

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-514105

(P2014-514105A)

(43) 公表日 平成26年6月19日(2014.6.19)

(51) Int.Cl. F 1 テーマコード (参考)  
**A 6 1 J 1/06 (2006.01)** A 6 1 J 1/06 F 4 C 0 4 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2014-505626 (P2014-505626)  
 (86) (22) 出願日 平成24年4月19日 (2012.4.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成25年11月12日 (2013.11.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/057160  
 (87) 国際公開番号 W02012/143442  
 (87) 国際公開日 平成24年10月26日 (2012.10.26)  
 (31) 優先権主張番号 11163404.4  
 (32) 優先日 平成23年4月21日 (2011.4.21)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 397056695  
 サノフィーアベンティス・ドイツラン  
 ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク  
 テル・ハフツング  
 ドイツ連邦共和国デー65929フラン  
 クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ  
 ユトラーセ50  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬用モジュール用の薬剤リザーバ

(57) 【要約】

薬用モジュール用のリザーバアセンブリは、薬剤、液溜め領域(106)及び可撓性エレメント(108)を保持するための一次空洞(102)を含む。可撓性エレメントは、リザーバのための充填プロセス中に、一次空洞と液溜め領域の間で流体連通を可能にするように構成される。更に、可撓性エレメントは、充填プロセスの後、一次空洞と液溜め領域の間の流体連通を防ぐように構成される。

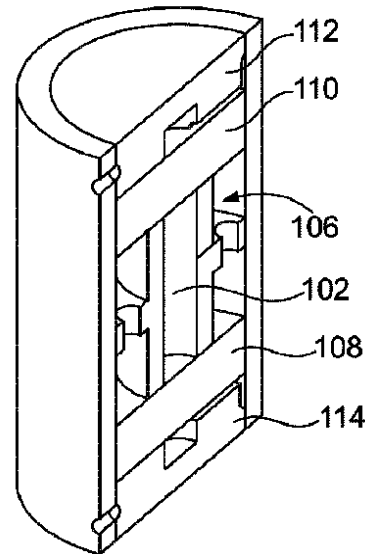


FIG. 12a

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

薬用モジュール用のリザーバアセンブリであって、リザーバは：

薬剤（104、204）を保持するための一次空洞（102、202）、ここで、一次空洞（102、202）は、薬用モジュールの中心軸に沿って位置する；液溜め領域（106、206）、ここで、液溜め領域（106、206）は、一次空洞（102、202）の周りに配置される一つ又はそれ以上の空洞を含む；

可撓性エレメント（108、207）、ここで、可撓性エレメント（108、207）は、リザーバアセンブリ（100、200）のための加圧充填プロセス中に、一次空洞（102、202）と液溜め領域（106、206）の間で流体連通を可能にするように構成され、そしてここで、可撓性エレメント（108、207）は、充填プロセス後、圧力が除かれたとき、一次空洞（102、202）と液溜め領域（106、206）の間の流体連通を防ぐように構成される；

を含んでなる、上記リザーバアセンブリ。

**【請求項 2】**

可撓性エレメント（108、207）が撓んだとき、可撓性エレメント（108、207）が、一次空洞（102、202）と液溜め領域（106、206）の間のベント経路（134、234）を少なくとも部分的に画成する、請求項 1 に記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 3】**

ベント経路（134、234）が、充填プロセス中空気が一次空洞（102、202）から液溜め領域（106、206）に流れることを可能にする、請求項 2 に記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 4】**

可撓性エレメント（108）が可撓性の一次 - 空洞栓を含む、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 5】**

可撓性エレメントがベントバルブ（207）を含む、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 6】**

一次空洞（202）とベントバルブ（207）の間に少なくとも一つのベントバルブチャンネル（209、211）を更に含んでなる、請求項 5 に記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 7】**

液溜め領域（106、206）が液溜め領域ベントチャンネル（144、244）を含む、請求項 1 ~ 6 の何れかに記載のリザーバアセンブリ。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 の何れかに記載のリザーバアセンブリであって、

一次空洞（102、202）の近位端（122、222）を封止するように構成される近位の一次空洞栓（110、210）；及び

一次空洞（102、202）の遠位端（120）を封止するように構成される遠位の一次空洞栓（108、208）、

を更に含んでなる、上記リザーバアセンブリ。

**【請求項 9】**

請求項 1 ~ 8 の何れかに記載のリザーバアセンブリであって：

近位バイパス栓（112、212）；及び

遠位バイパス栓（114、214）；及び

バイパスチャンネル（158、258）、を更に含んでなり、ここで、近位バイパス栓（112、212）及び遠位バイパス栓（114、214）は各々、バイパスチャンネル（158、258）と連通状態にあり、ここで、バイパスチャンネル（158、258）はプライミング工程を可能にするように構成される、上記リザーバアセンブリ。

10

20

30

40

50

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 の何れかに記載のリザーバアセンブリであって、ここで、薬剤 (104、204) が一次空洞 (102、202) を満たし、そしてここで、薬剤 (104、204) が液溜め領域 (106、206) を少なくとも部分的に満たす、上記リザーバアセンブリ。

## 【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 の何れかに記載のリザーバアセンブリであって、一次空洞 (102、202) がチューブ状空洞を含み、そしてここで、液溜め領域 (106、206) が一次空洞を囲んでいるリング形状のチューブ状空洞を含む、上記リザーバアセンブリ。

## 【請求項 12】

液溜め領域 (106、206) が、リザーバアセンブリの充填プロセス中、一次空洞 (102、202) から過剰の空気及び / 又は薬剤 (104、204) を集めるように構成される、請求項 1 ~ 11 の何れかに記載のリザーバアセンブリ。

## 【請求項 13】

薬用モジュール用のリザーバアセンブリを満たす方法であって：

(i) 一次空洞 (102、202)、(ii) 液溜め領域 (106、206)、及び (iii) 可撓性エレメント (108、207) を含むリザーバアセンブリ (100、200) を備える工程、ここで、可撓性エレメント (108、207) の少なくとも一部は一次空洞 (102、202) と液溜め領域 (106、206) の間のインターフェースにあり；

充填ノズル (130、230) が、一次空洞 (102、202) の上面 (122、222) に対してシールを形成する工程；

充填ノズル (130、230) が、一次空洞 (102、202) から液溜め領域 (106、206) に空気を押し出す工程、ここで、一次空洞 (102、202) から液溜め領域 (106、206) に空気を押し出すことが、可撓性エレメント (108、207) を強制的に撓ませ、それによって流路 (134、234) を一次空洞 (102、202) から液溜め領域 (106、206) に開くことを含み；

充填ノズル (130、230) が、一次空洞 (102、202) を薬剤 (104、204) で満たす工程；及び

充填ノズル (130、230) が、液溜め領域 (106、206) を薬剤 (104、204) で少なくとも部分的に満たす；の、上記方法。

## 【請求項 14】

可撓性エレメント (108、207) が、可撓性エレメント (108) 及び可撓性バルブ (207) から成るグループから選択される、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

請求項 13 又は 14 に記載の方法であって：

充填ノズル (130、230) が、一次空洞 (102、202) を薬剤 (104、206) で満たす工程及び充填ノズル (130、230) が、液溜め領域 (106、206) を少なくとも部分的に満たす工程後、一次空洞 (102、202) の上に栓 (110、210) を供する工程を更に含む、上記方法。

## 【請求項 16】

一次空洞 (102、202) の上に栓 (110、210) を供することが、少なくとも部分的な真空状態で実行される、請求項 15 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

この開示は、薬用デバイス、及び単一用量設定機構及び単一投薬インターフェースのみを有するデバイスを使用して、別々のリザーバから少なくとも二つの薬物作用物質を送達することに関する。使用者によって開始される単一送達手順によって、第二の薬物作用物質の使用者が設定不可の用量、及び第一の薬物作用物質の可変設定用量が患者に送達され

10

20

30

40

50

ることになる。薬物作用物質は、各々が独立した（単一薬物化合物の）又はプレミックスされた（共製剤化多剤薬物化合物（co-formulated multiple drug compounds））薬物作用物質を含有する、二つ又はそれ以上のリザーバ、容器又はパッケージ中で利用され得る。使用者が、第二の薬物作用物質を投薬するために、モジュールを手動で選択し又は設定する必要がない薬用モジュールが供され得る。ニードルガードの起動によって、一次薬剤の設定された用量及び二次薬剤の単一の固定された用量が注射されることを可能にするために、二次薬剤のリザーバが投薬導管と自動的に係合されることになる。具体的には、この開示は薬物送達デバイスと共に使用され得る薬用モジュール用の薬剤リザーバに関わる。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

或る病状では、一つ又はそれより以上の異なる薬剤を用いて治療することが要求される。幾つかの薬物化合物は、最適な治療用量を送達するために、互いに対して特定の関係において送達される必要がある。出願人が提案した概念は、併用療法が望ましい場合、但し、限定するものではないが、安定性、不十分な治療性能及び毒性学のような理由で、単独配合においては不可能である場合に特に便益があるものである。

#### 【0003】

例えば、幾つかの場合において、糖尿病を、持続性インスリンを用いて及びプログルカゴン遺伝子の転写産物に由来するグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）を用いて治療することは便益があるであろう。GLP-1は体内において見出され、そして腸のL細胞によって消化管ホルモンとして分泌される。GLP-1は、それ（及びその類似体）を糖尿病の有望な治療として広汎な研究対象とする幾つかの生理学的性質を有する。

