

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6826028号
(P6826028)

(45) 発行日 令和3年2月3日(2021.2.3)

(24) 登録日 令和3年1月18日(2021.1.18)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 M 5/315 (2006.01)	A 6 1 M 5/315 5 1 0
A 6 1 M 5/24 (2006.01)	A 6 1 M 5/24
	A 6 1 M 5/315 5 1 2

請求項の数 19 (全 63 頁)

(21) 出願番号	特願2017-513143 (P2017-513143)	(73) 特許権者	512082716
(86) (22) 出願日	平成27年4月6日(2015.4.6)		エスアイオーツー・メディカル・プロダク ツ・インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2017-526465 (P2017-526465A)		アメリカ合衆国36832アラバマ州オー バーン、リリー・ストリート2250
(43) 公表日	平成29年9月14日(2017.9.14)		2250 Riley Street, A uburn, Alabama 36832
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/024558		U. S. A
(87) 国際公開番号	W02016/039816	(74) 代理人	110000523
(87) 国際公開日	平成28年3月17日(2016.3.17)		アクシス国際特許業務法人
審査請求日	平成30年4月4日(2018.4.4)	(72) 発明者	ジャン・ピエール・ジロー
(31) 優先権主張番号	62/048, 675		アメリカ合衆国36830アラバマ州オー バーン、リッジビュー・コート3576
(32) 優先日	平成26年9月10日(2014.9.10)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/092, 944		
(32) 優先日	平成26年12月17日(2014.12.17)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3位置プランジャ、フィルムコーティングプランジャおよび関連するシリンジアセンブリ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

先端部の開口部、前記開口部の基端側のかつ前記開口部と連通するプリロードキャピティ、前記プリロードキャピティの基端側のかつ前記開口部と連通する第1キャピティ、前記第1キャピティの基端側のかつ前記開口部と連通する第2キャピティ、および少なくとも1つのリブであって、前記第1キャピティと概して位置合せされている少なくとも1つのリブを有するスリーブと、前記プリロードキャピティから前記第1キャピティまでかつ前記第1キャピティから前記第2キャピティまで変位するように構成されたインサートであって、前記第1キャピティ内に配置されたときに前記少なくとも1つのリブの圧縮のための支持を提供するように構成されたインサートとを備え、

前記スリーブが有する外部輪郭は、前記プリロードキャピティ内に前記インサートが配置されることによって影響を受けないことを特徴とする、3位置プランジャ。

【請求項2】

前記スリーブに動作可能に接続されたコネクタ本体をさらに含み、前記コネクタ本体の一部が、前記スリーブ内に配置され、バレルの側壁の内面に対する前記スリーブの圧縮の支持を提供するように構成されている、請求項1に記載の3位置プランジャ。

【請求項3】

シャフトが第1位置から第2位置に変位するときに、前記インサートを前記第1キャピティから前記第2キャピティに変位させるように構成されたシャフトを有するプランジャ

ロッドをさらに含み、前記プランジャロッドが前記コネクタ本体に動作可能に接続されている、請求項 2 に記載の 3 位置プランジャ。

【請求項 4】

スリーブの少なくとも一部に、フィルムコーティングまたは成形キャップをさらに含み、前記フィルムコーティングまたは成形キャップは、前記 3 位置プランジャの側壁の材料の潤滑性より高い潤滑性を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の 3 位置プランジャ。

【請求項 5】

フィルムコーティングまたは成形キャップが、前記スリーブの側壁およびノーズコーンに設けられる、請求項 4 に記載の 3 位置プランジャ。

10

【請求項 6】

フィルムコーティングまたは成形キャップが、不活性フルオロポリマーである、請求項 4 または 5 に記載の 3 位置プランジャ。

【請求項 7】

前記インサートの形状が球状である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の 3 位置プランジャ。

【請求項 8】

本明細書に開示された請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の 3 位置プランジャを備えるシリンジであって、射出成形可能な熱可塑性材料から作製され、実質的に流動性潤滑油が存在せずに、プランジャ接触面として、オルガノシロキサンコーティングまたは層を備える、シリンジ。

20

【請求項 9】

射出成形可能な熱可塑性材料が、COP または COC である、請求項 8 に記載のシリンジ。

【請求項 10】

前記オルガノシロキサンコーティングまたは層が、pH 保護コーティングである、請求項 8 または 9 に記載のシリンジ。

【請求項 11】

前記オルガノシロキサンコーティングまたは層が、3 層コーティングセットの最上層としての pH 保護コーティングである、請求項 10 に記載のシリンジ。

30

【請求項 12】

医薬品収容領域内に収容された医薬品を含むプレフィルドシリンジである、請求項 8 ~ 11 のいずれか一項に記載のシリンジ。

【請求項 13】

切替可能プランジャを有するシリンジを組み立てる方法であって、

a. シリンジバレルを提供するステップであって、前記シリンジバレルがプランジャ挿入開口部を有する、ステップと、

b. 先端部の開口部、前記開口部の基端側のかつ前記開口部と連通するプリロードキャビティ、前記プリロードキャビティの基端側のかつ前記開口部と連通する第 1 キャビティ、前記第 1 キャビティの基端側のかつ前記開口部と連通する第 2 キャビティ、および少なくとも 1 つのリブであって、前記第 1 キャビティと概して位置合せされている少なくとも 1 つのリブを有するスリーブと、前記プリロードキャビティから前記第 1 キャビティまでかつ前記第 1 キャビティから前記第 2 キャビティまで変位するように構成されたインサートであって、前記第 1 キャビティ内に配置されたときに前記少なくとも 1 つのリブの圧縮のための支持を提供するように構成されたインサートとを備える 3 位置プランジャを提供し、ここで前記スリーブが有する外部輪郭は、前記プリロードキャビティ内に前記インサートが配置されることによって影響を受けないステップと、

40

c. 前記インサートが前記プリロードキャビティ内に配置されている間に、前記 3 位置プランジャを前記シリンジバレルの前記プランジャ挿入開口部内に挿入し、前記スリーブが前記シリンジバレル内に完全に挿入されると、前記インサートを前記第 1 キャビティ内

50

に前進させるステップと、
を含む方法。

【請求項 14】

シリンジバレルが注射剤を予め充填したものとして提供される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記インサートの形状が球状である、請求項 13 または 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 3 位置プランジャが前記シリンジバレルに対してかける圧縮力もしくは半径方向圧力は、前記プリロードキャビティ内に前記インサートが配置されることによって影響を受けない、請求項 13 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 17】

各キャビティが、隣接するキャビティから隔てられる遮蔽部を有することによって、各キャビティを物理的に別個のコンパートメントとする、請求項 13 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

切替可能プランジャを有するシリンジを組み立てる方法であって、

a . プランジャ挿入開口部を有するシリンジバレルを提供するステップと、

b . 先端部の開口部、前記開口部の基端側のかつ前記開口部と連通するプリロードキャビティ、前記プリロードキャビティの基端側のかつ前記開口部と連通する第 1 キャビティ、前記第 1 キャビティの基端側のかつ前記開口部と連通する第 2 キャビティ、および少なくとも 1 つのリブであって、前記第 1 キャビティと概して位置合せされている少なくとも 1 つのリブを有するスリーブと、前記プリロードキャビティから前記第 1 キャビティまでかつ前記第 1 キャビティから前記第 2 キャビティまで変位するように構成されたインサートであって、前記第 1 キャビティ内に配置されたときに前記少なくとも 1 つのリブの圧縮のための支持を提供するように構成されたインサートとを備える 3 位置プランジャを提供するステップと、

20

c . 前記インサートが前記プリロードキャビティ内に配置されている間に、前記 3 位置プランジャを前記シリンジバレルの前記プランジャ挿入開口部内に挿入し、前記スリーブが前記シリンジバレル内に完全に挿入されると、前記インサートを前記第 1 キャビティ内に前進させ、ここで前記 3 位置プランジャが前記シリンジバレルに対してかける圧縮力もしくは半径方向圧力は、前記プリロードキャビティ内に前記インサートが配置されること

30

によっては影響を受けないステップと、

を含む方法。

【請求項 19】

各キャビティが、隣接するキャビティから隔てられる遮蔽部を有することによって、各キャビティを物理的に別個のコンパートメントとする、請求項 18 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

関連出願の相互参照

本出願は、2014年9月10日に出願された米国仮特許出願第62/048,675号明細書および2014年12月17日に出願された同第62/092,944号明細書に対する優先権を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、概して、プランジャと、(プレフィルド(充填済み)、使用前充填または空の)シリンジ、カートリッジまたは自動注入器等の薬物送達デバイス等の薬物送達デバイスにおけるプランジャの使用とに関する。より詳細には、本発明は、特に、プレフィルドシリンジの保存期間中、拡張状態または保管モードで容器施栓(クロージャ)完全性(c

50

ontainer closure integrity)を提供しかつ維持し、使用時に、シリンジの内容物を分配するときのプランジャ力を比較的小さくかつ平滑にするように、収縮状態または分配モードに縮小可能である、3位置プランジャに関する。

【背景技術】

【0003】

本開示は、主に、プレフィルドシリンジに関連して、本発明によるプランジャおよびプランジャアセンブリの使用について記載する。しかしながら、当業者は、本発明がプレフィルドシリンジに限定されず、(プレフィルド、使用前充填または空の)シリンジ、カートリッジおよび自動注入器等、他の薬物送達デバイスを含むことができることを容易に理解するであろう。

10

【0004】

シリンジまたはカートリッジ等のプレフィルドの非経口容器は、一般に、使用前に患者または介護者が充填する必要がないように準備されかつ販売されている。シリンジ、より具体的にはシリンジのパレルは、たとえば、特に、生理食塩水、注入用の染料、または薬理活性剤を含む、種々の異なる注射剤で事前に充填することができる。

【0005】

プレフィルドの非経口容器は、通常、ゴムプランジャで封止されており、ゴムプランジャは、容器の内容物の保存期間にわたって施栓完全性を与える。プレフィルドシリンジを使用するためには、包装およびキャップを取り除き、任意選択的に、パレルの基端部に皮下注射針または別の送達導管を取り付け、送達導管またはシリンジを(患者の血管内に、またはシリンジの内容物で洗滌される装置内に挿入すること等により)使用位置に移動させ、パレルの内容物を適用位置に注入するようにプランジャをパレル内で前進させる。

20

【0006】

パレルにおいてゴムプランジャによって与えられるシールは、通常、プランジャのゴムをパレルに対して押し付けることを含む。通常、ゴムプランジャは、直径がパレルの内径より大きい。したがって、注射剤がシリンジから分配されるときにゴムプランジャを変位させるためには、ゴムプランジャのこの押圧力を克服する必要がある。さらに、通常、プランジャを最初に移動させるときに、ゴムシールによって与えられるこの押圧力を克服する必要があるだけでなく、注射剤の分配中にパレルに沿ってプランジャが変位する際にもこの力を克服し続けなければならない。シリンジ内でプランジャを前進させるために比較的増大した力が必要であることにより、使用者がシリンジから注射剤を投与することがより困難になる可能性がある。これは、シリンジが自動注入デバイス内に配置され、プランジャが固定ばねによって前進する、自動注入システムに対して特に問題である。したがって、プレフィルドの非経口容器においてプランジャを使用することに関する主な考慮事項としては、(1)容器施栓完全性(「CCI」、後に定義する)および(2)シリンジの内容物を分配するために必要なプランジャ力(後に定義する)が挙げられる。

30

【0007】

実際には、CCIおよびプランジャ力は、競合する考慮事項である傾向がある。言い換えれば、他の力がない場合、適切なCCIを維持するために容器のプランジャと内面との間の嵌合が堅固であるほど、使用時にプランジャを前進させるために必要な力が大きくなる。医療用シリンジの分野では、プランジャは、パレル内で前進するときを実質的に一定の速度でかつ実質的に一定の力で移動することができることを確実にすることが重要である。さらに、プランジャの移動を開始し、その後プランジャを前進させ続けるために必要な力は、使用者による快適な投与を可能にするために十分低いものであるべきである。

40

【0008】

プランジャ力は、本質的に、接触面の各々(すなわち、プランジャ面およびシリンジ内壁面)の摩擦係数とシリンジの内壁に対してプランジャによって及ぼされる垂直抗力との関数である。それぞれの摩擦係数が大きいほどかつ垂直抗力が大きいほど、プランジャを前進させるために必要な力が大きくなる。したがって、プランジャ力を改善する労力は、摩擦を低減させ、接触面の間の垂直抗力を低下させることに向けられるべきである。しか

50

しながら、こうした労力は、上述したように適切なCCIを維持する必要によって抑制されるべきである。

【0009】

摩擦を低減させ、したがってプランジャ力を改善するために、プランジャ、容器の内面または両方に潤滑を適用することができる。遊離シリコンオイル（たとえば、ポリジメチルシロキサン、すなわち「PDMS」）等の液体またはゲル状流動性潤滑剤は、プランジャ力を最適化するために所望のレベルの潤滑を与えることができる。任意選択的に、プランジャ力を低減させるために、特に少量で遊離シリコンオイルを使用することは、いくつかの実施形態では、本発明の範囲内にあり得る。しかしながら、本発明の好ましい実施形態を含むいくつかの用途では、大量の流動性潤滑剤を使用することは望ましくない。たとえば、流動性潤滑剤は、シリンジ内の医薬品と混合しかつ相互作用する可能性があり、薬物を劣化させるかまたは他の方法でその効力および/または安全性に影響を与える可能性がある。こうした潤滑剤は、場合によっては、医薬品とともに患者の体内に注入される場合、問題である可能性がある。さらに、流動性潤滑剤は、プレフィルドシリンジとともに使用される場合、経時的にプランジャから離れるように移動する可能性があり、プランジャと容器の内面との間に潤滑がほとんどまたはまったくないスポットがもたらされる可能性がある。これは、「スティックション(sticktion)」（プランジャを離脱させてその移動の開始を可能にするために克服する必要があるプランジャとバレルとの間の接着に対する業界用語）として知られる現象をもたらす可能性がある。

10

【0010】

流動性潤滑剤の代わりとして（またはそれに加えて）、潤滑特性を有する材料からプランジャを作製することができ、または、プランジャは、それらの外面に摩擦低減コーティングもしくはラミネートを含むことができる。こうしたプランジャの例としては、たとえば、全体として参照により本明細書に組み込まれるカナダ特許第1,324,545号明細書に開示されているテルモ(TERUMO)のi-COATING、ゴムプランジャ上のW.L.Goreの延伸ETFEフィルム、およびWESTのCZプランジャが挙げられる。これらの市販のプランジャは、所望のレベルのプランジャ力を提供するために潤滑バレルを補足することができるが、コーティングされたまたはコーティングされていないプラスチック非経口容器のバレルに潤滑コーティングまたは流動性潤滑剤がない場合、所望のプランジャ力を与えるということは分かっていない。

20

30

【0011】

自由液体潤滑剤の代わりとして、容器バレルの内壁に潤滑コーティングを施すことができる。たとえば、米国特許第7,985,188号明細書（全体として参照により本明細書に組み込まれる）に開示されている方法による潤滑性コーティングは、非経口容器のプランジャに対して所望のレベルの潤滑性を与えるのに特に適している。こうした潤滑性コーティングは、好ましくは、プラズマ化学気相成長（「PECVD」）を用いて施され、以下の原子比のうちの1つを有することができる。すなわち、wが1であり、wが約0.5~2.4であり、yが約0.6~約3である場合の $Si_wO_xC_y$ または $Si_wN_xC_y$ である。こうした潤滑性コーティングは、厚さが10mm~500mmである可能性がある。こうしたプラズマコーティング潤滑性層の利点は、医薬品内または患者の体内に移動する移動可能性が、液体、噴霧またはミクロンコーティングされたシリコンより低い可能性がある。プランジャ力を低減させるためにこうした潤滑性コーティングを使用することは本発明の広い範囲内にあることが企図される。しかしながら、本発明の好ましい応用を含むいくつかの応用では、こうした潤滑性コーティングの使用は最適ではない可能性がある。たとえば、架橋密度が比較的低いため、潤滑性層は、シリンジの内容物と相互作用する可能性があり、それにより、潤滑性層からシリンジ内に引き込まれるケイ素イオンが存在することになる。さらに、潤滑性コーティングを施すことにより、容器製造に追加のステップが導入され、したがって、製造プロセスの複雑性およびコストが増大する。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 1 2 】

したがって、非経口容器においてプランジャ力を最適にする一方で、薬物の漏れを防止し、医薬品を保護し、十分な製品保存期間を達成するために適切なCCIを維持する必要がある。さらに、所望のプランジャ力を達成するために適切な潤滑性を与える一方で、抽出物、および容器によって保持される医薬品との相互作用とを最小限にする必要がある。さらにこれらの要素を最適化する一方で、別個の潤滑性コーティングを医療用バレルに施すことに関連する可能性がある製造コストおよび複雑性を低減させる必要がある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

したがって、本発明の1つの任意選択的な態様では、内側部分と概して円筒状の外面とを有する切替可能プランジャが提供される。外面の少なくとも一部は、内側部分の特性によって初期拡張状態で維持される。拡張状態は、上記特性を変更するようにプランジャの内側部分に適用される動作により収縮状態に縮小可能である。上記特性としては、限定されないが、ガス圧力、機械的に生成される半径方向外向きの圧力、またはプランジャ内に配置された液体もしくはゼラチン状の圧縮材料によって生成される半径方向外向きの圧力を挙げることができる。

10

【 0 0 1 4 】

本発明の別の任意選択的な態様は、切替可能プランジャである。切替可能プランジャは、保管モードにおいてバレル壁の概して円筒状の内面に対して載置され、かつ分配モードにおいてバレル壁に沿って前進するように構成された概して円筒状の外面を含む。プランジャ内のキャピティがプランジャの内面を画定する。内面および外側封止面は、それらの間にプランジャの概して環状の部分を画定する。圧縮材料（たとえば、固体物品（たとえば概して形状が球形であり得る）または充填される気体、液体、ゲル）が、キャピティ内に少なくとも部分的に配置され、保管モードでは内面の少なくとも一部に半径方向外向きの圧力を加えて、外部封止面とシリンジバレル壁との間に封止力を与える。プランジャは、加えられた半径方向外向きの圧力を低下させ、したがって、外面とシリンジバレル壁との間の封止力を低減させることにより、分配モードに切り替わるように構成することができる。

20

【 0 0 1 5 】

本発明の別の任意選択的な態様は、複数のロッドとプランジャとを含むプランジャアセンブリである。プランジャロッドは、外部シャフトおよび内部シャフトを含む。外部シャフトは、内部シャフトの少なくとも一部の摺動式挿入に対して構成されている内側部分を有する。内部シャフトは、外部シャフトに対して第1位置から第2位置に変位するように構成されている。さらに、プランジャは、プランジャロッドに動作可能に接続され、内部シャフトの少なくとも一部の挿入を受け入れるように構成されている。

30

【 0 0 1 6 】

本発明の別の任意選択的な態様は、第1キャピティ、第2キャピティおよび少なくとも1つのリップを有するスリーブを含む二段階式プランジャである。少なくとも1つのリップは、概して第1キャピティと位置合せされる。さらに、第1キャピティは第2キャピティと連通している。上述した文で用いる「連通している」という用語は、スリーブ内の構造が、たとえば、開口部またはキャピティ間の通路を通して、かつ/またはプランジャが作動したときに破断されるキャピティ間の薄い破断可能膜を設けることにより、キャピティ間のインサートの通過を容易にすることを意味する。インサートは、たとえば、内部シャフトの第2位置への変位等により、第1キャピティから第2キャピティに変位するように構成されている。さらに、インサートは、第1キャピティ内に配置されると、少なくとも1つのリップの圧縮のための支持を提供するように構成されている。しかしながら、いくつかの実施形態によれば、インサートによって提供される少なくとも1つのリップの圧縮のための支持は、インサートが第2キャピティ内に配置されると低減させかつ/または取り除くことができる。

40

【 0 0 1 7 】

50

さらに、本発明の別の任意選択的な態様は、インサート、スリーブおよびコネクタ本体を有する二段階式プランジャである。コネクタ本体の少なくとも一部は、スリーブ内のスリーブとインサートとの間に配置され、バレルの側壁の内面に対するスリーブの圧縮のための支持を提供するように構成されている。さらに、いくつかの実施形態によれば、インサートは、プランジャの作動停止位置から作動位置まで変位するように構成されている。さらに、スリーブは、インサートが作動位置にあるときにスリーブの長さを伸長させスリーブの外側の幅を低減させるように構成されている。こうした幅の低減により、スリーブの少なくとも1つのリブ等、スリーブの少なくとも一部が、たとえばバレルの側壁の内面等、隣接する面に対してかける圧縮力または半径方向圧力を低下させることができる。

【0018】

10

さらに、本発明の別の任意選択的な態様は、フィルムコーティングプランジャを形成する方法である。本方法は、熱可塑性エラストマーのフィルムから、プリフォームコーティングを形成するステップを含む。さらに、プリフォームコーティングは、金型キャビティの側壁および/または基部に対して押圧されて、予備成形されたコーティングの外形をプランジャの形状に概して一致させる。本方法はまた、金型キャビティ内にプランジャ材料を射出するステップも含む。射出されたプランジャ材料は、プリフォームコーティングの隣接する内面に接して配置されて、フィルムコーティングプランジャを形成することができる。

【0019】

20

本発明の別の任意選択的な態様は、バレル内に挿入されるように構成されたフィルムコーティングプランジャであり、バレルは製品（注射剤）収容領域を有する。フィルムコーティングプランジャは、プランジャを含み、プランジャは、バレルの側壁の内面に対して圧縮力を与えて、プランジャとバレルの側壁との間に圧縮シールを形成するように構成されている。フィルムコーティングプランジャは、プランジャの少なくとも一部の周囲に配置されたフィルムコーティングをさらに含む。フィルムコーティングは、フィルムコーティングプランジャとバレルの側壁の内面との間の摩擦を低減させ、かつ/またはプランジャとバレルの製品収容領域内に収容された製品との間にバリアを提供するように構成されている。

【0020】

30

本発明の他の態様は、この開示および添付図面から明らかとなる。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】プランジャアセンブリの斜視図を示す。

【図2】例示する実施形態によるプランジャアセンブリの軸方向断面図を示す。

【図3】内部構造を見せるためにコネクタ本体が透明である、図2に示すプランジャの分離された部分断面図を示す。

【図4】シリンジのバレル内に配置された図3のプランジャの部分断面図を示す。

【図4A】上に3層コーティングセットが配置されている、図4のシリンジの内面の代替的な第1実施形態の拡大断面図である。

【図4B】上にオルガノシロキサンコーティングが配置されている、図4のシリンジの内面の代替的な第2実施形態の拡大断面図である。

40

【図5】例示する実施形態によるプランジャアセンブリの軸方向断面図を示す。

【図6】シリンジのバレル内に配置された図5に示すプランジャの部分断面図を示す。

【図7】図5および図6に示すプランジャの分離された部分断面図を示す。

【図8】例示する実施形態によるフィルムコーティングを有するプランジャの軸方向断面図を示す。

【図9】フィルムの一部をフィルムコーティング用のコーティングプリフォームに変えるために使用される成形型および成形プラグの概略軸方向断面図を示す。

【図10】図9の成形型および成形プラグによって形成されたフィルムコーティングのコーティングプリフォームを示す。

50

【図 1 1】金型キャビティ内の真空にさらされたコーティングプリフォームを示し、プランジャ用の材料は金型キャビティ内に射出されており、コーティングプリフォームに接している。

【図 1 2】トリミング用工具がフィルムからコーティングを切断またはトリミングする前の成形されたプランジャおよびフィルムコーティングの断面図を示す。

【図 1 3】例示する実施形態によるプランジャアセンブリの軸方向断面図を示す。

【図 1 4】実質的に球形のメッシュインサートの斜視図を示す。

【図 1 5】内部構造を見せるためにコネクタ本体が透明である、図 2 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示し、プランジャの内部に、図 1 4 に示す実質的に球形のメッシュインサートが配置されている。

10

【図 1 6】実質的に円筒状のインサートの斜視図を示す。

【図 1 6 A】内向きに潰された後の、図 1 6 の実質的に円筒状のインサートの斜視図を示す。

【図 1 7】内部構造を見せるためにコネクタ本体が透明である、図 2 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示し、プランジャの内部に、図 1 6 に示す実質的に円筒状のインサートが配置されている。

