

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5906193号  
(P5906193)

(45) 発行日 平成28年4月20日(2016.4.20)

(24) 登録日 平成28年3月25日(2016.3.25)

(51) Int.Cl.

F 1

**A 6 1 M** 5/24 (2006.01)  
**A 6 1 M** 5/34 (2006.01)A 6 1 M 5/24  
A 6 1 M 5/34 5 3 O

請求項の数 8 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2012-541478 (P2012-541478)  
 (86) (22) 出願日 平成22年12月1日 (2010.12.1)  
 (65) 公表番号 特表2013-512704 (P2013-512704A)  
 (43) 公表日 平成25年4月18日 (2013.4.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2010/068595  
 (87) 國際公開番号 WO2011/067269  
 (87) 國際公開日 平成23年6月9日 (2011.6.9)  
 審査請求日 平成25年11月21日 (2013.11.21)  
 (31) 優先権主張番号 09177684.9  
 (32) 優先日 平成21年12月2日 (2009.12.2)  
 (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- 6 5 9 2 9 フラン  
 クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ  
 ユトラーゼ 5 0  
 (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】カートリッジホルダ及び薬物送達デバイス

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

薬物送達デバイス用のカートリッジホルダが：

- 薬物送達デバイスにより投与される医薬品流体で充填されそして気密にシールされた遠位端部分を有するカートリッジ(12)を受けるための近位部分(36)；

- 穿孔アセンブリ(24、25、30)用のマウントを含み、穿孔アセンブリが、先の尖った自由端部分で遠位方向を指す穿孔エレメント(30)を経由してカートリッジ(12)の内部体積との流体移送連結部を提供するように適合され；更に、穿孔アセンブリ(24、25、30)の内部ねじ山をねじで受けるように適合された対応する外部ねじ山を含む、遠位部分(34)；及び

- カートリッジ(12)が近位部分(36)及び／又は遠位部分(34)に対して近位方向に変位するのを実質的に阻止するように適合された保持手段(42；44)、を含む、該カートリッジホルダであって：

- 遠位部分(34)が、遠位部分(34)より直径が大きい近位部分(36)と一体的に形成され；そして

- 保持手段(42；44)が、遠位部分(34)の内壁に沿って配置されかつ遠位部分(34)の内壁から半径方向の内側に伸びる、軸方向に及び／又は円周方向に伸びる保持リブ(42；44)を含み、保持リブ(42；44)が、保持リブ(42；44)の変形を通じてカートリッジ(12)の半径方向への締め付けを与えるようプレス嵌めでカートリッジ(12)を保持するように適合され、カートリッジ(12)の寸法、遠位部分(3

10

20

4) の内部直径および保持リブ(42; 44)の半径方向の寸法が、カートリッジ(12)の遠位部分が遠位部分(34)の内側の位置に摩擦で固定されるよう設計されており；  
遠位部分は、穿孔アセンブリ(24、25、30)がカートリッジホルダと共に組立てられたとき、カートリッジ(12)に対する遠位端停止部を提供するように、その遠位端に向かって開放され、かつその遠位端部分に半径方向の内側に向いたフランジ部分を含まない

ことを特徴とする、カートリッジホルダ。

#### 【請求項2】

近位部分(36)及び／又は遠位部分(34)が、実質的に円筒形状を含む、請求項1に記載のカートリッジホルダ。 10

#### 【請求項3】

保持手段(42; 44)が、可撓性の変形可能な材料を含む、請求項1または2に記載のカートリッジホルダ。

#### 【請求項4】

保持手段が、半径方向の内側に突出する支柱(44)を含む、請求項1～3のいずれか1項に記載のカートリッジホルダ。 20

#### 【請求項5】

半径方向の内側に突出する保持手段(42; 44)の間の半径方向の距離が、カートリッジ(12)の遠位首部分(13)の半径方向の寸法より短い、請求項1～4のいずれか1項に記載のカートリッジホルダ。 20

#### 【請求項6】

遠位部分(34)が、遠位部分(34)を少なくとも二つの半径方向の内側に変形可能な遠位セグメントに分割する少なくとも一つの軸方向に伸びるスリットを含む、請求項1～5のいずれか1項に記載のカートリッジホルダ。

