

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6050331号
(P6050331)

(45) 発行日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(24) 登録日 平成28年12月2日(2016.12.2)

(51) Int.Cl.

F 1

A61M 5/24 (2006.01)

A61M 5/24 500

A61M 5/168 (2006.01)

A61M 5/24 530

A61M 5/172 (2006.01)

A61M 5/168 514Z

A61M 5/172

請求項の数 14 (全 25 頁)

(21) 出願番号 特願2014-511881 (P2014-511881)
 (86) (22) 出願日 平成24年5月24日 (2012.5.24)
 (65) 公表番号 特表2014-516702 (P2014-516702A)
 (43) 公表日 平成26年7月17日 (2014.7.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2012/059752
 (87) 國際公開番号 WO2012/160160
 (87) 國際公開日 平成24年11月29日 (2012.11.29)
 審査請求日 平成27年5月14日 (2015.5.14)
 (31) 優先権主張番号 11167534.4
 (32) 優先日 平成23年5月25日 (2011.5.25)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 397056695
 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
 テル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国デー-65929 フラン
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
 ュトラーゼ50
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】投薬インターフェース・センサを有する薬剤送達デバイスおよびこのデバイスを制御する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 1つまたはそれ以上の薬作用物質の投与のための薬剤送達デバイスであって、
 - 薬剤カートリッジを保持するための薬剤カートリッジ保持器と、
 - カートリッジ内に含まれる薬剤の退出経路を提供する投薬インターフェースを取り付けるための取付け部と、
 - 投薬インターフェースが取付け部に取り付けられているかどうかを示す出力を提供するように構成されたインターフェース・センサと、
 - 薬剤カートリッジの栓を駆動するためのピストン・ロッド、およびそのピストン・ロッドを栓に前進させるためのドライブ・トレインと、
 - インターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが取付け部上にないことを示したとき、ピストン・ロッドを栓の方へ前進させるように、およびインターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取付け部上にあることを示したとき、ピストン・ロッドの前進を不可にするように、ドライブ・トレインを制御するように構成されたコントローラと
 を備え、
 - コントローラが、ドライブ・トレインの失速を感じるように動作可能であり、
 - ピストン・ロッドと栓との接触でドライブ・トレインの失速が生じ、
 - コントローラが、ドライブ・トレインの失速を感じたときドライブ・トレインを停止するようにさらに構成される、上記デバイス。

10

20

【請求項 2】

コントローラは、ピストン・ロッドの前進中インターフェース・センサの出力信号を監視するように、およびその前進中に、インターフェース・センサが投薬インターフェースの少なくとも部分的な取付けを示した場合、ピストン・ロッドの前進を不可にするように動作可能である、請求項 1 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 3】

ドライブ・トレインに関連付けられ、コントローラに出力を提供するためのエンコーダを備え、エンコーダ出力に依存して失速が感知される、請求項 1 または 2 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 4】

コントローラは、エンコーダ出力を監視することによって栓の位置を決定するように動作可能である、請求項 3 に記載の薬剤送達デバイス。

10

【請求項 5】

各々が薬剤カートリッジを保持するための第 1 の薬剤カートリッジ保持器と第 2 の薬剤カートリッジ保持器とを備える、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 6】

投薬インターフェースは、第 1 の薬剤カートリッジ保持器および第 2 の薬剤カートリッジ保持器からデバイスの出口への流体連通を提供する、請求項 5 に記載の薬剤送達デバイス。

20

【請求項 7】

コントローラは、カートリッジの入れ替えに続いてピストン・ロッドを前進させるように動作可能である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 8】

デバイスは手持ち式である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 9】

デバイスはペン型注射デバイスである、請求項 8 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 10】

インターフェース・センサは、投薬インターフェースの部分的もしくは完全な取外し、または投薬インターフェースの部分的もしくは完全な取付けを検出するための第 1 の検出器と第 2 の検出器とを備える、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス。

30

【請求項 11】

投薬インターフェースが取付け部に部分的に取り付けられたときに第 1 の検出器が起動され、投薬インターフェースが取付け部に完全に取り付けられたときに第 2 の検出器が起動される、請求項 10 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 12】

投薬インターフェースが部分的に取り外されたときに第 2 の検出器が停止状態にされ、投薬インターフェースが取付け部から完全に取り外されるときに第 1 の検出器が停止状態にされる、請求項 11 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 13】

薬剤カートリッジを保持するための薬剤カートリッジ保持器と、カートリッジ内に含まれる薬剤の退出経路を提供する投薬インターフェースを取り付けるための取付け部と、投薬インターフェースが取付け部に取り付けられているかどうかを示す出力を提供するよう構成されたインターフェース・センサと、薬剤カートリッジの栓を駆動するためのピストン・ロッドと、そのピストン・ロッドを栓に前進させるためのドライブ・トレインと、デバイスの動作を制御するように構成されたコントローラとを備え、コントローラがドライブ・トレインの失速を感知するように動作可能であり、ピストン・ロッドと栓との接触でドライブ・トレインの失速が生じる、薬剤送達デバイスを制御するための方法であって、

40

インターフェース・センサの出力を感知する工程と、投薬インターフェースが取付け部

50

に少なくとも部分的に取り付けられているか否かを、感知された出力が示すかどうか判定する工程と、感知された出力が、投薬インターフェースが取り付けられていないことを示すときに、ピストン・ロッドを前進させる工程と、インターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取り付けられていることを示したときに、ピストン・ロッドの前進を停止または不可にする工程と、ドライブ・トレインの失速が感知されたときにドライブ・トレインを停止する工程とを含む、上記方法。

【請求項 1 4】

ドライブ・トレイン内に設けられたエンコーダ出力を感知することによって失速を感知する工程を含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、1つまたはそれ以上の薬作用物質 (drug agent) を患者に投与するための、限定するものではないが特に薬作用物質 (複数可) の自己投与のための、薬剤送達デバイス、およびこのデバイスを制御する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

特定の疾患状態は、1つまたはそれ以上の異なる薬剤を使用する治療を必要とする。いくつかの薬物化合物は、最適な治療用量を送達するために、互いとの特定の関係で送達される必要がある。本特許出願は、単一薬剤デバイスに適用可能であるが、併用療法が望ましい、しかしそれだけに限らないが安定性、治療成績の低下、および毒性などの理由で単一配合物では可能でない場合に有益である。

20

【0 0 0 3】

たとえば、場合によっては、糖尿病患者を、GLP-1 または GLP-1 類似物などのグルカゴン様ペプチド - 1 (第 2 の薬物または副薬剤とも呼ばれることがある) と共に、長時間作用型インスリン (第 1 の薬剤または主薬剤とも呼ばれることがある) で治療することが有益なことがある。

【0 0 0 4】

したがって、使用者が実行するのが簡単で薬物送達デバイスの複雑な物理的な操作を伴わない単回の注射または送達工程で1つまたはそれ以上の薬剤を送達するためのデバイスを提供することが求められている。併用療法デバイスの場合、提案する薬物送達デバイスは、2つ以上の活性薬作用物質に対する別個の貯蔵容器またはカートリッジ保持器を設ける。その場合、これらの活性薬作用物質のみが、単一の送達手順の間に患者に併用および / または送達される。これらの活性薬品は、組み合わされた用量で一緒に投与してもよいし、あるいは、これらの活性薬品は順次相次いで組み合わせてもよい。

30

【0 0 0 5】

薬物送達デバイスはまた、薬剤の量を変える機会を考慮に入れる。たとえば、1つの流体の量は、注射デバイスの特性を変更する (たとえば、使用者変更可能な用量を設定すること、またはデバイスの「固定」用量を変更すること) ことによって変えることができる。第 2 の薬剤の量は、さまざまな副薬含有パッケージを製造し、それぞれの変種が異なる体積および / または濃度の第 2 の活性薬品を含むことによって、変更することができる。

40

【0 0 0 6】

薬物送達デバイスは、単一の投薬インターフェースを有することができる。このインターフェースは、単一薬剤デバイスの場合はリザーバと、または併用療法デバイスの場合は1次リザーバおよび少なくとも1つの薬作用物質を含む薬剤の2次リザーバと流体連通するように構成することができる。薬物投薬インターフェースは、2つ以上の薬剤がシステムを出て患者に送達可能である種の出口とすることができます。

【0 0 0 7】

上述のタイプの医療デバイスの実際の使用に際して、これらの医療デバイスが単回の薬剤送達を意図したものであろうと複数回の薬剤送達を意図したものであろうと、薬剤 (複

50

数可)が使い尽くされると通常はカートリッジである薬物を含むリザーバを取り替えることが必要である。薬剤カートリッジの取り替え後、デバイスは、新しい薬剤カートリッジの栓の方へピストン・ロッドを前進させることによって、使用の準備をすることができる。

【0008】

知られている薬剤送達デバイスは、新しく挿入された薬剤カートリッジの栓の方へピストン・ロッドを前進させるための駆動機構を有する。ピストン・ロッドと栓の接触が確立されると、デバイスは、投薬されるべき薬剤の量すなわち用量に対応する量、すなわち設定された用量だけ栓を前進させることによって、薬剤を投薬する準備が整っている。知られているデバイスでは、カートリッジ交換に続くピストン・ロッドと栓の初期接触は、力フィードバック・システムを介して検出される。このシステムでは、栓との接触は、ピストン・ロッドが栓と接触するとき駆動機構によって印加される力の変化によって感知される。10

