実な、耐久性を有する、故障安全式(failure-safe)のものにすることができる。

20

【0015】

監視デバイスは、特に、薬物送達デバイスの特定のタイプ、好ましくは使い捨て可能なペン型注射器に解放可能に連結されるように適合される。したがって、使い捨て可能な薬物送達デバイスが破棄される必要があるとき、監視デバイスは、そこから解体され、別の薬物送達デバイスに解放可能に取り付けることができ、それによって選択された用量サイズ、注射された用量サイズ、注射の持続時間、注射の時期などの薬物治療関連データの連続的な検出、記録、および記憶を実現する。

【0016】

監視デバイスの摺動部材は、特に、薬物送達デバイスの少なくとも1つの用量投与配置と動作可能に係合するように適合され、この用量投与配置は、用量を設定するために近位方向に変位されるように動作可能であり、用量を投薬するために、反対に、したがって遠位方向に変位されるように動作可能である。

30

【0017】

用量投与配置は、通常、薬物送達デバイスの駆動機構にねじ込み式に係合された用量ダイヤル・スリーブを備える。用量ダイヤル・スリーブの近位端部近くには通常、用量ダイヤル部材が設けられ、これによってユーザは、用量の設定のために用量ダイヤル・スリーブを把持し、回転させることができる。加えて、用量投与配置は、用量投与配置の近位端面をもたらす用量突き合わせ部(dose butting)を備え、これによってユーザによって誘起される用量投薬手順をトリガし、制御することができる。

【0018】

40

好ましい実施形態において、第1のセンサ配置および/または第2のセンサ配置は、薬物送達デバイスのハウジングに解放可能に装着されたとき、前記ハウジングに対するおよび/または監視デバイスの締結部材に対する薬物送達デバイスの用量投与配置の回転変位および/または軸方向変位を定量的に決定するように適合される。したがって、2つのセンサ配置の少なくとも一方は、薬物送達デバイスの用量投与配置とハウジングとの間の相対的な軸方向変位および/または回転変位のサイズまたは通路長を決定するように適合される。したがって、軸方向変位および回転変位は単独で、設定用量または投薬された用量のサイズを直接的に各々が示すことができる。さらには、用量のサイズは、測定された軸方向変位および回転変位の組合せに基づいて決定されてもよい。

【0019】

50

特に、第1のセンサ配置は、薬物送達デバイスのハウジングに対するおよび/または締結部材に対する用量設定構成要素の回転変位を定量的に決定するように適合される。第2のセンサ配置は、同じく、薬物送達デバイスのハウジングに対するおよび/または締結部材に対する用量設定構成要素の軸方向変位を定量的に決定するように適合される。

【0020】

第1および第2のセンサ配置の少なくとも一方が、スケールまたはそのようなスケールを備えるスケール部材と共働するセンサを備える場合が、さらに有益なものであり、また別の実施形態によるものである。ここでは、それぞれのセンサおよびその対応するスケールは、薬物送達デバイスの用量投与配置が、薬物送達デバイスのハウジングに対して相対的な運動を受けたときに相対変位を受けるとともに企図される。センサは、触知式、光学式、磁気式または電気式のセンサ原理に基づることができる。したがって、スケールは、これに対応して、検出可能な信号を、スケールとその対応するセンサとの間の相対運動にตอบสนองして少なくとも1つのセンサによって発生させることができるように符号化され得る。通常、スケールおよびその対応するセンサの両方は、それぞれのセンサ配置に従属し、またはそれぞれのセンサ配置を構築する。

10

【0021】

少なくとも1つのセンサ配置は、センサとその対応するスケールとの間の絶対的または相対的な位置または配向を決定するように適合されても、センサとその対応するスケールとの間の相対的な位置または配向の増分的変化のみを決定するように設計されてもよい。

【0022】

20

さらなる好ましい実施形態において、第1のセンサ配置は、監視デバイスの摺動部材上に配置された第1のセンサを備え、この第1のセンサは、薬物送達デバイスの回転可能な用量ダイヤル部材に取付け可能であるセンサ配置の、対応して設計された第1のスケールと共働する。ここでは、用量ダイヤル部材は、薬物送達デバイスの近位端部近くに設けられ得る。用量ダイヤル部材は通常、薬物送達デバイスのハウジングに対してねじのように回転するように動作可能であり、それによって、用量ダイヤル部材を回転させるだけでなく、用量ダイヤル部材または用量投与配置全体を薬物送達デバイスのハウジングに対して近位方向に軸方向にも変位させる。

【0023】

第1のスケールを回転可能な用量ダイヤル部材上に設けることにより、また、第1のセンサを監視デバイスの摺動部材上に配置することにより、第1のセンサおよび第1のスケールは、軸方向に関して互いに対して固定させることができ、それによって第1のセンサが、薬物送達デバイスの用量設定構成要素として働く用量ダイヤル部材の回転運動を検出し感知することだけを可能にする。初期形状と近位伸張形状との間の用量ダイヤル部材の角度距離は、選択された用量のサイズまたは大きさを直接的に示している。