#### 【請求項7】

ショルダ部分(35)が、近位部分(36)と遠位部分(34)の間に伸び、ここで、該ショルダ部分(35)が、カートリッジ(12)の対応するショルダに対して、端停止部を提供する、請求項1～6のいずれか1項に記載のカートリッジホルダ。 30

#### 【請求項8】

医薬品の用量を投与するための薬物送達デバイスであつて：

- ハウジング；
- カートリッジ(12)に含まれる医薬品の事前に定義された用量を投与するために、該カートリッジ(12)のピストンに操作可能に係合された駆動機構、及び
- 請求項1～7のいずれか1項に記載のカートリッジホルダ(32; 38; 48)、
- 医薬品で少なくとも部分的に充填され、そしてカートリッジホルダ(32; 38; 48)に配置されるカートリッジ(12)；

を含む、上記薬物送達デバイス。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本発明は、薬物送達デバイスの分野、特に、ペン形注射器などの薬物送達デバイスのカートリッジホルダに関し、従つて、マルチ用量カートリッジからの注射を通じて医薬品を投与するために提供される種類の注射器に関する。好ましくは、本発明は、使用者が用量を設定し、及び投与するそのような注射器に関する。 40

#### 【背景技術】

#### 【0002】

使用者が操作する薬物送達デバイスは当該分野で公知である。それらは、一般的には、正規の医学的訓練を受けていない人々、即ち、患者が、ヘパリン又はインスリンなどの医薬品の正確で、事前に定義された用量を投与する必要がある環境に適用可能である。特に、そのようなデバイスは、医薬品が短期間又は長期間に亘って規則的、又は非規則的基準 50

を基に投与される、適用を有する。

#### 【0003】

これらの要望を受け入れるために、そのようなデバイスは多くの要求事項を実現する必要がある。まず第一に、デバイスは、構造上強固で、なおその上、取扱い、及び使用者によるその操作、及び必要用量又は薬剤の送達の理解の観点より容易でなければならない。用量の設定は容易で、かつ明確である必要がある。デバイスが再使用可能よりむしろ使い捨て可能である場合、デバイスは製造には安価で、そして廃棄が容易であるべきである。更に、デバイスはリサイクリングに好適であるべきである。これらの要求事項を満たすために、デバイスを組み立てるのに必要な部品数、デバイスが作られる材料種類の数は、最小に維持する必要がある。

10

#### 【0004】

薬物送達デバイスを用いて投与すべき医薬品は、一般的に、薬物送達デバイスの駆動機構のピストンロッドと操作可能に係合され、摺動可能に配置されるピストンを含むバイアル、アンプル又はカルブルなどの使い捨て、又は代替可能なカートリッジで供給される。スラストをカートリッジのピストンに、遠位方向で適用することにより、液体薬剤の事前に定義された用量が投与され、そしてカートリッジから放出される。

#### 【0005】

薬物送達デバイスと一緒に使用されるカートリッジは、一般的に、シーリングセプタムを用いてシールされる。そのようなセプタムは、通常は、気密シールを提供するが、ニードル又はカニューレなどの穿孔エレメントにより穿孔可能なゴム製ストッパーとして設計される。

20

#### 【0006】

先行技術に記載の、一般的なカートリッジホルダーアセンブリ10は、図1にその断面図を示す。カートリッジホルダーアセンブリ10は、カートリッジ12を受け入れるように適合されたカートリッジホルダ14、16を含み、それらは可撓性で変形可能なセプタム18で密封してシールされる。その下端及び遠位端部分14において、カートリッジホルダは、ニードルマウント24とねじ係合する。該マウント又はニードルホルダは、カートリッジホルダのねじ付きネック部分14に、ニードルホルダをねじ締めすることを可能にするねじ付き円筒形状部分24を含む。その下端及び遠位部分において、マウント24は、同心円状の内部部分において、注射針又はカニューレ30を保持する底部分25を含む。

30

#### 【0007】

ニードルマウント24の組立中、ニードル30の近位的に位置する先端はセプタム18を貫通する。この方式において、用量の投与を目的とする流体移送の連結部が確立される。更に、ニードル30の遠位自由端が、取り外し可能なキャップ28を備えることができる。また、カートリッジホルダーアセンブリ10全体が、保護カバー26で覆われ、そして保護される。