【図 1 8】図 1 3 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示す。

【図 1 9】プランジャロッドの内部シャフトから軸方向に延在する突起が部分的に挿入されている、テーパ状インサートの分離された断面図を示す。

20

【図 2 0】プランジャの内部に図 1 9 に示すテーパ状インサートが配置されている、図 1 3 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示す。

【図 2 1】図 1 3 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示す。

【図 2 2】図 1 3 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示す。

【図 2 3】切替可能プランジャの外表面が拡張状態にある、図 1 3 に示すアセンブリと同様に構成された代替的なプランジャアセンブリの分離された断面図を示す。

【図 2 3 A】切替可能プランジャの外表面が収縮状態にあることを除き、図 2 3 に示す同様の実施形態および図である。

30

【図 2 4】シリンジ内に配置された代替的なプランジャの分離された断面図を示す。

【図 2 5】シリンジ内に配置された代替的なプランジャの分離された断面図を示す。

【図 2 6】切替可能なフィルムコーティングプランジャの例示的な実施形態の分離された部分断面図を示す。

【図 2 6 A】図 2 6 の切替可能なフィルムがコーティングプランジャの側壁の拡大断面図を示す。

【図 2 7】キャップで覆われた切替可能プランジャの例示的な実施形態の分離された部分断面図を示す。

【図 2 8】図 2 6 の切替可能なフィルムコーティングプランジャの実施形態と同様のプランジャ試験サンプルから測定されたブレークリリース力（解放力）（*break loose force*）およびグライド力（滑動力）（*slide force*）を示すグラフである。

40

【図 2 9】CCI を試験する目的での圧力低下に対するプランジャ圧縮の影響を示すグラフである。

【図 3 0】4 つの異なるシリンジ実施形態に対して図 2 6 の切替可能なフィルムがコーティングプランジャの実施形態と同様のプランジャ試験サンプルから測定されたブレークリリース力およびグライド力を示すグラフである。

【図 3 1】3 位置プランジャのプランジャスリーブの例示的な実施形態の断面図を示す。

【図 3 2】図 3 1 の 3 位置プランジャスリーブと使用されるように構成されたインサート

50

の例示的な実施形態の断面図を示す。

【図33】プランジャがプリロードモードにある、図31のプランジャスリーブおよび図32のインサートを用いるプランジャアセンブリを備えるシリンジの部分断面図を示す。

【図34】プランジャが保管モードにある、図33のシリンジの部分断面図を示す。

【図35】プランジャが分配モードにある、図34のシリンジの部分断面図を示す。

【図36】2リブ封止部を有する代替的なプランジャの斜視図を示す。

【図36A】図36に示すプランジャの軸方向断面図を示す。

【図37】2リブ封止部を有する代替的なプランジャの斜視図を示す。

【図37A】図37に示すプランジャの軸方向断面図を示す。

【図38】3リブ封止部を有する代替的なプランジャの斜視図を示す。

【図38A】図38に示す代替的なプランジャの断面図を示す。

【図39】シリンジのパレル内に配置された保管モードにあるプランジャの部分断面図を示す。

【図39A】シリンジのパレル内に配置された分配モードにある図39のプランジャを示す。

【発明を実施するための形態】

【0022】

図面において、以下の参照文字を使用する。

【0023】

【表 1】

10, 210	プランジャアセンブリ	
12, 212	切替可能プランジャ	
12a~12i	切替可能プランジャ	
14, 214	プランジャロッド	
16, 216	内部シャフト	10
16'	チップ	
18, 218	外部シャフト	
20, 220	先端部	
22, 222	基端部	
24, 224	係止タブ	
25, 225	テーパ状面	20
26, 226	アクチュエータ	
28, 228	第 1 端部	
30, 230	第 2 端部	
32, 232	第 1 凹部	
34, 234	第 2 凹部	
36, 236	内側部分	30
38, 238	(外部シャフト 18, 218 の)ねじ山	
40, 240	(プランジャ 12, 212 の)ねじ山	
42	インサート	
44	スリーブ	
45	コネクタ本体	
46	外側部分	40
48	第 1 空洞	
48a~g	空洞	

【表 2】

50	第 2 空洞	
51	保管封止部	
52	保管封止部のリブ	
53	液体封止部	
54	内部領域	10
55	液体封止部のリブ	
56	バレル	
57	窪み	
58	側壁	
59	注射剤収容領域	
60	内面	20
61	(バレル 56 の)基端部	
62	インサート	
63	コネクタ本体	
64	スリーブ	
65	(コネクタ本体 63 の)第 1 セクション	
66	空洞	30
67	(コネクタ本体 63 の)第 2 セクション	
68	シャフト	
69	(コネクタ本体 63 の)第 3 セクション	
70	(インサート 62 の)外面	
72	(インサート 62 の)凹部	
74	(インサート 62 の)突起	40
76	(スリーブ 64 の)内面	
77	(コネクタ本体 63 の)凹部	
78	(スリーブ 64 の)突起	

【表 3】

79	(コネクタ本体 63 の)突起	
80	(スリーブ 64 の)凹部	
82	(外面 70 の)底部分	
84	(内面 76 の)下方部分	
86	外面	10
88	フィルムコーティング	
90	(プランジャ 12 の)側壁	
92	(プランジャ 12 の)ノーズコーン	
94	フィルム	
96	成形型	
98	成形プラグ	20
100	(成形プラグ 98 の)基部壁	
102	(成形型 96 の)底部分	
104	(成形型 96 の)側壁	
106	コーティングプリフォーム	
107	金型	
108	金型キャビティ	30
110	(金型キャビティ 108 の)側壁	
112	(金型キャビティ 108 の)底壁	
113	金型コア	
114	トリミング用工具	
152	リブ	
194	キャップ	40
300	球状メッシュインサート	
302	円筒状インサート	
303	中心部分	

【表 4】

304	突起	
304a	空洞	
304b	突起	
305	開口部	
305a,b	開口部	10
306	インサート	
307	ウイング	
308	多孔質材料	
309	ストッパ	
310	封止内部空洞	
310a	圧縮材料	20
311	チップ	
312	膜	
314	突出部	
316	弁	
318	摺動シャフト	
400	コーティングセット	30
402	結合コーティングまたは層	
404	バリアコーティングまたは層	
406	pH 保護コーティングまたは層	
500	サンプル A	
502	サンプル B	
504	サンプル C	40
510	セット A	
512	セット B	
514	セット C	

【表5】

516	被覆なし COP シリンジの結果	
518	3 層シリンジの結果	
520	被覆なしガラスシリンジの結果	
522	PDMS のあるガラスシリンジの結果	
612	3 位置プランジャ	10
614	プランジャロッド	
616	内部シャフト	
618	外部シャフト	
630	丸カラー	
642	インサート	
642a	インサートシャフト	20
642b	インサートフランジ	
643	開口部	
644	スリーブ	
647	予荷重空洞	
648	第 1 空洞	
650	第 2 空洞	30
712, 812, 912	切替可能プランジャ	
738, 838, 938	(外部シャフト 18、218 の)ねじ山	
740, 840, 940	(プランジャ 712、812、912 の)ねじ山	
742, 842, 942	インサート	
744, 844, 944	スリーブ	
745, 845, 945	コネクタ本体	40
746, 846, 946	外側部分	
748, 848, 948	第 1 空洞	
750, 850, 950	第 2 空洞	

【表 6】

751, 851, 951	保管封止部	
752, 852, 952	保管封止部のリブ	
753, 853, 953	液体封止部	
755, 855, 955	液体封止部のリブ	
988	フィルムコーティング	10
790, 890, 990	(プランジャ 712、812、912 の)側壁	
792, 892, 992	ノーズコーン	
1012	切替可能プランジャまたは伸縮式 プランジャ	
1038	(外部シャフト 18、218 の)ねじ山	
1040	(プランジャ 1012 の)ねじ山	20
1044	スリーブ	
1051	保管封止部	
1052	保管封止部のリブ	
1053	液体封止部	
1094	キャップ	
1095	ステム	30
1097	ステムカバー	

【 0 0 2 9 】

ここで、本発明について、いくつかの実施形態が示されている添付図面を参照してより十分に説明する。しかしながら、本発明は、多くの異なる形態で具現化することができ、本明細書に示す実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではない。むしろ、これらの実施形態は、本発明の例であり、本発明は、特許請求の範囲の文言によって示される完全な範囲を有する。全体を通して同様の番号は同様の要素を指す。

【 0 0 3 0 】

定義

本発明の文脈において、以下の定義および略語を使用する。

【 0 0 3 1 】

本発明の目的で、「有機ケイ素前駆体」は、結合

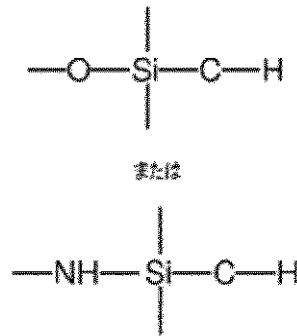
10

20

30

40

【化1】



10

のうちの少なくとも一方を有する化合物であり、酸素原子または窒素原子と有機炭素原子（有機炭素原子は、少なくとも1つの水素原子に結合された炭素原子である）とに接続された四価ケイ素原子である。PECVD装置において蒸気として供給することができる前駆体として定義される揮発性有機ケイ素前駆体は、任意選択的な有機ケイ素前駆体である。任意選択的に、有機ケイ素前駆体は、直鎖シロキサン、単環シロキサン、多環シロキサン、ポリシルセスキオキサン（polysilsesquioxane）、アルキルトリメトキシシラン（alkyl trimethoxysilane）、直鎖シラザン、単環シラザン、多環シラザン、ポリシルセスキアザン（polysilsesquiazane）、およびこれらの前駆体のうちの任意の2つ以上の組合せからなる群から選択される。

20

【0032】

w、x、yおよびzの値は、本明細書を通して、実験的組成（empirical composition） $\text{Si}_w\text{O}_x\text{C}_y\text{H}_z$ に適用可能である。本明細書を通して使用するw、x、yおよびzの値は、分子中の原子の数またはタイプに対する限定ではなく、（たとえばコーティングまたは層に対する）比率または実験式であると理解される。たとえば、分子組成 $\text{Si}_4\text{O}_4\text{C}_8\text{H}_{24}$ を有するオクタメチルシクロテトラシロキサンは、以下の実験式によって記述することができ、それは、分子式のw、x、yおよびzの各々を4で割ることによって、最大共通因子： $\text{Si}_1\text{O}_1\text{C}_2\text{H}_6$ に達する。w、x、yおよびzの値はまた、整数に限定されない。たとえば、（非環式）オクタメチルトリシロキサン、分子組成 $\text{Si}_3\text{O}_2\text{C}_8\text{H}_{24}$ は、 $\text{Si}_1\text{O}_{0.67}\text{C}_{2.67}\text{H}_8$ に還元可能である。また、 $\text{Si}_i\text{O}_x\text{C}_y\text{H}_z$ は、 $\text{Si}_i\text{O}_x\text{C}_y$ と等価であると記載するが、 $\text{Si}_i\text{O}_x\text{C}_y$ の存在を示すために、いかなる比率においても水素の存在を示す必要はない。

30

【0033】

「バレル」という用語は、たとえば、シリンジ等、液体注射剤を収容しかつ分配する医療デバイスの一部として使用することができるような、医療用バレルを指す。

【0034】

本発明の任意の実施形態に関連して使用する場合の「プランジャ」という用語は、（本技術分野における従来のプランジャに関するのとは対照的に）、本発明による切替可能プランジャを指す。

40

【0035】

「摩擦抵抗」は、静止摩擦抵抗および/または動摩擦抵抗であり得る。

【0036】

本発明の文脈で「プランジャ摺動力（sliding force）」（「本明細書で同様に用いる「グライド力」、「維持力」または F_m と同義語である）は、たとえば吸引または分配中に、シリンジバレル内のプランジャチップの移動を維持するために必要な力である。それは、有利には、本技術分野において既知であるISO 7886-1:1993試験を用いて求めることができる。本技術分野において使用されることが多い「プランジャ摺動力」に対する同義語は、「プランジャ力」または「押し力」である。

【0037】

50

「容器施栓完全性 (container closure integrity) 」すなわち「CCI」は、容器施栓系、たとえば、プレフィルドシリンジバレル内に配置されたプランジャが、容器に収容された無菌注射剤の保存期間中に有効性および無菌性を保護および維持することができることを指す。

【0038】

本発明の文脈で「プランジャブレイクアウト力」(本説明において同様に使用される「ブレイクアウト力」、「ブレイクスール力」、「開始力」、 F_i と同義語)は、シリンジ、たとえばプレフィルドシリンジ内でプランジャチップを移動させるために必要な初期の力である。

【0039】

「プランジャ摺動力」および「プランジャブレイクアウト力」の両方、ならびにそれらの測定方法について、この説明の後の部分においてより詳細に説明する。これら2つの力は、N、lbsまたはkgで表わすことができ、本明細書ではこれら3つの単位のすべてを使用する。これらの単位は、以下のように関連する。すなわち、 $1\text{ N} = 0.102\text{ kg} = 0.2248\text{ lbs}$ (ポンド)である。

【0040】

「摺動して」は、プランジャチップ、施栓部または他の取外し可能な部分が、シリンジバレルまたは他の容器内で摺動することができることを意味する。

【0041】

「シリンジ」という用語は、機能的シリンジを提供するために、1つまたは複数の他の構成要素と組み立てられるように適合されたカートリッジ、「ペン」型注入器、および他のタイプのバレルまたはリザーバーを含むものと広く定義される。「シリンジ」はまた、内容物を分配する機構を提供する自動注入器等の関連する物品を含むものと広く定義される。

【0042】

「半径方向外向きの圧力」という用語は、プランジャの中心軸から外向きの(またはそれから離れる)方向に加えられるまたはかけられる圧力を指す。

【0043】

「フィルム」および「フィルムコーティング」という用語は、本明細書においては互換可能とする。

【0044】

切替可能プランジャおよびフィルムコーティングプランジャ

図1および図2は、本発明の実施形態による2位置プランジャアセンブリ10を示す。プランジャアセンブリ10は、種々の異なる形状およびサイズを有することができる。たとえば、図示する実施形態によれば、プランジャアセンブリ10は、約79ミリメートルの長さであり得る。プランジャアセンブリ10は、切替可能プランジャ12およびプランジャロッド14を含む。プランジャロッド14は、内部シャフト16および外部シャフト18を含むことができる。内部シャフト16は、先端部20、基端部22および係止タブ24を含む。いくつかの実施形態によれば、内部シャフト16の先端部20は、アクチュエータ26を形成するように構成することができ、アクチュエータは、プランジャアセンブリ10の使用中に、たとえば使用者の親指による等、使用者によって押される。外部シャフト18は、第1端部28、第2端部30、第1凹部32、第2凹部34および内側部分36を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、第1端部28は、切替可能プランジャ12と螺合するように構成することができる。たとえば、図示するように、第1端部28は、切替可能プランジャ12の雌ねじ40と嵌合するように構成された雄ねじ38を含むことができる。

【0045】

内部シャフト16の少なくとも一部は、外部シャフト18の内側部分36に沿って摺動式に変位するように構成されている。さらに、係止タブ24は、内部シャフト16の少なくとも一部から突出することができる。図示する実施形態では、係止タブ24は、外部シ

10

20

30

40

50

シャフト 18 の内側部分 36 に沿った内部シャフト 16 の変位の方向およびタイミングを制御するのに役立つことができるテーパ状面 25 を有する。たとえば、少なくとも図 2 は、係止タブ 24 が外部シャフト 18 の第 1 凹部 32 の少なくとも一部の中に突出する、外部シャフト 18 に対して第 1 位置にある内部シャフト 16 を示す。係止タブ 32 のテーパ状面 25 の向きによって、アクチュエータ 26 に十分な力がかけられたとき、係止タブ 32 のサイズが少なくとも一時的に圧縮されるかまたは変形することが可能であり、それにより、係止タブ 25 が第 1 凹部 32 から第 2 凹部 34 に移動する際に係止タブ 24 が少なくとも一時的に内側部分 26 に入ることができる。しかしながら、十分な力がない場合、係止タブ 32 は第 1 凹部 32 に留まる可能性があり、それにより、内部シャフト 16 が第 1 位置にあり続ける。

10

【0046】

係止タブ 24 が第 1 凹部 32 から第 2 凹部 34 まで移動する距離、したがって、内部シャフト 16 が第 1 位置から第 2 位置まで移動するとき外部シャフト 18 に対して変位する距離は、プランジャアセンブリが異なると異なる可能性がある。たとえば、いくつかの実施形態によれば、内部シャフト 16 は、約 3 ミリメートル ~ 5 ミリメートル変位する可能性がある。さらに、図 2 および図 5 に示すように、いくつかの実施形態によれば、内部シャフト 16 が第 1 位置にあるとき、内部シャフト 16 の基端部 22 は、外部シャフト 18 の内部 36 に収容される場合もあればされない場合もある。

【0047】

さらに、係止タブ 24 のテーパ状面 25 の向きおよびサイズは、係止タブ 24 が外部シャフト 18 の第 2 端部 30 の全体的な方向において内側部分 36 に引き込まれないようにするのに十分な幅を、係止タブ 24 に対して与えることができる。したがって、係止タブ 24 が第 2 凹部 34 にあり、したがって内部シャフト 16 が第 2 位置にあるとき、係止タブ 24 のテーパ状面 25 の向きおよびサイズは、係止タブ 24 が第 1 凹部 32 内に引き戻されるのに抵抗するのに係止タブ 24 に十分な幅を、係止タブ 24 に与えることができる。

20

【0048】

少なくとも図 2 ~ 図 4 に示すように、切替可能プランジャ 12 は、(たとえばシリンジの) バレル 56 の内部領域 54 に受け入れられるように構成されている。内部領域 54 は、概して、バレル 56 の側壁 58 によって画定することができ、側壁 58 は、内面 60 を有する。さらに、内部領域 54 は、切替可能プランジャ 12 とバレル 56 の基端部 61 との間に、注射剤収容領域 59 を含むことができる。

30

【0049】

いくつかの実施形態によれば、図 3 に最もよく示すように、切替可能プランジャ 12 は、インサート 42、スリーブ 44 およびコネクタ本体 45 を含む。コネクタ本体 45 は、たとえば、他の接続手段もあるが特に、オーバーモルディング、プラスチック溶接、接着剤、および/またはねじ、ボルト、ピンまたはクランプ等の機械的締結具を使用すること等によって、スリーブ 44 に動作可能に接続することができる。上述したように、コネクタ本体 45 は、たとえば、コネクタ本体 45 の雌ねじ 40 と外部シャフト 18 の雄ねじ 38 との螺合等により、外部シャフト 18 に接続されるように構成することができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、コネクタ本体 45 は、他の材料もあるが特に、たとえばポリエチレンまたはポリプロピレン等、比較的硬くかつ/または剛性の材料から成形することができる。

40

【0050】

スリーブ 44 は、第 1 キャビティ 48 および第 2 キャビティ 50 を設けるように構成することができる。さらに、第 1 および第 2 キャビティ 48、50 は、互いに連通しており、かつインサート 42 の可動挿入を受け入れるように構成されている。「第 1 キャビティ」および「第 2 キャビティ」という用語は、物理的に別個のコンパートメント(たとえば、図 3 に示すような、それらの間に中断、遷移領域、膜または幾何学的変化を有する)、または別法として、インサートをコンパートメント内の第 1 位置(すなわち、「第 1 キャ

50

ビティ」)に、その後、同じコンパートメント内の第2位置(すなわち、「第2キャビティ」)に保持するのを容易にするように適合され、第1キャビティと第2キャビティとの間に中断、遷移領域、膜または幾何学的変化のない、単一のコンパートメントを指すものとする。

【0051】

スリーブ44の外側部分46は、(概してシリンジの内容物に面している)ノーズコーン92と、(概してパレル56の側壁58に面している)側壁90とを備える。「ノーズコーン」92という用語は、切替可能プランジャ12のシリンジの内容物に面する面を指し、かつ任意の好適な幾何学的形状(たとえば、丸い、円錐形、平坦等)であり得る。スリーブ44の側壁90は、好ましくは概して第1キャビティ48の少なくとも一部に隣接しかつ/または位置合せされる少なくとも1つのリブ52を備える保管封止部51を含む。たとえば、少なくとも図3に示すように、保管封止部51の単一のリブ52は、概して、第1キャビティ48に隣接しかつ/または位置合せされている。しかしながら、第1キャビティ48に位置合せされかつ/または隣接する保管封止部51のリブ52の数は、変更することができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、保管封止部51のリブ52は、第2キャビティ50に隣接しかつ/または位置合せされて位置決めされない場合がある。スリーブ44は、他の材料もあるが特に、優れたガスバリア性を有する熱硬化性ゴム(たとえば、ブチルゴム)、または熱可塑性エラストマーから構築することができる。保管封止部51の目的は、切替可能プランジャ12が「保管モード」にあるときに、CCI、および任意選択的に1種または複数種のガス(たとえば、酸素)に対するバリアをもたらして、たとえば、使用前の保管時にプレフィルドシリンジの内容物を封止することである。ガスバリアは、シリンジ内に収容された注射剤を注射剤の所望の保存期間中に劣化させる可能性があるガスの侵入を有効に防止するべきである。ガスバリアはまた、シリンジの注射剤収容領域59内に好ましくは留まるガスの流出を、有効に防止するべきである。プランジャが保管モードにあるときに保管封止部51が任意選択的にバリアを提供する特定のガスは、シリンジ内に収容された注射剤によって変わる可能性がある。任意選択的に(任意の実施形態において)、ガスバリアは、酸素バリアである。切替可能プランジャ12が保管モードから分配モードに切り替えられると、保管封止部51によって最初に提供されたシールは、低減するかまたは完全に取り除かれる(すなわち、それにより、保管封止部51はそれ以上パレル56の側壁58に物理的に接触しなくなる)。

【0052】

インサート42はまた、インサートがスリーブ44より低い、それと同様、またはそれより高い剛性を有することができるようにする製品を含む、種々の異なる製品から構築することも可能である。好ましくは、任意の実施形態において、インサートは、剛性がスリーブよりも高い。さらに、インサート42は、種々の形状を有し、かつ概して、第1キャビティ48および第2キャビティ50のうちの少なくとも一方を占有するように構成することができる。図2~図4に示す実施形態によれば、インサート42は、略球形を有する。代替的なインサートの実施形態および形状について以下に開示する。

【0053】

図4に示すように、スリーブ44、特に保管封止部51のリブ52、およびインサート42は、リブ52をパレル56の側壁58に対して圧縮するような力を与えるように構成されている。側壁58に対する保管封止部のリブ52のこうした圧縮によって、切替可能プランジャ12と側壁58との間に、パレル56に収容された注射剤の無菌性および/または完全性を保護する、「保管モード」における圧縮シール等のシールが提供される。典型的な圧縮は、たとえば、プランジャ12がパレル56にシールを形成するように圧縮されるときに、リブ52および/またはスリーブ44の全幅または直径の10%未満、任意選択的に9%未満、任意選択的に8%未満、任意選択的に7%未満、任意選択的に6%未満、任意選択的に5%未満、任意選択的に4%未満、任意選択的に3%未満、任意選択的に2%未満、任意選択的に3%~7%、任意選択的に3%~6%、任意選択的に4%~6%、任意選択的に4.5%~5.5%、任意選択的に4.5%~5.5%、任意選択的に

10

20

30

40

50

約4.8%であり得る。圧縮は、プランジャおよびシリンジバレルの幾何公差だけでなく、プランジャの材料特性（たとえば、ゴムのデュロメータ硬さ）によっても決まる。任意選択的に、保管封止部51の追加のリブ52を含めることができ、これらは、シールの完全性を向上させかつ/またはプランジャ12とバレル56の側壁58との間に別個のシールを形成することができる。

