

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6433485号
(P6433485)

(45) 発行日 平成30年12月5日(2018.12.5)

(24) 登録日 平成30年11月16日(2018.11.16)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 M 5/315 (2006.01) A 6 1 M 5/315
A 6 1 M 5/20 (2006.01) A 6 1 M 5/20 5 1 0
A 6 1 M 5/24 (2006.01) A 6 1 M 5/24

請求項の数 14 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2016-506887 (P2016-506887)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成26年4月8日(2014.4.8)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2016-514594 (P2016-514594A)		SANOFI
(43) 公表日	平成28年5月23日(2016.5.23)		フランス国、エフ-75008・パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/056981		ユ・ラ・ボエティ・54
(87) 国際公開番号	W02014/166903		54 rue La Boe▼tie,
(87) 国際公開日	平成26年10月16日(2014.10.16)		F-75008 Paris, Franc
審査請求日	平成29年3月29日(2017.3.29)		e
(31) 優先権主張番号	13163079.0	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成25年4月10日(2013.4.10)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(72) 発明者	シュテファン・バイヤー
			ドイツ連邦共和国52146ヴュルゼレン
			・ラヴェルスベルガーシュトラセ28
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物送達デバイスの駆動機構

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬剤の用量の設定および投薬のための薬物送達デバイスの駆動機構であって：

ハウジング(20)と、

ピストン(14)を遠位方向(1)に変位させるための、カートリッジ(12)のピストン(14)と動作可能に係合するピストンロッド(120)と、

ハウジング(20)内で軸方向に延びる回転軸(4)上に配置された回転可能部材(80)であって、ばね要素(78)の作用に反して用量増分方向(5)で回転可能であり、用量投薬中にはピストンロッド(120)と動作可能に係合可能である回転可能部材(80)と、

回転軸(4)に対して半径方向に変位可能で、回転可能部材(80)のリム(82)と半径方向で係合し、可変調節可能な強さまたは大きさで回転可能部材(80)に保持力を加えるように構成された、少なくとも1つのクラッチ要素(153)を含むクラッチ部材(150)と

を含み、

クラッチ要素(153)は、半径方向に枢動可能に支持されるか半径方向に弾性変形可能であるかの少なくともひとつである、前記駆動機構。

【請求項2】

用量投薬中及び用量投薬のため、回転可能部材(80)がばね要素(78)の作用下で用量減分方向で回転可能である請求項1に記載の駆動機構。

【請求項 3】

クラッチ要素(153)は、円弧形状を有し、回転可能部材(80)の外側リム(82)の外周に沿って少なくとも部分的に延びる請求項1または2に記載の駆動機構。

【請求項 4】

クラッチ要素(153)は、回転可能部材(80)の外側リム(82)と係合するために、半径方向内側に延びるラグ(154)をその自由端部に含む請求項1~3のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項 5】

クラッチ要素(153)と回転可能部材(80)の外側リム(82)は、摩擦係合可能である請求項1~4のいずれか1項に記載の駆動機構。

10

【請求項 6】

クラッチ要素(153)と回転可能部材(80)は、押込み係合可能である請求項1~5のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項 7】

さらに、クラッチ要素(153)を少なくとも半径方向で取り囲み、クラッチ要素(153)と半径方向で係合するための付勢部材(144)を含む調整部材(140)を含む請求項1~6のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項 8】

調整部材(140)は、クラッチ要素(153)に対して回転可能である請求項7に記載の駆動機構。

20

【請求項 9】

調整部材(140)は、用量投薬部材(40)の少なくとも1つの軸方向に変位可能なピン(43、46)と係合される少なくとも1つの傾斜した溝またはスリット(142)を有する軸方向に延びるスリーブ部分(141)を含む請求項7または8に記載の駆動機構。

【請求項 10】

用量投薬部材(40)は、さらなるばね要素(45)の作用に反して、調整部材(140)に対して摺動可能に軸方向で変位可能である請求項9に記載の駆動機構。

【請求項 11】

用量投薬部材(40)、調整部材(140)、クラッチ部材(150)、および回転可能部材(80)の相互係合は、用量投薬方向(6)への回転可能部材(80)のばね要素誘起の回転の角速度が、調整部材(140)に対する用量投薬部材(40)の軸方向変位によって調節可能であるようなものである請求項9または10に記載の駆動機構。

30

【請求項 12】

用量投薬部材(40)が近位止め位置に位置するときに、調整部材(140)の少なくとも1つの溝またはスリット(142)は、クラッチ部材(150)の外周に提供される半径方向内側に延びる切欠き(155)と実質的に軸方向で面一である請求項9~11のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項 13】

回転可能部材(80)は、用量設定中および/または用量投薬中に用量増分方向(5)および/または用量減分方向(6)に用量設定部材(50)を回転させるための、回転可能な用量設定部材(50)と回転可能に係合された駆動スピンドル(80)または駆動スリーブ(90)を含む請求項1~12のいずれか1項に記載の駆動機構。

40

【請求項 14】

請求項1~13のいずれか1項に記載の駆動機構(3)と、
薬剤を収容し、駆動機構(3)のハウジング(20)内に配置されたカートリッジ(12)と
を含む、薬剤の用量を設定および投薬するための薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

本発明は、薬物送達デバイス用の駆動機構、およびそれぞれの薬物送達デバイスに関する。特に、本発明は、とりわけ単一および/または最終用量制限機構を含み、さらに比較的大きい用量表示ディスプレイを含むペン型の注射器など、注射デバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

液体薬剤の単一または複数の用量を設定および投薬するための薬物送達デバイスが、当技術分野でそれ自体よく知られている。一般に、そのようなデバイスは、通常の注射器と実質的に同様の目的を有する。

【0003】

薬物送達デバイス、特にペン型の注射器は、いくつかのユーザ固有の要件を満たさなければならない。たとえば、患者が糖尿病など慢性疾患を患っているとき、患者は、身体的に虚弱であることがあり、視覚障害を持つこともある。したがって、家庭薬物療法 (home medication) のために特に意図されている適切な薬物送達デバイスは、構造的に丈夫である必要があり、かつ使用が容易であるべきである。さらに、デバイスおよびその構成要素の操作および一般的な取扱いは、分かりやすく、容易に理解可能であるべきである。さらに、用量設定および用量投薬 (dose dispensing) 手順は、操作が容易でなければならない、不明瞭であってはならない。

【0004】

典型的には、そのようなデバイスは、投薬すべき薬剤で少なくとも一部充填されたカートリッジを受け取るように適用されたハウジングまたは特定のカートリッジホルダを含む。デバイスは、カートリッジのピストンと動作可能に係合するように適用された変位可能なピストンロッドを通常は有する駆動機構をさらに含む。駆動機構およびそのピストンロッドによって、カートリッジのピストンは、遠位または投薬方向に変位可能であり、したがって、薬物送達デバイスのハウジングの遠位端区域と解放可能に連結される穿孔アセンブリを介して所定量の薬剤を押し出す。

【0005】

薬物送達デバイスによって投薬すべき薬剤は、多用量カートリッジ (multi-dose cartridge) に提供および収容される。そのようなカートリッジは、典型的には、遠位方向では穿孔可能な封止体によって封止され、近位方向ではピストンによってさらに封止されたガラス状胴部を含む。再使用可能な薬物送達デバイスでは、空のカートリッジは新たなカートリッジに交換可能である。それとは対照的に、使い捨てタイプの薬物送達デバイスは、カートリッジ内の薬剤が完全に投薬された、または使い果たされたときに丸ごと廃棄されるべきである。

【0006】

そのような多用量薬物送達デバイスでは、カートリッジ内に残った薬物の量を超える用量の設定を妨げるために、少なくとも最終用量制限機構が必要とされる。これは、設定された用量が完全に注射されるとユーザが思い込む、場合によっては危険な状況を回避するためである。内容物終了 (end-of-content) 機構または最終用量機構を含むいくつかの薬物送達デバイスは既に存在する。

【0007】

ペン型の注射器などの薬物送達デバイスは、設定された用量のサイズをユーザに表示するように動作可能な用量表示機構も提供する。典型的には、そのような薬物送達デバイスのハウジングは、用量のサイズを表す数値が現れる用量表示窓を含む。

【0008】

特に、視覚障害を持つ高齢の患者または使用者の場合、そのような用量表示数値の読取りは時として難しい。たとえばインスリンの注射に適用されたデバイスでは、典型的な用量サイズは、インスリンの 0 ~ 120 I.U. (国際単位) の間で異なる。典型的な薬物送達デバイスのかなりコンパクトな設計および制限された幾何学的寸法により、そのような用量表示数値のサイズはかなり小さい。したがって、視覚障害を持つ人には、比較的小

10

20

30

40

50

さい数値の正確な読取りはかなり難しい。しかし、そのような薬物送達デバイスは、自己薬物治療用に意図されているので、実際に設定されている用量のサイズをユーザが正確に確認することが可能であることが重要である。

【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、知られている薬物送達デバイスの欠点をなくし、用量の設定と投薬の両方に関して直感的な操作を可能にする、薬物送達デバイスの駆動機構を提供することである。別の目的は、視覚障害を持つ人にさえ容易に明確に読み取ることができる用量表示機構を提供することである。

10

【0010】

別の目的では、本発明は、薬剤の用量を設定および投薬するための、さらには単一および/または最終用量制限機構を特徴とする薬物送達デバイスの駆動機構を提供する働きをする。

【0011】

さらなる狙いは、そのような駆動機構と、また、ピストンで封止されてそのような駆動機構のピストンロッドに動作可能に係合されたカートリッジとを含む薬物送達デバイスを提供することである。この薬物送達デバイスは、かなり容易に直感的に取り扱うことができるはずである。

【課題を解決するための手段】

20

【0012】

第1の態様では、薬剤の用量を投薬するための薬物送達デバイスの駆動機構が提供される。駆動機構は、軸方向に延びるハウジングを含む。ハウジングは、実質的に管状または円筒形状とすることができ、この形状は、ユーザが片手で駆動機構を、したがって、薬物送達デバイス全体を把持して操作することを可能にする。また、ハウジングは、ユーザの手のひらに滑らかにフィットする長方形または立方形でもよい。

【0013】

駆動機構は、駆動機構によって投薬すべき薬剤を収容する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さらに含む。カートリッジはピストンを含み、ピストンは、軸方向遠位方向での変位によって、ピストンの軸方向変位に対応する薬剤の量をカートリッジから押し出す働きをする。ピストンは、典型的には、軸方向近位方向でカートリッジを封止する。ピストンロッドは、カートリッジのピストンを軸方向遠位方向に変位させる働きをする。したがって、ピストンロッドは、遠位方向に向かう推力または圧力をカートリッジのピストンに加えて、投薬すべき薬剤のそれぞれの量に対応する所定の距離にわたってピストンを遠位方向に変位させるように動作可能である。

30

【0014】

駆動機構は、さらに、ハウジング内で、軸方向に延びる回転軸に配置された回転可能部材を含む。回転可能部材は、ばね要素の作用に反して用量設定方向に回転可能であり、さらに、用量投薬中にピストンロッドと動作可能に係合可能であり、ここで、回転可能部材は、典型的には用量減分方向に回転する。回転可能部材は、軸方向に延び、軸方向に延びる回転軸に対して回転可能にハウジング内に支持された細長いロッドまたはスリーブを含むことができる。

40

【0015】

駆動機構のハウジングまたは薬物送達デバイス全体が、やはり軸方向で細長い。たとえば、薬物送達デバイスは、ユーザの手で掴んで持つように意図されたペン型の注射器を含む。典型的な実施形態では、ハウジングの回転軸と長さ(*e l o g a t i o n*)は、どちらも同じ方向に向く。回転軸は、カートリッジ、したがってピストンロッドのハウジングの長手方向と一致する。回転軸と、構成要素、ハウジング、ピストンロッド、またはカートリッジ手段のいずれかの長手方向との一致は、回転軸がハウジング、ピストンロッド、またはカートリッジの長さに実質的に平行に延びることを意味する。