#### 【0008】

製造の許容誤差次第で、そしてカートリッジ12及びカートリッジホルダ14、16の具体的なデザイン次第で、変動可能なサイズの軸ギャップ22は、一般的には、ニードルマウント24の底部分25とカートリッジ12の遠位端面の間に形成される。図1で更に図示する通り、ニードルマウント24は、カートリッジ12用の遠位端停止部として機能するその遠位端において、半径方向の内側に向いた底部分25を含む。セプタム18を所定の場所で固定するアルミニウムキャップ20を有するカートリッジ12は、前記底部分25に対して隣接する。

40

#### 【0009】

前記スペース22は、製造及び組立の許容誤差に基づき、変化するかもしれない。特に、医薬品流体の用量を投与している間、セプタム18の弾性に起因して、セプタム18の軸方向の膨張を導くことになり得る個々の流体圧力が蓄積される。結果として、セプタム18は、少なくとも部分的にアルミニウムキャップ20の貫通開口部23を通して伸び得る。個々の流体圧力がカートリッジ12内に蓄積されるとき、セプタム18は、ニードル

50

ホルダ 25 とカートリッジ 12 の遠位端面の間のスペース 22 を、ほとんど完全に満たし得る。

#### 【0010】

その弾性的な性質に基づき、セプタム 18 は、また、用量を投与中、弾性エネルギーを保存する。用量投与操作が終了した後、流体圧力が初期レベルに戻るや否や、セプタム 18 は、その初期構成を緩め、それはセプタム 18 の膨張部分のカートリッジ 12 内への収縮を伴う。そのような収縮運動は、順番に、無視できないレベルの後続の投与流体圧力の蓄積をもたらし、そして、結果として、医薬品のある量が、カートリッジ 12 から補足的に放出されるかもしれません、それは、一般的には、ニードル 30 の遠位端の先端に液滴の形成を観察できる。

10

#### 【0011】

更にその上、セプタム 18 の軸方向の膨張が、また、カートリッジホルダ 14 に対して、及び／又は、薬物送達デバイスのハウジングに対して、カートリッジ 12 の近位方向に向いた個々の軸変位をもたらす。更に、カートリッジに操作可能に係合した駆動機構、及び／又は、そのピストンは、また、製造、及び／又は、組立の許容誤差に基づく個々の軸変位にさらされる (become subject to) かもしれない。一般的に、カートリッジ、及び／又は、そのセプタムのいかなる軸変位も、最終的には、投薬の正確さを犠牲にすることになる。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

20

#### 【0012】

従って、本発明の目的は、用量投与作業の終了後に、液滴の生成を妨げる薬物送達デバイス用の改良されたカートリッジホルダを提供することである。更なる目的として、本発明は、投薬の正確さに関する改良に焦点を絞る。更にその上、本発明は、安価で、並びに、安定した、及び強固な薬物送達デバイスのデザインを提供することを目的とする。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0013】

本発明は、薬物送達デバイス用のカートリッジホルダに言及し、それは、医薬品の単回又は反復用量を、好ましくは、注射により投与するように適合される。それ故、カートリッジホルダは、ペン形注射器のような薬物送達デバイス用として、特に、設計される。

30

#### 【0014】

カートリッジは、一般的には、バイアル、カルフル又はアンプルとして設計される。それは、十分定義された方法で、一般的には、反復用量を薬物送達デバイスにより投与するために医薬品で充填され、又は充填されるべきである。

#### 【0015】

カートリッジは、一般的には、ヘパリン又はインスリンなどの医薬品流体を含む。それは注射針又はカニューレなどの穿孔エレメントにより、貫通可能である可撓性及び変形可能なセプタムを用いて、気密的にシールされる。

#### 【0016】

近位部分において、カートリッジホルダは、薬物送達デバイスにより投与される医薬品流体で充填したカートリッジを受け入れる。カートリッジホルダは、更に、穿孔アセンブリのためのマウントを含む遠位部分を含む。穿孔アセンブリは、一般的に、ニードルホルダ又はニードルマウントとして設計され、そして、注射針又はカニューレなどの穿孔エレメントを用いてカートリッジの内部体積と流体移送の連結部を提供するように適合される。

40

#### 【0017】

カートリッジホルダは、更に、カートリッジをカートリッジホルダの近位部分に対して、及び／又は、遠位部分に対して、少なくとも近位方向に変位することを阻止するように適合される保持手段を含む。

