

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530822

(P2017-530822A)

(43) 公表日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 5/315 (2006.01)	A 6 1 M 5/315 5 5 O P	4 C O 6 6
A 6 1 M 5/24 (2006.01)	A 6 1 M 5/315 5 5 O X	
	A 6 1 M 5/24 5 0 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2017-520337 (P2017-520337)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月13日 (2015.10.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年5月26日 (2017.5.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/073607
 (87) 国際公開番号 W02016/059010
 (87) 国際公開日 平成28年4月21日 (2016.4.21)
 (31) 優先権主張番号 14189281.0
 (32) 優先日 平成26年10月16日 (2014.10.16)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 397056695
 サノフィーアベンティス・ドイツュラント
 ・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
 ユトラーセ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

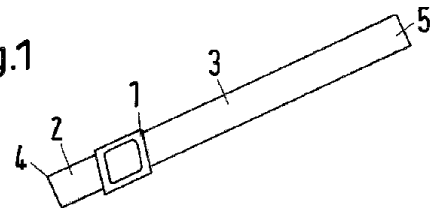
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 窓要素、および薬物送達デバイス

(57) 【要約】

本発明は、窓要素(1、2、3)、および多回用量カートリッジから注射によって医薬製品を投与するためのペン型注射器など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(7)、用量設定部材(8)、ダイヤル(10)、駆動部材、クラッチ(11)、および/またはクリッカ(12、13)を含むことができる。窓要素は、窓を備え、剛性材料から作られた第1の部材(1)と、各々が弾性変形可能な材料から作られ、第1の部材(1)に取り付けられる第2の部材(2)および第3の部材(3)とを含む。

Fig.1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

特に薬物送達デバイスのハウジングに使用するための窓要素であって、
窓を含み、剛性材料から作られた第 1 の部材 (1) と、
各々が弾性変形可能な材料から作られ、第 1 の部材 (1) に取り付けられる第 2 の部材
(2) および第 3 の部材 (3) と
を含む、前記窓要素。

【請求項 2】

第 1 の部材 (1) にある窓は、透明または半透明の要素によって画成されることを特徴とする、請求項 1 に記載の窓要素。

10

【請求項 3】

第 1 の部材 (1) にある窓は、拡大レンズを含むことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の窓要素。

【請求項 4】

第 1 の部材 (1) にある窓は、開口部を取り囲むフレームによって画成されることを特徴とする、請求項 1 に記載の窓要素。

【請求項 5】

第 1 の部材 (1) は、窓を軸方向のトラックまたはフルートに案内するガイド手段を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の窓要素。

【請求項 6】

第 1 の部材 (1) は、窓を取り付け、かつ / または同伴させる連結手段を含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の窓要素。

20

【請求項 7】

第 1 の部材 (1) は、第 2 の部材 (2) および第 3 の部材 (3) の一方を圧縮し、それと同時に第 2 の部材 (2) および第 3 の部材 (3) の他方を伸張させることによって、少なくとも第 2 の部材 (2) の一部および / または第 3 の部材 (3) の一部に対して変位可能であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の窓要素。

【請求項 8】

各々が剛性材料から作られた第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) をさらに含み、ここで、第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) は、第 2 の部材 (2) および第 3 の部材 (3) に、第 1 の部材 (1) とは反対向きの側でそれぞれ取り付けられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の窓要素。

30

【請求項 9】

第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) は各々、第 1 の部材 (1) が第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) に対して可動となるように、第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) を取り付けのための連結手段を含むことを特徴とする、請求項 8 に記載の窓要素。

【請求項 10】

薬物送達デバイスであって、
ハウジング (7) と、
請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の窓要素と
を含む、

40

ここで、窓要素の第 1 の部材 (1) は、ハウジング (7) に対して変位可能である、前記薬物送達デバイス。

【請求項 11】

窓要素の第 4 の部材 (4) および第 5 の部材 (5) は、ハウジング (7) に固定され、窓要素の第 1 の部材 (1) は、ハウジング (7) 内を摺動可能に案内されることを特徴とする、請求項 10 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 12】

ハウジング (7) は、窓要素の第 1 の部材 (1) のガイド手段が案内される、軸方向の

50

トラックまたはフルートを含むことを特徴とする、請求項 10 または 11 に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 13】

少なくとも一部がハウジング(7)内に受けられる駆動機構をさらに含み、ここで、該駆動機構の少なくとも1つの部材(8)が、窓要素の第1の部材(1)の連結手段に連結され、駆動機構の部材(8)は、用量設定および/または用量投薬中、軸方向、回転方向、またはつる巻き状の動きを行う、請求項10~12に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 14】

