

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5674795号
(P5674795)

(45) 発行日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)

(24) 登録日 平成27年1月9日 (2015. 1. 9)

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

請求項の数 12 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2012-532617 (P2012-532617)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成22年10月8日 (2010. 10. 8)		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2013-507158 (P2013-507158A)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(43) 公表日	平成25年3月4日 (2013. 3. 4)		テル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/065096		ドイツ連邦共和国デー65929フラン
(87) 国際公開番号	W02011/042539		クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
(87) 国際公開日	平成23年4月14日 (2011. 4. 14)		ユトラーセ50
審査請求日	平成25年9月30日 (2013. 9. 30)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	09172507.7		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成21年10月8日 (2009. 10. 8)	(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駆動機構

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 中に軸方向に摺動可能に配置されるピストン (20) を有する医薬品含有カートリッジ (18) 用のホルダ (14)、

- 医薬品の用量を投与するために、カートリッジのピストン (18) と操作可能に係合されるピストンロッド (22; 52)、

- ピストン (20) とピストンロッド (22; 52) の間の軸方向のクリアランスを除去するように適合された調整アセンブリ (30; 68);

を含んでなる、医薬品の用量を投与するための薬物送達デバイス用駆動機構であって:

調整アセンブリ (30; 68) が、ピストンロッド (22; 52) の遠位端部分を摺動可能に受けるように適合されたレセプタクル (36; 54) を含み、そして更に、ピストン (20) とピストンロッド (22; 52) の間の相対距離に関係なく、ピストン (20) とピストンロッド (22; 52) を適切な位置に相互にロックするために、ピストンロッド (52) を穿孔し、そして / 又はレセプタクル (36; 54) の側壁 (40) を穿孔するように適合された少なくとも一つの半径方向に伸びるスパイクエレメント (34; 56) を含むことを特徴とする、上記駆動機構。

【請求項 2】

レセプタクル (36; 54) が、最終組立の構成において、ピストン (20) の近位表面を受けるスラストに当接する、請求項 1 に記載の駆動機構。

【請求項 3】

10

20

レセプタクル(36;54)及びピストンロッド(22;52)が、軸方向に相互にスプリング付勢される、請求項1又は2に記載の駆動機構。

【請求項4】

スプリングエレメント(32;62)が、レセプタクル(36;54)の底面とピストンロッド(22;52)の遠位端面の間に配列される、請求項3に記載の駆動機構。

【請求項5】

レセプタクル(36;54)の側壁が、その側壁を少なくとも二つの曲げ可能な側壁部分(40;60)に分割する軸方向に伸びるスリットを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項6】

レセプタクル(36;54)を円周方向に取り囲む固定リング(38;58)が、そのレセプタクルの円筒状外面に沿って摺動可能に配列される、請求項2～5のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項7】

レセプタクル(20)及びピストンロッド(22;52)を適切な位置に相互にロックするために、固定リング(38;58)がロック位置で摺動可能で可動であり、ここで、少なくとも一つのスパイクエレメント(34;56)及び固定リング(38;58)が、実質的に半径方向で重なる、請求項6に記載の駆動機構。

【請求項8】

少なくとも一つの半径方向の内側に向いているスパイクエレメント(56)が、レセプタクル(36;54)の近位端面に配列される、請求項1～7のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項9】

少なくとも一つの半径方向の外側に向いているスパイクエレメント(34)が、ピストンロッド(22)の遠位部分の外周上に配列される、請求項1～8のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項10】

多数の半径方向の外側に向いているスパイクエレメントを含むスパイク付きのリング(34)が、ピストンロッド(22)の環状の溝内に配置される、請求項1～9のいずれか1項に記載の駆動機構。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の駆動機構を含んでなり、そして更に、投与すべき医薬品で充填されたカートリッジを含んでなる、医薬品の事前に定義された用量を投与する薬物送達デバイス。

【請求項12】

中に軸方向に摺動可能に配置されるピストン(20)を有する医薬品含有カートリッジ(18)用のホルダ(12)を含んでなる薬物送達デバイス(10;50)の駆動機構(16;66)におけるピストン(20)とピストンロッド(22;52)の間のクリアランスを除去する方法であって、ここで、ピストンロッド(22;52)が医薬品の用量を投与するためにカートリッジのピストン(20)と操作可能に係合し、次の：

- カップ状レセプタクル(36;54)をピストンロッド(22;52)の遠位端部分上に事前組立する工程；

- ピストンロッド(22;52)を、レセプタクル(36;54)がピストン(20)の近位端面に対して当接するまで、遠位方向に軸方向に動かし、

- 少なくとも一つの半径方向に伸びるスパイクエレメント(34;56)を用いて、ピストンロッド(52)を穿孔し、及び/又は、レセプタクル(36;54)の側壁(40)を穿孔することにより、ピストンロッド(22;52)及びレセプタクル(36;54)を適切な位置に相互にロックすること；

により特徴付けられる、駆動機構(16;66)の組立中又は組立後に上記クリアランスを除去する、上記方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、使用者に、注射可能な医薬品の単回又は複数回の用量を選択し、そして医薬品の設定された用量を投与し、及び該医薬品を患者に対して、好ましくは、注射により適用することを可能にする薬物送達デバイス用の駆動機構に関する。特に、本発明は、患者自身により取り扱われるそのようなデバイスに関する。