50

【0016】

しかし、他の実施形態では、回転可能部材、したがって軸方向は、ハウジング、ピストンロッド、またはカートリッジの長さに対してある角度で延びる。一般に、回転可能部材がハウジングの長さに対して所定の角度で配置されることが想定可能である。回転可能部材は、たとえば、ハウジングの側壁部分に提供され位置する用量設定部材内に実装され、それにより、ハウジングの長手方向に実質的に垂直に延びる。

【0017】

他の実施形態では、回転可能部材は、用量投薬方向に、したがってハウジングの軸方向長さに対して遠位方向にピストンロッドを駆動させるために、ばね要素などのばね付勢される駆動要素とピストンロッドとの間で角度モーメントを伝達するように動作可能な駆動機構の構成要素を含むことがある。

10

【0018】

回転可能部材は、ピストンに駆動力を及ぼすために、用量投薬中にピストンロッドと直接または間接的に係合することができ、それによって、遠位方向、したがって用量投薬方向にピストンロッドを前進させることができる。

【0019】

さらに、駆動機構は、可変調節可能な強さ (*variably adjustable strength*) で回転可能部材の外側リムと係合するために、少なくとも1つの半径方向で変位可能なクラッチ部材を含むクラッチ部材を含む。クラッチ部材は、たとえば回転可能部材のばね誘起の回転変位を保持および停止するように特に動作可能である。さらに、クラッチ要素は、回転可能部材と係合および解放することができるだけでなく、さらに、機械的相互作用、典型的には静止クラッチ部材と回転可能部材との間の保持または摩擦力を可変調節するように適用される。

20

【0020】

クラッチ部材は、回転可能部材の外側リムに可変サイズの保持力を加えるように特に適用される。好ましくは、クラッチ部材は、回転可能部材の外側リムに、漸進的にまたは連続的に変化する力または摩擦効果を及ぼすように適用される。このようにして、回転可能部材がクラッチ部材によって受ける機械抵抗は、漸進的におよび/または連続的に変えられる。

【0021】

用量設定モードにおいて、クラッチ部材は、好ましくは、用量設定または用量増分方向とは逆向きの用量減分方向へ回転可能部材が不慮の逆回転をしないことが保証されるように、保持力を提供するように動作可能である。このようにすると、クラッチ部材は、ラチェット部材として働き、用量設定中に用量増分方向に回転可能部材を回転させ、用量減分方向への回転可能部材の自動の逆方向回転を阻止する。

30

【0022】

典型的には、回転可能部材は、用量設定中にばね要素の作用に反して回転可能である。用量投薬中、付勢されたばね要素に貯蔵されたエネルギーは、制御下で解放可能であり、逆方向に、したがって用量減分方向に回転可能部材を駆動させる。

【0023】

可変調節可能な強さまたは大きさに回転可能部材に保持力を加えるように動作可能なクラッチ部材を提供することによって、クラッチ部材によって提供される摩擦または機械抵抗を個別に修正することができる。

40

【0024】

この意味合いで、クラッチ部材は、ばね要素の作用に反してまたはその作用を用いて回転可能部材を保持または解放する働きをするだけでなく、可変の保持力によって回転可能部材を可変に解放するのに効果的な手段を提供する。用量投薬モードのとき、クラッチ部材は、少なくとも連続的に、かつ漸進的に回転可能部材を解放する。このとき、それぞれの回転は、ばね要素の作用下で滑らかに生じることができる。

【0025】

50

ここで、ばね要素は、用量減分方向に回転可能部材を回転させるのに効果的な回転可能部材への実質的に一定の駆動力を提供するものと仮定される。クラッチ部材の保持力がばね要素の駆動力と等しくなると直ぐに、回転可能部材は、用量減分方向で回転し始める。クラッチ部材の保持力のさらなる漸進的な減少と共に、回転可能部材の角速度は、それに従って漸進的に増加する。このようにして、クラッチ部材は、用量投薬手順のために、回転可能部材の角速度を個別に修正する働きをする。

【0026】

好ましくは、クラッチ部材、特にそのクラッチ要素と回転可能部材の外側リムとの係合は、薬物送達デバイスのユーザによって制御可能である。このようにすると、ユーザ自身が、回転可能部材の適切な角速度を個別に直観的に選択することができ、したがって、用量投薬手順中のピストンロッドの前進運動の速度を決定することができる。

10

【0027】

駆動機構の回転可能部材によって可変調節可能なクラッチ部材によって、ユーザの要求に応じて駆動機構の注射速度を任意にかつ漸進的に修正することができる。

【0028】

別の実施形態では、クラッチ要素は、半径方向で枢動可能に支持される。ここで、半径方向は、回転軸を定義する回転可能部材の回転軸に関係付けられる。半径方向で枢動可能に支持されたクラッチ要素を有することによって、このクラッチ要素を半径方向内側または半径方向外側に枢動することによって、クラッチ要素と回転可能部材の外側リムとの間の減少および/または増加する相互作用を達成することができる。

20

【0029】

一般に、クラッチ部材の少なくとも1つのクラッチ要素は、回転可能部材の外側リムの半径方向外側に位置決めされる。このとき、クラッチ要素の半径方向内側に向かう変位が、回転可能部材に対する減速力効果を高めることができる。

【0030】

代替実施形態では、少なくとも1つのクラッチ要素が、たとえば回転可能部材の中空形状のリム内部に半径方向で配置される。このとき、クラッチ部材のリムに対してクラッチ要素を半径方向外側に付勢または応力付与することが、回転可能部材の回転に対する同等の減速力効果を有することがある。

【0031】

さらなる実施形態によれば、クラッチ要素の相互配置および具体的な数とは無関係に、少なくとも1つのクラッチ要素は、半径方向で弾性変形可能である。ここで、クラッチ要素は、クラッチ部材と一体に形成される。好ましくは、クラッチ部材およびクラッチ要素は、弾性変形可能な熱可塑性材料を含み、よく定義された弾性率を提供する。

30

【0032】

少なくとも1つのクラッチ要素とクラッチ部材のリムとの機械的な相互作用は、半径方向で枢動可能なクラッチ要素を用いた実施形態と同様でよい。しかし、クラッチ部材と少なくとも1つのクラッチ要素とを相互に組み立てることに関して、弾性変形可能なクラッチ要素は有益である。特に、少なくとも1つのクラッチ要素がクラッチ部材と一体形成されるとき、駆動機構の部材の数は実質的に減少される。

40

【0033】

さらなる実施形態では、クラッチ要素は、円弧形状を有し、回転可能部材の外側リムの外周に沿って少なくとも部分的に延びる。ここで、クラッチ要素が、可変調節可能に回転可能部材のリムと係合するために自由端区域を含むとき、特に有益である。円弧形状のクラッチ要素の全長、およびクラッチ要素および/または一体形成されたクラッチ部材の材料が、外部に加えられる操作または調整力に関して、クラッチ要素の弾性特性および機械的応答を正確に決定することができる。

【0034】

さらなる実施形態では、クラッチ要素は、回転可能部材の外側リムと係合するために、その自由端部に、半径方向内側に延びるラグを含む。クラッチ要素の自由端部にあるラグ

50

または鼻部は、リムの外周とクラッチ要素とのよく定義された相互係合を提供する。好ましくは、外側リムは、クラッチ要素の半径方向内側に延びるラグと動作可能に係合するために特定の構造を有する。たとえば、外側リムは、いくつかの歯を含むことがあり、または歯付きリムとして設計されることもある。リムの歯付き構造は、特に用量設定中に、クラッチ部材と回転可能部材の間に個別のラチェット機能を実装するために有益である。

【 0 0 3 5 】

さらなる実施形態では、クラッチ要素と回転可能部材の外側リムとが摩擦係合可能である。ここでは、クラッチ要素、特にその半径方向内側に延びるラグと、回転可能部材の外側リムとが、摩擦向上表面構造を含む。典型的には、クラッチ要素と外側リムとの相互に直接係合する部分は、よく定義された粗さを有し、それらの間の摩擦係合を修正することを可能にする。さらに、嵌合する材料の特定の組合せによって、クラッチ要素と回転可能部材のリムとの間の特定の摩擦効果を達成することができる。

10

【 0 0 3 6 】

さらなる、しかし代替の実施形態では、クラッチ要素と回転可能部材は押し込み係合可能である。ここで、クラッチ部材とクラッチ要素は、それぞれラチェット部材およびラチェット要素を実質的に実装する。このとき、リムの外側歯列は、クラッチ要素の半径方向内側に延びる歯車付きのラグに対応して係合することができる。

【 0 0 3 7 】

好ましくは、別の態様によれば、クラッチ要素と回転可能部材の外側リムとは、摩擦式にも押し込み式にも係合可能である。たとえば、歯付きリムへのクラッチ部材による最大保持力の印加が純粋に摩擦による係合によって主に決定されることが想定可能である。保持力が漸進的に減少されると直ぐに、たとえば外側リムとクラッチ要素の歯付き構造の相互に対応する斜面または縁部が互いに対して摩擦摺動し始めることができる。

20

【 0 0 3 8 】

それぞれクラッチ要素と外側リムの相互係合歯の嵌合する対がスリップして離れ、それにより、たとえば歯付き外側リムの隣接する歯がクラッチ要素の半径方向内側に延びる歯またはラグと連続的に係合するとき、クラッチ要素のラグに対する回転可能部材の外側リムの次の歯の、最初は摩擦ベースのさらなる摺動が同様に生じる。

【 0 0 3 9 】

ギアと半径方向内側に延びるラグとの相互係合する斜面またはフランクの相互スリップの速度は、クラッチ要素が回転可能部材のリムと半径方向内側で係合される力によって主に決定および制御される。回転可能部材に対して半径方向内側に向いた保持力を漸進的に減少させることによって、クラッチ要素に対する回転可能部材の回転の速度は、それによって高まる。

30

【 0 0 4 0 】

別の実施形態によれば、駆動機構はまた、クラッチ要素を少なくとも半径方向で取り囲み、クラッチ要素と半径方向で係合するための付勢部材を含む調整部材を含む。調整部材の付勢部材は、クラッチ要素に対して付勢可能であり、それにより、回転可能部材の外側リムにクラッチ要素によって及ぼすことができる半径方向内側に向いた力は、漸進的にかつ任意に調節される。

40

【 0 0 4 1 】

ここで、付勢部材自体が、半径方向位置、特に回転可能部材の外側リムに対するクラッチ要素の自由端の半径方向位置を修正するために半径方向に変位可能であることが想定可能である。好ましくは、付勢部材は、クラッチ要素の半径方向外側で組み立てられて配置され、要求に応じて、クラッチ部材に対して半径方向内側に向いた力の効果を及ぼす。

【 0 0 4 2 】

調整部材は、偏心に配置された、または偏心形状の付勢部材を特色とする回転可能なロッドを含むことができる。それによって調整部材を回転させることによって、要求に応じて、可変の半径方向内側に向いた力の効果をクラッチ要素に加えることができる。

【 0 0 4 3 】

50

さらなる実施形態によれば、調整部材は、クラッチ要素に対して回転可能である。これにより、付勢部材は、円弧形状のクラッチ要素の外周に沿って変位される。したがって、付勢部材とクラッチ要素との相互の直接の係合の位置または点は、その円弧形状の円周に沿って任意に修正される。