#### 【0018】

50

保持手段を経由して、カートリッジは、薬物送達デバイスのカートリッジホルダに対して、及び／又は、ハウジングに対して、軸方向に固定できる。この方式において、薬物送達デバイスのカートリッジホルダ内、及び／又は、ハウジング内のカートリッジの軸変位は、効率的に防止し、又は完全に阻止すら可能である。保持手段は、少なくとも、カートリッジを、カートリッジホルダの近位部分に対して近位方向に固定するように適合される。保持手段は、カートリッジホルダに対してカートリッジを遠位方向にも固定するように適合され得る。

#### 【0019】

好ましくは、カートリッジ及びカートリッジホルダは、カートリッジが用量の投与中、遠位方向に向いた力の影響下でもカートリッジホルダに対して動かないような方法で相互に固定される。10

#### 【0020】

遠位方向でのカートリッジの固定は、例えば、カートリッジホルダの遠位方向に取り付けられる穿孔アセンブリとの組合せで実施できる。この目的のために、穿孔アセンブリは、カートリッジホルダと組み合わせたとき、カートリッジのための遠位端停止部又は停止エレメントを提供してもよい。

#### 【0021】

発明の好ましい実施態様において、カートリッジホルダの近位部分、及び／又は、遠位部分は、実質的に円筒形状を含む。一般的には、カートリッジホルダの形状及びジオメトリは、カートリッジホルダ、及び／又は、薬物送達デバイス内に挿入されるカートリッジの外形及びジオメトリに適用し、そして対応する。20

#### 【0022】

更に好ましい実施態様において、保持手段は、カートリッジホルダの遠位部分の内壁から半径方向の、内側に伸びる。保持手段の位置及びジオメトリは、好ましくは、カートリッジがカートリッジホルダの遠位部分の位置に確実に、摩擦で固定されるように設計される。

#### 【0023】

好ましくは、保持手段は、天然若しくは合成ゴム、又は同程度の弹性的性質を備えた熱可塑性材料などの可撓性の変形可能な材料を含む。カートリッジホルダ内へカートリッジを挿入する過程において、保持手段は、一時的な、又は継続的な変形にさらされるようになるかもしれない。30

#### 【0024】

一般的な実施態様において、保持手段は、カートリッジホルダの遠位部分の円筒壁の内面に配置された半径方向の内側に突出する支柱を含む。一般的に、保持手段は、多くの半径方向の内側に突出する、例えば、規則的に、及び／又は、等距離に配置された支柱を含む。一般的に、カートリッジの寸法、カートリッジホルダの遠位部分の内径及び半径方向の内側に突出する支柱の半径方向の寸法は、カートリッジの遠位部分の個々のカートリッジホルダの遠位部分内への挿入が保持手段の変形と共に進行し、好ましくは、カートリッジの遠位部分、及びカートリッジホルダの遠位部分の半径方向の締め付けが実施できるような方法で設計され、選択される。40

#### 【0025】

更に、カートリッジ及びカートリッジホルダの組立の過程中、摩擦力を増大させるために、カートリッジホルダの半径方向の内側に突出する保持手段は、軸方向で形状を変えてよい。好ましくは、保持手段は、カートリッジホルダの遠位端に向かって半径方向に伸びる円錐状又は楔形形状を有してもよい。

#### 【0026】

カートリッジと保持手段の摩擦的係合は、カートリッジがカートリッジホルダにおけるその最終組立位置に到達する前でも実施されるように、保持手段は軸方向に伸びることは、また、一般的に想定可能である。

#### 【0027】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施態様によると、保持手段は、カートリッジの遠位ネック部分の軸方向の寸法に対応するカートリッジホルダの遠位部分の自由端からの距離に配置される。それ故、その遠位端部分でのカートリッジは、カートリッジの残余の近位部分より直径で小さい段付きネック部分を含む。一般的に、セブタムを通して気密的にシールされたカートリッジの遠位端部分は、波形のアルミニウムキャップで覆われ、それは、近位方向の窪んだセクション (indented section) で、例えば、カートリッジのネック部分と一致する。

#### 【0028】

カートリッジの遠位部分は、窪み (indentation) を含むので、例えば、半径方向の内側に突起した支柱形状の保持手段は、前記の窪みの領域の軸方向に配置される。この方式において、窪み及び半径方向の内側に突起した支柱の、確実で相互の軸方向のインターロッキングも達成できる。