【背景技術】

【0002】

液体薬剤などの液体医薬品の必要用量の複数回投与を可能とし、そして、患者に対して液体医薬品の投与を更に提供する薬物送達デバイスは、当該分野で公知である。一般的にそのようなデバイスは、実質的に通常の注射器と同じ目的を有する。

【0003】

この種の薬物送達デバイスは、多くの使用者に特異的な要求事項を満足する必要がある。例えば、糖尿病患者の場合、多くの使用者は肉体的に虚弱で、そしてまた、視力に障害があるかもしれない。従って、これらのデバイスは、構造上強固で、尚、部品の操作及び使用者によるその操作の理解の二つの観点より容易に使用できる必要がある。更に、用量の設定が容易で、そして明白であり、そして、デバイスが縮小し得るよりむしろ使い捨てである場合、デバイスは製造するのに安価であり、そして廃棄するのに容易であるべきである。これらの要求事項を満足させるために、デバイスは、組立に必要な部品数及び工程数、及びデバイスが作られる全物質のタイプ数は最小に保つ必要がある。

【0004】

一般的に、投与すべき医薬品は、可動性のピストン、又は薬物送達デバイスの駆動機構のピストンロッドと機械的に相互作用する栓を有するカートリッジ内に供される。遠位方向におけるピストンに対してスラストを適用することにより、医薬流体のある量がカートリッジから放出される。

【0005】

避けがたい製造上の許容誤差に起因して、例えば、カートリッジのピストンとピストンロッド間の軸方向のクリアランスが持続するかもしれない。一般的に、デバイスの主要な使用の前に、最終使用者は、既に初期の用量設定及びその後の用量の投与段階で、医薬品の正確な用量が、事前に定義された方法で投与されることを確実にするために、駆動機構のいわゆるプライミングを実施する必要がある。

【0006】

自己投与する使用者は肉体的に虚弱であるかもしれないので、そのような使用者が実施でき得るプライミング方法に対する必要性を簡略化し、又は除去することすら望ましいことである。

【0007】

例えば、特許文献1は、連結機構を開示し、ここで、後方に伸びる円筒状の形体を有する注射器プランジャの連結エレメントは、注射器プランジャの後方面上に中心的に位置する。この連結エレメントは、内部にT型キャビティを含み、ここで、該キャビティの壁は、連結機構の握りを支援するために、ギザギザが付いている。連結機構は、注射器プランジャに当接したプランジャ駆動ラムの前方端に位置し、そして二つの歯止めの形状である。この歯止めは、スプリングを用いてプランジャの駆動ラムの対称軸から付勢される。モータの操作は、連結機構の歯止めを、注射器プランジャの円筒状の伸長部との相互に係合に向かって動かすために、駆動ラムをその縦軸に沿って前方に前進させる。

【0008】

前進する歯止めは、初期にプランジャ伸長部のキャビティに進入するとき、その前方端は、キャビティの壁により互いに力を掛けられ、スプリングの外部付勢に打勝つ。プランジャと駆動ラム間の初期のクリアランスを除去するために、歯止めは、キャビティのギザギザ付きの壁を握るために、キャビティ内に完全に進入する必要がある。これからは、注

10

20

30

40

50

射器プランジャ及び駆動ラムは、協動運動の下で動く。

【 0 0 0 9 】

特許文献 2 は、更に、ピストンロッド手段とプランジャ間の距離を最小化する方法を記述し、ここで、ピストンロッド手段は、ピストンロッド及びピストンロッド足を含む。ピストンロッドは、ピストンロッド足上の多数のかかり (barb) と係合する突起を備えている。このようにして、ピストンロッド足が、自動的にピストンロッドから分離することを阻止できる。しかし、ピストンロッド足及びピストンロッドの相対的位置は、相互に対応するかかり及び突起の位置で決まる。

【 0 0 1 0 】

これらの公知の解決策は、ピストンロッドとピストン間の軸方向のクリアランスの除去のために、ピストンロッドは、軸方向に移動する必要があるという共通の欠点を特徴とする。軸方向のクリアランスの除去及びバックスラッシュ (backslash) の除去は、ピストンロッドがカートリッジのピストンと直接の隣接位置になることを意味する。クリアランスアランス除去の目的に対するピストンロッドのそのような軸方向の変位は、不都合であると見なされる。何故ならば、それは、一般的に、使用者による用量の設定又は用量の投与手段の個々の作動に影響を与えるからである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 1 】

【特許文献 1】US 第 6 1 9 6 9 9 9 号 B 1

【特許文献 2】WO 第 2 0 0 9 / 0 9 5 3 3 2 号 A 1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 2 】

従って、本発明の目的は、改良され、及び支援されたクリアランス及び製造上の許容誤差の除去を特徴とする薬物送達デバイス用の駆動機構を提供することである。本発明の更なる目的は、使用者により実施されるべきプライミング方法を不要にすることである。発明は、更に、患者への安全性に関する改良に焦点を置き、そして一般的なデバイスの取扱いを簡略化することを意図している。発明の更なる目的は、製造するのに安価で、組立てが容易であるクリアランス除去手段を備えた薬物送達デバイス用の駆動機構を提供することである。最終的に、発明の目的は、薬物送達デバイスの駆動機構におけるクリアランスアランス除去の方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 3 】

