

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6982495号  
(P6982495)

(45) 発行日 令和3年12月17日 (2021. 12. 17)

(24) 登録日 令和3年11月24日 (2021. 11. 24)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 M 5/24 (2006. 01)	A 6 1 M 5/24
A 6 1 M 5/00 (2006. 01)	A 6 1 M 5/00 5 1 8
A 6 1 M 5/28 (2006. 01)	A 6 1 M 5/28
A 6 1 M 5/31 (2006. 01)	A 6 1 M 5/31 5 0 2

請求項の数 12 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2017-506262 (P2017-506262)	(73) 特許権者	511176159
(86) (22) 出願日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)		ゼリス ファーマシューティカルズ イン
(65) 公表番号	特表2017-522983 (P2017-522983A)		コーポレイテッド
(43) 公表日	平成29年8月17日 (2017. 8. 17)		アメリカ合衆国 6 0 6 0 1 イリノイ州
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/044060		シカゴ ノース ラサル ストリート
(87) 国際公開番号	W02016/022831		1 8 0 スイート 1 6 0 0
(87) 国際公開日	平成28年2月11日 (2016. 2. 11)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	平成30年6月5日 (2018. 6. 5)		弁理士 清水 初志
審判番号	不服2020-14451 (P2020-14451/J1)	(74) 代理人	100102118
審判請求日	令和2年10月15日 (2020. 10. 15)		弁理士 春名 雅夫
(31) 優先権主張番号	62/034, 004	(74) 代理人	100160923
(32) 優先日	平成26年8月6日 (2014. 8. 6)		弁理士 山口 裕孝
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペーストの皮内および／または皮下注射のためのシリンジ、キット、および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

充填済みシリンジであって、該充填済みシリンジが、

リザーバを画定するシリンジ本体であって、該リザーバが、ペーストの皮内送達を可能にするために使用中に該リザーバと流体連通するように構成された針により形成された内腔の第2の内部横断寸法より大きな第1の内部横断寸法を有し、ここで、該第1の内部横断寸法が第2の内部横断寸法より3～16倍大きい、シリンジ本体；

該リザーバ内に配置されている、300 mg/mLを上回る固体濃度を有するペースト；

該リザーバ内に配置されており、かつ該リザーバからペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャ；

該シリンジ本体上に配置されており、かつ該リザーバと流体連通している、ルアーフィッティング；および

該リザーバを密封するように該ルアーフィッティング上に配置されている、シーリングキャップ  
を含み、

前記シリンジが、前記プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で、30  $\mu$ L/sを上回る流量でペーストを供給するように構成されている、  
充填済みシリンジ。

【請求項 2】

充填済みシリンジであって、該充填済みシリンジが、

10

20

第1の内部横断寸法を有するリザーバを画定するシリンジ本体；  
該リザーバ内に配置されている、300 mg/mLを上回る固体濃度を有するペースト；  
該ペーストの皮内送達を可能にするように該リザーバと流体連通するように構成されている、第1の横断寸法より小さい第2の内部横断寸法を有する内腔を画定する針；および  
該リザーバ内に配置されており、かつ該リザーバから該内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャ  
を含み、

第1の横断寸法が第2の横断寸法より3～16倍大きく、  
前記シリンジが、前記プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で、30  $\mu\text{L/s}$ を上回る流量でペーストを供給するように構成されている、  
充填済みシリンジ。

10

【請求項 3】

第1の横断寸法が1～10 mmである、請求項1または2に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 4】

第2の横断寸法が0.1～0.9 mmである、請求項1～3のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 5】

前記針が30ゲージまたは30ゲージより小さいサイズを有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 6】

前記針が50mm未満の長さを有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

20

【請求項 7】

前記ペーストが15  $\mu\text{L}$ ～3000  $\mu\text{L}$ の体積を有する、請求項1～6のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 8】

前記ペーストが50  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 9】

前記ペーストが100  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有する、請求項8に記載の充填済みシリンジ。

30

【請求項 10】

前記ペーストが425～475 mg/mLの固体濃度を有する、請求項1～8のいずれか一項に記載の充填済みシリンジ。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の充填済みシリンジを含む、キット。

【請求項 12】

ヒトを除く動物にペーストを皮内注射する方法であって、請求項1～10のいずれか一項に記載のシリンジのプランジャを移動させて、該シリンジのリザーバから該シリンジの針の内腔を通してペーストを供給する工程を含み、該プランジャが2～40 mm/sの速度で移動するときに該ペーストが30  $\mu\text{L/s}$ を上回る流量で供給される、前記方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2014年8月6日に出願された米国特許仮出願第62/034,004号に対する優先権の恩典を主張し、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は概して、皮内および/または皮下注射に関し、より具体的には、それらに限定されるわけではないが、ペーストの皮内および/または皮下注射に関する。

【背景技術】

50

## 【0003】

## 2. 関連分野の説明

ペースト、または固体が非溶媒液体中に分散した二相混合物（例えば、当該固体と比べて）は、医薬を（例えば、皮内に）送達するのに有効な構造でありうる。例えば、ペーストは、典型的な溶液（例えば、水系溶液）よりはるかに高い固体濃度を達成できるが、水性溶液と比べて高い安定性ももたらす可能性がある。

## 【0004】

ペーストは、硬いコンシステンシーを有する高割合の微分散した固体（例えば、粉体粒子）を含有する半固形剤形である。ペーストの実際の固体含有量は主に構成粉体の性質に左右される。ペーストを調製するためには、粉体に加える流体の最小量は、各個の粉体粒子の周囲をコーティングして流体の単層を生じさせるのに十分な量でなければならない。これは、全ての粉体-粉体接触が完全に破壊されている理想的な状態であるが、実際には、微粉化した粉体の多くは高い凝集性を有し、高剪断混合技法の利用にもかかわらず、全ての直接的粉体-粉体接触の完全な破壊は不可能である可能性があることに留意されたい。次に、追加の流体を混合物に添加して、粉体粒子間の間隙空間（すなわち、空隙容量）を満たし、よって、ペーストの降伏応力を越えたときに、粒子は流体として流動することが可能になる。したがって、非常に低い密度（すなわち、高い表面積対体積比）を有する粉体は、低い表面積対体積比を有する粉体と比較して、ペーストを形成するのにより多量の流体を必要とする。よって、ペーストの固体含有量割合は大きく異なる可能性がある。

## 【0005】

ペーストは二相系であり、よって多くの場合、懸濁剤のカテゴリーに属するが、組成物中の粒子状物質（例えば、粉体）の濃度が、隣接している粒子との立体相互作用のために粒子が流体中で沈殿するのを防ぐ濃度であるという点で、ペーストは従来の懸濁剤とは物理的に相違する。これは、ゲル剤、クリーム剤、フォーム剤、および他の「半固体」の薬学的剤形と比較して硬いコンシステンシーをペーストにもたらし、ペーストを粘度の高いものにする。

## 【0006】

したがって、そのようなペーストの皮内送達（例えば、注射）は、困難をもたらす可能性がある。具体的には、そのようなペーストは典型的には、従来の水性溶液と比較すると著しく高い粘度を有し、一般に、そのような高い粘度のペーストを従来型のシリンジを用いて注射するのは、不可能ではないとしても困難であると考えられている（例えば、過度の力を必要とし、かつ/または太い針の使用などにより過度の痛みを引き起こす）。さらに、均一に分散した粒子状物質を含有する液体の二相混合物であると、これらの組成物は、特に送達デバイスの部分的および/または完全な閉塞のいずれかを起こしやすく、治療用ペーストを皮内送達する可能性にさらなる制限を課す。

## 【0007】

ペーストを注射する方法は記載されている。例えば、米国特許出願公開第2006/0211982号（特許文献1）は、皮内投与用の治療用ペーストの調製を記載している。米国特許出願公開第2006/0211982号は、標準的なシリンジ中では乏しい流動性を通常示すとしてペースト製剤を記載し、このような製剤を送達するためには新たな針/シリンジ設計が必要であると記載している。送達を達成するためには、注射デバイスは、好ましくは、針の内腔内に嵌合できかつデバイス内に充填された治療用製剤の全量が針の内腔に充填されて次いで容積式设计を用いて投与されると患者内に押し出されるように機能する、プランジャを組み込む。したがって、先行技術に記載されているように、このタイプの構成は、針の内腔内に嵌合しかつ充填された治療用製剤の実質的に全て（例えば、100%に近いまたは100%に等しい）を針から押し出し注射位置に押し入れるように作動時に針の末端部に向かって移動する、プランジャを必要とする。

## 【0008】

本分野において周知のように、市販のシリンジは、針の内腔の内径より数倍大きいパレル内径を有する。その上、先行技術に記載されている注射デバイスは、標準的な針を通し

10

20

30

40

50

て非常に少量のペーストおよび/または流体を送達できるだけである。一例として、皮下注射に用いられる典型的な針は、27ゲージ（すなわち27G）のウルトラシンウォール（UTW）6-mm長の針である。この針はおよそ300  $\mu\text{m}$ （0.300 mm）の内径を有する。針の内部容積を長さ6 mmおよび径0.300 mmの円筒としてシミュレーションすると、そのような針内に包含できるペーストの体積は $4.24 \times 10^{-4} \text{ cm}^3$ 、すなわちおよそ0.42  $\mu\text{L}$ である。皮内送達のための典型的な注射量は多くの場合、100～1000  $\mu\text{L}$ （0.1～1.0 mL）の範囲であり、適応、薬物などに左右され、送達される量はさらに多くてもよい（例えば、2000または3000  $\mu\text{L}$ ）。よって、ほとんどの治療的に意義のある量の送達は、非常に長く（内径に関して）非常に大きい針を必要とする。

#### 【0009】

先行技術においてさらに論じられているように、「注射デバイスの針部は約6～約8 cmの長さであり、それによって、半固体の治療剤の用量およびプランジャを含有するのに十分な内部容積を有する内腔を提供する。」米国特許出願公開第2006/0211982号段落[0115]。皮内（I.D.）および皮下（S.C.）投与のための典型的な針の長さは、0.5インチ（すなわち1.3 cm）未満である。さらにより深い筋肉内（I.M.）注射ですら通常、わずか1.0～1.5インチ（すなわち2.5～3.8 cm）の針を利用する。したがって、粘性の治療用ペーストの投与を想定する針は、市販の針の少なくとも2倍の長さである必要がある。しかしながら、このような長く特別に設計された針を用いたとしても、比較的大きな内径を前提としても、内腔内に配置できる量は依然として治療用量を達成するのに必要な量をはるかに下回っている可能性がある。例えば、8 cm長の18G針（0.84 mmの内径）の内部容積はわずか $4.4 \times 10^{-2} \text{ cm}^3$ 、すなわちおよそ44  $\mu\text{L}$ である。