【0009】

複雑な感知システムは、前進しているピストンがいつ栓と接触したか検出することを要求されるが、接点を越えての前進を停止するのに十分なほど応答性および感度が高く、そうでない場合、デバイスが装填されるかまたは第1の用量が設定される前に栓を前進させるおよびデバイスから薬剤を吐出するという危険があるので、力フィードバック・システムに伴う問題点が生じる。この理由は、デバイスの内部部材間の抵抗が、薬剤カートリッジの栓によって提供される抵抗と同等の程度であるからである。さらに、このようなシステムは、カートリッジ内の薬剤の温度、粘度を考慮に入れる必要がある。これらが、栓の抵抗力を検出することと並んで、薬剤を吐出するのに必要とされる力に影響を及ぼすからである。20

【0010】

したがって、本発明は、薬剤カートリッジ交換後に使用するための薬剤送達デバイスを製造するためのより単純で信頼性の高いシステムを考案するという技術上の問題に直面する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、使用者の操作を簡単にすることによって上述の問題点を軽減することである。さらなる目的は、カートリッジの取り替え後に栓を検出するためのより単純で信頼性の高いシステムを提供することである。30

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の第1の態様によれば、1つまたはそれ以上の薬作用物質の投与のための薬剤送達デバイスであって、薬剤カートリッジを保持するための薬剤カートリッジ保持器と、デバイスからの流体連通を促進するための投薬インターフェースを取り付けるための取付け部と、投薬インターフェースが取付け部に取り付けられているかどうかを示す出力を提供するように構成されたインターフェース・センサと、薬剤カートリッジの栓を駆動するためのピストン・ロッド、およびそのピストン・ロッドを栓に前進させるためのドライブ・トレインと、インターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが取付け部上にないことを示したとき、ピストン・ロッドを栓の方へ前進させるように、および、インターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取付け部上にあることを示したとき、ピストン・ロッドの前進を不可にするように、ドライブ・トレインを制御するように構成されたコントローラとを備えるデバイスが提供される。40

【0013】

本発明の一実施形態では、コントローラは、ドライブ・トレインの失速を感じるように動作可能であることができ、このドライブ・トレインの失速は、ピストン・ロッドと栓が接触すると生じる。栓の位置は、モータに関連付けられたエンコーダのエンコーダ出力50

の監視によって、コントローラにより決定されることがある。栓との接点へのピストン・ロッドの前進は、カートリッジ交換に続いて実行される動作とすることができる。コントローラは、栓を検出するまたは栓との接触で駆動を停止するようにプログラムされる。

【0014】

本発明の実施形態は、場合によりペン型の、手持ち式注射剤で実施することができる。

【0015】

本発明の第2の態様によれば、1つまたはそれ以上の薬作用物質の投与のための薬剤送達デバイスであって、インターフェース・センサが、投薬インターフェースがデバイスに取り付けられていないことを示すとき、ピストン・ロッドを薬剤リザーバの栓の方へ前進させるように、および、センサが、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取り付けられていることを示すとき、ピストン・ロッドの前進を不可にするように、ドライブ・トレインを制御するためのコントローラを備える薬剤送達デバイスが提供される。
10

【0016】

本発明のさらなる態様によれば、薬剤カートリッジを保持するための薬剤カートリッジ保持器と、デバイスからの流体連通を促進するための投薬インターフェースを取り付けるための取付け部と、投薬インターフェースが取付け部に取り付けられているかどうかを示す出力を提供するように構成されたインターフェース・センサと、薬剤カートリッジの栓を駆動するためのピストン・ロッドと、そのピストン・ロッドを栓に前進させるためのドライブ・トレインと、デバイスの動作を制御するように構成されたコントローラとを備える薬剤送達デバイスを制御する方法であって：インターフェース・センサの出力を感知する工程と；投薬インターフェースが取付け部に少なくとも部分的に取り付けられているかどうかを、感知された出力が示すかどうか判定する工程と；感知された出力が、投薬インターフェースが取り付けられていないことを示すときに、ピストン・ロッドを前進させる工程と；インターフェース・センサの出力が、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取り付けられていることを示すときに、ピストン・ロッドの前進を停止または不可能にする工程とを含む方法が提供される。
20

【0017】

好ましい一実施形態では、この方法は、栓を検出する工程を含むことができ、栓は、カートリッジ内部の任意の位置にあってよい、すなわち、カートリッジは満たされてもよいし、一部満たされてもよい。栓の位置は、ドライブ・トレインのモータに関連付けられたエンコーダによって検出することができる。栓の検出は、ドライブ・トレインまたはモータの失速を感知することによって実行することができる。デバイスからの薬剤の退出経路がないので、ピストン・ロッドが栓に圧力を及ぼし、これがモータの失速につながる。失速はエンコーダ出力によって感知することができ、これに続いて駆動を中断することができ、または駆動によってピストン・ロッドを短い距離だけ引っ込めて、栓にかかる圧力を軽減してもよい。このようにして、ピストン・ロッドおよび駆動機構は、より大きな力を栓に及ぼして栓を検出することが可能であり、したがって、従来技術による複雑な力フィードバック方法に依拠しない。同様に、またはあるいは、これは、特にドライブ・トレイン内の抵抗力が所定の値を超えるとき、この抵抗力を感知することによって実行することができる。この値は、モータの失速に相当することができる。
30

【0018】

インターフェース・センサは、少なくとも、デバイスからの投薬インターフェースの部分的な取付けもしくは取外しまたは完全な取付けもしくは取外しを検出するように構成することができる。インターフェース・センサは第1の検出器と第2の検出器とを備えることができ、その第1の検出器は、投薬インターフェースが取付け部に部分的に取り付けられたときに起動され、その第2の検出器は、投薬インターフェースが取付け部に完全に取り付けられるときに起動される。逆に、投薬インターフェースが部分的に取り外されるときに第2の検出器が停止状態 (deactivate) にされ、投薬インターフェースが取付け部から完全に取り外されるときに第1の検出器が停止状態にされる。好ましい一実施形態では、コントローラは、投薬インターフェースが部分的または完全に取り付けられ
40

たとき、すなわち第1の検出器および第2の検出器のどちらかまたは両方の起動時に、ピストン・ロッドの前進を不可にする。前進は、投薬インターフェースが少なくとも部分的に取り外されているとき、好ましくは完全に取り外されているときに、開始または再開することができる。投薬インターフェースの完全な取外しを示す第1の検出器の停止状態は、デバイスからの薬剤の退出経路がないことを確実に示す。

【0019】

このデバイスおよび栓を検出する方法は、従来技術による方法より信頼性が高い。その理由は、より大きな圧力または抵抗力を使用して栓の検出を示すことができるからである。

【0020】

本発明の実施形態は、デバイス・コントローラのソフトウェアにプログラミングできるカートリッジの入れ替え (change) または取り替えサイクルを構成するために、単一療法デバイスまたは併用療法デバイスにおいて利用することができる。実施形態は、栓が検出されるとき、より確実に検出することができる。また、デバイスを装填するためのその後の工程および装填または栓の検出中の薬剤の不注意による投薬の危険が減少する。

【0021】

前述のように、本発明の実施形態は、リザーバまたはカートリッジ内に貯蔵された単一薬剤を有する単一療法デバイスに適用可能である。しかし、本発明の実施形態は、複数の薬作用物質リザーバまたはカートリッジを収容できる併用療法デバイスにも適用可能であり、このデバイスは、2つの薬作用物質を含む薬剤リザーバまたはカートリッジを保つための第1の保持器と第2の保持器とを含むことができ、この2つの薬作用物質は同じであってもよいし、互いと異なってもよい。薬剤リザーバまたはカートリッジは、単独の薬剤（単一の薬物化合物）を含むことも、あらかじめ混合された薬剤（一緒に調製された複数の薬物化合物）を含むこともできる。第1の保持器と第2の保持器とを有するデバイスのための投薬インターフェースは、第1の保持器および第2の保持器から一体的出口への流体連通を提供するための分岐 (bifurcated) コンジットを備えることができる。ニードル・ハブは、この一体的出口に取外し可能に取り付けることができる。第1の保持器および第2の保持器のうちの各保持器は、関連付けられた位置センサおよびカートリッジ・センサを有することができ、したがって、デバイスのカートリッジ入れ替えサイクルは各保持器に関して別々に実施することができる。

【0022】

薬剤は、同じであってもよいし、互いと異なってもよい。デバイスは、使用者が1つまたはそれ以上の薬作用物質の適切な用量を設定するための用量設定機構を有することができる。保持器、または併用療法デバイスの場合には各保持器は、その保持器に関連付けられた、患者への薬作用物質（複数可）の自動送達または手動送達のためのドライブ・トレンインを有することができる。このドライブ・トレンインおよびピストン・ロッドは、デバイスの装填動作または用量動作中に薬剤カートリッジの栓を駆動するように動作可能である。保持器とドアは連結されてもよいし、デバイスの一体的な構成要素として一体的に形成されてもよい。保持器は、コントローラの制御下で掛止位置と非掛け位置の間で可動なラッチによって閉位置に固定される。保持器および／またはドアは、コントローラによるラッチの解除時に、使用者にとってアクセス可能な、その中に保持された薬剤カートリッジを示すなどのために、保持器ドアが開くように、ばね仕掛けとすることができます。

【0023】

本発明を実施するデバイスは、ボタンなどの入力手段ならびにデジタル・ディスプレイまたは音響ユニットなどの出力手段を有する制御パネルを備える制御パネルを含むことができる。この入力手段は、用量機能、装填機能などのための入力を使用者から受け取るよう構成することができ、出力手段は、情報、許容可能な／許可されない機能、プロンプトまたはガイダンスを使用者に示すように構成することができる。デジタル・ディスプレイは、カートリッジ保持器が開いているかどうか、および何のタイプの薬剤で充填されたどの薬剤リザーバを、開いたカートリッジ保持器に挿入しなければならないかを示すよう