第一の態様において、発明は、医薬品、一般的には、例えば、インスリン又はヘパリンなどの医薬流体の用量を投与するための薬物送達デバイス用の駆動機構を提供する。

【 0 0 1 4 】

駆動機構は医薬品を含むカートリッジ用ホルダを含み、ここで、カートリッジは、その中に軸方向に摺動可能に配置されるピストンを有する。駆動機構は、更に、医薬品の十分に定義された用量を投与するためのカートリッジのピストンに操作可能に係合するピストンロッドを含む。遠位出口を備えたカートリッジは、ニードル、カニューレ、点滴チューブ、又は同様の送達デバイスを流体輸送路で連結できる。カートリッジそれ自身は、代替可能な、又は使い捨てのアンブル、カプセル (carpule)、注射器として設計できる。そのピストンは、正確な方法でカートリッジから医薬品の事前に定義された用量をパージするか、又は放出するために遠位方向に変位可能である。

【 0 0 1 5 】

駆動機構は、更に、カートリッジのピストンと駆動機構のピストンロッドの間の軸方向のクリアランスを除去するように適合された調整アセンブリを含む。そのような軸方向のクリアランスは、駆動機構、薬物送達デバイス、及びその種々の部品の製造又は組立の許容誤差に起因して発生し得る。調整アセンブリは、更に、その相対距離又は位置に関わら

10

20

30

40

50

ず、ピストン及びピストンロッドの位置に相互にロックされるように適合される。それ故、調整アセンブリは、クリアランス除去又はバックスラッシュ除去を提供するばかりではなく、また、ピストン及びピストンロッドの相互のインターロックも提供する。

【0016】

調整アセンブリは、更に、少なくとも一つの半径方向に伸びるスパイクエレメント又はとげ状の突起を含む。該スパイクエレメント又は突起は、調整アセンブリとピストンロッドの間で少なくとも、きつく締め付けられた、又はひだ付きの連結を確立するように適合される。一般的に、調整アセンブリはピストンとピストンロッド間に軸方向に配置される。

【0017】

10

全体としての、又はその部品としての調整アセンブリは、一般的には、例えば、ピストンに関連した、及び/又は、ピストンロッドに関連した軸方向の動きを用いてクリアランス補償機能を提供する。調整アセンブリ又はその部品のそのような動きは、一般的に、駆動機構の組立の最中で、又は薬物送達デバイスの組立中で、主として、除去されるべきクリアランスの量により決まる。最終のクリアランスフリーの組立位置に到達するや否や、調整アセンブリは、一般的に、少なくとも一つの半径方向に伸びるスパイクエレメントを用いてピストンロッドに対して、及び/又は、ピストンに対して固定される。

【0018】

ピストン及び対応するピストンロッドは、相互に調整アセンブリの位置にロックされる場合、いかなる軸方向の動き、好ましくは、ピストンロッドのいかなる遠位方向に向いた軸方向の動きも、直接的に、そして不変的にカートリッジのピストンに伝達される。ピストンに相対的な、及び/又は、ピストンロッドに相対的な調整アセンブリの軸方向の動きは、駆動機構又は対応する薬物送達デバイスの組立中、又は組立後にそれぞれ実施される。

20

【0019】

調整アセンブリ、及び/又は、その少なくとも一つのスパイクエレメントは、ピストンロッド及びピストンの、少なくとも、一方向性連結を提供する。このようにして、ピストン及びピストンロッドの協動的な動きは、少なくとも遠位方向に提供できる。一般的に、ピストン及びピストンロッドの双方向で結合されたインターロックを有することは、必要でない。特に、再使用可能な駆動機構の構成において、調整アセンブリ及びインターロック手段は、ピストンロッドを近位方向に動かすことを可能にし、一方カートリッジのピストンは、静止したままである。

30

【0020】

発明の第二の態様において、調整アセンブリは、ピストンロッドの遠位端部分(section)を摺動可能に受けるように適合されたレセプタクルを含む。ピストンロッドの該遠位端部分は、一般的には、直径が低下し、そしてその遠位端で遞減された(steped down)首部分を含む。レセプタクルは、特に、駆動機構の組立中、又は薬物送達デバイスの組立中のピストン及びピストンロッドの相対的なクリアランス補償運動を可能とする軸方向の伸長部を含む。好ましくは、レセプタクルの半径方向の寸法は、例えば、その後の用量投与方法の過程において、カートリッジの円筒状ハウジング内へのレセプタクルの挿入を可能とする。

40

【0021】

代表的な実施態様において、調整アセンブリのレセプタクルは、ピストンロッドの遠位首部分に事前組立されている。駆動アセンブリ、及び/又は、薬物送達デバイスの組立中、前記レセプタクルは、ピストンの近位面及びスラスト受け入れ面に対して当接し得る。そのような隣接に起因して、レセプタクルは、ハウジングがカートリッジホルダに操作可能に連結されるまで、ピストンロッドに対する軸方向の変位への課題となり得る。この最終組立の構成が達成されたとき、レセプタクルは、少なくとも一つのスパイクエレメントを使用することにより、駆動機構のピストンロッドに対して積極的に固定される。このようにして、カートリッジのピストンは、ピストンロッドと操作可能に係合するようになる

50

。

【 0 0 2 2 】

発明の更に好ましい実施態様によると、少なくとも一つのスパイクエレメント又は少なくとも一つのとげ状の突起が、ピストンロッドを穿孔するように適合される。あるいは、又は更に、前記スパイクエレメント又は突起は、更に、半径方向におけるレセプタクルの側壁を穿孔するように適合され得る。スパイクエレメント又は突起を用いて、ピストンロッド及びレセプタクルは、レセプタクルのサイズで決まるある軸方向の制限内でのほとんどいかなる任意の位置においても相互にロックできる。