#### 【0004】

二つの薬剤又は活性作用物質を同時に送達するとき、多くの潜在的問題がある。二つの活性作用物質は、調剤の長期間の寿命保存中に互いに相互作用し得る。従って、活性成分を別々に保存し、そして例えば、注射、無針注射、ポンプ又は吸入などの送達の時点でのみ、それらを組み合わせることは有利であり得る。しかしながら、二つの作用物質を組み合わせるためのプロセスは、使用者が信頼して、繰り返しそして安全に実行するために簡単でかつ便利であることが必要である。

#### 【0005】

更なる問題は、併用療法を構成している各活性薬物作用物質の量及び/又は割合が、各使用者に対して又はそれらの治療の異なる段階で変えられることが必要であり得るということである。例えば、一つ又はそれより以上の活性物質は、患者を「維持」用量に徐々に導くための用量調節期間を必要とし得る。更なる例は、一方の活性物質が調節できない固定された用量を必要とし、一方、他方が患者の症状又は体調に応じて変えられる場合であろう。この問題は、複数の活性作用物質のプレミックス製剤が、これらのプレミックス製剤が活性成分の固定された比率を有するであろうし、そして医療専門家又は使用者によってそれを変えられ得ないであろう故に、適切であり得ないことを意味する。

#### 【0006】

複数薬物化合物療法が要求される場合、追加の問題が生じる、何故なら、多くの使用者は、一つより多くの薬物送達システムを使用しなければならないこと又は要求される組合せ用量の正確な計算をしなければならないことに耐えられないからである。これは、手先が不器用であり又は計算が苦手な使用者にとって、特にその通りである。幾つかの状況において、薬物の投薬前に、デバイ及び/又は針カニューレのプライミング手順を実行することも必要である。同様に、一つの薬物化合物をバイパスし、そして単一の薬剤のみを別のリザーバから投薬することが必要であり得る。

#### 【0007】

従って、使用者が実施するのに簡単である、単一の注射又は送達工程において二つ又はそれ以上の薬剤を送達するためのデバイス及び方法を供するという強いニーズが存在する。出願人の提案した概念は、二つ又はそれより以上の活性薬物作用物質のための別々の保

10

20

30

40

50

存容器を供し、そして次いでそれらが単一送達手順中に組み合わせられ及び／又は患者に送達されるだけであることによって上述の問題を克服する。一方の薬剤の用量を設定することによって、第二の薬剤の（つまり、使用者が設定不可の）用量が自動的に固定され又は定められる。出願人の提案した概念は、一つ又は両方の薬剤の量を変えるための機会も提供する。例えば、一方の流体の量は、注射デバイスの性質を変える（例えば、使用者が変更可能な用量をダイヤルすること又はデバイスの「固定」用量を変える）ことによって変えられ得る。第二の流体の量は、二次活性作用物質の異なる容積及び／又は濃度を含有している各々別形（variant）を有する、種々の二次薬物含有パッケージを製造することによって変えられ得る。次いで、使用者又は医療専門家は、特別な治療計画に対して最も適切な二次パッケージ又は一連の若しくは一連の組合せの異なるパッケージを選択するであろう。

10

**【0008】**

出願人の提示した概念により、ニードルガードの起動の際に、二次薬剤のリザーバが一次薬剤と流体連通状態になることを自動的にもたらす薬用モジュールが供される。これによって、プライミング工程を実行した後、使用者が薬用モジュールを手動で設定し又は調節する必要性が排除される。

**【0009】**

加えて、幾つかの場合、薬用モジュール用の薬剤リザーバを正確に充填することは困難であり得る。例えば、薬剤の正確な充填、並びに製造及び組立の許容誤差を調節するための空洞中の追加の「ヘッドスペース」の量の組み込みによって製造コストが上がり得る。更に、リザーバの一次空洞に空気が混入することを防ぐことは困難であり得る。従って、リザーバの一次空洞に空気が混入することを防ぐように構成されたりリザーバアセンブリのニーズもある。

20

**【0010】**

これらの及び他の利点は、本発明の以下のより詳細な記述から明らかになるであろう。

**【発明の概要】****【発明が解決しようとする課題】****【0011】**

出願人の提案された概念によって、単一薬物送達システム内での複数の薬物化合物の複雑な組合せが可能となる。本提案された概念によって、使用者が一つの単一用量設定機構及び単一投薬インターフェースを通して複数の薬物化合物を設定しそして投薬することが可能になる。この単一用量設定器は、薬剤の単一用量が単一投薬インターフェースを通して設定されそして投薬されるとき、個々の薬物化合物の事前に定義された組合せが送達されるようにデバイスの機構を制御する。

30

**【課題を解決するための手段】****【0012】**

個々の薬剤化合物の間の治療関係を定義することによって、我々の送達デバイスは、患者／使用者がデバイスを使用する毎にいつも、正しい用量の組合せの計算及び設定をしなければならない場合、複数入力に伴う固有のリスクなしで、複数の薬物化合物デバイスから最適な治療組合せ用量を彼らが受けることを保証するのに役立つであろう。薬剤は、流れることができそして、その形を変える傾向にある力によって作用されたとき一定速度で形を変える液体又は粉末として本明細書において定義された流体であり得る。または、薬剤の一つは、別の流体薬剤を用いて運ばれ、可溶化され、さもなければ投薬される固体であり得る。

40

**【発明の効果】****【0013】**

特定の態様によれば、単一入力及びそれに伴う事前に定義された治療プロファイルによって、使用者がデバイスを使用する度に、自らの処方された用量を計算することに対する必要性が排除されること、そして単一入力によって、組合せられた化合物の著しく容易な設定及び投薬が可能になることの故に、手先が不器用な又は計算が苦手な使用者に対する

50

特別な便益のあるものである。

【0014】

好ましい実施態様において、複数用量の、使用者が選択できるデバイス内に含有されたインスリンのような主、つまり一次の薬物化合物は、二次薬剤の単一の用量を含有する、一回使用の、使用者が交換できるモジュール、及び単一の投薬インターフェースを用いて使用され得るであろう。一次デバイスに連結されるとき、二次化合物は、一次化合物の投薬の際に起動され/送達される。我々の開示は、二つの可能な薬物組合せとして、インスリン、インスリン類似体又はインスリン誘導体、及びGLP-1又はGLP-1類似体を特定の述べているものの、鎮痛剤、ホルモン、 $\alpha$ -アゴニスト又はコルチコステロイド又は上述の薬物の如何なる組合せなどの他の薬物又は薬物の組合せも、出願人の提案した概念と共に使用され得るであろう。

10

【0015】

この開示の目的に対する、用語「インスリン」はヒトインスリン又はヒトインスリン類似体若しくは誘導体を含むインスリン、インスリン類似体、インスリン誘導体、又はそれらの混合物を意味するものとする。インスリン類似体の例は、限定するものではないが、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位置におけるプロリンがAsp、Lys、Leu、Val又はAlaによって置換される、及びB29位置のLysにProによって置換されるヒトインスリン；Ala(B26)ヒトインスリン；Des(B28-B30)ヒトインスリン；Des(B27)ヒトインスリン又はDes(B30)ヒトインスリンである。インスリン誘導体の例は、限定するものではないが、B29-N-ミリストイル-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-パルミトイル-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-ミリストイルヒトインスリン；B29-N-パルミトイルヒトインスリン；B28-N-ミリストイルLysB28ProB29ヒトインスリン；B28-N-パルミトイル-LysB28ProB29ヒトインスリン；B30-N-ミリストイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン；B30-N-パルミトイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン；B29-N-(N-パルミトイル- $\gamma$ -グルタミル)-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-(N-リトコリル- $\gamma$ -グルタミル)-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-( $\gamma$ -カルボキシヘプタデカノイル)-des(B30)ヒトインスリン、及びB29-N-( $\gamma$ -カルボキシヘプタデカノイル)ヒトインスリンである。

20

30

【0016】

本明細書において用語「GLP-1」は限定するものではないが、エキセナチド(エキセンジン-4(1-39)、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-Ser-NH<sub>2</sub>)のシーケンスを有するペプチド、エキセンジン-3、リラグリチド、又はAVE0010(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-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH<sub>2</sub>)を含むGLP-1、GLP類似体、それらの混合物を意味するものとする。

40

【0017】

$\alpha$ -アゴニストの例としては、制限するものではないが、サルブタモール、レボサルブタモール、テルブタリン、ピルブテロール、プロカテロール、メタプロテレノール、フェノテロール、メシル酸ピトルテロール、サルメテロール、ホルモテロール、バムブテロール、クレンブテロール、インダカテロールがある。

50

## 【0018】

ホルモンは、例えば、ゴナドトロピン(ホリトロピン、ルトロピン、コリオンゴナドトロピン、メノトロピン)、ソマトロパイン(ソマトロピン)、デスマプレッシン、テルリプレッシン、ゴナドレリン、トリプトレリン、ロイプロレリン、ブセレリン、ナファレリン、ゴセレリンなどの脳下垂体ホルモン又は視床下部ホルモン又は規制活性ペプチド及びそれらの拮抗剤である。

## 【0019】

出願人の提示した概念の一つの実施態様において、近位端、遠位端及び外面を有する外部ハウジングを含む薬物送達デバイスに取り付け可能な薬用モジュールが供され、ここで近位端は、好ましくは、両頭針を保持しそして薬物送達デバイスに取り付けるように構成されたコネクタを保持するハブを有する。薬剤を含有する外部ハウジング内のバイパスハウジング中にリザーバがある。出願人の提示した概念の薬用モジュールアセンブリは、使用前後の偶然の針刺しのリスクを低減し得て、針恐怖症を患っている使用者の心配を低減し得て、並びに追加の薬剤が既に排出されたとき、使用者が引き続いてデバイスを使用することを防ぎ得るニードルガードを含む。

