

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6635919号  
(P6635919)

(45) 発行日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 M 5/315 (2006.01)	A 6 1 M 5/315 5 0 0
A 6 1 M 5/20 (2006.01)	A 6 1 M 5/315 5 1 0
A 6 1 M 5/24 (2006.01)	A 6 1 M 5/20 5 1 0
	A 6 1 M 5/24

請求項の数 8 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2016-526622 (P2016-526622)	(73) 特許権者	504456798
(86) (22) 出願日	平成26年7月17日 (2014.7.17)		サノファイ
(65) 公表番号	特表2016-526994 (P2016-526994A)		SANOFI
(43) 公表日	平成28年9月8日 (2016.9.8)		フランス国、エフ-75008・パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/065333		ユ・ラ・ボエティ・54
(87) 国際公開番号	W02015/007814		54 rue La Boe▼tie,
(87) 国際公開日	平成27年1月22日 (2015.1.22)		F-75008 Paris, Franc
審査請求日	平成29年6月30日 (2017.6.30)		e
(31) 優先権主張番号	13176858.2	(74) 代理人	100127926
(32) 優先日	平成25年7月17日 (2013.7.17)		弁理士 結田 純次
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医療デバイス用のプライミング構成 (priming configuration) およびプライミング構成を含む薬物送達デバイス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

医療デバイスを動作させるために設けられた可動の機能部材(1)と、  
該機能部材(1)に動作可能に連結された可動要素(5)とを含む、医療デバイス用の  
プライミング構成であって、

可動要素(5)は、医療デバイスの使用者によって機能部材(1)に対して所定の方向  
(10)に可動であるように配置され、所定の方向(10)への可動要素(5)の動きは  
、機能部材(1)をさらなる方向(11)に前進させ、それによって使用前に医療デバイ  
スのプライミングを提供し、

該医療デバイスは、薬物送達デバイスであり、

該プライミング構成は、薬物送達デバイスをプライミングするピストンロッド装置であ  
り、

可動の機能部材(1)はピストンロッド(1)であり、

該ピストンロッド(1)は、薬物送達デバイス内に薬物を収容する容器(3)の栓(2)  
)を駆動するように設けられ、

所定の方向(10)は、さらなる方向(11)を横断し、

さらなる方向(11)は、ピストンロッド(1)から栓(2)に向かい、

可動要素(5)は、該可動要素(5)の傾斜表面(8)によってピストンロッド(1)  
に動作可能に連結され、傾斜表面(8)は、さらなる方向(11)に対して傾斜しており  
、ピストンロッド(1)に接触し、

可動要素(5)は、ピストンロッド(1)から取り外されるように設けられる、ことを特徴とする前記プライミング構成。

【請求項2】

プライミングは、容器(3)に対する栓(2)の静摩擦に打ち勝つために可動要素(5)によって生成される栓(2)のわずかな動きを含む、請求項1に記載のプライミング構成。

【請求項3】

栓(2)を動かすように設けられたばねをさらに含み、該ばねは、ピストンロッド(1)をさらなる方向(11)に前進させ、それによってプライミングを提供する、請求項1または2に記載のプライミング構成。

10

【請求項4】

ピストンロッド(1)内に開口部(6)をさらに含み、可動要素(5)は、開口部(6)内へ延び、開口部(6)内でピストンロッド(1)に係合される、請求項1～3のいずれか1項に記載のプライミング構成。

【請求項5】

可動要素(5)の把持部(7)をさらに含み、該把持部(7)は、可動要素(5)を所定の方向(10)に動かすように設けられ、所定の方向は、ピストンロッド(1)から離れる方向である、請求項1～4のいずれか1項に記載のプライミング構成。

【請求項6】

20

請求項1～5のいずれか1項に記載のプライミング構成を含む薬物送達デバイス。

【請求項7】

薬物送達デバイスは注射デバイスである、請求項6に記載の薬物送達デバイス。

【請求項8】

薬物送達デバイスはペン型デバイスである、請求項6または7に記載の薬物送達デバイス。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