10

20

30

40

50

に構成することができる。同様に、デジタル・ディスプレイおよび音響ユニットは、薬剤リザーバがそれぞれのカートリッジ保持器に適切に挿入されていないかどうかを示すように構成することができる。出力手段は、薬剤リザーバの充填レベルに関する情報を示すようにさらに構成することができる。

【0024】

コントローラは電子制御ユニットを含むことができ、この電子制御ユニットは、少なくとも、センサ・ユニットから信号を受け取るように構成された評価ユニットを備えることができる。この構成では、センサ・ユニットは、薬剤またはカートリッジ保持器の位置および／またはデバイス内で薬剤リザーバもしくはカートリッジを保持するために設けられたロッキング・デバイスのロッキング状況に依存して信号を評価ユニットに送るように構成された電子センサまたは電気機械センサとすることができます。薬剤リザーバの適切な挿入に依存して信号を評価ユニットに送るように構成されたセンサ・ユニットも存在することがある。薬剤リザーバの充填レベルに依存して信号を評価ユニットに送るように構成されたセンサ・ユニットがさらに存在することがある。センサ・ユニットと評価ユニットは1つの構成要素であってもよい。

10

【0025】

カートリッジ交換サイクルは、投薬インターフェース（すなわちカートリッジ・ハブ）をデバイスから分離したまたは取り外したときに始めることができ、コントローラは、カートリッジの入れ替えサイクルを開始することによってインターフェース・センサにより生成される信号に応答する。これは、1つまたはそれ以上のカートリッジ・ドア・ボタン（すなわち保持器ごとに1つ）を起動する工程を含み、カートリッジ・ドア・ボタンは、保持器ドアを開くためにデバイス上に設けることができる。カートリッジ・ドア・ボタンが使用者によって押されると、ドライブ・トレインが「ホーム」終了位置まで巻き戻って停止する。この巻き戻しによって、ピストン・ロッドが、保持器によって保持される薬剤カートリッジから引っ込められる。ピストン・ロッドは、カートリッジの近位端のない位置に引っ込められる。ピストン・ロッドの巻き戻しは継続し、したがって、その行程は近位端を越えてラッチを解除する。これによって、保持器ドアはばね装着のアクション下で開くことができる。保持器ドアの開扉状態を検出するためのセンサが設けられる。終了位置、すなわち完全に引っ込められる位置はピストン・ロッドによって到達され、これはコントローラによって感知される。これに応答して、コントローラは、薬剤カートリッジの装着後に保持器ドアが閉鎖されたときに保持器のロッキングを可能にする位置にラッチを移動させるのに十分な距離だけドライブ・トレインを前進させる。このセンサは、保持器センサによって提供されることができる。

20

【0026】

本発明の好ましい一実施形態は、保持器が閉鎖されていることを位置センサが示し、保持器が薬剤カートリッジを保持していることをカートリッジ・センサが示すデバイスにおいて用いることができる。このような実施形態では、ドライブ・トレインは、ドライブ・トレインが失速するまでピストン・ロッドを薬剤カートリッジの栓の方へ前進させる。ドライブ・トレインの失速時に、コントローラは、場合により、薬剤カートリッジにかかる圧力を低下させるために、ピストン・ロッドの小さな巻き戻し、すなわち「後退」を実施することができる。使用者にデバイスの動作ステータスを知らせるプロンプトが、コントローラによってディスプレイ上に表示される。このプロンプトは、その適切な装着およびピストン・ロッドとカートリッジの栓の間の接触を示す「カートリッジO.K.」を含むことができる。このプロンプトは、「カートリッジ・ハブを嵌着する(fit)」などの投薬インターフェースを取り付けるようにプロンプトを表示することができる。2つのカートリッジ保持器を有する併用療法デバイスでは、プロンプトは、他のカートリッジ入れ替え（たとえば「他のカートリッジを入れ替える」）または投薬インターフェースの取付けを選択する選択肢を使用者に提供することができる。使用者が投薬インターフェースの取付けに進んだ場合、コントローラは、投薬インターフェースから空気を除去するために強制的装填動作を実施することができる。この場合、使用者が装填するプロンプトを表示

30

40

50

することができる。

【0027】

保持器が閉鎖されていることを位置センサが示し、保持器が薬剤カートリッジを保持していないことをカートリッジ・センサが示す場合、使用者が薬剤カートリッジを挿入するプロンプト（「カートリッジを挿入する」など）がデバイス上に表示される。ディスプレイは、関連する保持器用の開扉ボタンを押すように使用者に促す指示を提示し、場合により、カートリッジが保持器に挿入されているという図または説明を提供することができる。併用療法デバイスでは、使用者は、必要に応じて薬剤カートリッジを他の保持器から取り外すという選択肢を提供されることがある。

【0028】

たとえば薬剤を使い果たしたときに、薬剤カートリッジを取り替える必要性がデジタル・ディスプレイ上に示されることがある。コントローラ・ソフトウェアは、インターフェース・ハブがデバイスに取り付けられているかどうかチェックすることができる。インターフェース・ハブがデバイスに取り付けられている場合、カートリッジ入れ替えサイクルを開始可能にするために、ディスプレイは、使用者がインターフェース・ハブを取り外すプロンプトを提示する。

【0029】

本発明のどちらかまたは両方の態様の実施形態では、位置センサは、デバイス内の、保持器ドア・ラッチとは別の場所に位置することができる。

【0030】

本発明によれば、プロセッサ上での実行時に、1つまたはそれ以上の薬作用物質の投与のための薬剤送達デバイスを制御するように動作可能であるコードであって、投薬インターフェースがデバイスに取り付けられていないことをインターフェース・センサが示すときにピストン・ロッドを薬剤リザーバの栓の方へ前進させるように、および投薬インターフェースが部分的または完全に取り付けられていることをセンサが示すときにピストン・ロッドの前進を不可にすることによって、ドライブ・トレンを制御するように動作可能なコードを含むコンピュータ・プログラムがさらに他に提供される。

【0031】

本発明によれば、コンピュータ上での実行時に、インターフェース・センサが、投薬インターフェースがデバイスに取り付けられていないことを示すとき、ピストン・ロッドを薬剤リザーバの栓の方へ前進させるようにドライブ・トレンを制御し、センサが、投薬インターフェースが少なくとも部分的にまたは完全に取り付けられていることを示すとき、ピストン・ロッドの前進を不可にすることによって、1つまたはそれ以上の薬作用物質を投与するように薬剤送達デバイスを制御する命令で符号化されたコンピュータ可読媒体がさらに他に提供される。

【0032】

薬剤送達デバイスは、注入デバイスまたは注射デバイス、たとえば手持ち式インスリン注射ペンとすることができる。本発明を実施する薬剤送達デバイスは、医療関係者によって、または患者自身によって使用されることがある。一例として、1型糖尿病および2型糖尿病は、たとえば1日1回または複数回のインスリン用量の注射によって患者自身により治療することができる。第1の保持器および第2の保持器は、互いと異なる薬作用物質、たとえば一方に速効型インスリン薬作用物質および他方に長時間作用型インスリン薬作用物質を含む薬剤リザーバまたはカートリッジを保つように構成することができる。第1の保持器および第2の保持器は、好ましくは、使用者が適切な薬作用物質を適切な保持器内に確実に配設するようにするために互いと異なるような大きさにされる。本発明の実施形態では、コントローラは、デバイスの動作を実行するように、ならびにデバイスの所定の状態および所定でない状態を識別するようにソフトウェアによってプログラムされることができる。

【0033】

本発明の種々の態様の上記ならびに他の利点は、添付の図面を適切に参照して以下の詳

10

20

30

40

50

細な説明を読めば、当業者には明らかになるであろう：

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】デバイスの端部キャップが取り外された、本発明を実施する単一薬剤カートリッジ送達デバイスの斜視図である。

【図2】二重薬剤カートリッジを有することを除いて、図1の送達デバイスの斜視図である。

【図3】1つのカートリッジ保持器が開位置にある、図2に示されるカートリッジ保持器の斜視図である。

【図4】図2に示されるデバイスなどの薬物送達デバイス上に取り付けられる投薬インターフェースおよび用量投薬器の断面図である。 10

【図5】薬剤カートリッジおよびドライブ・トレインを示す、医療デバイスの断面図である。

【図6】a～cは、デバイスへの投薬インターフェースの取付けを示すための断面図である。

【図7】医療デバイスからの投薬インターフェースの取付けまたは分離の断面図である。

【図8】本発明を実施するデバイスの動作を示す流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0035】

図1に示される薬物送達デバイスは、近位端16から遠位端15まで延びる本体14を備える。遠位端15には、取外し可能な端部キャップまたはカバー18が設けられる。この端部キャップ18と本体14の遠位端15は協働して、スナップ嵌めまたはフォーム・フィット(form fit)連結を提供し、したがって、カバー18が本体14の遠位端15上で摺動すると、キャップと本体外面20の間のこの摩擦嵌めによって、注意しないとカバーが本体から落ちるのが防止される。 20

【0036】

本体14は、マイクロプロセッサ制御ユニットと、電気機械的ドライブ・トレインと、薬剤リザーバまたはカートリッジを保持するための単一の保持器とを含む。端部キャップまたはカバー18をデバイス10から(図1に示されるように)取り外すと、投薬インターフェース201が本体14の遠位端15に取り付けられ、このインターフェースには用量投薬器(たとえば、ニードル・アセンブリ)が取り付けられている。投薬インターフェース201は、ニードル・アセンブリとデバイス内に保持される薬剤リザーバとの間の流体連通を提供する。薬物送達デバイス10は、単一のニードル・アセンブリによって薬剤の計算された用量を投与するために使用することができる。 30