【0044】

このようにすると、円弧形状のクラッチ要素のための半径方向内側に作用する支持は、円弧形状のクラッチ要素の外周に沿って、したがってその接線方向に沿って可変に位置決めされる。このようにすると、円弧形状のクラッチ要素の実効長さまたは円周がそれによって修正され、それにより、弾性変形可能なクラッチ要素の弾性挙動を実質的に修正する。

10

【0045】

さらなる実施形態では、調整部材は、クラッチ要素に対して回転可能である。ここで、調整部材は、スリーブ状の形状またはスリーブ状の幾何学的形態を有する。調整部材、したがってそのスリーブ部分は、クラッチ部材と軸方向で当接することができる。好ましくは、クラッチ部材は、側壁部分を有するカップ形状を有する。典型的な実施形態では、回転可能部材、したがってその外側リムは、クラッチ部材のカップ型レセプタクル内に閉じ込められる。さらに、調整部材のスリーブは、クラッチ部材の管状側壁部分と面一であり、軸方向で当接することができる。

【0046】

さらなる実施形態によれば、調整部材は、用量投薬部材の少なくとも1つの軸方向変位可能なピンと係合された少なくとも1つの傾斜された溝またはスリットを有する軸方向に延びるスリーブ部分を含む。用量投薬部材は、ハウジングの近位端に摺動可能に支持された用量投薬ボタンを含むことができる。用量の投薬のために、用量投薬部材は、たとえばユーザの親指で遠位方向に押下される。用量投薬手段は、ハウジングに対して軸方向で摺動可能に配設されるので、用量投薬部材のピンは、ハウジングに対して、回転せずに軸方向でのみ変位可能である。

20

【0047】

実質的にクリス(coullisse)として働く溝またはスリットは、所定のリードで、または軸方向に対して傾斜方向で、したがって回転可能部材の回転軸に対して傾斜して延在するので、たとえば用量投薬部材の対応する遠位方向に向かう変位によって引き起こされる少なくとも1つのピンの純粋に軸方向に向かう非回転の運動は、クラッチ部材に対する調整部材のそれぞれの回転をもたらす。

30

【0048】

このようにすると、調整部材の付勢部材は、円弧形状のクラッチ要素に沿って摺動して、その半径方向内側に向いた張力を変えることができる。少なくとも1つの溝またはスリットの全体的な幾何学的形態および傾斜に応じて、用量投薬部材または用量投薬ボタンの遠位方向に向かう押下に応答する回転挙動が任意に修正される。

【0049】

実際、遠位方向への用量投薬ボタンの押下は、調整部材のそれぞれの回転角度に漸進的に変換され、次いでクラッチ要素のそれぞれの漸進的な半径方向に向かう調節に漸進的に変換される。このようにすると、用量投薬ボタンの遠位方向に向かう変位の量は、回転可能部材の用量投薬回転の変化する速度に直接変換される。一般に、用量投薬部材の大きな変位経路は、比較的大きい投薬速度に変換される。

40

【0050】

用量投薬部材のかなり小さい変位経路は、比較的遅く長時間の用量投薬手順と関連することがある。このようにして、ユーザ自身が、実行中に(on the fly)、設定用量がかなり高速で投薬されるか、または比較的遅く長時間かけて投薬されるかを個別に直観的に決定することができる。

【0051】

さらなる実施形態では、用量投薬部材は、ばね要素の作用に反して調整部材に対して摺

50

動可能に軸方向で変位可能である。好ましくは、ばね要素は、用量投薬部材の近位端面の内側部分とクラッチ部材の近位端面との間で軸方向で配置される。このとき、用量投薬部材の解放が、用量投薬部材をその近位止め位置に即時に戻すことができ、それにより、逆向きの回転で調整部材を回転させる。その結果、付勢部材は、円弧形状のクラッチ要素の外周に沿って戻り、回転可能部材の外側リムに対してクラッチ要素によって及ぼされる保持力を高める。

【0052】

さらに、別の実施形態によれば、用量投薬部材、調整部材、クラッチ部材、および回転可能部材の相互係合は、用量投薬方向での回転可能部材のばね要素誘起の回転の角速度が、調整部材に対する用量投薬部材の軸方向変位によって調節可能であるようなものである。

10

【0053】

既に上述したように、調整部材に対する用量投薬部材の軸方向変位は、調整部材の付勢部材がクラッチ部材のクラッチ要素によって回転可能部材のリムに及ぼされる保持力を減少または増加させるように働く方向で、軸方向で固定された調整部材を回転させる働きをする。

【0054】

さらなる実施形態では、調整部材の少なくとも1つの溝またはスリットの位置は、用量投薬部材が近位止め位置に位置するとき、クラッチ部材の外周に提供される半径方向内側に延びる切欠きと実質的に軸方向で面一である。この実施形態では、用量投薬部材の少なくとも1つの半径方向内側に延びるピンは、軸方向近位方向へ調整部材の溝またはスリットから出て、クラッチ部材の半径方向内側に延びる切欠きに入ることができる。

20

【0055】

このようにすると、用量投薬手順の開始時の用量投薬部材の遠位方向に向かう初期変位は、調整部材の向きに対する効果をまだ有さない。軸方向変位のそのような初期期間中、半径方向内側に延びるピンは、クラッチ部材の軸方向に延びる切欠きを通過して軸方向にのみ案内される。このようにすると、用量投薬部材または用量ボタンは、クラッチ部材の漸進的なデカップリングが開始またはトリガされる前に、特定の距離にわたって遠位方向に変位される。

【0056】

クラッチ部材の切欠きは、さらに、駆動機構の最終アセンブリに有益である。このようにすると、用量投薬部材の半径方向内側に延びるピンは、クラッチ部材に沿っておよびそれを越えて軸方向および遠位方向で案内されて、調整部材の溝またはスリットに軸方向で入る。

30

【0057】

用量投薬部材の遠位方向を向かう変位の初期段階中、ピストンロッドに角度モーメントを伝達するために回転可能部材が解放される前に、機械エネルギーを駆動機構に貯蔵することができるようにする駆動機構の別のクラッチ機構がピストンロッドと動作可能に係合することができる。

【0058】

このようにすると、たとえば駆動スリーブと駆動機構の駆動ホイールとの間の追加のクラッチ機構、および回転可能部材とのクラッチ部材の機械的な係合は、用量投薬作用を誘起するために順次に起動または停止される。このようにすると、ばね要素によって貯蔵される機械エネルギーが制御されずに放散されないことを保証することができる。回転可能部材のばね要素駆動の用量減分回転が解放されて自由になる前に、回転可能部材がピストンロッドと動作可能に係合されることが保証される。

40

【0059】

代替実施形態では、用量投薬部材の半径方向内側に延びるピンが調整部材と恒久的に係合されることも想定可能である。ここで、それに従って、調整部材の溝またはスリットの形状および傾斜を修正することによって、同様の2工程機能を達成することができる。

50

【0060】

さらなる実施形態では、回転可能部材は、用量投薬中に用量減分方向に用量設定部材を回転させるために、回転可能な用量設定部材と回転可能に係合された駆動スピンドルを含む。用量設定のために、駆動スピンドルは、用量設定部材とのよく定義された相互作用によって、逆方向に、したがって用量増分方向に回転可能である。用量設定部材は、ユーザによって手動操作可能でよく、ばね要素の作用に反して用量増分式に駆動スピンドルを回転させる働きをすることができる。

【0061】

ここで、ばね要素は、渦巻きばねまたは圧縮ばねを含むことがある。渦巻きばねは、駆動スピンドルに対して用量減分回転を直接誘起するように特に適用され、一方、軸方向で圧縮される圧縮ばねは、スピンドルギアを形成するために駆動スピンドルとねじ係合された軸方向に変位可能な駆動部材と係合することができる。

10

【0062】

追加または代替として、回転可能部材は、たとえば渦巻きばねの作用に反して用量増分方向に回転される駆動スリーブとして実装される。回転可能部材の様々な想定可能な実装形態で、たとえば駆動スピンドルの形態で、または駆動スリーブの形態で、ユーザに実際の用量のサイズを直ぐに示すように、回転可能部材が用量表示構成と動作可能に恒久的に係合されることが好ましい。

【0063】

用量設定中、用量表示構成は、実際に設定された用量のサイズを示し、典型的には、用量設定中に用量が増加されるときには、一連の増加する用量サイズを表す数値を示すことができる。しかし、用量投薬中、それに従って、前に設定されて表示された数値は、用量投薬手順の終了時にゼロ用量構成に達するまで減分する。

20

【0064】

添付図面に示される実施形態は、クラッチ部材との回転可能部材のただ1つの実装形態のみを示すが、回転可能部材と係合する調節可能なクラッチ部材を有する上記のおよび特許請求される原理は、ペン型の注射器など薬物送達デバイスのための多数の駆動機構に任意に実装することができる。

【0065】

別の態様によれば、本発明はまた、薬剤の用量を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、上述したような駆動機構と、薬物送達デバイスによって投薬すべき薬剤を少なくとも部分的に充填されたカートリッジとを含む。カートリッジは、駆動機構のハウジング内または薬物送達デバイスのカートリッジホルダ内に配置され、カートリッジホルダは、たとえばそれぞれ再使用可能または使い捨ての薬物送達デバイスの場合に、ハウジングに解放可能または非解放可能に固定される。したがって、薬物送達デバイスは、薬剤を充填されたカートリッジを受け取って収容するためにカートリッジホルダを含む。

30

【0066】

それとは別に、薬物送達デバイスと駆動機構は、薬剤の用量を投薬するためにユーザが薬物送達デバイスおよびその駆動機構をトリガして制御するための用量注射部材など、さらなる機能的構成要素を含む。

40

【0067】

本出願の文脈では、遠位方向は、投薬およびデバイスの方向を指し、ここで、好ましくは、薬剤の送達のために生物学的組織または患者の皮膚に挿入される両先端注射針を有するニードルアセンブリが提供される。

【0068】

近位端または近位方向は、投薬端から最も離れたデバイスまたはその構成要素の端部を示す。典型的には、作動部材が薬物送達デバイスの近位端に位置され、この作動部材は、用量の設定のために回転されるようにユーザによって直接操作可能であり、かつ用量の投薬のために遠位方向に押されるように操作可能である。

50

【0069】

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

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

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

【0070】

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。

【0071】

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。

【0072】

エキセジン-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ジン-4(1-39)を意味する。

【0073】

エキセジン-4誘導体は、たとえば、以下のリストの化合物:

H-(Lys)₄-desPro₃₆, desPro₃₇エキセジン-4(1-39)

10

20

30

40

50

) - NH₂、
 H - (L y s) 5 - d e s P r o 3 6 , d e s P r o 3 7 エキセンジン - 4 (1 - 3 9)
) - NH₂、
 d e s P r o 3 6 エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - (1 - 3 9)
)、
 d e s P r o 3 6 [T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) 10
 、
 d e s P r o 3 6 [T r p (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 -
 3 9)、
 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)、
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 T r p (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセ
 ンジン - 4 (1 - 3 9) ; または
 d e s P r o 3 6 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、 20
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - (1 - 3 9)
)、
 d e s P r o 3 6 [T r p (O 2) 2 5 , A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9)
 、
 d e s P r o 3 6 [T r p (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 -
 3 9)、
 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)、
 d e s P r o 3 6 [M e t (O) 1 4 , T r p (O 2) 2 5 , I s o A s p 2 8] エキ
 センジン - 4 (1 - 3 9)、 30
 (ここで、基 - L y s 6 - 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) ;
【 0 0 7 4 】
 または、以下の配列のエキセンジン - 4 誘導体 :
 d e s P r o 3 6 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - L y s 6 - NH₂ (A V E 0 0 1 0)
)、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) -
 L y s 6 - NH₂、
 d e s A s p 2 8 P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 エキセンジン - 4 (1 - 3 9)
 - NH₂、 40
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - NH₂、
 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 [A s p 2 8]
 エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - NH₂、
 d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3
 9) - (L y s) 6 - NH₂、
 H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [A s p 2 8] エキセ
 ンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - NH₂、
 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 [A s p 2 8]
] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) - (L y s) 6 - NH₂、 50