薬物送達デバイス、特にペン型注射デバイスは、容器から薬物の用量を放出する働きをし、薬物カートリッジの一部として提供することができる栓と、栓を駆動するピストンロッドとを含む。ピストンロッドは、栓に対するピストンロッドの相対的な動きを容易にする支承部を備えることができる。薬物送達デバイスは、用量を設定し、ピストンロッドを前進させて設定された用量を送達する機構を備えることができる。

30

【0002】

デバイスの組み立ての終了の際、ピストンロッドの端部と栓との間に間隙を意図的に残すことができる。この間隙は、組み立てられた部材に伴う公差と、最初に使用する前に組み立てられたデバイス内で栓に事前に負荷をかけたくないという要求との結果である。

【0003】

デバイスが初めて使用されるとき、実際に送達される用量は、設定された用量より少なくなりがちであり、その差は、ピストンロッドが栓に接触する前であるが栓がピストンロッドと同時に移動した場合に放出されるはずの体積に等しい。これにより、最初の用量は許容できる精度限界からかなり外れることがある。

40

【0004】

したがって使用者は、流体が放出され始めるまで、「エアショット」プライミング用量の放出のようなプライミング工程を実行するように指示される。プライミングとは、最初の使用のためにデバイスを準備する行為である。デバイス内のあらゆる隙間および公差の除去の他にも、プライミングは、特に製造から最初の使用までの間にデバイスがしばらく使用されなかったときに生じる部材の静止摩擦または「静摩擦」に打ち勝つために必要とされることがある。栓は、カートリッジにくっつく傾向があり、たとえば、通常栓を初め

50

て動かすには、後のショットより大きい力が必要とされる。

【0005】

舌下スプレーデバイス(sub-lingual spray device)は、時として、液体の薬剤をエアゾール化する機械式ポンプに基づく。このポンプは、計量チャンバが満杯であることを確実にするため、使用前にプライミングされる必要がある。

【0006】

定量吸入器(metered dose inhaler)は、典型的には、流体(場合によっては浮遊粒子を伴う液体、もしくは気体、または前記液体と気体の混合物)を収容することができる計量チャンバとしての特徴を有する。流体は、周囲圧力と同じ圧力であっても、異なってもよい。時として、計量チャンバが薬物送達における後の使用にとって許容できる圧力で許容できる流体または流体の混合物の許容できる質量を収容するように、定量吸入器をプライミングすることが有利である。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、医療デバイス、特にカートリッジのような容器から薬物を放出するための栓を駆動するように設けられたピストンロッドを含む薬物送達デバイスをプライミングする容易な方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

この目的は、請求項1に記載のプライミング構成および請求項14に記載の薬物送達デバイスによって実現される。さらなる実施形態および変形形態は、従属請求項から導出される。

20

【0009】

本発明によるピストンロッドは、薬物送達デバイスのピストンまたは栓を駆動することが意図される任意の部材を意味するものとし、特に親ねじとすることができる。

【0010】

本明細書で使用する用語「薬物」は、好ましくは少なくとも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、

30

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、

40

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。

【0011】

インスリン類似体は、たとえば、Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)ヒトインスリン; Lys(B3), Glu(B29)ヒトインスリン; Lys(B28), Pro(B29)ヒトインスリン; Asp(B28)ヒトインスリン; B28位に

50

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。

【0012】

インスリン誘導体は、たとえば、B29 - N - ミリストイル - des (B30) ヒトインスリン；B29 - N - パルミトイル - 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 Lys B28 Pro B29 ヒトインスリン；B28 - N - パルミトイル - Lys B28 Pro B29 ヒトインスリン；B30 - N - ミリストイル - Thr B29 Lys B30 ヒトインスリン；B30 - N - パルミトイル - Thr B29 Lys B30 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) ヒトインスリン；B29 - N - ( - カルボキシヘプタデカノイル) - des (B30) ヒトインスリン、および B29 - N - ( - カルボキシヘプタデカノイル) ヒトインスリンである。