【0054】

いくつかの実施形態によれば、スリーブ44およびインサート42は、プランジャ12がバレル56内にあり、かつインサート42が第1キャビティ48内にあるとき、インサート42が第1キャビティ48のサイズの縮小を防止するかまたは最小限にするようなサイズである。第1キャビティ48のサイズの縮小をこのように最小限にするかまたは防止することにより、第1キャビティ48に概して隣接しかつ/または位置合せされる保管封止部51のリブ52のサイズが、バレル56の側壁58とのリブ52の係合によって縮小される可能性がある程度を、最小限にすることができる。こうした実施形態によれば、リブ52は、第1キャビティ48内にインサート44が支持されて、スリーブ44と側壁58との間で圧縮されてプランジャ12の保管モードに対して圧縮シールを形成するのに十分大きいような、サイズであり得る。さらに、いくつかの実施形態によれば、プランジャ12が、バレル56の保管モード中にシールを形成するために使用されているときに、リブ52および/またはスリーブ44がスリーブ44の全幅の20%未満、圧縮されるように、インサート42を、リブ52および/またはスリーブ44の圧縮を制限するように構成することができる。任意選択的に、プランジャ12が、バレル56にシールを形成するように圧縮される時、リブ52および/またはスリーブ44は、リブ52および/またはスリーブ44の全幅または直径の10%未満、任意選択的に9%未満、任意選択的に8%未満、任意選択的に7%未満、任意選択的に6%未満、任意選択的に5%未満、任意選択的に4%未満、任意選択的に3%未満、任意選択的に2%未満、任意選択的に3%~7%、任意選択的に3%~6%、任意選択的に4%~6%、任意選択的に4.5%~5.5%、任意選択的に4.5%~5.5%、任意選択的に約4.8%、圧縮される。

【0055】

別法として、他の実施形態によれば、インサート42は、プランジャ12の保管モード中に、側壁58に対してリブ52を押し付けたまたは押し付けて圧縮シールを形成するのに十分な支持を提供するように、保管封止部51の第1キャビティ48およびリブ52のサイズを拡張させるようなサイズにすることができる。

【0056】

プランジャ12は、プランジャ12が外部シャフト18に接続される前または接続された後に、バレル56内に配置することができる。バレル56の注射剤収容領域59内等、シリンジバレル内の注射剤がバレル56から分配される時、使用者はアクチュエータ26を押下して、上述したように、内部シャフト16を第1位置から第2位置に変位させる。図1~図4に示す実施形態では、内部シャフト16が第2位置に変位する際、内部シャフト16の基端部22は外部シャフト18の第1端部28を出て、プランジャ12に入ることができる。係止タブ24が第2凹部34まで移動する際、内部シャフト16はインサート42を第1キャビティ48から第2キャビティ50へ押すことができる。

【0057】

インサート42が第2キャビティ50にある状態で、保管封止部51のリブ52にインサート42が提供していた支持および/またはかけていた力は低減しかつ/または取り除かれる。したがって、こうした状況下では、バレル56の側壁58に対してリブ52によって先にかけていた力もまた、少なくとも低減し、または好ましくは取り除かれる（すなわち、プランジャ12が「分配モード」にあるとき、封止部51のリブ52とバレル56の側壁58との間に接触がない状態にある）。さらに、いくつかの実施形態によれば、リブ52は、概して、スリーブ44の第2キャビティ50に隣接せずかつ/または位置合せされない場合があり、それにより、第2キャビティ50内にインサート42が存在しても、側壁58に対して別のリブ52を支持するかまたは押し付けていることはない。し

10

20

30

40

50

たがって、リブ52によって側壁58に対してかけられた力が、インサート42を第2キャビティ50まで変位させることによって取り除かれるかまたは低減する状態で、バレル56に沿ってプランジャ12を変位させるために必要な力は、インサート42を第1キャビティ48内に留めていた力よりも小さい。したがって、プランジャ12が注射剤を分配するために変位するとき、プランジャ12によって側壁58に対してかけられた力は、調整され、より具体的には低減する。さらに、力の低減の程度は、注射剤の粘度および/または針のゲージによってもたらされる背圧に抗して、シリンジから注射剤を完全に前方に押し出すことができるようなものである。第2キャビティ50にインサート42があり、第2位置に内部シャフト16がある状態で、プランジャアセンブリ10は、注射剤収容領域のサイズを低減させるように変位し、それにより、バレル56から注射剤を分配するこ

10

【0058】

さらに、いくつかの実施形態によれば、プランジャ12は、任意選択的に、第1キャビティ48がインサート42によって占有されないとき、それにもかかわらず、リブ52がバレル56の側壁58と接触し続けるように、構成することができる。さらに、こうした条件下では、注射剤の投与/分配中にプランジャアセンブリ10が変位する際、バレル56から注射剤を除去するのに役立つように、ワイパー面を提供するようにリブ52を構成することができる。

【0059】

任意選択的に、スリーブ44の外側部分46は、好ましくはスリーブ44の側壁90に、任意選択的にノーズコーン92に隣接して、その先端側にまたは他の方法で近くに、液体封止部53を含むことができる。液体封止部53は、液体封止部53の少なくとも1つのリブ55を備える。液体封止部53の目的は、上で説明したようにプランジャ12が保管モードにあるとき、かつプランジャが「分配モード」へ移行したとき、すなわち、プランジャを前進させてシリンジの内容物を分配するのを促進するように、保管封止部51がバレル壁58に対する圧縮力を低減させまたはなくすとき、液密シールを提供する、ということである。任意選択的に、液体封止部53はまた、CCIを提供することも可能である。好ましくは、保管封止部51を液体封止部53から分離する窪み57がある。

20

【0060】

図36～図38Aは、本発明の態様による切替可能プランジャ712、812、912の3つの代替的な任意選択的な実施形態を示し、ここでは、プランジャ712、812、912の各々は、それぞれのプランジャの保管封止部751、851、951の2つ以上のリブ752、852、952を備える。図36～図37Aに示すように、たとえば、プランジャ712、812は、各々、それらのそれぞれの保管封止部751、851内に2つのリブ752、852を含む。図38および図38Aに示す切替可能プランジャ912の任意選択的な代替形態では、プランジャ912の保管封止部951は3つのリブ952を含む。

30

【0061】

いくつかの点で、プランジャ712、812、912は、図1～図4のプランジャ12と実質的に同様のいくつかの構造的構成要素を含み、いくつかの点で、プランジャ12と実質的に同様に動作する。たとえば、プランジャのコネクタ本体745、845、945は、たとえば、コネクタ本体745、845、945の雌ねじ740、840、940とそれぞれの外部シャフトの雄ねじ738、838、938との螺合等により、プランジャロッドの外部シャフトに接続されるように構成することができる。図1～図4のプランジャ12の構造および機能に関する上記考察の大部分が、プランジャ712、812、912に等しく適用可能であり、したがって、ここでは完全には繰り返さない。以下は、プランジャ712、812、912のいくつかの構造的特徴の限定しない概要である。

40

【0062】

プランジャ712、812、912は、インサート742、842、942、スリーブ744、844、944およびコネクタ本体745、845、945を含む。図1～図4

50

のプランジャ12に関して本明細書に記載した任意の方法で、スリーブ744、844、944にコネクタ本体745、845、945を動作可能に接続することができる。同様に、図1～図4のプランジャ12に関して本明細書に記載した任意の方法で、プランジャロッドにコネクタ本体745、845、945を接続することができる。

【0063】

スリーブ744、844、944は、第1キャビティ748、848、948および第2キャビティ750、850、950を提供するように構成することができ、それらは、互いに連通し、かつインサート742、842、942の移動式挿入を受け入れるように構成されている。スリーブ744、844、944の外側部分746、846、946は、ノーズコーン792、892、992および側壁790、890、990を備える。スリーブ744、844、944の側壁790、890、990は、好ましくは概して第1キャビティ748、848、948の少なくとも一部に隣接しかつ/または位置合せされるリブ752、852、952を備える保管封止部751、851、951を含む。図1～図4のプランジャ12と同様に、それぞれのプランジャ712、812、912の保管封止部751、851、951は、(保管モードにあるとき)CCI、および任意選択的に1つまたは複数のガスに対するバリアを提供するように構成されている。切替可能プランジャ712、812、912は、保管モードから切替モードに切り替えられるとき、保管封止部751、851、951によって最初に提供されたシールは、低減するかまたは完全に取り除かれる(すなわち、それにより、保管封止部751、851、951は、プランジャ712、812、912が配置されているシリンジバレルの側壁とそれ以上物理的に接触しなくなる)。

10

20

【0064】

任意選択的に、スリーブ744、844、944の外側部分746、846、946は、好ましくは、スリーブ744の側壁790、890、990に、任意選択的にノーズコーン792、892、992に隣接して、その先端側にまたは他の方法で近くに、液体封止部753、853、953を含むことができる。液体封止部753、853、953は、液体封止部753、853、953の少なくとも1つのリブ755、855、955を備える。液体封止部753、853、953の目的は、プランジャ712、812、912が保管モードにあるとき、およびプランジャが「分配モード」へ移行したとき両方において、液密シールを提供する、ということである。任意選択的に、液体封止部753、853、953はまた、CCIを与えることも可能である。好ましくは、保管封止部751、851、951を液体封止部753、853、953から分離する窪みがある。

30

【0065】

任意選択的に、プランジャスリーブ744、844、944の一部に、フィルムコーティングまたはキャップが施される。本発明の任意のプランジャ実施形態(たとえば、712、812、912)はこうしたフィルムまたはキャップを含む場合があるが、図示するような図38および図38Aのプランジャ912は、フィルムコーティングプランジャ912のノーズコーン992および側壁の一部の上に取り付けられたフィルムコーティング988を含む。好ましくは、図示するように、フィルムコーティング988は、ノーズコーン992全体を覆う。フィルムコーティング988はまた、任意選択的に、液体封止部953のリブ955、および任意選択的にリブ955に隣接する窪みの小さい部分も覆う。任意選択的に、図38Aに示すように、プランジャ912の窪みは、液体封止部953から先端側に延在する下降勾配を備え、下降勾配は、床部に通じ、床部は、保管封止部951に向かう上昇勾配に通じる。図示するように、フィルムコーティング988は、窪みの下降勾配の始まりに向かって終端する。任意選択的に、フィルムコーティング988は、保管封止部の前で、任意選択的に上昇勾配の前で、任意選択的に床部の前で終端する。いずれにしても、好ましくは、保管封止部951のリブ952のうちのいずれも覆うフィルムコーティング988はない。フィルムコーティング988は、たとえば、フィルムコーティング88またはフィルム94に関して本明細書の別の場所で開示する任意の材料から作製することができる(たとえば、図8～図10および図26を参照)。

40

50

【0066】

本明細書を通して考察するように、本発明による切替可能プランジャの任意選択的な特徴は、プランジャが保管モードにあるときに、液体封止部のリブに対して半径方向外向きの圧力を与えるように構成することができる、インサートである。こうしたインサートは、種々の材料、形状および構成であり得る。たとえば、プランジャ812のインサート842は、概して球形である。インサート842がキャビティ848内になく、キャビティ848は、任意選択的に容積が低減しており、容積は、(図37Aに示すように)インサート842がスリーブ844内に保持されるときにスリーブ844に加える半径方向圧力によって拡張する。プランジャ712のインサート742およびプランジャ912のインサート942は、概して円筒状であり、それぞれのインサートの側壁の周辺部にわずかな凹面がある。概して円筒状のインサート742および942の中心軸は、任意選択的に、それぞれのプランジャ712、912の中心軸に対して平行であるかまたは好ましくは位置合せされて配置される。任意選択的に、第1キャビティの内壁は、わずかに凸状の円筒状輪郭(図36Aおよび図38Aを参照)を含み、それは、インサート742、942の(外周部の周囲の)わずかに凹状の側壁に対して相補的な嵌合形状を与える。こうした嵌合形状は、プランジャ742、942の組立中にインサート742、942が第1キャビティ内でその「定」位置を見つけるのに役立つ、その後、プランジャ712、912が保管モードから分配モードに移行するまで、インサート742、942をその位置で保持することができる。

10

【0067】

インサートの形状、材料および位置決めは、所望のレベルの半径方向圧力分布(たとえば、一様、1つまたは複数の場所で、1つまたは複数の方向に集中等)を提供するように構成することができることが企図される。

20

【0068】

切替可能プランジャの単一封止リブ(たとえば52)は本発明の範囲内にあるが、2つの封止リブ(たとえば、752、852)または3つの封止リブ(たとえば952)がシールの完全性をより有効に確保するということが企図される。

【0069】

上述したように、図1~図4に示すプランジャアセンブリ10の実施形態は、互いに連通する2つのキャビティ、すなわち第1キャビティ48および第2キャビティ50を有するスリーブ44を備える。図1~図4に示すように、インサート42の初期位置は第1キャビティ48内であり、それにより、保管封止部51のリブ52をバレルの側壁58に対して圧縮する。インサート42のこの位置決めは、上述したように、保管封止モードでプランジャ12を構成する。シリンジの組立中、使用される方法に応じて、プランジャ12が保管モード形態にある間、プランジャ12をバレル56内に挿入することは困難である可能性がある。これは、プランジャが保管モードにある間に与える圧縮シールによる。

30

【0070】

したがって、別の態様では、本発明は、たとえばプレフィールドシリンジの組立中、プランジャのバレルへの挿入を容易にするように構成された切替可能プランジャアセンブリに関する。ここで図31~図35を参照すると、代替的な切替可能プランジャ、この場合は3位置プランジャ612が示されている。図31に示すように、3位置プランジャはスリーブ644を備え、スリーブ644は、その先端部に開口部643、開口部に対して基端側にプリロードキャビティ647、プリロードキャビティ647の基端側に第1キャビティ648、および第1キャビティ648に対して基端側に第2キャビティ650を提供するように構成されている。図示するように、プリロードキャビティ647は、第1キャビティ648と連通しており、第1キャビティ648は、第2キャビティ650と連通している。プリロードキャビティ647の存在を除き、プランジャスリーブ644は、図1~図4に示すプランジャ12のスリーブ44と他の点では実質的に同じであり得る。

40

【0071】

キャビティ647、648、650は、インサートの移動式挿入を受け入れるように構

50

成されている。図3 2に、3位置プランジャ6 1 2と使用することができるインサート6 4 2の分離した図を示す。インサート6 4 2は、ボールノブの把持部分に似ている。インサート6 4 2は、形状が概して部分的に球状であり得るが、「部分的」であるのは、インサート6 4 2はインサートシャフト6 4 2 aに固定されるかまたはそれと一体的であり、インサートシャフト6 4 2は、インサート6 4 2の本来は球状である形状を中断するためである。インサートシャフト6 4 2 aは、インサートフランジ6 4 2 bに固定されるかまたはそれと一体的である。任意選択的に、インサートフランジ6 4 2 bは、インサートシャフト6 4 2 aと直径が異なる必要はない。インサートフランジ6 4 2 bは、任意選択的に、インサート6 4 2がプリロードキャビティ6 4 2および第1キャビティ6 4 8内に配置されるときにスリーブ6 4 4から突出することができる。この特徴により、インサートの位置を視覚的に観察してスリーブ6 4 4内におけるその位置を確認することができる。シリンジを見るかまたはインサートフランジ6 4 2 bの位置を測定することにより、インサート6 4 2が、品質検査または確認を行う手段として、プリロードキャビティ6 4 7内に配置されるかまたは第1キャビティ6 4 8内に配置されるかを容易に判断することができる。

10

【0072】

図3 3を参照すると、3位置プランジャアセンブリ6 1 0が挿入されているバレル5 6の部分断面図が示されている。プランジャアセンブリ6 1 0は、3位置プランジャ6 1 2およびプランジャロッド6 1 4を含む。内部シャフト6 1 6および外部シャフト6 1 8を備えるプランジャロッド6 1 4は、プランジャ6 1 2に接続し、実質的に図1～図4のプランジャアセンブリに関して上述したように動作する。簡単に言えば、内部シャフト6 1 6は、外部シャフト6 1 8に対して基端方向に移動可能であり、インサートフランジ6 4 2 bに対して押圧し、それにより、インサート6 4 2をその初期位置から、すなわちプリロードキャビティ6 4 7内の位置から第1キャビティ6 4 8まで、最終的に第2キャビティ6 5 0まで駆動する。

20

【0073】

3位置プランジャ6 1 2には、丸カラー6 3 0がさらに固定されている。丸カラー6 3 0は、好ましくは、プランジャ材料より剛性が高いプラスチックまたは別の材料から形成されている。任意選択的に、プリロードキャビティは、概して、丸カラー6 3 0の少なくとも一部に位置合せされる。任意選択的に、丸カラーは、潰れることができるCリングの形態である。丸カラー6 3 0は、プランジャを保護し、プランジャの露出したゴムの量を低減させ、プランジャ6 1 2の平滑な移動のための案内を提供し、プランジャ6 1 2を作動させているときにプランジャロッド6 1 4が押圧する剛性面を提供する。

30

【0074】

使用時、インサート6 4 2が3位置プランジャ6 1 2のプリロードキャビティ6 4 7内に事前に挿入された状態でプランジャ6 1 2を提供することにより、シリンジを組み立てることができる。プランジャの外部輪郭および/またはプランジャがバレル5 6に対してかける圧縮力もしくは半径方向圧力は、プリロードキャビティ6 4 7内にインサート6 4 2を配置することによって影響を受けない。したがって、バレル5 6内にプランジャ6 1 2を比較的容易に挿入することができる。インサートがプリロードキャビティ6 4 7内に配置された状態で(すなわち、「プリロードモード」で)プランジャ6 1 2がバレル5 6内に十分に挿入されると、インサート6 4 2に下向きの圧力を加えることによって、第1キャビティ6 4 8内にインサート6 4 2を前進させることができる。インサート6 4 2が第1キャビティ6 4 8内に配置されると、プランジャ6 1 2は保管モードになる。そして、プランジャは、シリンジを使用するときになるまで保管モードのままであり続ける。上述したように、第1キャビティから第2キャビティへの移行により、プランジャは使用モード形態から保管モード形態に切り替わる。明確にするために、図3 4は、第1キャビティ6 4 8内に配置されたインサート6 4 2を示し、図3 5は、第2キャビティ6 5 0内に配置されたインサート6 4 2を示す。任意選択的に、インサートは、上で説明したように、所与の時点でインサート6 4 2がいずれのキャビティに配置されているかを外部に示す

40

50

視覚的インジケータを提供する。この表示は、インサートが適切に、すなわちプリロードモードまたは保管モードに配置されていることを確認する観測または視覚点検によって確認することができる。

【0075】

任意選択的に、後の時点で、充填したシリンジにプランジャロッド614を追加することができる。プランジャ612およびインサート642の機能のすべてが自己完結型である。インサート642を軸方向に変位させるために、任意選択的に、プランジャロッド614または他の手段を使用することができる。

【0076】

任意選択的に、2位置プランジャ構成を採用することができ、そこでは、上述したように、第2キャビティは、プリロードモードでインサートを保持するプリロードキャビティとして、かつ分配モードでインサートを維持する第2キャビティとして機能する。こうした実施形態では、インサートは、第2キャビティと第1キャビティとの間で2回以上、可逆的に軸方向に変位可能であり得る。このように、プランジャの外側輪郭および/またはプランジャがシリンジバレルに対してかける圧縮力もしくは半径方向圧力が、プリロードキャビティ内にインサートを配置することによって影響を受けないように、プリロードキャビティ内にインサートを事前に挿入することができる。したがって、バレル内にプランジャを比較的容易に挿入することができる。インサートがプリロードモードでプリロードキャビティ内配置された状態で、プランジャがバレル内に十分に挿入されると、インサートに対して上向きまたは引っ張る圧力を加えることにより、第1キャビティ内に軸方向にインサートを後退させることができる。インサートが第1キャビティ内に配置されると、プランジャは保管モードになる。そして、シリンジを使用するときになるまで、プランジャは保管モードであり続ける。プランジャを分配モードに移行させるためには、インサートに対して下向きの圧力を加えて、第2キャビティ内に変位させる。この特定の実施形態では、第2キャビティ内にインサートが存在することにより、プランジャは挿入モードおよび分配モードの両方になる（いずれのモードであるかは、所与の瞬間においてプランジャが容易にできるように意図される動作、すなわち挿入または分配によって決まる）。

【0077】

図5～図7は、プランジャアセンブリ10の代替的な実施形態、特に、代替的なプランジャ12'を示す。プランジャ12'は、インサート62、コネクタ本体63およびスリーブ64を含む。図5に示すように、いくつかの実施形態によれば、スリーブ64は、内部シャフト16の基端部22の配置を受け入れるように構成されたキャビティ66を含む。インサート62はまた、後述するように、インサート62の変位および/またはプランジャ12'の変形に役立つ比較的剛性のシャフト68も含むことができる。

【0078】

いくつかの実施形態によれば、コネクタ本体63は、たとえばポリエチレンやポリプロピレン等、比較的硬くかつ/または剛性の材料から成形することができる。さらに、コネクタ本体63は、第1セクション65、第2セクション67および第3セクション69を有することができる。コネクタ本体63の第1セクション65は、外部シャフト18と接続可能に係合するように構成されている。たとえば、少なくとも図7によって示すように、第1セクション65は、外部シャフト18の雄ねじ38と嵌合する雌ねじ40を含むことができる。

【0079】

いくつかの実施形態によれば、コネクタ本体63の第2セクション67は、プランジャ12'がバレル56に挿入されたときに、スリーブ64の（図7の「W」によって示すような）幅等のサイズの低減を最小限にしかつ/または防止する内部構造をプランジャ12'に提供することができる。こうした実施形態によれば、スリーブ64は、プランジャ12'がバレル56内に配置されたとき、スリーブ64が、第2セクション67に支持されて、バレル56の側壁58とコネクタ本体63の第2セクション67との間で圧縮されるようなサイズであり得る。スリーブ64のこうした圧縮によって、プランジャ12'とバ

10

20

30

40

50

レル56との間に、たとえば圧縮シール等のシールが形成され、このシールを用いて、バレル56内に保管された注射剤の無菌性および/または完全性を維持することができる。いくつかの実施形態によれば、コネクタ本体63の第2セクション67に加えて、インサート62はまた、プランジャ12'がバレル56に挿入されたときに、スリーブ64および/またはコネクタ本体63に支持を提供するように構成することができる。

【0080】

さらに、いくつかの実施形態によれば、保管封止部51の1つまたは複数のリブ52が、スリーブ64から延在し、かつバレル56の側壁58に対して圧縮され、たとえば、プランジャが「保管モード」にある間、CCIを提供し、使用前の保管時のプレフィルドシリンジの内容物を封止することができる。プランジャ12'は、液体封止部53をさらに含み、液体封止部53は、液体封止部53の少なくとも1つのリブ55を備える。液体封止部53の目的は、プランジャ12'が上述したように保管モードにあるとき、およびプランジャが「分配モード」へ移行するとき、すなわち、プランジャを前進させてシリンジの内容物を分配するのを容易にするように、保管封止部51がバレル壁58に対する圧縮力または半径方向圧力を低減させるかまたは終わらせるとき、液密シールを提供する、ということである。好ましくは、保管封止部51を液体封止部53から分離する窪み57がある。

10

【0081】

別法として、任意選択的な実施形態によれば、各リブ52、55は、バレル56の側壁58に対して圧縮されるとき、別個のシールを形成することができる。たとえば、図5～図7に示す実施形態では、スリーブ64は、バレル56の側壁58とスリーブ64との間にシールを形成するために使用することができる2つのリブ52、55を含む。さらに、いくつかの実施形態によれば、第2セクション67および/またはインサート42は、リブ52および/またはスリーブ64の圧縮を制限するように構成することができ、それにより、プランジャ12'が圧縮されてバレル56にシールを形成するとき、リブ52および/またはスリーブ64は、リブ52および/またはスリーブ64の全幅または直径の20%を超えて圧縮されない。任意選択的に、リブ52および/またはスリーブ64は、プランジャ12'がバレル56にシールを形成するように圧縮されるとき、リブ52および/またはスリーブ64の全幅または直径の10%未満、任意選択的に9%未満、任意選択的に8%未満、任意選択的に7%未満、任意選択的に6%未満、任意選択的に5%未満、任意選択的に4%未満、任意選択的に3%未満、任意選択的に2%未満、任意選択的に3%～7%、任意選択的に3%～6%、任意選択的に4%～6%、任意選択的に4.5%～5.5%、任意選択的に4.5%～5.5%、任意選択的に約4.8%、圧縮される。

20

30

【0082】

コネクタ本体63の第3セクション69は表面を提供することができ、インサート62は、この表面に対して、後述するように、注射剤がバレル56から分配されるときに、(図7において「L」方向で示すような)長さを伸長させ、それによりプランジャ12'の幅(「W」)を狭めることに抗する力をかけることができる。