少なくとも一部がハウジング(7)内に受けられ、用量設定および/または用量投薬中、ハウジング(7)に対して回転可能であるダイヤル(10)、例えば番号スリーブをさらに含み、ここで、窓要素とダイヤルとは、ダイヤル(10)の少なくとも一部が窓要素の第1の部材(1)にある窓を通して見えるように配置される、請求項10~13のいずれか1項に記載の薬物送達デバイス。

10

【請求項 15】

窓要素の第1の部材(1)にある窓は、ハウジング(7)の長手方向軸に変位可能に配設され、ここで、ダイヤル(10)の回転運動は、現在設定されている注射用量を窓を通して表示するように、窓の長手方向の変位と同期されることを特徴とする、請求項10~14のいずれか1項に記載の薬物送達デバイス。

【請求項 16】

少なくとも1つの歯(12)を備えた第1の構成部材(11)と、デバイスの動作中、相対回転を行う第2の構成部材(10)とを含み、ここで、該第2の構成部材(10)は、第1および/または第2の構成部材(10、11)の回転軸に垂直な方向に可動である少なくとも1つのピン(13)を収容する、好ましくは請求項10~15のいずれか1項に記載の薬物送達デバイス。

20

【請求項 17】

第2の構成部材(10)は、少なくとも1つのピン(13)を少なくとも1つの歯(12)に向かって付勢する、少なくとも1つの可撓性部材(14)をさらに含む、請求項16に記載の薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、窓要素、および多回用量カートリッジから注射によって医薬製品を投与するためのペン型注射器など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、用量設定部材、ダイヤル(番号スリーブ)、駆動部材(駆動スリーブ)、クラッチ、および/またはクリッカを含むことができる。

【背景技術】

【0002】

知られている薬物送達デバイスの重要な機能の1つとして、選択用量および/または投与用量をユーザが識別することを可能にする手段を設けることがある。この目的で、知られているデバイスは、外面に番号、文字、もしくは記号を有するダイヤルまたは番号スリーブを含み、これらの番号、文字、または記号は、ハウジング越しに、例えばハウジングにある窓を通して、少なくとも部分的に見ることができる。知られているあるデバイスでは、ダイヤルまたは番号スリーブは、用量設定中、かつ/または用量投薬中、回転し、選択された用量に対応する単一の番号、文字、または記号だけが窓を通して見える。そのような知られている薬物送達デバイスの一例が、特許文献1に記載されている。

40

【0003】

さらに、特許文献2および特許文献3には、ハウジング壁と、ハウジング壁に設けられた第1の窓とを備えたハウジングを有する同様の機構が開示されている。ダイヤルがハウジング内に回転可能に配設され、このダイヤルに、用量値が螺旋形状に配設され、第1の窓を通して部分的に見える。第2の窓が、ハウジングに配置され、ハウジングの長手方向

50

軸に変位可能に配設され、現在設定されている注射用量が第1の窓および第2の窓を通して表示されるように、ダイヤルの回転運動が、第2の窓の長手方向の変位と同期される。第1の透明レンズ構成が、第1の窓に配置され、前記構成は、そこから見える表示値を歪ませるように作用する。第2のレンズ構成が、第2の窓に配置され、前記構成は、第1のレンズ構成と共に作用して、第1のレンズ構成、および第2のレンズ構成から見える設定用量値を読みやすくし、それによって選択用量設定値の読み間違いを阻止している。

【0004】

第1の透明レンズ構成によって、そこから見える表示値を歪ませるが、これらの表示値は依然として見ることができ、そのためユーザを混乱させる可能性がある。さらに、異なるレンズの構成は、レンズを互いに整合させて1つの用量値だけが見えるようにしなければならず、複雑である。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】WO2008/145171A1

【特許文献2】DE202008011175U1

【特許文献3】WO2010/020311A1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、本発明の目的は、改良型窓要素、および誤動作の危険を低減させる薬物送達デバイスを提供することである。