【0037】

制御パネル領域60が本体14の近位端の近傍に設けられる。好ましくは、この制御パネル領域60は、組み合わされた用量を設定および注射するように使用者により操作できる複数のヒューマン・インターフェース要素に加えて、デジタル・ディスプレイ80を備える。この配置では、制御パネル領域は、第1の用量設定ボタン62と、第2の用量設定ボタン64と、記号「OK」で示される第3のボタン66とを備える。さらに、本体の最近位端に沿って、注射ボタン74も設けられている(図1の斜視図では見えない)。カートリッジ・ホルダ40は、本体14に取外し可能に取り付けることができ、単一のカートリッジ保持器(図示せず)を含んでよい。 40

【0038】

図2に示される実施形態は、同様に本体14に取外し可能に取り付けることができるカートリッジ・ホルダ40が少なくとも2つのカートリッジ保持器50および52を含むことができるることを除いて、図1の実施形態に類似した要素を有する。各保持器は、ガラス・カートリッジなどの1つの薬剤リザーバを含むように構成される。好ましくは、各カートリッジは、異なる薬剤を含む。

【0039】

さらに、カートリッジ・ホルダ40の遠位端には、図2に示される薬物送達デバイスは、ニードル・アセンブリとデバイス内に保持される薬剤リザーバとの間の流体連通を提供するための投薬インターフェース200を含む。一配置では、この投薬インターフェース200は、カートリッジ・ホルダ40の遠位端42に取外し可能に取り付けられた外側本体212を含む。図1の実施形態について言えば、同様に投薬インターフェース201の遠位端214が設けられ、好ましくはニードル・ハブ216を備える。このニードル・ハブ216は、従来のペン型注射ニードル・アセンブリなどの用量投薬器を取り外し可能に薬物送達デバイス10に取り付けることができるよう構成することができる。

【0040】

デバイスの電源を投入すると、図1および図2の実施形態のデジタル・ディスプレイ80が明るくなり、特定のデバイス情報、好ましくはカートリッジ・ホルダ40内に含まれる薬剤（複数可）に関する情報を使用者に提供する。たとえば、使用者は、図1の単一の薬剤または図2の主薬剤（薬物A）と副薬剤（薬物B）の両方に関する特定の情報を持つ。

【0041】

図3に示されるように、第1のカートリッジ保持器50、および第2のカートリッジ保持器52は、蝶番式カートリッジ保持器を備える。これらの蝶番式保持器を使用することによって、使用者は、カートリッジにアクセスすることができる。図3は、第1の蝶番式カートリッジ保持器50が開位置にある、カートリッジ・ホルダ40の斜視図を示す。図3は、第1の保持器50を開き、それにより第1のカートリッジ90へのアクセスを有することによって、使用者が第1のカートリッジ90にどのようにアクセスできるかを示す。図1のカートリッジ・ホルダ40は、図2の実施形態の保持器50または52のどちらかに類似した単一の保持器を備える。

【0042】

インターフェース200と共に使用できる用量投薬器またはニードル・アセンブリも示されており、保護用外側キャップ（図示せず）内に設けられる。図4に示される投薬インターフェース200が、カートリッジ・ホルダ40に連結されて示されている。投薬インターフェース200とカートリッジ・ホルダ40の間の軸方向取付け手段は、スナップ・ロック、スナップ嵌め、スナップ・リング、突起の付いた（keyed）スロット、およびこのような連結の組み合わせを含む、当業者に知られている任意の軸方向取付け手段とすることができる。投薬インターフェースとカートリッジ・ホルダの間のこの連結または取付けは、特定のハブが対応する薬物送達デバイスのみに確実に取付け可能であるよう30する、コネクタ、止め具、スプライン、リブ、溝、点（tip）、クリップ、および設計上の同様な特徴などの追加の特徴（図示せず）も含んでよい。このような追加の特徴は、対応しない注射デバイスへの不適切な2次カートリッジの挿入を防止する。

【0043】

図4は、ニードル・アセンブリ400も示す。これは、両頭針406とハブ401とを有する。両頭針またはカニューレ406は、ニードル・ハブ401内に固定的に取り付けられる。このニードル・ハブ401は、ニードル・ハブ401を投薬インターフェース200上にねじ込むことができるネジ付き（図示せず）内壁を備え、投薬インターフェース200は、1つの好ましい配置では、遠位ハブに沿って対応する外側ネジ山を備える。スナップ・ロック、ネジ山によって着脱されるスナップ・ロック、バヨネット・ロック、フォーム・フィット、または他の類似の連結配置などの代替の着脱可能なコネクタを設けてもよい。両頭針406は、第1のまたは遠位穿刺端405が注射部位（たとえば、使用者の皮膚）を穿刺するための注射部材を形成するように、ニードル・ハブ401を通して中央に取り付けられる。同様に、第2の近位穿刺端407がアセンブリ400の反対側から突出する。この第2の端407は、投薬インターフェース200のセプタム270を穿刺する。

【0044】

投薬インターフェース200は、図4に断面で示されている。この1つの好ましい配置

10

20

30

40

50

では、このインターフェース 200 は以下のものを備える： a) 外側本体 210 ; b) 第 1 の内側本体 220 ; c) 第 2 の内側本体 230 ; d) 第 1 の穿刺針 240 ; e) 第 2 の穿刺針 250 ; f) バルブ・シール 260 ; および g) セプタム 270 。

【 0045 】

投薬インターフェース 200 は、カートリッジ・ホルダ 40 上に設けられた突出部 217 および投薬インターフェース上に設けられた対応する凹部 218 によって、カートリッジ・ホルダ 40 に取外し可能に連結するように構成される。これらは協働して、締まり嵌め、フォーム・フィット、またはスナップ・ロックを投薬インターフェース 200 とカートリッジ・ホルダ 40 の間に形成する。あるいは、当業者が理解できるように、投薬インターフェースとカートリッジ・ハウジング 40 を軸方向に連結する他の任意の類似の連結トレインも使用することができる。10

【 0046 】

投薬インターフェース 200 およびカートリッジ・ホルダ 40 の遠位端は、カートリッジ・ハウジングの遠位端上に軸方向に摺動できる軸方向に係合するスナップ・ロックまたはスナップ嵌めの配置を形成するように作用する。一代替配置では、投薬インターフェース 200 は、不注意による投薬インターフェースの交差使用を防止するようにコーディング機能を備えることができる。すなわち、ハブの内側本体は、1つまたはそれ以上の投薬インターフェースの不注意による交差使用を防止するように幾何学的に構成されることがある。

【 0047 】

さらに、図 4 で分かるように、第 1 の内側本体 220 の近位端の近傍の近位面 226 は、近位穿刺端部分 244 を備える少なくとも第 1 の近位に設置された穿刺針 240 を持つように構成することができる。同様に、第 1 の内側本体 220 は、近位穿刺端部分 254 を備える第 2 の近位に設置された穿刺針 250 を持つように構成される。第 1 の針 240 、および第 2 の針 250 は両方とも、第 1 の内側本体 220 の近位面 226 にしっかりと取り付けられる。20

【 0048 】

好ましくは、この投薬インターフェース 200 は、バルブ配置をさらに備える。このようなバルブ配置は、第 1 のリザーバおよび第 2 のリザーバ内にそれぞれ含まれる第 1 の薬剤および第 2 の薬剤の交差汚染を防止するように構築することができる。好ましいバルブ配置は、第 1 の薬剤および第 2 の薬剤の逆流および交差汚染を防止するように構成することもできる。30

【 0049 】

1 つの好ましいシステムでは、投薬インターフェース 200 は、バルブ・シール 260 の形をしたバルブ配置を含む。このようなバルブ・シール 260 は、保持チャンバ 280 を形成するように、第 2 の内側本体 230 によって画成される空洞 231 内に設けることができる。好ましくは、空洞 231 は第 2 の内側本体 230 の上面に沿って存在する。このバルブ・シールは、第 1 の流体溝 264 および第 2 の流体溝 266 の両方を画成する上面を備える。たとえば、図 4 は、第 1 の内側本体 220 と第 2 の内側本体 230 の間に着座するバルブ・シール 260 の位置を示す。注射工程中に、このシール・バルブ 260 は、第 1 の経路内の主薬剤が第 2 の経路内の副薬剤に移行するのを防止しながら、第 2 の経路内の副薬剤が第 1 の経路内の主薬剤に移行するのも防止する助けとなる。好ましくは、このシール・バルブ 260 は、第 1 の逆止め弁 262 と、第 2 の逆止め弁 268 とを備える。したがって、第 1 の逆止め弁 262 は、第 1 の流体経路 264 たとえばシール・バルブ 260 内の溝に沿って移動する流体がこの経路 264 へと戻るのを防止する。同様に、第 2 の逆止め弁 268 は、第 2 の流体経路 266 に沿って移動する流体がこの経路 266 へと戻るのを防止する。40

【 0050 】

第 1 の溝および第 2 の溝 264 、 266 は一緒に、それぞれ逆止め弁 262 および 268 に向かって収斂し、次に、出力流体経路または保持チャンバ 280 を提供する。この保50