10

#### 【0029】

別の補助的な、又は代替の実施態様において、保持手段は、カートリッジホルダの遠位部分の内壁に沿って配置される、少なくとも一つの軸方向、及び / 又は、円周方向に伸びる保持リブを含む。好ましくは、異なった円周方向、及び / 又は、軸方向の位置に配置された数多くのリブは、カートリッジホルダの遠位部分の内壁に沿って提供される。保持リブを用いることにより、カートリッジホルダの遠位部分の内径は、対応するカートリッジの段付きネック部分の半径寸法より小さいサイズに低下する。この方式において、カートリッジは、カートリッジホルダ内に挿入されるとき、半径方向に向いた締め付けを経験する。

20

#### 【0030】

別の実施態様によると、半径方向の内側に突出する保持手段、特に、半径方向の内側に突出する支柱、及び / 又は、軸方向に伸びるリブの間の半径方向の距離は、カートリッジの遠位ネック部分の半径寸法より小さい。この方式において、カートリッジのカートリッジホルダ内への挿入は、カートリッジホルダとカートリッジ間の締め付け効果が、カートリッジが実質的にカートリッジホルダに固定されるような方法で達成できるように、個々の支柱、及び / 又は、リブの変形をもたらす。

#### 【0031】

更に好ましい実施態様において、カートリッジホルダの遠位部分は、外部ねじ山を含み、それは、穿孔アセンブリの対応する内部ねじ山をねじで受けるように適合される。この実施態様において、遠位部分のマウントは、外部ねじ山として設計され、そして遠位部分及び穿孔アセンブリの組立は、ねじ係合を用いて実施できる。

30

#### 【0032】

穿孔アセンブリは、一般的には、実質的に円筒形状のカップ状本体を含み、ここで、内部ねじ山は、該本体の円筒状の側壁の内面上で提供される。

#### 【0033】

更に好ましい実施態様によると、カートリッジホルダの遠位部分は、遠位部分を少なくとも二つの半径方向の内側に変形可能なセグメントに分割する少なくとも一つの軸方向に伸びるスリットを含む。軸方向のスリットは、また、遠位部分の外部ねじ山と交差する。更に、カートリッジホルダの遠位セグメントは、カートリッジのカートリッジホルダの遠位部分への挿入を容易にできる、半径方向の外側に向いたプレテンションに曝されることになるかもしれない。カートリッジホルダの遠位部分上のカップ状の穿孔アセンブリを、その後、ねじ締めすることにより、カートリッジホルダの遠位セグメントは、半径方向の内側に向いた変形にさらされることになり、それにより、カートリッジホルダとカートリッジの相互締め付けが確立され、及び / 又は、更に強化される。

40

#### 【0034】

更に好ましい実施態様において、カートリッジホルダの遠位部分は、その遠位端に向かって開放される。図1で示すような先行技術の解決策と対比して、本発明に記載のカートリッジホルダの遠位部分は、そのような半径方向の内側に向いたフランジ部分を含まない。この方式において、カップ状の穿孔アセンブリの遠位端面は、カートリッジホルダと組

50

立てられるとき、その底部分の全内面をほとんど横切るカートリッジのために遠位端停止部を提供する。カートリッジそれ自身の遠位端面が、ニードルマウントの遠位端面又は穿孔アセンブリにそれぞれ隣接するので、これは、特に、有利である。そのような隣接構成を有することにより、セプタムの遠位方向に向いた軸方向の変位は効果的に阻止することができ、そして液滴の生成が防止できる。

#### 【0035】

別の態様 (aspect)において、カートリッジホルダの遠位部分は、カートリッジホルダの近位部分と一体的に形成され、ここで、近位部分は遠位部分より直径が大きい。一般的に、ショルダ部分は、カートリッジホルダの近位部分と遠位部分間で伸びる。カートリッジホルダの遠位、及び近位、並びに型部分の寸法及び形状は、カートリッジホルダにおけるその最終の組立位置に到達するとき、カートリッジがカートリッジホルダのショルダ部分と隣接するような方法で設計され、ここで、カートリッジの遠位端面は、カートリッジホルダの遠位端面と、実質的に、表面がフラッシュされる。