H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 [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 [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 [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、

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 [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 [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、

10

H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [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 - 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 [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 [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、

d e s M e t (O) 1 4 , A s p 2 8 P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 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、

20

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、

30

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、

40

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 7 5 】

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

50

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、Ro 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。

【0076】

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。

10

【0077】

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。

【0078】

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。

20

【0079】

、 、 、 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。

30

【0080】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なり、 γ および δ は約450個のアミノ酸を含み、 α は約500個のアミノ酸を含み、 μ および ϵ は約550個のアミノ酸を有する。各重鎖は、2つの領域、すなわち定常領域(C_H)と可変領域(V_H)を有する。1つの種において、定常領域は、同じアイソタイプのすべての抗体で本質的に同一であるが、異なるアイソタイプの抗体では異なる。重鎖 γ 、 δ 、および ϵ 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 α 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。

40

【0081】

哺乳類では、 γ および δ 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 γ または δ の1つのタイプのみが存在する。

【0082】

50

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（C D R）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C D R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。

【0083】

「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。パパイニ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 a b）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 a b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 a b'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。

【0084】

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、H C lまたはH B r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、N a +、またはK +、またはC a 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～R 4は互いに独立に：水素、場合により置換されたC 1～C 6アルキル基、場合により置換されたC 2～C 6アルケニル基、場合により置換されたC 6～C 10アリール基、または場合により置換されたC 6～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 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。

【0085】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物である。

【0086】

本発明の精神および範囲から逸脱することなく本発明に様々な修正および変更を施すことができることが当業者にはさらに明らかになる。さらに、添付の特許請求の範囲で使用される任意の参照符号は、本発明の範囲を限定するものとは解釈すべきでないことに留意されたい。

【0087】

以下、図面を参照しながら本発明の様々な実施形態を述べる。

【図面の簡単な説明】

【0088】

【図1】薬物送達デバイスの概略正面図である。

【図2】薬物送達デバイスの側面図である。

【図3】図2とは反対側から見た別の側面図である。

【図4】図2によるA-Aによる薬物送達デバイスを通る横断面図である。

【図5】駆動機構の構成要素の分解図である。

【図6】前から見たときの用量表示構成の斜視単独図（perspective isolated view）である。

10

20

30

40

50

【図 7】後側から図 6 による用量表示構成を示す図である。

【図 8】図 7 による用量表示および用量設定構成の拡大図である。

【図 9】図 2 による横断面 B - B を示す図である。

【図 10】前から見たときの、交互配置された第 1 および第 2 の用量表示ホイールの単独図である。

【図 11】後側から図 10 によるホイールを示す図である。

【図 12】ハウジング内に組み立てられた用量表示ホイールの部分切欠き斜視図である。

【図 13】ハウジング内に配置された駆動スピンドルの部分切欠き斜視図である。

【図 14】駆動スリーブの部分切欠き拡大図である。

【図 15】駆動スリーブ、駆動スピンドル、および駆動部材の相互係合の斜視図である。

10

【図 16】ピストンロッドと係合された駆動ホイールの斜視図である。

【図 17】ハウジングを有さない駆動機構の単独側面図である。

【図 18】駆動スピンドルと駆動スリーブの相互の相互作用を概略的に示す図である。

【図 19】駆動部材が近位止め位置にある状態での駆動機構の構成を示す図である。

【図 20】下側ハウジング部分内部の駆動機構の組立てを概略的に示す図である。

【図 21】用量投薬ボタンと共に B - B に沿った断面を示す図である。

【図 22】用量設定ボタンと調整部材との相互係合の拡大斜視図である。

【図 23】解放構成での調整部材と共に、図 2 による断面 B - B を示す図である。

【図 24】用量投薬ボタンが完全に押された状態で図 22 による斜視図を示す図である。

【図 25】組み立てられた薬物送達デバイスの部分切欠き図である。

20

【図 26】ゼロ用量構成に達する前の駆動部材の長手方向断面図である。

【図 27】ゼロ用量構成に達した駆動部材を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0089】

図 1 および 2 に示されるように、薬物送達デバイス 10 が、上側ハウジング部分 21 および下側ハウジング部分 22 を含む概して長方形または立方形のハウジング 20 を含む。この実施形態では、上側ハウジング部分 21 は、駆動機構 3 の構成要素をその上に組み立てるための取付基部として働く。このとき、下側ハウジング部分 22 は、カバーとして働き、このカバーは、好ましくは、駆動機構 3 の様々な構成要素をそれらの所定位置で安定させて保つ。しかしまた、代替実施形態では、上側および下側ハウジング部分の役割は相互交換される。

30

【0090】

ハウジング 20 の長形状は、特に、ユーザが片手でデバイス 10 を持って掴むように適用される。したがって、薬物送達デバイス 10 は、軸方向に延びる細長い形状を有する。この文脈において、軸方向の遠位方向は、参照番号 1 で表され、反対の近位方向は、参照番号 2 で表される。ハウジング 20、特にその半体 21、22 の両方が、カートリッジ窓 23 を含む。

【0091】

カートリッジ窓 23 は、上側および/または下側ハウジング部分 21、22 に凹部を含み、ハウジング内部に組み立てられたカートリッジ 12 の充填レベルの視覚検査を可能にするように少なくとも部分的に透明である。さらに、ハウジング 20 の遠位端は、着脱可能なキャップ 24 を提供されて保護される。キャップ 24 は、上側および下側ハウジング部分 21、22 によって形成されるねじソケット 25 を保護するために、上側および下側ハウジング部分 21、22 の遠位端と押込み係合する (positively engage)。

40

【0092】

ねじソケット 25 は、ニードルアセンブリ 15、特に両先端注射針を提供するカップ形状の針ハブ 16 を受け取るように適用される。様々な図において、特に図 1、2、ならびに図 6 および 7 において、ニードルアセンブリ 15 は、針キャップ 17 と共に示されており、針キャップ 17 は、用量投薬手順を行う前に、ニードルアセンブリ 15 から取り外さ

50

れる。ハウジング20に固定されたカートリッジ12は、薬物送達デバイス10によって投薬すべき薬剤を充填された管状の胴部を含む。

【0093】

胴部は、ピストン14によって近位方向2で封止され、ピストン14は、カートリッジ12の胴部内部で、軸方向1、2で摺動可能に配設される。カートリッジ12のピストン14は、ピストンロッド120と動作可能に係合可能である。駆動機構3のピストンロッド120は、ピストン14を遠位方向1に駆動させるために遠位方向に向かう推力または圧力をピストン14に加えるように動作可能である。このようにして、カートリッジ12の内部に流体圧力が蓄積する。

【0094】

カートリッジ12の遠位投薬端がニードルアセンブリ15と連結され、それにより、近位方向に延びる針の先端部分がカートリッジの遠位に位置された封止体、たとえばセプタムを貫通するとき、所定量の薬剤が、カートリッジ12からニードルアセンブリ15を介して生物学的組織に押し出される。

【0095】

図1に示されるように、ハウジング20は、保護キャップ24を受け取るように適用された区室29を含む。この目的で、ハウジング20の遠位端面は、保護キャップを摺動可能に受け入れることを可能にする図5に示されるようなスリット29aを含む。ここで、スリット29aは、ヒンジとして働き、デバイスが使用されるときにキャップ24を枢動し、摺動可能に受け取る。このようにすると、キャップ24は、ハウジング20に着脱不可能に取り付けられ、なくなることはない。

【0096】

以下、用量の設定を述べる。

【0097】

用量を設定するために、ユーザは、典型的には、ハウジング20を片手で持ちまたは掴み、上側ハウジング部分21に位置された用量設定部材50を回転、特にダイヤルし始める。図10に詳細に示される用量設定部材50は、外縁部と、円板形の用量設定部材50を横切って延びる中央把持バー52とを含む円形のボタンを含む。把持バー52は、用量設定部材50を2つの凹部に分割し、その直観的な容易な把持を可能にする。

【0098】

図10に矢印によって示されるように、薬物送達デバイス10によって投薬すべき用量を増分または減分させるために、用量設定部材50は、時計周り5に、たとえば用量を増分するように回転され、または反時計周りに、たとえば用量を減分するように回転される。用量設定部材50は、図10および11に示されるように用量表示構成に直接連結される。図12の断面に示される用量設定部材50は、用量表示ホイール54と回転可能に連結される。

【0099】

図12に示されるように、用量表示ホイール54は、用量設定部材50の対応する形状のレセプタクル内に受け取られる軸方向に延びる軸を含む。図示されていないが、軸とレセプタクルはスプライン連結される。用量表示ホイール54および用量設定部材50の軸およびレセプタクルは、対応する形状の溝と係合される少なくとも1つの突出部を含む。

【0100】

図12にさらに示されるように、用量設定部材54のレセプタクル51、特にその側壁は、ハウジング20の内方向に延びる固定縁部と押込み係合され、それにより、用量設定部材50をハウジング20に対して軸方向で固定するが、用量設定部材50がハウジング20に対していずれかの方向に回転できるようにする。

【0101】

用量表示ホイール54は、第1の用量表示ホイールとして働き、図10に示されるようにその外周に一連の用量表示数値を有する。ここで、用量設定部材50と第1の用量表示ホイール54は、同軸に位置合わせされる。用量表示ホイール54は、用量設定部材50

10

20

30

40

50

の外周を実質的に取り囲む外縁部を特色とする。

【0102】

用量設定部材50と第1の用量表示ホイール54とのスプライン連結された直接係合により、いずれかの方向への用量設定部材50の回転が、第1の用量表示ホイール54のそれぞれの回転に直接変換する。その結果、図25に示されるように、用量表示ホイール54の側に印刷されたそれぞれの数値がハウジング20の用量表示窓26に現れる。

【0103】

第1の用量表示ホイール54は、スプロケット55を含み、ギアホイール58の外側歯車付きリム59と係合する。図11に示されるギアホイール58は、ギアホイール58の歯車付きリム59から軸方向にずらされたさらなるスプロケットまたはピニオン60を含む。後で説明するように、スプロケット60は、駆動部材70の歯付きラック部分71と係合される。

10

【0104】

スプロケット60と反対の側に、ギアホイール58は、隔離および分離されたコグ(cog)62を特色とするリム構造61を含む。これらのコグ62は、第2の用量表示ホイール56の歯車付きリム57またはスプロケットと係合するように動作可能である。図10および11に示されるように、第2の用量表示ホイール56は、10、20、30など第2の一連の10進数(ten digit representing numbers)を提供する。隔離され、円周方向で分離されたコグ62によって、第1の用量表示ホイール54が回転するときに、第2の用量表示ホイール56の段階式の増分回転が達成される。

20

【0105】

実際、2つの用量表示ホイール54、56によって、たとえば0~120のすべての数がハウジング20の用量表示窓26に示される。2つのインターリーブされた用量表示ホイール54、56の実装は、かなり大きなスケールの表示を可能にし、それにより、視覚障害を持つ人でさえ、表示される数値を読み取ることが可能になる。

【0106】

第1および第2の用量表示ホイール54、56は、対向して配設されたハウジング部分21の内側に提供されたクリック部材(clicking member)31、30と係合する冠歯車53、57aをさらに含む。図12に示されるように、内方向に伸びるピン形状のクリック部材31が、第1の用量表示ホイール54の側面に位置された冠歯車53と係合する。それに対応して、第2の用量表示ホイール56も、ハウジング20の対応する形状のクリック部材30と嵌合するように冠歯車57aを含む。