30

【0024】

通常、その後の遠位に向けられる用量投薬手順中、用量ダイヤル部材は、反対方向に回転し、それによって初期形状と伸張形状との間の角度距離を減少させる。

【0025】

別の好ましい実施形態において、監視デバイスは、さらに第2のセンサ配置を備え、この第2のセンサ配置は、締結部材内に配置された、摺動部材上に取付け可能であり、または実際にこれに装着されているセンサ配置の第2のスケールと共働する第2のセンサを有する。ここでは、代替の実施形態も考えられ、この場合、第2のセンサは、摺動部材上に配置され、第2のスケールは、締結部材上に配置される。しかしながら、第2のセンサとその共働するまたは対応する締結部材の相対変位のみ、関連性がある。

40

【0026】

摺動部材は、締結部材に関して長手方向に並進変位するようにのみ設計されているため、第2のセンサ配置は、それに従って、第2のセンサとその対応する第2のスケールとの間の対応する長手方向または軸方向の変位を感知し検出するように適合される。

【0027】

50

事実上、第1および第2のセンサ配置を用いることにより、用量投与配置、特にその用量設定および/または用量投薬構成要素のねじのような運動は、長手方向または軸方向の変位に関連しておよび回転変位に関連して別個に検出および測定され得る。冗長性をもたすだけでなく、用量投与配置、特にその用量設定および/または用量投薬構成要素の角度および並進運動のこうした別個の検出は、用量サイズの決定の精密性を増大させるとともに、いずれも用量設定または投薬構成要素によって行われる予定の用量設定手順とその後の用量投薬手順とを正確に見分けるためにさらに利用され得る。

【0028】

別の好ましい実施形態によれば、摺動部材は、薬物送達デバイスの近位端部にある薬物送達デバイスの用量ボタンと軸方向で当接する係合部材を近位端部に備える。摺動部材は、軸方向に大きく延び、薬物送達デバイスからは径方向に離間されるが、係合部材は、平坦またはフランジのような形状を含み、薬物送達デバイスの用量ボタンと軸方向で当接するために摺動部材の近位端部から径方向に内向きに延びる。ここでは、遠位方向に向く係合部材の当接面は、近位方向に向く用量ボタンの近位面と当接するように適合される。

10

【0029】

係合部材は、用量ボタンの近位面全体を覆うことができ、また、用量ボタンが、用量投薬手順中にユーザによって遠位方向に押し下げられるときに中間構成要素として効果的に働くことができる。しかしながら、係合部材はまた、下方にある用量ボタンに直接アクセスすることを可能にする貫通口を特色とするリングのような形状を含むこともできる。

【0030】

20

薬物送達デバイスの用量ダイヤルの回転運動は、第1のセンサ配置を用いることによって検出されるため、監視デバイスと薬物送達デバイスの用量ダイヤル部材との摩擦係合は通常、必要とされない。監視デバイスの摺動部材の係合部材が、監視デバイスおよび薬物送達デバイスを相互に組み付けた際に薬物送達デバイスの用量ボタンと軸方向で当接する形状になることだけが意図される。その結果、薬物送達デバイスの用量ダイヤル部材にユーザが直接アクセスすることができ、したがって監視デバイスを利用することに対する患者の受容性を高める。

【0031】

さらなる好ましい実施形態において、第1および第2のセンサ配置それぞれの第1および/または第2のスケールは、第1および/または第2のセンサに対する運動の方向に増分的に符号化される。こうして、第1および/または第2のセンサ配置のセンサは、その対応する第1および/または第2のスケールそれぞれに対する第1および/または第2のセンサの間の増分的変位を決定するのに適用可能である。こうして、監視デバイスは通常、薬物送達デバイスに組み付けられたとき、特定のリセットまたは校正を必要としない。

30

【0032】

監視デバイスが薬物送達デバイスのハウジングに正しく組み付けられ、締結された後、薬物送達デバイスの用量設定または用量投薬構成要素の検出可能なあらゆる運動が、増分的に検出され、監視され、記憶され得る。

【0033】

別の実施形態によれば、監視デバイスの処理部材は、第1および第2のセンサ配置のそれぞれから取得可能な第1および第2の信号の比較に基づいて、薬物送達デバイスの用量設定手順と用量投薬手順とを見分けるように適合される。ここでは、第1および第2の信号の比較は、それぞれの薬物送達デバイスの駆動機構の特有の特性に密接に相関付けられる。たとえば、国際公開第2004/078239 A1号、国際公開第2004/078240 A2号、または国際公開第2004/078241 A1号に示す装置では、薬物送達デバイスの用量設定または用量投薬構成要素は、ユーザが開始した用量投薬手順の冒頭において、小さいが検出可能な軸方向かつ遠位方向に向けられた非回転の変位を受け得る。