10

## 【0020】

ニードルガードは、好ましくは、患者の皮膚上にかけられる圧力を低減する大きな表面積を供し、その結果、皮膚に対してかけられる力における明らかな低減を使用者が経験することを可能にするその遠位端で硬い平坦面を有するように構成される。好ましくは、この平坦面は、針と軸方向に整列された小さな針のパススルー穴を除いてガードの遠位端全体を覆う。このパススルー穴は、好ましくは、直径が針カニューレの外径の僅か10倍である。例えば、0.34ミリメートルの針外径を用いると、パススルー穴直径Dは4ミリメートルであり得る。好ましくは、パススルー穴サイズは、デバイスがブライミングされていることを使用者が見る(つまり、薬剤の一滴又はそれより多くの滴を見る)ために十分大きくあるべきであり、一方、指を用いて針を端部にまだ到達させ得る(つまり、使用前後に針刺し事故がある)ようそれほど大きくないものであるべきである。穴のサイズとカニューレの直径の間のこの違いによって、偶然の針刺し怪我を防ぐようサイズを十分小さく保持しながら、(透明な又は非透明なガードが使用されるかによらず)ブライミングの後カニューレの端部上で使用者が液滴を見ることが可能になる許容誤差が可能になる。

20

## 【0021】

更に、可動のニードルガードつまりシールドは、注射部位に抗して押し付けられそしてそこから除かれたとき、遠位方向及び近位方向の両方に軸方向に動くように構成される。ニードルアセンブリが患者から除去されるつまり引き抜かれるとき、ガードは使用後の伸ばされた位置に戻される。ガードの内面上の駆動歯は、更なる実質的な軸方向運動からガードを確実にロックするために、バイパスハウジングの外面上のトラック上の停止部を係合する。好ましくは、バイパスハウジングの外面上のロックアウトボスは、ガードが軸方向にロックされた条件に保持される場合でも、注射の完了時点で、薬用モジュールを如何なる更なる使用からも更にロックし、そして針及び/又はバイパス部材がシステム内を実質的に動くことができることを防ぐために、外部ハウジングの内部近位面上のロックアウト機能を係合するように構成される。「実質的な」動きによって、我々はシステムにおける「遊び」の典型的な量を意味するものではなく、代わりに、我々は、ガード及び/又は遠位針が、一旦、それがロックアウトされると、カニューレの遠位端を露出する距離を軸方向に動かないことを意味する。

30

40

## 【0022】

出願人の提示した概念の一つの目標は、モジュールの状態を、ブライミング状態から組合せ用量送達状態に変えるために、薬用モジュールを使用者に手動で操作させる必要性を排除することである。手動で操作されるデバイスは時々それらがあり得るであろうほど直観的ではなく、そして偶然の誤用のリスクを生じる。出願人が提案した概念は、使用者へのデバイスの送達前に、モジュール内に保存されたエネルギーを利用することによってこの問題を解決する。保存されたエネルギーは、圧縮ばねのような付勢部材に由来し得る。この

50

保存されたエネルギーは、機構の起動によって、ひいてはプライミング用量から組合せ用量への状態変化を起動することによって、モジュールの通常の使用操作中に放出される。本機構はこの起動を使用者に気付かせないこと、そしてその結果、モジュールの使用者の経験を、標準の市販品として入手できる、そして受け入れられた針又は安全針のもの（つまり、モジュールを開封する、薬物送達デバイスを取り付ける、薬物送達デバイスをプライミングする、モジュール中の設定された用量並びに単一用量を注射する）と非常に類似させることを目的とする。このようにして、モジュール機構は、類似の注射方法に対する既に受け入れられた慣習を真似ることによって、意図しない誤用のリスクを減じること、そして使用し易さを改善することを目的とする。

【 0 0 2 3 】

モジュール機構は、起動の目的でモジュール上の外部機能にアクセスすることを使用者に要求しないので、部材数、続いてモジュールサイズが低減/最適化され得る。これらの因子によって、一回使用、大量生産及び使い捨てのデバイス適用に対して機構が理想的になる。または、起動が単一エネルギー源によって駆動されるので、システムはリセット可能な自起動機構にそれ自身力を尽くす。以下に述べられる一つの実施態様は一回使用（再設定不可の）タイプである。下方ハブは、好ましくは、ニードルガードに対して回転制約されるが、ニードルガード内の軸方向運動は自由である。ニードルガードは外部ハウジングに対して回転制約されるが、外部ハウジング内での、画成された制約の間で、軸方向には自由に動く。

【 0 0 2 4 】

使用者が皮膚に抗してニードルガードの遠位面を押すことによって、近位方向へのニードルガードの軸方向運動が引き起こされる。ガードのこの軸方向運動によって、バイパスハウジングの外面上に位置する、一つ又はそれより以上の経路を有する駆動トラック中をそれが走行する際の、ガード上の内側に向って面する駆動歯の係合及び動作を通して、バイパスハウジングの回転が引き起こされる。ニードルガードの十分な軸方向の走行の後、バイパスハウジングの回転によって、外部ハウジングの内側と下方ハブの近位端でスタンドオフが、バイパスハウジングの外面上に位置するポケットと並ぶようになる。ポケットとのスタンドオフの整列によって、バイパスハウジングが軸方向に近位方向に、そして更に外部ハウジング内に動くことが可能になる。両頭針カニューレを含有する下方ハブは、バイパスハウジング上へと軸方向に更に動く。これらの動きの両方は、付勢部材、好ましくは、モジュールの組立又は製造中に事前に圧縮されるばねの保存されたエネルギーの緩和/放出のせいで生じ、そして起動機構の「トリガー」を構成する。外側ボディの遠位端、及び薬用モジュールを突刺す下方ハブ中に位置する両頭針が、それをプライミング状態から組合せ用量投与へと動かすことをもたらすのは、バイパスハウジング上への下方ハブのこの軸方向運動、及び更に外側ボディ内へのバイパスハウジングの対応する動きである。

【 0 0 2 5 】

ニードルガードの更なる軸方向運動は、皮膚を突刺すために要求され、そしてニードルガードのこの後退によって付勢部材が一次的に再圧縮されて追加の保存されるエネルギーを生み出す。「コミット」点で、駆動歯の近位の軸方向運動は、バイパスハウジングの更なる回転を通して、トラック中の逆止機能を通して。通常の使用において、一旦、薬物が投与され、そして針が皮膚から除かれると、ニードルガードは、付勢部材の緩和下で、その保存されたエネルギーをそれが放出するので、遠位方向に軸方向に戻ることが可能になる。その戻り走行に沿った或る点で、駆動歯は、トラックの経路一つの中の更なる傾斜面と接触し、バイパスハウジングのまた更なる回転をもたらす。この点で、外部ハウジングのスタンドオフは、バイパスハウジングの外面上の傾斜機能と接触するようになる。この機能と、駆動歯とバイパスハウジングトラックの間の傾斜路の組合せによって、バイパスハウジングの停止面がニードルガードの駆動歯内へと更に付勢される結果となる。停止面機能は軸方向のロックポケットとして動作する。組み合わせられた付勢力の動作は、ニードルガード上にかげられる近位方向の如何なる軸方向の負荷によっても、歯がこのポケット中に停止され、ニードルガードの更なる使用がロックアウトされ、又は針が暴露される結果

10

20

30

40

50



になるであろうことを意味する。万一、使用者が流体を投薬することなく、但し「コミット」点が通過された後で、デバイスを皮膚から取り除くならば、ニードルガードは、前述の通り、伸ばされた位置に戻り、そしてロックアウトされるであろう。

【0026】

出願人の提示した概念の一つの実施態様において、薬物送達デバイス、好ましくは、ペン型の注射デバイスに取り付け可能な薬用モジュールアセンブリが供され、ここで薬用モジュールアセンブリは近位端及び遠位端を有する外部ハウジングを含み、ここで近位端は、第一の両頭針カニューレ、及び薬物送達デバイスに取り付けられるように構成されたコネクタを保持する上方ハブを有する。ハブはハウジングから分離された部分又は、例えば、ハウジングの部分として成形される一体化されたものであり得る。コネクタは、ねじ、スナップ嵌込み、パヨネット、ルアーロック又はこれらの設計の組合せのような如何なるコネクタ設計でもあり得る。

10

【0027】

二つの針カニューレ、遠位カニューレ及び近位カニューレが使用され、両方のカニューレは、セプタム又はシールを突刺すために、そして皮膚を突刺すために、好ましくは、両頭である。遠位針は下方ハブ中に取り付けられ、そして近位針は上方ハブ中に取り付けられ、各々は、溶接、接着、摩擦嵌め込み、オーバー・モルディング及びその他の同様な又は類似のタイプの技術のような当業者に一般的に公知の技術を使用する。薬用モジュールアセンブリも、付勢部材、好ましくは、圧縮ばねを含有する。付勢部材は、好ましくは、事前に圧縮された状態にあり、そしてニードルガードの近位内面と下方ハブの遠位面の間に位置する。好ましい付勢部材はばねであるものの、付勢力を生み出す如何なるタイプの部材も上手くいくであろう。