20

【課題を解決するための手段】

【0007】

この目的は、請求項1に記載の窓要素によって達成される。本発明による窓要素は、窓を備え、剛性材料から作られた第1の部材を含む。窓要素は、各々が弾性変形可能な可撓性材料から作られ、第1の部材に取り付けられる、第2の部材および第3の部材をさらに含む。用語「剛性」、および「弾性変形可能な」とは、一方で第1の部材、他方で第2および第3の部材の異なる材料特性を説明するものである。第1の部材の剛性は、第2および第3の部材の剛性よりも遙かに高い。さらに、弾性変形する能力は、第1の部材に比べて第2および第3の部材の方が遙かに高い。一例として、第1の部材は、堅固なプラスチック材料から作ることができ、一方第2および第3の部材は、圧縮および/または伸張しやすいゴム状の材料から作ることができる。言い換えれば、第2および第3の部材は、第2の部材と第3の部材との間に位置する第1の部材にとって、ばねサスペンションまたはペローのように作用する。例えば、第2および第3の部材を、ハウジングなどの静止した構成部材に固定し、第1の部材はそうした構成部材に対して可動とすることができる。第2および第3の部材の取付けは、第2もしくは第3の部材にある孔と係合する、ハウジングのピンを含むことができ、または第2および第3の部材をハウジングに接着もしくは溶接してもよい。

30

【0008】

本発明の好ましい実施形態によれば、第1の部材にある窓は、透明または半透明の要素によって画成される。さらに、第1の部材にある窓は、拡大レンズを含むことができる。代替例として、第1の部材にある窓は、開口部を取り囲むフレームによって画成してもよい。窓とは異なり、窓要素のさらなる部材、特に第2および第3の部材は、不透明材料から作られ、したがってユーザがこの材料越しに見ることが防止される。

40

【0009】

典型的には、第1の部材の動きは、軸方向運動である。したがって、第1の部材は、好ましくは窓を軸方向のトラックまたはフルート(fluute)に案内するガイド手段を含む。このガイド手段は、案内パー、案内スロット、またはレールを含むことができる。

【0010】

50

第1の部材の動きを生じるために、窓を取り付け、かつ/または同伴させる連結手段を設けることができる。適切な連結手段には、タペット、またはさらなる要素に対する取付け部が含まれる。好ましい実施形態では、第1の部材は、例えば、用量設定中、回転方向および/または軸方向に動く、対応する要素のねじ山とねじ係合している。例えば、第1の部材は、ねじ付きダイヤルまたは親ねじと係合することができる。

【0011】

本発明の好ましい実施形態によれば、第1の部材は、第2の部材および第3の部材の一方を圧縮し、それと同時に第2の部材および第3の部材の他方を伸張させることによって、少なくとも第2の部材の一部および/または第3の部材の一部に対して変位可能である。

10

【0012】

さらに、窓要素は、各々が、例えば第1の部材と同様の材料特性を備えるが、必ずしも透明または半透明であるわけではない剛性材料から作られた第4の部材および第5の部材をさらに含むことができ、第4の部材および第5の部材は、第2の部材および第3の部材に、第1の部材とは反対向きの側でそれぞれ取り付けられる。本アイデアのさらなる発展形態によれば、第4の部材および第5の部材は各々、第1の部材が第4の部材および第5の部材に対して可動となるように、第4の部材および第5の部材を取り付けるための連結手段を含む。言い換えれば、第4の部材および第5の部材は、第1の部材が、第2および第3の部材の弾性材料特性によって、第4の部材と第5の部材との間で可動となる固定の、または位置決め支承部を形成する。

20

【0013】

本発明は、ハウジングと、上述のように画成された窓要素とを含む薬物送達デバイスにさらに関し、窓要素の第1の部材は、ハウジングに対して変位可能である。したがって、窓要素を用いて、一連の多数の番号、文字、または記号のうち、単一の番号、文字、または記号だけを、窓をそれぞれの単一の番号、文字、または記号の上に動かすことによってユーザに開示することができる。好ましくは、単一の番号、文字、または記号は、薬物送達デバイスのある用量に関連付けられる。

【0014】

本発明による薬物送達デバイスの好ましい構成では、窓要素の第4の部材および第5の部材は、ハウジングに固定され、窓要素の第1の部材は、ハウジング内を摺動可能に案内される。この目的で、ハウジングは、窓要素の第1の部材のガイド手段が案内される、軸方向のトラックまたはフルートを含むことができる。

30

【0015】

薬物送達デバイスが、少なくとも一部がハウジング内に受けられる駆動機構をさらに含むことが好ましい。用量設定および/または用量投薬中、軸方向、回転方向、またはつる巻き状の動きを行う駆動機構の少なくとも1つの部材を、窓要素の第1の部材の連結手段に連結することができる。したがって、前記部材を用いて、窓および第1の部材を同伴させる、または駆動することができる。