30

【0107】

第1および第2の用量表示ホイール54、56とそれぞれのクリック部材31、30との相互係合は、用量設定部材50が用量増分方向または用量減分方向のいずれかに回転されるときに、可聴クリック音を提供する。このようにして、用量設定部材50をいずれかの方向にダイヤルするときに、可聴フィードバックがユーザに提供される。

【0108】

たとえば図7、8、19、および20に示されるように、ギアホイール58の中央に位置されたスプロケット60は、駆動部材70の歯付きの細長いラック部分71と噛み合う。駆動部材70は、そこを通過して伸びる回転可能部材80(以下、駆動スピンドル80と称する)に対して軸方向で変位可能である。駆動部材70は、駆動スピンドル80を受け取るためにスリーブ部分72を含み、駆動スピンドル80は、たとえば図13および20に示されるように、軸受33によってハウジング20内に軸方向で固定される。

40

【0109】

図15に詳細に示されるように、歯付きラック部分71は、相互連結バー73を介してスリーブ部分72と連結される。したがって、歯付きラック部分71は、駆動部材70のスリーブ部分72から半径方向外側に伸びる。駆動部材70は、ばね要素78の作用に反して、駆動スピンドル80に対しておよびハウジング20に対して軸方向に変位可能であ

50

る。

【 0 1 1 0 】

図 1 5 に示されるように、ばね要素 7 8 は、駆動スピンドル 8 0 の周りに螺旋状に巻き付く。ばね要素 7 8 は、好ましくは圧縮ばねとして設計され、駆動スピンドル 8 0 に対する駆動部材 7 0 の上方向への、したがって近位方向に向かう変位によって張力付与される。図 1 5 にさらに示されるように、駆動部材 7 0 のスリーブ部分 7 2 は、その遠位端に、半径方向外側に延びるリム 7 6 を含み、リム 7 6 は、ばね要素 7 8 のための遠位止め具として働く。

【 0 1 1 1 】

さらに、リム 7 6 は、半径方向外側に延びる突出部 7 7 を含み、突出部 7 7 を用いて、駆動部材 7 0 がハウジング 2 0 に対して軸方向に案内される。さらに、突出部 7 7 は、駆動部材 7 0 のための軸方向ストッパとして作用する。図 1 3 に示されるように、ハウジング 2 0 は、近位止め具 2 7 および遠位止め具 2 8 を含み、それらは、駆動部材 7 0 の半径方向外側に延びる突出部 7 7 と係合するように動作可能である。このようにして、ハウジング 2 0 に対する駆動部材 7 0 の軸方向変位は、遠位方向 1 および近位方向 2 で範囲を定められる。

10

【 0 1 1 2 】

さらに、駆動部材 7 0 は、駆動スピンドル 8 0 とねじ係合される。図 1 3 に示されるように、駆動部材 7 0 のフランジ部分またはリム 7 6 は、駆動スピンドル 8 0 の雄ねじ 8 1 と係合する雌ねじ 7 9 を含む。このねじ係合により、およびハウジング 2 0 への駆動スピンドル 8 0 の軸方向固定により、ばね要素 7 8 の作用に反する近位方向 2 への駆動部材 7 0 の変位が、駆動スピンドル 8 0 の用量増分回転 5 と共に生じる。

20

【 0 1 1 3 】

ハウジング 2 0 に対する駆動部材 7 0 の近位方向に向かう変位は、用量設定部材 5 0 の用量増分回転によって、したがってギアホイール 5 8 およびそのスプロケット 6 0 のそれぞれの回転によって誘発することができる。歯付きラック部分 7 1 の軸方向長さは、典型的には、2 つの止め具 2 7 および 2 8 の距離に従って駆動部材 7 0 が遠位方向 1 に変位されることを可能にされる最大距離に対応する。

【 0 1 1 4 】

さらに、図 4 および 1 5 に示されるように、歯付きラック部分 7 1 の側面に、突出する隆起部分 7 5 が提供される。この隆起部分 7 5 は、ハウジング 2 0 の案内構造 3 8 内で案内され、案内構造 3 8 は、駆動部材 7 0 を支持し、駆動部材 7 0 を軸方向に案内する細長い溝を形成する。

30

【 0 1 1 5 】

歯付きラック部分 7 1 は、ギアホイール 5 8 のスプロケット 6 0 と係合するために、その横方向側部に、連続する歯 7 4 を含む。

【 0 1 1 6 】

駆動部材 7 0 と駆動スピンドル 8 0 は、一種のスピンドルギアを形成する。駆動部材 7 0 の近位方向に向かう変位は、ばね要素 7 8 の張力付与と共に生じ、それにより、駆動スピンドル 8 0 を用量増分方向 5 に回転させる。駆動スピンドル 8 0 は、その近位端に歯付きリム 8 2 を含む。図 9 の断面に示されるように、この歯付きリム 8 2 は、ラチェット部材 1 5 0 の半径方向外側に延びる掛止要素 1 5 3 と係合する。クラッチ部材 1 5 0 として働く、カップ形状のラチェット部材 1 5 0 は、駆動スピンドル 8 0 の歯付きリム 8 2 を受け取り、駆動スピンドル 8 0 の逆向き、したがって用量を減分する回転 6 を妨げる。さらに、掛止要素 1 5 3 は、一般にクラッチ要素として働く。

40

【 0 1 1 7 】

この目的で、掛止要素 1 5 3 は、アーク形状を有し、駆動スピンドル 8 0 の歯付きリム 8 2 の外周に沿って少なくとも部分的に延びる。掛止要素 1 5 3 は、クラッチ要素として働き、ラチェット部材 1 5 0 は、駆動スピンドル 8 0 の回転を選択的に妨げるためにクラッチ部材として働く。典型的には、用量設定中、掛止またはクラッチ要素 1 5 3 は、半径

50

方向内側に延びるラグ 1 5 4 で、歯付きリム 8 2 の歯 8 3 と噛み合う。

【 0 1 1 8 】

掛止要素 1 5 3 は、駆動スピンドル 8 0 の歯付きリム 8 2 の歯 8 3 と係合するために、半径方向 (r) で駆動可能であり、および / または半径方向で弾性変形可能である。相互に係合する歯 8 3 とラグ 1 5 4 のスロープおよび幾何形状に応じて、駆動スピンドル 8 0 の用量増分回転 5 および用量減分回転 6 は、所定のレベルまたは閾値を超えるそれぞれの作動力の印加を必要とする。

【 0 1 1 9 】

掛止要素 1 5 3 と歯付きリム 8 2 の相互係合は、いずれにせよ、付勢されたばね要素 7 8 の弛緩力と相殺するのに十分である。このようにして、ラチェット部材 1 5 0 は、駆動部材 7 0 の軸方向位置およびばね要素 7 8 の張力の度合いとは関係なく、駆動スピンドル 8 0 を固定して保つように動作可能である。

【 0 1 2 0 】

ばね要素 7 8 は、その近位端で、駆動スピンドル 8 0 の半径方向外側に延びる歯付きリム 8 2 に当接する。このようにして、ばね要素 7 8 は、駆動スピンドル 8 0 と駆動部材 7 0 の間で軸方向で制約される。

【 0 1 2 1 】

駆動スピンドル 8 0 の遠位端は、円周溝または凹部の形態での軸受部分 8 9 を特色とするピニオン 8 6 を設けられる。図 1 3 および 2 0 に示されるように、ピニオン 8 6 は、ハウジング 2 0 の軸受 3 3 によって支持され、それにより、ハウジング 2 0 内で駆動スピンドル 8 0 を軸方向および半径方向で固定する。ピニオン 8 6 は、駆動スリーブ 9 0 の歯車付きリム 9 3 と係合する様々なコグまたは歯 8 8 を含む。図 1 4 および 1 5 に詳細に示される駆動スリーブ 9 0 は、管状のスリーブ部分と、その遠位端にある、半径方向に延びるフランジ部分 9 2 とを含む。

【 0 1 2 2 】

フランジ部分 9 2 は、歯車付きリム 9 3 を設けられ、歯車付きリム 9 3 は、駆動スピンドル 8 0 のピニオン 8 6 と噛み合う。ここで、駆動スピンドル 8 0 と駆動スリーブ 9 0 は、永久的に噛み合される。したがって、駆動スピンドル 8 0 の用量増分および用量減分回転は、常に、駆動スリーブ 9 0 の対応する回転をもたらす。

【 0 1 2 3 】

さらに、駆動スリーブ 9 0 は、ピストンロッド 1 2 0 を少なくとも部分的に取り囲む。後で説明するように、駆動スリーブ 9 0 は、用量設定中にはピストンロッド 1 2 0 から動作可能に解放可能であるが、用量の投薬のためにピストンロッド 1 2 0 と動作可能に係合可能である。

【 0 1 2 4 】

駆動スリーブ 9 0 とピストンロッド 1 2 0 の間に半径方向で挟まれて、用量制限部材 1 3 0 が提供される。図 1 4 に示される用量制限部材 1 3 0 は、駆動スリーブ 9 0 の雌ねじ 9 5 と係合される雄ねじ 1 3 3 を特色とするスリーブ部分 1 3 2 を含む。さらに、用量制限部材 1 3 0 は、近位方向に延びるブラケット部分 1 3 7 を含み、ブラケット部分 1 3 7 は、2 つの軸方向に延びて平行に向けられた分岐部 1 3 8、1 3 9 を特色とし、分岐部 1 3 8、1 3 9 は、閉じたフレーム構造を形成するためにそれらの近位端で相互連結される。

【 0 1 2 5 】

たとえば、図 1 5 に示されるように、ブラケット部分 1 3 7 の近位端は、駆動スリーブ 9 0 の近位端から近位方向に延びる。ブラケット部分 1 3 7 によって、用量制限部材 1 3 0 は、ハウジング 2 0 に回転的に固定される。

【 0 1 2 6 】

例として、対応して延びるピンが、半径方向で、ブラケット部分 1 3 7 の閉じたフレーム構造を通して突出することがあり、それにより、駆動スピンドル 8 0 によって駆動スリーブ 9 0 が回転されるときに用量制限部材 1 3 0 が回転するのを実質的に妨げる。用量制

10

20

30

40

50

限部材 130 と駆動スリーブ 90 のねじ係合により、用量制限部材 130 は、駆動スリーブ 90 が用量増分方向 5 で回転されるときに駆動スリーブ 90 に対する近位方向に向かう変位を受ける。

【0127】

駆動スリーブ 90 とピストンロッド 120 の間の直接の機械的相互作用または接触は必要とされないので、用量制限部材 130 は、同様に駆動スリーブ 90 を通って延びるピストンロッド 120 に対してほぼ無接触の構成で駆動スリーブ 90 の内部に配置される。したがって、駆動機構 3 の内部摩擦が減少される。

【0128】

さらに、図 14 に示されるように、ピストンロッド 120 は止め部材 124 を含み、止め部材 124 は、最大数の用量が駆動機構 3 によって投薬されたときに、用量制限部材 130 と係合するように適用される。この実施形態では、ピストンロッド 120 の止め部材 124 は、用量制限部材 130 のスリーブ部分 132 の近位に位置されたりム 136 と係合するために、半径方向外側に延びるフランジ部分を含む。好ましくは、互いに面し、最終の用量構成に達したときに直接相互接触する止め部材 124 とスリーブ部分 132 の面は、歯車付きの構造を含む。

【0129】

したがって、止め部材 124 の遠位方向に面する部分は、たとえば冠歯車 128 の形態での歯車付きのフランジを含む。それに対応して、スリーブ部分 132 の近位面も、ピストンロッド 120 の冠歯車 128 と嵌合するように、歯車付きリムまたは冠歯車 136 を含む。そのような構成は、用量投薬中にピストンロッド 120 が遠位方向 1 に駆動されるときに回転するような実施形態で有益である。