【0083】

いくつかの実施形態によれば、図7に示すように、インサート62の外面70、コネクタ本体53の第2セクション、およびスリーブ64の内面76は、複数の凹部72、77、80および突起74、78、79を有することができる。さらに、インサート62の凹部72および突起74によって提供される形状には、概して、コネクタ本体63の凹部77および突起79が続くことができ、これらに、概して、スリーブ64の凹部80および突起78が続く。こうした凹部72、77、80および突起74、78、79は、バレル56内で封止位置にインサート62を維持するのに役立つことができる。さらに、たとえば図7に示すように、凹部72、77、80および突起74、78、79は、インサート62の時期尚早な変位を防止する障害物を提供することができる。こうしたアコーディオン形状の構成はまた、プランジャ12'がバレル56内で、図7に示すような動作停止位置からスリーブ64の長さを伸長させる作動位置まで変位するとき、プランジャ12'

40

50

、ならびに特にコネクタ本体 5 3 の第 2 セクション 6 7 およびスリーブ 6 4 の伸長に役立つことができる。

【 0 0 8 4 】

より具体的には、注射剤がバレル 5 6 から分配されるとき、内部シャフト 1 6 は、上述したように、図 5 に示すような第 1 位置から第 2 位置へ変位することができる。内部シャフト 1 6 が第 2 位置に向かって変位する際、内部シャフト 1 6 の基端部 2 2 は、たとえばインサート 6 2 のシャフト 6 8 等、インサート 6 2 に押し力をかける。内部シャフト 1 6 がインサート 6 2 に力をかける際、インサート 6 2 は、概してバレル 5 6 の基端部 6 1 の方向においてスリーブ 6 4 内で変位し、したがって、インサート 6 2 の外面 7 0 の少なくとも一部は、コネクタ本体 6 3 の第 3 セクション 6 9 を押圧する。インサート 6 2 が変位して第 3 セクション 6 9 を押圧するに従い、コネクタ本体 6 3 の第 2 セクション 6 7 は伸長し、それにより、第 2 セクション 6 7 の先のアコーディオン形状を概してより直線状または平坦な形態に変化させる。さらに、スリーブ 6 4 はまた、スリーブ 6 4 におけるインサート 6 2 のこの変位によって伸長し、スリーブ 6 4、したがって切替可能プランジャ 1 2 ' の (図 7 において「W」方向に示すような) 幅が低減する。スリーブ 6 4 / 切替可能プランジャ 1 2 ' の幅の低減によって、切替可能プランジャ 1 2 ' とバレル 5 6 の側壁 5 8 との間にシールを形成するために使用された圧縮力が低減する。言い換えれば、スリーブ 6 4 をわずかに軸方向に伸張させる (任意選択的に、インサート 6 2 を作動停止位置から作動位置への変位させることによって達成される) ことにより、スリーブ 6 4 および切替可能プランジャ 1 2 ' の幅が低減し、したがって、その結果、切替可能プランジャ 1 2 ' とバレル 5 6 の側壁 5 8 との間にシールを形成するために使用された圧縮力が低減する。

10

20

【 0 0 8 5 】

したがって、スリーブ 6 4 / 切替可能プランジャ 1 2 ' の幅が低減すると、バレル 5 6 において切替可能プランジャ 1 2 ' を変位させるために必要な力も低減する可能性がある。さらに、上述したように、係止タブ 2 4 によって内部シャフト 1 6 を第 2 位置に係止することができるため、スリーブ 6 4 は、注射剤がバレル 5 6 から分配される間、細長い形状を維持することができる。

【 0 0 8 6 】

図 3 9 および図 3 9 A に、切替可能プランジャ 1 0 1 2、この場合は伸縮式プランジャの代替実施形態を示す。伸縮式プランジャ 1 0 1 2 は、たとえば、コネクタ本体の雌ねじ 1 0 4 0 と外部シャフトの雄ねじ 1 0 3 8 との螺合によって、プランジャロッド 1 4 の外部シャフトに接続することができる。

30

【 0 0 8 7 】

プランジャ 1 0 1 2 は、本明細書に開示する他のスリーブ (たとえば 4 4) の同じ材料のうちの任意のものから構築することができるスリーブ 1 0 4 4 を含む。スリーブ 1 0 4 4 の外側部分は、本明細書に開示する他のスリーブと同様に側壁およびノーズコーンを備える。スリーブ 1 0 4 4 の側壁は、3 つのリブ 1 0 5 2 (ただし、それより多いかまたは少ないリブを使用することができる) を備える保管封止部 1 0 5 1 を含む。図 1 ~ 図 4 のプランジャ 1 2 と同様に、保管封止部 1 0 5 1 は、(保管モードにあるとき) C C I を与え、かつ任意選択的に 1 種または複数種のガスに対するバリアを提供するように構成されている。伸縮式プランジャ 1 0 1 2 が保管モードから分配モードに切り替わると、保管封止部 1 0 5 1 によって最小に提供されたシールは、低減するかまたは完全に取り除かれる。

40

【 0 0 8 8 】

任意選択的に、スリーブ 1 0 4 4 の外側部分は、好ましくはスリーブ 1 0 4 4 の側壁に、任意選択的にノーズコーンに隣接して、その先端側にまたは他の方法で近くに、液体封止部 1 0 5 3 を含むことができる。液体封止部 1 0 5 3 の目的は、プランジャ 1 0 1 2 が保管モードにあるとき、およびプランジャが「分配モード」へ移行したときの両方において、液密シールを提供する、ということである。任意選択的に、液体封止部 1 0 5 3 はま

50

た、CCIを与えることも可能である。プランジャ1012は、ノーズコーンならびに液体封止部1053の一部またはすべてを覆うキャップ1094をさらに備える。キャップ1094は、好ましくは、射出成型可能な熱可塑性材料、たとえば環状オレフィンポリマー(COP)、環状オレフィンコポリマー(COC)またはポリカーボネートから作製される。任意選択的に、キャップ1094は、スリーブ1044の上に組み付けられる射出成型可能部品である。キャップ1094は、スリーブ1044内に延在する細長いステム1095を含むことができる。任意選択的に、スリーブ1044は、ステム1095を受け入れかつ(たとえば、締め込み、接着剤および/または他の手段により)保持するステムカバー1097を含み、それにより、スリーブ1044の上にキャップ1094を固定して保持する。

10

【0089】

使用者がプランジャロッド14の内部シャフト16の上に下向きの圧力を加えることにより、その圧力はステムカバー1097、ステム1095およびキャップ1094に伝達される。キャップ1094がスリーブ1044に固定されているため、内部シャフト16の初期移動により、最初は、プランジャ1012はバレルを下って変位せず、こうした初期移動により、キャップ1094がはまり、したがって、スリーブ1044が方向Lにわずかに伸張する。そうする際、プランジャ1012の幅Wはわずかに低減し、したがって、プランジャ1012が拡張状態から収縮状態に、または保管モードから分配モードに縮小する。

【0090】

20

任意選択的に、キャップは、シリンジの内容物と周囲環境との間にガスバリアを提供するように、バリアコーティングまたは層でコーティングされる。任意選択的に、バリア層を、pHが広くは5~9の範囲内であるシリンジ内容物によって劣化することから保護するために、バリアコーティングまたは層の最上部に、少なくとも1つのオルガノシロキサンコーティングまたは層を施すことができる。任意選択的に、キャップに3層コーティングセットを施すことができる。これらのコーティング、層およびコーティングセットは、好ましくは、化学気相成長、より好ましくはプラズマ化学気相成長を介して施され、本明細書の別の場所で詳述している。

【0091】

別法として、内部シャフトが、プランジャに向かうのではなくプランジャから離れる方向に、外部シャフトに対して第1位置から第2位置に変位するいくつかの応用では、2位置プランジャアセンブリが望まれる場合がある。こうした構成は、シリンジの内容物を分配するようにプランジャをバレル内に前進させるときになるまで、プランジャに対して下向きの圧力を加ええないことが好ましい場合に、望ましい可能性がある。たとえば、図13は、2位置プランジャアセンブリ210を示し、これは、図2に示すアセンブリ10と本質的に同様に機能するが、アセンブリ210により、使用者が、内部シャフト216を、プランジャ212に向かうのではなくプランジャ212から離れるように変位させることによって、第1位置から第2位置に移動させることができる、という点が異なる。図示するように、図13のアセンブリ210の切替可能プランジャ12は、第1キャビティおよび第2キャビティを含み、第1キャビティ内には(たとえば、図3の切替可能プランジャ12のように)球形インサートが配置されている。図示するプランジャの実施形態は単に説明を目的とするものであり、かつ、図13のプランジャアセンブリ210の一部として、任意選択的に、後述する構成を含むさまざまなプランジャ構成を使用することができる、ということが理解されるべきである。

30

40

【0092】

プランジャアセンブリ210は、プランジャ212およびプランジャロッド214を含む。プランジャロッド214は、内部シャフト216および外部シャフト218を含むことができる。内部シャフト216は、先端部220、基端部222および係止タブ224を含む。いくつかの実施形態によれば、内部シャフト216の先端部220は、プランジャアセンブリ210の使用中に、たとえば使用者の親指による等、使用者によって押され

50

るアクチュエータ 2 2 6 を形成するように構成することができる。外部シャフト 2 1 8 は、第 1 端部 2 2 8、第 2 端部 2 3 0、第 1 凹部 2 3 2、第 2 凹部 2 3 4 および内側部分 2 3 6 を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、第 1 端部 2 2 8 は、プランジャ 2 1 2 と螺合するように構成することができる。たとえば、図示するように、第 1 端部 2 2 8 は、プランジャ 2 1 2 の雌ねじ 2 4 0 と嵌合するように構成された雄ねじ 2 3 8 を含むことができる。

【 0 0 9 3 】

図 1 3 は、外部シャフト 2 1 8 に対して第 1 位置にある内部シャフト 2 1 6 を示し、係止タブ 2 2 4 が外部シャフト 2 1 8 の第 1 凹部 2 3 2 の少なくとも一部に突出している。係止タブ 2 3 2 のテーパ状面 2 2 5 の向きにより、アクチュエータ 2 2 6 に十分な力が加えられると、係止タブ 2 3 2 のサイズを少なくとも一時的に圧縮するかまたは変形させることができ、それにより、係止タブ 2 2 5 は、第 1 凹部 2 3 2 から第 2 凹部 2 3 4 に移動する際に内側部分 2 2 6 に少なくとも一時的に入ることができる。しかしながら、十分な力が存在しない場合、係止タブ 2 3 2 は第 1 凹部 2 3 2 に留まる可能性があり、それにより、内部シャフト 2 1 6 は第 1 位置に維持される。

【 0 0 9 4 】

係止タブ 2 2 4 のテーパ状面 2 2 5 の向きおよびサイズは、係止タブ 2 2 4 に対して、外部シャフト 2 1 8 の第 1 端部 2 2 8 の全体的な方向において係止タブ 2 2 4 が内側部分 2 3 6 内に押し込まれないように、十分な幅を与えることができる。したがって、係止タブ 2 2 4 が第 2 凹部 2 3 4 内にあり、したがって内部シャフト 2 1 6 が第 2 位置にあるとき、係止タブ 2 2 4 のテーパ状面 2 2 5 の向きおよびサイズは、係止タブ 2 2 4 に対して、係止タブ 2 2 4 が第 1 凹部 2 3 2 に押し戻されるのに抵抗するのに十分な幅を与えることができる。そういうものとして、アクチュエータ 2 2 6 を押すことにより、プランジャアセンブリ 2 1 0 全体が、たとえば、プレフィルドシリンジバレル内で単一のユニットとして合わせて移動し、バレル内に保持された内容物を分配する。

【 0 0 9 5 】

一態様では、本発明は、広義に、切替可能プランジャおよびそれを組み込んだアセンブリに関する。本発明による切替可能プランジャは、プレフィルドシリンジまたはカートリッジのバレルの側壁に対して、保管中にバレルを有効に封止しかつバレルの内容物の保存期間を保つように十分な圧縮力を提供するように適合される。切替可能プランジャが、保管中にバレルを有効に封止しかつバレルの内容物の保存期間を保つのに適切な容器施栓完全性 (C C I) を提供する場合、プランジャ (またはその外面の少なくとも一部) は、別法として、拡張状態または保管モードにあるものとして特徴付けることができる。拡張状態または保管モードは、たとえば、プランジャのシリンジバレル接触面の少なくとも一部の拡張した外径もしくは輪郭、および / またはプランジャが配置されているシリンジバレルの内壁にプランジャがかかる垂直抗力の結果である可能性がある。切替可能プランジャ (またはその外面の少なくとも一部) は、別法として収縮状態または分配モードとして特徴付けことができるものまで縮小可能であり、そこでは、バレルの側壁に対する圧縮力が低減し、それにより、使用者は、バレル内でプランジャをより容易に前進させ、したがってシリンジまたはカートリッジの内容物を分配することができる。収縮状態または分配モードは、たとえば、プランジャのシリンジバレル接触面の少なくとも一部の (拡張状態の外径と比較して) 縮小した外径、および / またはプランジャによってかけられるシリンジバレルの内壁に対する低減した垂直抗力の結果とすることができる。拡張状態対収縮状態を構成するものの他の例については、後述する。

【 0 0 9 6 】

したがって、一態様では、本発明は、内側部分と概して円筒状の外面とを備えた切替可能プランジャである。本明細書で用いる「概して円筒状の」プランジャ外面は、幾何学的に微小な断続部またはばらつき (たとえば、リップ、窪み等による) を含む可能性があり、プランジャは、それ以外は円筒形状である。たとえば、プランジャの概して円筒状の外面は、1 つまたは複数の環状リップを含むことができる。外面の少なくとも一部は、内側部分

10

20

30

40

50

の特性によって、初期拡張状態に維持される。拡張状態は、その特性を変更するようにプランジャの内側部分に適用される動作によって、収縮状態まで縮小可能である。プランジャは、上述したように2位置構成を含む場合もあれば含まない場合もある種々の方法を利用して、拡張状態から収縮状態まで縮小可能である。本明細書で用いる「拡張状態」および「収縮状態」は、比較的な寸法測定値（たとえば、拡張状態は収縮状態よりも幅広である）および/またはプランジャの内向きの圧縮に対する比較的な抵抗（「拡張状態」の方が内向きの圧縮に対して抵抗が大きく、「収縮状態」の方が内向きの圧縮に対して抵抗が小さい）および/またはプランジャの外側の少なくとも一部によってかけられる比較的な半径方向外向きの圧力（「拡張状態」にあるプランジャの外側の方が、大きい半径方向外向きの圧力をかけ、「収縮状態」にあるプランジャの外側の方が、小さな半径方向外向きの圧力をかける）を指すものとする。

10

【0097】

たとえば、プランジャの外側の少なくとも一部を拡張状態で維持する特性としては、たとえば、ガスの圧力、機械的に生成される半径方向外向きの圧力、またはプランジャ内の1つまたは複数のキャビティ内に配置された液体またはゼラチン状の圧縮材料によって生成される半径方向外向きの圧力を挙げることができる。特性は、ガスの圧力である場合、1つまたは複数のキャビティから少なくともある程度の圧力を解放することによって、変更することができる。特性は、固体圧縮材料によって生成されるもの等、機械的に生成される半径方向外向きの圧力である場合、たとえば、半径方向外向きの圧力を低減させるように、固体圧縮材料の構造を全体的にもしくは部分的に潰し、破碎し、変形させ、破壊し、または他の方法で変更し、または固体圧縮材料を変位させることによって、変更することができる。特性は、液体またはゼラチン状材料によって生成される半径方向外向きの圧力である場合、キャビティから少なくともある程度の材料を除去することによって、変更することができる。

20

【0098】

任意選択的に、切替可能プランジャは、プランジャアセンブリの構成要素、たとえば、上述したプランジャアセンブリのうちの任意のものであり得る。アセンブリは、外部シャフトと内部シャフトとを有するプランジャロッドを備える。外部シャフトは、内部シャフトの少なくとも一部が摺動式に挿入されるように構成された内側部分を有し、内部シャフトは、外部シャフトに対して第1位置から第2位置に変位するように構成されている。アセンブリは、プランジャロッドに動作可能に接続された切替可能プランジャをさらに含み、切替可能プランジャは、内部シャフトの少なくとも一部の挿入を受け入れるように構成されている。用途に応じて、内部シャフトは、プランジャに向かう方向において（たとえば、図2または図5に示すアセンブリを用いて）、またはプランジャから離れる方向において（たとえば、図13に示すアセンブリを用いて）、第1位置から第2位置に変位可能であり得る。

30

【0099】

図14を参照すると、実質的に球形のメッシュインサート300が示されている。図15に示すように、球形メッシュインサート300は、切替可能プランジャ12aのキャビティ48a内に配置することができる。メッシュインサートは、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を与えて、プランジャ12aの外側を初期拡張状態で維持するように構成されている。プランジャ12aが、図2に示すアセンブリ10等の、プランジャアセンブリの構成要素である場合、外部シャフト18に対する、プランジャ12aに向かう内部シャフト16の変位により、内部シャフト16が球形メッシュインサート300と接触しそこに押し込まれる。球形メッシュインサート300に十分な圧力が加えられると、その構造的完全性が損なわれ、球形メッシュインサート300が潰れるかまたは変形する。これにより、プランジャ12aにおける半径方向外向きの圧力が低下し、それにより、プランジャ12aの外側の少なくとも一部が収縮状態まで縮小する。プランジャ12aの外側が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド214は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。球形メッシュイ

40

50

ンサート300は、たとえば、金属またはプラスチックから作製することができる。当業者は、本発明が、メッシュインサート以外の固体材料、たとえば他の潰れることができるかまたは破壊可能な材料および構成を用いて実施することができる、ということを容易に理解するであろう。

【0100】

たとえば、図16を参照すると、実質的に円筒状のインサート302が示されている。円筒状インサート302は、たとえば、潰れることができるメッシュの形態であり得る。別法として、円筒状インサート302は、内向きの半径方向圧力より軸方向に加えらるる圧力に対して機械的な抵抗が小さい、固体または実質的に固体の圧縮材料、たとえば、ポリマーであり得る。この種のインサートには実質的に円筒状の幾何学的形状が好ましいが、軸方向の圧力が加わると内向きに潰れることができるまたは変形可能である他の幾何学的形状を同様に利用することができることが企図される。円筒状インサート302は、中心部分303を含む。中心部分303に十分な圧力が加えられると、インサート302は、内向きに（中心軸に向かって）潰れる。インサート302は、内向きに潰れる前、第1直径D1を有する。インサート302は、内向きに潰れた後、図16Aに示すように、収縮された第2直径D2まで縮小する。

【0101】

図17を参照すると、円筒状インサート302は、切替可能プランジャ12bのキャビティ48b内に配置することができる。インサート302は、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を提供して、プランジャ12bの外面を初期拡張状態に維持するように構成されている。プランジャ12bが、図2に示すアセンブリ10等のプランジャアセンブリの構成要素である場合、外部シャフト18に対する、プランジャ12bに向かう内部シャフト16の変位により、内部シャフト16上の細いチップ16'がインサート302の中心部分303と接触しそれに押し込まれる。中心部分303に十分な圧力が加えられると、インサート302の構造的完全性が崩れ、インサートが内向きに潰れるかまたは変形する。これにより、プランジャ12bにおける半径方向外向きの圧力が低下し、プランジャ12bの外面の少なくとも一部が収縮状態まで縮小する。プランジャ12bの外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド14は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0102】

図18を参照すると、図13に示すアセンブリ210の基本構成を利用するプランジャアセンブリの代替的な実施形態が示されている。この実施形態は、外部シャフト218に固定されたプランジャ12cと、外部シャフト218に対して軸方向に変位可能な内部シャフト216とを含むことができる。プランジャ12cは、プランジャ12cの頂部に開口部305があり、プランジャ12cの中心軸に沿って、細く、実質的に円筒状のキャビティ48cを有する。内部シャフト216の基端部222から軸方向に、細く、実質的に円筒状の突起304が延出しており、この突起は、プランジャ12cのキャビティ48cと相補的なまたは嵌合する幾何学的形状を有する。キャビティ48cが突起304と嵌合するかまたは突起304によって占有されると、プランジャ12cの外面の少なくとも一部が、初期拡張状態に維持される。言い換えれば、突起304は、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を与えて、プランジャ12cの外面を拡張状態で維持する。

【0103】

突起304がキャビティ48cを占有しなくなり、したがって、機械的に生成される半径方向外向きの圧力をプランジャ12c内に与えなくなるまで、内部シャフト216をプランジャ12cから離れる方向に変位させて開口部305から突起304を後退させることにより、突起304はキャビティ48cから取り除くことができる。この位置では、空のキャビティ48cは、突起304によって占有されていたときと同様には内向きの圧縮に抵抗せず、したがって、プランジャ12cの外面は収縮状態まで縮小する。任意選択的に、突起304および/またはキャビティ48cは、たとえば、後述するもの等のシリコン油または滑らかなフィルムコーティングによって潤滑されて、キャビティ48cから

10

20

30

40

50

の突起 304 の容易な除去を促進する。プランジャ 12c の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 214 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0104】

図 19 を参照すると、プasterアンカーに酷似して構成された係留装置、またはテーパ状インサート 306 が示されている。プasterアンカーは中空であり、典型的には、ねじまたは別の細い突起を受け入れると拡張するように適合されるテーパ状の管状部材である。ねじまたは他の細い突起を取り除くと、プasterアンカーは、少なくとも一部には、その初期の非拡張状態に戻ることができる。同様に、周辺の 1 つまたは複数の軸方向テーパ状のウイング 307 および細い軸方向キャビティ 304a を備えることができるインサート 306 は、突起 304b がキャビティ 304a に挿入されたとき、拡張状態にある。キャビティ 304a から突起 304b を取り除くと、インサート 306 は、それほど拡張していない状態に縮小する。図示するようなインサート 306 の実施形態はテーパ状であるが、たとえば、実質的に平行のウイングまたは側面を備えた非テーパ状の構成は、本発明の範囲内にある。

【0105】

図 20 を参照すると、図 13 に示すアセンブリ 210 の基本構成を利用するプランジャアセンブリの代替的な実施形態が示されている。この実施形態は、外部シャフト 218 に固定されたプランジャ 12d と、外部シャフト 218 に対して軸方向に変位可能である内部シャフト 216 とを含むことができる。プランジャ 12d は、任意選択的に、プランジャ 12d の頂部に開口部 305a があって、プランジャ 12d の中心軸に沿って実質的にテーパ状のキャビティ 48d を有する。インサート 306 は、キャビティ 48d 内に配置され、かつプランジャ 12d と一体的（たとえば、プランジャ内に成形される）か、またはプランジャキャビティ 48d 内に挿入される別個の構成要素であり得る。内部シャフト 216 の基端部 222 から軸方向に、細く、実質的に円筒状の突起 304b が延出しており、この突起は、インサート 306 のキャビティ 304a と相補的なまたは係合する幾何学的形状を有する。キャビティ 304a が突起 304b と嵌合するかまたは突起 304b によって占有されると、プランジャ 12d の外面の少なくとも一部は、初期拡張状態に維持される。言い換えれば、突起 304b は、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を与えてプランジャ 12d の外面を拡張状態に維持するように、インサートのウイング 307 を拡張させる。突起 304b がキャビティ 304a を占有しなくなるまで、内部シャフト 216 をプランジャ 12d から離れる方向に変位させて開口部 305a から突起 304b を後退させることにより、突起 304b はキャビティ 304a から取り除くことができる。突起 304b がキャビティ 304a から取り除かれると、ウイング 307 はインサートの中心軸に向かってわずかに内向きに後退し、それにより、プランジャ 12d 内の半径方向外向きの圧力が低下し、したがって、プランジャ 12d の外面が収縮状態まで縮小することができる。プランジャ 12d の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 214 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0106】