持チャンバ280は、穿刺可能なセプタム270と共に画成される第1の逆止め弁262、と第2の逆止め弁268の両方の第2の内側本体の遠位端によって画成される内側チャンバによって画成される。図示のように、この穿刺可能なセプタム270は、第2の内側本体230の遠位端部分と外側本体210のニードル・ハブによって画成される内面との間に設置される。

【0051】

保持チャンバ280は、インターフェース200の出口ポートで終わる。この出口ポート290は、好ましくは、インターフェース200のニードル・ハブの中央に位置し、穿刺可能なシール270を静止位置に維持する助けとなる。したがって、両頭針アセンブリがインターフェース（両頭針406など）のニードル・ハブに取り付けられると、出力流体経路は、両方の薬剤を、取り付けられたニードル・アセンブリと流体連通させることができる。10

【0052】

薬物送達デバイスの遠位端の上で外側本体210を軸方向に摺動させると、投薬インターフェース200が多目的デバイスに取り付けられる。このようにして、第1の針240と第2の針250の間でそれぞれ第1のカートリッジの主薬剤と第2のカートリッジの副薬剤との流体連通を生じることができる。図4は、カートリッジ・ホルダ40の遠位端42上に取り付けられた投薬インターフェース200を示す。カートリッジ・ホルダ40は、第1の薬剤92を含む第1のカートリッジ90と第2の薬剤102を含む第2のカートリッジ100とを有するように示されている。20

【0053】

インターフェース200が最初にカートリッジ・ホルダ40の遠位端の上に取り付けられるとき、第1の穿刺針240の近位穿刺端244が第1のカートリッジ90のセプタムを穿刺し、それにより第1のカートリッジ90の主薬剤92と流体連通して存在する。第1の穿刺針240の遠位端も、バルブ・シール260によって画成される第1の流体経路溝264と流体連通する。

【0054】

同様に、第2の穿刺針250の近位穿刺端254は第2のカートリッジ100のセプタムを穿刺し、それにより第2のカートリッジ100の副薬剤102と流体連通して存在する。この第2の穿刺針250の遠位端も、バルブ・シール260によって画成される第2の流体経路溝266と流体連通する。30

【0055】

医療デバイス10を初めて使用するとき、投薬インターフェース200の第1の流体コンジット264、および第2の流体コンジット266および保持チャンバ280ならびにニードル・ハブ400のカニューレ406内に空気があることは明らかであろう。したがって、薬剤がニードル・ハブ400の遠位端に見えるまでコンジットを通して薬剤を吐出することによってデバイス10を装填することが望ましい；それによって、カートリッジ90、100と患者に挿入されるカニューレ406の端の間の流体連通チャネルから空気が確実に追い出されるようになる。そのうえ、カートリッジ90、100の一方または両方の取り替えの場合、保持器50、52のどちらか一方がロック解除される前に投薬インターフェース400を取り外すことが、デバイス内にプログラムされる機能要件であることがある。この場合、デバイス10は、カートリッジの取り替えおよび投薬インターフェース200または新しい投薬インターフェース200の取り替えの後の装填を必要とする。装填中に充填するべき投薬インターフェース200内のコンジットの容積は、1μl程度とすることができます。40

【0056】

図5は、医療デバイス10を断面図で示す。2つのカートリッジ保持器50および52は閉位置で示されている。保持器50は薬剤リザーバ620を含むように構成され、保持器52は薬剤リザーバ622を含むように構成される。リザーバ620、622は、ガラス、金属、またはプラスチック・カートリッジであってよい。リザーバ622は、リザー50

バ620より小さな直径とこれより短い長さを有してよい。カートリッジ・ホルダ40は、2つのロッキング・デバイス500および502をさらに備えることができる。ロッキング・デバイス500および502は、カートリッジ保持器50、52をフォーム・フィットさせるように閉位置にロックできるラッチとして設計されてよい。ロッキング・デバイス500および502は、保持器ドアまたはカートリッジ解除ボタン504および506の動作によって解除またはロック解除することができる。保持器ドアまたはカートリッジ解除ボタン504および506は、機械的または電気機械的に機能することができる。

【0057】

カートリッジ・ホルダ40は、2つのカートリッジ保持器ばね608および610をさらに含み、カートリッジ保持器ばね608および610は、カートリッジ保持器50および52の閉位置において、カートリッジ保持器に弾性ばね力を及ぼす。ロッキング・デバイス600および602を解除することによって、ばね力は、カートリッジ保持器50および52を開位置に動かす。カートリッジ保持器50は、ピボット軸受612でカートリッジ保持器ハウジングに蝶番により取り付けられ、カートリッジ保持器52は、ピボット軸受614でカートリッジ保持器ハウジングに蝶番により取り付けられる。それによって、カートリッジ保持器50、52は、ピボット軸受612、614のまわりを閉位置と開位置の間で枢動可能である。

【0058】

保持器50および52のそれぞれのための保持器センサを設け、それぞれの薬剤カートリッジ620、622の挿入状況および／またはカートリッジ保持器50および52の閉鎖状況を検出するように構成することができる。図5の実施形態では、カートリッジ・ホルダ40内に設けられる保持器センサは、保持器50および52それが閉位置または開位置にあるかどうか感知するための位置センサ613および615を備えるように示されている。別個のカートリッジ・センサまたは検出スイッチ616および618はそれぞれ、保持器50および52内のカートリッジの有無を感知するために設けられる。位置センサ613、615は、保持器ドア・ラッチ600、602とは別個の場所にあるデバイス内に位置する。

【0059】

デバイス10はコントローラ700をさらに備え、コントローラ700は、以下で図7および8を参照してより詳細に説明するように、デバイスの機能を実行するためのソフトウェアをその中にプログラムされたマイクロプロセッサ制御ユニットであってよい。コントローラ700は評価ユニット702を備えることができ、評価ユニット702は、位置センサ613および615から、ならびにカートリッジ検出スイッチ616および618から信号を受け取るように構成することができる。評価ユニット702はまた、カートリッジ620、622の充填レベルを判定するように構成されたセンサから信号を受け取るように構成することができる。

【0060】

コントローラ700は、好ましくは、制御パネル領域60を備える。好ましくは、制御パネル領域60は、デジタル・ディスプレイ80などの出力手段と、用量設定ボタン62および64または記号「OK」で示されるボタン66（図1～3の実施形態では図7の実施形態と異なる位置で示される）などの入力手段とを備える。本体14の近位端には、注射ボタン74が設けられる。

【0061】

図5は、一対のドライブ・トレイン624および625も示す。この対の第1のドライブ・トレイン624は、ギア628によってピストン・ロッド627を駆動するモータ626を含む。ドライブ・トレイン624は、カートリッジ620から薬剤を投薬するためにコントローラ700の制御下でピストン・ロッド627を駆動させるように動作可能である。第2のドライブ・トレイン625は、同様にコントローラ700の制御下でカートリッジ622から薬剤を投薬するために、第2のギア機構631によってピストン・ロッド630を駆動するためのモータ629を含む。

10

20

30

40

50

【0062】

図6a～6cは、インターフェース・センサ600を示す投薬インターフェース200の概略断面図である。これは、プッシュ・ロッド601を備えることができる。たとえば、インターフェース・センサ600は、少なくとも部分的に、図4の空洞43などの、カートリッジ・ホルダ40によって形成される空洞の中に配置される。

【0063】

プッシュ・ロッド601の近位端には、プッシュ・ロッド601が薬物送達デバイス10内に弾性的に保たれ薬物送達デバイス内で少なくとも長手方向に可動であるようにカートリッジ・ホルダ40に連結されたばね602が配置される。

【0064】

検出配置600は、空洞43の側壁に長手方向に配置された第1のスイッチ603と第2のスイッチ604とをさらに備えることができる。その中では、第1のスイッチ603が、第2のスイッチよりカートリッジ・ホルダ40の遠位端42の近くに配置される。言い換れば、薬物送達デバイス10において、第1のスイッチ603は遠位に位置し、第2のスイッチ604は近位に位置する。第1のスイッチ603および第2のスイッチ604は、第1の検出ユニットおよび第2の検出ユニットを形成する、圧力により起動されるスイッチである。具体的には、第1のスイッチ603および第2のスイッチ604は、圧力がそれぞれのスイッチに印加されたときのみ起動され、それ以外の場合は停止状態にされる。これらのスイッチは、たとえば薬物送達デバイス10のマイクロプロセッサ制御ユニットに連結することができる（マイクロプロセッサ制御ユニットに起動および停止状態を論理的に知らせる）。

10

【0065】

第1のスイッチ603および第2のスイッチ604の方を向いたプッシュ・ロッド601の外側面は、3つの部分、すなわち2つの平行面部分605、606および傾斜面部分607から形成される。傾斜面部分607は、プッシュ・ロッドの近位端で平行面部分605が引っ込むように、平行面部分605、606の間に配置される。ロッド608は、プッシュ・ロッド601の遠位端に配置される。

20

【0066】

図6aでは、投薬インターフェース200は薬物送達デバイス10に取り付けられていない。具体的には、ロッド608と投薬インターフェース200の面226の間に接触はない。したがって、ばね602は弛緩し、プッシュ・ロッド601は薬物送達デバイス10内の第1の位置に保たれる。薬物送達デバイス10内のプッシュ・ロッド601のこの第1の位置では、第1のスイッチ603および第2のスイッチ604はそれぞれ、引っ込んだ平行面部分605およびばね602に面する。具体的には、プッシュ・ロッド601の外側面と第1のスイッチ603および第2のスイッチ604の間に接触はない。両方のスイッチは停止状態にされる。