40

【0034】

そのような並進のみの、但し非回転の変位は、薬物送達デバイスの駆動機構のクラッチ

50

機構によるものである。そのようなクラッチ機構を用いることにより、用量ボタンの軸方向かつ遠位方向に向けられた変位を、駆動機構のピストン・ロッドの対応する遠位に向けられた変位に移行させることができ、それによって薬物送達デバイス内に配置されたカートリッジのピストン上に用量投薬推力を及ぼす。しかしながら、何らかの理由で、たとえば初期形状に到達する前に用量ボタンを解放することによって投薬手順が中断される場合、クラッチ機構は、繰り返しアクティブになることができ、解放された用量ボタンを非回転式に近位方向に向かって少なくともわずかに変位させる働きをすることができる。

【0035】

薬物送達デバイスのクラッチ機構の特定の形状に応じて、装置は、用量投薬モードまたは用量設定モードのいずれかにある。2つのモード間の移行には、常に、用量投与配置、すなわちその用量ダイヤル部材およびその用量ボタンの遠位または近位の、但し非回転の変位が伴われ、この変位は、それに従って2つの感知配置によって検出される。第1および第2のセンサ配置から取得可能な第1および第2の信号を連続的に比較することにより、用量設定モードまたは用量投薬モードに関するそれぞれの移行と相まったクラッチ機構の作動および非作動が、正確に検出され得る。

10

【0036】

さらなる好ましい態様において、薬物送達デバイスの駆動機構の動作モードのこのような変更は、第1および第2のセンサ配置それぞれの第1の信号と第2の信号との間の非同期性を伴う。このとき、第1および第2のセンサ配置から独立的に取得可能な信号は、少なくとも1つの特徴的偏差を示す。第1のセンサの信号は、第2のセンサの信号に少なくとも一時的に相関付けられず、および/またはその逆も言える。このような状況では、信号は非同期であると分類され得る。したがって、このような非同期性は、薬物送達デバイスの用量投薬手順の開始および/または終了を示している。さらに、監視デバイスは特に、少なくとも用量投薬手順、したがって用量投薬手順の時期ならびに投薬された用量のサイズを監視し記録するように適合されることが意図される。用量設定手順と用量投薬手順とを正確に見分けることにより、用量投薬手順を実行する前の用量設定の修正も検出し、考慮することができる。

20

【0037】

さらに、第1と第2の信号間の前記非同期性だけでなく、一時的なずれもまた、用量投薬手順の開始および/または終了を示すことができる。したがって、さらなるまたは代替の実施形態において、第1と第2の信号間の一時的なずれをトリガとして使用して、監視デバイスおよびその処理部材による用量投薬手順の監視、ロギングまたは記録を開始および/または停止することができる。

30

【0038】

さらなる好ましい実施形態において、監視デバイスの処理部材は、用量投薬手順のサイズ、および/または時期または任意の他の健康もしくは薬物治療関連パラメータを記録および/または記憶するように適合される。好ましくは、サイズ、時期、もしくは前記他の用量投薬関連パラメータの記録および/または記憶は、第2のセンサ配置から取得された第2の信号と同期して第1のセンサ配置から第1の信号を受けたときに処理部材によってのみ記録および/または記憶される。1つのセンサ信号の、第2のセンサ信号と比較した特定の特異性は、こうして、用量投薬手順および/または用量設定手順の開始または終了を示すことができる。したがって、第1および第2のセンサ配置の信号の連続的な観察および処理は、薬物送達デバイスの用量設定形状と用量投薬形状とを見分けるのに適用可能である。

40

【0039】

2つのセンサ配置の一方からの信号だけが処理部材によって受けられる場合、それぞれの信号は、たとえば用量のサイズを決定するためにさらに処理されない。加えて、第1と第2の信号間の一時的なずれが所定の閾値を上回る場合、これは、監視デバイスの保守作業または交換を必要とする、何らかの種類のエラーまたは機能不全が起きていることを示すものとして働くことができる。その結果、監視デバイスは、さらに、警告手段を備え

50

ることができ、これによってユーザは、可聴的に、視覚的に、または触覚的に警告され得る。

【0040】

通常、マイクロコントローラまたは何らかの他の種類の電気信号処理デバイスを備えることができる処理部材は、記録されたデータを記憶する記憶装置を備え、さらに、記録されたデータを何らかの種類の分析ツールに転送する通信部材を備え、これによって薬物送達デバイスの長期的使用を、患者または医師もしくは他の医療スタッフに示すことができる。通信部材は、無線式通信手段を備えることができ、ブルートゥースまたはIEEE 802.11などのさまざまな適用可能な通信プロトコルに基づくことができる。

【0041】

さらには、監視デバイスは、通常はバッテリーの形態の電源を備え、この電源は、場合により外部または内部の太陽電池デバイスを用いても充填可能になり得る。事実上、通信部材は、多種多様な異なる分析ツールおよびデバイスと通信するように適合され得る。これは、記憶されたデータを、監視デバイスから取り出されたデータをさらに処理し評価することができるコンピュータ、スマートフォン、または他の分析デバイス、たとえばタブレット・コンピュータに転送する通信インターフェースを備えることができる。

【0042】

監視デバイスはまた、ユーザに対して、薬剤の投薬された用量の時期およびサイズのような、検出または測定された投薬パラメータを示すデジタル・ディスプレイを備えることもできる。ディスプレイは、処理部材によって制御される電子ディスプレイを備えることができる。加えて、監視デバイスはまた、特定のユーザの好みに従って監視デバイスを設定および構成するための、たとえばキーの形態の1つまたはいくつかの入力・出力手段を備えることもできる。