#### 【0010】

全用量が針の内腔内に包含される配置から投与できる量が少量であることに加えて、そのような長い針は典型的には特別に製造する必要がある、また、その長さのために特定の患者を怖がらせるかまたは特定の患者に嫌悪をいだかせる可能性がある。その上、注射痛は針の全径に関連し得ることから、そのような大きな針は非常に痛く、よって、そのような大きな針による複数回の注射を必要とする投薬計画に対する患者のコンプライアンスに有害な影響を与える可能性がある。

#### 【0011】

したがって、当技術分野において、皮内投与に通常用いられる針に連結された標準的なシリンジを用いて、治療剤を含む高濃度で粘性の非ニュートン流体（例えば、タンパク質ペースト）を送達するのに使用するための組成物、方法、およびデバイスに対するニーズが存在する。針の内腔の容積を超える可能性がある多量の治療用ペーストの送達のための組成物、方法、および/またはデバイスに対するさらなるニーズも存在する。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0012】

【特許文献1】米国特許出願公開第2006/0211982号

#### 【発明の概要】

#### 【0013】

#### 概要

本明細書に記載された発明の局面は、ペーストなどの高粘度の非ニュートン流体（さらには高粘度ニュートン流体）を標準的なシリンジ/針の組み合わせから容易に送達できるという驚くべき発見に関する。本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様は、ペーストの皮内送達を提供するように構成されている。特定の局面において、1 mL当たり50、60、70、80、90、または100ミリグラム（mg/mL）を上回る固体濃度を有するペーストが、シリンジ本体のリザーバ内に予め充填される。本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様は、針（例えば、18ゲージから30ゲージのサイズを有する針）を着脱可能に固定するように構成されているシリンジ本体上に配置されているルアーフィッティングにより、通常の針サイズを用いて比較的大量（例えば、50、10

10

20

30

40

50

0、または200から1000、2000、または3000  $\mu\text{L}$ )の高粘度ペーストの皮内送達を提供するように構成されている。よって、本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様は、特注の(例えば、一体成形の)シリンジおよび針の設計に対する必要性を軽減するように構成されている。

【0014】

本発明の充填済みシリンジのいくつかの態様は、リザーバを画定するシリンジ本体、リザーバ内に配置されている少なくとも約50、60、70、80、90、もしくは100 mg/mL、または約50、60、70、80、90、もしくは100 mg/mL、またはそれらを上回る固体濃度を有するペースト、リザーバ内に配置されておりかつリザーバからペーストを供給するように移動するように構成されているプランジャおよび/またはピストン、シリンジ本体上に配置されておりかつリザーバと流体連通しているルアーフィッティング、ならびにリザーバを密封するようにルアーフィッティング上に配置されているシーリングキャップを含む。いくつかの態様は、内腔を画定する針を含み、当該針は、ペーストの皮内送達を可能にするようにルアーフィッティングを介してシリンジ本体に連結されるように構成されており、ここで、リザーバの第1の内部横断寸法は、内腔の第2の内部横断寸法より大きい。本発明の充填済みシリンジの態様は、ルアーロックまたはルアースリップ(「スリップチップ」)フィッティングを介してシリンジに取り付けられた針を備えてもよい。本発明の別の態様は、例えばステード・ニードル(staked-needle)構成(ルアーフィッティングのようにシリンジ本体から針を取り外すことはできない構成)を用いてシリンジ本体に永久的に取り付けられた針を備えてもよい。

【0015】

本発明の充填済みシリンジのいくつかの態様は、第1の内部横断寸法を有するリザーバを画定するシリンジ本体、リザーバ内に配置されている少なくとも約50、60、70、80、90、もしくは100 mg/mL、または約50、60、70、80、90、もしくは100 mg/mL、またはそれらを上回る固体濃度を有するペースト、ペーストの皮内送達を可能にするようにリザーバと流体連通するように構成されている、第1の横断寸法より小さい第2の内部横断寸法を有する内腔を画定する針、およびリザーバ内に配置されておりかつリザーバから内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されているプランジャを含む。

【0016】

本発明の充填済みシリンジのいくつかの態様において、ペーストは、15、50、100、または500  $\mu\text{L}$ から1000、2000、または3000  $\mu\text{L}$ の体積を有する。特定の局面において、ペーストは15  $\mu\text{L}$ から1000  $\mu\text{L}$ の体積を有することができる。いくつかの態様において、ペーストは50  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有する。いくつかの態様において、ペーストは100  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有する。

【0017】

本発明の充填済みシリンジのいくつかの態様は、プランジャに加えられる大きさ約または最大でも50、60、または70ニュートン(N)の力の下で、少なくとも約15  $\mu\text{L}/\text{s}$ ( $\mu\text{L}/\text{s}$ )、または約15  $\mu\text{L}/\text{s}$ 、またはそれを上回る流量でペーストを供給するように構成されている。特定の局面において、プランジャに加えられる力は、5、10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、または70 N未満であることができる。さらなる局面において、プランジャに加えられる力は25 N未満であることができる。いくつかの態様は、プランジャに加えられる大きさ約または最大でも50~70 Nの力の下で65  $\mu\text{L}/\text{s}$ を上回る流量でペーストを供給するように構成されている。

【0018】

本発明のキットのいくつかの態様は、第1の内部横断寸法を有するリザーバを画定するシリンジ本体、およびシリンジ本体に連結されるように構成されておりかつ第1の横断寸法より小さい第2の内部横断寸法を有する内腔を画定する針、ならびに50~100 mg/mLを上回る固体濃度を有するペーストを含む。いくつかの態様において、ペーストはリザーバ内に配置されている。いくつかの態様において、シリンジ本体は、リザーバと流体連通しているルアーフィッティング(例えば、ルアーロックまたはルアースリップフィッティング

）、およびリザーバを密封するようにルアーフィッティング上に配置されているシーリングキャップを含み、ここで、針はルアーフィッティングを介してシリンジ本体に連結されるように構成されている。いくつかの態様において、リザーバは、50、75、または100  $\mu$ Lから1000、2000、または3000  $\mu$ Lの容積を有する。

【0019】

本発明のキットのいくつかの態様は、リザーバ内に配置されているプランジャであって、プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で30  $\mu$ L/sを上回る流量でリザーバから内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャを含む。いくつかの態様は、リザーバ内に配置されているプランジャであって、該プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で65  $\mu$ L/sを上回る流量でリザーバから内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャを含む。

10

【0020】

別の態様は、パッチポンプまたは高容量注射器としても知られているボラス注射器の使用である。ある特定の局面において、パッチポンプは、患者への粘性ペーストの持続的送達のために利用できる。これらの注射器の例には、SmartDose（商標）装着型電子ボラス注射器（West Pharmaceutical Services, Inc.）およびLapasボラス注射器（Bespak）が含まれる。これらのデバイスは、身体に装着することができ、かつ従来の自動注射器または手動操作シリンジと比較してより遅い注入速度で高濃度ペーストの自動皮内送達をもたらすことができる。これらのデバイスでは、ペーストは内部リザーバに詰め込まれ、（手動のシリンジおよび自動注射器デバイスと比較して）低い体積流量でゆっくり患者内に注入される。これらのデバイスは、皮膚に付着させたパッチのように装着され、数分間または最大で約1時間にわたって医薬を送達しうる。これらのシステムで利用されうる体積流量の非限定的な例として、10分間にわたる3 mLの治療用ペーストの送達は、5  $\mu$ L/秒の送達速度を伴う。1時間にわたる3 mL容量のペーストの送達は、0.83  $\mu$ L/秒の送達速度を伴う。

20

【0021】

多量のペーストを皮内に注射するための本発明の方法のいくつかの態様は、シリンジのプランジャを移動させてシリンジのリザーバからシリンジの針の内腔を通してペーストを供給する工程を含み、リザーバは内腔の第2の内部横断寸法より大きな第1の内部横断寸法を有し、ここで、第2の横断寸法は0.1~0.9 mmであり、ペーストは50 mg/mLを上回り100 mg/mLまで（その間にある全ての値および範囲を含む）の固体濃度を有し、プランジャが2~50ミリメートル/秒（mm/s）の速度で移動するときにはペーストは30  $\mu$ L/sを上回る流量で供給される。いくつかの態様は、患者の皮膚組織内におよび/または皮膚組織を貫通して針を配置する工程を含む。いくつかの態様は、リザーバのルアーフィッティングからシーリングキャップを取り外す工程を含む。いくつかの態様は、針上とリザーバ上の少なくとも一方に配置されているルアーフィッティングを介してリザーバに針を連結する工程を含む。いくつかの態様において、ペーストの流量は、プランジャの移動速度に対して実質的に線形に比例する。

30

【0022】

本発明の方法のいくつかの態様において、ペーストの注射量は10  $\mu$ Lを上回る。いくつかの態様において、ペーストの注射量は15、30、または100  $\mu$ Lから1200、2000、または3000  $\mu$ Lである。いくつかの態様において、ペーストの注射量は30  $\mu$ Lから100  $\mu$ Lである。

40

【0023】

本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様において、第1の横断寸法は、第2の横断寸法より3~16倍大きい。いくつかの態様において、第1の横断寸法は、1、2、3、4 mmと5、6、7、8、9、10 mmの間（その間にある全ての値および範囲を含む）である。いくつかの態様において、第2の横断寸法は、0.1、0.2、0.3、または0.4 mmと0.5、0.6、0.7、0.8、または0.9 mmの間（その間にある全ての値および範囲を含む）である。

50

## 【0024】

本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様において、針は18ゲージまたはそれより小さいサイズを有する。いくつかの態様において、針は27ゲージまたはそれより小さいサイズを有する。いくつかの態様において、針は30ゲージのサイズを有する。いくつかの態様において、針は約50 mm以下の長さを有する。いくつかの態様において、針は約40 mm以下の長さを有する。いくつかの態様において、針は約13 mm以下の長さを有する。いくつかの態様において、針はおよそ6 mmの長さを有する。