20

【0028】

出願人の提示した概念の薬用モジュールアセンブリは、一旦、トリガーされると、(1)二次薬剤の単一用量を含有するリザーバの回りのバイパス中を、少量の一次薬剤が流れる使用前の状態、又はプライミング状態から(2)上方カニューレ及び下方カニューレの両方が、モジュール内の二次薬剤の固定用量と流体連通状態にあり、そして一次薬剤の設定された用量が、リザーバ中の二次薬剤の設定できない単一用量と共に注射され得る、使用の準備ができた、又は組合せ用量状態へと、そして最後に(3)ニードルガードが実質的な近位の動きを防がれるロックアウトされた状態へと自動的に状態を変える。外部ハウジングは、好ましくは、モジュールの種々の状態を示す窓又はインジケータを有する。インジケータは、ニードルガードの近位端の外面を通して突き出る、そしてモジュールが使用前の状態にあるか又は使用の準備ができた状態にあるかを使用者に視的に示すピップ(pip)、ノブ、ボタンなどであり得る。それは、例えば、色若しくは記号を示す視的インジケータ、又は触覚若しくは可聴のインジケータでもあり得る。好ましくは、使用者が気付き得る指示は、薬用モジュールアセンブリが注射を実行するために使用された後の、ガードの使用前のプライミング位置及びロックされた位置の両方を指示する。

30

【0029】

バイパスハウジングの内部に、リザーバ中に薬剤の単一用量を含むカプセルを含有する空洞がある。ニードルガードが注射中に後退されるとき、バイパスハウジングは空洞内部に位置するカプセルと共に近位に動かされ、このようにして空洞容積が少なくなる。これによって用量送達中に、薬剤がリザーバから排出され得るように、カプセルのシールがその頂部及び底部で、針カニューレによって突き破られることが可能になる。第一の薬剤を含有する薬物送達デバイスに連結されるとき、そしてリザーバのシールを突刺す前に、針カニューレは第一の薬剤、及びカニューレをバイパスする流体フロー経路とのみ流体連通状態にある。好ましくは、バイパスハウジングの内面上のチャンネルは流体フロー経路の部分であり、そして薬物送達デバイスのプライミング機能において使用される。

40

【0030】

述べられた通り、バイパスハウジングは、好ましくは、外面上に置かれた一つ又はそれ以上のトラックを有し、各々は第一、第二、第三及び第四の経路のセットを有する。ニ

50

ドルガードの近位端の内面上に、一つ又はそれ以上の半径方向の突出部、つまり、駆動歯がある。ガードが最初に後退し始めるとき、これらの突出部は第一の経路中を走行し、バイパスハウジングが少し回転することになる。ガードが後退し続けそして次いで部分的に伸びるにつれて、突出部は第二及び第三の経路中を走行する。突出部は、ガードが、好ましくは、始動位置よりも少ししか伸ばされていない、その使用後の位置に完全に伸ばされるとき、第四の経路に、そしてロック位置内に動く。ガードは外部ハウジングによって、好ましくは、外部ハウジングの内面の遠位端に位置する一つ又はそれ以上の従動器又は種と協働状態にあるガードの外面中の一つ又はそれより以上のスプライン機能の使用によって回転制約される。バイパスハウジングは、突出部がトラックの第二の経路にあるとき、回転的される。ガードが後退するとき、突出部が近位方向に軸方向に動かされるので、突出部は第二のトラックから第三のトラックに動き、アセンブリが可聴音及び/又は触覚フィードバックを発生することになる。これは、遠位方向へのガードの伸長の際に、ロックするためにここでデバイスが起動されているであろうことを語っている。

#### 【0031】

出願人の提示した概念の更なる態様は、一つの薬剤の固定用量及び一次薬剤の変用量を別々のリザーバから投薬する、使用前又はプライミングのみの状態に設定された薬物送達デバイスへの薬用モジュールの第一の取り付けの工程を含む方法に関する。使用者はプライミング薬剤のみを用いて、そして第二の薬剤をバイパスすることによって薬物送達デバイスをプライミングできる。プライミング後、使用者は注射を始め、そしてニードルガードは後退し始め、そしてモジュールは、二つの薬剤の組合せ送達を可能にする第二の状態に自動的に変わる。送達手順及び注射部位からの針の後退が完了した際に、ニードルガードの伸びによって、モジュールは第三の状態に自動的に変わる。

#### 【0032】

投薬中に、第二の薬剤の実質的に全量が、第一の薬剤の選択された又はダイヤルされた用量と同様、単一投与インターフェースを通して排出されている。カプセルは、好ましくは、二次薬剤の実質的に全ての単一用量が、注射中に一次薬剤によってカプセルから無理やり押し出されることを保証するために、フローディストリビュータを含有する。フローディストリビュータは別々の独立型の挿入物又はピンであり得る。または、フローディストリビュータ及びカプセルは、フローディストリビュータがカプセル内に統合されるワンピース部材として一緒に製造され又は組立てられ得る。そのような一体構造は、例えば、溶接、接着などのような形態嵌合、力嵌合又は材料嵌合又はそれらの如何なる組合せのような設計原理を利用して達成され得る。ワンピース部材は、一つ又はそれ以上の薬剤流路、好ましくは、一つの流路を含み得る。カプセル及び/又はフローディストリビュータは、一次及び二次薬剤に適合する如何なる材料からも構築できる。好ましくは、カプセル及び/又はフローディストリビュータは、限定するものではないが、COC（エチレン及びノルボルネンに基づく非晶性ポリマ、環状オレフィン共重合体とも称される、エチレン共重合体、環状オレフィンポリマ、又はエチレン-ノルボルネン共重合体）；LCP（アミド基によってリンクされた、線形に置換された芳香族環を含有する、そしてp-ヒドロキシ安息香酸及び関連単量体に基づく、部分的に結晶性の芳香族ポリエステルを更に含有し得るアラミド化学構造を有する液晶ポリマ、そしてまた高度に芳香族のポリエステル）；PBT（ポリブチレンテレフタレート熱可塑性結晶性ポリマつまりポリエステル）；COP（ノルボルネン又はノルボルネン誘導体の開環重合に基づく環状オレフィンポリマ）；HDPE（高密度ポリエチレン）；及びSMA（メチルメタクリレート及びスチレンに基づくスチレンメチルメタクリレート共重合体）を含む適合する構築材料で作られ得る。好ましい材料は、複数用量薬剤カートリッジにおいて見られるセプタム又はピストン（栓）を製造するために典型的に使用されるものであるが、薬物と適合する如何なる他の材料、例えば、ガラス、プラスチック又は特殊ポリマ、例えば、TPE（熱可塑性エラストマー）；LSR（液状シリコンゴム）；LDPE（低密度ポリエチレン）；及び/又は天然又は合成の医療グレードのゴムの如何なる種類のものも使用され得る。「実質的に全て」によって、我々は第二の薬剤の少なくとも約80パーセントが薬物送達デバイスから排出

される、好ましくは、少なくとも約90パーセントが排出されることを意味する。第三の状態において、前述の通り、ロック機構を用いて第二の送達又は挿入を防ぐように、好ましくは、モジュールがロックされる。

【0033】

個別の単位としての又は混合された単位としての化合物の組合せが、一体針 (integral needle) を介して体内に送達される。これによって、使用者の見方からは、標準針を使用する現在利用可能な注射デバイスと非常にピッタリと一致する方法において達成されるであろう組合せ薬物注射システムが供されるであろう。

【0034】

出願人の提示した概念の薬用モジュールは、適切な適合インターフェースを有する如何なる薬物送達デバイスと共にも使用するよう設計できる。しかしながら、適合しないデバイスへの不適切な薬用モジュールの取り付けを防ぐための専用化された / 符号化された / 独占的な機能の採用を通して、その使用を一つの独占的な一次薬物送達デバイス (又はデバイスのグループ) に限定するように、モジュールを設計することが好ましいものであり得る。幾つかの状況において、薬用モジュールが一つの薬物送達デバイスに独占的であることを保証し、一方、デバイスへの標準薬物投薬インターフェースの取り付けも許すことが便益であり得る。これによって、モジュールが取り付けられるとき、使用者が併用療法を送達することが可能になるであろうが、また限定するものではないが、一次化合物の用量分割又は注ぎ足しのような状況において、一次化合物を、標準薬物投薬インターフェースを通して独立して送達することも可能になるであろう。

10

20

【0035】

出願人の提示した概念の特別な便益は、薬用モジュールが、必要な時に、特に、特別な薬物に対して用量調節期間が必要な場合に、用量計画を適合させることが可能になることである。薬用モジュールは、用量調節を助けるために、供された薬用モジュールを特定の順序で使用するべく患者が指示され得るであろうように、限定するものではないが、機能の美的設計又はグラフィック、番号付けなどのような明らかな識別機能を有して、多くの用量調節レベルにおいて供され得るであろう。または、処方内科医は多くの「レベル1」用量調節薬用モジュールを患者に供し得て、そして次いでこれらが終わったとき、内科医は次に次のレベルを処方し得るであろう。この用量調節プログラムの鍵となる有利な点は、一次デバイスが全体を通して一定に留まることである。

30

【0036】

出願人の提示した概念の実施態様において、一次薬物送達デバイスは一度より多く使用され、従って多数回使用である：しかしながら、薬物送達デバイスは、一回使用の使い捨てのデバイスでもあり得る。そのようなデバイスは、一次薬物化合物の交換可能なりザーバを有し得るか又は有し得ないが、出願人の提示した概念は両方のシナリオに等しく適用可能である。既に標準の薬物送達デバイスを使用している患者に対して、一度限りの臨時薬物療法として処方され得るであろう種々の条件に対して一組の異なる薬用モジュールを有することも可能である。患者が前に使用された薬用モジュールの再使用を試みるとすれば、出願人の提示した概念は、針の保護 / 挿入の第一の事前に定義された走行 / 後退の後に起動されるロックされるニードルガードを含む。ロックされたニードルガードはこの状況に対して、そしてモジュールを二度目に使用できないことを患者に警告するであろう。視的警告 (例えば、一旦、挿入及び / 又は流体フローが起こった際、モジュール上の表示窓内の色及び / 又は警告文 / 表示における変化) も使用され得る。加えて、触覚フィードバック (使用に従動する、モジュールハブの外面上の触覚機能の存在又は欠如) も同様に使用され得るであろう。