10

【0013】

エキセジン - 4 は、たとえば、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 - NH<sub>2</sub> 配列のペプチドであるエキセジン - 4 (1 - 39) を意味する。

20

【0014】

エキセジン - 4 誘導体は、たとえば、以下のリストの化合物：

H - (Lys)<sub>4</sub> - desPro<sub>36</sub>, desPro<sub>37</sub>エキセジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>、

H - (Lys)<sub>5</sub> - desPro<sub>36</sub>, desPro<sub>37</sub>エキセジン - 4 (1 - 39) - NH<sub>2</sub>、

desPro<sub>36</sub>エキセジン - 4 (1 - 39)、

30

desPro<sub>36</sub>[Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>, Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>, IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - (1 - 39) )、

desPro<sub>36</sub>[Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)

、  
desPro<sub>36</sub>[Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>, Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

40

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)；または

desPro<sub>36</sub>[Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>, Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)、

desPro<sub>36</sub>[Met(O)<sub>14</sub>, IsoAsp<sub>28</sub>]エキセジン - (1 - 39) )、

desPro<sub>36</sub>[Trp(O<sub>2</sub>)<sub>25</sub>, Asp<sub>28</sub>]エキセジン - 4 (1 - 39)

50

desPro36 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Iso Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 )、

desPro36 [ Met ( O ) 1 4 , Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 )、

desPro36 [ Met ( O ) 1 4 , Trp ( O 2 ) 2 5 , Iso Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 )、

(ここで、基 - Lys 6 - NH<sub>2</sub>が、エキセンジン - 4 誘導体の C - 末端に結合しているもよい) ;

【 0 0 1 5 】

または、以下の配列のエキセンジン - 4 誘導体 :

desPro36 エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - Lys 6 - NH<sub>2</sub> ( AVE 0 0 1 0 )、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>、

desAsp28Pro36 , Pro37 , Pro38 エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 , Pro38 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - Asn - ( Glu ) 5 desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - Asn - ( Glu ) 5 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>、

H - desAsp28Pro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - Asn - ( Glu ) 5 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - Asn - ( Glu ) 5 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Trp ( O 2 ) 2 5 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 [ Met ( O ) 1 4 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - Lys 6 - NH<sub>2</sub>、

desMet ( O ) 1 4 , Asp 2 8 Pro36 , Pro37 , Pro38 エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - ( Lys ) 6 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Met ( O ) 1 4 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub>、

H - Asn - ( Glu ) 5 - desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Met ( O ) 1 4 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - NH<sub>2</sub> ;

desPro36 , Pro37 , Pro38 [ Met ( O ) 1 4 , Asp 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( Lys ) 6 - NH<sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

H - ( L y s ) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( L y s ) 6 - N H 2 、

H - A s n - ( G l u ) 5 d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( L y s ) 6 - N H 2 、

H - L y s 6 - d e s P r o 3 6 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - L y s 6 - N H 2 、

H - d e s A s p 2 8 , P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - N H 2 、

H - ( L y s ) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - N H 2 、

H - A s n - ( G l u ) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - N H 2 、

d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( L y s ) 6 - N H 2 、

H - ( L y s ) 6 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( S 1 - 3 9 ) - ( L y s ) 6 - N H 2 、

H - A s n - ( G l u ) 5 - d e s P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 [ M e t ( O ) 1 4 , T r p ( O 2 ) 2 5 , A s p 2 8 ] エキセンジン - 4 ( 1 - 3 9 ) - ( L y s ) 6 - N H 2 ;

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

から選択される。

#### 【 0 0 1 6 】

ホルモンは、たとえば、ゴナドトロピン(フォリトロピン、ルトロピン、コリオンゴナドトロピン、メノトロピン)、ソマトロピン(ソマトロピン)、デスマプレシン、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、ブセレリン、ナファレリン、ゴセレリンなどの、R o t e L i s t e、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。

#### 【 0 0 1 7 】

多糖類としては、たとえば、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、たとえば、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。