【0043】

さらなる好ましい態様において、監視デバイスはまた、ユーザに対して、薬剤の次の投薬または注射の時期が到来しているまたはすでに過ぎていることを示す警告機能を備えることもできる。加えて、警告機能は、ユーザに対して、薬剤の注射されたまたは設定された量が、たとえば所定の薬剤治療スケジュールと合致しない場合、または直近の注射が正しく行われなかったことを示すことができる。

【0044】

監視デバイスのディスプレイは、薬剤送達デバイスの機械的ディスプレイ手段と全体的に置き代わることもでき、したがってその外観を模倣することができる。

【0045】

さらなる好ましい態様において、監視デバイスには慣性センサが装備されてもよく、これによって、用量設定および投薬の作用前の薬物送達デバイスの円滑な振とうまたは振じりを検出することができる。そのような振じりまたは振とう運動は、薬物送達デバイスのカートリッジ内に供給された液体薬剤を調製するおよび/または十分に混合するために必要になり得る。加えて、慣性センサにより、用量設定および用量投薬の手順の前に行われるべきである、ニードル・アセンブリの必要なプライミングを検出することができる。プライミング中、デバイスは、その遠位投薬端部を上方に向けているべきである。

【0046】

通常、処理部材は、監視デバイスの任意の電気構成要素、特に第1および第2のセンサ配置、ならびにディスプレイ部材、通信部材、警告部材および/または慣性センサのような任意選択の構成要素に電氣的に接続される。

【0047】

さらなる、但し独立した態様において、本発明はまた、薬剤の用量を設定し投薬するための薬物送達デバイスに関する。薬物送達デバイスは、略管形状の、薬剤送達デバイスによって投薬される予定の薬剤を含むカートリッジのピストンと動作可能に係合するピストン・ロッドを有する駆動機構を収容するように適合された、ハウジングを備える。薬物送達デバイスは、さらに、用量の設定のために近位方向に軸方向で変位可能であり、その後

10

20

30

40

50

、薬物送達デバイスの用量投薬手順を行うために反対の遠位方向に変位可能である、少なくとも1つの用量投与配置を備える。

【0048】

前記薬物送達デバイスは、さらに、上記で説明したような、薬物送達デバイスのハウジングに締結部材によって解放可能に装着された監視デバイスを備える。監視デバイスは、その摺動部材が、薬物送達デバイスの用量投与配置に動作可能に係合されるようにして薬物送達デバイスに連結される。薬物送達デバイスは、好ましくは使い捨て可能なタイプのものであり、参照によって本明細書に組み入れる、国際公開第2004/078239 A1号、国際公開第2004/078240 A2号、または国際公開第2004/078241 A1号に明示的に示される内部構造体を備えることができる。

10

【0049】

好ましい実施形態において、薬物送達デバイスの用量投与配置は、回転可能な用量ダイヤル部材および用量ボタンを備える。用量ダイヤル部材を薬物送達デバイスのハウジングに対して回転させることにより、用量投与配置全体は、近位に向けられた、ねじのような用量設定運動を受ける。したがって、用量投与配置全体は、このとき、薬物送達デバイスのハウジングの近位端部から延びる。用量の投薬のために、用量投与配置の近位端面にある用量ボタンは、遠位方向に押し下げ可能であり、それによって薬物送達デバイスの駆動機構のクラッチ機構に係合させ、これによって、ユーザが誘起した用量投与配置の遠位に向けられた変位を、駆動機構のピストン・ロッドのそれぞれの遠位に向けられた変位に連結して移行させることができ、この変位によって、薬剤の所定の量を、薬剤送達デバイスの反対の遠位にある投薬端部を介して投薬することができる。用量投与配置のそのような遠位に向けられた用量投薬運動中、用量ダイヤル部材は、反対のねじのような運動を受け、その初期位置に戻る。

20

【0050】

さらなる好ましい実施形態において、薬物送達デバイスはまた、さらなるハウジング構成要素として、近位ハウジングの遠位端部に配置されたカートリッジ・ホルダも備える。カートリッジ・ホルダは、その中に配置された、注射される予定の薬剤が少なくとも部分的に充填されたカートリッジを有する。特に使い捨て可能な薬物送達デバイスでは、パイアルまたはカープルのようなタイプの充填済みカートリッジが、薬物送達デバイス内に容易に配置される。

30

【0051】

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

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

40

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。

50

【0052】

インスリン類似体は、たとえば、Gly (A 2 1), Arg (B 3 1), Arg (B 3 2) ヒトインスリン; Lys (B 3), Glu (B 2 9) ヒトインスリン; Lys (B 2 8), Pro (B 2 9) ヒトインスリン; Asp (B 2 8) ヒトインスリン; B 2 8 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、B 2 9 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 (B 2 6) ヒトインスリン; Des (B 2 8 - B 3 0) ヒトインスリン; Des (B 2 7) ヒトインスリン、および Des (B 3 0) ヒトインスリンである。