40

【0037】

出願人の提示した概念の更なる特長は、一つの注射針を介してそして一つの注射工程において両方の薬剤が送達されることである。これによって、二つの別々の注射を投与することと比べて使用者の工程を減じることにに関して使用者に便利な利益が提供される。この便利な利益によって、特に、注射に不快感を有する患者又は手先が不器用であるか若しく

50

は計算が苦手なものに対して、処方された治療への改善されたコンプライアンスももたらし得る。

【0038】

出願人の提示した概念は、別々の第一のパッケージ中の保存された二つの薬剤を送達する方法も包含する。これらの薬剤は両方共液体であり得るか、または一つ又はそれ以上の薬剤は粉末、懸濁液又はスラリーであり得る。一つの実施態様において、薬用モジュールは、それが薬用モジュールを通して注射されるときに、一次薬剤中に溶解されるか又は同伴されるかの何れかである粉末化された薬剤で満たされ得るであろう。

【0039】

出願人の開示の更なる実施態様の通り、薬用モジュール用のリザーバアセンブリが供される。リザーバアセンブリは、薬用モジュール用のリザーバアセンブリにおける一次薬物空洞中の空気の存在を最小化する又は排除するように構成される。同様に、薬用モジュール用のリザーバアセンブリ中の一次薬物空洞における空気の存在を最小化する又は排除する方法が供され得る。

【0040】

本発明の一つの態様は、有利なことに、充填後に、リザーバ空洞中に存在する空気がほとんどないか又は全くなくなるようにするリザーバアセンブリに関する。出願人の提示した概念の通りのリザーバアセンブリは、一般的に二つのエレメントを組み込む：液溜め領域及び薬剤空洞。液溜め領域の例示的目的は、一次空洞容積に対する名目充填容積を増やすことである。この増加によって薬物空洞によって要求される（例えば、20～30マイクロリッタの）あり得る小さな容積故に、デバイスを充填することに伴う課題が低減され得る。より大きい又はより小さい容積のような他の容積も同様にあり得る。また、水だめ領域と一次空洞の間のインターフェースは、充填中に、空気が、好ましくは、薬物空洞から水だめ領域内に排除されるように構成される。この空気排除動作は、空洞の内容物が使用中に排出されるとき、薬剤空洞プロファイル中に捕捉される如何なる残留空気も最小化し、そして投薬容積へのその影響を最小化することを助けることに役立つ。一次空洞は、要求される最少用量（例えば、50マイクロリッタの範囲）が、そこに薬用モジュールが取り付けられる一次薬物送達デバイスから投薬されるとき、第二の薬剤の既知で制御された容積が投薬されるであろうように、薬用モジュールに対して要求される容積に適するように設計されそして寸法取りされる。

【0041】

本発明の出願人の開示の発明の通り、薬用モジュール用のリザーバアセンブリは、薬剤、液溜め領域及び可撓性エレメントを保持するための一次空洞を含む。可撓性エレメントは、リザーバの加圧充填プロセス中に、一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を可能にするように構成される。更に、可撓性エレメントは、充填プロセス後に、一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を防ぐように構成される。一つの例において、可撓性エレメントは、可撓性エレメントであり得る。別の例において、可撓性エレメントは、可撓性ベントバルブであり得る。

【0042】

一般的に、リザーバアセンブリのための充填プロセス又は加圧充填プロセス中に、加圧された充填ノズルからの薬剤によって、リザーバアセンブリ中の可撓性エレメント（例えば、可撓性下方栓）は撓められ、そのようにして液溜め領域へのベント経路が生じることになる。このベント経路は、空気が薬物空洞から液溜め領域内に排除され/無理やり出されることを可能にするであろう。充填後、圧力が除かれ得てそして可撓性エレメントはその前の位置に戻るであろうし、そのようにして薬物空洞が液溜め領域からシールされる。上方栓は、次いで、組み立てられてシールされた薬物空洞を生み出す。好ましくは、可撓性エレメントの剛性（それは材料の性質及び幾何形状の組合せによって定義される）は、投薬動作使用中に発生する水力学的圧力が、薬物空洞と液溜め領域の間に再びこの流路を再開するために十分な歪みを引き起こすには不十分であろうように設計されるであろう。

【0043】

10

20

30

40

50

可撓性エレメントは一次空洞と水だめ領域の間に配置され得る。または、可撓性エレメントは一次空洞と水だめ領域を分離するように配置され得る。

【0044】

可撓性エレメントは、流体連通を可能にするための、一次空洞と水だめ領域の間の流体連結の部分又はインターフェースであり得る。一つの例において、可撓性エレメントの少なくとも一部は、一次空洞と水だめ領域の間のインターフェースにあり得る。

【0045】

水だめ領域は、リザーバアセンブリの充填プロセス中に、過剰の空気及び/又は薬剤を一次空洞から集めるように構成され得る。

【0046】

一次空洞はチューブ状空洞を含み得る。チューブは両端上で栓によって閉じられ得る。チューブは充填中に一端上で栓によって閉じられ得る。チューブは充填後に両端上で栓によって閉じられ得る。

【0047】

充填中に、薬剤は圧力下で一次空洞内に駆動され得る。充填動作によって、可撓性エレメントが一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を可能にし得る。充填後、圧力が除かれ得て、それによって可撓性エレメントは一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を防ぐことになる。

【0048】

出願人の開示の通り、薬用モジュール用のリザーバアセンブリは、薬剤、液溜め領域及び可撓性エレメントを保持するための一次空洞を含む。一次空洞は薬用モジュールの中心軸に沿って置かれ得る。液溜め領域は、一次空洞に対して半径方向に外側に向かって配置され得る。液溜め領域は、一次空洞に対して半径方向に外側に向かって配置された一つ又はそれ以上の空洞を含み得る。液溜め領域は中央の一次空洞の周りに配置された一つ又はそれ以上の空洞を含み得る。一つの実施態様において、液溜め領域は中央の一次空洞の周りに配置された二つ又はそれ以上の空洞を含む。別の実施態様において、一次空洞はチューブ状空洞であり得て、そして液溜め領域は一次空洞を囲んでいるリング形状のチューブ状空洞であり得る。

【0049】

リザーバアセンブリを満たす方法も供される。本方法は、(i)一次空洞、(ii)液溜め領域、及び(iii)可撓性エレメントを含むリザーバアセンブリを供することを含む、ここで、可撓性エレメントの少なくとも一部は一次空洞と液溜め領域の間のインターフェースにある。更に、本方法は、一次空洞の上面に抗してシールを形成する充填ノズルを含む。また更に、本方法は、一次空洞から液溜め領域に空気を無理やり押し出す充填ノズルを含み、ここで、一次空洞から液溜め領域に空気を無理やり押し出すことが、可撓性エレメントを無理やり撓ませ、それによって流路を一次空洞から液溜め領域に開くことを含む。そしてまた更に、本方法は、一次空洞を薬剤で満たす充填ノズル、及び液溜め領域を薬剤で少なくとも部分的に満たす充填ノズルを含む。

【0050】

本発明の種々の態様のこれらの並びに他の利点は、添付図面を適宜、参照して、以下の詳細な記述を読むことによって当業者に明らかになるであろう。

【0051】

本明細書において図面を参照して例示的实施態様が述べられる：

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】出願人の提案した概念と共に使用され得る一つの可能な薬物送達デバイスを図示する。

【図2】出願人の提案した概念の薬用モジュールの実施態様を図示し、ここで薬用モジュールは薬物送達デバイスの取り付け得るカートリッジホルダから分離される。

【図3】図2において図示された薬用モジュールの(薬用カプセルを除く)全ての部材の

10

20

30

40

50

展開遠位斜視図を図示する。

【図 4】図 2 において図示された薬用モジュールの（薬用カプセルを除く）全ての部材の展開近位斜視図を図示する。

【図 5】図 2 の実施態様のリザーバを含有するカプセルの斜視図である。

【図 6】図 2 の実施態様の外部ハウジングの近位斜視図を図示する。

【図 7】バイパス構成に向けられた図 2 において示された薬用モジュールの実施態様の断面図である。

【図 8】使用中の駆動歯の位置を図示するための図 2 において示された薬用モジュールの実施態様のバイパスハウジングの拡大斜視図である。

【図 9】薬用モジュール用の例示的リザーバを図示する。

【図 10】薬用モジュール用の例示的フローディストリビュータを図示する。

【図 11】出願人の開示の実施態様による例示的リザーバアセンブリの斜視図を図示する。

【図 12 a】図 11 のリザーバアセンブリの斜視断面図を図示する。

【図 12 b】図 11 のリザーバアセンブリの断面図を図示する。

【図 13】a ~ f は、組立及び充填プロセスの種々の段階での図 11 のリザーバアセンブリを図示する。

【図 14】a ~ b は、種々の操作段階での図 11 のリザーバアセンブリを図示する。

【図 15】出願人の開示の実施態様による別の例示的リザーバアセンブリの斜視図を図示する。

【図 16 a】図 11 のリザーバアセンブリの斜視断面図を図示する。

【図 16 b】図 11 のリザーバアセンブリの断面図を図示する。

【図 17】a ~ f は、組立及び充填プロセスの種々の段階での図 11 のリザーバアセンブリを図示する。

【図 18】a ~ b は、種々の操作段階での図 11 のリザーバアセンブリを図示する。

【発明を実施するための形態】

【0053】

出願人の提示した概念は、二次薬物化合物（薬剤）の固定された所定の用量、及び主、つまり第一の薬物化合物の可変用量を、単一出力つまり薬物投薬インターフェースを通して投与する。使用者による一次薬剤の用量設定によって、第二の薬剤の固定用量が自動的に定められ、それは、好ましくは、一体型フローディストリビュータを有するカプセル又はリザーバ中に含有される単一用量である。好ましい実施態様において、薬物投薬インターフェースは針カニューレ（中空針）である。図 1 は、出願人の提示した概念の薬用モジュール 4（図 2 又は 7 を参照）が、遠位端 32 のカートリッジホルダ 50 上の連結手段 9 に取り付けできる、薬物送達デバイス 7 の一例を図示する。各薬用モジュールは、好ましくは内蔵型で、そして、デバイス 7 の遠位端 32 で取り付け手段 9 に適合可能な取り付け手段 8 を有する、シールされかつ殺菌された使い捨てのモジュールとして供される。示されていないが、薬用モジュールは、保護及び殺菌容器中でメーカーによって供され得るであろうし、使用者は殺菌された薬用モジュールにアクセスするためにシール又は容器自身を剥離したり又は破って開いたりするであろう。幾つの場合、薬用モジュールの各端部に対して二つ又はそれ以上のシールを供することが望ましいであろう。