【0130】

このとき、ピストンロッド 120 と用量制限部材 130 の相互に係合する冠歯車 128 、 136 は、回転可能に固定された用量制限部材 130 に対するピストンロッド 120 の任意のさらなる回転を即時に妨げる。この相互係合は、カートリッジ 12 の中身が完全に押し出されたときに特に有利である。次いで、用量制限部材 130 とピストンロッド 120 は、固定して連係され、任意のさらなる増分用量設定を実質的に妨げる。

【0131】

用量制限部材 130 は、最終用量リミッタとして実質的に働く。たとえば図 15 に示される駆動機構 3 の初期構成では、用量制限部材 130 は、駆動スピンドル 80 および駆動スリーブ 90 の用量増分回転中、近位方向 2 に進む。1 回の投与の用量設定は、駆動部材 70 の軸方向で制約された変位によって制限されるので、用量制限部材 130 は、最大限で近位端位置に達し、そこで、スリーブ部分 132 は、依然として駆動スリーブ 90 内に残る。

【0132】

そのような構成では、用量制限部材 130 は、ピストンロッド 120 の止め部材 124 から離隔される。連続用量投薬動作中、ピストンロッド 120 は、駆動スリーブ 90 に対して遠位方向 1 に前進する。ピストンロッド 120 の遠位方向に向かう投薬変位は、駆動スリーブ 90 の用量減分回転と共に生じるので、用量制限部材 130 も、たとえば図 14 に示されるようなその初期ゼロ用量構成に戻る。

【0133】

用量制限部材 130 に関するよく画成された遠位止め具を提供するために、駆動スリーブ 90 内部に止め部材が提供される。しかし、そのようなゼロ用量止め具は、用量制限部材 130 には必ずしも必要とされない。なぜなら、駆動スリーブ 90 の用量減分回転 6 は、駆動部材 70 がハウジング 20 の遠位止め具 28 と係合することによって既に範囲を定められているからである。

【0134】

連続用量設定手順により、用量制限部材 130 は、軸方向 2 で繰り返し変位する。前の用量投薬手順中にピストンロッド 120 が遠位方向 1 に移動しているので、ピストンロ

10

20

30

40

50

ド 1 2 0 の止め部材 1 2 4 は、用量制限部材 1 3 0 が変位可能である軸方向範囲に連続的に接近する。ピストンロッド 1 2 0 の位置が、1 回の用量の最大サイズよりも小さい（たとえば 1 2 0 I . U . よりも小さい）用量サイズに対応する場合、ピストンロッド 1 2 0 の止め部材 1 2 4 は、たとえば図 1 4 に示されるように駆動スリーブ 9 0 に入る。

【 0 1 3 5 】

進行する用量設定手順において、近位方向に前進する用量制限部材 1 3 0 がピストンロッド 1 2 0 の止め部材 1 2 4 と軸方向で係合するとき、駆動スリーブ 9 0 の用量増分回転は即時に停止される。このようにして、設定されて投薬される連続する用量の和が、カートリッジ 1 2 内に含まれる薬剤の用量の総量を超えないことが保証される。

【 0 1 3 6 】

止め部材 1 2 4 は、用量制限部材 1 3 0 のブラケット部分 1 3 7 を受け取って通り越すために側方凹部を含む。追加または代替として、用量制限部材 1 3 0 がピストンロッド 1 2 0 自体にスプライン連結されることも想定可能である。たとえば図 4 に示されるように、用量制限部材 1 3 0 は、ピストンロッド 1 2 0 の軸方向に延びる溝 1 2 2 と係合するために、半径方向内側に延びる突出部 1 3 5 を含む。このようにすると、用量制限部材 1 3 0 は、ピストンロッド 1 2 0 に回転可能にロックされる。そのような代替実施形態では、ピストンロッド 1 2 0 をハウジングに回転可能に固定すべきである。ここで、ピストンロッド 1 2 0 は、ハウジング 2 0 にスプライン連結される。

【 0 1 3 7 】

以下、用量の投薬を述べる。

【 0 1 3 8 】

用量の投薬に関して、駆動スリーブ 9 0 は、用量減分方向 6 に回転し、それにより、駆動スリーブ 9 0 のトルクは、ピストンロッド 1 2 0 の遠位方向に向かう変位に伝達される。図 1 4 に示されるように、駆動スリーブ 9 0 は、駆動ナットまたは駆動ホイール 1 0 0 と同軸に位置合わせされる。駆動ホイール 1 0 0 は、半径方向外側に延びる歯車付きリム 1 0 2 を含む。このリム 1 0 2 の歯は、図 1 6 に示されるように、鋸歯プロファイルを含み、ハウジング 2 0 のラチェット部材 3 2 と係合する。

【 0 1 3 9 】

ラチェット部材 3 2 と歯車付きリム 1 0 2 との相互係合により、駆動ホイール 1 0 0 の回転は、用量投薬または用量減分方向でのみ可能にされる。この係合によって、逆向きの移動は実質的に阻止されて妨げられる。さらに、駆動ホイール 1 0 0 の用量減分または用量投薬回転中、ラチェット部材 3 2 は、可聴クリック音を発生し、それにより、注射または用量投薬が進行中であるという可聴フィードバックをユーザに提供する。

【 0 1 4 0 】

駆動ホイール 1 0 0 は、貫通開口をさらに含み、そこを通してピストンロッド 1 2 0 を受け取る。ピストンロッドは、雄ねじ 1 2 1 および / または長手方向に延びる溝 1 2 2 を含む。溝 1 2 2 によって、ピストンロッド 1 2 0 は、ハウジング 2 0 に回転可能に固定される。ピストンロッド 1 2 0 と駆動ホイール 1 0 0 の雌ねじ 1 0 4 とのねじ係合によって、軸方向で固定された駆動ホイール 1 0 0 の回転は、ピストンロッド 1 2 0 の遠位方向に向かう変位に変換される。

【 0 1 4 1 】

代替実施形態（図示せず）では、ピストンロッド 1 2 0 が駆動ホイール 1 0 0 にスプライン連結され、ピストンロッド 1 2 0 がハウジング部分とねじ係合されることも想定可能である。そのような技術的に同等の構成において、駆動ホイール 1 0 0 の回転は、同様に、ハウジング 2 0 に対するおよびカートリッジ 1 2 の胴部に対するピストンロッド 1 2 0 の遠位方向に向かう変位に変換する。

【 0 1 4 2 】

駆動ホイール 1 0 0 を回転させるためのトルクは駆動スリーブ 9 0 によって提供され、駆動スリーブ 9 0 は、近位止め位置の間で軸方向で変位可能であり、その位置で、駆動スリーブ 9 0 が駆動ホイール 1 0 0 から、したがってピストンロッド 1 2 0 から連結解除ま

10

20

30

40

50

たは係合解除される。その遠位止め位置で、駆動スリーブ 90 は、トルク伝達様式で、駆動ホイール 100 と動作可能に係合する。

【0143】

たとえば図 15 に示されるように、駆動スリーブ 90 は、その遠位端に、半径方向外側に延びるフランジ部分 92 を含む。このフランジ部分 92 から、歯車付きリム 93 が半径方向外側に延びる。歯車付きリムの遠位端面は、リング構造を含み、駆動ホイールの歯車付きリム 102 の対応する形状のフランジ部分と嵌合する。リム 102 とリム 93 の間に皿ばね 110 が提供され、皿ばね 110 は、近位方向 2 に駆動スリーブ 90 を変位させる働きをする。

【0144】

したがって、駆動スリーブ 90 と駆動ホイール 100 は、それらの間に位置決めされた皿ばね 110 の作用に反して軸方向で連結される。皿ばね 110 を担持して支持する駆動スリーブ 90 および駆動ホイール 100 のリム部分 93、102 は、実質的に平坦な形状である。駆動スリーブ 90 と駆動ホイール 100 の間で角度モーメントを伝達するために、駆動スリーブ 90 は、歯車付きリム 93 から半径方向内側に冠歯車部分 94 を含む。それに対応して、駆動ホイール 100 は、対応する形状の冠歯車 106 を特色とする近位方向に延びるソケットを含む。

【0145】

駆動スリーブ 90 が遠位方向 1 に変位されて、駆動ホイール 100 と直接接触するとき、前記冠歯車 94、106 は相互に係合し、駆動スリーブ 90 に作用する角度モーメントが、駆動ホイール 100 に同様に伝わり、それにより、ピストンロッド 120 の遠位方向に向かう変位をもたらす。皿ばね 110 の作用に反する駆動スリーブ 90 の遠位方向に向かう変位は、ハウジング 20 の近位端に提供される用量投薬ボタン 40 によって誘発可能である。

【0146】

たとえば図 17 に示されるように、用量投薬ボタン 40 は、遠位方向に延びるストラット 41 を含み、駆動スリーブ 90 の半径方向外側に延びるフランジ部分 92 の近位に面する部分に突き当たる。ストラット 41 は、概して軸方向に延びる近位のストラット部分 41a と、軸方向に対して所定の角度で延びる遠位のストラット部分 41b とを含む。このようにして、ストラット 41 は、少なくともある程度は弾性的に変形可能であり、それにより、駆動スリーブ 90 と駆動ホイール 100 の間のクラッチは、軸方向での用量投薬ボタン 40 の位置がある程度変化するときでさえ、係合されたままである。

【0147】

遠位方向 1 での用量投薬ボタン 40 の押下は、駆動スリーブ 90 と駆動ホイール 100 を係合するだけではない。さらに、用量投薬ボタン 40 の遠位方向に向かう変位は、ラチェット部材 150 に対する駆動スピンドル 80 の解放をもたらす。

【0148】

図 21 と 23 の比較から明らかになるように、掛止要素 153 は、半径方向で弾性変形可能である。図 23 による解放構成で示されるように、掛止要素 153 は、カップ形状のラチェット部材 150 の側壁 156 の外周から半径方向に突出する。この構成では、弾性変形可能な掛止要素 153 の自由端に提供された半径方向内側に延びるラグ 154 は、駆動スピンドル 80 の歯付きリム 82 の歯 83 とはもはや係合されない。

【0149】

解放構成では、駆動スピンドル 80 は、弛緩するばね要素 78 と、このばね要素 78 によって駆動される駆動スピンドル 80 および駆動部材 70 からなるスピンドルギアとの作用の下で実質的に自由に回転する。

【0150】

図 21 によるロックまたは係合構成では、円弧形の掛止要素 153 は、半径方向内側に付勢され、それにより、その半径方向内側に延びるラグ 154 は、駆動スピンドル 80 の歯 83 と係合する。掛止要素 153 の半径方向に向かう変位は、スリーブ形状の調整部材

10

20

30

40

50

140の近位端に提供される付勢部材144によって決定される。

【0151】

たとえば図22および24に示されるように、調整部材140は、ラチェット部材150に回転可能にかつ同軸に配置される。調整部材140は、その外周にある少なくとも1つの傾斜したスリット142またはそれぞれの溝を特色とするスリーブ部分141を含む。図21に示されるように、用量投薬ボタン40は、調整部材140の傾斜したスリット142と係合する半径方向内側に延びるピン43を特色とする内側に延びる案内部材42を含む。

【0152】

軸方向に対するスリット142の傾斜向きにより、用量投薬ボタン40の遠位方向に向かう変位は、調整部材140の連続回転をもたらす。その結果、付勢部材144は、円弧形の掛止要素153の外周に沿って進む。ここで、付勢部材144は、半径方向内側に延びる隆出部分146を含み、隆出部分146は、円弧形の掛止要素153の外周と当接する。