10

#### 【0036】

更なる独立の態様において、本発明は、また、医薬品の用量を、好ましくは、注射を通して投与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、ハウジング及び駆動機構を含み、ここで駆動機構は、前記カートリッジ中に含まれる医薬品の事前に定義された用量を投与するためにカートリッジのピストンに操作可能に係合される。更にその上、薬物送達デバイスは、本発明に記載のカートリッジホルダ、及び医薬品に少なくとも部分的に充填され、そしてカートリッジホルダ内に配置されるカートリッジを備え付ける。

20

#### 【0037】

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、

ここで、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、

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、又はエキセンジン - 3 又はエキセンジン - 4、若しくはエキセンジン - 3 又はエキセンジン - 4 の類似体若しくは誘導体を含む。

#### 【0038】

インスリン類似体は、例えば、Arg (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 (B27) ヒトインスリン、及び Des (B30) ヒトインスリンである。

40

#### 【0039】

インスリン誘導体は、例えば、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-

50

ミリストイル L y s B 2 8 P r o B 2 9 ヒトイ nsリン ; B 2 8 - N - パルミトイ l - L y s B 2 8 P r o B 2 9 ヒトイ ns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 nsリン ; B 2 9 - N - ( N - パルミトイ l - - グルタミル ) - d e s ( B 3 0 ) ヒトイ nsリン ; B 2 9 - N - ( N - リトコリ l - - グルタミル ) - d e s ( B 3 0 ) ヒトイ ns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 nsリン、及び B 2 9 - N - ( - カルボキシヘプタデカノイル ) ヒトイ nsリンである。

#### 【 0 0 4 0 】

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<sub>2</sub> 配列のペプチドを意味する。

#### 【 0 0 4 1 】

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<sub>2</sub> ;  
 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<sub>2</sub> ;  
 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 ) ;  
 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 ) ;  
 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 ) ;  
 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 ) ;  
 ここで、基 - L y s 6 - N H<sub>2</sub> は、エキセンジン - 4 誘導体の C - 末端と結合してもよく ;  
 【 0 0 4 2 】

又は以下の配列のエキセンジン - 4 誘導体：

H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>;  
 des Asp 28, Pro 36, Pro 37, Pro 38 エキセンジン - 4 (1 - 39)  
 ) - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 38 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Asp 28]  
 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)  
 9) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Asp 28]  
 ] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Trp(O2) 25, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - des Asp 28 Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O2) 25]  
 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O2) 25  
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O  
 2) 25, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O2) 25, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O2) 2  
 5, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Trp(O  
 2) 25, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Met(O) 14, Asp 28] エキセンジン  
 - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>;  
 des Met(O) 14, Asp 28, Pro 36, Pro 37, Pro 38 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O) 14,  
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O)  
 ) 14, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O) 14, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O) 14,  
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5, des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O)  
 ) 14, Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - Lys 6 - des Pro 36 [Met(O) 14, Trp(O2) 25, Asp 2  
 8] エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>;  
 H - des Asp 28, Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O) 14, Trp(O2)  
 25] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - (Lys) 6 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O) 14  
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>;  
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36, Pro 37, Pro 38 [Met(O)  
 ) 14

) 14 , Trp(O<sub>2</sub>)25 , Asp28]エキセンジン-4(1-39)-NH<sub>2</sub>;  
 desPro36 , Pro37 , Pro38 [Met(O)14 , Trp(O<sub>2</sub>)25  
 , Asp28]エキセンジン-4(1-39)-(Lys)6-NH<sub>2</sub>;  
 H-(Lys)6-desPro36 , Pro37 , Pro38 [Met(O)14 ,  
 Trp(O<sub>2</sub>)25 , Asp28]エキセンジン-4(S1-39)-(Lys)6-N  
 H<sub>2</sub>;  
 H-Asn-(Glu)5-desPro36 , Pro37 , Pro38 [Met(O)  
 )14 , Trp(O<sub>2</sub>)25 , Asp28]エキセンジン-4(1-39)-(Lys)  
 6-NH<sub>2</sub>;

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。

#### 【0043】

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)、デスマプレッシン、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。

#### 【0044】

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、エノキサバリンナトリウム塩がある。

#### 【0045】

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、HC1又はHB<sub>r</sub>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、Na<sup>+</sup>、又は、K<sup>+</sup>、又は、Ca<sup>2+</sup>から選択されるカチオン、又は、アンモニウムイオンN<sup>+</sup>(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るC1~C6アルキル基;場合により置換されるC2~C6アルケニル基;場合により置換されるC6~C10アリール基、又は場合により置換されるC6~C10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。