【0053】

インスリン誘導体は、たとえば、B 2 9 - N - ミリストイル - des (B 3 0) ヒトインスリン; B 2 9 - N - パルミトイル - des (B 3 0) ヒトインスリン; B 2 9 - N - ミリストイルヒトインスリン; B 2 9 - N - パルミトイルヒトインスリン; B 2 8 - N - ミリストイル Lys B 2 8 Pro B 2 9 ヒトインスリン; B 2 8 - N - パルミトイル - Lys B 2 8 Pro B 2 9 ヒトインスリン; B 3 0 - N - ミリストイル - Thr B 2 9 Lys B 3 0 ヒトインスリン; B 3 0 - N - パルミトイル - Thr B 2 9 Lys B 3 0 ヒトインスリン; B 2 9 - N - (N - パルミトイル - - グルタミル) - des (B 3 0) ヒトインスリン; B 2 9 - N - (N - リトコリル - - グルタミル) - des (B 3 0) ヒトインスリン; B 2 9 - N - (- カルボキシヘプタデカノイル) - des (B 3 0) ヒトインスリン、および B 2 9 - N - (- カルボキシヘプタデカノイル) ヒトインスリンである。

【0054】

エキセンジン - 4 は、たとえば、H - His - Gly - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Leu - Ser - Lys - Gln - Met - Glu - Glu - Glu - Ala - Val - Arg - Leu - Phe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lys - Asn - Gly - Gly - Pro - Ser - Ser - Gly - Ala - Pro - Pro - Pro - Ser - NH₂ 配列のペプチドであるエキセンジン - 4 (1 - 3 9) を意味する。

【0055】

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 - des Pro 3 6, des Pro 3 7 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - NH₂、

H - (Lys) 5 - des Pro 3 6, des Pro 3 7 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - NH₂、

des Pro 3 6 エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Iso Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Met (O) 1 4, Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Met (O) 1 4, Iso Asp 2 8] エキセンジン - (1 - 3 9))、

des Pro 3 6 [Trp (O 2) 2 5, Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)

、
des Pro 3 6 [Trp (O 2) 2 5, Iso Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Met (O) 1 4, Trp (O 2) 2 5, Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Met (O) 1 4 Trp (O 2) 2 5, Iso Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9); または

des Pro 3 6 [Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Iso Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

des Pro 3 6 [Met (O) 1 4, Asp 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、

10

20

30

40

50

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)、
 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 - 末端に結合しているもよい) ;

10

【0056】

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)5 desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH2、
 desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - (Lys)6 - desPro36 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys6 - NH2、
 H - desAsp28Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25]エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH2、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH2、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH2、
 desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)6 - NH2、
 H - (Lys)6 - desPro36 [Met(O)14, Asp28]エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys6 - NH2、
 desMet(O)14, 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、

20

30

40

50

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

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

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

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

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

H - d e s A s p 2 8 , P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [M e t (O) 1 4 , T 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。

【0057】

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）、デスマプレシン、テルリプレシン、ゴナドレリン、トリプトレリン、ロイプロレリン、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、2008年版、50章に列挙されている脳下垂体ホルモンまたは視床下部ホルモンまたは調節性活性ペプチドおよびそれらのアンタゴニストである。

【0058】

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。

【0059】

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。

【0060】

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

10

20

30

40

50

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。

【0061】

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

【0062】

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

【0063】

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、211~217個のアミノ酸である。各抗体は、常に同一である2本の軽鎖を有し、哺乳類の各抗体につき、軽鎖 δ または ϵ の1つのタイプのみが存在する。

【0064】

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。

【0065】

「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。パパインによる限定的なタンパク質消化は、Igプロトタイプを3つのフラグメントに切断する。1つの完全なL鎖および約半分のH鎖をそれぞれが含む2つの同一のアミノ末端フラグメントが、抗原結合フラグメント（ 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_cR 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。

【0066】

10

20

30

40

50

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Ca²⁺から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオンN⁺(R1)(R2)(R3)(R4)(式中、R1~R4は互いに独立に：水素、場合により置換されたC1~C6アルキル基、場合により置換されたC2~C6アルケニル基、場合により置換されたC6~C10アリール基、または場合により置換されたC6~C10ヘテロアリール基を意味する)を有する塩である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」17版、Alfonso R. Gennaro(編)、Mark Publishing Company、Easton、Pa.、U.S.A.、1985およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載されている。

10

【0067】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物である。

【0068】

さまざまな改変形態および変形形態が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく本発明に加えられ得ることが当業者にさらに明らかになる。さらに、付属の特許請求の範囲に使用されるいかなる参照符号も、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるものではないことに留意されたい。