30

【0067】

図6bでは、薬物送達デバイス10への投薬インターフェース200の取付けが開始され、投薬インターフェース200は、カートリッジ・ホルダ40の遠位端42に位置合わせされ、薬物送達デバイス10の方に押されて、薬物送達デバイス10のカートリッジ・ハウジング40の遠位端42の上で軸方向に摺動する。それによって、ロッド608の遠位端は投薬インターフェース200の面226上に存在し、同様に薬物送達デバイス10の方へ押され、したがって、薬物送達デバイス10に投薬インターフェース200を取り付ける間、薬物送達デバイスの方に投薬インターフェース200が移動することによって、プッシュ・ロッド601の対応する移動およびばね602の圧縮が促進される。

40

【0068】

これに対応してプッシュ・ロッド601が移動すると、第1のスイッチ603および第2のスイッチ604は、プッシュ・ロッド601の外側面の傾斜面部分607に沿って平行面部分606の方へ摺動し、それによって、スイッチに印加される圧力が増加する。圧力閾値を超えると、第1のスイッチ603および第2のスイッチ604が起動され、たと

50

えば、平行面部分 606（すなわち、プッシュ・ロッドの起動部分）の上に存在するとき、スイッチが起動される。第1のスイッチ 603 は、遠位位置にあるので、第2のスイッチ 604 が平行面部分 606 上に存在するよりも早く平行面部分 606 上に存在し、したがって第2のスイッチ 604 よりも早く起動される。この取付けが図 6 b に示されるように開始されるとき、第1のスイッチ 603 は平行面部分 606 上に存在し、起動されている。これによって、コントローラ 700 は投薬インターフェース 200 の部分的な取付けを、次いでその完全な取付けを感知する。

【0069】

図 6 c では、薬物送達デバイス 10 への投薬インターフェース 200 の取付けは完了し、したがって、第1のカートリッジ 90 および第2のカートリッジ 100 のセプタムは穿刺され、投薬インターフェースは、上記で説明したように第1のカートリッジ 90 の主薬剤 92 および第2のカートリッジ 100 の副薬剤 102 と流体連通して存在する。
10

【0070】

図 6 c に示されるように薬物送達デバイス 10 への投薬インターフェース 200 の取付けが完了すると、第2のスイッチ 604 も平行面部分 606 上に存在し、起動される。ばね 602 は圧縮され、プッシュ・ロッドは第2の位置にある。

【0071】

投薬インターフェース 200 が薬物送達デバイス 10 から解除されると、圧縮されたばね 602 は弛緩し、プッシュ・ロッド 601 を第1の位置に戻し、場合により投薬インターフェース 200 を戻り止め位置（すなわち、図 6 b に示される位置）に戻す。それによつて、最初に第2のスイッチ 604 が、次いで第1のスイッチ 603 が傾斜面部分 607 に沿つて引っ込んだ平行面 605 の方へ摺動し、その後で停止状態にされる。これによつて、コントローラ 700 は投薬インターフェース 200 の分離を感知することができる。
20

【0072】

図 6 a ~ 6 c は 2 つのスイッチ 603、604 を示すが、実施形態は、インターフェース・センサ 600 に単一のスイッチを用いることができる。

【0073】

本発明を実施するデバイスの動作について、図 7 および 8 を参照して説明する。

【0074】

図 7 は、医療送達デバイス 10 においてカートリッジを交換する方法を示す。工程 800 では、医療デバイス 10 のコントローラ 700 は、保持器 50 内のカートリッジが空であると判断するか、または使用者がカートリッジを取り替えることを選定し、そのためコントローラ 700 は「カートリッジ交換または取り替えモード」に入る。たとえば、デバイスは、カートリッジ内に残っている薬剤より多い用量の設定を妨げることができる。したがつて、デジタル・ディスプレイ 80 は、薬剤カートリッジ 620 が空であることを示す。同様に、工程 800 では、デジタル・ディスプレイ 80 は、大きな直径と長い長さとを有するカートリッジ 620 を、交換を必要とするカートリッジであると示す。
30

【0075】

使用者がカートリッジ・ホルダ 50 にアクセスできるようになる前に、デバイスは、工程 802 において、使用者に投薬インターフェースを取り外すように指示する。これは図 8 の工程 900 に相当し、デジタル・ディスプレイ 80 上に示される。工程 800 および 802 で示されるデジタル・ディスプレイ 80 上の表示は、一定の期間中に交互に替わることができる。その後、工程 802 において、投薬インターフェース 200 が使用者によつてカートリッジ・ホルダ 40 から取り外される。
40

【0076】

工程 804 では、コントローラ 700 は、図 8 の工程 905 によって示されるように、1 つまたはそれ以上のスイッチ 603 および 604 からの信号を感じることによって、投薬インターフェース 200 がカートリッジ・ホルダ 40 から取り外されていると判断する。さらに、工程 804 において、投薬インターフェース 200 がカートリッジ・ホルダ
50

40に取り付けられていながらコントローラ700がロック解除不可状態にある場合に、コントローラ700は、ロッキング・デバイス600および602を操作しロック解除可能状態にすることができる。同時に、コントローラ700が、交換するべきカートリッジすなわちカートリッジ620に対応する保持器ドアまたはカートリッジ解除ボタン504を起動する（工程910）。コントローラ700は、使用者がカートリッジ解除ボタン504を操作するプロンプトをデジタル・ディスプレイ80に表示する。使用者がカートリッジ解除ボタン604を押すと、これは工程915で感知され、その後で、コントローラ700がドライブ・トレイン624にピストン・ロッド627をカートリッジ620から引っ込めさせ（工程920）、ピストン・ロッド627をカートリッジ620から引っ込めるとき、ディスプレイ上に「待ってください」指示（図7の806では回転する砂時計として示される）を表示する。ピストン・ロッド627を完全に引っ込めると、モータ626は失速し、ロッキング・デバイス600をロック解除されたまたはノ解除された状態にトリガするように信号がコントローラ700に送られ、したがって、カートリッジ保持器50を開く（工程925の「ドアを開く」）ことを可能にする。保持器内にカートリッジがない場合、ドライブ・トレインは、ラッチを解除するのに十分な短い距離だけ巻き戻すことができる。モータの失速時に、ドライブ・トレインを監視するためのエンコーダ（図示せず）は、コントローラ700によって「データ・リセット」状況にされる。また、このとき、一度にカートリッジ保持器50、52の一方のみが開くことができるように、ロッキング・デバイス602がこれより前にロック解除不可状況へと動作されていない場合、これが行われる。10

【0077】

工程808では、カートリッジ保持器50は、カートリッジ保持器ばね608によって閉位置から開位置に押し込まれる。弾性ばね力の助けなしにカートリッジ保持器50が使用者によって開位置に引き出されることも可能である。カートリッジ保持器50を開くとすぐに、検出スイッチ616が、一致した信号をコントローラ700に送る。その後、デジタル・ディスプレイ80が、薬物Bで充填された新しいカートリッジ622を挿入することを示し、大きな直径と長い長さとを有するカートリッジを示す（工程930）。工程930では、使用者は、新しいカートリッジを装着し、保持器ドアを閉鎖して、保持器を空のままにしておく、または現在のカートリッジを再挿入することができる。20

【0078】

カートリッジ保持器50が開いたことはコントローラ700によって感知され、その後、カートリッジの取り替え後にカートリッジ保持器50が使用者によって閉鎖されるとき、ロッキング・デバイス600のリセットを可能にする距離だけピストン・ロッド627を前進させるのに十分な時間モータ626が動かされる。保持器50に結び付けられた検出スイッチ616は、閉鎖されたときに保持器50内のカートリッジ620の存在を検出するように設けられる。その後の工程810では、カートリッジ保持器50は手動で閉位置へと動かされ（工程940）、閉位置では、カートリッジ保持器50はロッキング・デバイス600によってロックされる。保持器50を閉鎖すると、コントローラ700は、保持器50の閉鎖を検出するために設けられた位置センサ613からの信号を感知する。保持器50が完全に閉鎖しない場合、位置センサ613からの信号はコントローラによって感知されず（工程945）、したがって、コントローラは、保持器ドアを閉鎖するように指示をディスプレイ80上に提供する（工程950）。閉位置にあるとき、これはコントローラ700によって感知される（工程945）。コントローラ700は、工程955で保持器50内のカートリッジの存在を確認するために検出スイッチ616からの出力の感知を必要とする。工程955において、取り替え用カートリッジが検出スイッチ616によって検出された場合、対応する信号がコントローラ700によって感知される。カートリッジが工程955で感知されない場合、工程915で同様に検出された保持器ドア・ボタンを使用者が押すようにプロンプトが工程960で表示される。これに加えてまたはこの代わりに、このプロンプトは、図7の804で示されるプロンプトに相当することができる。304050