【0016】

本アイデアのさらなる発展形態によれば、薬物送達デバイスは、少なくとも一部がハウジング内に受けられ、用量設定および/または用量投薬中、ハウジングに対して回転可能なダイヤル、例えば番号スリーブをさらに含み、窓要素とダイヤルとは、ダイヤルの少なくとも一部が窓要素の第1の部材にある窓を通して見えるように配置される。ダイヤルは、各々がある用量値を標示する一連の多数の番号、文字、または記号をその外面に有することができる。一連の多数の番号、文字、または記号は、つる巻き状の経路に沿って、すなわち螺旋形状にダイヤルに配置することができる。

40

【0017】

窓要素の第1の部材にある窓が、ハウジングの長手方向軸に変位可能に配設されることが好ましく、ダイヤルの回転運動は、現在設定されている注射用量を窓を通して表示するように、窓の長手方向の変位と同期される。

50

【0018】

設定用量の目に見える標示に加えて、触覚および可聴フィードバックをユーザにもたらすことが好ましい。この目的で、クリッカを設けることが好ましい。

【0019】

本発明の独立したさらなる態様は、薬物送達デバイスの動作中、触覚および/または可聴フィードバックをユーザにもたらすクリッカに関する。より詳細には、クリッカは、デバイスの動作中、相対的に回転する第1の構成部材と第2の構成部材とを含むことができる。例えば、番号スリーブは、例えば、用量設定、用量修正、および/または用量投薬中、クラッチに対して回転することができる。本発明によれば、第1の構成部材は、少なくとも1つの溝状の凹部、または歯状の突起部を含み、一方第2の構成部材は、第1および/または第2の構成部材の回転軸に垂直な方向に可動な少なくとも1つのピンを収容する。好ましくは、少なくとも1つのピンは、ばねなどの可撓性部材によって凹部または突起部に向かって付勢される。言い換えれば、ピンは、2つの構成部材が互いに対して回転するにつれて、凹部または突起部と係合または係合解除する。これによって、触覚および/または可聴フィードバックが生じる。好ましい実施形態では、クリッカは、半径方向に面した一連の歯を備えたクラッチスリーブと、クラッチスリーブの歯に向かって半径方向に付勢されたばねである一連のピンを収容する番号スリーブとを含む。クリッカの動作中、クラッチスリーブと番号スリーブとが相対的に回転する間、ピンは歯を乗り越える際に振動する。

10

【0020】

以下、本発明について、概略的な図面を参照しながら例によって説明する。しかし、特許請求の範囲によって規定され、現時点で提案されるデバイスの真の範囲および精神から逸脱することなく、これらの実施形態に変更および改変を行うことができることが当業者には理解されよう。本発明は、以下に記載の実施形態に限られるものではなく、各特徴は、さらなる特徴とは独立に、また、例示的な実施形態の説明にかかわらず、本発明の基礎を形成するものである。

20

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】本発明による窓要素を示す図である。

【図2】本発明による薬物送達デバイスの、第1の状態にある側面図である。

30

【図3】図2の薬物送達デバイスの、第2の状態にある側面図である。

【図4】図2の薬物送達デバイスの、第3の状態にある側面図である。

【図5】図2の薬物送達デバイスの断面図である。

【図6】本発明によるクリッカの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0022】

図1は、薬物送達デバイスのハウジングに使用することができる窓要素を示す。窓要素は、フレームおよび拡大レンズによって形成された窓を含む第1の部材1を有する。第1の部材1は、透明の比較的堅固なプラスチック材料から作られる。第1の部材1の両側には、第2の部材2、および第3の部材3がそれぞれ設けられ、これらの部材は、弾性変形可能な材料、特にゴム状の材料から作られる。第2の部材2および第3の部材3は、第1の部材1に恒久的に取り付けられている。さらに、第2の部材2には、第1の部材1とは反対向きの側で第4の部材4が設けられている。同様に、第3の部材3には、第1の部材1とは反対向きの側で第5の部材5が設けられている。第4の部材4および第5の部材5は、堅固な、または剛性の材料から作られる。第2、第3、第4、および第5の部材の材料は不透明であり、すなわち透明でない。

40

【0023】

第2および第3の部材の弾性材料特性のため、第1の部材1は、第2または第3の部材を圧縮または伸張させることによって、第4の部材4および第5の部材5に対して変位することができる。言い換えれば、第4の部材4および第5の部材5は、第1の部材が第4