【0069】

20

以下において、本発明の好ましい実施形態が、図面を参照することによって説明される。

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】ペン型注射器型の薬物送達デバイスの概略分解図である。

【図2】初期形状の、監視デバイスが装着された薬物送達デバイスの概略側面図である。

【図3】用量の設定後または設定中の伸張形状にある、図2によるデバイスを示す図である。

【図4】図2によるデバイスの上面図である。

【図5】図3によるデバイスの上面図である。

30

【図6】初期形状の薬物送達デバイスの用量投与配置の拡大図である。

【発明を実施するための形態】

【0071】

図1では、ペン型注射器の形態の薬物送達デバイス10が概略的に示され、装置10は、細長いまたは略管形状のものであり、3つのハウジング構成要素、すなわち近位主要ハウジング12または本体と、遠位にあるカートリッジ・ホルダ16と、装置10が使用されないときにカートリッジ・ホルダ16を覆う解放可能な保護キャップ14とを備える。カートリッジ・ホルダ16は、薬物送達デバイス10を用いることによって投薬される予定の薬剤が少なくとも部分的に充填されているカートリッジ22を収容し支持するように適合される。

40

【0072】

カートリッジ22は通常、穿孔可能な封止部またはセプタムを遠位端部に有するパイアルまたはカーブルを備え、さらに、ハウジング12内に収容され支持された駆動機構20のピストン・ロッド25と係合するピストンを近位端部に備える。ピストン・ロッド25を遠位方向1に変位させることにより、カートリッジ22内に供給された薬剤の明確に規定された量が、ここでは具体的に示されないニードル・アセンブリによって投薬され得る。通常、両刃式(double-tipped)ニードル・アセンブリが、カートリッジ・ホルダ16の遠位端部に示すようなねじ式ソケット上に取り外し可能にねじ込まれる。

【0073】

好ましくはガラス体タイプのものであるカートリッジ22の充填レベルを検査するため

50

に、カートリッジ・ホルダ 16 は、少なくとも 1 つの横方向の検査窓 13 を備える。近位方向 2 では、薬物送達デバイス 10 は、ユーザがそれによって薬剤の用量を個々に設定し、その後投薬することができる用量投与配置 26、18、17 で終端する。用量ダイヤル部材 18 を用いることにより、たとえば図 3 に示すように用量投与配置全体を、本体 12 の外へと近位方向 2 に回すことができる。用量表示窓 52 を図 6 に示すように本体 12 の近位部分に設けることにより、実際に設定された用量のサイズ、たとえば標準単位が、視覚的に示され得る。

【0074】

伸張した用量投与配置 26、18、17 は、次いで、ユーザが近位にある用量ボタン 17 を遠位方向 1 に押し下げることによって行われ誘起される、遠位に向けられた押し下げを受け得る。国際公開第 2004/078239 A1 号、国際公開第 2004/078240 A2 号、または国際公開第 2004/078241 A1 号においてさらに詳細に説明されるように、用量が、用量投与配置 26、17、18 をハウジング 12 の外へと回すことによって設定された後、用量のサイズは、用量投与配置 26、18、17 をそれぞれ反対方向に適切に回転させることによっていつでも修正することができる。

【0075】

事前に設定された用量の投薬のために遠位に向けられた圧力を用量ボタン 17 に及ぼすとき、用量投与配置、特に用量ダイヤル・スリーブ 26、用量ダイヤル部材 18、ならびに用量ボタン 17 は、小さいが検出可能な遠位に向けられた、但し非回転の変位を受け、この変位によって薬物送達デバイス 10 の駆動機構 20 のクラッチ機構は、用量ボタン 17 をピストン・ロッド 25 に動作可能に係合させるように適切に係合する。

【0076】

監視デバイス 30 は、図 2 から図 5 において異なる図および形状で概略的に示されている。監視デバイス 30 は、薬物送達デバイス 10 の本体またはハウジング 12 に解放可能に締結される締結部材 32 を備える。特に、締結部材 32 は、ハウジング 12 の外周とポジティブ (positive) にまたは摩擦係合することができる。たとえば、締結部材 32 は、ハウジング 12 上にクリップ留めまたはスナップ留めされてよい。締結部材 32 は、したがって、薬物送達デバイスのハウジング 12 の外形および表面構造と共働する幾分中空の弓形状構造体を備えることができる。

【0077】

締結部材 32 は、監視デバイス 30 のハウジングの一種として働くことができ、したがって、以下で述べ説明するような監視デバイス 30 のさまざまなまたはさらにはすべての個々の構成要素に対する支持をもたらすことができる。

【0078】

監視デバイス 30 は、長手方向または軸方向に延び、スラブのような、または矩形形状のものである摺動部材 40 を備える。摺動部材 40 は、その近位端部に、薬物送達デバイス 10 の用量投与配置 26、18、17 の用量ボタン 17 の近位面に当接するように適合された係合部材 42 を備える。用量投与配置のすべての他の構成要素、特に用量ダイヤル・スリーブ 26 および用量ダイヤル部材 18 は、ユーザが実質的にアクセスできる状態のままである。こうして、用量ダイヤル部材 18 は、用量設定手順を開始するためにユーザによって把持することができ、この用量設定手順によって図 2 および図 4 に示すような用量投与配置は、初期形状から図 3 および図 5 に示すような伸張形状に移行される。用量ボタン 17 と係合部材 42 の間の軸方向の当接により、摺動部材 40 は、近位方向 2 に引っ張られ、したがって用量投与配置 26、18、17 の近位に向けられた変位に従う。