## 【0025】

本発明のシリンジ、キット、および/または方法のいくつかの態様において、ペーストは200 mg/mLを上回る固体濃度を有する。いくつかの態様において、ペーストは200 ~ 600 mg/mLの固体濃度を有する。いくつかの態様において、ペーストは300 ~ 500 mg/mLの固体濃度を有する。いくつかの態様において、ペーストは1% ~ 99%の固体含有量を有する。いくつかの態様において、ペーストは30% ~ 60%の固体含有量を有する。いくつかの態様において、ペーストは40% ~ 50%の固体含有量を有する。いくつかの態様において、ペーストは、1.0、1.1、1.2、1.3 g/mLと1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0 g/mLの間（その間にある全ての値および範囲を含む）の密度を有する。

## 【0026】

本開示で用いられるペーストは、固体（例えば、医薬を含有する粉体、および、必要であれば、安定化賦形剤）が液体（例えば、生体適合性希釈剤）中に分散している二相混合物であり、当該液体は当該固体に対して非溶媒である（すなわち、例えば、当該希釈剤は、常にではないが典型的には、親油性の性質を有する）。ペーストは、十分に大きな負荷または応力（通常「降伏応力」と呼ばれる）が加えられるまでは固体として挙動し、それが加えられた時点で、ペーストは液体のように流動する（例えば、ペーストは半固体として定義されてもよい）。ペーストは、非ニュートン流体挙動、特に剪断減粘性流動特性を示しうる。

## 【0027】

「連結されている」という用語は、直接的である必要はなくまた機械的である必要はないが、接続されているとして定義され；「連結されている」2つのものは相互に一体型であってもよい。

## 【0028】

「a」および「an」という用語は、本開示が他の意味を明確に要求しない限り、1つまたは複数として定義される。

## 【0029】

「実質的に」という用語は、当業者によって理解されているように、指定されるものの大部分であるが全体である必要はない（かつ、指定されるものを含む；例えば、実質的に90度は90度を含み、実質的に平行は平行を含む）ものとして定義される。任意の開示された態様において、「実質的に」、「およそ」、および「約」という用語は、指定されたものの「ある割合の範囲内」で置き換えられてもよく、ここで、当該割合には0.1、1、5、10、および20%が含まれる。

## 【0030】

本明細書で用いられる「皮内注射」という用語は、表皮、真皮内、皮下または筋肉内注射を包含する。

## 【0031】

本明細書で用いられる「相」は、境界表面によって系の他の部分から分離されている、系の均一で物理的に異なる部分として定義される。物質の3種類の主要相（固体、液体および気体）が存在することが知られている。一例として、粒子状物質に対して非溶媒である液体中に懸濁した粒子状物質を含有する系は二相系とみなされる。反対に、高分子と液体分子との間に明らかな境界が存在しないように液体全体にわたって均一に分布した有機高分子からなる系は、単相溶液とみなされる。

## 【0032】

本明細書で用いられる「固体含有量」という用語は、ペーストの質量当たりの固体（例えば、粒子状粉体）の質量の割合（％）を反映する。一例として、固体含有量40％のペーストは、固相がペースト全体の40（質量）％を構成する二相混合物である。固体含有量40％のペーストは、例えば1.2 g/mL（ペースト1mL当たりには含有される固体の質量）の全体密度を有する。

【0033】

本明細書で用いられる「半固体」は、塑性流動挙動を示す物質の属性である。半固体物質は流動可能ではなく、室温でその容器に適合させるのは容易ではなく、低剪断応力では流動しない。したがって、半固体は、塑性（すなわち、不可逆的）変形が生じる前に超えなければならない降伏応力を有する。

【0034】

したがって、半固体は、特定の物理的組成または薬学的剤形ではなく、むしろ物質の物理的特性を指す。よって、さまざまな物質が、物理的に異なる組成であるにもかかわらず、半固体物質の属性を有しているときに、それらは半固体とみなすことができる。例えば、USP-NFは、半固形状（semi-solid consistency）を有するものとしてクリーム剤および薬用フォーム剤の両者を記載しており、よって、この両者は、他の点では物理的に異なる組成であるにもかかわらず、半固体流体または半固体とみなされる可能性がある。同様に、ゲル剤およびペーストも多くの場合、物理的に異なるにもかかわらず、どちらも半固体と呼ばれる。ゲル剤はUSP-NFによって、ゲル化剤を含有する溶液によって相互浸透させて剛性を与えた、小粒子の半固体分散体または大きな分子の溶液である剤形として定義されている。よって、ゲル剤は、単相系または二相系のいずれかであってもよい。Remington: The Science and Practice of Pharmacy（2006）で定義されているように、ゲル剤を構成する成分は完全に溶解していない、すなわち不溶性である可能性がある、またはそれらは凝集物を形成し光を分散させる可能性があることから、ゲル系は、透明または混濁のいずれであってもよい。ゲル剤は、「分散媒質の動きが分散相中の粒子または溶媒和高分子の三次元ネットワーク交絡によって制限され、・・・交絡および結果として生じる内部摩擦が粘度の増大および半固体状態を担う、半剛性系として」定義される。

【0035】

高分子がそれと液体との間に明らかな境界が存在しないように液体全体にわたって分布しているゲル剤は、単相ゲル剤と呼ばれる。ゲル塊が異なる小粒子の綿状沈殿物からなる場合、ゲルは二相系に分類され、しばしばマグマ剤または乳剤と呼ばれる。ゲル剤およびマグマ剤は、それぞれコロイドの大きさの粒子を含有していることから、コロイド分散体とみなされる。「コロイド状」物質の一般的に許容されるサイズ範囲は、粒子が1 nmから0.5 μmに属するときである。

【0036】

これに対して、ペーストは、硬いコンシステンシーを有する高割合の微分散した固体を含有する半固形状剤形として定義されうる。上述のように、ペーストの実際の固体含有量は主に構成粉体の性質に左右される。ペーストを調製するためには、粉体に加える流体の最小量は、各個別の粉体粒子の周囲をコーティングして流体の単層を生じさせるのに十分な量でなければならない。これは、全ての粉体-粉体接触が完全に破壊されている理想的な状態であるが、実際には、微粉化した粉体の多くは高い凝集性を有し、高剪断混合技法の利用にもかかわらず、全ての直接的粉体-粉体接触の完全な破壊は不可能である可能性があることに留意されたい。次に、追加の流体を混合物に添加して、粉体粒子間の間隙空間（すなわち、空隙容量）を満たし、よって、ペーストの降伏応力を超えたときに、粒子は流体として流動することが可能になる。したがって、非常に低い密度（すなわち、高い表面積対体積比）を有する粉体は、低い表面積対体積比を有する粉体と比較して、ペーストを形成するのにより多量の流体を必要とする。よって、ゲル剤およびペーストは両方とも半固体特性を有している可能性があり、それらは物理的に異なる剤形だが、どちらも半固体として言及されてもよい。具体的には、ペーストの固体濃度は通常はるかに高く、粒子は多くの場合、コロイド領域の上限（0.5 μm）よりはるかに大きい。全体として、USP-N

10

20

30

40

50



Fは、半固体であるとして少なくとも6種類の異なる剤形を定義しており、それらには、クリーム剤、フォーム剤、ゲル剤、ゼリー剤、軟膏、およびペーストが含まれる。しかしながら、これらの薬学的剤形は、全てが半固体属性を有し、よって半固体と広く呼ばれるにもかかわらず、異なる物理的組成物であることを当業者であれば容易に認識および理解している。

【0037】

本明細書で用いられる「非ニュートン」は、粘度が剪断速度または剪断速度履歴に依存する流体を定義する。これは、粘度が典型的には加えられた剪断速度に依存しないニュートン流体と対照的である。

【0038】

本明細書で用いられる「揺変性」は、剪断減粘特性を示す流体を定義する。より具体的には、揺変性流体は時間依存性の剪断減粘特性を示し、これは、時間非依存性の剪断減粘特性を示す流体を特徴づける偽塑性流体とは対照的である。しかしながら、本出願の目的では、揺変性流体は概して、剪断減粘性流体を記載する。

【0039】

本明細書で用いられる「薬学的に許容される」という用語は、通常の薬学的利用に適していること、すなわち、患者に重篤な有害事象を生じさせないことを意味する。

【0040】

「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の組成物を動物またはヒトに送達するための薬学的に許容される溶媒、懸濁剤または媒体を意味する。担体は、液体、半固体または固体であってもよい。

【0041】

「薬学的に許容される」成分、賦形剤または構成成分という用語は、理にかなった利益/リスク比に見合った、過度で有害な副作用（毒性、刺激性、およびアレルギー反応など）なしにヒトおよび/または動物で使用するのに適したものである。

【0042】

「治療剤」という用語は、単独または他の薬学的賦形剤または不活性成分との組み合わせのいずれかでの、ヒトまたは動物への投与の際に望ましく有益な作用、多くの場合は薬理学的な作用をもたらす薬剤を意味する。本発明の特定の局面において、治療剤は、異常、不具合または疾患の予防、診断、軽減、治療または治癒で用いられる薬物およびワクチンなどを包含する。

【0043】

「化学的に安定」という用語は、治療剤に関して、許容可能な割合の分解産物が、酸化または加水分解などの化学経路によって生じ、形成されることを意味する。具体的には、製品の所期の保存温度（例えば、4（冷蔵）、または25（室温））での1年間の保存；または30/60%相対湿度での1年間の製品の保存；または40/75%相対湿度での1ヶ月間、好ましくは3ヶ月間の製品の保存の後に形成される崩壊産物が約20%以下の場合に、製剤は化学的に安定と見なされる。

【0044】

「物理的に安定」という用語は、治療剤に関して、許容可能な割合の凝集物（例えば、二量体、三量体およびより大きな形態）が形成されることを意味する。具体的には、製品の所期の保存温度（例えば、室温）での1年間の保存；または30/60%相対湿度での1年間の製品の保存；または40/75%相対湿度での1ヶ月間、好ましくは3ヶ月間の製品の保存の後に形成される凝集物が約15%以下の場合に、製剤は物理的に安定であるとみなされる。