【0054】

薬用モジュールを選択された薬物送達デバイスに取り付けるために、ねじ、スナップロック、スナップ嵌め込み、ルアーロック、パヨネット、スナップリング、キースロット及びそのような連結の組合せのような恒久的及び取り外し可能な連結手段のタイプを含む如何なる公知の取り付け手段 8 も使用できる。図 2、4、及び 7 は、薬用モジュール 4 のハブ 51 上の対応する雌パヨネット型連結 8 に特定の鍵がかけられる独特のパヨネット型連結としての取り付け手段 9 を図示する。図 2、4、5、及び 7 において示された実施態様は、カプセル 31 内に、そして具体的にはリザーバ 22 中に完全に含有される単一用量としての第二の薬剤の便益を有し、従って第二の薬剤と薬用モジュール 4 の構築に使用さ

10

20

30

40

50

れる材料、特に、薬用モジュールの構築において使用されるハウジング 10、バイパスハウジング 52 又は如何なる他の部材の材料の不適合性のリスクを最小化する。

【0055】

投薬操作の最後にカプセル 31 中に残り得るであろう、再循環及び/又は滞留領域によって引き起こされる、第二の薬剤の残留容積を最小化するために、リザーバ 22 の統合部分としてフローディストリビュータ 23 を有することが好ましい(図 5 を参照)。二次薬剤の単一用量を含有するリザーバ 22 はセプタム 6a 及び 6b (以下では「一次空洞栓」とも称される)を用いてシールされ得て、それはキーパ又はプラグ 20a 及び 20b (以下では「バイパス栓」とも称される)を用いてカプセルに固定される。好ましくは、キーパは針 3 及び 5 並びにバイパス 46 と流体連通状態にある流体チャンネルを有し、それは、好ましくは、バイパスハウジング 52 の内面の部分である。これと一緒に、流体経路によって、注射前の薬物送達デバイスのプライミングが可能になる。好ましくは、リザーバ、フローディストリビュータ、キーパ及びバイパスは、一次薬剤と適合する材料で作ることができる。適合する構築材料の例としては、限定するものではないが、COC (エチレン及びノルボルネンに基づく非晶性ポリマ、環状オレフィン共重合体とも称される、エチレン共重合体、環状オレフィンポリマ、又はエチレン-ノルボルネン共重合体); LCP (アミド基によってリンクされた、線形に置換された芳香族環を含有する、そして p-ヒドロキシ安息香酸及び関連単量体に基づく、部分的に結晶性の芳香族ポリエステルを更に含有し得るアラミド化学構造を有する液晶ポリマ、そしてまた高度に芳香族のポリエステル); PBT (ポリブチレンテレフタレート熱可塑性結晶性ポリマつまりポリエステル); COP (ノルボルネン又はノルボルネン誘導体の開環重合に基づく環状オレフィンポリマ); HDPE (高密度ポリエチレン); 及び SMM (メチルメタクリレート及びスチレンに基づくスチレンメチルメタクリレート共重合体)が挙げられる。カプセル及び第一の薬剤カートリッジの両者と共に使用される針突刺し可能なセプタム、栓及び/又はシールは、TPE (熱可塑性エラストマー); LSR (液状シリコンゴム); LDPE (低密度ポリエチレン); 及び/又は天然又は合成の医療グレードのゴムの如何なる種類のものも用いて製造できる。

10

20

【0056】

フローディストリビュータ 23 の設計は、第二の薬剤の少なくとも約 80 パーセントが針 3 の遠位端を通してリザーバ 22 から排出されることを保証しなければならない。最も好ましくは、少なくとも約 90 パーセントが排出されるべきである。理想的には、カートリッジホルダ 50 内に含有される(示されていない)一次リザーバ中の第一の薬剤の移動によって、そしてカプセル 31 を通して、リザーバ 22 中に保存された第二の薬剤の単一用量が二つの薬剤の実質的な混合なしで移動されるであろう。

30

【0057】

薬用モジュール 4 の複数回使用デバイス 7 への取り付けによって、近位針 5 が、複数回使用デバイス 7 のカートリッジホルダ 50 中に位置する一次薬剤のカートリッジの遠位端をシールしている(示されていない)セプタムを突き刺すことになる。一旦、針 5 がカートリッジのセプタムを通過したら、第一の薬剤と針 5 の間に流体連結がなされる。この点で、システムは用量ダイヤルスリーブ 62 を用いて、少ない数の単位をダイヤルして出すこと(又は、単一用量選択のみが可能な場合、デバイスをぴんと立てる(coking)こと)によってプライミングされ得る。一旦、デバイス 7 がプライミングされると、ニードルガード 42 の起動によって、デバイス 7 上での用量ボタン 13 の起動を介して、薬剤の皮下注射によって薬剤の投薬が可能になる。出願人の提示した概念の用量ボタンは、用量ダイヤルスリーブ 62 によって設定された第一の薬剤の用量をデバイスの遠位端 32 に向かって動かすことになる如何なるトリガー機構でもあり得る。好ましい実施態様において、用量ボタンは、第一の薬剤の一次リザーバ中にピストンを係合させるスピンドルに操作可能に連結される。更なる実施態様において、スピンドルは、二つの明確なねじを含んでなる回転可能なピストンロッドである。

40

【0058】

50

出願人の提示した概念の薬用モジュール 4 の一つの実施態様が図 2 及び 7 において図示される。これらの実施態様において、薬用モジュール 4 はリザーバ 2 2 2、二つのキーパ 2 0 a 及び 2 0 b 並びに二つのシール 6 a 及び 6 b を含んでなるカプセル 3 1 を含有する。リザーバ 2 2 は二次薬剤の固定された単一用量を含有する。幾つの場合において、この二次薬剤は、薬物送達デバイス 7 中の一次薬物化合物と同じか又はそれとは異なり得る二つ又はそれより以上の薬物作用物質の混合物であり得る。好ましくは、カプセルは薬用モジュール内に恒久的に固定されるが、幾つの場合において、空になったとき、カプセルが取り外され、そして新しいカプセルと交換され得るようにモジュールを設計することが好ましくあり得る。

#### 【 0 0 5 9 】

10

図 5 及び 7 において示される実施態様において、カプセル 3 1 は、第二の薬剤に対して密封シールされそして殺菌されたりザーバ 2 2 を供する突刺し可能な膜つまりセプタム 6 a 及び 6 b を用いてシールされる端部を有する。一次つまり近位の係合針 5 は、注射中にニードルガードが近位方向に動いているとき、モジュールのハウジング 1 0 の近位端に連結されたそしてカプセル 3 1 を係合するように構成されたハブ 5 1 中に固定され得る。出口、つまり、遠位針 3 は、好ましくは、下方ハブ 5 3 中に取り付けられ、そして初期により下方のキーパ 2 0 b 内に突き出る。針 3 の近位端は、注射中に、ニードルガード 4 2 及びばね 4 8 によってかけられる力によってバイパスハウジング 5 2 が回転しそして近位に動かされるとき、より下方のセプタム 6 b を突刺す。

#### 【 0 0 6 0 】

20

送達デバイスに最初取り付けられるとき、薬用モジュール 4 は使用前位置つまり始動位置に設定される。好ましくは、インジケータ 4 1 は窓 5 4 を通して見えて、薬用モジュールの使用前状態を使用者に知らせる。インジケータは、好ましくは、外側ボディ中の開口部を通して見ることが出来るガード 4 2 の近位端の外面上の色片又は帯である（図 3 を参照）。ニードルガード 4 2 は、アーム 2 とチャンネル 1 の係合によって外部ハウジング 1 0 の内面と滑り得るように係合される。保持スナップ 5 6 はガードがその完全に伸ばされた位置で外部ハウジングを係合解除することを防ぐ。ハウジング 1 0 はカプセル 3 1 を含有するバイパスハウジング 5 2 を保持する内部空洞 2 1 を部分的に画成する。ハウジング 1 0 の近位端の部分は、針 5 を保持する上方ハブ 5 1 を画成する。場合により、図 7 において図示された通り、ショルダキャップ 2 5 は外部ハウジング 1 0 の近位外面に追加され得る。このショルダキャップは、モジュール中に含有される薬剤のタイプ / 強度を使用者に同定させるための表示部として役立つように構成され得る。表示部は触覚、文字、色、味又は臭いであり得る。