【0079】

監視デバイスは、さらに、第 1 のセンサ配置 36、46 と、第 2 のセンサ配置 38、48 とを備える。各々のセンサ配置 36、46、38、48 は、センサ 36、38 および対応するスケール 46、48 を備え、それによって用量投与配置 26、18、17 のねじのような回転変位および軸方向変位を別個に検出し定量的に決定することができる。

【0080】

第1のセンサ配置は、監視デバイス30の摺動部材40のシャフト上に設けられたセンサ36を備え、さらに、薬物送達デバイスの用量ダイヤル部材18の外周に係合可能なまたはその上に設けられた第1のスケール46を備える。光学式、触覚式、電気式、または磁気式センサとして実装されてよいセンサ36のタイプに応じて、第1のスケール46は用量ダイヤル部材18の外周上に手動で配置され、または第1のセンサ36は、たとえば、その円周表面の光学的検査に基づいて、たとえば用量ダイヤル部材18の回転を視覚的に検出することが可能になる。たとえば、第1のセンサ36は、たとえば用量ダイヤル部材18の比較的粗い表面によってもたらされた反射されたスペckル・パターンを評価するように適合された、光学式伝送および検出手段を備えることができる。

【0081】

加えてまたは代替的には、第1のスケールは、増分的符号化を含むことができ、この符号化は、用量ダイヤル部材18上もしくはその中に一体的に形成されもしくは埋め込まれ、またはその外周に別個に配置される。用量投与配置26、18、17および摺動部材40の係合部材42の軸方向当接により、第1のセンサ36と第1のスケール46との間の相対的軸方向位置は、実質的に固定され、薬物送達デバイス10の形状に関わらず一定のままである。したがって、第1のセンサ配置36、46は、好ましくは、摺動部材40に対するおよび/またはハウジング12に対する用量ダイヤル部材18のいかなる回転運動も増分的に検出するように適合される。

【0082】

監視デバイス30は、さらに、締結部材32上またはその中に配置された第2のセンサ38を備え、監視デバイス30のスラブのような摺動部材40上に設けられ、これに沿って延びる第2のスケール48を有する第2のセンサ配置38、48を備える。第2のセンサ配置38、48により、締結部材32に対する摺動部材40間の軸方向の相対変位が、定量的に検出され得る。これに従って、第2のスケール48もまた、好ましくは増分的に符号化されたスケール48を備え、このスケールは、摺動部材40が、近位に向けられた用量設定手順中および/または遠位に向けられた用量投薬手順中に移動する軸方向の通路長を正確に決定することを可能にする。

【0083】

したがって、正常動作においては、用量設定中、センサ36、38の両方は、それぞれの第1および第2の信号を同時に発生させ、監視デバイス30の処理部材34に与える。第1および第2の信号が同期して得られるとすぐに、用量投与配置26、18、17はねじのように動かされる。

【0084】

用量投与配置26、18、17が、ハウジング12に対する小さいが、測定可能な軸方向かつ非回転の変位を受けるのは用量投薬手順の開始時および終了時のみである。第1および第2のセンサ36、38から取得可能な信号を連続的に比較することにより、前記信号を処理するように適合された処理部材34は、用量投薬手順の開始および終了を正確に見分け、認識することができる。

【0085】

こうして、用量投与配置の用量修正変位であっても正確に検出することができ、それにより、監視デバイスは、薬物送達デバイス10によって実際に投薬された薬剤の量を反映する、このような投薬パラメータを正確に検出し、監視し、記憶することができる。

【0086】

たとえば、用量投与配置26、18、17の用量修正運動が行われる必要がある場合、用量ダイヤル部材18は、初期の用量設定ねじ込み運動と比べて反対方向に回転するだけである。さらには、監視デバイス30はまた、事前に設定された用量を完全には投薬しなかったことを検出するのにも適用可能である。たとえば、用量投与配置26、18、17の遠位に向けられた変位が、たとえば図3、図4に示すような初期形状に到達する前に停止するとき、ここでは具体的には示されない駆動機構20のクラッチを切ることができ、それによって用量投与配置26、18、17の軸方向だけに向けられた、但し非回転の運

10

20

30

40

50

動を引き起こす。

【 0 0 8 7 】

このような反復されたクラッチ運動が、第 1 および第 2 のセンサ配置 3 6、3 8、4 6、4 8 によって与えられた信号の連続的な処理および比較によって検出されるとすぐに、処理部材 3 4 は停止してそれぞれの用量投薬手順を記録する。

【 0 0 8 8 】

図 6 による拡大図では、第 1 のスケール 4 6 を中に備えるまたは設けるスケール部材 5 0 が示され、このスケール部材 5 0 は、リング構造体を備え、用量ダイヤル部材 1 8 と摩擦係合するように適合される。さらには、用量表示窓が示され、この窓を通して用量ダイヤル・スリーブ 2 6 の外周上に設けられた用量サイズ表示スケールが提示される。薬物送達デバイス 1 0 のハウジング 1 2 は、さらに、略管形状のハウジング 1 2 から外方向に径