#### 【 0 0 1 8 】

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。

#### 【 0 0 1 9 】

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

10

20

30

40

50

び機能に基づいて異なるカテゴリー（たとえば、可変すなわちV、および定常すなわちC）に分類される。これらは、2つのシートが、保存されたシステインと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。

#### 【0020】

、 、 、 および $\mu$ 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。

#### 【0021】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なり、 $\gamma$  および $\delta$  は約450個のアミノ酸を含み、 $\alpha$  は約500個のアミノ酸を含み、 $\mu$  および $\epsilon$  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( $C_H$ )と可変領域( $V_H$ )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、異なるアイソタイプの抗体では異なる。重鎖 $\gamma$ 、 $\delta$ 、および $\epsilon$ 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 $\mu$ および $\epsilon$ 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。

#### 【0022】

哺乳類では、 $\kappa$  および $\lambda$  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( $C_L$ )および1つの可変ドメイン( $V_L$ )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 $\kappa$  または $\lambda$  の1つのタイプのみが存在する。

#### 【0023】

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( $V_L$ )について3つおよび重鎖( $V_H$ )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。

#### 【0024】

「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')<sub>2</sub>フラグメントが得られる。F(ab')<sub>2</sub>は、抗原結合に対して二価である。F(ab')<sub>2</sub>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。

#### 【0025】

薬学的に許容される塩は、たとえば、酸付加塩および塩基性塩である。酸付加塩としては、たとえば、HClまたはHBr塩がある。塩基性塩は、たとえば、アルカリまたはアルカリ土類、たとえば、Na<sup>+</sup>、またはK<sup>+</sup>、またはCa<sup>2+</sup>から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオンN<sup>+</sup>(R1)(R2)(R3)(R4)(式中、R1~R4

10

20

30

40

50

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。

【0026】

薬学的に許容される溶媒和物は、たとえば、水和物である。

10

【0027】

プライミング構成は、デバイスを動作させるために設けられた可動の機能部材(functional part)と、機能部材に動作可能に連結された可動要素またはエクササイザ(exerciser)とを含む。可動要素は、医療デバイスの使用者によって機能部材に対して所定の方向に可動であるように配置され、所定の方向への可動要素の動きは、機能部材をさらなる方向に前進させ、それによって使用前に医療デバイスのプライミングを提供する。

【0028】

プライミングは、デバイスを使用準備のできた状態にする任意の動作とすることができる。特にプライミングは、デバイスの部材間のあらゆる隙間または公差の除去を含むことができ、たとえばデバイスの構成要素に適切な圧縮または張力をかけるように適用することができる。プライミングはまた、特に製造から最初の使用までの間にデバイスが相当な期間にわたって使用されていないときに引き起こされる静摩擦に打ち勝つための機械部材の動きを含むことができる。プライミングはまた、薬物容器および/または針からの空気などの気体の除去を含むことができる。プライミングはまた、デバイスからの薬物の放出を含むことができる。

20

【0029】

プライミング構成は、たとえば薬物送達デバイスまたは舌下スプレーデバイスまたは定量吸入器を含む様々な医療デバイスで使用することができる。薬物送達デバイスのプライミング構成は特に、可動要素またはエクササイザを含み、それにより1つの容易な動作工程で薬物送達デバイスを最初の使用のために完全かつ確実にプライミングすることを可能にする。可動要素は、あらゆる製造公差を取り除くための栓に向かう方向へのピストンロッドのわずかな動きを生成する働きをする。代替または追加として、可動要素は、長期間の収納による静摩擦に打ち勝つための栓のわずかな動きを生成することができる。代替または追加として、可動要素は、計量チャンパ内の流体もしくは流体の混合物の質量を変化させ、または計量チャンパ内の圧力を変化させることができる。可動要素は特に、プライミング工程後にデバイスから取り外される着脱要素とすることができる。特に、プライミング構成は、薬物送達デバイスをプライミングするピストンロッド装置(piston rod arrangement)とすることができ、可動の機能部材は、ピストンロッドとすることができる。