【 0 0 2 3 】

少なくとも一つのスパイクエレメントを通して、好ましくは、数個のスパイクエレメントを用いて、圧縮で堅くなったピストンロッド及びピストンの機械的連結が提供でき、ここで、ピストン及びピストンロッドの相対的な軸方向の位置及び距離は変化し得る。製造、及び/又は、組立のいかなる許容誤差も、従って、本発明に基づく調整アセンブリにより補償できる。

【 0 0 2 4 】

更なる好ましい実施態様によると、レセプタクル及びピストンロッドは、相互に、軸方向にスプリングで付勢される。好ましくは、スプリングエレメントは、レセプタクルの底面とピストンロッドの遠位端面の間で配列される。前記スプリングエレメントは、好ましくは、圧縮スプリングタイプであり、そして、ピストンロッドに関するレセプタクルのスプリング付勢された軸方向の変位を可能にする。そのような圧縮スプリングを使用することは、駆動機構又は薬物送達デバイスの最終組立中には有益なことである。

【 0 0 2 5 】

レセプタクルがピストンロッドの遠位首部分に摺動的に変位する事前組立の構成において、カートリッジのピストンロッド及びピストンは、最終組立方法の間で互いに関する位置を変化できる。ピストンロッドとレセプタクルの底面の間に配置されるスプリングエレメントを通して、ピストンロッド及びレセプタクルの間の補償する軸方向の運動が達成できる。スプリングエレメントは、レセプタクル及びピストンロッドの相互のインターロックの前ですら、ピストンとピストンロッド間の軸方向の付勢を提供する。また、スプリングエレメントを通して、レセプタクル及びピストンロッドの無意識の摺動の変位が効果的に補償できる。

【 0 0 2 6 】

更なる好ましい実施態様において、レセプタクルの側壁は、少なくとも、二つの曲げることのできる側壁部分に側壁を分割する軸方向に伸びるスリットを含む。一般的には、レセプタクルの側壁は、管状又は円筒状の形体である。前記の軸方向に伸びるスリットは、レセプタクルの近位端部分に伸びる。このようにして、得られた側壁部分は、ピストンロッド及び駆動機構に向かうレセプタクルの近位端部分において、相互に、係合を解除される。

【 0 0 2 7 】

更なる好ましい実施態様において、調整アセンブリは、円周方向にレセプタクルを取り囲む、又は包囲する固定リングを含む。固定リングは、更に、レセプタクルの外部円筒表面に沿って摺動可能に配列される。このようにして、及び、特に、近位方向に固定リングを移動させることにより、レセプタクルの側壁のいかなる曲げ可能な側壁部分も、ピストンロッド及びレセプタクルのそれぞれの静止化及び相互連結を起動させるために、半径方向の内側に曲げる、又は旋回することができる。好ましくは、レセプタクルの側壁の曲げることができる側壁部分は、半径方向の外側に向いている方向に付勢され、ここで、レセプタクルとピストンロッドの相対的な軸方向の変位が可能となる。

【 0 0 2 8 】

ロック位置において固定リングを軸方向に動かせることにより、側壁の自由端の半径方向の距離は狭まり、そして減少し、そしてピストンロッドとレセプタクルのインターロックを提供するために、半径方向に伸びるスパイクエレメントは個々の対応部分と係合する

10

20

30

40

50

。

【 0 0 2 9 】

更なる好ましい実施態様において、固定リングは、ロック位置において摺動可能で可動であり、ここで、少なくとも一つのスパイクエレメント及び固定リングは、実質的に半径方向に重なる。このようにして、レセプタクル及びピストンロッドは、持続的に相互にインターロックできる。固定リングは、レセプタクルの様々な側壁部分に対して半径方向の収縮として機能し、そして側壁部分の半径方向の外側に向いて曲がるのを阻止し、それはさもなくば、レセプタクル及びピストンロッドの係合を解除するかもしれない。

【 0 0 3 0 】

発明の更なる好ましい実施態様によると、少なくとも一つの半径方向の内側に指示するスパイクエレメント又は比較可能なとげ状の突起がレセプタクルの近位端面で配列される。一般的にはスパイクエレメントは、レセプタクル側壁の各側壁部分の自由端部分に配置される。レセプタクルの側壁部分に沿って固定リングの近位端に向いて摺動するとき、側壁部分の自由端は、実質的にスパイクエレメントがピストンロッドに貫通するように、半径方向の内側に押し込まれる。

10

【 0 0 3 1 】

発明の別の好ましい実施態様において、あるいは、又は更に、少なくとも一つのスパイクエレメントは、半径方向の外側を指示し、そして、ピストンロッドの遠位部分の外周上に配列される。この構成において、レセプタクルの側壁の側壁部分は、むしろ真つすぐな、そして凹凸のある表面を含む。相互連結する穿孔は、事実、固定リングの比較可能で近位的に向いた摺動運動により達成できる。

20

【 0 0 3 2 】

レセプタクルの側壁部分に配置される場合、スパイクエレメントは、一般的に、半径方向の内側に向いている。ピストンロッドに配置される場合、前記スパイクエレメントは、レセプタクルの曲げることのできる側壁部分を穿孔し、及び／又は、貫通するために、半径方向の外側に向いている。