【0079】

保持器 50 内での新しいカートリッジ 620 の留置成功および保持器 50 の閉鎖成功の後、検出スイッチ 616 は、カートリッジが存在することをコントローラ 700 に知らせ、位置センサ 613 は、ドアが閉鎖されたという信号をコントローラに送る。そのうえ、挿入されたカートリッジの挿入成功状態は、デジタル・ディスプレイ 80 に示すことができ（図 7 の工程 810 を参照されたい）、その後、工程 972 で投薬インターフェース・センサ 600 が、投薬インターフェースが部分的に（第 1 の検出器 603 の起動によって）または完全に（第 2 の検出器 604 の起動によって）デバイスに取り付けられたことを示す信号を生成しない場合、工程 970 でコントローラがピストン・ロッドを取り替え用カートリッジの栓に前進させる。図 8 の「監視する 973」に示されるように、工程 970 でのピストン・ロッドの前進中に投薬インターフェース 200 の取付けのステータスが継続的に監視される。ピストン・ロッドの前進中いつでも、工程 972 は、投薬インターフェース 200 の部分的または完全な取付けを示し、次に、投薬インターフェースを取り外すようにプロンプトが使用者に表示される「工程 974」での「停止または待機！」によって示されるように、前進が停止される。ドライブ・トレイン 624、625 のモータ 626、629 が失速するまでピストン・ロッドを前進させ、ピストン・ロッドはカートリッジ内の任意の位置にあってよい、すなわちカートリッジは完全に満たされてもよいし、部分的に満たされてもよい。これが起こったときのモータの失速および栓の位置は、ピストン・ロッド 630 または 627 のどちらが前進しているかに応じて、エンコーダ 633a または 633b によって検出される。デバイスからの薬剤の退出経路がないので、ピストン・ロッドが栓に圧力を及ぼし、これがモータの失速につながる。エンコーダ出力による失速の検出時、駆動を中断することができ、または駆動によってピストン・ロッドを短い距離だけ引っ込み、栓にかかる圧力を軽減してもよい。前進したピストン・ロッドに関するカートリッジは、この時点で、投薬インターフェースの嵌着に続いて装填または用量投薬の準備ができている（工程 980、985、および 990）。 10

【0080】

上記で説明したカートリッジ交換方法は、他のカートリッジ 622 および上記で説明した工程 800～810（および図 8 の工程 900～970）に対応する工程のルーチンによるカートリッジ保持器 52 内へのその取り替えに適用可能とすることができます。デバイスが、他のカートリッジも空であるまたは入れ替えを必要とする検出するように動作可能である場合、工程 975 では、これは、工程 800 と同様にディスプレイ 80 上に示されるが、薬物 B の代わりに薬物 A を示す。コントローラは、このカートリッジに対応する保持器ドア・ボタン 506 を起動し、その後、工程 915 で、このボタンが押されたことを検出することができる。デバイスが他のカートリッジの入れ替えを示さない場合、使用者は、保持器ドア・ボタン 506 を押すことによって、依然としてそのカートリッジにアクセスすることができる。他のカートリッジを取り替えることになっておらず、デバイスが装填、次に用量に進むことになっている場合、工程 980 で、コントローラ 700 は、嵌着させるべき表示インターフェースのプロンプトを表示させる。投薬インターフェースの嵌着を検出し、その後、工程 990 で、コントローラは、使用者が装填動作を実施するプロンプトを表示することができる。 30

【0081】

図 7 および 8 を参照して説明した工程 800～810（および工程 900～990）は、単一のカートリッジ保持器を有する図 1 のデバイスに適用可能である。

【0082】

図 8 の動作シーケンスは、CD-ROM 991 またはメモリ・スティック 992 などのコンピュータ可読媒体に保存することができるコンピュータ・プログラム上で実行することができる。

【0083】

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、 50

ここで1実施態様において、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、さらなる実施態様において、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、癌、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、さらなる実施態様において、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、10

ここで、さら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。

【0084】

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、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。20

【0085】

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-パルミトイール-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-パルミトイールヒトイ
ンスリン；B28-N-ミリストイルLysB28ProB29ヒトイ
ンスリン；B28-N-パルミトイール-L
ysB28ProB29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-パルミトイール-ThrB29LysB30ヒトイ
ンスリン；B29-N-(N-パルミトイール-Y-グルタミル)-des(B30)ヒトイ
ンスリン；B29-N-(N-リトコリル-Y-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。30

【0086】

エキセンジン-4は、たとえば、エキセンジン-4(1-39)、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配列のペプチドを意味する。40

【0087】

エキセンジン-4誘導体は、たとえば、以下のリストの化合物：
H-(Lys)4-desPro36, desPro37エキセンジン-4(1-39)
)-NH₂、
H-(Lys)5-desPro36, desPro37エキセンジン-4(1-39)
)-NH₂、
desPro36[Asp28]エキセンジン-4(1-39)、50

desPro36 [IsoAsp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、
 desPro36 [Met(O)14 , Asp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、
 desPro36 [Met(O)14 , IsoAsp28] エキセンジン - (1 - 39)
)、
 desPro36 [Trp(O2)25 , Asp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)
 、
 desPro36 [Trp(O2)25 , IsoAsp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)
 10
 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) ; または
 desPro36 [Asp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、
 desPro36 [IsoAsp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、
 desPro36 [Met(O)14 , Asp28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、
 desPro36 [Met(O)14 , IsoAsp28] エキセンジン - (1 - 39)
)、
 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)
 20
 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 は、エキセンジン - 4 誘導体の C - 末端と結合してもよく
 ;
【0088】
 また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) - 30
 Lys6 - NH2、
 desAsp28 Pro36 , 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 40
 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 - desAsp28 Pro36 , 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
 50

2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O2) 25
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - Asn - (Glu) 5 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O
 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセンジン
 - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH 2 ,
 desMet (O) 14 , Asp 28 Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 エキセン
 ジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 H - Asn - (Glu) 5 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O
) 14 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセン
 ジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - Asn - (Glu) 5 , desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O
) 14 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - Lys 6 - desPro 36 [Met (O) 14 , Trp (O2) 25 , Asp 2
 8] エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH 2 ,
 H - desAsp 28 , Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , T
 rp (O2) 25] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 H - Asn - (Glu) 5 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O
) 14 , Trp (O2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH 2 ,
 desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , Trp (O2) 25
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH 2 ,
 H - (Lys) 6 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Trp (O2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (S1 - 39) - (Lys) 6 - N
 H 2 ,
 H - Asn - (Glu) 5 - desPro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O
) 14 , Trp (O2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys)
 6 - NH 2 ;

または前述のいずれかのエキセンジン - 4 誘導体の薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和化合物

から選択される。

【 0089 】

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）、デスマブレシン、テルリブレシン、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、Rote Liste、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活性ペプチドおよびそれらのアンタゴニストである。

【 0090 】

多糖類としては、たとえば、グルコアミノグリカン、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

10

20

30

40

50

酸化された、たとえば、ポリ硫酸化形態、および／または、薬学的に許容可能なそれらの塩がある。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塩がある。

【0091】

抗体は、基本的な構造が共通している、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。そ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ユニットは、免疫グロブリン（Ig）単量体（1つのIgユニットのみを含む）であり；分泌型抗体は、また、IgAとして2つのIgユニットを有する二量体型、硬骨魚IgMのような4つのIgユニットを有する四量体型または哺乳類IgMのような5つのIgユニットを有する五量体型があり得る。

10

【0092】

Ig単量体は、4つのポリペプチド鎖；システイン残基の間のジスルフィド結合により結合された2つの同一の重鎖および2つの同一の軽鎖からなる「Y」型分子である。各重鎖は約440アミノ酸長であり；各軽鎖は約220アミノ酸長である。重鎖および軽鎖はそれぞれ、それらの折り畳みを安定化する鎖内（intrachain）ジスルフィド結合を含む。各鎖は、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（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その他の電荷アミノ酸の間の相互作用により一緒に保持される「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

【0093】

、 、 、 、および μ で示される5つの型の哺乳動物Ig重鎖が存在する。存在する重鎖の型は抗体のアイソタイプを定義しており；これらの鎖はそれぞれIgA、IgD、IgE、IgG、およびIgM抗体で見られる。

【0094】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なる； および は約450個のアミノ酸を含み、 は約500個のアミノ酸を含むが、 μ および は約550個のアミノ酸を含む。各重鎖は、2つの領域、すなわち定常領域（CH）と可変領域（VH）とを有する。ある種では、定常領域は、同じアイソタイプの全ての抗体において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 、 、および は、3つのタンデム型の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 は、4個の免疫グロブリン領域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細胞で生成された抗体において異なるが、单一のB細胞またはB細胞クローンにより生成された全ての抗体に対しては同一である。各重鎖の可変領域は約110アミノ酸長であり、单一のIgドメインから構成される。

30

【0095】

哺乳類において、 および と指定される2つのタイプの免疫グロブリン軽鎖が存在する。軽鎖は2つの連続したドメイン：1つの定常ドメイン（CL）および1つの可変ドメイン（VL）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。各々の抗体は、常に同一である2つの軽鎖を有する；哺乳類の各抗体につき、軽鎖 または のうちの1タイプのみ存在する。

40

【0096】

全ての抗体の一般的な構造は非常に類似しているが、所定の抗体の独特の特性は、上記で詳述したように、可変（V）領域により決定される。より具体的には、可変のループ状で、3つの軽鎖（VL）および3つの重鎖（VH）は、抗原への結合、すなわち、その抗原特異性に原因がある。これらのループは、相補性決定領域（CDR）として参照される。VHドメインおよびVLドメインからのCDRが抗原結合部位に寄与するので、最終の抗原特異性を決定するのは重鎖と軽鎖の組み合わせであり、それぞれ単独のみではない。

【0097】

50

「抗体フラグメント」は、上記で定義したように、少なくとも 1 つの抗原結合フラグメントを含み、フラグメントが誘導される完全な抗体と本質的に同一の機能および特異性を示す。パパインによる限定されたタンパク質消化は、Ig プロトタイプを 3 つのフラグメントに切断する。それぞれ 1 つの完全な L 鎖と約半分の H 鎖とを含む 2 つの同一アミノ末端フラグメントは、抗原結合フラグメント (Fab) である。サイズが同等であるが、鎖間で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 (Fc) である。Fc は、炭水化物と、補体結合と、FcR 結合部位とを含む。限定されたペプシンの消化により、Fab フラグメント (piece) と H - H 鎖間ジスルフィド結合を有するヒンジ領域との両方を含む単一の F(ab')2 フラグメントが生じる。F(ab')2 は、抗原結合に対して 2 倍である。Fc のジスルフィド結合は、Fab'を得るために切断され得る。さらに、重鎖と軽鎖の可変領域は、単一鎖可変フラグメント (scFv) を形成するために共に縮合できる。