実質的に、図 13 に示すアセンブリ 210 に関して上述したように、突起 304b は、任意選択的に、内部シャフト 216 を第 1 位置から第 2 位置に引っ張ることによって、キャビティ 304a から取り除くことができる。別法として、内部シャフト 216 は、外部シャフト 218 に対して回転可能とすることができ、その逆も可能である。こうした構成では、突起 304b は、ねじ切られ、キャビティ 304a 内の相補的なねじ山と嵌合する。キャビティ 304a からインサート 304b を取り除くためには、使用者は、外部シャフト 218 に対して内部シャフト 216 を回転させ（その逆も可能）、それにより、内部シャフト 216 を（インサート 304b がキャビティ 304a を占有する）第 1 位置から（インサート 304b がキャビティ 304b から取り除かれる）第 2 位置に変位させる。

【0107】

ここで図 2 1 を参照すると、図 1 3 に示すアセンブリ 2 1 0 の基本構成を利用するプランジャアセンブリの代替的な実施形態が示されている。この実施形態は、外部シャフト 2 1 8 に固定されたプランジャ 1 2 e と、外部シャフト 2 1 8 に対して軸方向に変位可能な内部シャフト 2 1 6 とを含むことができる。プランジャ 1 2 e の内側部分の一部は、フォームラバー等、多孔質材料 3 0 8 を含む。別法として、プランジャ 1 2 e の内側部分の一部は、空のスペースを含む。プランジャ 1 2 e は、その頂部に 1 つまたは複数の開口部 3 0 5 b をさらに含み、多孔質材料 3 0 8 (または場合によっては空のスペース) への導管を提供する。内部シャフト 2 1 6 の基端部は、任意選択的にゴムまたはポリマーで作製されたストッパー 3 0 9 を含む。ストッパー 3 0 9 は、1 つまたは複数の開口部 3 0 5 b と外部シャフト 2 1 8 の内側部分 2 3 6 との間に気密シールを提供する。したがって、内部シャフト 2 1 6 が、たとえば、第 1 位置から第 2 位置に、プランジャ 1 2 e から離れるように変位すると、ストッパーは、多孔質材料 3 0 8 (または空のスペース) から空気を有効に吸引し、その中に少なくとも部分的な真空をもたらす。これにより、多孔質材料 3 0 8 (または空のスペース) が潰れ、それにより、プランジャ 1 2 e の外面の少なくとも一部が拡張状態から収縮状態に縮小する。プランジャ 1 2 e の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 2 1 4 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

10

【 0 1 0 8 】

ここで図 2 2 を参照すると、ガス状、ゼラチン状または液体の圧縮材料 3 1 0 a を含む、封止された内側キャビティ 3 1 0 および / または封止されたインサートを有する切替可能プランジャ 1 2 f が示されている。封止された内側キャビティ 3 1 0 および / または封止されたインサートは、インサート内に圧縮材料 3 1 0 a を有効に封止する内面または膜 3 1 2 を備える。圧縮材料 3 1 0 a は、プランジャ 1 2 f の外面の少なくとも一部を初期拡張状態に維持するように、半径方向外向きの圧力を与えるように構成されている。プランジャ 1 2 f が、図 2 に示すアセンブリ 1 0 等のプランジャアセンブリの構成要素である場合、内部シャフト 1 6 の基端部は、そこから軸方向に延在する実質的に鋭利なチップ 3 1 1 を含む。外部シャフト 1 8 に対して、プランジャ 1 2 f に向かって内部シャフト 1 6 を変位させることにより、チップ 3 1 1 は、プランジャ 1 2 f の頂部と接触しそれに押し込まれる。プランジャ 1 2 f の頂部に十分な圧力が加えられると、チップ 3 1 1 によって膜 3 1 2 が穿孔され、したがって、少なくともある程度の圧縮材料 3 1 0 a がキャビティ 3 1 0 から出ることができる。これにより、プランジャ 1 2 f において半径方向外向きの圧力が低下し、それにより、プランジャ 1 2 f の外面の少なくとも一部が収縮状態まで縮小する。プランジャ 1 2 f の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 1 4 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

20

30

【 0 1 0 9 】

図 2 3 を参照すると、たとえば、図 1 3 に示すアセンブリ 2 1 0 の基本構成を利用する、プランジャアセンブリの代替的な実施形態が示されている。この実施形態は、外部シャフト 2 1 8 に固定された切替可能プランジャ 1 2 g と、外部シャフト 2 1 8 に対して軸方向に変位可能な内部シャフト 2 1 6 とを含むことができる。プランジャ 1 2 g は、その内側部分にキャビティ 4 8 e を有する。内部シャフト 2 1 6 の基端部の端部からキャビティ 4 8 e 内に、少なくとも 2 つの対向する突出部 3 1 4 が延出している。任意選択的に 3 ~ 8 (またはそれよりも多い) 突出部 3 1 4 を用いることができる。内部シャフト 2 1 6 が第 1 位置にあるとき、突出部 3 1 4 はキャビティ 4 8 e の内面に押し込まれ、それにより、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を与えて、プランジャ 1 2 g の外面を拡張状態に維持する。図 2 3 A に示すように、内部シャフト 2 1 6 が、プランジャ 1 2 g から離れる方向に、かつ外部シャフト 2 1 8 に対して第 2 位置まで変位すると、突出部 3 1 4 は、内部シャフト 2 1 6 の中心軸に向かって内向きに後退する。そうする際、突出部 3 1 4 は、キャビティ 4 8 e の内面と接触しなくなり、したがって、プランジャ 1 2 c 内に、機械的に生成される半径方向外向きの圧力を与えなくなる。この位置では、突出部 3 1 4 は

40

50

、内向きの圧縮に抵抗してキャビティ 408e を支持しないため、プランジャ 12g の外面は収縮状態まで縮小する。プランジャ 12g の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 214 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0110】

図 24 を参照すると、シリンジバレル内に配置された、拡張すなわち保管状態にある切替可能プランジャ 12h が示されている。プランジャ 12h は、ガス、たとえば、窒素、二酸化炭素、空気またはブタン等で満たされたキャビティ 48f を有する内側部分を含む。プランジャの外面の少なくとも一部を初期拡張状態に維持するように、キャビティ 48f 内のガスの圧力は、大気圧を上回るべきである。キャビティ 48f は弁 316 を含むことができ、弁 316 は、キャビティ 48f 内のガスの圧力を維持するが、圧力を解放するようにトリガされるように動作可能である。たとえば、実質的に図 2 に示すアセンブリに対して上述したように、たとえば、プランジャロッドの内部シャフト 16 を作動させることによって、弁をトリガすることができる。弁が解放されると、キャビティ 48f 内のガスの圧力は、たとえば、大気圧まで低下する。このように、プランジャ 12h は、有効にガスが抜け（ただし十分ではない）、したがって、外面の輪郭が拡張状態から収縮状態まで縮小する。プランジャ 12h の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 14 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0111】

図 25 を参照すると、シリンジバレル内に配置された切替可能プランジャ 12i が示されている。プランジャ 12i は、環状溝 322 が互いに軸方向に間隔を空けて配置されている軸方向キャビティ 48g を有する内側部分を含む。プランジャ 12i は、その軸に沿って変位可能である摺動シャフト 318 を有するアセンブリの構成要素である。摺動シャフト 318 は、互いに軸方向に間隔を空けて配置された環状リング 320 を含む。リング 320 は、溝 322 と嵌合するように適合されている。図 25 に示す第 1 位置では、リング 320 は、溝 322 を占有しないが、代わりに、キャビティの内面を押圧して、プランジャ 12i の隣接するリブ 152 を拡張状態に維持する半径方向外向きの圧力を与える。摺動シャフト 318 がプランジャ 12i 内にさらに変位すると、リング 320 は、第 2 位置でそれぞれの溝 322 と嵌合する。この第 2 位置では、リブ 152 の後方の半径方向外向きの圧力が低下し、したがって、プランジャ 12g の外面が収縮状態まで縮小する。プランジャ 12i の外面が収縮状態になると、たとえばプレフィルドシリンジの構成要素としてのプランジャロッド 14 は、シリンジの内容物を分配するように作動する用意ができる。

【0112】

フィルムコーティングおよび成形キャップ

別の態様では、本発明は、プランジャ、たとえば、切替可能であるか否かに関わらず、本明細書に記載するプランジャのうちの任意のものに施される新規のフィルムコーティングに関する。図面の図（図 8 ~ 図 12、図 26 および図 26A）に示すようなフィルムおよびフィルムコーティングは、単に明確にする目的で、厚さを誇張して示されていることが理解されるべきである。フィルムおよびフィルムコーティングは、実際には、任意選択的に、関連図面に示すものよりもはるかに薄い（たとえば、100 マイクロメートル未満）。

【0113】

たとえば、図 8 は、フィルムコーティングプランジャ、より具体的には、少なくとも 1 つのリブ 152、より具体的には 3 つのリブ 152 を有するプランジャ 12' ' とともに、プランジャ 12' ' の外面 86 のフィルムコーティング 88 の断面図を示す。いくつかの実施形態によれば、プランジャ 12' ' の側壁 90 に対して、注射剤の分配中にプランジャ 12' ' がバレル 56 内で変位する際にプランジャ 12' ' とバレル 56 の側壁 58 との間の摩擦を最小限にする材料で、コーティングすることができる。さらに、いくつか

の実施形態によれば、プランジャ12'のノーズコーン92に対して、プランジャ12'、より具体的にはプランジャ12'の材料およびその上にあるあらゆる汚染物質を、バレル56の注射剤収容領域59に収容された注射剤から隔離する材料で、コーティングすることができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、フィルムコーティング88は、たとえば、側壁90に沿ったフィルムコーティング88の層よりも厚いフィルムコーティング88の層を有するノーズコーン92等、プランジャ12'の外面86の異なる部分に異なる厚さを有することができる。たとえば、いくつかの実施形態によれば、ノーズコーン92の周囲のフィルムコーティング88は、厚さを約50マイクロメートル(μm)とすることができる一方、側壁に沿ったフィルムコーティング88は、厚さを約25マイクロメートル(μm)~35マイクロメートル(μm)とすることができる。コーティングの厚さにおけるこうした差によって、プランジャ12'がバレル56の側壁58に対して圧縮力を行使することができることにに対してフィルムコーティング88が与える妨げを制限することができる一方で、プランジャ12'の材料と注射剤収容領域59に貯蔵された注射剤との間に十分に厚いバリアを提供することができる。さらに、他の実施形態によれば、フィルムコーティング88を、ノーズコーン92に施すが側壁90には施さない場合があり、またはその逆もある。

10

【0114】

他のコーティングもあるが特に、たとえば、フッ素化エチレンプロピレン(FEP)、エチレンテトラフルオロエチレン(ETFE)、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、エチレン-パーフルオロエチレンプロピレン(EFEP)、エチレン-クロロトリフルオロエチレン(ECTFE)、ポリクロロトリフルオロエチレン(PCTFE)、およびパーフルオロアルコキシ(PFA)を含む不活性フルオロポリマー等、種々の異なる材料を、フィルムコーティング88(またはキャップ)に対して採用することができる。任意選択的に、CPTフルオロポリマーを使用することができる。CPTは、Daikin America, Inc.から市販されている変性パーフルオロアルコキシ(PFA)であり、概して、重合中のPFA主鎖へのPCTFE側鎖の添加を含み、それにより、標準PFAのガスおよび/または液体バリア特性を増大させる。任意選択的に、Daikin America, Inc.から市販されているDEMNUM等のパーフルオロポリエーテル油を樹脂と混合して、フィルム、モールドまたはキャップ内に射出することができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、フィルムコーティング88に使用する材料は、延伸フルオロポリマーでない場合がある。さらに、いくつかの実施形態によれば、プランジャ12'へのフィルムコーティング88の接着力を向上させかつ/またはプランジャ12'とバレルの側壁58との間の摩擦を低下させることができる添加剤等、添加剤を、フィルムコーティング88用の材料に添加することができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、たとえば、コロナ処理等、接着促進コーティングまたはプロセスを採用することができる。

20

30

【0115】

いくつかの用途に対して、フィルムを形成するために、異なる材料を共押出することが望ましい場合がある。たとえば、共押出フィルムの組合せは、他の組合せもあるが特に、環状オレフィンコポリマー(COC)とAcclar、ポリエチレン(PE)とAcclar、およびFEPとPEを含むことができる。

40

【0116】

たとえば、いくつかの実施形態によれば、ポリ(テトラフルオロエチレン)(PTFE)またはTeflon(登録商標)粉末等の潤滑性添加剤は、熱成形フィルムとともに利用して、フィルムコーティング88の潤滑性を向上させることができる。たとえば、いくつかの実施形態によれば、PTFE等の添加剤は、プランジャ12'のフィルムコーティング88に使用されることになるフィルム内に施しかつ/または押し込むことができる。いくつかの実施形態によれば、PTFE等の添加剤は、添加剤がプランジャ12'とバレル56の側壁58との間の摩擦を低下させる場合に側壁と接触するフィルムの面、またはフィルムをプランジャ12'に接着するのに役立つフィルムの面等、添加剤の適用

50

性があるフィルム面にのみ施すことができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、フィルムが、プランジャ12' 'に施されるフィルム形態で生成される前に、フィルムに添加剤を施すことができる。

【0117】

フィルムコーティング88は、種々の異なる方法で、プランジャ12' '、またはプランジャ12' 'の一部に施すことができる。たとえば、図9を参照すると、フィルムコーティング88は、プランジャ12' 'に施される前、1つまたは複数の成形ダイ96上に配置される、熱成形FEPまたは他の熱成形可能なフルオロポリマーのフィルム等、(上述した添加剤を用いても用いなくても)フィルム94の形態にあり得る。図示するように、成形型96の所望の形状にフィルム94を成形するのに役立つように、フィルム94の少なくとも一部に熱を加えることができる。しかしながら、本例では、プランジャ12' 'の側壁90は、ノーズコーン92を覆う層よりも薄いフィルムコーティング88の層でコーティングすることができる。この異なる厚さは、一部には、側壁90とノーズコーン92との間でフィルム94の延伸の程度が異なるために得ることができる。しかしながら、任意選択的に、この異なる厚さは、たとえば基部壁100等、少なくとも成形プラグ98のフィルム94に接触する部分を比較的低温にすることができるようにすることによって、増大させることができる。いくつかの実施形態によれば、成形プラグ98の冷却された成形プラグ98および/または基部壁100の温度は、フィルム94の材料によって決まる可能性がある。たとえば、いくつかの実施形態によれば、成形プラグ98の冷却された部分は、フィルム94の熔融温度より約25 ~ 50 低温に冷却される温度であり得る。成形プラグ98を比較的低い温度、または低温で維持することによって、成形プラグ98がフィルム94の一部を成形型96に押し込むときに生じ可能性があるフィルム94の伸張は、最終的にはプランジャ12' 'の側壁90に沿うフィルム94の部分において、相対的に大きい程度で発生する可能性がある。さらに、たとえば図10に示すような成形型96に関し、成形プラグ98を比較的低い温度または低度で維持することによって、成形型96およびプラグ98を使用して、フィルムコーティング88のコーティングプリフォーム106を形成することができる。そこでは、成形型96の底部分102に押し込まれたフィルム94の部分は、成形型96の側壁104に沿ったフィルム94の部分に比べて厚いままである。

【0118】

いくつかの実施形態によれば、成形プラグ98および成形型96の複数の部分は、金型キャビテーションに基づいて配置される。したがって、コーティング88の複数のコーティングプリフォーム106は、フィルム94の単一片またはウェブ上に維持することができる。したがって、フィルム94上のフィルムコーティング88の各コーティングプリフォーム106は、フィルム94の適所に維持することができる。コーティングプリフォーム106は、各ステップで割出しすることによって、プロセス全体を通してフィルム94上に一緒に移送することができる。しかしながら、他の実施形態によれば、フィルム94に接続されているコーティングプリフォーム106を介して、コーティングプリフォーム106を一緒に移送するのではなく、たとえば、後述するように、コーティングプリフォーム106が金型キャビティ108内に配置される前等、他の動作の前に、フィルムからコーティングプリフォーム106を除去することができる。

【0119】

任意選択的に、フルオロポリマー製キャップを形成し、フィルム材料が金型内に挿入された後、かつプランジャ材料が金型内に射出される前に、金型内に挿入することができる。したがって、最終製品では、プランジャは、プランジャ材料と、プランジャ材料のチップに配置されたフルオロポリマー製キャップと、キャップおよびプランジャ材料を覆う「フィルム」を備えることができる。キャップは、たとえば、特に、高密度ポリエチレン(HDPE)、低密度ポリエチレン(LDPE)またはPTFE等、フルオロポリマーから作製することができる。

【0120】

任意選択的に、プランジャ材料の表面に P T F E 粉末を埋め込むことができる。これは、たとえば、金型キャビティを P T F E 粉末でコーティングし、プランジャ材料を金型内に射出してプランジャを形成することによって、達成することができる。P T F E は、プランジャをカートリッジまたはシリンジバレルに挿入しかつ動作させるために必要な潤滑性を与える。

【 0 1 2 1 】

別法として、プランジャ材料として、高デュロメータ硬さの滑らかな T P E 材料を使用することができる、それにはフィルムが配置されていない可能性がある。

【 0 1 2 2 】

図 1 1 は、コーティングプリフォーム 1 0 6 が金型 1 0 7 の金型キャビティ 1 0 8 内に装填され、かつコーティングプリフォーム 1 0 6 を金型キャビティ 1 0 8 の側壁 1 1 0 および底壁 1 1 2 に対して引き寄せるように真空をかけた後の、フィルム 1 0 4 から形成されたコーティングプリフォーム 1 0 6 を示す。したがって、いくつかの実施形態によれば、フィルムコーティング 8 8 の形状は、プランジャ 1 2 ' ' の所望の外形に適合する輪郭を有することができる。金型 1 0 7 を閉じた状態で、たとえば、熱硬化性ゴム（たとえば、ブチルゴム）または熱可塑性エラストマー（T P E）等、プランジャ 1 2 ' ' 用の材料を、射出成形プロセスを介して金型キャビティ 1 0 8 に射出することができ、それにより、プランジャは、コーティングプリフォーム 1 0 6 および金型コア 1 0 3 に対してかつ／またはそれらに成形される。その後、金型 1 0 7 を開けて、金型コア 1 0 3 を取り除くことができる。その後、金型 1 0 7 から、（依然としてフィルム 9 4 に取り付けられている可能性はある）フィルムコーティング 8 8 を備える成形プランジャ 1 2 ' ' を取り除くことができる。

【 0 1 2 3 】

図 1 2 は、トリミング用工具 1 1 4 がフィルムコーティング 8 8 をフィルム 9 4 の残りの部分から切断またはトリミングする前の、成形されたプランジャ 1 2 ' ' およびフィルムコーティング 8 8 を示す。トリミング用工具 1 1 4 を機械的な切断装置として示すが、たとえば、他のカッタもあるが特に、レーザ等、種々の異なる切断装置を使用することができる。さらに、少なくともコーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 がフィルム 9 4 からトリミングされるタイミングは、変更することができる。たとえば、いくつかの実施形態によれば、コーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 は、フィルム 9 4 に接続されたままとすることができ、それにより、コーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 を使用して、（プランジャ 1 2 ' ' を用いても用いなくても）製造プロセス中に複数のコーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 を搬送することができる。こうした実施形態によれば、コーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 は、コーティングプリフォーム 1 0 6 および／またはフィルムコーティング 8 8 がフィルム 9 4 からトリミングされるときまで、フィルム 9 4 に取り付けられたままであり得る。

【 0 1 2 4 】

フィルムコーティング 8 8 に使用する材料は、上述したように、バレル 5 6 の封止機能に必要なコンプライアンスを提供することができる。さらに、たとえば、フルオロポリマーフィルム等、フィルムコーティング 8 8 にいくつかの材料を使用することができることにより、ノーズコーン 9 2 に施されるフィルムコーティング 8 8 が、プランジャ 1 2 ' ' の材料とバレル 5 6 に收容された注射剤との間にバリアを提供するため、プランジャ 1 2 ' ' を形成するために使用される材料のより広範な選択を可能にすることができる。さらに、いくつかの実施形態によれば、プランジャ 1 2 ' ' は、プランジャ 1 2 ' ' がバレル 5 6 内に挿入されるときに、リップ 5 2 および／またはプランジャ 1 2 ' ' が圧縮される程度を制限するように、構成することができる。たとえば、いくつかの実施形態によれば、リップ 5 2 および／またはプランジャ 1 2 ' ' は、バレル 5 6 にシールを形成するようにプランジャ 1 2 ' ' が使用されているときに、リップ 5 2 および／またはプランジャ 1 2 ' '

10

20

30

40

50

の全幅の20%を超えて圧縮されないように、構成されている。圧縮の割合に対する代替的なオプションについては上述した。

【0125】

図26を参照すると、本発明によるフィルムコーティングプランジャ12が示されている。フィルムコーティングプランジャ12は、フィルムコーティングプランジャ12のノーズコーン92と側壁90の一部とにわたってフィルムコーティング88が取り付けられてプランジャスリーブ44（たとえば、図3と同じ）を備える。好ましくは、図示するように、フィルムコーティング88は、ノーズコーン92全体を覆う。フィルムコーティング88はまた、任意選択的に、液体封止部53のリブ55、および任意選択的に、リブ55に隣接する窪み57の小さい部分を覆う。任意選択的に、図26Aに示すように、窪み57は、液体封止部53から先端側に延在する下降勾配57aを含み、下降勾配57aは床57bに通じ、床57bは、保管封止部51に向かう上昇勾配57cに通じている。任意選択的に、フィルムコーティング88は、保管封止部51の前、任意選択的に上昇勾配57cの前、任意選択的に床57bの前で終端する。いずれの場合も、好ましくは、保管封止部51のリブ52を覆うフィルムコーティング88はなく、それは、熱硬化性ゴム（それがリブ52の材料である場合）は、企図されるフィルム材料より優れた酸素バリアであるためである。フィルムコーティング88は、フィルムコーティングに好適である本明細書に開示する任意の材料、たとえば、不活性フルオロポリマー、任意選択的にポリエチレンまたはポリプロピレンから作製することができる。

【0126】

任意選択的に、図26のフィルムコーティングプランジャは、本明細書に記載しかつ図2または図13に示すプランジャアセンブリ10、210の一部であり得る。任意選択的に、図26のフィルムコーティングプランジャは、本明細書に記載しかつ図3、図7、図8、図15、図17、図18、図20、図21、図22、図23、図24または図25に示すプランジャ実施形態のうちの任意の1つである。任意選択的に、図26のフィルムコーティングプランジャは、バレル壁の内面に対して、保管モードでは第1封止力、分配モードでは第2封止力（第1封止力を下回る）を与える。任意選択的に、第1封止力は、プランジャ12内に收容されかつ少なくとも一部には保管封止部51のリブ52と位置早生された圧縮材料によって与えられる。圧縮材料は、半径方向外向きの力を与えるように構成される。第2封止力は、たとえば、本明細書に記載する多くの方法で、圧縮材料を変位させかつ/または変更することによって、達成可能である。

【0127】

フィルムコーティング88は、種々の方法でプランジャスリーブ44に取り付けることができる。たとえば、平坦なフィルム片が、成形ブロックの第1面の上に配置される場合があり、この成形ブロックは、成形ブロックの別の側の第2面に通じる丸みのある通路を有する。成形ブロックの第2面に通じる丸みのある通路の少なくとも端部分は、プランジャとおよそ同じ直径を有する。プランジャホルダが、プランジャの実質的な部分をその後部から把持する（たとえば、フィルムで覆われるべきプランジャのその部分は覆われなままにする）。プランジャホルダは、たとえば、（好ましくは自動）押し棒によって、成形ブロックの通路を通して軸方向に駆動することができる。任意選択的に、押し棒は、プランジャキャピティ（たとえば、図26のプランジャ12の48および任意選択的に50）に突出し、プランジャをわずかに伸張させる。任意選択的に、通路を通してプランジャおよびプランジャホルダを軸方向に挿入する前に、プランジャは、たとえば、100 ~ 200、任意選択的に110 ~ 190、任意選択的に120 ~ 180、任意選択的に130 ~ 170、任意選択的に135 ~ 160、任意選択的に145 ~ 155、任意選択的に約150に加熱される。

【0128】

任意選択的な加熱ステップ（行われる場合）の後に、プランジャおよびプランジャホルダは、通路を通して軸方向に挿入され、それにより、フィルム片をプランジャに取り付ける。フィルム片の余分な部分をプランジャからトリミングすることができる。大量生産で