【0045】

「安定な製剤」という用語は、室温で2ヶ月間の保存の後に、少なくとも約65%の化学的および物理的に安定な治療剤が残っていることを意味する。特に好ましい製剤は、これらの条件下で少なくとも約80%の化学的および物理的に安定な治療剤を保持する製剤である。

10

20

30

40

50

## 【0046】

「生物学的利用能」という用語は、本発明の目的では、治療剤が製剤から吸収される程度として定義される。

## 【0047】

「全身性」という用語は、有益な作用物質の対象への送達または投与に関して、有益な作用物質が対象の血漿中で生物学的に有意なレベルで検出可能であることを意味する。

## 【0048】

「スラリー」という用語は、濃さが薄いペーストを意味する。

## 【0049】

「制御放出」という用語は、本発明の目的では、血液（例えば、血漿）濃度が治療範囲内に維持されるが毒性濃度を下回るような速度での、約1時間以上、好ましくは12時間以上の期間にわたる治療剤の放出として定義される。

## 【0050】

さらに、特定の手法で構成されるデバイスまたはシステムは、少なくともその手法で構成されるが、具体的に記載された手法以外の他の手法で構成されることもできる。

## 【0051】

「含む（comprise）」（および「含む（comprises）」および「含む（comprising）」など含む（comprise）の任意の形態）、「有する（have）」（および「有する（has）」および「有する（having）」など有する（have）の任意の形態）、「含む（include）」（および「含む（includes）」および「含む（including）」など含む（include）の任意の形態）、ならびに「含有する（contain）」（および「含有する（contains）」および「含有する（containing）」など含有する（contain）の任意の形態）は、開放型（open-ended）の連結動詞である。その結果、1つまたは複数の要素を「含む（comprise）」、「有する」、「含む（include）」、または「含有する」装置は、それらの1つまたは複数の要素を保有するが、保有しているそれらの要素のみに限定されない。同様に、1つまたは複数の工程を「含む（comprise）」、「有する」、「含む（include）」、または「含有する」方法は、それらの1つまたは複数の工程を保有するが、保有するそれらの1つまたは複数の工程のみに限定されない。

## 【0052】

任意の装置、システム、および方法の任意の態様は、記載された工程、要素、および/または特徴のいずれかを、含む（comprise）/含む（include）/含有する/有するよりむしろ、それらからなるまたは本質的にそれらからなる場合がある。よって、任意のクレームにおいて、所与のクレームの範囲を他の場合では開放型の連結動詞を用いるであろうものから変更するために、上記の開放型の連結動詞のいずれかと、「からなる」または「本質的にからなる」という用語を置き換えることができる。

## 【0053】

本開示または態様の性質によって明確に禁止されていない限り、1つの態様の特徴は、記載または例示されていないとしても、他の態様に適用されうる。

## 【0054】

## [本発明1001]

以下を含む、充填済みシリンジ；

リザーバを画定するシリンジ本体；

該リザーバ内に配置されている、50 mg/mLを上回る固体濃度を有するペースト；

該リザーバ内に配置されており、かつ該リザーバからペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャ；

該シリンジ本体上に配置されており、かつ該リザーバと流体連通している、ルアーフィッティング；および

該リザーバを密封するように該ルアーフィッティング上に配置されている、シーリングキャップ。

## [本発明1002]

前記ペーストの皮内送達を可能にするように前記ルアーフィッティングを介して前記シリンジ本体に連結されるように構成されている、内腔を画定する針を含み、前記リザーバが該内腔の第2の内部横断寸法より大きな第1の内部横断寸法を有する、本発明1001の充填済みシリンジ。

[本発明1003]

以下を含む、充填済みシリンジ：

第1の内部横断寸法を有するリザーバを画定するシリンジ本体；

該リザーバ内に配置されている、100 mg/mLを上回る固体濃度を有するペースト；

該ペーストの皮内送達を可能にするように該リザーバと流体連通するように構成されている、第1の横断寸法より小さい第2の内部横断寸法を有する内腔を画定する針；および  
該リザーバ内に配置されており、かつ該リザーバから該内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されている、プランジャ。

10

[本発明1004]

第1の横断寸法が第2の横断寸法より3～16倍大きい、本発明1002または1003の充填済みシリンジ。

[本発明1005]

第1の横断寸法が1～5 mmである、本発明1002～1004のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1006]

第2の横断寸法が0.1～0.9 mmである、本発明1002～1005のいずれかの充填済みシリンジ。

20

[本発明1007]

前記針が18ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1002～1006のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1008]

前記針が27ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1007の充填済みシリンジ。

[本発明1009]

前記針が30ゲージのサイズを有する、本発明1008の充填済みシリンジ。

[本発明1010]

前記針が50 mm未満の長さを有する、本発明1002～1009のいずれかの充填済みシリンジ。

30

[本発明1011]

前記針が40 mm未満の長さを有する、本発明1010の充填済みシリンジ。

[本発明1012]

前記針が13 mm未満の長さを有する、本発明1011の充填済みシリンジ。

[本発明1013]

前記針がおよそ6 mmの長さを有する、本発明1012の充填済みシリンジ。

[本発明1014]

前記ペーストが15  $\mu$ L～1000  $\mu$ Lの体積を有する、本発明1001～1013のいずれかの充填済みシリンジ。

40

[本発明1015]

前記ペーストが50  $\mu$ Lを上回る体積を有する、本発明1001～1014のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1016]

前記ペーストが100  $\mu$ Lを上回る体積を有する、本発明1015の充填済みシリンジ。

[本発明1017]

前記プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で、30  $\mu$ L/sを上回る流量でペーストを供給するように構成されている、本発明1001～1016のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1018]

50

前記プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で、65  $\mu$ L/sを上回る流量でペーストを供給するように構成されている、本発明1001～1017のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1019]

前記ペーストが200 mg/mLを上回る固体濃度を有する、本発明1001～1018のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1020]

前記ペーストが425～475 mg/mLの固体濃度を有する、本発明1019の充填済みシリンジ。

[本発明1021]

前記ペーストが1%～99%の固体含有量を有する、本発明1001～1020のいずれかの充填済みシリンジ。

10

[本発明1022]

前記ペーストが30%～40%の固体含有量を有する、本発明1021の充填済みシリンジ。

[本発明1023]

前記ペーストが1.1～1.4 g/mLの密度を有する、本発明1001～1022のいずれかの充填済みシリンジ。

[本発明1024]

以下を含む、キット：

第1の内部横断寸法を有するリザーバを画定するシリンジ本体；

該シリンジ本体に連結されるように構成されており、かつ第1の横断寸法より大きい第2の内部横断寸法を有する内腔を画定する針；および

20

100 mg/mLを上回る固体濃度を有するペースト。

[本発明1025]

前記ペーストがリザーバ内に配置されている、本発明1024のキット。

[本発明1026]

前記シリンジ本体が、

前記リザーバと流体連通しているルアーフィッティング；および

該リザーバを密封するように該ルアーフィッティング上に配置されているシーリングキャップ

30

を含み、前記針が、該ルアーフィッティングを介して該シリンジ本体に連結されるように構成されている、本発明1024または1025のキット。

[本発明1027]

第1の横断寸法が第2の横断寸法より3～16倍大きい、本発明1024～1026のいずれかのキット。

[本発明1028]

第1の横断寸法が1～5 mmである、本発明1024～1027のいずれかのキット。

[本発明1029]

第2の横断寸法が0.1～0.9 mmである、本発明1024～1028のいずれかのキット。

[本発明1030]

前記針が18ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1024～1029のいずれかのキット。

40

[本発明1031]

前記針が27ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1030のキット。

[本発明1032]

前記針が30ゲージのサイズを有する、本発明1031のキット。

[本発明1033]

前記針が50 mm未満の長さを有する、本発明1024～1032のいずれかのキット。

[本発明1034]

前記針が40 mm未満の長さを有する、本発明1033のキット。

[本発明1035]

50

前記針が13 mm未満の長さを有する、本発明1034のキット。

[本発明1036]

前記針がおよそ6 mmの長さを有する、本発明1035のキット。

[本発明1037]

前記リザーバが100  $\mu$ L~1000  $\mu$ Lの容積を有する、本発明1024~1036のいずれかのキット。

[本発明1038]

前記リザーバ内に配置されているプランジャであって、該プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で30  $\mu$ L/sを上回る流量で該リザーバから前記内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されているプランジャを含む、本発明1024~1037のいずれかのキット。

10

[本発明1039]

前記リザーバ内に配置されているプランジャであって、該プランジャに加えられる大きさ25 N未満の力の下で65  $\mu$ L/sを上回る流量で該リザーバから前記内腔を通してペーストを供給するように移動するように構成されているプランジャを含む、本発明1024~1038のいずれかのキット。

[本発明1040]

前記ペーストが200 mg/mLを上回る固体濃度を有する、本発明1024~1039のいずれかのキット。

[本発明1041]

前記ペーストが425~475 mg/mLの固体濃度を有する、本発明1040のキット。

20

[本発明1042]

前記ペーストが1%~99%の固体含有量を有する、本発明1024~1041のいずれかのキット。

[本発明1043]

前記ペーストが30%~40%の固体含有量を有する、本発明1042のキット。

[本発明1044]

前記ペーストが1.1~1.4 g/mLの密度を有する、本発明1024~1043のいずれかのキット。

[本発明1045]

多量のペーストを皮内注射する方法であって、シリンジのプランジャを移動させて、該シリンジのリザーバから該シリンジの針の内腔を通してペーストを供給する工程を含み、該リザーバが該内腔の第2の内部横断寸法より大きい第1の内部横断寸法を有し、第2の横断寸法が0.1~0.9 mmであり、該ペーストが100 mg/Lを上回る固体濃度を有し、かつ該プランジャが2~40 mm/sの速度で移動するときに該ペーストが30  $\mu$ L/sを上回る流量で供給される、前記方法。

30

[本発明1046]

患者の皮膚組織内におよび/または皮膚組織を貫通して前記針を配置する工程を含む、本発明1045の方法。

[本発明1047]

前記リザーバのルアーフィッティングからシーリングキャップを取り外す工程を含む、本発明1045または1046の方法。

40

[本発明1048]

前記針上および前記リザーバ上の少なくとも一方に配置されているルアーフィッティングを介して該針を該リザーバに連結させる工程を含む、本発明1045~1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