【 0 0 3 3 】

更なる実施態様において、スパイクエレメントは、半径方向の外側に向いている。それらは、更に、ピストンロッドの環状の溝に配置されるスパイク付きのリング上に配置される。スパイク付きのリングは、特に、ピストンロッドに対してスパイク付きのリングを固定する目的のために、例えば、締め付けカラーとして適合できる。その半径方向の外側に指示するスパイク又は突起を備えたスパイク付きのリングは、金属から作ることができるが、一方、スパイクエレメントにより穿孔されるレセプタクルは、一般的に、射出成形されたプラスチック部品として設計し、製造される。

30

【 0 0 3 4 】

一般的に、調整アセンブリはピストンロッド及びレセプタクルの相互のインターロックを提供する。スパイクエレメントによる達成可能な締め付けは、非可逆的又は可逆的タイプであるかもしれない。例えば、固定リングを取り外すことにより、又は固定リングをその初期位置に変位させ、及び返還させることにより、半径方向の締め付けは低下し、あるいは完全に中断もする。

40

【 0 0 3 5 】

別の独立の態様において、医薬品の事前に定義された用量を投与するため、上記の通りの駆動機構を含む薬物送達デバイスが提供される。薬物送達デバイスは、更に、投与すべき医薬品で充填されたカートリッジを備えている。カートリッジは、一般的には、医薬品で充填された円筒状のパレルを含み、そして、医薬品の事前に定義された量を放出するため、遠位方向に変位する変位可能なピストンで近位方向にシールされる。デバイスは再使用可能、及び／又は、使い捨てタイプであってもよい。好ましくは、その中に容易に配置される充填されたカートリッジを備えたデバイスは、商業的に分布している。

【 0 0 3 6 】

更に独立した態様によると、発明は、薬物送達デバイスの駆動機構のピストンとピスト

50

ンロッドの間のクリアランスを除去するための方法を提供する。薬物送達デバイス又は駆動機構は、医薬品含有のカートリッジ用のホルダを含む。カートリッジは、軸方向でその中に摺動可能に配置されるピストンを含む。駆動機構のピストンロッドは、医薬品の事前に定義された用量を投与するためのカートリッジのピストンと操作可能に係合する。

【0037】

駆動機構又は薬物送達デバイスの組立中、又はその後でのクリアランス又はバックスラッシュを除去する前記の方法は、ピストンロッドの遠位端部分上に事前に組立てられたカップ状レセプタクルの階段を含む。カップ状のレセプタクルは、好ましくは、ピストンロッドに対してスプリングで付勢され、そして、従って、ピストンロッドの遠位端部分上に摺動的に支持される。この事前に組立てられた構成において、駆動機構及びカートリッジホルダのハウジングは、相互に、最終組立方法において組立てられる。一般的に、ハウジングは、駆動機構と操作可能に係合され、そして、カートリッジは、カートリッジホルダ内に位置決めされ、そして配置される。

10

【0038】

最終組立の最中で、ピストンロッドは、少なくとも、レセプタクルがピストンの近位端面に対して当接するまで遠位方向において軸方向に変位する。一般的に、レセプタクルとピストンロッドの間で挟まれたスプリングエレメントは、ピストンロッドとピストンの相互変位を補償する許容誤差を可能にする。薬物送達デバイスのハウジング及びカートリッジホルダの個々の相互変位を、また、可能にするであろう。それらの相対的位置及び距離に関係なく、レセプタクル及びピストンロッドは、少なくとも一つの半径方向に伸びるスパイクエレメントを用いて、位置に相互にロックされる。相互にインターロックされる目的のために、前記のスパイクエレメント又はその対部分、例えば、レセプタクルの曲げることのできる側壁部分は、半径方向に変位し、及び/又は、旋回し、ここで、そのような半径方向に向いた変位は、一般的には、摺動リングの軸方向に、及び近位方向に向いた変位により支持される。

20

【0039】

本明細書で使用する用語「薬剤」又は「医薬品」は、少なくとも一つの薬学的に活性な化合物を含む医薬製剤を意味し、

ここで一実施態様において、薬学的に活性な化合物は、最大で1500 Daまでの分子量を有し、及び/又は、ペプチド、蛋白質、多糖類、ワクチン、DNA、RNA、抗体、酵素、抗体、ホルモン又はオリゴヌクレオチド、若しくは上記の薬学的に活性な化合物の混合物であり、

30

ここで、更なる実施態様において、薬学的に活性な化合物は、糖尿病、又は糖尿病性網膜症などの糖尿病関連の合併症、深部静脈又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、癌、黄斑変性症、炎症、枯草熱、アテローム性動脈硬化症、及び/又は、関節リウマチの処置、及び/又は、予防に有用であり、

ここで、更なる実施態様において、薬学的に活性な化合物は、糖尿病、又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、及び/又は、予防のための、少なくとも一つのペプチドを含み、

ここで、更なる実施態様において、薬学的に活性な化合物は、少なくとも一つのヒトインスリン又はヒトインスリン類似体若しくは誘導体、グルカゴン様ペプチド(GLP-1)、又はその類似体若しくは誘導体、又はエキセジン-3又はエキセジン-4、若しくはエキセジン-3又はエキセジン-4の類似体若しくは誘導体を含む。