10

【0153】

近位止め位置にある用量投薬ボタン40に対応する連係構成では、付勢部材144は、円弧形の掛止要素153の自由端にかなり近い。遠位方向1での用量投薬ボタン40の押下は、調整部材140の対応する回転と共に生じ、円弧形の掛止要素153の外周に沿った付勢部材144の連続する変位をもたらす。

【0154】

その結果、図23に示されるように、掛止要素153の自由端は、半径方向外側に延びる。用量投薬ボタン40の案内部材42と調整部材140の傾斜したスリット142との係合により、調整部材140およびその付勢部材144の回転の度合いは、用量投薬ボタン40の軸方向押下の度合いと直接関連される。

20

【0155】

円弧形の掛止要素153の弾性変形可能な特性により、掛止要素153によって提供され、駆動スピンドル80の歯付きリム82に作用する保持力は、連続的に無段式に減少または変更される。このようにして、掛止要素153と駆動スピンドル80の歯付きリム82との相互摩擦および滑動挙動は、用量投薬ボタン40の軸方向押下の深さまたは度合いに応じて変更される。

30

【0156】

調整部材140の回転の度合いに応じて、注射手順中に駆動スピンドル80に作用する保持力は連続的に変更され、それにより、用量減分、したがって用量投薬向き6で回転するときに、駆動スピンドル80の角速度を調整することを可能にする。

【0157】

ここで、駆動スピンドル80とラチェット部材150の相互の相互作用によって提供される投薬速度調整は様々な異なる方法で実現されることに言及しておく。回転可能な部材として働く駆動スピンドル80の向き、および/または駆動スピンドル80とラチェット部材150との間の具体的な機械的相互作用は、例示される実施形態とは異なることもある。

40

【0158】

一般にはクラッチ部材153として働くラチェット部材153は、駆動スピンドル80またはそれぞれの回転可能な要素80の回転軸4の向きに対して少なくとも部分的に半径方向に変位可能であることのみが必要とされる。さらに、ラチェット部材150と駆動スピンドル80の制動し合う相互作用は、摩擦に基づく。さらに、ラチェット部材150と駆動スピンドル80の押込み係合は、摩擦ベースの相互作用と押込み係合の相互作用との複合でもよい。

【0159】

図22と24の比較によってさらに示されるように、用量投薬ボタン40は、典型的には圧縮ばねとして設計されたばね要素45、たとえば注射ばね(injections

50

pring) 45によってラチェット部材150の近位端と連結される。図21にさらに示されるように、用量投薬ボタン40は、ハーフシェル(half shell)形状を有するストラット44によって交差され、ストラット44の形状は、少なくとも一部、ラチェット部材150の外周を採用する。ハーフシェル形状の部分で、ストラット44は、調整部材140のさらなるスリット142と係合するために追加のピン46をさらに含む。

【0160】

したがって、調整部材140は、2つの対向して配置されたスリット142を含み、用量投薬ボタン40の対応して配置された半径方向内側に延びるピン43、46と係合する。用量投薬ボタン40の内方向に延びる案内部材42は、外側案内部分42aをさらに含み、外側案内部分42aも、ラチェット部材150の外側形状に適合する。外側案内部分42aおよびハーフシェルストラット44によって、用量投薬ボタン40は、ラチェット部材150に沿って軸方向に案内される。

10

【0161】

ばね要素45の確実な固定のために、ラチェット部材150の近位端は、段差付きの部分151を含み、ばね要素45をそこに受け入れる。

【0162】

図21および22からさらに明らかになるように、ラチェット部材150は、軸方向に延ばされた切欠き155を含み、切欠き155は、駆動機構3の最終組立て中に、用量投薬ボタン40の半径方向内側に延びるピン43、46を、ラチェット部材150を越えるように案内することを可能にする。

20

【0163】

次いで、用量の投薬のための遠位方向1への用量投薬ボタン40の押下は、2つの連続する工程に分割される。第1の工程で、用量投薬ボタン40は、ピン43、46が遠位方向1で調整部材140のスリット142内に前進するような距離だけ、遠位方向に変位される。この初期変位中、軸方向に延びるストラット41は、駆動スリーブ90と駆動ホイール100を相互に係合させるように既に働いている。

【0164】

このようにすると、駆動スピンドル80、したがって駆動部材70がラチェット部材150から解放される前でさえ、駆動スリーブ90とピストンロッド120のトルク伝達連結が達成される。遠位方向1への用量投薬ボタン40のさらなる押下によってのみ、ピン43、46はスリットまたは溝142に沿って進み、調整部材140の解放回転、および掛止要素153の漸進的な連続的な解放をもたらす。ラチェット部材からの駆動スピンドル80の解放前の駆動スリーブ90とピストンロッドのトルク伝達連結は、掛止要素153の可撓挙動および幾何学的設計によって制御および決定される。既に上で説明したように、用量投薬ボタン40の押下の深さが、用量投薬中の駆動スピンドル80の角速度を決定し、または少なくともその角速度に影響を及ぼす。

30

【0165】

弛緩するばね要素78の作用の下で、駆動部材70は、その初期ゼロ用量構成に戻る。駆動部材70の歯付きラック部分71がギアホイール58のスプロケット60と噛合されているので、用量表示ホイール54、56は、それに従ってカウントダウンする。初期ゼロ用量構成に近づく直前に、駆動部材70は、ハウジング20のクリック部材36と可聴音を伴って係合する。

40

【0166】

図26に示されるように、駆動部材70は、内方向に延びるピン状のクリック部材36と係合するためにレッジ(ledge)75aを含む。用量投薬手順の終了時にゼロ用量構成に達する直前に、面取りされた(beveled)レッジ75aは、それに対応して面取りされたクリック部材36と係合し、それにより、特に図27に示されるように弾性変形可能なクリック部材36が面取りされたレッジ75aとの初期当接構成に戻るときに、可聴クリック音を発生する。この可聴フィードバックは、投薬手順が終了したことを

50

ユーザに示す。

【 0 1 6 7 】

特定の例示される実施形態では、回転可能部材は、駆動スピンドル 8 0 として具現化され、クラッチ要素は、特定のラチェット部材 1 5 0 によって表され、クラッチ要素は掛止要素 1 5 3 として具現化される。特に、駆動スピンドル 8 0、ラチェット部材 1 5 0、および掛止要素 1 5 3 についての以下の言及はすべて、それぞれ回転可能部材、クラッチ部材、およびクラッチ要素にも対応して当てはまる。

【符号の説明】

【 0 1 6 8 】

1	遠位方向	10
2	近位方向	
3	駆動機構	
4	回転軸	
5	用量増分方向	
6	用量減分方向	
1 0	薬物送達デバイス	
1 2	カートリッジ	
1 4	ピストン	
1 5	ニードルアセンブリ	
1 6	針ハブ	20
1 7	針キャップ	
2 0	ハウジング	
2 1	上側ハウジング部分	
2 2	下側ハウジング部分	
2 3	カートリッジ窓	
2 4	キャップ	
2 5	ソケット	
2 6	用量表示窓	
2 7	近位止め具	
2 8	遠位止め具	30
2 9	レセプタクル	
2 9 a	スリット	
3 0	クリック部材	
3 1	クリック部材	
3 2	ラチェット部材	
3 3	軸受	
3 6	クリック部材	
3 7	固定リム	
3 8	案内構造	
4 0	用量投薬ボタン	40
4 1	ストラット	
4 1 a	近位ストラット部分	
4 1 b	遠位ストラット部分	
4 2	案内部材	
4 2 a	外側案内部分	
4 3	ピン	
4 4	ストラット	
4 5	ばね要素	
4 6	ピン	
5 0	用量設定部材	50

5 1	レセプタクル	
5 2	把持バー	
5 3	冠歯車	
5 4	用量表示ホイール	
5 5	スプロケット	
5 6	用量表示ホイール	
5 7	歯車付きリム	
5 7 a	冠歯車	
5 8	ギアホイール	
5 9	歯車付きリム	10
6 0	スプロケット	
6 1	リング構造	
6 2	コグ	
7 0	駆動部材	
7 1	歯付きラック部分	
7 2	スリーブ部分	
7 3	バー	
7 4	歯	
7 5	隆起部分	
7 5 a	レッジ	20
7 6	リム	
7 7	突出部	
7 8	ばね要素	
7 9	雌ねじ	
8 0	駆動スピンドル	
8 1	雄ねじ	
8 2	歯付きリム	
8 3	歯	
8 6	ピニオン	
8 8	歯	30
8 9	軸受部分	
9 0	駆動スリーブ	
9 2	フランジ部分	
9 3	歯車付きリム	
9 4	冠歯車	
9 5	雌ねじ	
1 0 0	駆動ホイール	
1 0 2	歯車付きリム	
1 0 4	雌ねじ	
1 0 6	冠歯車	40
1 1 0	皿ばね	
1 2 0	ピストンロッド	
1 2 1	ねじ	
1 2 2	溝	
1 2 4	止め部材	
1 2 6	圧力部片	
1 2 8	冠歯車	
1 3 0	用量制限部材	
1 3 2	スリーブ部分	
1 3 3	雄ねじ	50

- 1 3 5 突出部
- 1 3 6 歯車付きリム
- 1 3 7 ブラケット部分
- 1 3 8 分岐部
- 1 3 9 分岐部
- 1 4 0 調整部材
- 1 4 1 スリーブ部分
- 1 4 2 スリット
- 1 4 4 付勢部材
- 1 4 6 隆出部分
- 1 5 0 ラチェット部材
- 1 5 1 段差付きの部分
- 1 5 3 掛止要素
- 1 5 4 ラグ
- 1 5 5 切欠き
- 1 5 6 側壁