#### 【0046】

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】

#### 【0047】

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。

#### 【0048】

制限なしで、本発明は、以下の好ましい実施態様と関連して、及び図面を参照して、より詳細に説明されるであろう:

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0049】

【図1】先行技術に記載の断面図におけるカートリッジホルダーアセンブリを概略的に示す。

10

20

30

40

50

【図2】本発明の第一の実施態様に記載のカートリッジホルダーセンブリの対応する断面図を示す。

【図3】本発明の第二の実施態様に記載のカートリッジホルダーセンブリの断面図を示す。

【図4】本発明の第三の実施態様に記載のカートリッジホルダーセンブリの断面図を示す。

【0050】

図1に示す先行技術に記載のカートリッジホルダーセンブリと対比して、図2～4で図示する本発明に記載のカートリッジホルダ32、38、48は、その遠位端部分で半径方向の内側に向いたフランジ部分15を、最早、含まない。それ故、カートリッジホルダ32、38、48は、個々のカートリッジホルダ32、38、48により、挿入され、受け入れられるカートリッジ12の段付き遠位ネック部分13の外径に対応する内径を有する遠位端を含む。  
10

【0051】

図1～4を通して図示する通り、近位方向は上向きの矢印2で示され、そして遠位方向は、下向きの矢印4で表示される。

【0052】

図2～4の概略図から、更に、判明する通り、アルミニウムキャップ20の遠位部分は、ニードルホルダ24の底部分25に対して、直接、隣接する。従って、セプタム18の軸方向及び遠位方向への膨張は、効果的に阻止される。特に、アルミニウムキャップ20の遠位端面は、ニードルマウント24の底部分25の内壁に対して、ほとんど完全に隣接する。  
20

【0053】

更に、図1の構成と対比して、カートリッジ12は、カートリッジホルダ32、38、48において、プレス嵌めの状態で保持される。図2～4で図示する通り、カートリッジ12は、段付き遠位部分34とカートリッジホルダ32、38、48の半径方向に拡幅した近位部分36の間で拡がるショルダ部分35を用いて軸方向に、直接、支持される。

【0054】

この方式において、カートリッジ12は、ニードルホルダ24の底部分25との隣接を通して、並びに、ショルダ部分35との直接的な隣接を用いて、カートリッジホルダ32、38、48に対して遠位方向に固定される。ショルダ部分35及びカートリッジ12の相互隣接は、ニードルマウントの取り外しがカートリッジ12の軸方向の位置に影響を与えないもので、特に、有益である。  
30

【0055】

更に、カートリッジホルダ32、38、48は、遠位的に、従って、カートリッジホルダ32、38、48に対してカートリッジ12の上向きの変位を阻止するために保持手段40、42、44を含む。図2に記載の実施態様において、保持手段は半径方向の内側に突出する、カートリッジホルダ32の遠位部分34の遠位端までの軸方向の距離に位置する支柱40として構成される。

【0056】

ここで、半径方向の内側に突出する支柱40の軸方向の位置は、カートリッジ12の遠位ネック部分13の半径方向の窪みに対応する。半径方向の内側に突出する支柱40は、弾性的に変形可能である。あるいは、それらはカートリッジホルダ32の個々の遠位部分34内へネック部分13を円滑に挿入することを可能にするために、半径方向にスプリング付勢してもよい。しかし、支柱40は、反対方向の、従って、軸方向におけるカートリッジの変位を阻止する働きがある。  
40

【0057】

間隔を介して位置する複数の支柱の代わりに、又はその代替として、また、カラータイプの円周状のリブは、カートリッジホルダの遠位部分の内壁で配置できる。

【0058】

10

20

30

40

50

その上、図2～4に記載の実施態様で図示された種々の保持手段40、42、44は、また、カートリッジホルダの近位方向に、そして半径方向に拡幅された部分36内で、又は、そこで配置されてもよい。

#### 【0059】

図3に記載の更なる実施態様において、保持手段42は、カートリッジホルダ38の遠位部分34の内周上の互いの距離で配置してもよい、軸方向に伸びるが、半径方向に突出するリブとして設計される。これらの軸方向に延長し、又は軸方向に伸びるリブ42は、カートリッジホルダ38の内側のカートリッジ12の締り嵌めのクランピングと支持を提供する働きをする。