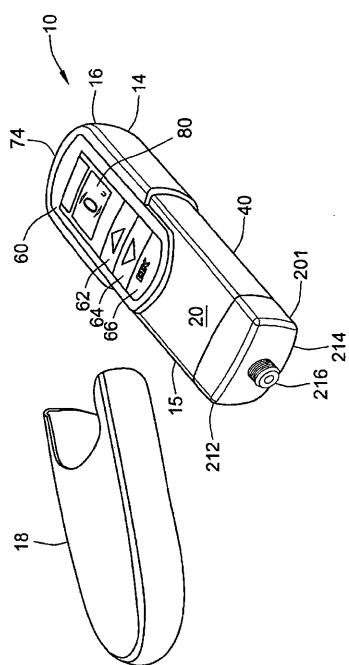
【0098】

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がある。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金属、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) を有する塩であり、ここで、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る C6 ~ C10 ヘテロアリール基である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」17編、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。

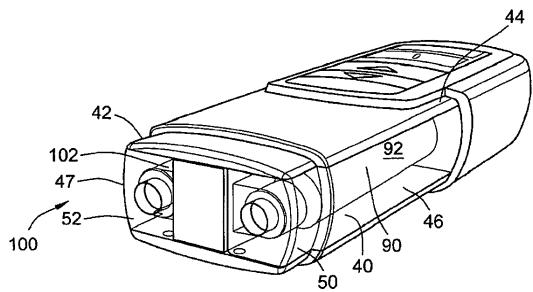
【0099】

薬学的に許容可能な溶媒和物は、たとえば、水和物である。

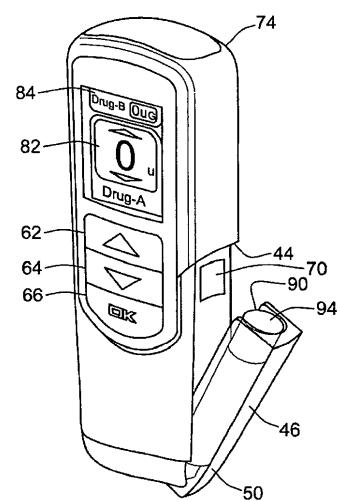
【図1】



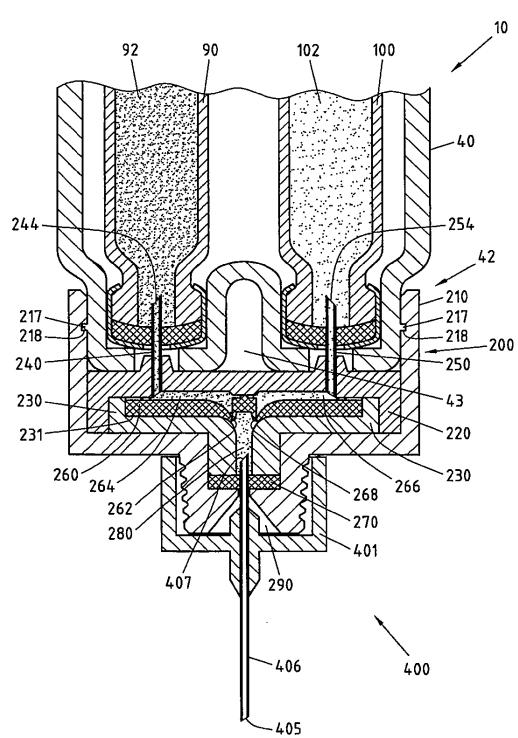
【図2】



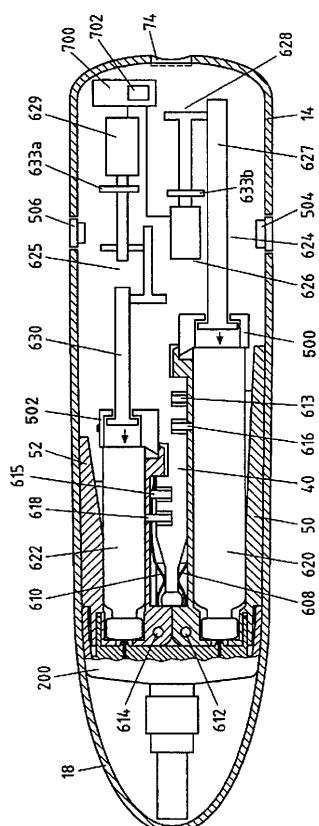
【図3】



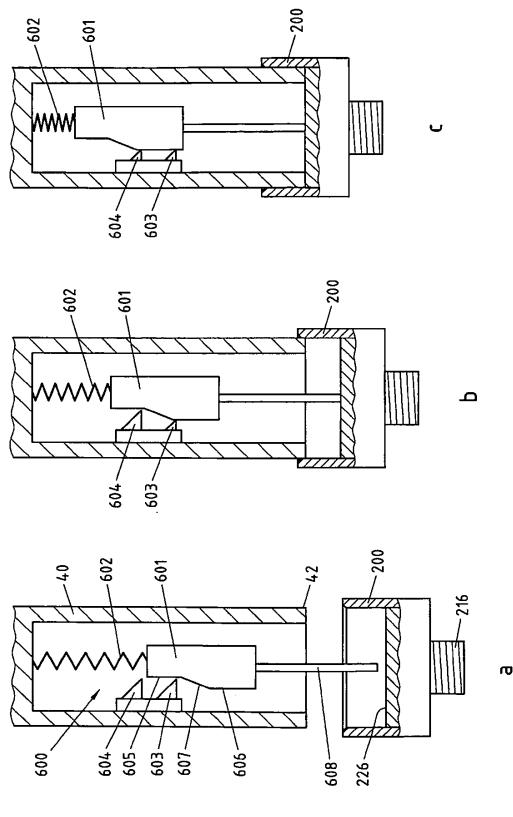
【図4】



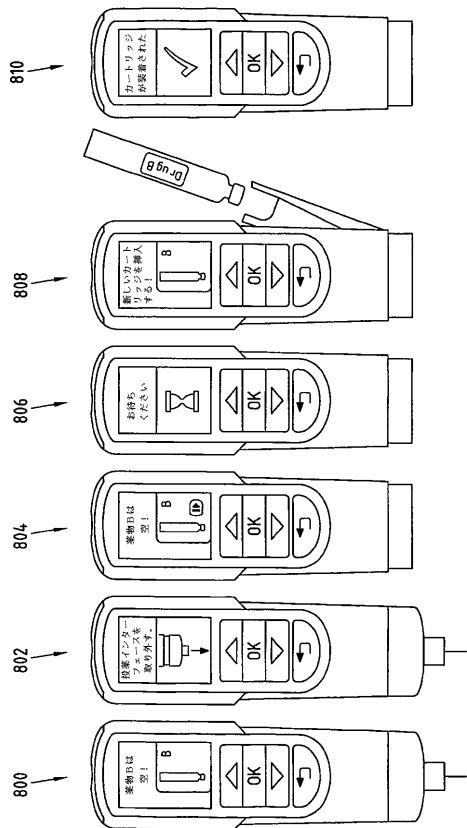
【図5】



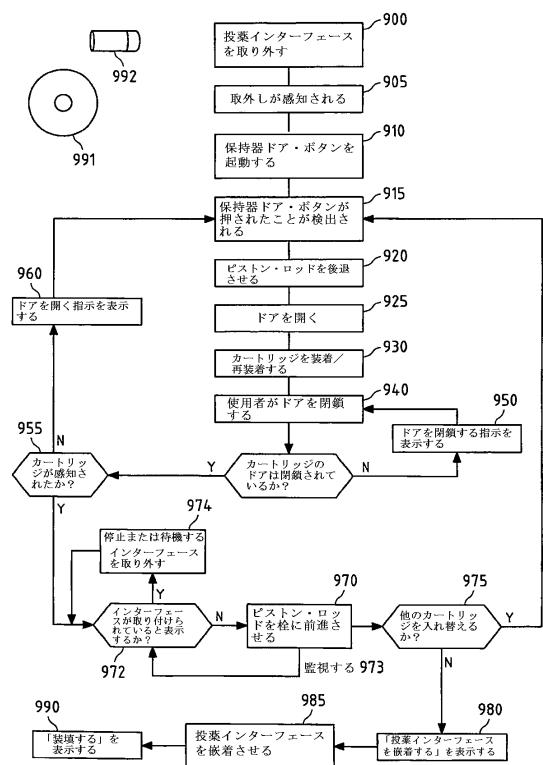
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 イロナ・エッゲルト
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・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハ-
(72)発明者 クリストファー・ナイジェル・ラングレイ
イギリス国リーミントンスパーウォリックシャー シーヴィ 3 2 7 エイチエイチ . レスターレー
ン 1 2 0
(72)発明者 シェーン・アリステア・デイ
イギリス国ウォリックウォリックシャー シーヴィ 3 4 6 ピーエックス . シュルーリズダイチエ
2 5

審査官 金丸 治之

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 2 8 5 3 (JP, A)
国際公開第 2 0 0 5 / 0 9 7 2 3 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 M 5 / 2 4
A 6 1 M 5 / 1 6 8
A 6 1 M 5 / 1 7 2