50

の部材と第5の部材との間で変位可能に懸架された状態で固定の、または位置決め支承部を形成することができる。

【0024】

図2から図5は、注射ペンの形の薬物送達デバイスを示す。図示の実施形態では、薬物送達デバイスは、薬剤を収容したアンプルまたはカートリッジを受け、こうしたアンプルまたはカートリッジを薬物送達デバイスのハウジング7に取り付けるためのカートリッジホルダ6を含む。さらに、ハウジング7に対して回転可能な用量設定部材8が、用量を設定または修正するように設けられている。ボタン9が、用量設定部材8によって設定された用量を投与するように設けられている。用量設定部材8、およびボタン9は、図5にさらに詳細に示す駆動機構の一部とすることができる。

10

【0025】

駆動機構は、つる巻き状の経路に配置された一連の番号10a、10b、10cを外面に有する番号スリーブの形を有することができるダイヤル10をさらに含む。用量設定および用量投薬中、ダイヤル10は、ハウジング7内で回転する。図2、3、および4から分かるように、図1の窓要素は、ハウジング7に取り付ける、または組み付けることができる。第4の部材4および第5の部材5は、ハウジング7内に固定され、第1の部材1は、ハウジング7にある軸方向トラック内に案内される。したがって、第1の部材1は、可撓性の第2の部材2および第3の部材3をそれぞれ圧縮および伸張させることによって、ハウジング7ならびに第4および第5の部材に対して軸方向経路に沿って動くことができる。窓を備えた第1の部材1は、ダイヤル10にさらに連結され、このダイヤルは、好ましくは第1の部材1がダイヤル10とねじ係合した状態で、用量設定部材8を取り囲む。用量設定部材8は、デバイスの動作中、ダイヤル10を同伴させる、または駆動することができる。

20

【0026】

用量を設定するために、ユーザは、用量設定部材8をハウジング7に対して時計回りの方向に回転させる。用量設定部材8はハウジング7とねじ係合しているため、用量設定部材8はハウジング7から螺脱される(screw out)。図2は、設定用量がゼロである初期状態の薬物送達デバイスを示す。図3では、用量設定部材8をハウジング7から繰り出すことによって、少量の用量が選択されている。図4は、最大用量が設定された状態の薬物送達デバイスを示す。

30

【0027】

用量設定部材8が回転したとき、詳細には図示されていない連結部によって、ダイヤル10もまた回転する。しかし、ダイヤル10は、ハウジング7から繰り出されないように、ハウジング7内で軸方向に固定されている。第1の部材1と用量設定部材8との間が連結されているため、第1の要素1の窓は、用量設定部材8の軸方向運動に追随し、したがって異なる番号10a、10b、10cがそれぞれ第1の要素1にある窓を通して見えるようになる。

【0028】

図2の状態では、窓要素の第2の部材2は完全に圧縮し、第3の部材3は伸張している。これとは対照的に、図4に示す、最大用量が設定された状態では、第2の部材2が完全に伸張し、第3の部材3が完全に圧縮している。したがって、窓要素が受けられるハウジング7にあるスロットまたは開口部は、薬物送達デバイスがどの状態にあっても、外部に対して閉じられており、ごみなどがデバイスに入るのを防止している。

40

【0029】

さらに、薬物送達デバイスの現在設定されている用量を表す単一の番号だけが、第1の部材にある窓を通して見え、ダイヤル10の他の番号は、ハウジング7、ならびに第2の部材2および第3の部材3によって隠されている、または覆われている。

【0030】

用量注射中、ユーザは、ボタン9を押すことによって、用量設定部材8をハウジング7に、図2に示す状態になるまで繰り戻す。それと同時に、ダイヤル10は、回転して戻り

50

、第1の部材1は、図2に示す位置へと摺動して戻る。ボタン9を押すことによって、駆動機構がピストンロッドをカートリッジ内にさらに同伴させ、または押し込み、選択された用量の薬剤がカートリッジから排出される。

【0031】

図6は、ハウジング7およびダイヤル10を備えた図5のデバイスの断面図を示す。さらに、内方に向いた一連の歯12を内面に有するクラッチ11が設けられている。ダイヤル10は、ピン13が案内される孔またはスロットを含み、それによってピンが半径方向に、すなわち歯12に向かって動くことが可能になる。各孔またはスロットは、それぞれのピン13に作用してピンを歯12に向かって付勢するばね14をさらに収容する。デバイスの動作時、例えば、用量設定および/または用量投薬中、ダイヤル10は、クラッチ11に対して回転し、したがってピン13が歯12を乗り越えることによってフィードバック信号が生じる。代替実施形態では、ピン13をクラッチスリーブ11内に案内し、ダイヤル10が歯12を含んでもよい。