前記ペーストの流量が、前記プランジャの移動速度に対して実質的に線形に比例する、本発明1045~1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

50

第1の横断寸法が第2の横断寸法より3～16倍大きい、本発明1045～1049のいずれかの方法。

[本発明1051]

第1の横断寸法が1～5 mmである、本発明1045～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

第2の横断寸法が0.1～0.9 mmである、本発明1045～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

前記針が18ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1045～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

前記針が27ゲージまたはそれより小さいサイズを有する、本発明1053の方法。

[本発明1055]

前記針が30ゲージのサイズを有する、本発明1054の方法。

[本発明1056]

前記針が50 mm未満の長さを有する、本発明1045～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記針が40 mm未満の長さを有する、本発明1056の方法。

[本発明1058]

前記針が13 mm未満の長さを有する、本発明1057の方法。

[本発明1059]

前記針がおよそ6 mmの長さを有する、本発明1058の方法。

[本発明1060]

前記ペーストの注射量が10  $\mu$ Lを上回る、本発明1045～1059のいずれかの方法。

[本発明1061]

前記ペーストの注射量が15  $\mu$ L～1200  $\mu$ Lである、本発明1060の方法。

[本発明1062]

前記ペーストの注射量が30  $\mu$ L～100  $\mu$ Lである、本発明1061の方法。

[本発明1063]

前記ペーストが200 mg/mLを上回る固体濃度を有する、本発明1045～1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

前記ペーストが425～475 mg/mLの固体濃度を有する、本発明1063の方法。

[本発明1065]

前記ペーストが1%～99%の固体含有量を有する、本発明1045～1064のいずれかの方法。

[本発明1066]

前記ペーストが30%～40%の固体含有量を有する、本発明1065の方法。

[本発明1067]

前記ペーストが1.1～1.4 g/mLの密度を有する、本発明1045～1066のいずれかの方法。

上記または他の態様に関連する詳細の一部を以下に記載する。

**【図面の簡単な説明】**

**【0055】**

以下の図面は、例として例示しており限定として例示するものではない。簡潔性および明確性のために、所与の構造の全ての特徴は、その構造が現れる全ての図において常に表示されているわけではない。同一の参照番号は、必ずしも同一の構造を表示するものではない。むしろ、同じ参照番号は、場合によっては同一ではない参照番号が用いられる、類似の特徴または類似の機能を有する特徴を表示するために用いられる可能性がある。図は（他に指示のない限り）一定の縮尺で描かれ、表示した要素のサイズは、少なくとも図中に表示した態様に対して相対的に正確であることを意味する。

**【0056】**

【図1】従来型シリンジの線図であり、射出力に対するさまざまな代表的寄与を示す。

【図2】図2Aは、本発明の充填済みシリンジの一態様の側面図であり、着脱可能な針を示す。図2Bは、図2Aの態様の側面図であり、シーリングキャップを示す。図2Cおよび2Dは、図2Aの態様の針の横断端面図である。

【図3】第1の流量でのさまざまなシリンジリザーバ容積についてのプランジャ移動に対する射出力のグラフである。

【図4】第2の流量でのさまざまなシリンジリザーバ容積についてのプランジャ移動に対する射出力のグラフである。

【図5】第1および第2の流量でのシリンジリザーバ断面積に対する射出力のグラフである。

【図6】第1の流量でのシリンジについてのプランジャ移動に対する射出力のグラフである。

【図7】本発明のキットの一態様の上面図である。

【図8】33.3  $\mu\text{L}$ /秒の体積流量で4.6 mmリザーバから27G UTW、6 mm針を通して送達される間の、部分的および完全な閉塞の両方を示したペーストを図示している。

【図9】（プランジャの移動に必要な力をプランジャ距離に対してプロットする）テクスチャーアナライザーを用いて測定した、シリンジからのペーストの送達に必要な力を図示している。

【発明を実施するための形態】

【0057】

例示的態様の詳細な説明

米国特許第8,790,679号は、本開示と矛盾しない範囲で、その全体が参照により本明細書に明確に組み入れられる。

【0058】

ここで図面、より具体的には図1を参照すると、射出力に対するさまざまな代表的寄与（例えば、シリンジからの流れを生じさせるのに必要な、典型的にはシリンジプランジャに加えられる力）を示す、通常型シリンジ10の線図が示されている。この線図では、（物質18を含有する）リザーバ14、針22、およびプランジャ26を備えるシリンジ10が示されている。示されているように、流体（例えば、ペースト、ならびに/または粘性を有するニュートン流体および/もしくは非ニュートン流体および/もしくは揺変性流体など含む）を供給するのに必要な合力は一般に、3箇所の特定の領域（リザーバ出口30、針22、およびリザーバ/プランジャ境界部34）の範囲内および/または付近で生じる力の組み合わせである。例えば、リザーバ出口30において物質18が流れうる断面積を大幅に減少させることができ、物質がリザーバ出口30を通過して針22内へと流れる際の粘性抵抗をもたらす可能性がある。このような粘性抵抗はまた、（例えば、リザーバ14と比較したときに比較的小さな断面積を有する）針22を通る流れにも存在することができる。また、図示した例では、プランジャ26は、リザーバ/プランジャ境界部34（例えば、密封されたおよび/または摩擦嵌合境界部）でリザーバ14と直接的に接合するように構成されており、プランジャがリザーバ14に対して移動するときに摩擦力が生じる可能性がある。これらの粘性および/または摩擦による射出力寄与は、所与の物質18を含有する所与のシリンジ10に合計射出力をもたらすのに加えられうる。

【0059】

以下に説明するように、所与のシリンジ、針、および/または物質の組み合わせの射出力および/または流動抵抗は、リザーバ出口（例えば、30）付近の粘性作用によって実質的に決定される（これは、例えば、この区域近傍の断面積の急激な変化による）ことが示されうる。さらに、頑強な凝集物（ここで、凝集物は混合の過程で完全に分散されていない2つ以上の粉体粒子で構成される）を形成する可能性が高い粘着性のある微粉化粉体を含有するペーストでは、シリンジリザーバから針内へのペーストの送達時に部分的および/または完全な閉塞を示す可能性があることが観察されている。完全な閉塞は、デバイスからの流体流の完全な遮断をもたらす。これに対し、部分的な閉塞は、流体流の完全な遮

10

20

30

40

50

断をもたらさないが、流体送達時に不連続性をもたらす送達時の力/圧力の急激な上昇として記録されうる。図8は、33.3  $\mu\text{L}$ /秒の体積流量で4.6 mmリザーバから27G UTW、6 mm針を通して送達される間に、部分的および完全な閉塞の両方を示したペーストを図示している。

#### 【0060】

図2A~2Dは、参照番号38によって表記される本発明の充填済みシリンジの第1の態様を図示している。示した態様において、充填済みシリンジ38は、第1の内部横断寸法（例えば、直径）50を有するリザーバ46を画定するシリンジ本体42を含む。この態様では、リザーバ46は実質的に円形の横断面を含むが、他の態様では、リザーバ46は、任意の適切な横断面、例えば、正方形、長方形、および/もしくは他の多角形、ならびに/または円形、楕円形、および/もしくは他の丸みを帯びた形などを含むことができ、横断面はリザーバの一端からもう一端まで一定である必要はない。表1は、本発明のシリンジの一部の態様で使用するのに適している可能性があるリザーバの寸法の非限定的な例を提供する。

#### 【0061】

（表1）本発明のシリンジの一部の態様に適合する例示的リザーバの寸法

	例1	例2	例3	例4
リザーバ 容量( $\mu\text{L}$ )	100	250	500	1000
内径 (mm)	1.46	2.30	3.30	4.61
断面積 ( $\text{mm}^2$ )	1.67	4.15	8.55	16.69

本開示のリザーバは、上記表1に表記した任意の値のいずれか1つより小さい、任意の値のいずれか2つの間の、または任意の値のいずれか1つより大きい、容積、内径（例えば、第1の横断寸法50）、および/または断面積などを有してもよい。

#### 【0062】

示した態様において、シリンジ38は、リザーバ46と流体連通しているルアーフィッティング54（例えば、シリンジ本体42上に配置されている）を含む。図示した態様において、ルアーフィッティング54は、例えば、リザーバから針を通してペースト62を皮内送達する（以下にさらに詳細に記載）のを可能にするように、針58のシリンジ本体42との着脱可能な連結を可能にするように構成されている。この手法では、本発明の充填済みシリンジの態様は、シリンジ本体に取り付けた針なしに提供することができ、所望であれば、臨床医が針を選択、交換、および/または変更することなどが可能である。示した態様では、シリンジ38は、リザーバ46を密封するように構成されているシーリングキャップ66（例えば、ルアーフィッティング54などを介してシリンジ本体42に着脱可能に連結されることができ）を含む。シーリングキャップ66は、リザーバを密封し、不注意によるペースト62の喪失および/または異物混入などを防止するように機能することができ、かつリザーバから取り外されて針58の取り付けを可能にすることができる。本発明の充填済みシリンジの他の態様は、シリンジ本体42に取り付けた針58、およびルアーフィッティング54を備えることができ、シーリングキャップ66は省略されてもよい。

#### 【0063】

示した態様において、針58は、ペースト62の皮内送達を可能にするようにリザーバ46と流体連通するように構成されている。この態様では、針58は、リザーバ46の第1の横断寸法50より小さな第2の内部横断寸法74を有する内腔70を画定する。例えば、この態様では、第1の横断寸法50は、第2の横断寸法74より3~16倍大きい。しかしながら、他の態様では、第1の横断寸法50は、第2の横断寸法74の1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15、15.5、16、16.5、17、17.5、18、18.5、19、19.5、または20倍のいずれか2つの間であるか、またはこれらのいずれか1つより大きくてもよい。さらなる例