10

【 0 0 8 9 】

隆起した部分 5 4 は、解放可能な監視デバイス 3 0 をハウジング 1 2 上に単一の所定の向きで取り付けるために対称性破れ特性として働くことができる。同様に、用量ダイヤル部材 1 8 もまた、いくつかの隆起部分 5 8 の中で、第 1 のスケール部材 5 0 を用量ダイヤル部材 1 8 上に所定の配向のみに取り付けるための特定の隆起したまたは窪んだ部分 5 6 を特色とすることができる。用量ダイヤル部材 1 8、すなわちその上に取り付けられる第 1 のスケール部材 5 0 を機械的に符号化し、さらに薬物送達デバイス 1 0 の締結部材 3 2 およびハウジング 1 2 を機械的に符号化することにより、監視デバイス 3 0 および第 1 の

20

【 符号の説明 】

【 0 0 9 0 】

- 1 遠位方向
- 2 近位方向
- 1 0 薬物送達デバイス
- 1 2 ハウジング
- 1 3 検査窓
- 1 4 保護キャップ
- 1 6 カートリッジ・ホルダ
- 1 7 用量ボタン
- 1 8 用量ダイヤル部材
- 2 0 駆動機構
- 2 2 カートリッジ
- 2 5 ピストン・ロッド
- 2 6 用量ダイヤル・スリーブ
- 3 0 監視デバイス
- 3 2 締結部材
- 3 4 処理部材
- 3 6 センサ
- 3 8 センサ
- 4 0 摺動部材
- 4 2 係合部材
- 4 6 スケール
- 4 8 スケール
- 5 0 スケール部材
- 5 2 用量表示窓
- 5 4 隆起した部分

30

40

50

- 5 6 隆起した部分
- 5 8 隆起した部分

【図 1】

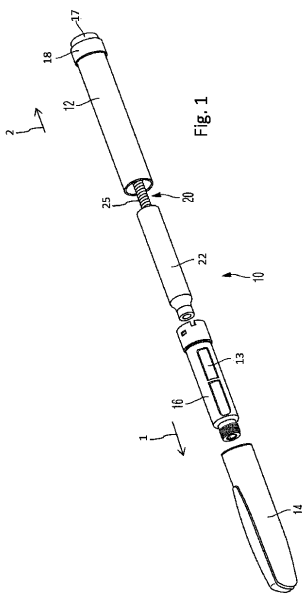


Fig. 1

【図 2】

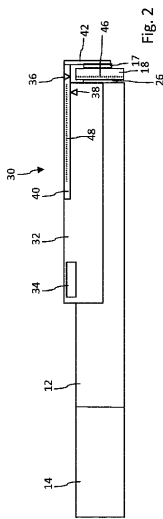
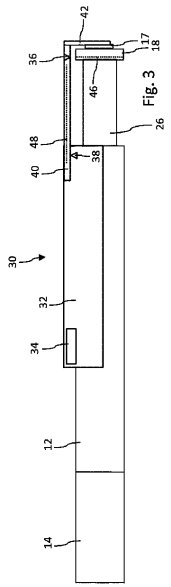
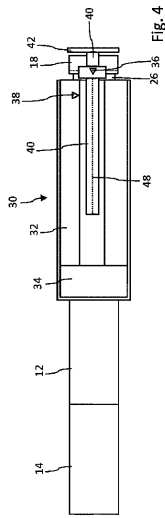


FIG. 2

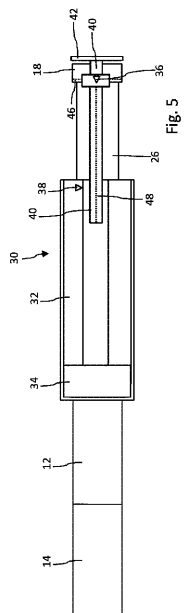
【 3 】



【 4 】



【 5 】



【 6 】

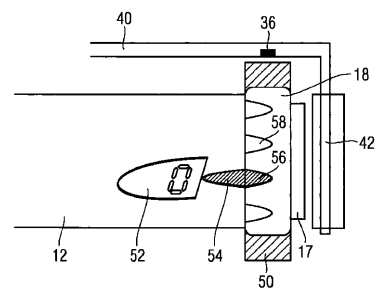


Fig. 6

フロントページの続き

- (72)発明者 ヤスミン・グレーシュケ
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・ペー・ハー
- (72)発明者 アレクサンダー・アラディンクス
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・ペー・ハー
- (72)発明者 ヤン・ペーター・シュペングラ
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・ペー・ハー
- (72)発明者 クリストフ・デット
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・ペー・ハー
- (72)発明者 マティアス・シャーフ
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・ペー・ハー
- (72)発明者 アンドレアス・ボーデ
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・ペー・ハー
- (72)発明者 ミヒャエル・シュラック
ドイツ連邦共和国72124プリーツハウゼン・シュヴァルベンシュトラッセ16

審査官 久島 弘太郎

- (56)参考文献 国際公開第2010/098927(WO, A1)
国際公開第2010/128493(WO, A2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 5/315