10

【0032】

本明細書で使用する用語「薬剤」は、少なくとも1つの薬学的に活性な化合物を含む医薬製剤を意味し、

ここで、一実施形態において、薬学的に活性な化合物は、最大1500Daまでの分子量を有し、および/または、ペプチド、タンパク質、多糖類、ワクチン、DNA、RNA、酵素、抗体もしくはそのフラグメント、ホルモンもしくはオリゴヌクレオチド、または上述の薬学的に活性な化合物の混合物であり、

20

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

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

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

30

【0033】

インスリン類似体は、例えば、Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)ヒトインスリン; Lys(B3), Glu(B29)ヒトインスリン; Lys(B28), Pro(B29)ヒトインスリン; Asp(B28)ヒトインスリン; B28位におけるプロリンがAsp, Lys, Leu, Val、またはAlaで置き換えられており、B29位において、LysがProで置き換えられていてもよいヒトインスリン; Ala(B26)ヒトインスリン; Des(B28-B30)ヒトインスリン; Des(B27)ヒトインスリン、およびDes(B30)ヒトインスリンである。

40

【0034】

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

50

ンスリン；B 29 - N - (- カルボキシヘプタデカノイル) - des (B 30) ヒトインスリン、および B 29 - N - (- カルボキシヘプタデカノイル) ヒトインスリンである。

【 0 0 3 5 】

エキセンジン - 4 は、例えば、H - His - Gly - Glu - Gly - Thr - Phe - Thr - Ser - Asp - Leu - Ser - Lys - Gln - Met - Glu - Glu - Glu - Ala - Val - Arg - Leu - Phe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lys - Asn - Gly - Gly - Pro - Ser - Ser - Gly - Ala - Pro - Pro - Pro - Ser - NH₂ 配列のペプチドであるエキセンジン - 4 (1 - 39) を意味する。

10

【 0 0 3 6 】

エキセンジン - 4 誘導体は、例えば、以下のリストの化合物：

H - (Lys) 4 - des Pro 36 , des Pro 37 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、

H - (Lys) 5 - des Pro 36 , des Pro 37 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、

des Pro 36 エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

20

des Pro 36 [Met (O) 14 , Iso Asp 28] エキセンジン - (1 - 39)、

des Pro 36 [Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)

、
des Pro 36 [Trp (O 2) 25 , Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 , Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 Trp (O 2) 25 , Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)；または

30

des Pro 36 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 , Iso Asp 28] エキセンジン - (1 - 39)、

des Pro 36 [Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)

、
des Pro 36 [Trp (O 2) 25 , Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

des Pro 36 [Met (O) 14 , Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

40

des Pro 36 [Met (O) 14 , Trp (O 2) 25 , Iso Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39)、

(ここで、基 - Lys 6 - NH₂ が、エキセンジン - 4 誘導体の C - 末端に結合していてもよい)；

【 0 0 3 7 】

または、以下の配列のエキセンジン - 4 誘導体：

des Pro 36 エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH₂ (AVE 0010)、

H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) -

50

Lys 6 - NH₂、
 des Asp 28 Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 エキセンジン - 4 (1 - 39)
 - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 38 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - Asn - (Glu) 5 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Asp 28]
 エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Asp 28] エキセ 10
 ンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Asp 28]
 エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジ
 ン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH₂、
 H - des Asp 28 Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O 2) 25] エ
 キセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O 2) 25
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O 20
 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキ
 センジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Trp (O 2) 25
 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 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 - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセンジン
 - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH₂、
 des Met (O) 14 , Asp 28 Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 エキセンジ 30
 ン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 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) - NH₂ ;
 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , Asp 28] エキセ
 ンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 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 - NH₂、
 H - Asn - (Glu) 5 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 40
 14 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
 H - Lys 6 - des Pro 36 [Met (O) 14 , Trp (O 2) 25 , Asp 2
 8] エキセンジン - 4 (1 - 39) - Lys 6 - NH₂、
 H - des Asp 28 , Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , T
 rp (O 2) 25] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - (Lys) 6 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 ,
 Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 H - Asn - (Glu) 5 - des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O
) 14 , Trp (O 2) 25 , Asp 28] エキセンジン - 4 (1 - 39) - NH₂、
 des Pro 36 , Pro 37 , Pro 38 [Met (O) 14 , Trp (O 2) 25 50

, Asp 28] エキセジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、
H - (Lys) 6 - desPro₃₆, Pro₃₇, Pro₃₈ [Met (O) 14, Trp (O₂) 25, Asp 28] エキセジン - 4 (S1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂、