では、この態様では、第1の横断寸法50は1~5 mmであり、かつ第2の横断寸法74は0.1~0.9 mmである。

【0064】

示した態様では、針58は27ゲージ針であるが、他の態様では、針58は任意の適切なサイズ、例えば、18ゲージもしくはそれより小さい（ここで、より小さいは、より小さな内径を有する針、または代替的に、より大きなゲージを有する針を指す）、27ゲージもしくはそれより小さい、30ゲージもしくはそれより小さい、または18ゲージより大きなサイズなどで構成されることができ、かつ任意の適切なウォールサイズ（例えば、ウルトラシンウォール、シンウォール、および/またはレギュラーウォールなど）で構成されることができる。例えば、30ゲージレギュラーウォール針は、33ゲージウルトラシンウォール針とほぼ同じ中央内径（例えば、第2の横断寸法74）を有しうる。30ゲージおよびそれより小さい針は典型的には、皮膚組織に突き刺すときに、一部の患者は不快感を（またはいかなる感覚も）覚えない可能性があることから、無痛とみなされる。本開示の針は、任意の適切な長さ、例えば、50 mmより小さい、40 mmより小さい、10 mmより小さい、およそ6 mm、6 mm、および/または任意の他の適切な長さなどで構成されることができる。例えば、本開示の針は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、75、100、125、150、175、200、250、300、350、400、450 mm、またはそれより大きなmmのいずれか1つより大きい、またはそれらのいずれか2つの間である長さで構成されることができる。

10

【0065】

図示した態様では、シリンジ38は、リザーバ46内に配置されており、かつリザーバからペースト62を供給するように（例えば、リザーバに対して）移動するように構成されている、プランジャ78を含む。

20

【0066】

示した態様では、ペースト62はリザーバ46内に配置されている（例えば、シリンジ38は予め充填されている）。リザーバ46は、所期の利用に適しておりかつペースト62に適合する任意の材料で作られていてもよい。リザーバ材料の非限定的な例には、ガラス（例えば、ホウケイ酸ガラス）およびプラスチック（例えば、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリスチレンなど）が含まれる。上述のように、リザーバ46は任意の適切な寸法で構成されることができ、かつリザーバの任意の適切な容積はペースト62で構成されうる。例えば、いくつかの態様において、ペースト62は15  $\mu\text{L}$ ~1000  $\mu\text{L}$ の体積を有する。いくつかの態様において、ペーストは50  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有することができ、いくつかの態様において、ペーストは100  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有することができる。いくつかの態様において、ペーストは1000  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有することができ、いくつかの態様において、ペーストは2000  $\mu\text{L}$ を上回る体積を有することができる。リザーバ46内に配置されているペースト62の体積は、注射量として言及されることがあってもよい（例えば、ペーストの実質的に全ての体積が注射されるおよび/またはシリンジから供給される場合）。

30

【0067】

本発明のシリンジでの使用に適したペーストは、任意の適切な材料特性（例えば、固体濃度、固体含有量、粘度プロファイル、および/または密度など）で構成されることができる。例えば、ペースト62は、100 mg/mLを上回る、200 mg/mLを上回る、または300~500 mg/mL（例えば、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500 mg/mL、またはそれを上回る濃度のうちのいずれか1つを上回るかまたはそれらのうちのいずれか2つの間）の固体濃度で構成されることができる。さらなる例として、ペースト62は30%~40%（例えば、35%）（例えば、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、99%またはそれを上回る%のうちのいずれか1つを上回るかまたはそれらのうちのいずれか2つの間）の固体含有量（例えば、ペーストの総質量に対する粉体の質量）で構成されることができる。いっそうさらなる例では、ペースト62は、1.1~1.4 g/mL（例えば、1.25 g/mL）（例えば、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2 g/mL、またはそれを上回る密度のうち

40

50

のいずれか1つを上回るかまたはそれらのうちのいずれか2つの間)の密度で構成されることができる。

#### 【0068】

特定の局面において、適切なペーストは、35%の固体含有量、1.3 g/mLの密度、およびおよそ450 mg/mLの固体濃度を有するタンパク質ペーストであってもよい。一例において、このようなペーストは、(例えば、0.3 mmの第2の横断寸法74を有する)27ゲージのウルトラシンウォールニードル58をそれぞれ装備した(例えば、さまざまな第1の横断寸法50および/または容積を有するリザーバを備える)種々のシリンジからペーストを供給することによって、試験、特性解析、または最適化することができる。

#### 【0069】

(例えば、射出力に対抗する)針58内の流動抵抗は、針を通る流体(例えば、ペースト62)の体積流量に左右される可能性があり、この体積流量はまた、針と流体連通しているリザーバ46を通る流体の体積流量と等しい可能性がある(例えば、質量の保存を可能にする)。様々な寸法および/または容積を有するリザーバを備えるが実質的に同一の針を備えるシリンジで流体流量を一致させる場合、各シリンジの針内の流動抵抗は、他のシリンジの針内の流動抵抗と実質的に同じとすることができ、よって、シリンジ間の合計射出力のいかなる差異も、シリンジのリザーバ出口(例えば、30)付近の粘性作用によって決定される可能性がある。

#### 【0070】

体積流量は、リザーバの断面積(例えば、第1の横断寸法50)およびプランジャ78速度によって左右されうる。よって、異なるリザーバを伴うシリンジ間の体積流量は、シリンジ間で加えられるプランジャ速度を変化させることにより一致させてもよい。例えば、より小さな内部横断寸法を有するリザーバ(例えば、100  $\mu$ L容量のリザーバ)を備えるシリンジは、所与の流量に到達するためには、より大きな内部横断寸法を有するリザーバ(例えば、1000  $\mu$ L容量のリザーバ)を備えるシリンジより高いプランジャ速度を必要としうる。さらなる例として、さまざまな容量および内寸のリザーバを備える4つの例示的シリンジについて、表2は、2つの特定の体積流量(33.3  $\mu$ L/sおよび67.0  $\mu$ L/s)を達成するのに必要な各々のプランジャ速度を提供する。

#### 【0071】

(表2)本発明のシリンジの一部の態様に合致するリザーバの2つの例示的流量でのプランジャ速度

リザーバ容量 ( $\mu$ L)	33.3 $\mu$ L/s	67.0 $\mu$ L/s
	プランジャ速度 (mm/s)	プランジャ速度 (mm/s)
100	19.91	40.00
250	8.02	16.12
500	3.90	7.83
1000	2.00	4.01

#### 【0072】

示されているように、本発明のシリンジ(例えば、38)のいくつかの態様は、プランジャ78が2~40 mm/sの速度で移動するときに30  $\mu$ L/sを上回る流量でペーストを供給するように構成されている。また、図示した例に示されているように、ペーストの流量は、プランジャの移動速度に対して実質的に線形に比例する。

#### 【0073】

図3および4は、表1および2に示したシリンジについての、表2に示す流量でのプランジャ移動(横軸;ミリメートルで規定する単位)に対する射出力(縦軸;ニュートンで規定

10

20

30

40

50

する単位)を図示しているグラフである。示されているように、所与の流量では、より小さな内部横断寸法50を有するリザーバを備えるシリンジは、より大きな内部横断寸法を有するリザーバを備えるシリンジで観察されたものと比べて、射出力がより低くより平滑な(例えば、より平坦な)射出力曲線を生じうる。より平滑な射出力曲線の1つの意味は、リザーバから針内へとペーストが流れる際に閉塞が存在しないことである。流量が増加すると、より小さな内部横断寸法を有するリザーバを備えるシリンジは、より大きな内部横断寸法を有するリザーバを有するシリンジより、受ける射出力の増加がより小さい可能性がある。加えて、より小さな内部横断寸法を有するリザーバを備えるシリンジは、部分的なまたは完全な閉塞のいずれかを起こす可能性が低いことが記録されている。

【0074】

10

図5は、表2に示す流量での、表1および2に示したシリンジについてのシリンジリザーバ断面積に対する平均射出力のグラフである。示されているように、より小さな内部横断寸法を有するリザーバを備えるシリンジは、所与の流量でより大きな内部横断寸法を備えるシリンジより小さな射出力を要する可能性があり、および/または流量増加および/または閉塞形成によって誘導されうる射出力の増大を起こす可能性が低い可能性がある。

【0075】

図6は、1.03 mmの第1の内部横断寸法50を有するリザーバ46、0.160 mmの第2の内部横断寸法74を有する内腔70(例えば、30ゲージ針)および13 mmの長さを備える針58を備えるシリンジについての、プランジャ78速度40 mm/sで33.3  $\mu\text{L/s}$ の流量を生じさせて上述の固体含有量が35%のタンパク質ペーストを供給するプランジャ移動に対する射出力のグラフである。示されているように、射出力曲線は平滑(すなわち、閉塞形成なし)であり、大きさは5.38 Nである。

20

【0076】

典型的には、手動の射出力の上限は(例えば、患者および/または臨床医の快適さを考慮すると)およそ25 Nである。示したように、本発明のシリンジのいくつかの態様は、プランジャに加えられる大きさ25 N未満(例えば、20、15、10、または5 N未満)の力(例えば、射出力)の下で、30  $\mu\text{L/s}$ を上回る流量でペースト(例えば、62)を供給するように構成されている。いくつかの態様は、プランジャに加えられる大きさ25 N未満(例えば、20、15、10、または5 N未満)の力の下で、65  $\mu\text{L/s}$ を上回る流量でペーストを供給するように構成されている。

30

【0077】

よって、本発明のシリンジの態様を用いると、ペーストは、比較的小さな射出力(例えば、25 Nから5 N、またはそれより小さい)を用いて、比較的細い針(例えば、18ゲージから30ゲージ、またはそれより小さい)によって皮内および/または皮下に送達されうる。

【0078】

手動注射の低射出力を可能にすることに加えて、本発明の代替的な態様は、自動注射器を介して比較的細い針により皮内および/または皮下にペーストを滑らかに送達する(すなわち、部分的なおよび/または完全な閉塞がない)ことを可能にし、ここで、プランジャ/ピストンを駆動する力は、外部供給源によって部分的にまたは完全に提供される(すなわち、ピストン/プランジャを移動させかつペーストを送達するためのエネルギーは、患者/臨床医によって直接的に提供されない)。そのような外部エネルギー供給源は、患者が、例えば、ボタンの押圧を介してデバイスを作動させるときに自動注射器デバイスのピストン/プランジャを駆動させる圧縮バネまたは圧縮ガスであってもよい。

40

【0079】

本発明のシリンジのいくつかの態様は、例えば、ペーストの粘度、固体濃度、固体含有量、および/または密度など、針のサイズ、ゲージ、長さ、および/または内腔内部横断寸法など、シリンジリザーバのサイズ、容量、断面積、および/または内部横断寸法などを变化させることによって、任意の適切な射出力、流量、および/またはプランジャ速度などを提供するように構成されることができる。