30

40

【0030】

プライミング構成は特に、ばねを使用して栓を動かす薬物送達デバイスで有利である。そうでない場合、ばねは、使用者が最小用量だけを設定するときでも、最初の静摩擦力に打ち勝つのに十分な力またはトルクを提供しなければならない。したがって、ばねは、静摩擦に打ち勝つ必要のない場合に必要になるはずのものより大きい力および/またはトルクを提供しなければならない。したがって、1つまたはそれ以上の構成要素が、より大きい力および/またはトルクにさらされることがあり、そのため撓み、降伏、クリープ、または疲労による故障を回避するための材料および/または構成要素設計を必要とすることがある。この結果、デバイスのサイズおよび質量がより大きくなり、デバイスのコストを増大させる。さらに、使用者は、用量を選択するときにより大きいトルクを印加しなけれ

50

ばならない。ばね駆動式の薬物送達デバイスでは、プライミング構成により、より弱く小さい駆動ばねの適用を可能にする。

【0031】

一態様では、本発明は、ピストンロッドと、ピストンロッドによって駆動されるように設けられた栓と、ピストンロッドに係合された可動要素とを含む薬物送達デバイス用のプライミング構成に関する。可動要素は、薬物送達デバイスの使用者によってピストンロッドに対して所定の方向に可動であるように配置される。所定の方向への可動要素の動きは、ピストンロッドをさらなる方向に前進させる。所定の方向は特に、さらなる方向を横断することができ、さらなる方向は特に、ピストンロッドから栓の方に向けることができる。ピストンロッドの前進は、デバイスの通常の使用に属しておらず、用量を選択または送達することを意図するものではなく、使用前に薬物送達デバイスのプライミングを提供するだけである。

10

【0032】

プライミング構成の一実施形態では、可動要素は、可動要素の傾斜表面でピストンロッドに接触することによって、ピストンロッドに係合される。傾斜表面は、さらなる方向に対して傾斜しており、ピストンロッドに接触する。これには、ピストンロッドと可動要素との間の接触表面の配置が可動要素の動きによってピストンロッドを前進させるのに十分であるため、構造が容易であるという利点がある。

【0033】

プライミング構成のさらなる実施形態は、ピストンロッド内に開口部をさらに含み、可動要素は、開口部内へ延び、開口部内でピストンロッドに係合される。これには、可動要素との動作可能な連結を、ピストンロッドの軸方向中心およびピストンロッドに沿った様々な位置に配置することができるという利点がある。

20

【0034】

プライミング構成のさらなる実施形態は、可動要素の把持部をさらに含み、把持部は、ピストンロッドから離れる所定の方向に可動要素を動かすように設けられる。これには、それによって可動要素をデバイスから取り外すことができるという利点がある。

【0035】

プライミング構成のさらなる実施形態は、可動要素のボタンをさらに含み、ボタンは、ピストンロッドに向かう所定の方向に可動要素を動かすように設けられる。これには、可動要素をデバイス上の動作ボタンとして設けることができるという利点がある。

30

【0036】

可動要素は、ピストンロッドから取り外されるように、特に薬物送達デバイスから完全に取り外されるように設けることができる。これには、一度だけ使用される可動要素がデバイスのさらなる使用に干渉することがなく、プライミング工程がすでに実行されたかどうかをデバイスの外観から見ることもできるという利点がある。

【0037】

プライミング構成のさらなる実施形態では、機能部材は、機械式ポンプと連通する。

【0038】

プライミング構成のさらなる実施形態では、機能部材は、計量チャンバと連通する。

40

【0039】

別の態様では、本発明は、そのようなプライミング構成を含む薬物送達デバイスに関する。薬物送達デバイスは特に、注射デバイスおよび/またはペン型デバイスとすることができる。プライミング構成は特に、デバイスの容易な製造およびあらゆる製造公差を除去するための容易なプライミングを可能にするため、薬物送達デバイスに適している。

【0040】

以下は、添付の図面に関連するプライミング構成の実施形態の詳細な説明である。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】プライミング構成の一実施形態の横断面図である。

50

【図2】プライミング構成のさらなる実施形態の横断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0042】