H - Asn - (Glu) 5 - desPro₃₆, Pro₃₇, Pro₃₈ [Met (O) 14, Trp (O₂) 25, Asp 28] エキセジン - 4 (1 - 39) - (Lys) 6 - NH₂ ;

または前述のいずれか1つのエキセジン - 4誘導体の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和化合物

から選択される。

10

【0038】

ホルモンは、例えば、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）、デスモプレシン、テルリプレシン、ゴナドレリン、トリプトレリン、ロイプロレリン、プセレリン、ナファレリン、ゴセレリンなどの、Roche 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性活性ペプチドおよびそれらのアンタゴニストである。

【0039】

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、もしくは超低分子量ヘパリン、またはそれらの誘導体、または上述の多糖類の硫酸化形態、例えば、ポリ硫酸化形態、および/または、薬学的に許容されるそれらの塩がある。ポリ硫酸化低分子量ヘパリンの薬学的に許容される塩の例としては、エノキサパリンナトリウムがある。

20

【0040】

抗体は、基本構造を共有する免疫グロブリンとしても知られている球状血漿タンパク質（約150kDa）である。これらは、アミノ酸残基に付加された糖鎖を有するので、糖タンパク質である。各抗体の基本的な機能単位は免疫グロブリン（Ig）単量体（1つのIg単位のみを含む）であり、分泌型抗体はまた、IgAなどの2つのIg単位を有する二量体、硬骨魚のIgMのような4つのIg単位を有する四量体、または哺乳動物のIgMのように5つのIg単位を有する五量体でもあり得る。

30

【0041】

Ig単量体は、4つのポリペプチド鎖、すなわち、システイン残基間のジスルフィド結合によって結合された2つの同一の重鎖および2本の同一の軽鎖から構成される「Y」字型の分子である。それぞれの重鎖は約440アミノ酸長であり、それぞれの軽鎖は約220アミノ酸長である。重鎖および軽鎖はそれぞれ、これらの折り畳み構造を安定化させる鎖内ジスルフィド結合を含む。それぞれの鎖は、Igドメインと呼ばれる構造ドメインから構成される。これらのドメインは約70~110個のアミノ酸を含み、そのサイズおよび機能に基づいて異なるカテゴリー（例えば、可変すなわちV、および定常すなわちC）に分類される。これらは、2つのシートが、保存されたシステインと他の荷電アミノ酸との間の相互作用によって一緒に保持される「サンドイッチ」形状を作り出す特徴的な免疫グロブリン折り畳み構造を有する。

40

【0042】

、 、 、 およびμで表される5種類の哺乳類Ig重鎖が存在する。存在する重鎖の種類により抗体のアイソタイプが定義され、これらの鎖はそれぞれ、IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM抗体中に見出される。

【0043】

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

50

イソタイプの抗体では異なる。重鎖 γ 、 μ および δ 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 δ は、4つの免疫グロブリン・ドメインから構成される定常領域を有する。重鎖の可変領域は、異なるB細胞によって産生された抗体では異なるが、単一B細胞またはB細胞クローンによって産生された抗体すべてについては同じである。各重鎖の可変領域は、約110アミノ酸長であり、単一のIgドメインから構成される。

【0044】

哺乳類では、 γ および μ で表される2種類の免疫グロブリン軽鎖がある。軽鎖は2つの連続するドメイン、すなわち1つの定常ドメイン(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。各抗体は、常に同一である2本の軽鎖を有し、哺乳類の各抗体につき、軽鎖 κ または λ の1つのタイプのみが存在する。

10

【0045】

すべての抗体の一般的な構造は非常に類似しているが、所与の抗体の固有の特性は、上記で詳述したように、可変(V)領域によって決定される。より具体的には、各軽鎖(VL)について3つおよび重鎖(HV)に3つの可変ループが、抗原との結合、すなわちその抗原特異性に関与する。これらのループは、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる。VHドメインおよびVLドメインの両方からのCDRが抗原結合部位に寄与するので、最終的な抗原特異性を決定するのは重鎖と軽鎖の組合せであり、どちらか単独ではない。