10

20

30

40

50

は、たとえば、各プランジャに対する個々のフィルムシートに、平坦な連続的フィルムストリップが好ましい場合がある。別法として、プランジャに取り付けるために予めサイズが決められた円形フィルムを提供するように、連続的フィルムストリップを円形パターンに穿孔するかまたは他の方法で脆弱化することができる。好ましくは、こうした予めサイズが決められた円形フィルムは、プランジャに取り付けられると、トリミングするために余分なフィルムを残さないようなサイズである。このように、プランジャホルダおよびプランジャは円形パターンに、プランジャが通路内に挿入されたときに打ち抜くように位置合せされ、予めサイズが決められた円形フィルムをプランジャの上に取り付けることができる。任意選択的に、フィルムは、冷間成形（好ましくは）または熱成形を介して施すことができ、ここでは、プランジャスリーブ自体が、熱成形において使用される（たとえば、ゴムプランジャスリーブを成形した後、ゴムにフィルムを熱成形する）。

10

【0129】

図27を参照すると、キャップ194がプランジャ12のノーズコーン92と側壁90の一部とに取り付けられている図3のプランジャスリーブ44が示されている。好ましくは、図示するように、キャップ194は、ノーズコーン92全体を覆う。キャップ194はまた、液体封止部53のリブ55と、リブ55に隣接する窪み57の小さな部分を覆う。好ましくは、キャップ194は、保管封止部51のリブ52を覆わない。任意選択的に、キャップ194は、図26Aに示すようにフィルムコーティング88に関して上述したものと、窪み57の同じ場所で終端する。キャップ194は、特に、高密度ポリエチレン（HDPE）、低密度ポリエチレン（LDPE）またはPTFE等、フルオロポリマーから作製することができる。キャップ194は、厚さが上述したフィルム94の厚さよりより大きい場合があることが企図されるが、図27に示すようなキャップ194の厚さは、縮尺通りではなく、明確にする目的で誇張されていることが理解されるべきである。

20

【0130】

キャップ194は、好ましくは、スリーブ44との二段階射出成形プロセスで作製される射出成形部品である。言い換えれば、任意選択的に、キャップ材料（たとえばポリマー）が射出成形され、その後、スリーブ材料（たとえばゴム）が、キャップ材料と同じ金型キャビティ内に二段階プロセスで射出成形される。任意選択的に、成形では、キャップ194およびスリーブ44は、締め込み等の機械的な嵌めによって互いに嵌合する。有利には、キャップは、熱可塑性材料または熱硬化性材料のいずれかから作製することができる。さらに、成形キャップは、比較的薄いフィルムより、製造を管理することが容易な構成要素である。

30

【0131】

フルオロポリマー粉末の使用は、熱可塑性エラストマー/ゴムプランジャ材料とより接着適合性があるポリエチレンまたはポリプロピレンフィルムのような非フルオロポリマーフィルムと組合せて使用することができる。FEPのようなフルオロポリマーフィルムの難題は、完全にはプランジャに接着しない可能性があり、かつシリンジバレルに入るときにしわになる可能性がある、ということである。

【0132】

本発明者らによって企図された、フィルム接着およびしわの問題に対するあり得る解決法は、プランジャを、液体シリコンゴム、好ましくは液体フルオロシリコンゴムから作製することである。液体フルオロシリコンゴムは、たとえば、プレフィールドカートリッジまたはプレフィールドシリンジにおける長期保管のために、ブチルゴムと同様に、優れた圧縮永久ひずみ特性を有する射出成形可能な材料である。さらに、それらは、フルオロポリマーに十分に接着する。こうしたものとして、本発明の一態様によれば、上にフルオロポリマーフィルムが配置されている、液体フルオロシリコンゴムプランジャ（任意選択的に、本明細書で開示する任意のプランジャの実施形態の特徴を組み込む）が提供される。液体フルオロシリコンゴムプランジャは、フルオロポリマーフィルムとの強化された接合をもたらす、したがって、フィルムがしわになることに抵抗する。この強化された接合および防しわ性により、プランジャは、シリンジまたはカートリッジ内への操作およ

40

50

び挿入に関してより頑強になる。さらなるあり得る利点は、液体フルオロシリコーンゴムは、ブチルゴムから作製されたもの等の従来の圧縮成形されたプランジャより、優れた寸法公差を達成するように射出成形することができる、ということである。

【0133】

別の実施形態では、上にフィルムが配置されていない液体フルオロシリコーンゴムプランジャが提供される。いくつかの用途に関し、液体フルオロシリコーンゴムを含むプランジャは、それ自体（フィルムなしに）、適切な圧縮永久ひずみ特性を有し、カートリッジまたはシリンジバレル内への挿入および操作に対し十分に滑らかであることが企図される。

【0134】

本発明の態様によるプランジャで使用されるのに好適であり得る液体フルオロシリコーンゴム材料の例としては、特に、Dow Corning Corporationから市販されているSILASTIC（登録商標）、およびWacker Chemie AGから市販されているELASTOSIL（登録商標）FLRが挙げられる。

【0135】

液体フルオロシリコーンポリマー製プランジャは、標準的な、たとえばブチルゴムプランジャと比較して、いくつかの点で（たとえば、圧縮永久ひずみ、フィルム接着、プランジャ力、およびプランジャ抽出物に関して）、同等または優れた特性を有することができることが企図される。

【0136】

本明細書に記載しかつ図面の図に示す切替可能プランジャのうちの任意のものが、任意選択的に、本明細書に記載するようなフィルムコーティングまたは成形キャップを含むことができることが企図される。

【0137】

本明細書に記載するプランジャのうちの任意のものを、それらがフィルムコーティングを含むか否かに関わらず、限定されないが、熱硬化性ゴム（たとえば、ブチルゴム）、熱可塑性エラストマー（TPE）、液体シリコーンゴムおよび液体フルオロシリコーンゴムを含む、1つまたは複数の材料から作製することができることが、さらに企図される。設計要件および/または機能的な必要に応じて、フィルムのない本明細書に記載する任意のプランジャ実施形態が、フィルムを含む場合があり、フィルムを備える本明細書に記載する任意のプランジャ実施形態がフィルムを用いずに使用される場合があることが、さらに企図される。

【0138】

プランジャ試験方法および規格

プランジャの圧縮永久ひずみ性の試験は、本技術分野で既知方法、たとえばASTM D395を使用して実施することができる。

【0139】

フィルムとプランジャとの間の接着力または接合強度の試験は、本技術分野で既知の方法を使用して、たとえば、ASTM D1995-92（2011）またはD1876-08にしたがって、実施することができる。

【0140】

プランジャ摺動力は、たとえば吸引または分配中に、シリンジまたはカートリッジバレル内においてプランジャの動きを維持するために必要な力である。たとえば、有利には、本技術分野で既知のISO7886-1：1993試験、またはISO11040-4に組み込まれる予定の、現在審理中の公開されている試験方法を使用して判断することができる。プランジャ摺動力の試験と同じ方法を使用して試験することができるプランジャブレークアウト力は、シリンジまたはカートリッジバレル内で静止したプランジャの動きを開始するために必要な力である。プランジャの摺動力およびブレークアウト力の試験において有用な機械は、たとえば、50Nの変換器を使用するInstron機である。

【0141】

10

20

30

40

50

抽出物、すなわち、プランジャからシリンジまたはカートリッジ内の液体へ移動する物質の量の試験は、たとえば、Ph. Eur. 2.9.17 Test for Extractable Volume of Parenteral Preparations に示されている方法を使用して実施することができる。

【0142】

容器施栓完全性 (CCI) の試験は、真空崩壊 (vacuum decay) 漏れ (リーク) 検出方法を使用して行うことができ、ここでは、真空が試験容積の内側で維持され、経時的に圧力上昇が測定される。十分に大きい圧力上昇は、システムへの流入があることを示し、これは、漏れの証拠である。任意選択的に、真空崩壊試験は、2つの別々のサイクルにわたって実施される。第1サイクルは、非常に短期間にわたる、大量の漏れを検出することに特化する。第1サイクルでは、比較的弱い真空が引かれ、それは、グロスリークが検出される場合、大きい圧力上昇を検出するために、大きい圧力差は不要であるためである。記載したような第1サイクルの使用は、グロスリークが存在する場合に、総試験時間を短くするのに役立つ。第1サイクルにおいて漏れが検出されない場合、ASTM F2338-09 Standard Test Method for Nondestructive Detection of Leaks in Packages by Vacuum Decay Method に準拠する第2サイクルが実行される。第2サイクルは、圧力上昇測定における信号対雑音比を低下させるために、システム評価から開始する。第2サイクルでは、システムにおける圧力上昇を検出する機会を増大させるように、長期間、比較的強い真空が引かれる。

【0143】

シリンジ実施形態および PECVD コーティング

別の態様では、本発明は、PECVD コーティングまたは PECVD コーティングセットを有するシリンジにおいて、本発明によるプランジャの任意の実施形態 (または実施形態の組合せ) を使用することを含む。シリンジは、たとえば、ガラスまたはプラスチックから作製することができる。任意選択的に、任意の実施形態によるシリンジバレルは、最終的な形態において透明かつガラスのように見える射出成形可能な熱可塑性材料、たとえば、環状オレフィンポリマー (COP)、環状オレフィンコポリマー (COC) またはポリカーボネートから作製される。こうした材料は、たとえば、射出成形によって、非常に厳しくかつ正確な公差に (概してガラスで達成可能であるよりはるかに厳しく) 製造することができる。これは、プランジャ設計におけるシール緊密性および低いプランジャ力の矛盾する考慮事項を釣り合わせようとする場合に利点である。

【0144】

本開示のこのセクションは、主に、本発明の任意選択的な態様の好ましい実装態様として、プレフィルドシリンジに焦点を当てる。しかしながら、この場合もまた、本発明は、シリンジ、カートリッジ、自動注入器、プレフィルドシリンジ、プレフィルドカートリッジまたはバイアル等、プランジャを利用する任意の非経口容器を含むことができることが理解されるべきである。

【0145】

いくつかの用途に対して、非経口容器の特性を変更するように、その容器の内壁に1つまたは複数のコーティングまたは層を施すことが望ましい場合がある。たとえば、非経口容器に1つまたは複数のコーティングまたは層を追加して、たとえば、容器の遮蔽特性を向上させ、かつ容器壁 (または下にあるコーティング) と容器内に保持される医薬品との間の相互作用を防止することができる。

【0146】

たとえば、図4のシリンジバレル54の拡大断面図の代替的な第1実施形態である図4Aに示すように、シリンジバレル54の側壁58は、1つまたは複数のコーティングまたは層を含むコーティングセット400を含むことができる。バレル54は、少なくとも1つの結合コーティング (tie coating) または層402、少なくとも1つのバリアコーティングまたは層404、および少なくとも1つのオルガノシロキサンコーティ

ングまたは層406を含むことができる。オルガノシロキサンコーティングまたは層406は、好ましくは、pH保護特性を有する。本明細書では、コーティングセット400のこの実施形態を、「3層コーティングセット」と呼び、ここでは、 SiO_x のバリアコーティングまたは層404が、pH保護オルガノシロキサンコーティングまたは層406と結合コーティングまたは層402との間に挟挿されることによって、本来、バリアコーティングまたは層404を除去するのに十分高いpHを有する内容物から保護される。それぞれの層の企図される厚さ(nm)(括弧内は好ましい範囲)について、以下の3層厚さ表に示す。

【0147】

【表7】

10

3層厚さ表		
接着力	バリア	保護
5-100	20-200	50-500
(5-20)	(20-30)	(100-200)

20

【0148】

ここで、3層コーティングセットを構成するコーティングの各々の特性および組成について、説明する。

【0149】

結合コーティングまたは層402は、少なくとも2つの機能を有する。結合コーティングまたは層402の1つの機能は、基材(たとえば、バレル54の側壁58)、特に熱可塑性基材へのバリアコーティングまたは層404の接着力を向上させることであるが、結合層は、ガラス基材または別のコーティングもしくは層への接着力を向上させるために使用することができる。たとえば、接着層またはコーティングとも呼ぶ結合コーティングまたは層を基材に施すことができ、バリア層を、基材へのバリア層またはコーティングの接着力を向上させるために接着層に施すことができる。

30

【0150】

結合コーティングまたは層402の別の機能が発見され、すなわち、バリアコーティングまたは層404の下側に施された結合コーティングまたは層402は、バリアコーティングまたは層404の上に施されたpH保護オルガノシロキサンコーティングまたは層406の機能を向上させることができる。

【0151】

結合コーティングまたは層402は、 SiO_xC_y (式中、 x は0.5~2.4であり、 y は0.6~3である)で構成され、それを含み、または本質的にそれからなることができる。別法として、原子比を式 $Si_wO_xC_y$ として表すことができる。結合コーティングまたは層289におけるSi、O、およびCの原子比は、いくつかのオプションとして以下の通りである。

40

$Si_{100} : O_{50 \sim 150} : C_{90 \sim 200}$ (すなわち $w = 1$ 、 $x = 0.5 \sim 1.5$ 、 $y = 0.9 \sim 2$)、

$Si_{100} : O_{70 \sim 130} : C_{90 \sim 200}$ (すなわち $w = 1$ 、 $x = 0.7 \sim 1.3$ 、 $y = 0.9 \sim 2$)、

$Si_{100} : O_{80 \sim 120} : C_{90 \sim 150}$ (すなわち $w = 1$ 、 $x = 0.8 \sim 1.2$ 、 $y = 0.9 \sim 1.5$)、

$Si_{100} : O_{90 \sim 120} : C_{90 \sim 140}$ (すなわち $w = 1$ 、 $x = 0.9 \sim 1.2$ 、 $y = 0.9 \sim 1.4$)、または

50

$Si_{100} : O_{92 \sim 107} : C_{116 \sim 133}$ (すなわち $w = 1$ 、 $x = 0.92 \sim 1.07$ 、 $y = 1.16 \sim 1.33$)

【0152】

原子比は、XPSによって求めることができる。したがって、XPSによって測定されないH原子を考慮すると、結合コーティングまたは層402は、一態様では、式 $Si_wO_xC_yH_z$ (またはその等価物 SiO_xC_y)を有することができ、たとえば、ここでは、 w は1であり、 x は約0.5~約2.4であり、 y は、約0.6~約3であり、 z は、約2~約9である。したがって、典型的には、結合コーティングまたは層402は、炭素と酸素とケイ素の元素の総原子数を100%として標準化された、36%~41%の炭素を含む。

10

【0153】

本明細書で定義された任意の実施形態に対するバリアコーティングまたは層は(特定の場合において他に別段の規定がない限り)、任意選択的に、米国特許第7,985,188号明細書に示されているようなPECVDによって施されるコーティングまたは層である。バリアコーティングは、好ましくは、「 SiO_x 」コーティングとして特徴付けられ、ケイ素、酸素、および任意選択的に他の元素を含む(式中、酸素原子対ケイ素原子の比である x は、約1.5~約2.9である)。 SiO_x または他のバリアコーティングもしくは層の厚さは、たとえば、透過型電子顕微鏡(TEM)によって測定することができ、その組成は、X線光電子分光法(XPS)によって測定することができる。バリア層は、酸素、二酸化炭素、または他のガスが容器に入らないようにしかつ/または医薬材料が容器壁内にまたはそれを通して浸出しないようにするために有効である。

20

【0154】

再度図4Aを参照すると、 SiO_x (式中、 x は1.5~2.9である)のバリアコーティングまたは層404は、プラズマ化学気相成長(PECVD)によって直接または間接的にバレル54の熱可塑性側壁の壁58に施され(この例では、結合コーティングまたは層402が、それらの間に挿入されている)、それにより、充填されたシリンジバレル54において、バリアコーティングまたは層404は、バレル54の側壁55の内側の面または内面とバレル54内に收容された注入可能な医薬品との間に配置される。

【0155】

本明細書で定義するような SiO_x 等のいくつかのバリアコーティングまたは層404は、特にバリアコーティングまたは層が直接内容物と接触する場合、本明細書の他の場所に記載するようなコーティングされた容器の比較的pHの高いいくつかの内容物によって攻撃される結果として、6カ月未満でバリア性改良率(barrier improvement factor)が明確に低下しやすいという特徴を有することが分かった。この問題は、本明細書で考察するようなオルガノシロキサンコーティングまたは層を用いて対処することができる。

30

【0156】

バレル54の内面にバリア層および結合層を施す好ましい方法は、たとえば、全体として参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20130291632号明細書に記載されているように、プラズマ化学気相成長(PECVD)による。

40

【0157】

本出願人は、 SiO_x のバリア層またはコーティングが、たとえばpHが約5を上回る水性組成物等、いくつかの流体によって、腐食するかまたは溶解することが分かった。化学気相成長によって施されるコーティングは、非常に薄く、すなわち、厚さが数10ナノメートル~数100ナノメートルである可能性があるため、比較的遅い腐食速度であっても、バリア層の有効性を、製品パッケージの所望の保存期間より短い時間にバリア層の有効性を除去するかまたは低下させる可能性がある。これは、特に、液体医薬組成物に関し問題であり、それは、それらの多くのpHがおよそ7であり、またはより広義には、血液および他のヒトまたは動物の体液のpHと同様の5~9の範囲であるためである。医薬品のpHが高いほど、 SiO_x コーティングをより迅速に腐食させるかまたは溶解させる。

50

任意選択的に、この問題は、バリアコーティングもしくは層404、または他のpHの影響を受けやすい材料を、pH保護オルガノシロキサンコーティングまたは層406によって保護することによって、対処することができる。

【0158】

任意選択的に、pH保護オルガノシロキサンコーティングまたは層406は、 $Si_wO_xC_yH_z$ (もしくはその等価の SiO_xC_y) または $Si_wN_xC_yH_z$ (もしくはその等価の SiN_wC_y) で構成され、それを含み、または本質的にそれからなることができる。Si : O : CまたはSi : N : Cの原子比は、XPS (X線光電子分光法) によって求めることができる。したがって、H原子を考慮すると、一態様では、pH保護コーティングまたは層は、式 $Si_wO_xC_yH_z$ 、またはその等価の SiO_xC_y (たとえば式中、wは1であり、xは約0.5~約2.4であり、yは約0.6~約3であり、およびzは約2~約9である) を有することができる。

10

【0159】

典型的には、式 $Si_wO_xC_y$ として表わされるように、Si、OおよびCの原子比は、いくつかのオプションとして以下ようになる。

Si 100 : O 50 ~ 150 : C 90 ~ 200 (すなわちw = 1、x = 0.5 ~ 1.5、y = 0.9 ~ 2)、

Si 100 : O 70 ~ 130 : C 90 ~ 200 (すなわちw = 1、x = 0.7 ~ 1.3、y = 0.9 ~ 2)、

Si 100 : O 80 ~ 120 : C 90 ~ 150 (すなわちw = 1、x = 0.8 ~ 1.2、y = 0.9 ~ 1.5)、

Si 100 : O 90 ~ 120 : C 90 ~ 140 (すなわちw = 1、x = 0.9 ~ 1.2、y = 0.9 ~ 1.4)、

Si 100 : O 92 ~ 107 : C 116 ~ 133 (すなわちw = 1、x = 0.92 ~ 1.07、y = 1.16 ~ 1.33)、または

Si 100 : O 80 ~ 130 : C 90 ~ 150

20

【0160】

別法として、オルガノシロキサンコーティングまたは層は、X線光電子分光法(XPS)によって求められるように、100%の炭素、酸素およびケイ素に対して標準化される、50%未満の炭素および25%を超えるケイ素の原子濃度を有することができる。別法として、原子濃度は、25%~45%の炭素、25%~65%のケイ素、および10%~35%の酸素である。別法として、原子濃度は、30%~40%の炭素、32%~52%のケイ素、および20%~27%の酸素である。別法として、原子濃度は、33%~37%の炭素、37%~47%のケイ素、および22%~26%の酸素である。

30

【0161】

任意選択的に、X線光電子分光法(XPS)によって求められるように、100%の炭素、酸素およびケイ素に対して標準化された、pH保護コーティングまたは層406における炭素の原子濃度は、有機ケイ素前駆体に対する原子式における炭素の原子濃度を超える可能性がある。たとえば、炭素の原子濃度が、1原子パーセント~80原子パーセント、別法として10原子パーセント~70原子パーセント、別法として20原子パーセント~60原子パーセント、別法として30原子パーセント~50原子パーセント、別法として35原子パーセント~45原子パーセント、別法として37原子パーセント~41原子パーセント上昇する実施形態が企図される。

40

【0162】

任意選択的に、pH保護コーティングまたは層406における炭素対酸素の原子比は、有機ケイ素前駆体と比較して高くなる可能性があり、かつ/または酸素対ケイ素の原子比は、有機ケイ素前駆体と比較して低くなる可能性がある。

【0163】

本発明によるpH保護コーティングの例示的な実験的組成は、 $SiO_{1.3}C_{0.8}H_{3.6}$ である。

50

【 0 1 6 4 】

任意選択的に、任意の実施形態において、pH保護コーティングまたは層406は、PECVDで施された炭化ケイ素を含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。

【 0 1 6 5 】

任意選択的に、任意の実施形態において、シランを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる前駆体を採用することによって、pH保護コーティングまたは層406が施される。任意選択的に、任意の実施形態において、シラン前駆体は、非環状または環状シランのうちの任意の1つまたは複数を含み、本質的にそれからなり、またはそれからなり、任意選択的に、シラン、トリメチルシラン、テトラメチルシラン、Si₂-Si₄シラン、トリエチルシラン、テトラエチルシラン、テトラプロピルシラン、テトラブチルシラン、またはオクタメチルシクロテトラシラン、またはテトラメチルシクロテトラシランのうちの任意の1つまたは複数を含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。

10

【 0 1 6 6 】

任意選択的に、任意の実施形態において、pH保護コーティングまたは層406は、PECVDで施された非晶質またはダイヤモンドのような炭素を含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。任意選択的に、任意の実施形態において、非晶質またはダイヤモンドのような炭素は、炭化水素前駆体を使用して施される。任意選択的に、任意の実施形態において、炭化水素前駆体は、飽和または不飽和である直鎖、分岐鎖、または環状アルカン、アルケン、アルカジエンまたはアルキン、たとえばアセチレン、メタン、エタン、エチレン、プロパン、プロピレン、n-ブタン、i-ブタン、ブタン、プロピン、ブチン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、またはこれらの2つ以上の組合せを含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。任意選択的に、任意の実施形態において、非晶質またはダイヤモンドのような炭素コーティングは、水素原子パーセントが、0.1%~40%、別法として0.5%~10%、別法として1%~2%、別法として1.1%~1.8%である。

20

【 0 1 6 7 】

任意選択的に、任意の実施形態において、pH保護コーティングまたは層406は、PECVDで施されたSiNbを含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。任意選択的に、任意の実施形態において、PECVDで施されたSiNbは、前駆体としてシランおよび窒素含有化合物を使用して施される。任意選択的に、任意の実施形態において、シランは、非環状または環状シランであり、任意選択的に、シラン、トリメチルシラン、テトラメチルシラン、Si₂-Si₄シラン、トリエチルシラン、テトラエチルシラン、テトラプロピルシラン、テトラブチルシラン、オクタメチルシクロテトラシラン、またはこれらの2つ以上の組合せを含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。任意選択的に、任意の実施形態において、窒素含有化合物は、窒素ガス、亜酸化窒素、アンモニアまたはシラザンのうちの任意の1つまたは複数を含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。任意選択的に、任意の実施形態において、シラザンは、直鎖シラザン、たとえばヘキサメチレンジシラザン(HMDZ)、単環シラザン、多環シラザン、ポリシルセスキアザン(polysilsesquiazane)、またはこれらの2つ以上の組合せを含み、本質的にそれからなり、またはそれからなる。

30

40

【 0 1 6 8 】

任意選択的に、任意の実施形態において、pH保護コーティングまたは層406のためのPECVDは、酸化ガスが実質的に存在しないかまたは完全に存在しない状態で実施される。任意選択的に、任意の実施形態において、pH保護コーティングまたは層406用のためのPECVDは、キャリアガスが実質的に存在しないかまたは完全に存在しない状態で実施される。

【 0 1 6 9 】

任意選択的に、pH保護コーティングまたは層406、SiO_xC_yH_zのFTIR吸光度スペクトルは、通常は約1000cm⁻¹~1040cm⁻¹の間にあるSi-O-Si対称伸縮ピーク(symmetrical stretch peak)の最大振幅と、通