30

#### 【 0 0 6 1 】

図 7 は、針 3 及び 5 がセプタム 6 a 及び 6 b を突刺していない使用前つまり始動状態に設定された薬用モジュールの切取図つまり断面図を示す。この位置において、バイパスハウジング 5 2 はその最も伸ばされた位置にあり、そして針 3 及び 5 はカプセル 3 1 中に含有された薬剤と流体連通状態にない。カプセルはバイパスハウジング 5 2 によって支持される。カプセル 3 1 のこの中立的な又は吊られた状態において、一次薬剤は、デバイス 7 のカートリッジホルダ 5 0 中のカートリッジから針 5 を通してキーパ 2 0 a 内に、そしてバイパス 4 6 を通してキーパ 2 0 b 内に、そして最終的には針 3 を通して外に流れ得る。このフロー構成によって、使用者が薬物送達デバイス 7 上の用量ダイヤルスリーブ 6 2 及び用量ボタン 1 3 を用いて一次薬剤の小さい用量を投与することによってブライミング工程又は手順を実行することが可能になる。

40

#### 【 0 0 6 2 】

圧縮ばね 4 8 は、図 7 において図示された通り、ガード 4 2 を伸ばされた（保護された）位置へと付勢するために、下方ハブ 5 3 の遠位端とガード 4 2 の内部近位面の間に位置する。組立の際、ばね 4 8 は、下方ハブ 5 3 に抗して付勢力を近位に向けて供するためにわざと圧縮される。ばね 4 8 のこの事前圧縮が可能であるのは、下方スタンドオフポケット 6 5 と係合する下方ハブ 5 3 の上方スタンドオフポケット 6 6 及び脚 1 7 と係合する外

50



部ハウジング（図6）の内面上に位置する、半径方向のスタンドオフ40によって、下方ハブ53及びバイパスハウジング52が軸方向に近位方向に動くことを防がれるためである。これらのスタンドオフ/脚及びポケットの組合せによって、前述の通りデバイスがトリガーされるまで、下方ハブ及び上方ハブの針が、カプセルの中心内に突刺することが防がれる。

#### 【0063】

ガード42の近位内面は、バイパスハウジング52の外面に形成された一つ又はそれ以上のトラック13又は案内路中を走行する、一つ又はそれ以上の内側に向って突きでる機能、駆動歯、ピップ(pip)又は同様の構造12を有する。図3において示された通り、トラック13は、薬用モジュール4の単一使用の後、駆動歯12が更なる軸方向運動を阻止され、そしてガード（及びデバイス）が、針の遠位端がガード42によって完全にそして安全に覆われる、保護された位置に「ロックされる」ように、特定の幾何形状を有する四つの経路、19、14、15及び16として述べられ得る。

10

#### 【0064】

我々の薬用モジュールアセンブリの一つの独特な特長は、アセンブリが使用されるときに与えられる使用者へのフィードバックである。特に、アセンブリは、注射部位からのガードの注射/除去の完了の際、ニードルガードが安全にロックアウトするであろうように、それらが一番目にデバイスをトリガーされたこと、そして二番目に「コミット」点に達したことを使用者に示すように、可聴の及び/又は触覚「クリック」を発生することができるであろう。この可聴の及び/又は触覚機能は次のように働き得るであろう。述べられた通り、ニードルガード42は外部ハウジング10によって回転制約され、そしてバイパスハウジング52上のトラック13の経路19中に初期に存在する一つ又はそれ以上の駆動歯12を有する。ガードが近位に動かされるとき、ばね48は更に圧縮されて、下方ハブ53上で近位方向に追加の力をかけ、それは脚17と係合される下方スタンドオフポケット65によって初期に軸方向に制約される。同様に、バイパスハウジング52は、外部ハウジング10の内面上のスタンドオフ40と係合する上方スタンドオフポケット停止部32によって近位で動くことを制約される。駆動歯12は経路19中を走行し、バイパスハウジングを少しばかり回転させる。この回転によって上方スタンドオフ40は上方スタンドオフポケット停止部32から係合解除するであろうし、駆動歯が経路14に入ることが可能になり、そして脚17が下方スタンドオフポケットからブロック解除され、バイパスハウジングが近位に動くことが可能になって、それと共にカプセル31が運ばれ、ここでそれは次いで、針3及び5を係合し得る。ガードが近位方向に動き続けるにつれて、駆動歯は転移点14aをパスした経路14から経路15内に動き、バイパスハウジングの更なる回転を引き起こす。この回転が完了するとき、駆動歯は経路13に移り、可聴の「クリック」音、同様に触覚を使用者に潜在的に発する。この転移通過点15a（及びトラック上のそのすぐ下の対応する点）を通る移動は「コミット」点を構成し、そしてそのように、注射部位からデバイスが除去される際にそれが伸びるとき、一旦それはニードルガード42に到達すると「ロックアウト」するであろう。

20

30

#### 【0065】

述べられた通り、ガード42の遠位端は、追加の安全手段を供し、そして我々のニードルアセンブリを用いた注射中に、ガードによって注射部位上に向けられた圧力を減じる平坦面33を有する。平坦面33は実質的に針3へのアクセスを覆うため、使用者は、アセンブリがロックされた位置に置かれた後、針の遠位先端へのアクセスを得ることを防がれる。好ましくは、平坦面における針パススルー穴21の直径Dは針カニューレ3の外径のその10倍よりも決して大きくない。

40

#### 【0066】

ニードルガード42の外部近位面は、好ましくは、少なくとも二つの異なる色片又は帯であるインジケータ41を好ましくは有し、その各々は外部ハウジング10中の開口部又は窓54を通して連続して見ることができる。一方の色はモジュールの使用前又はプライミングされた状態にあることを表し得るであろうし、そして他方の色はモジュールが完了

50

した又はロックされた状態を表し得るであろうし、そして別の色は、使用者がトリガー一点より後るだが「コミット」点より前で、注射を停止する場合の、トリガー又は「コミット」点を通した転移を示すために使用され得るであろう。例えば、緑色は使用前位置であり得て、そして赤色の帯びはモジュールが使用されそしてロックされていることを示すために使用され得るであろうし、そして橙色はデバイスがトリガーされたがロックアウトされていないことを示し得るであろう。または、この視的情報/フィードバックを供するために、グラフィック、記号、又は文字が色の代わりに使用され得るであろう。または、これらの色はバイパス空洞の回転を用いて表示され得て、そしてバイパスハウジング上にプリントされ得るか又はその内に埋め込まれるであろう。それらは、ニードルガードが透明材料で作られることを保証するによって、開口部を通して見ることができ得るであろう。

10

【0067】

図8は、方向矢印39によって図示される通りの、一つ又はそれ以上のトラック13における駆動歯12の走行を図示する。駆動歯12は位置Aで始まり、そして、それが転移点14aを通過して動き、そして位置Bに到達するまで、ニードルガードの軸方向運動を通してバイパスハウジングを回転付勢する。一旦、駆動歯が位置Bに達すると、バイパスハウジング及び下方ニードルハブは近位に動き、カプセル31が係合針3及び5を係合することになり、そして駆動歯は位置Cに対して動き(これはデバイスのトリガーと称される)そしてニードルガードの駆動歯が位置Cである効果的な位置をもたらすのは、保存されたエネルギーの放出下で近位に動くバイパスハウジング/下方ハブである。ニードルガードが、保存されたエネルギーの放出の動作下では動かないこと、そしてトリガーの点で、ニードルガードから離れて相対的に動くのは針ハブ及びバイパスハウジングだけであること、従って駆動歯は位置Bから位置Cに動くことを述べるのは重要である。ニードルガードが後退し続けるので、駆動歯12は位置Dに経路14中を近位で動き、ここでそれは歯12が経路13内へと転移点15a(コミット点)を通過するまで、バイパスハウジング52上に回転付勢をかけ、それを再び回転させることになる。次いで駆動歯は、位置Eに達するまで近位で動く。この点で、ニードルガード42は完全に後退されそして針の完全に利用可能な挿入可能長さが露出される。一旦、使用者がガードを皮膚との接触から除去すると、ガードは、ガードの内部近位面上にはばね48によってかけられる遠位付勢力の結果として伸び始める。トリガー/突刺しばね並びに、一旦、トリガー後に伸ばされたら、ニードルガードのばねの両方として動作するために、保存されたエネルギーばねを利用することはこの設計の独特な態様である。それは、それが両方の役割を果たすことができるような場所にばねを置くことによって、これらの別々の機能に対して二つの別々のばねを使用する必要性を無効にする。初期に、例えば、薬用モジュールの組立又は製造中に、付勢部材は圧縮されて、トリガーのための準備として、下方ハブ/バイパスハウジング上に力をかける。一旦、トリガーされると、それは近位に伸び、その際、ニードルガードがそれに抗して後退するとき、それは次いで遠位端から圧縮され得る。この二次圧縮によってニードルガードを、それが注射部位から外されるとき、伸ばされたそしてロックされた位置へと押し戻す力が供される。ガードがその完全に伸ばされた使用後の位置へと、好ましくは、始動位置よりも少なく伸ばされて動くので、駆動歯12は、それが転移点16aに達するまで経路13中を遠位に動き、ここでそれは次いで、歯12が経路16に入りそして位置Fに達するまで更に再び回転するためにバイパスハウジング52を回転付勢する。バイパスハウジング52のこの最後の回転によってロックアウトボス70がロックアウト機能71を係合することになる。これによって、バイパスハウジングの如何なる更なる回転又は軸方向運動も防がれる。ニードルガードは、前に定義された通り、駆動歯と軸方向停止部16bの係合によって、更なる実質的な軸方向運動を防がれる。上述の要求される機能を果たすために多数の歯配置及び/又はプロファイル、例えば、簡単な同じ歯プロファイル又はより複雑な複数の角のあるプロファイル、が使用され得るであろうことは、出願人の提示した概念の範囲内である。特別なプロファイルは、バイパスハウジングの要求されるコミット点及び回転に依存する。外部ハウジングに対するバイパスハウジングとしての、バイパスハウジングに対する下方ニードルハブの類似の軸方向/回転方向のロックが、