50

## 【0080】

図7は、本発明のキットの態様82を図示している。本発明のキットのシリンジは、シリンジ38について上述の任意のおよび/または全ての特徴を含むことができる。示されているように、キット82は、シリンジ（例えば、38）を含み、シリンジ本体42（例えば、リザーバ46を密封するシーリングキャップ66を伴う）から分離させた針58と共に図示されている。示されている態様において、キット82は、1つまたは複数の針（例えば、58）（例えば、臨床医が針を選択、変更、および/または置換することなどを可能にする）を含む。図示した態様において、キット82は、ペースト（例えば、62）を保管するのに用いることができる、1つまたは複数の容器86を含む（例えば、組み立てられたシリンジ38（例えば、針58がシリンジ本体42に取り付けられている）は、例えば、針で容器86のシールを穿刺しかつプランジャ78をシリンジ本体42から遠ざけるように引くことによって、ペーストが充填されるような）。しかしながら、いくつかの態様において、シリンジ38は、（例えば、上述のように）予め充填されてもよい。

10

## 【0081】

大量のペースト（例えば、62）を皮内に注射するための本発明の方法のいくつかの態様は、シリンジ（例えば、38）のプランジャ（例えば、78）を移動させて、シリンジのリザーバ（例えば、46）からシリンジの針（例えば、58）の内腔（例えば、70）を通してペーストを供給する工程であって、リザーバが、内腔の第2の内部横断寸法（例えば、74）より大きな第1の内部横断寸法（例えば、50）を有する、工程を含み、ここで、第2の内部横断寸法は0.1～0.9 mmであり、ペーストは100 mg/Lを上回る固体濃度を有し、かつペーストは、プランジャが2～40 mm/sの速度で移動するときに30  $\mu$ L/sを上回る流量で供給される。いくつかの方法は、リザーバのフィッティング（例えば、ルアーフィッティング54）からシーリングキャップ（例えば、66）を取り外す工程を含む。いくつかの方法は、針上およびリザーバ上の少なくとも一方に配置されているルアーフィッティングを介して針をリザーバに連結させる工程を含む。いくつかの方法は、患者の皮膚組織内におよび/または皮膚組織を貫通して針を配置する工程を含む。

20

## 【0082】

いくつかの方法において、ペーストの注射量は10  $\mu$ Lを上回る。いくつかの方法において、ペーストの注射量は、15、500、または1000  $\mu$ Lと1200、2000、または3000  $\mu$ Lの間である。いくつかの方法において、ペーストの注射量は30  $\mu$ Lと100  $\mu$ Lの間である。

30

## 【0083】

上記の明細書および実施例は、例示的態様の構造および使用の完全な説明を提供する。特定の態様は、ある程度の具体性をもって、または1つまたは複数の個別の態様に関して上記で説明されているが、当業者は、本発明の範囲から逸脱することなく開示した態様に多数の変更を行うことができる。したがって、本発明の方法およびシステムのさまざまな例示的態様は、開示した特定の形態に限定されることを意図しない。むしろ、それらには、特許請求の範囲の範囲内に属する全ての改変物および変更物が含まれ、示した1つ以外の態様には図示した態様の一部または全ての特徴が含まれる可能性がある。例えば、要素は一体構造として省略または組み合わされてもよく、および/または接続は置き換えられてもよい。さらに、適切な場合には、上述の例の任意の局面は、記載の他の例の任意の局面と組み合わせられ、匹敵するまたは異なる特性および/または機能を有し、かつ同じまたは異なる問題に対応するさらなる例を形成してもよい。同様に、上述の利益および利点は1つ態様に関連してもよく、または複数の態様に関連してもよいことが理解される。

40

## 【0084】

ミーンズ・プラス・ファンクションまたはステップ・プラス・ファンクションの限定がそれぞれ、「ための手段」または「ための工程」という語句を用いて所与の請求項において明確に記載されていない限り、特許請求の範囲は、そのような限定を含むことを意図せず、そのような限定を含むと解釈されるべきではない。

## 【実施例】

## 【0085】

50

以下の実施例ならびに図は、本発明の好ましい態様を実証するために含まれる。実施例または図に開示された技法は、本発明の実施においてよく機能するよう発明者らにより発見された技法であり、よってその実施のための好ましいモードを構成すると見なすことができることを当業者なら理解するはずである。しかしながら、本発明の精神および範囲を逸脱することなく、多くの変更が開示された特定の態様において行うことができ、さらに同様のまたは類似の結果をえることができることを当業者なら本開示を踏まえ理解するはずである。

#### 【 0 0 8 6 】

##### 実施例1

##### モノクローナル抗体を含有する噴霧乾燥粉体

モノクローナル抗体を含有する噴霧乾燥粉体（当該乾燥粉体はおよそ70%（w/w）のタンパク質を含有した）を用いて、当該粉体をMiglyol 812と混和して非溶媒中に分散させたmAb粉体粒子の均一な二相懸濁物を生じさせることによって、高濃度ペースト製剤を調製した。最終ペースト濃縮物は1グラムの粉体当たり1.6 mLの流体を含有した。25 °CでのMiglyolの密度は0.95 g/mLであることから、得られたペーストの固体含有量はおおよそ40%であった。ペーストの測定密度は1.12 g/mLであり、対応する固体濃度は448 mg/mLであった。

#### 【 0 0 8 7 】

このペーストを種々の内径を有するガラスシリンジ内に充填し、ルアーロックフィッティングを介してシリンジに取り付けた27G、UTW 6-mm針（中央内径 = 300 μm）を通して送達した。シリンジからのペーストの送達に必要な力を、（力をプランジャ距離に対してプロットする）テクスチャーアナライザーを用いて測定した。

#### 【 0 0 8 8 】

以下の表に示すように、同じペーストを同じ体積流量で同じ針を通して送達する場合、より狭い内部横断寸法を有するシリンジは、濃縮された高粘度ペーストの送達に必要な力を大幅に減少させる。より低い射出力は送達を容易にし、全体的な投与の容易さを改善する。

#### 【 0 0 8 9 】

各シリンジについてのN=3の実験の平均注射滑り力（injection glide force）を表3に示す。

#### 【 0 0 9 0 】

（表 3）

シリンジ	プランジャ速度	流量	実験 1	実験 2	実験 3	平均値	標準偏差
0.50 mL	7.83 mm/sec	66.7 μL/sec	12.15 N	12.51 N	12.49 N	<b>12.38 N</b>	0.20 N
1.00 mL	4.01 mm/sec	66.7 μL/sec	22.44 N	22.30 N	22.58 N	<b>22.44 N</b>	0.14 N

#### 【 0 0 9 1 】

##### 実施例2

##### 粉碎した賦形剤粉体を含有するモデルペースト

微粉化ラクトース粒子（D<sub>50</sub> 10 μm）をトリアセチン（25 °Cでおよそ18 cPの粘度を有するトリグリセリド）と混和して、38%固体含有量を有する二相組成物を調製することによって、賦形剤粒子のみを含有するモデルペーストを調製した。測定したペーストの密度は1.24 g/mLであり、対応する固体濃度はおよそ470 mg/mLであった。ラクトース-トリアセチンペーストを、種々の内径を有するガラスシリンジ内に充填し、ルアーロックフィッティングを介してシリンジに取り付けた0.5インチ長の30G（30ゲージ）レギュラーウォー

10

20

30

40

50

ル針（中央内径 = 160  $\mu\text{m}$ ）を通して送達した。（プランジャの駆動に必要な力をプランジャ距離に対してプロットする）テクスチャーアナライザーを用いて、シリンジからのペーストの送達に必要な力を測定した（図9）。

【 0 0 9 2 】

以下の表に示すように、同じペーストを同じ体積流量で同じ針を通して送達する場合、より狭い内部横断寸法を有するシリンジは、濃縮された高粘度ペーストの送達に必要な力を大幅に減少させる。より低い射出力は送達を容易にし、全体的な投与の容易さを改善する。

【 0 0 9 3 】

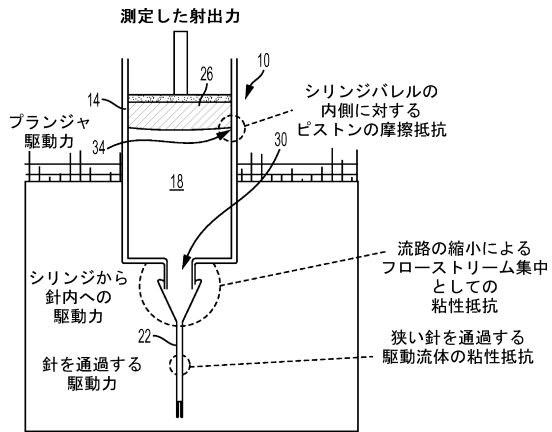
（表 4）

針内腔径	シリンジバレル内径	プランジャ速度	体積流量	実験 3
0.160 mm	1.03 mm	40.00 mm/sec	33.3 $\mu\text{L/sec}$	3.6 N
0.160 mm	1.46 mm	19.91 mm/sec	33.3 $\mu\text{L/sec}$	7.2 N
0.160 mm	2.30 mm	8.02 mm/sec	33.3 $\mu\text{L/sec}$	16.2 N
0.160 mm	3.30 mm	3.90 mm/sec	33.3 $\mu\text{L/sec}$	26.6 N
0.160 mm	4.61 mm	2.00 mm/sec	33.3 $\mu\text{L/sec}$	51.4 N