50

常約 1060 cm^{-1} ~ 約 1100 cm^{-1} の間にある Si - O - Si 非対称伸縮ピーク (asymmetric stretch peak) の最大振幅との比が、0.75 を超える。別法として、任意の実施形態において、この比は、少なくとも 0.8、または少なくとも 0.9、または少なくとも 1.0、または少なくとも 1.1、または少なくとも 1.2 であり得る。別法として、任意の実施形態において、この比は、多くても 1.7、または多くても 1.6、または多くても 1.5、または多くても 1.4、または多くても 1.3 であり得る。代替的な実施形態として、ここで述べた任意の最小比を、ここで述べた任意の最大比と組合せることができる。

【0170】

任意選択的に、任意の実施形態において、pH 保護コーティングまたは層 406 は、薬剤が存在しない状態で、油分を含んでいない外見を有する。この外見は、場合によっては、有効 pH 保護コーティングまたは層 406 を、場合によっては油分の多い (すなわち光沢のある) 外見を有するように観察された (たとえば、米国特許第 7,985,188 号明細書に記載されているような) 潤滑性層から区別するように、観察された。

10

【0171】

pH 保護コーティングまたは層 406 は、任意選択的に、非環状シロキサン、単環シロキサン、多環シロキサン、ポリシルセスキオキサン、単環シラザン、多環シラザン、ポリシルセスキアザン、シラトラン (silatrane)、シルクアシラトラン (silquasilatrane)、シルプロアトラン (silproatrane)、アザシラトラン (azasilatrane)、アザシルクアシアトラン (azasilquasiatrane)、アザシルプロアトラン (azasilproatrane)、またはこれら前駆体の任意の 2 つ以上の組合せを含む前駆体供給物のプラズマ化学気相成長 (PECVD) によって施すことができる。こうした使用に対して企図されるいくつかの特定の非限定的な前駆体としては、オクタメチルシクロテトラシロキサン (OMCTS) が挙げられる。

20

【0172】

任意選択的に、組成物 $\text{SiO}_x\text{C}_y\text{H}_z$ の pH 保護コーティングまたは層 406 の FTIR 吸光度スペクトルは、約 1000 cm^{-1} ~ 1040 cm^{-1} の Si - O - Si 対称伸縮ピークの最大振幅と、約 1060 cm^{-1} ~ 約 1100 cm^{-1} の Si - O - Si 非対称伸縮ピークの最大振幅との比が、0.75 を超える。

30

【0173】

他の前駆体および方法を使用して、pH 保護コーティングまたは層 406 または不動態化処理を適用することができる。たとえば、前駆体としてヘキサメチレンジシラザン (HMDZ) を使用することができる。HMDZ には、その分子構造に酸素を含有しないという利点がある。この不動態化処理は、HMDZ による SiO_x バリア層の表面処理であるように企図される。シラノール結合部位における二酸化ケイ素コーティングの分解の速度を落としかつ / または分解を中止するために、コーティングは不動態化されなければならない。HMDZ による表面の不動態化 (および任意選択的に、HMDZ 由来のコーティングのいくつかの単層の付与) により、溶解に対して表面が強化され、その結果、分解が減少することが企図される。HMDZ は、二酸化ケイ素コーティングに存在する - OH 部位と反応し、その結果、 NH_3 が発生し、 $\text{S} - (\text{CH}_3)_3$ がケイ素に結合することが考慮される (水素原子が発生し、HMDZ からの窒素と結合して、 NH_3 を生じることが考慮される) 。

40

【0174】

pH 保護コーティングまたは層 406 を施す別の方法は、pH 保護コーティングまたは層 406 として、非晶質炭素またはフルオロカーボンコーティング、またはこれら 2 つの組合せを施すことを含む。

【0175】

非晶質炭素コーティングは、プラズマ重合のための前駆体として、飽和炭化水素 (たとえばメタンまたはプロパン) または不飽和炭化水素 (たとえばエチレン、アセチレン) を

50

使用するPECVDによって形成することができる。フルオロカーボンコーティングは、フルオロカーボン（たとえば、ヘキサフルオロエチレンまたはテトラフルオロエチレン）からもたらすことができる。いずれのタイプのコーティング、またはそれらの組合せも、真空PECVDまたは大気圧PECVDによって堆積することができる。非晶質炭素および/またはフルオロカーボンコーティングは、シラノール結合を含まないため、シロキサンコーティングより優れたSiO_xバリア層の不動態化をもたらすことが企図される。

【0176】

フルオロシリコン前駆体を使用して、SiO_xバリア層の上にpH保護コーティングまたは層406を設けることができることがさらに考慮される。これは、前駆体としてたとえばヘキサフルオロシラン等のフッ素化シラン前駆体を使用し、かつPECVDプロセスを使用して、実施することができる。結果としてのコーティングはまた、非湿潤性コーティングであることも予期される。

【0177】

SiO_xバリア層を保護または不動態化するために企図されるさらに別のコーティングモダリティは、ポリアミドアミンエピクロロヒドリン樹脂を用いてバリア層をコーティングすることである。たとえば、バリアコーティング部分を、流体ポリアミドアミンエピクロロヒドリン樹脂の融液、溶液または分散液でディップコーティングし、60 ~ 100の温度でオートクレーブまたは他の加熱によって硬化させることができる。ポリアミドアミンエピクロロヒドリン樹脂のコーティングは、pH5 ~ 8の水性環境において優先的に使用することができることが企図され、それは、こうした樹脂は、そのpH範囲において、紙において高い湿潤強度を与えることが知られているためである。湿潤強度は、長期間、完全に水浸しにされる紙の機械的強度を維持する能力であるため、SiO_xバリア層の上のポリアミドアミンエピクロロヒドリン樹脂のコーティングは、水媒質での溶解に対する抵抗が同様であることが企図される。ポリアミドアミンエピクロロヒドリン樹脂は、紙の潤滑性を向上させるため、同様に、たとえば、COCまたはCOPで作製された熱可塑性面にコーティングの形態の潤滑性を与えることもまた企図される。

【0178】

SiO_x層を保護するためのさらに別の手法は、pH保護コーティングまたは層406として、ポリフルオロアルキルエーテルの液体塗布コーティングを施し、それに続いてpH保護コーティングまたは層406を大気プラズマ硬化させることである。たとえば、商標Triboglide（登録商標）下で実施されるプロセスを使用して、同様に潤滑性を与えるpH保護コーティングまたは層406を提供することができることが企図される。

【0179】

したがって、本発明の態様による熱可塑性シリンジ壁用のpH保護コーティングは、以下のうちの任意の1つを含み、本質的にそれからなり、またはそれからなることができる。すなわち、式SiO_xC_yH_z（式中、xは、X線光電子分光法（XPS）によって測定されるように、0 ~ 0.5、別法として0 ~ 0.49、別法として0 ~ 0.25であり、yは、XPSによって測定されるように、約0.5 ~ 約1.5、別法として約0.8 ~ 約1.2、別法として約1であり、zは、ラザフォード後方散乱分析法（RBS）によって、別法として水素前方散乱分析法（HFS）によって測定されるように、0 ~ 2である）を有する、プラズマ化学気相成長（PECVD）で施された炭化ケイ素、または、PECVDで施された非晶質またはダイヤモンドのような炭素、CH_z（式中、zは0 ~ 0.7、別法として0.005 ~ 0.1、別法として0.01 ~ 0.02である）、または、PECVDで施されたSiNb（式中、bは、XPSによって測定されるように、約0.5 ~ 約2.1、別法として約0.9 ~ 約1.6、別法として約1.2 ~ 約1.4である）。

【0180】

pH保護オルガノシロキサンコーティング - コーティングセットの一部としてではなくここで図4Bを参照すると、図4のシリンジパレル54の拡大断面図の代替的な第2実

10

20

30

40

50

施形態が示されている。図4Bに示すように、シリンジバレル54は、たとえば、コーティングセットの最上層としてではなく、シリンジバレル54の壁58に直接配置されたオルガノシロキサンコーティングまたは層406を含むことができる。任意選択的に、オルガノシロキサンコーティングまたは層406は、pH保護特性を有する。したがって、本発明の態様は、オルガノシロキサンコーティングまたは層がコーティングセットの最上層であるか、またはそれ自体、直接バレル壁に配置されるかに関わらず、オルガノシロキサンコーティングまたは層をプランジャ接触面として使用することを含む。

【0181】

PECVD装置

結合コーティングもしくは層402、バリアコーティングもしくは層404またはオルガノシロキサンコーティングもしくは層406を含む、本明細書に記載するPECVDコーティングまたは層のうちの任意のものを施すのに好適なPECVD装置については、米国特許第7,985,188号明細書および米国特許出願公開第20130291632号明細書に示されかつ記載されている。この装置は、任意選択的に、容器ホルダー、内側電極、外側電極および電源を含む。容器ホルダーに載置された容器は、プラズマ反応チャンバーを画定し、任意選択的にそれ自体の真空チャンバーとしての役割を果たす。任意選択的に、真空源、反応ガス源、ガス供給装置またはこれらの2つ以上の組合せを提供することができる。任意選択的に、閉鎖チャンバーを画定するようにポートに載置された容器の内部との間でガスを移送する、必ずしも真空源を含まないガストレーンが設けられる。

【0182】

潤滑性を有するpH保護オルガノシロキサンコーティング

別個の個別の潤滑性コーティングのない、または流動性潤滑剤が実質的に存在しない、オルガノシロキサンコーティングを含むプランジャ接触内面を有するシリンジは、依然として、プランジャの前進に適切な潤滑性を与えることができることが企図される。本明細書で用いる「流動性潤滑剤が実質的に存在しない」は、プランジャ-シリンジシステムの潤滑性に寄与する量で流動性潤滑剤(たとえばPDMS)がシリンジバレルに提供されていないことを意味する。シリンジに組み立てる前に、プランジャを取り扱うときに流動性潤滑剤を使用することは習慣である場合があるため、「流動性潤滑剤が実質的に存在しない」は、場合によっては、こうした取扱いの習慣の結果、こうした潤滑剤が微量で存在することを企図することができる。

【0183】

したがって、一態様では、本発明は、許容可能なプランジャの動作に通じる潤滑性を与える、非経口容器の内面のオルガノシロキサンコーティングに関する。オルガノシロキサンコーティングは、たとえば、上述したpH保護コーティングの任意の実施形態とであり得る。容器の内壁に直接、または多層コーティングセット、たとえば、上述した3層コーティングセット上の最上層として、オルガノシロキサンコーティングを施すことができる。好ましくは、この実施形態により、たとえば、米国特許第7,985,188号明細書に記載されているような個別の潤滑性コーティング、または流動性潤滑剤、たとえば、シリコン油が不要になる。

【0184】

オルガノシロキサンコーティングは、任意選択的に以下の複数の機能を提供することができる。すなわち、(1)pHが4~10、任意選択的に5~9の医薬品から、下にある層または下にあるポリマー基材を保護する耐pH層、(2)凝集、抽出物および浸出を最小限にする薬物接触面、(3)タンパク質系薬物の場合、容器表面上でのタンパク質結合の低減、および(4)たとえば、シリンジの内容物を分配するときにプランジャの前進を促進する潤滑層である。

【0185】

プランジャ用の接触面として、ポリマーベースの容器上でのオルガノシロキサンコーティングを使用することにより、明確な利点をもたらされる。プラスチックシリンジおよびカートリッジは、それらのガラスの対応物よりも厳しい公差で射出成形することができる

10

20

30

40

50

。射出成形によって達成可能な寸法精度は、シリンジの内径の最適化を可能にし、一方では、プランジャにCCIのための十分な圧縮を与えるが、医薬品の投与の際に所望のプランジャ力を与えるためにプランジャを圧縮しすぎない、ということが企図される。最適には、これによって、シリンジまたはカートリッジを流動性潤滑剤または別個の潤滑性コーティングによって潤滑にする必要性がなくなるかまたは劇的に低減し、したがって、製造の複雑さが低減し、シリコン油に関連する問題が回避される。

【0186】

本発明について、以下の実施例を参照して、より詳細に説明するが、本発明がそれらに限定されるとはみなされないことが理解されるべきである。

【実施例】

【0187】

実施例1 - プランジャ力

図26の切替可能なフィルムコーティングプランジャの実施形態と同様の3つの切替可能プランジャサンプル(サンプルA(500)、B(502)およびC(504))に対して、プランジャ力試験を行った。サンプルは、3.45mm径の球形インサートを使用した。所望の結果は、15N未満、好ましくは10N未満、さらにより好ましくは5N以下のグライド力であった。サンプルを、たとえば、図4Aに示すように、かつ本明細書に記載したように、3層コーティングセットの一部としてTMDSO前駆体から作製されたpH保護コーティングを含むプランジャ接触面を有するシリンジ内で試験した。ブチルゴムからサンプルプランジャスリーブを作成し、および厚さ25ミクロンのCHEMFILM(登録商標)DF1100PTFEからフィルムを作製した。シリンジバレルは、直径が6.35mmであった。

【0188】

図28のグラフに示すように、3つのサンプルのブレークルース力は、約3.5N~5.5Nであった。グライド力は、各サンプルに対して比較的一定でありかつ一貫しており、約2.5N~約5Nであった。したがって、試験は、所望のプランジャ力の達成および各サンプルのカプロファイルにおける一貫性の点で成功であるとみなされる(すなわち、所与のサンプルに対して、グライド力に急激な変化がない)。

【0189】

実施例2 - CCI

CCI試験方法(真空崩壊試験)については上述している。この試験を使用し、かつ図29のグラフを参照すると、すべて6.35mm径のシリンジ内にある3組のプランジャ(セットA、BおよびC)を使用した。セットA510は、インサートがまったくなく、したがってプランジャ保管封止部とシリンジバレルとの間で全く圧縮のない、プランジャを含んでいた。セットB512は、3.45mm径の球形インサートを備えるプランジャを含み、それにより、それらそれぞれの保管封止部においてプランジャ径に、わずかに3%未満の圧縮がもたらされた。セットC514は、3.58mmの球形インサートを備えるプランジャを含み、それにより、それらそれぞれの保管封止部においてプランジャ径の約4.8%の圧縮がもたらされた。プレフィルドシリンジに対して適切なCCIを維持するために、約20Pa以下の圧力低下は許容可能である。

【0190】

図29のグラフは、真空崩壊試験を行ったプランジャセットA、BおよびCの圧力低下を示す。セットA510は、20Paを十分に上回る圧力低下を示したが、セットB512およびセットC512は、約20Pa以下、圧力が低下し、これは、良い結果である。この試験により、球形インサート(図3および図26のインサート42と同様)は、プランジャ12の保管封止部51に圧縮を与え、その結果、許容範囲のCCIがもたらされることが分かった。対照的に、インサートのないセットA510は、適切なCCIをもちかなかった。

【0191】

実施例3 - シリンジバレルの4つの実施形態を使用する比較的なプランジャ力

10

20

30

40

50

この実施例は、図26の切替可能なフィルムコーティングプランジャの実施形態と同様の、いくつかの切替可能プランジャサンプルのプランジャ力試験について記載する。サンプルは、3.45mm径の球形インサートを使用した。この試験の結果を図30に示す。

【0192】

4つまたは5つのプランジャサンプルに対して、以下の4つの異なるシリンジバレルの各々において試験した。すなわち、(a)内壁を有し、プランジャと内壁との間に流動性潤滑剤が配置されていない、COPシリンジバレル(力試験の結果が参照符号516で識別される、「被覆なしCOPシリンジ」)、(b)3層コーティングセットが内壁に施され、プランジャと3層コーティングセットとの間に流動性潤滑剤が配置されていない、COPシリンジバレル(力試験の結果が参照符号518で識別される、「3層シリンジ」)、(c)プランジャとバレルの内壁との間に流動性潤滑剤がまったく配置されていない、ガラスシリンジバレル(力試験の結果が参照符号520で識別される、「被覆なしガラスシリンジ」)、および(d)プランジャとバレルの内壁との間に流動性潤滑剤(PDMS)が配置されている、ガラスシリンジバレル(力試験の結果が参照符号522で識別される、「PDMSを備えるガラスシリンジ」)である。

10

【0193】

所与のシリンジに対して図30に示すブレークルース力および最大グライド力は、各シリンジを用いる5つのプランジャサンプルのうち4つのプランジャサンプルの試験結果の平均を表す。平均ブレークルース力は以下の通りであった。すなわち、(a)被覆なしCOPシリンジ516では、6~7N、(b)3層シリンジ518では、5Nをわずかに上回る、(c)被覆なしガラスシリンジ520では、7~8N、および(d)PDMS522を備えるガラスシリンジでは、11~12Nである。平均最大グライド力は以下の通りであった。すなわち、(a)被覆なしCOPシリンジ516では、4Nをわずかに下回る、(b)3層シリンジ518では、4N、(c)被覆なしガラスシリンジ520では、6~7N、および(d)PDMS522を備えるガラスシリンジでは、10~11Nである。

20

【0194】

特に、3層シリンジ518の累積的な力の結果は、他のシリンジとは異なり、ブレークルース力および最大グライド力の両方の平均が約5N以下である(これは、好ましいプランジャ力である)という点で、最適であった。さらに、3層シリンジ518のブレークルース力と最大グライド力との差は、わずかに約1Nであり、これは、被覆なしCOPシリンジ516のブレークルース力と最大グライド力との間の約2.5Nの差を著しく下回る。したがって、本発明によるプランジャを備える3層シリンジは、3層シリンジ自体に関する利点(たとえば、pH保護、厳しいシリンジ公差、バリア特性)とともに使用時にCCIおよび所望のプランジャ力の両方を与える、流動性潤滑剤のない(または実質的に流動性潤滑剤のない)プランジャシステムを提供する。

30

【0195】

本発明について、詳細にかつその具体的な例を参照して記載したが、当業者には、その趣旨および範囲から逸脱せずに、さまざまな変形および変更を行うことができることが明らかとなる。