【0046】

「抗体フラグメント」は、上記で定義した少なくとも1つの抗原結合フラグメントを含み、そのフラグメントが由来する完全抗体と本質的に同じ機能および特異性を示す。パパインによる限定的なタンパク質消化は、Igプロトタイプを3つのフラグメントに切断する。1つの完全なL鎖および約半分のH鎖をそれぞれが含む2つの同一のアミノ末端フラグメントが、抗原結合フラグメント(Fab)である。サイズが同等であるが、鎖間ジスルフィド結合を有する両方の重鎖の半分の位置でカルボキシル末端を含む第3のフラグメントは、結晶可能なフラグメント(Fc)である。Fcは、炭水化物、相補結合部位、およびFcR結合部位を含む。限定的なペプシン消化により、Fab片とH-H鎖間ジスルフィド結合を含むヒンジ領域の両方を含む単一のF(ab')₂フラグメントが得られる。F(ab')₂は、抗原結合に対して二価である。F(ab')₂のジスルフィド結合は、Fab'を得るために切断することができる。さらに、重鎖および軽鎖の可変領域は、縮合して単鎖可変フラグメント(scFv)を形成することもできる。

20

30

【0047】

薬学的に許容される塩は、例えば、酸付加塩および塩基性塩である。酸付加塩としては、例えば、HClまたはHBr塩がある。塩基性塩は、例えば、アルカリまたはアルカリ土類、例えば、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)(式中、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たC6~C10ヘテロアリール基を意味する)を有する塩である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」17版、Alfonso R. Gennaro(編)、Mark Publishing Company、Easton、Pa.、U.S.A.、1985およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technologyに記載されている。

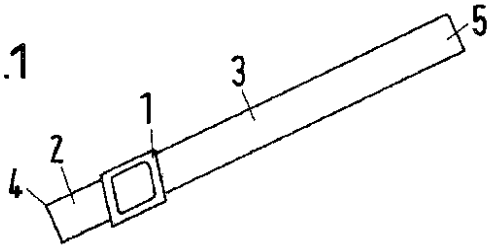
40

【0048】

薬学的に許容される溶媒和物は、例えば、水和物である。

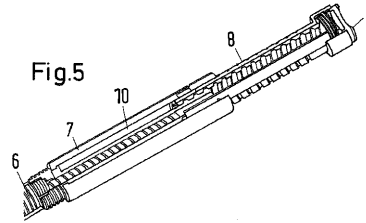
【 図 1 】

Fig.1



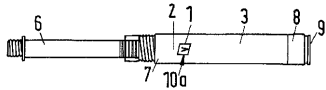
【 図 5 】

Fig.5



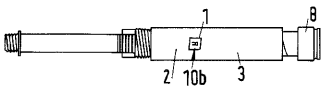
【 図 2 】

Fig.2



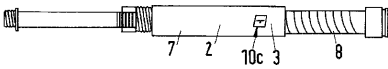
【 図 3 】

Fig.3



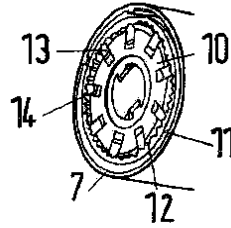
【 図 4 】

Fig.4



【 図 6 】

Fig.6



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/073607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M5/315 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M G06M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	CN 201 402 346 Y (HUI PENG) 10 February 2010 (2010-02-10) abstract	1-3,6-10 11-17
X A	----- US 2014/268373 A1 (SELNESS JERRY [US]) 18 September 2014 (2014-09-18) paragraphs [0080], [0086]	1-4,6-10 11-17
X A	----- WO 96/26754 A2 (SAMS BERNARD [GB]) 6 September 1996 (1996-09-06) page 8, line 3 - line 13	1-3,5,6, 8-10 11-17
X A	----- WO 2013/070705 A1 (BATTELLE MEMORIAL INSTITUTE [US]) 16 May 2013 (2013-05-16) paragraph [0035]; figure 1	1,4,6, 8-10 11-17
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 January 2016		01/02/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Knychalla, Verena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/073607

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 201402346	Y	10-02-2010	NONE	

US 2014268373	A1	18-09-2014	US 2014268373 A1	18-09-2014
			WO 2015142381 A1	24-09-2015

WO 9626754	A2	06-09-1996	EP 0918555 A2	02-06-1999
			WO 9626754 A2	06-09-1996

WO 2013070705	A1	16-05-2013	EP 2776115 A1	17-09-2014
			JP 2014534032 A	18-12-2014
			US 2014324021 A1	30-10-2014
			WO 2013070705 A1	16-05-2013

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 フィリップ・ヌツィーケ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 ミヒャエル・シャーバツハ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 クリスティアン・ポメラウ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

(72)発明者 フランシスコ・ソアレス
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ - アベンティス・ドイツ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

Fターム(参考) 4C066 AA09 BB01 CC01 DD11 HH14 QQ32