図1は、プライミング構成の一実施形態の横断面図であり、可動要素またはエクササイザが「プルタブ」として実施される。ピストンロッド1は、栓2にすでに接触することができ、またはピストンロッド1は代わりに、図1の例に示すように、栓2から非常に小さい距離をあけて配置することができる。栓2は、薬物を収容するカートリッジ3内に設けることができる。カートリッジ3は、薬物送達デバイスの本体4またはハウジング内へ挿入することができる。カートリッジ3の代わりに、任意の薬物容器またはレセプタクルを設けることができ、栓2は、その容器内で薬物を放出するのに適した位置に配置することができる。ピストンロッド1と栓2との間の小さい間隙12は、組み立て公差などによる隙間とすることができる。この間隙12は、プライミング工程によって除去されることになり、カートリッジ3または容器の内側側壁内で生じ得る栓2の静摩擦に打ち勝つことになる。可動要素5は、ピストンロッド1に係合され、タブまたは把持部7のようなある種の動作要素を備える。タブまたは把持部7は、使用者がピストンロッド1から離れる所定の方向10に可動要素5を引っ張ることができるように、特に本体4の表面もしくはその付近に、または本体4から延びるように配置することができる。タブまたは把持部7を引っ張る行為により、ピストンロッド1をさらなる方向11に動かして栓2に接触させ、したがって製造公差による隙間を除去する。ピストンロッド1の動きを継続することで、カートリッジ3または容器に対する栓2のわずかな動きによって、栓2の静摩擦を低減させることができる。ピストンロッド1の動きを継続することで、薬物容器3および/または針(図示せず)から一部またはすべての気体を放出することができる。ピストンロッド1の動きを継続することで、薬物送達デバイスから一部の薬物を放出することができる。

【0043】

可動要素5の動きをピストンロッド1の動きへ伝達することは、可動要素5の傾斜表面8がピストンロッド1に係合することによって行うことができる。図1による実施形態では、可動要素5は、ピストンロッド1の開口部6内へ延び、傾斜表面8は、開口部6内でピストンロッド1に接触する。傾斜表面8は、可動要素5のうち開口部6内へ延びる部分を広くすることによって形成することができる。可動要素5が所定の方向10に引っ張られるとき、傾斜表面8は、開口部6の内側リム上を摺動し、栓2に向かうさらなる方向11にピストンロッド1を押し。この場合、所定の方向10は本質的に、さらなる方向11を横断する。可動要素5は、プライミング後にデバイス内に残されることを意図することができ、この場合、本体4またはデバイスの別の構成要素から作成された特徴として形成することができる。可動要素5は代わりに、プライミング工程の途中でデバイスから完全に取り外されることを意図することができる。

【0044】

図2は、プライミング構成のさらなる実施形態の横断面図であり、可動要素またはエクササイザがボタンとして実施される。図1による実施形態の要素に類似している図2による実施形態の要素は、同じ参照番号で示す。ボタン9を含む可動要素5は、デバイスの別個の構成要素として形成することができ、または本体4もしくは別の構成要素から作成された特徴とすることができる。デバイスをプライミングするために、使用者は、ボタン9を押下して、この実施形態ではピストンロッド1に向かう所定の方向10に可動要素5を押し。ボタン9を押下する行為により、ピストンロッド1をさらなる方向11に動かして栓2に接触させ、栓2もまた、カートリッジ3または容器に対してわずかに動かして、栓2の静摩擦を低減させることができる。ピストンロッド1の動きを継続することで、薬物容器3および/または針(図示せず)から一部またはすべての気体を放出することができる。ピストンロッド1の動きを継続することで、薬物送達デバイスから一部の薬物を放出することができる。