40

【 図 1 】

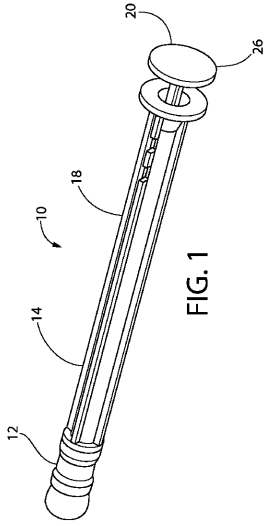


FIG. 1

【 図 2 】

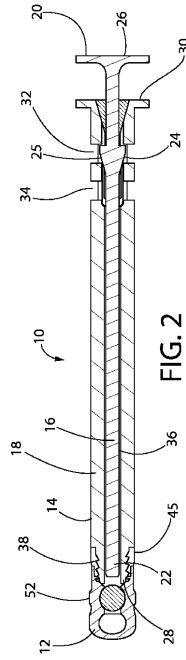


FIG. 2

【 図 3 】

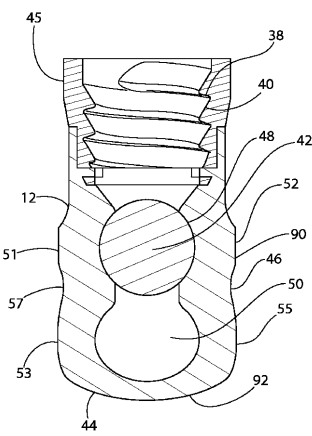


FIG. 3

【 図 4 】

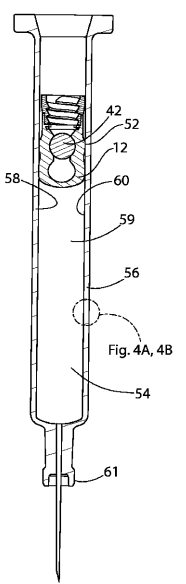


FIG. 4

【 4 A 】

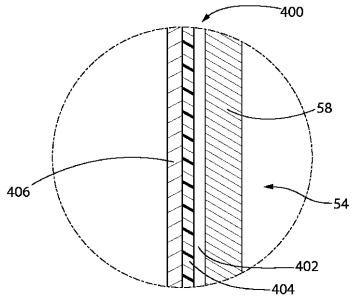


FIG. 4A

【 4 B 】

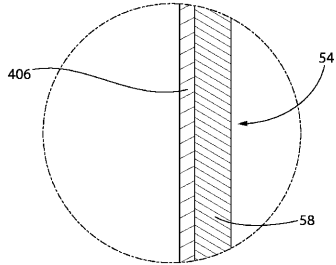


FIG. 4B

【 5 】

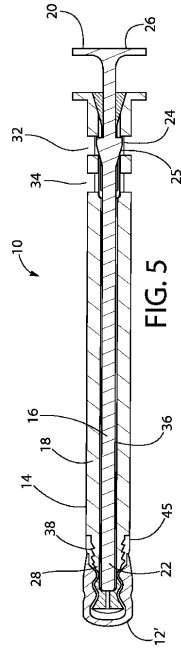


FIG. 5

【 6 】

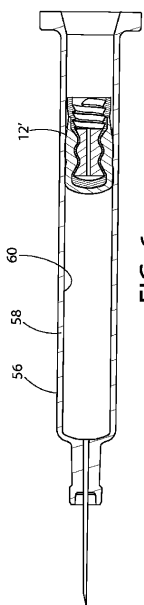


FIG. 6

【 7 】

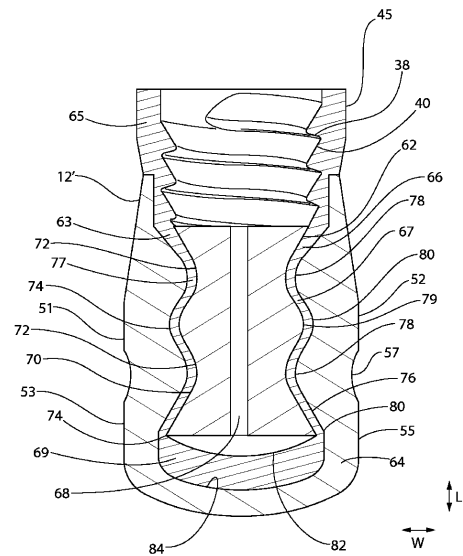


FIG. 7

【 図 8 】

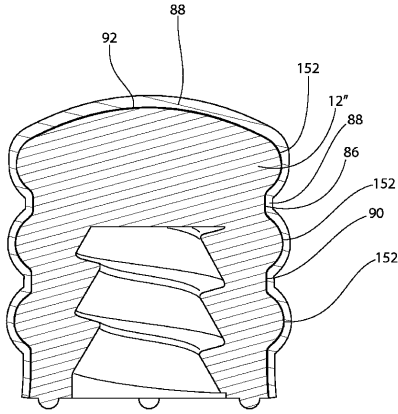


FIG. 8

【 図 9 】

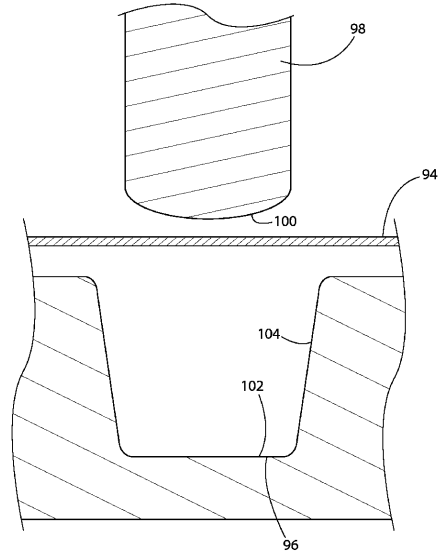


FIG. 9

【 図 10 】

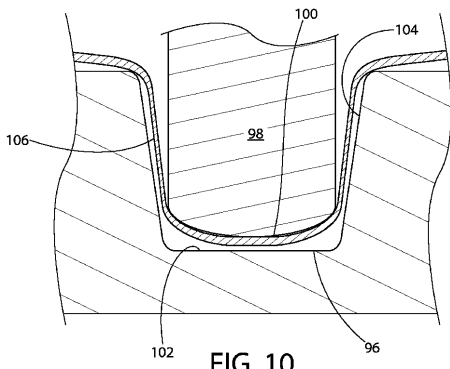


FIG. 10

【 図 11 】

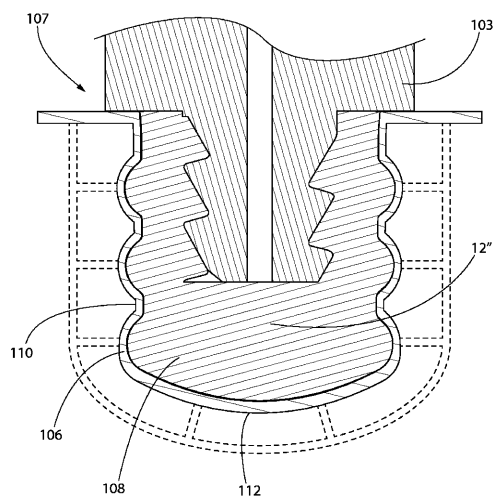


FIG. 11

【 1 2 】

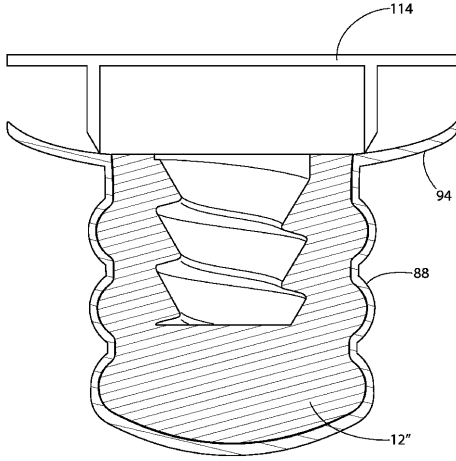


FIG. 12

【 1 3 】

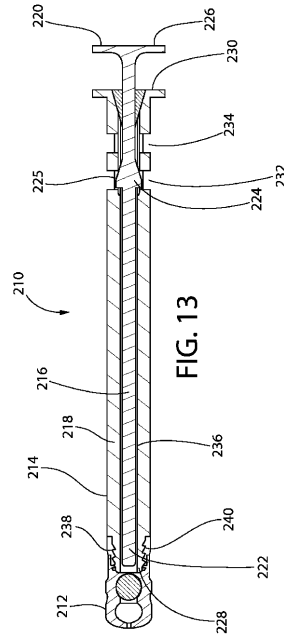


FIG. 13

【 1 4 】

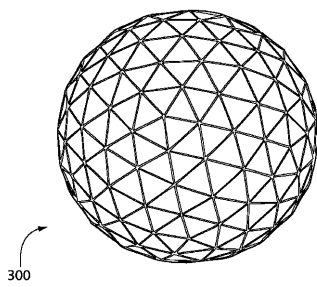


FIG. 14

【 1 5 】

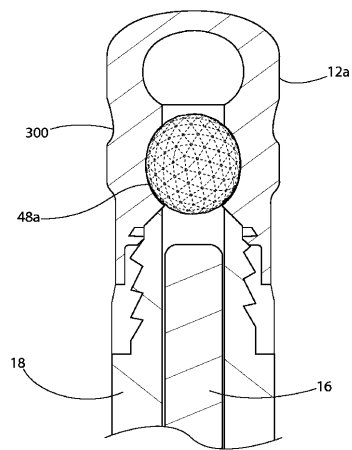


FIG. 15

【 図 16 】

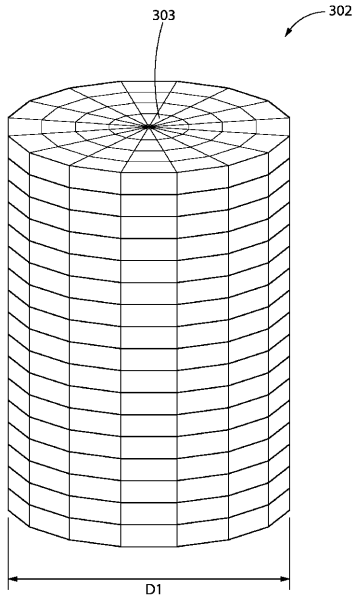


FIG. 16

【 図 16 A 】

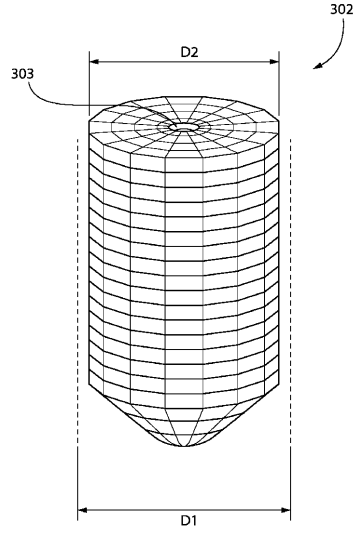


FIG. 16A

【 図 17 】

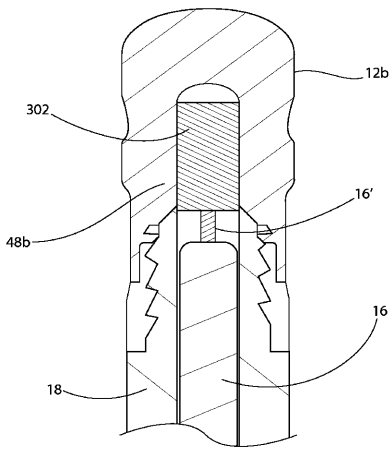


FIG. 17

【 図 18 】

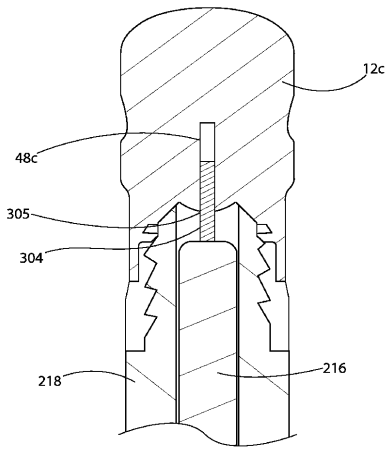


FIG. 18

【 図 1 9 】

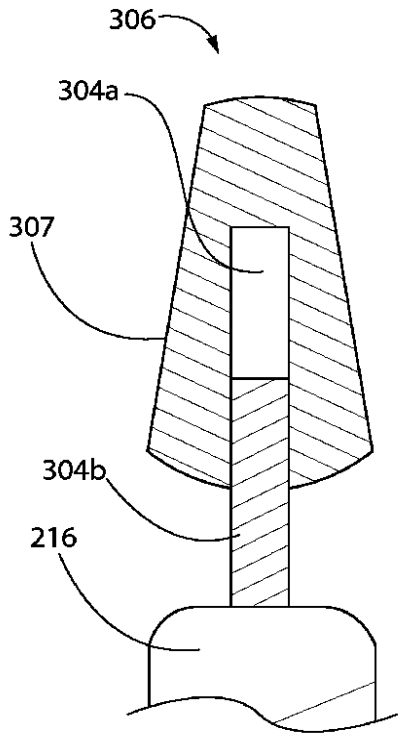


FIG. 19

【 図 2 0 】

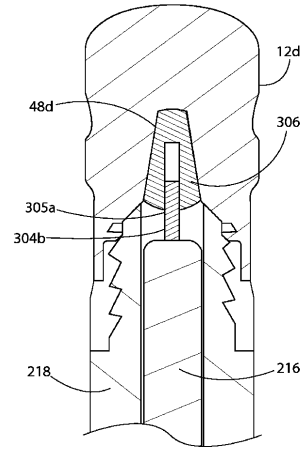


FIG. 20

【 図 2 1 】

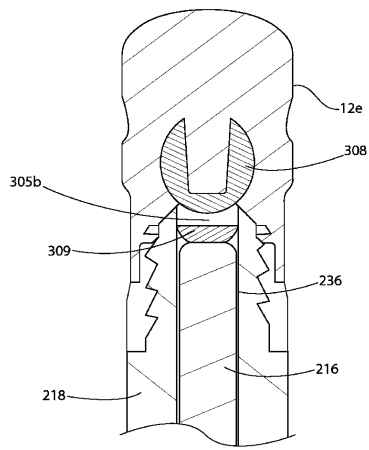


FIG. 21

【 図 2 2 】

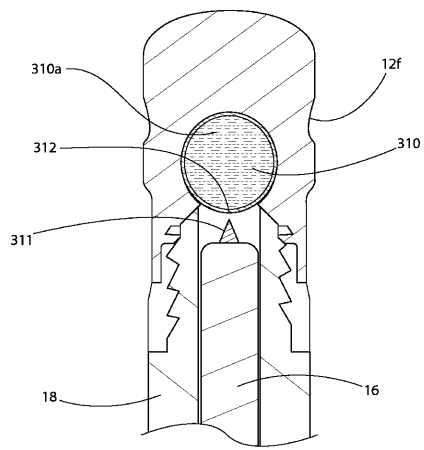


FIG. 22

【 図 2 3 】

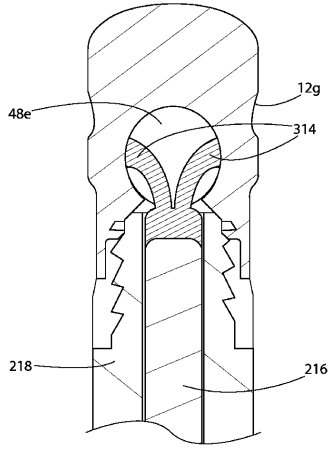


FIG. 23

【 図 2 3 A 】

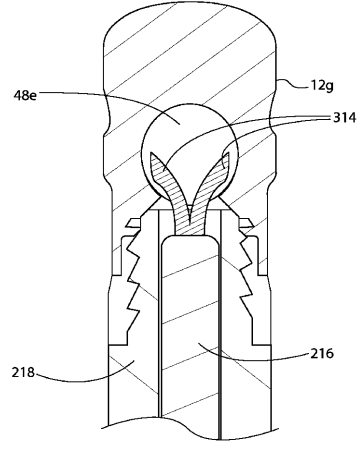


FIG. 23A

【 図 2 4 】

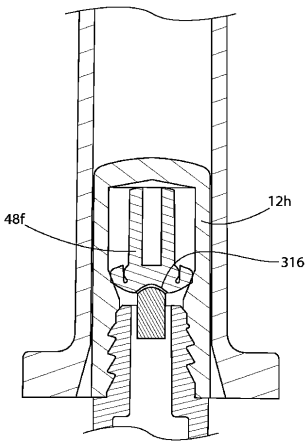


FIG. 24

【 図 2 5 】

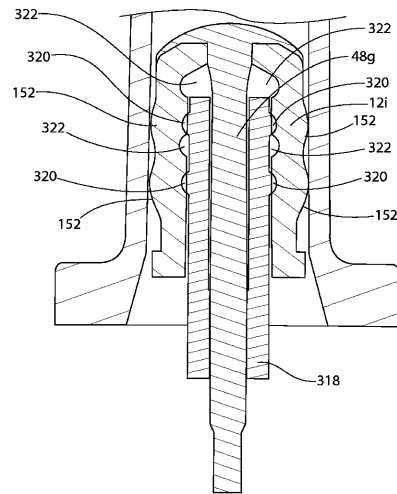


FIG. 25

【 26 】

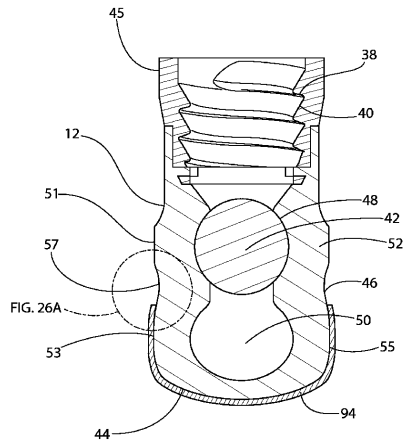


FIG. 26

【 26 A 】

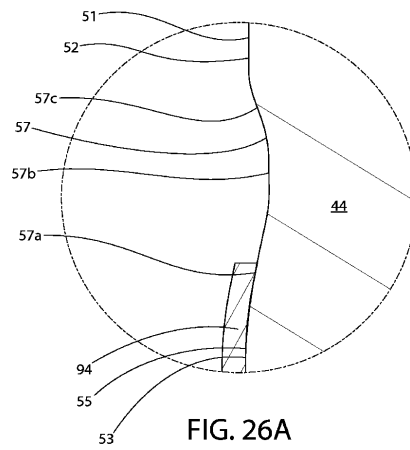


FIG. 26A

【 27 】

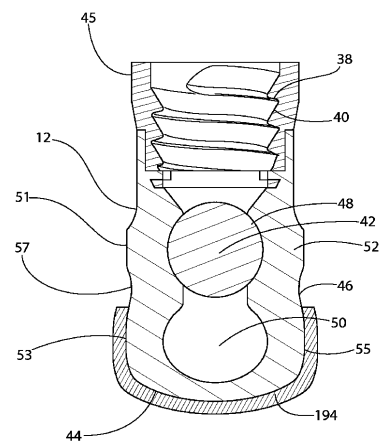
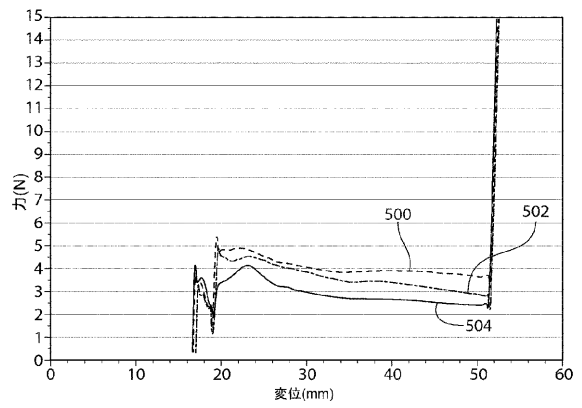


FIG. 27

【 28 】



28

【図 29】

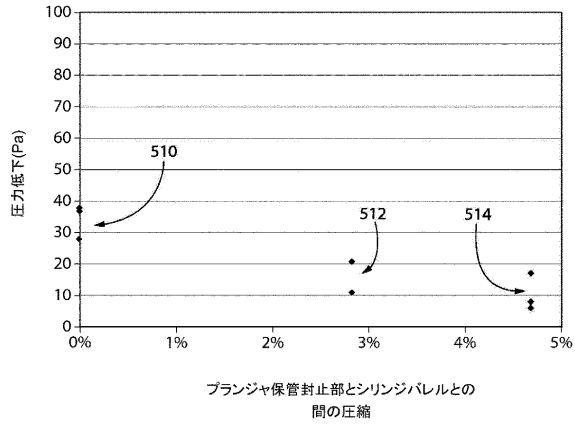


図 29

【図 30】

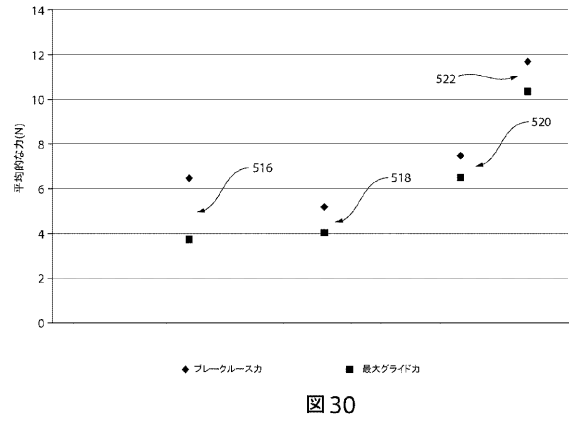


図 30

【図 31】

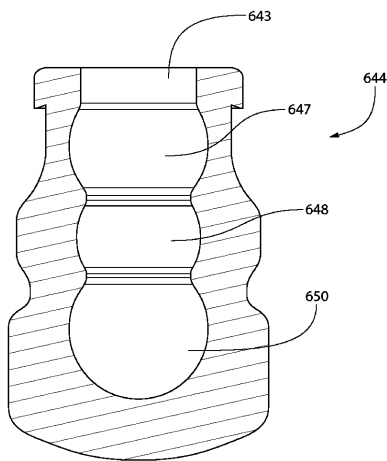


FIG. 31

【図 32】

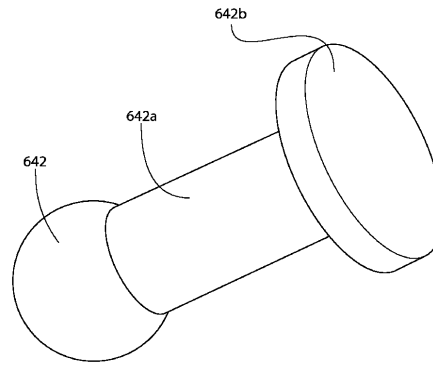


FIG. 32

【 3 3 】

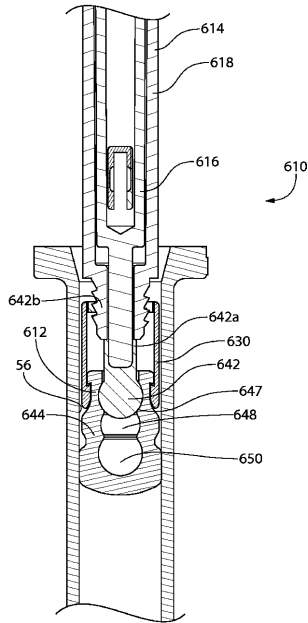


FIG. 33

【 3 4 】

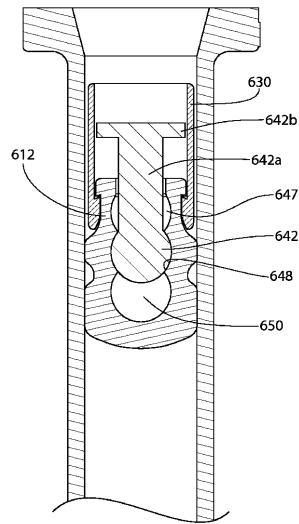


FIG. 34

【 3 5 】

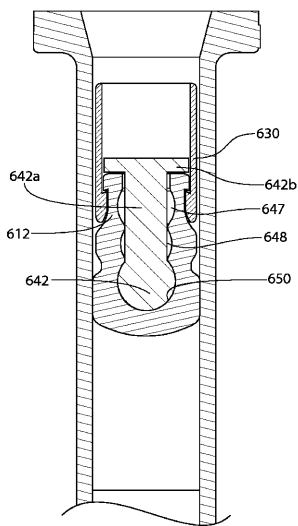


FIG. 35

【 3 6 】

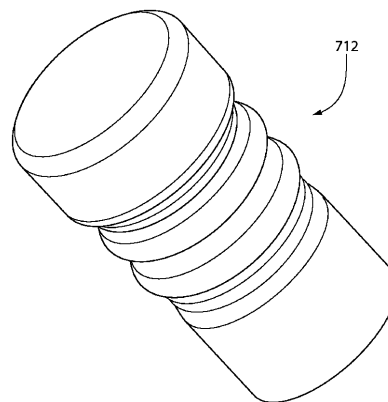


FIG. 36

【 3 6 A 】

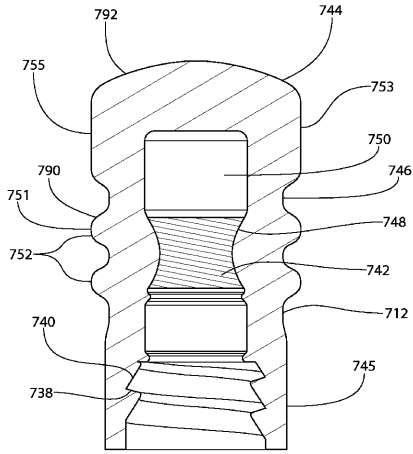


FIG. 36A

【 3 7 】

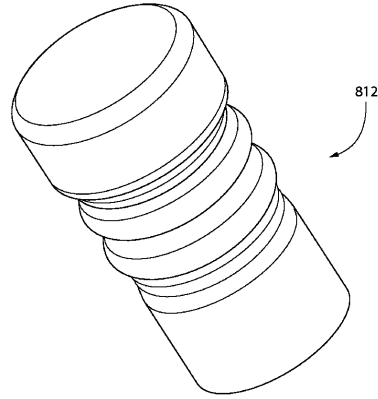


FIG. 37

【 3 7 A 】

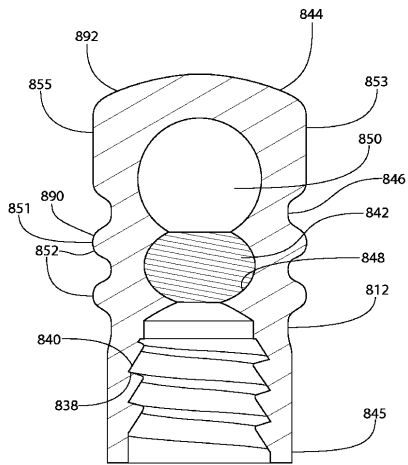


FIG. 37A

【 3 8 】

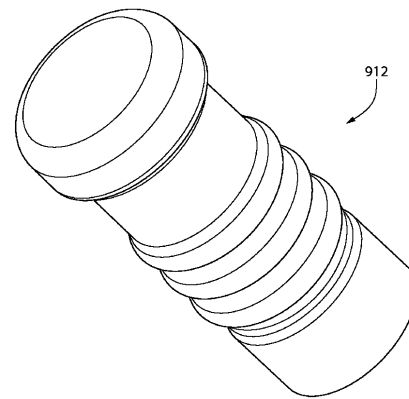


FIG. 38

【 3 8 A 】

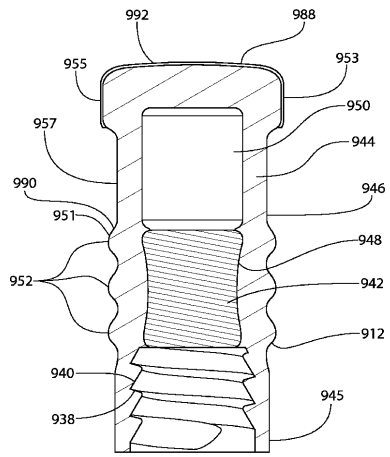


FIG. 38A

【 3 9 】

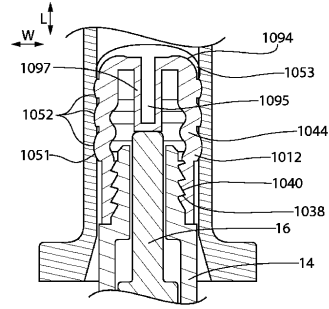


FIG. 39

【 3 9 A 】

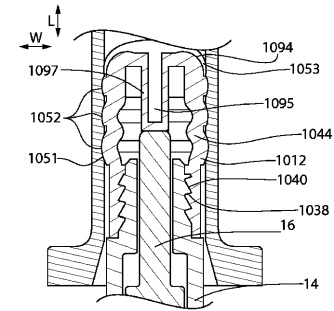


FIG. 39A

フロントページの続き

- (72)発明者 バーナード・ソル
フランス国エフ9 4 7 0 0メゾン - アルフォール、リュ・カルノ5 1
- (72)発明者 ロバート・ジェイ・パンボーン
アメリカ合衆国4 9 4 7 0 ミシガン州ハーバー・スプリングス、ノース・レイクショア・ドライブ
2 2 1 5
- (72)発明者 ロバート・エス・エイブラムス
アメリカ合衆国1 2 2 0 3 ニューヨーク州オールバニー、マリアン・アベニュー2 1
- (72)発明者 ジョセフ・ダブリュー・ロジャース
アメリカ合衆国1 9 4 4 4 ペンシルベニア州ラファイエット・ヒル、ホワイト・パイン・コート3
1
- (72)発明者 ピーター・ジェイ・サゴナ
アメリカ合衆国1 9 4 6 5 ペンシルベニア州ポッツタウン、リッジビュー・ドライブ1 6 1
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・ミムズ
アメリカ合衆国3 6 8 3 0 アラバマ州オーバーン、グレンデール・サークル1 6 7 1

審査官 田中 玲子

- (56)参考文献 特開平0 6 - 3 2 7 7 7 0 (J P , A)
特開2 0 0 1 - 0 2 5 5 0 6 (J P , A)
特開平0 8 - 1 8 2 7 6 0 (J P , A)
特表2 0 0 5 - 5 1 1 1 5 8 (J P , A)
国際公開第2 0 1 4 / 0 8 5 3 4 8 (WO , A 2)
特表2 0 1 0 - 5 0 3 4 9 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 M 5 / 3 1 5

A 6 1 M 5 / 2 4