40

【0040】

インスリン類似体は、例えば、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; ヒトインスリンであり、ここで、B28位におけるプロリンは、Asp、Lys、Leu、Val又はAlaで代替され、そして、B29位において、Lysは、Proで代替されてもよく; Ala(B26)ヒトインスリン; Des(B28-B30)ヒトインスリン; Des(

50

B 2 7) ヒトインスリン、及び D e s (B 3 0) ヒトインスリンである。

【 0 0 4 1 】

インスリン誘導体は、例えば、B 2 9 - N - ミリストイル - d e s (B 3 0) ヒトインスリン；B 2 9 - N - パルミトイル - d e s (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 L y s B 2 8 P r o B 2 9 ヒトインスリン；B 2 8 - N - パルミトイル - L y s B 2 8 P r o B 2 9 ヒトインスリン；B 3 0 - N - ミリストイル - T h r B 2 9 L y s B 3 0 ヒトインスリン；B 3 0 - N - パルミトイル - T h r B 2 9 L y s 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) - d e s (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) - d e s (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) - d e s (B 3 0) ヒトインスリン、及び 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。

10

【 0 0 4 2 】

エキセンジン - 4 は、例えば、エキセンジン - 4 (1 - 3 9)、H - H i s - G l y - G l u - G l y - T h r - P h e - T h r - S e r - A s p - L e u - S e r - L y s - G l n - M e t - G l u - G l u - G l u - A l a - V a l - A r g - L e u - P h e - I l e - G l u - T r p - L e u - L y s - A s n - G l y - G l y - P r o - S e r - S e r - G l y - A l a - P r o - P r o - P r o - S e r - N H ₂ 配列のペプチドを意味する。

20

【 0 0 4 3 】

エキセンジン - 4 誘導体は、例えば、以下の化合物リスト：

H - (L y s) 4 - 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) - N H ₂ ；

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) - N H ₂ ；

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 - 4 (1 - 3 9) ；

30

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) ；又は

d e s P r o 3 6 [A s p 2 8] エキセンジン - 4 (1 - 3 9) ；

40

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)

；

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) ；

50

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

ここで、基 - Lys6 - NH₂は、エキセンジン - 4誘導体のC - 末端と結合してもよく
;

【0044】

又は以下の配列のエキセンジン - 4誘導体:

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

desAsp28,Pro36,Pro37,Pro38エキセンジン - 4(1-39)
)- NH₂;

10

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;

20

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;

30

H - (Lys)6 - desPro36,Pro37,Pro38[Trp(O2)2
5,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,Asp28,Pro36,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;

40

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

H - Lys6 - desPro36[Met(O)14,Trp(O2)25,Asp
28]エキセンジン - 4(1-39) - Lys6 - NH₂;

50

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 ;

又は前述のいずれか1つのエキセンジン - 4 誘導体の薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物 ;

から選択される。

【 0 0 4 5 】

ホルモンは、例えば、ゴナドトロピン（ホリトロピン、ルトロピン、コリオンゴナドトロピン、メノトロピン）、ソマトロパイン（ソマトロピン）、デスモプレッシン、テルリプレッシン、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Rote Liste、2008年版、50章に表示されている脳下垂体ホルモン又は視床下部ホルモン又は規制活性ペプチド及びそれらの拮抗剤である。

【 0 0 4 6 】

多糖類としては、例えば、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、又は超低分子量ヘパリン、若しくはその誘導体、又はスルホン化された、例えば、上記多糖類のポリスルホン化形体、及び/又は、薬学的に許容可能なその塩がある。ポリスルホン化低分子量ヘパリンの薬学的に許容可能な塩の例としては、エノキサパリンナトリウム塩がある。

【 0 0 4 7 】

薬学的に許容可能な塩は、例えば、酸付加塩、及び塩基塩がある。酸付加塩としては、例えば、H C l 又は H B r 塩がある。塩基塩は、例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属、例えば、N a ⁺、又は、K ⁺、又は、C a ²⁺から選択されるカチオン、又は、アンモニウムイオン N ⁺ (R 1) (R 2) (R 3) (R 4) を有する塩であり、ここで、R 1 ~ R 4 は互いに独立に、水素；場合により置換される C 1 ~ C 6 アルキル基；場合により置換される C 2 ~ C 6 アルケニル基；場合により置換される C 6 ~ C 1 0 アリール基、又は場合により置換される C 6 ~ C 1 0 ヘテロアリール基を意味する。薬学的に許容される塩の別の例は、“Remington's Pharmaceutical Sciences” 17編、Alfonso R.Gennaro (編集) , Mark Publishing社, Easton, Pa., U.S.A., 1985 及び Encyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載されている。

【 0 0 4 8 】

薬学的に許容可能な溶媒和物としては、例えば、水和物がある。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 4 9 】

様々な改造体及び変形体は、本発明の精神及び範囲から離れることなく、本発明に対して実施できることは当業者には明白であろう。更に、添付の請求項において使用されるいかなる参照記号も、本発明の範囲を制限するものとして解釈すべきではないことは、留意すべきである。