【 図 1 】

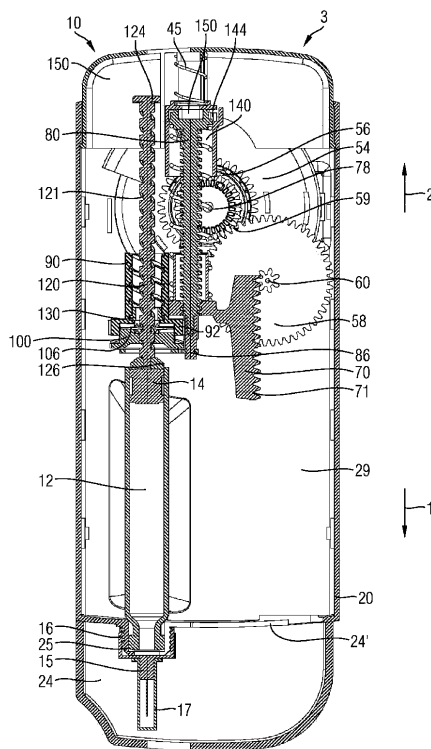


Fig. 1

【 図 2 】

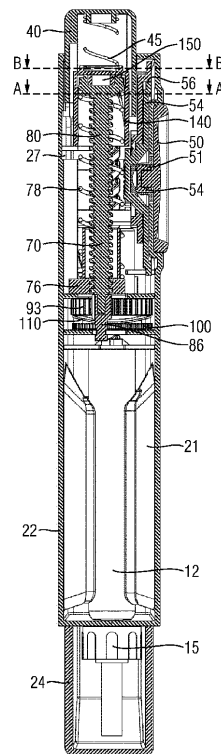


Fig. 2

【 図 3 】

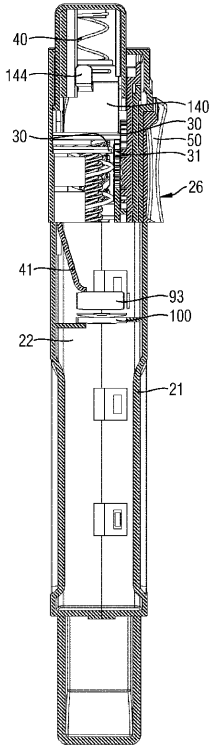


Fig. 3

【 図 4 】

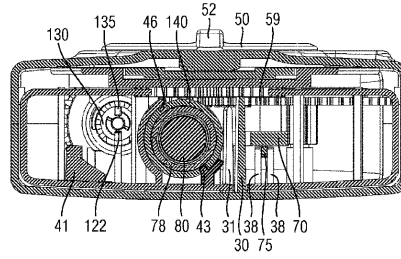


Fig. 4
A-A

【 図 5 】

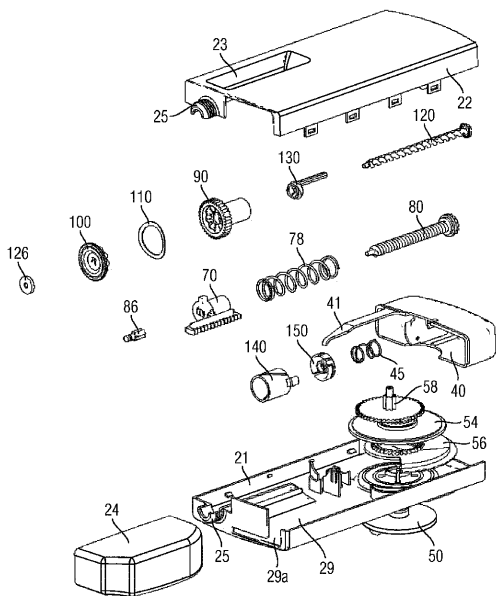


Fig. 5

【 図 6 】

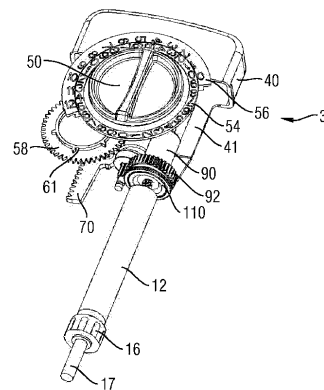


Fig. 6

【 図 7 】

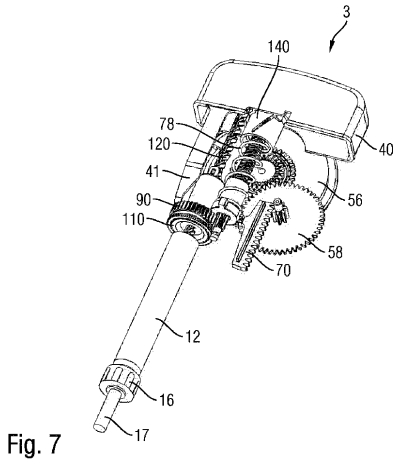


Fig. 7

【 図 8 】

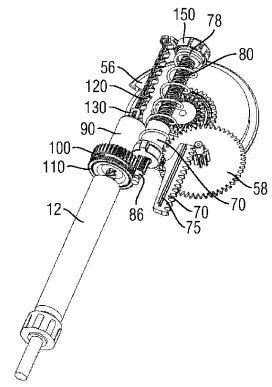


Fig. 8

【 図 9 】

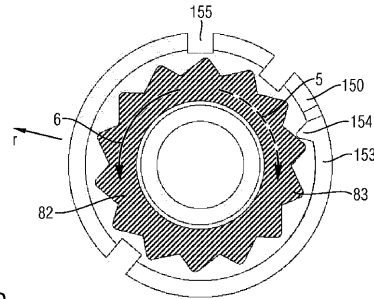


Fig. 9
B-B

【 図 10 】

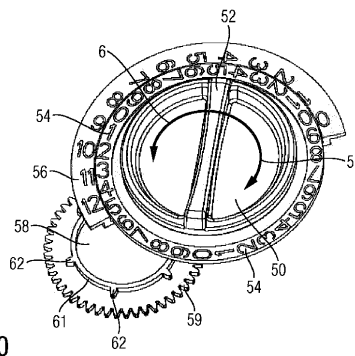


Fig. 10

【 図 12 】

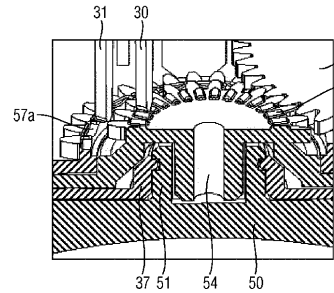


Fig. 12

【 図 11 】

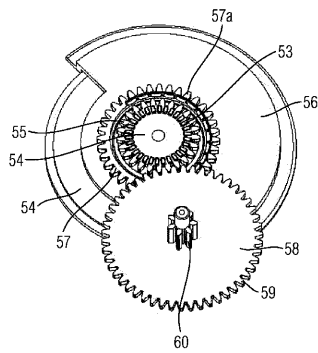


Fig. 11

【 図 13 】

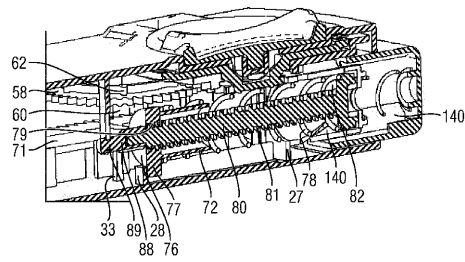


Fig. 13

【 図 1 4 】

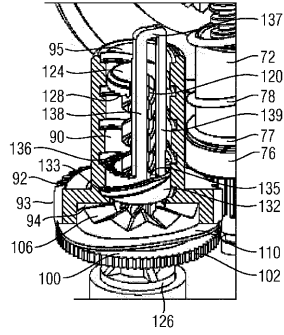


Fig. 14

【 図 1 5 】

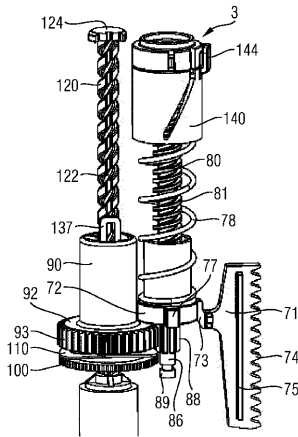


Fig. 15

【 図 1 8 】

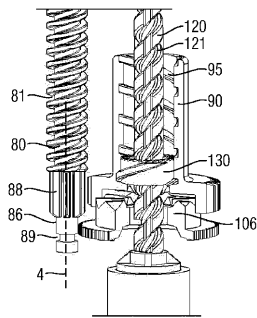


Fig. 18

【 図 1 9 】

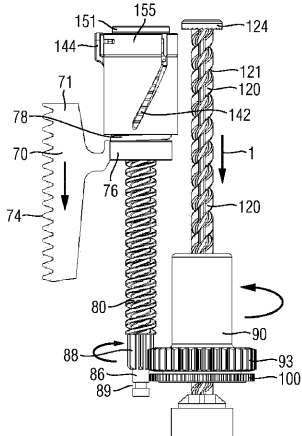


Fig. 19

【 図 1 6 】

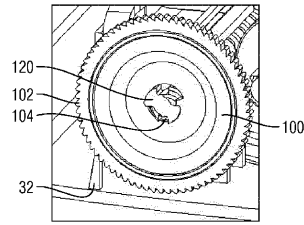


Fig. 16

【 図 1 7 】

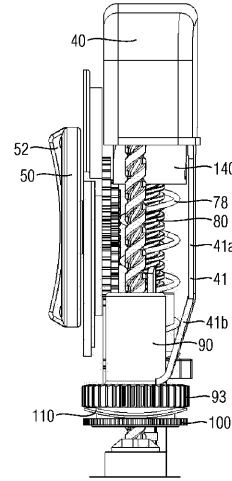


Fig. 17

【 図 2 0 】

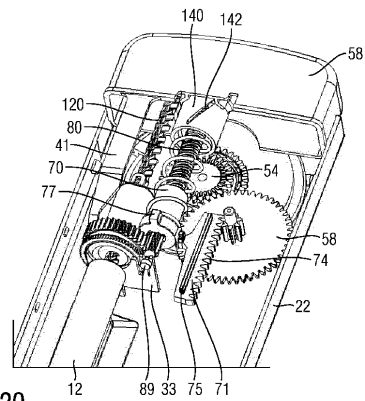


Fig. 20

【 図 2 1 】

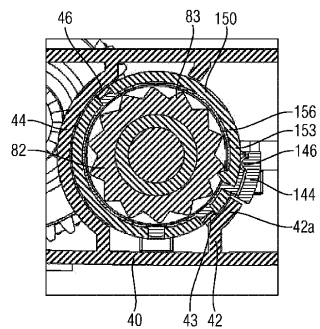


Fig. 21

【 図 2 2 】

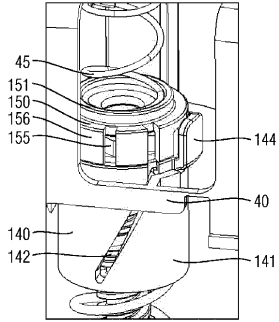


Fig. 22

【 図 2 4 】

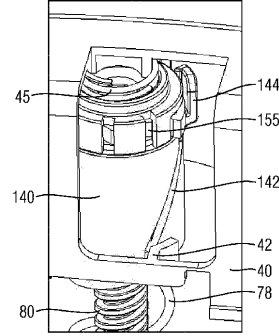


Fig. 24

【 図 2 3 】

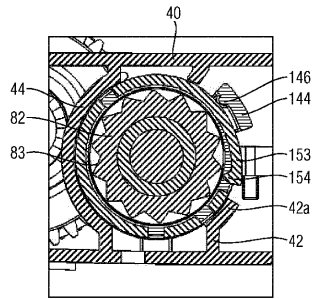


Fig. 23
B-B

【 図 2 5 】

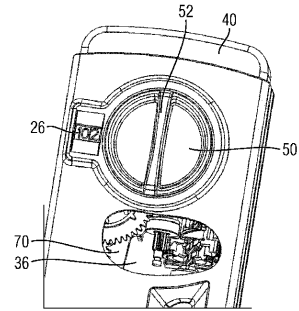


Fig. 25

【 図 2 6 】

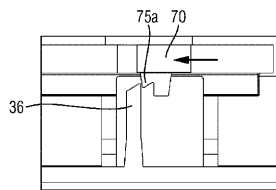


Fig. 26

【 図 2 7 】

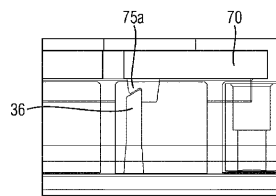


Fig. 27

フロントページの続き

- (72)発明者 ダニエル・ベルニング
ドイツ連邦共和国5 2 4 9 9 ベスヴァイラー・シモン・オーラー・シュトラッセ15
- (72)発明者 フィリップ・ブランク
ドイツ連邦共和国4 0 2 3 5 デュッセルドルフ・シューベルトシュトラッセ12
- (72)発明者 ヴォルフガング・ベルツァー
ドイツ連邦共和国5 2 3 7 2 クロイツアウ・ハンス・ツェンス・シュトラッセ19
- (72)発明者 ビョルン・ヴィルデン
ドイツ連邦共和国5 2 1 5 2 ジンメラート・フッガーシュトラッセ38

審査官 川島 徹

- (56)参考文献 特表2005-508205(JP,A)
特表2013-506447(JP,A)
特表2011-519600(JP,A)
米国特許出願公開第2011/0054412(US,A1)
国際公開第2006/126902(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 5 / 3 1 5
A 6 1 M 5 / 2 0
A 6 1 M 5 / 2 4