【0045】

可動要素5の動きをピストンロッド1の動きへ伝達することは、図1による実施形態と

10

20

30

40

50

同様の方法で、可動要素 5 の傾斜表面 8 がピストンロッド 1 に係合することによって行うことができる。図 2 による実施形態でもまた、可動要素 5 は、ピストンロッド 1 の開口部 6 内へ延び、可動要素 5 を先細りさせることによって形成することができる傾斜表面 8 は、開口部 6 内でピストンロッド 1 に接触する。可動要素 5 が所定の方向 10 に押されるとき、傾斜表面 8 は、開口部 6 の内側リム上を摺動し、栓 2 に向かうさらなる方向 11 にピストンロッド 1 を押す。この場合もまた、所定の方向 10 は本質的に、さらなる方向 11 を横断する。可動要素 5 は、ピストンロッド 1 への自由な通過を提供するために、プライミング後にデバイスから取り外されることを意図することができる。この目的のため、ボタン 9 は、これを把持して可動要素 5 を本体 4 から引き出すことができるように形成することができる。別法として、可動要素 5 は、デバイス内に留まることができるが、ピストンロッド 1 の後の機能を妨害しないように実施することができる。

10

## 【0046】

プライミング構成の他の実施形態では、機能部材は、機械式ポンプまたは計量チャンバに連通することができる。

## 【0047】

プライミング構成には特に、使用者工程の数を 1 回の押し込みまたは引っ張りに低減させ、加えて、使用者がプライミングを正確に実行することを保証するという利点がある。別の利点は、プライミングが実行されたか否かを使用者（複数可）に明らかにすることができることである。プライミング中の製剤の無駄が回避される。栓の静摩擦は実質的に低減される。記載のプライミングエクササイザは、薬物送達デバイスのあらゆる周知の設計において、特にペン型デバイスで有用である。記載のプライミングエクササイザはまた、液体の薬剤のエアゾールを提供する機械式ポンプを含む舌下スプレーデバイスで適用することができる。このポンプは、計量チャンバが満杯であることを確実にするため、使用前にプライミングされる必要がある。記載のプライミングエクササイザはまた、計量チャンバを含む定量吸入器に適用することができる。プライミング構成は、許容できる流体または流体の混合物の許容できる質量が計量チャンバ内に許容できる圧力で存在することを確実にするために使用することができる。

20

## 【符号の説明】

## 【0048】

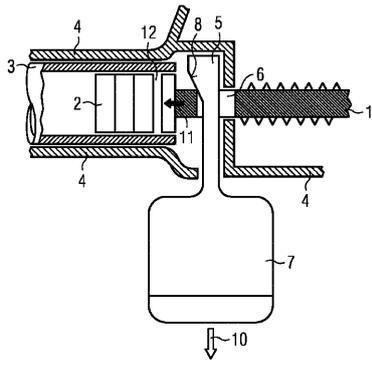
- 1 ピストンロッド
- 2 栓
- 3 カートリッジ
- 4 本体
- 5 可動要素
- 6 開口部
- 7 把持部
- 8 傾斜表面
- 9 ボタン
- 10 方向
- 11 さらなる方向
- 12 間隙

30

40

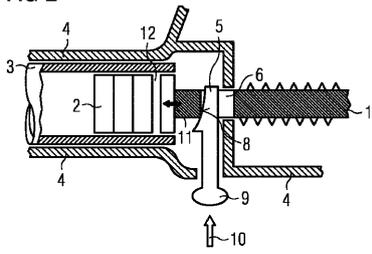
【 図 1 】

FIG 1



【 図 2 】

FIG 2



## フロントページの続き

- (72)発明者 トム・オークリー  
イギリス国ケンブリッジケンブリッジシャー シービー4 1アールユー・グリーンエンドロード  
63
- (72)発明者 マット・シューマン  
イギリス国ケンブリッジケンブリッジシャー シービー23 2エスエックス・ボーン・キャック  
ストンロード1・コックソールズ
- (72)発明者 スチュアート・ミルン  
イギリス国セントネオツケンブリッジシャー ビーイー19 5ダブリューエックス・バックデン  
・ミルロード・ジオールドフラワーミルズ・ナンバー4

審査官 今関 雅子

- (56)参考文献 特表2004-535910(JP,A)  
特表2013-506463(JP,A)  
再公表特許第2010/073452(JP,A1)  
特表平09-507416(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61M 5/00-5/52