【 0 0 5 0 】

制限なく、本発明は好ましい実施態様及び図面の参照により、以下の通り詳細に説明さ

10

20

30

40

50

れる：

【図面の簡単な説明】

【 0 0 5 1 】

【図 1】本発明に基づく駆動機構の透視断面図を示す。

【図 2】分解図における図 1 に基づく駆動機構を示す。

【図 3】拡大図における図 1 及び 2 に基づくレセプタクル及びピストンロッドの相互インターロックを示す。

【図 4】本発明の第二の実施態様の透視断面図を示す。

【図 5】分解図における図 4 に基づく駆動機構を示す。

【図 6】拡大図における図 4 及び 5 に基づくピストンロッド及びレセプタクルの相互のインターロックの概略図を示す。

10

【 0 0 5 2 】

図 1 ～ 3 において、本発明の薬物送達デバイス 1 0 の駆動機構 1 6 の第一の実施態様が図示される。ペン形注射器タイプの薬物送達デバイスは、その遠位端部分でカートリッジホルダ 1 2 を、そしてその近位端部分でハウジング 1 2 を含む。カートリッジホルダ 1 2 は、図 1 で示す通りカートリッジホルダ 1 2 の内部に位置する使い捨ての、又は代替可能なカートリッジ 1 8 を受け入れる。図 1 及び 2 において、その近位端の右手側で、カートリッジ 1 8 は、軸方向に摺動可能に配置されたピストン 2 0 を有し、それは、駆動したピストンロッド 2 2 の遠位方向に向いた動きの影響下で、カートリッジ 1 8 内に含まれる医薬品の事前に定義された量を放出し又はパージする目的で、遠位方向に段階的に動く。

20

【 0 0 5 3 】

カートリッジホルダ 1 2 及びハウジング部品 1 4 は、交互に配置され、ここで、カートリッジホルダ又はハウジングの段階的に下がっていく首部分は、対応するハウジングのレセプタクル又はカートリッジホルダにそれぞれ受け入れられる。

【 0 0 5 4 】

許容誤差及びクリアランスを補償する調整アセンブリ 3 0 は、ピストンロッド 2 2 及びピストン 2 0 の少なくとも一方向性の係合を提供する。図 3 で詳細に図示する通り、ピストンロッド 2 2 は、対応するレセプタクル 3 6 により受け入れられるその遠位端で段階的に下がっていく首部分を含む。事前に組立てられた構成において、レセプタクル 3 6 は、ピストンロッド 2 2 の遠位端部分に摺動可能に取り付けられる。図 2 で示す通り、レセプタクル 3 6 は、更に、軸方向のスリットにより分離された多くの曲げることのできる側壁部分 4 0 を含む。このようにして、レセプタクル 3 6 の側壁は、ピストンロッド 2 2 の遠位端部分の外周上に配置された半径方向の外側に向いているスパイクエレメント 3 4 を受け入れるために、近位方向において半径方向に拡大可能である。

30

【 0 0 5 5 】

ピストンロッド 2 2 の遠位端部分及びレセプタクル 3 6 の内部底面は、圧縮スプリングエレメント 3 2 により相互に付勢される。このようにして、レセプタクル 3 6 は軸方向に調整し、そして最終組立方法の過程において芯合わせすることが可能である。円筒状のレセプタクル 3 6 及びその半径方向の外側に曲げることのできる側壁部分 4 0 は、固定リング 3 8 により包含され、それはレセプタクル 3 6 の外周上に摺動可能に配置される。

40

【 0 0 5 6 】

最終組立方法の過程において、レセプタクル 3 6 及びピストン 2 0 の端面を受け入れるスラストの隣接位置に到達し、それは、例えば、スプリングエレメント 3 2 の個々の圧縮で達成されるが、固定リング 3 8 は近位方向に動き、それにより、側壁部分 4 0 が、ピストンロッド 2 2 の半径方向の外側に突起したスパイクエレメント 3 4 により穿孔されるように、レセプタクル 3 6 の曲げることのできる側壁部分 3 6 を半径方向の内側に力をかける。図 3 で示すその最終組立位置における固定リング 3 8 は、スパイクエレメント 3 4 と半径方向において実質的に重なり、それにより、レセプタクル 3 6 とピストンロッド 2 2 の無意識な係合の解除を阻止する。

【 0 0 5 7 】

50

図 2 及び 3 で更に図示する通り、スパイク付きのリング 3 4 は、ピストンロッド 2 2 の環状の溝 2 4 に配置される。このようにして、信頼性があり、組立が容易なスパイク付きのリング 3 4 及びピストンロッド 2 2 の締結が実施できる。

【 0 0 5 8 】

図 4 ~ 6 において、発明の更なる実施態様が図示される。また、この薬物送達デバイス 5 0 は、許容誤差を補償するため調整アセンブリ 6 8 を特徴付ける駆動機構 6 6 を含む。図 1 ~ 3 に基づく実施態様と比較して、半径方向に伸びるスパイクエレメント 5 6 は、レセプタクル 5 4 の曲げることのできる側壁部分 6 0 の自由端部分に配置される。また、ここで、ピストンロッド 5 2 の遠位方向に段付きで下がっていく首部分は、レセプタクル 5 4 に摺動可能に受け入れられる。更にその上、レセプタクル 5 4 の底部分及びピストンロッド 5 2 の遠位端面は、スプリングエレメント 6 2 により付勢される。

10

【 0 0 5 9 】

図 6 において、曲げることのできる側壁部分 6 0 及び固定リング 5 8 の中間位置が図示される。ピストンロッド 5 2 に向かう近位方向において固定リング 5 8 を移動させることにより、側壁部分 6 0 は、更に、半径方向の内側に曲げられ、その結果、半径方向の内側に突起するスパイクエレメント 5 6 により、ピストンロッド 5 2 の更なる貫通を導く。固定リング 5 8 を反対方向、従って、遠位方向に移動させることにより、レセプタクル 5 4 の種々の側壁部分 6 0 が半径方向に拡幅し、そしてその結果、ピストンロッド 5 2 を解放し得る。