#### 【0060】

同様の方法において、図4に記載の実施態様において図示する半径方向の内側に突出する支柱44は、カートリッジホルダ48におけるカートリッジのネック部分13の半径方向のクランピングを提供する。ここで、半径方向の内側に突出する支柱44は、カートリッジホルダ48の遠位部分34の全円周に沿って伸びてもよい。あるいは、図4に記載の保持手段44は、多くの円周方向にスペースを空け、半径方向の内側に突起し、そして弾性的に変形可能なクランピングエレメントを含む。

#### 【0061】

最終的に、図2～4に記載の実施態様において、分離して図示される保持手段40、42、44は、カートリッジホルダ32、38、48に対してカートリッジ12の十分な軸方向の固定を提供するために任意に組み合わせできることを記述している。

#### 【0062】

参照番号リスト：

- 10：カートリッジホルダアセンブリ；
- 12：カートリッジ；
- 13：ネック部分；
- 14：遠位カートリッジホルダ部分；
- 15：フランジ部分；
- 16：近位カートリッジホルダ部分；
- 18：セプタム；
- 20：アルミニウムキャップ；
- 22：フリースペース；
- 23：貫通開口部；
- 24：ニードルホルダ；
- 25：底部分；
- 26：保護キャップ；
- 28：保護キャップ；
- 30：ニードル；
- 32：カートリッジホルダ；
- 34：遠位カートリッジホルダ部分；
- 35：ショルダ部分；
- 36：近位カートリッジホルダ部分；
- 37：遠位端面；
- 40：保持手段；
- 42：保持手段；
- 44：保持手段；

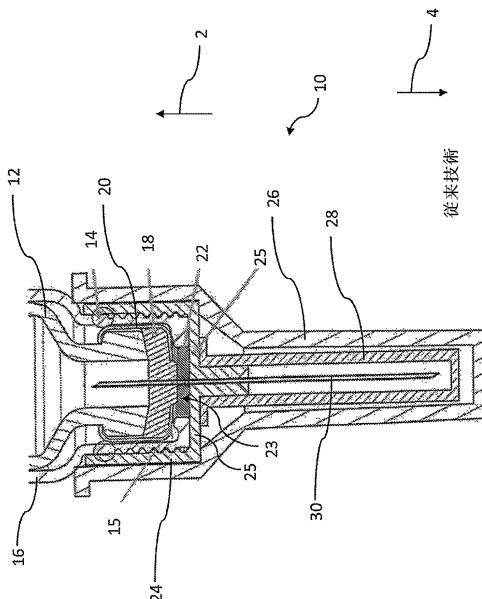
10

20

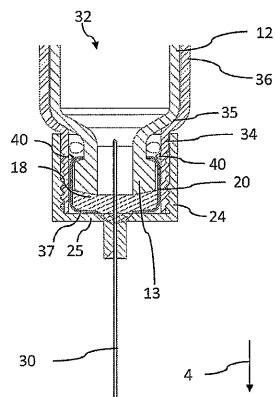
30

40

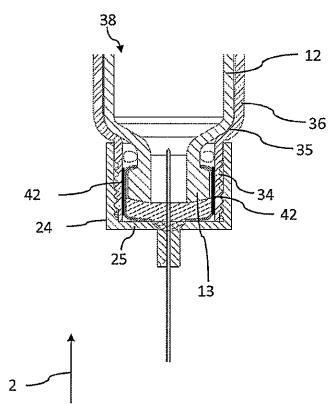
【図1】



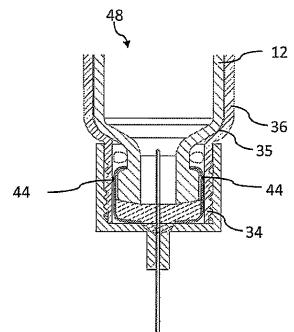
【図2】



【図3】



【図4】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ミヒヤエル・ユーグル

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 アクセル・トイチャー

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・ドイチュ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハ-

(72)発明者 カースtein・ハーマン

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-

審査官 田中 玲子

(56)参考文献 特開平 10 - 028734 (JP, A)

特表 2002 - 509469 (JP, A)

米国特許出願公開第 2003 / 0004466 (US, A1)

米国特許第 01819258 (US, A)

仏国特許出願公開第 02026134 (FR, A1)

米国特許第 03130724 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 M 5 / 24

A 61 M 5 / 34