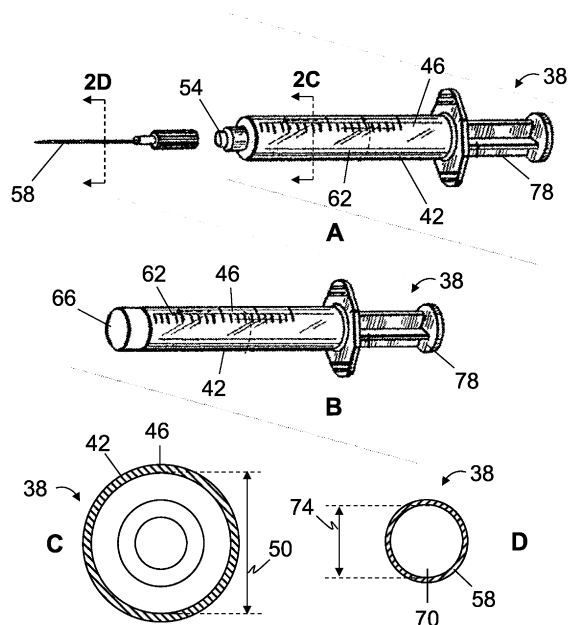
【 0 0 9 4 】

さらに、シリンジバレルの内径を減少させるとラクトース-トリアセチンペーストの射出力プロファイルの平滑性が改善されることが記録され、ペースト送達時の部分的閉塞が減少傾向であることを反映した。この特徴は、ペーストなどの二相組成物の送達にとって特に重要であり、ここで、高い粘着性を有する粉体粒子は、高剪断混合技法の利用にもかかわらず完全に崩壊しない可能性があることから、狭い内径の針を通しての送達時に、粒子状物質は部分的および/または完全な閉塞を起こす可能性がある組成物になるおそれがある。したがって、本開示の発明の同等に重要な特徴は、部分的および/または完全な閉塞の形成なしに、皮内注射に通常用いられる狭い内径の針を通して高濃度の二相組成物を送達する能力である。

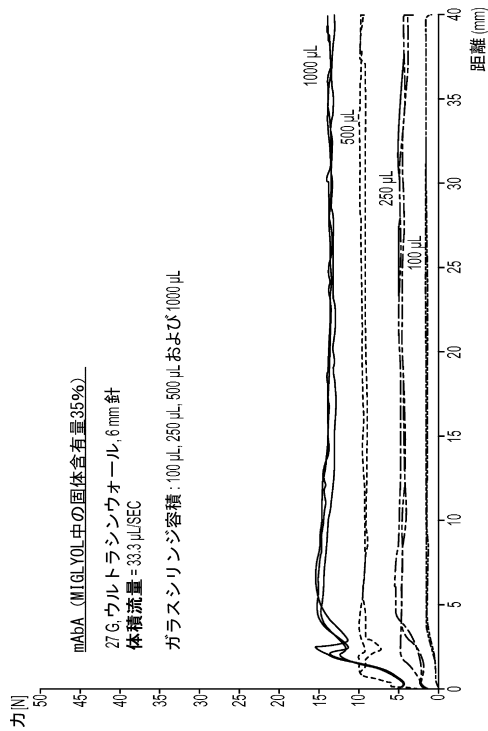
【図 1】



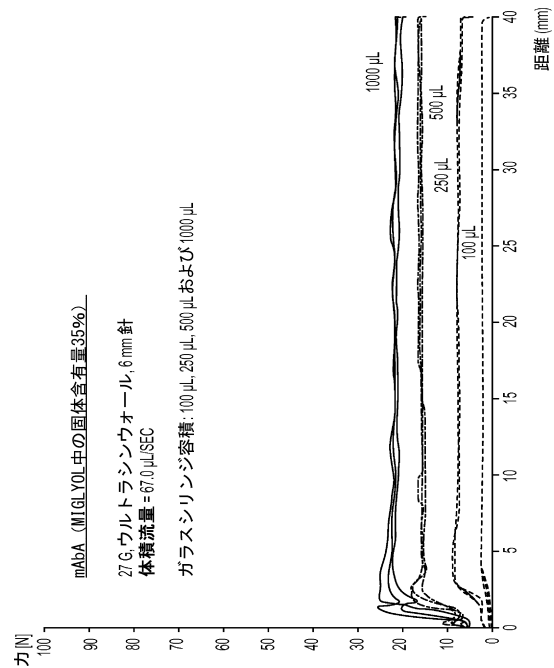
【図 2】



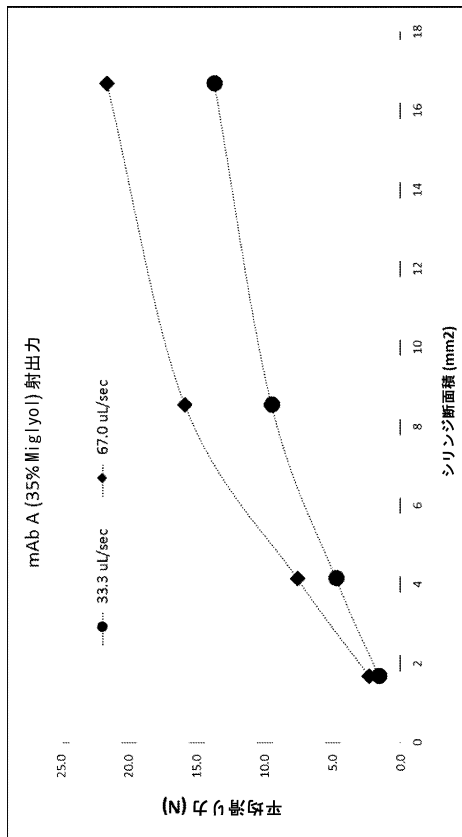
【図 3】



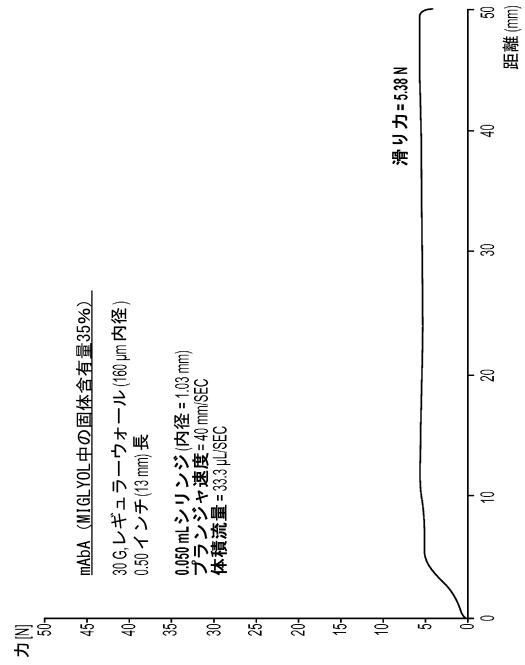
【図 4】



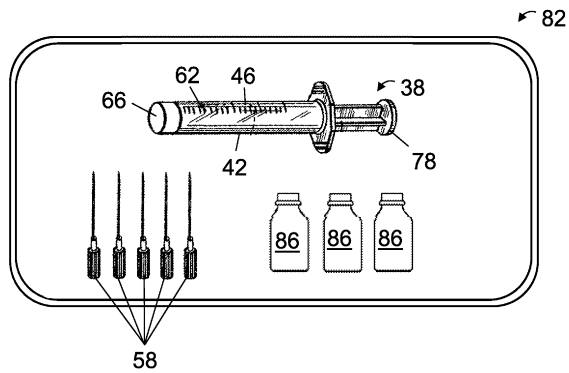
【図5】



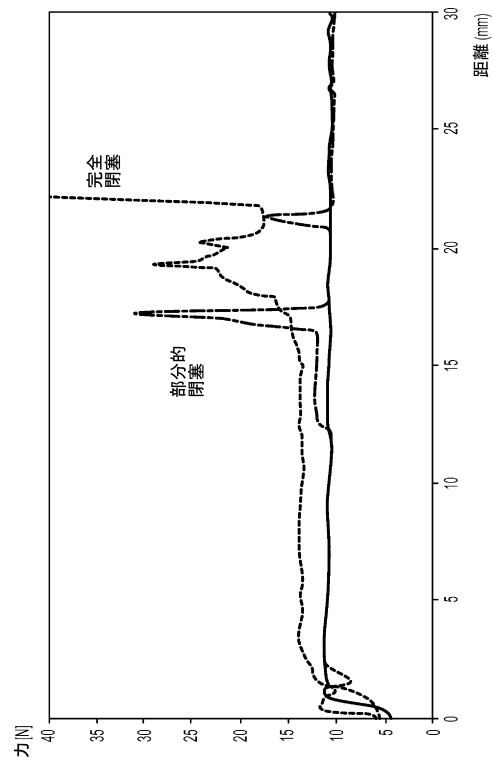
【図6】



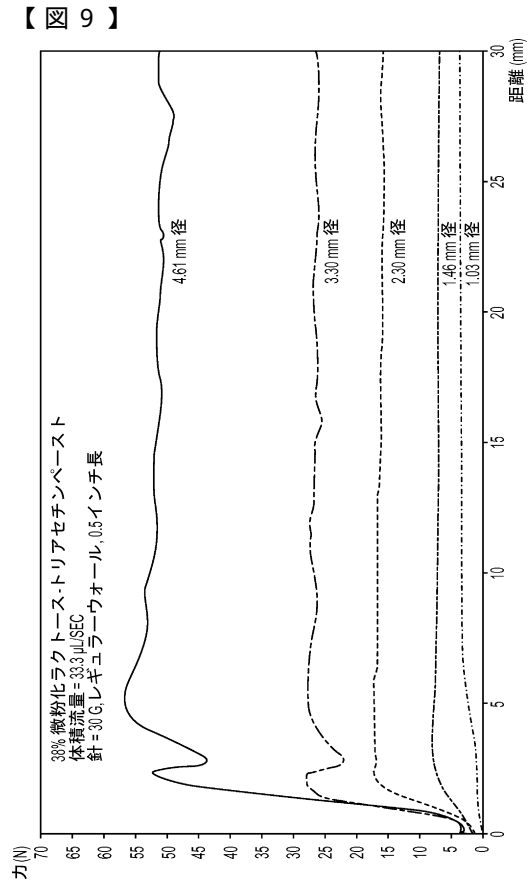
【図7】



【図8】







## フロントページの続き

- (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ドノバン マーティン  
アメリカ合衆国 78705 テキサス州 オースティン レッド リバー ストリート 320  
8 スイート 300 ゼリス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

## 合議体

審判長 内藤 真徳  
審判官 井上 哲男  
審判官 倉橋 紀夫

- (56)参考文献 特開2008-272500(JP,A)  
特表2011-511696(JP,A)  
特開2009-11341(JP,A)  
米国特許出願公開第2006/0246033(US,A1)  
国際公開第2010/024209(WO,A1)  
米国特許出願公開第2005/0240166(US,A1)  
国際公開第2013/173687(WO,A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 5/00  
A61M 5/24  
A61M 5/28  
A61M 5/31