【 0 0 6 0 】

20

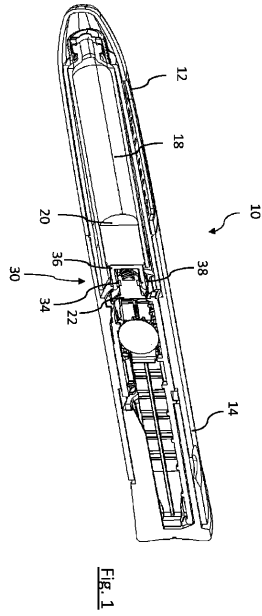
参照番号リスト：

- 1 0 : 薬物送達デバイス；
- 1 2 : カートリッジホルダ；
- 1 4 : ハウジング；
- 1 6 : 駆動機構；
- 1 8 : カートリッジ；
- 2 0 : ピストン；
- 2 2 : ピストンロッド；
- 2 4 : 環状の溝；
- 3 0 : 調整アセンブリ；
- 3 2 : スプリングエレメント；
- 3 4 : スパイク付きのリング；
- 3 6 : レセプタクル；
- 3 8 : 固定リング；
- 4 0 : 壁部分；
- 5 0 : 薬物送達デバイス；
- 5 2 : ピストンロッド；
- 5 4 : レセプタクル；
- 5 6 : スパイク；
- 5 8 : 固定リング；
- 6 0 : 壁部分；
- 6 2 : スプリングエレメント；
- 6 6 : 駆動機構；
- 6 8 : 調整アセンブリ；

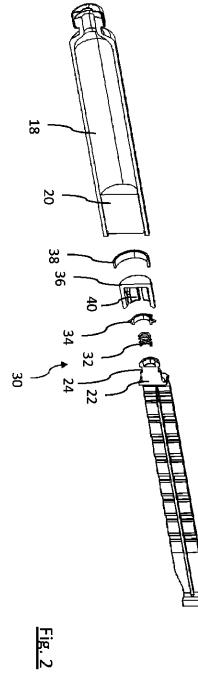
30

40

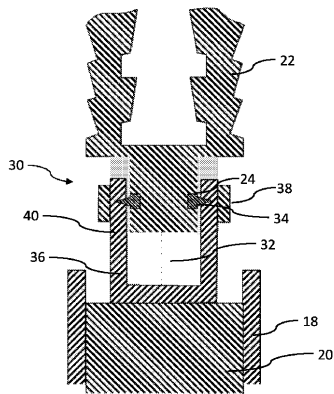
【図 1】



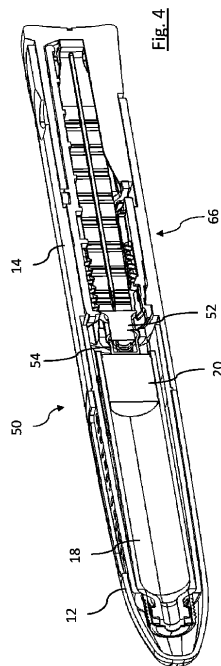
【図 2】



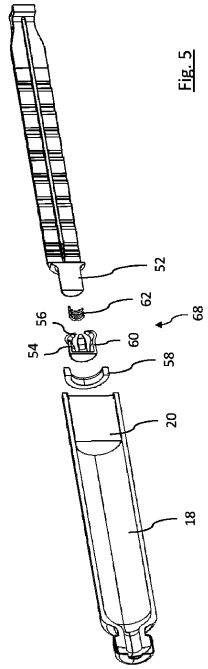
【図 3】



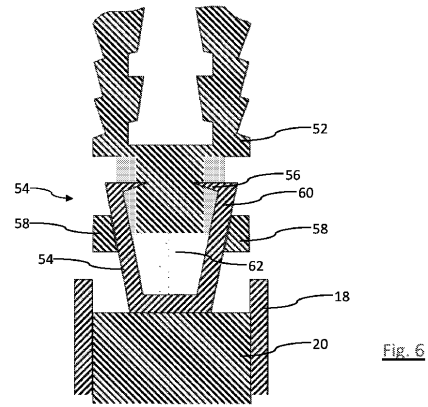
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

- (72)発明者 ミヒャエル・ヘルマー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 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 クラウディア・マーティアス
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 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 ペーター・ノバー
ドイツ連邦共和国 5 4 5 9 7 ロンマースハイム・ハウプトシュトラッセ 4 9
- (72)発明者 レーツァ・シャーバツファー
ドイツ連邦共和国 6 5 1 8 3 ヴィースバーデン・シャクトシュトラッセ 2
- (72)発明者 ベンヤミン・シェーファー
ドイツ連邦共和国 3 5 6 4 9 ピーショフフェン・オルツシュトラッセ 7
- (72)発明者 レーオ・ツァイメッツ
ドイツ連邦共和国 6 4 5 7 2 ピュッテルボルン・アムセルヴェーク 4

審査官 上田 真誠

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 9 5 3 3 2 (W O , A 1)
米国特許第 0 6 1 9 6 9 9 9 (U S , B 1)
米国特許第 0 2 8 9 5 4 7 4 (U S , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 M 5 / 3 1 5
A 6 1 M 5 / 2 4