20

30

40

50

針のトリガー後及びロックアウト後の動きを防ぐために統合され得るであろうことも、出願人の提示した概念の範囲内である。

【0068】

出願人の提示した概念の上述の実施態様の何れにおいても、第二の薬剤は粉末化された固体状態、二次リザーバ又はカプセル内に含まれる流体状態、又は薬物投薬インターフェースの内面に塗布された状態の何れかであり得る。薬剤の固体形態の濃度が高いほど、より低い濃度を有する液体よりも小さい容積を占めるという便益を有する。これによって、今度は薬用モジュールの目減りが低減される。追加の便益は、第二の薬剤の固体形態が二次リザーバにおいて封止するために薬剤の液体形態よりも潜在的もっと直截的である点である。デバイスは、投薬中に第一の薬剤によって溶解される第二の薬剤を用いる好ましい実施態様と同じように使用されるであろう。

10

【0069】

薬剤の投薬中の、薬用モジュール内のカプセル中に含有される二次薬剤の、一次薬剤内への拡散を最小化するために、リザーバ22は一体型フローディストリビュータ23を有する。このフローディストリビュータは、システムからの第二の薬剤の効率的な排除も保証し、そして残留容積を最小化する。リザーバ22及びフローディストリビュータ23の一つの可能な実施態様が図9及び10において図示される。好ましくは、リザーバ及びフローディストリビュータは単一部分として、最も好ましくは、単一成形片として、二次薬剤と適合する材料で製造される。好ましい材料は、複数用量薬剤カートリッジにおいて見出されるセプタム又はピストン(栓)を製造するために典型的に使用されるものであろうが、長期間の保存中に薬剤と適合する如何なる材料も等しく適用可能であろう。フローディストリビュータ23は、二次薬剤が、リザーバ内部の(示されていない)一つ又はそれ以上のチャンネルの形状及び場所によって画成される流路を満たすように、リザーバ22中に構成されそして位置する。流路の形は、フローディストリビュータ及び/又はチャンネルの寸法を変えることによって、薬剤のプラグフローに対して最適化され得る。フローディストリビュータとリザーバ壁の間に形成される管体の断面積は比較的小さく保持されるべきである。二次薬剤を保存するために利用可能な容積は、リザーバの内部容積マイナスフローディストリビュータの容積に等しいであろう。従って、もしフローディストリビュータの容積がカプセルの内部容積よりもほんのわずか小さいならば、第二の薬剤が占める小さい容積が残される。従って、薬剤の小さい容積を保存しながら、カプセル及びフローディストリビュータの両者の大きさは大きくあり得る。結果的に、二次薬剤の小さい容積(例えば、50マイクロリット)に対して、リザーバは、取り扱い、輸送、製造、充填及び組立に対して許容され得るサイズのものであり得る。

20

30

【0070】

好ましくは、薬用モジュールは、殺菌性を保持するためにシールされる、独立型で別々のデバイスとして薬物メーカーによって供される。モジュールの殺菌シールは、好ましくは、薬用モジュールが使用者によって前進されそして薬物送達デバイスに取り付けられるとき、例えば、切断、引き裂き又は剥離によって自動的に開かれるように設計される。注射デバイスの端部上の角のある面のような機能又はモジュール内部の機能はシールのこの開封を助け得る。

40

【0071】

出願人の提示した概念の薬用モジュールは、複数回使用の注射デバイス、好ましくは、図1において図示されたものに類似した、ペン型の複数用量注射デバイスと一体になって設計されそして操作されるべきである。注射デバイスは再使用可能又は使い捨てのデバイスであり得るであろう。使い捨てのデバイスとは、薬剤を事前装填された状態でメーカーから得られ、そして初期の薬剤が消費された後、新しい薬剤が再装填され得ない注射デバイスを意味する。デバイスは固定された用量又は設定可能な用量の、そして好ましくは、複数用量デバイスであり得るが、幾つの場合、単一用量の使い捨てのデバイスを使用することは便益であり得る。

【0072】

50

典型的な注射デバイスは、一次薬剤のカートリッジ又は他のリザーバを含む。このカートリッジは典型的には円筒状の形をしており、そして通常、ガラスで製造される。カートリッジはゴム栓を用いて一端でシールされ、そして他端でゴムセプタムによってシールされる。注射デバイスは複数の注射を送達するように設計される。送達機構は典型的に使用者の手動動作によって力を与えられるが、注射機構も、ばね、圧縮ガス又は電気エネルギーのような他の手段によって力をあたえられ得る。好ましい実施態様において、送達機構は、ピストンをリザーバ中に係合するスピンドルを含む。更なる実施態様において、スピンドルは、二つの明確なねじを含んでなる回転できピストンロッドである。

【0073】

一例において、薬用モジュール4のような薬用モジュールのリザーバの適切な充填は、薬剤の正確な充填、並びに製造及び組立の許容誤差を調節するための薬剤空洞中の追加の「ヘッドスペース」の量の組み込みに頼り得る。そのような充填プロセスによって、充填及び密閉の後のパック中の空気存在がもたらされ得て、それは、-例えば、厳しい許容誤差条件において-、薬用モジュールからの送達された用量の容積を有害に減じる可能性を有し得る。一つの可能な解決策は、リザーバの幾何寸法及び充填装置の充填の正確さについての許容誤差の両方を厳しくすることであろう。この解決方法は製造コスト及び/又は製造の複雑さを上昇させる傾向にあるであろうし、従って大量で迅速な生産に対して理想的ではない。

【0074】

出願人の提示した概念の通り、これらの関心事に向けられるリザーバアセンブリが供される。上述の通り、出願人の開示の通りのリザーバアセンブリは、有利なことに、充填後に、リザーバ空洞中に存在する空気がほとんどないか又は全くなくなるようにする。出願人の提示した概念の通りのリザーバアセンブリは、一般的に二つのエレメントを組み込む：液溜め領域及び薬剤空洞。液溜め領域の例示的目的は、一次空洞容積に対する名目充填容積を増やすことである。この増加によって薬物空洞によって要求される（例えば、20～30マイクロリッタの）あり得る小さな容積故に、デバイスを充填することに伴う課題が低減され得る。より大きい又はより小さい容積のような他の容積も同様にあり得る。また、水だめ領域と一次空洞の間のインターフェースは、充填中に、空気が、好ましくは、薬物空洞から水だめ領域内に排除されるように構成される。この空気排除動作は、空洞の内容物が使用中に排出されるとき、薬剤空洞中に捕捉される如何なる残留空気も最小化し、そして投薬容積へのその影響を最小化することを助けることに役立つ。一次空洞は、要求される最少用量（例えば、50マイクロリッタの範囲）が、そこに薬用モジュールが取り付けられる一次薬物送達デバイスから投薬されるとき、第二の薬剤の既知で制御された容積が投薬されるであろうように、薬用モジュールに対して要求される容積に適するように設計されそして寸法取りされる。

【0075】

出願人の提示した概念の通りのリザーバアセンブリは、一般的に、薬剤、液溜め領域及び可撓性エレメントを保持するための一次空洞を含む。可撓性エレメントは、リザーバの充填プロセス中に、一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を可能にするように構成され、そして可撓性エレメントは、充填プロセス後に、一次空洞と水だめ領域の間の流体連通を防ぐようにも構成される。

【0076】

図11はそのようなリザーバアセンブリの第一の例を図示し、そして図13a～fはリザーバアセンブリのための例示的充填プロセスを図示する。更に図15はそのようなリザーバアセンブリの第二の例を図示し、そして図17a～fは、リザーバアセンブリのための例示的充填プロセスを図示する。

【0077】

一般的に、リザーバアセンブリのための充填プロセス中に、加圧された充填ノズルからの薬剤によって、リザーバアセンブリ中の可撓性エレメント（例えば、可撓性下方栓）は撓められ、そのようにして液溜め領域へのベント経路が生じることになる。このベント経

10

20

30

40

50

路は、空気が薬物空洞からそして液溜め領域内に排除され/無理やり出されることを可能にするであろう。充填後、圧力が除かれ得てそして可撓性エレメントはその前の位置に戻るであろうし、そのようにして薬物空洞が液溜め領域からシールされる。上方栓は、次いで、組み立てられてシールされた薬物空洞を生み出す。好ましくは、可撓性エレメントの硬直性（それは材料の性質及び幾何形状の組合せによって定義され得る）は、投薬動作使用中に発生する水力学的圧力が、薬物空洞と液溜め領域の間に再びこの流路を再開するために十分な歪みを引き起こすには不十分であろうように設計されるであろう。

#### 【0078】

上述の通り、出願人の開示の通りのリザーバアセンブリの第一の例が図11において図示される。特に、図11は、薬用モジュール4（図2を参照）のような薬用モジュール用のリザーバアセンブリ100を図示する。図12a～bはリザーバアセンブリ100の断面図を図示する。リザーバアセンブリ100は薬剤104（図13b～fを参照）、液溜め領域106及び可撓性エレメント108を保持するための一次空洞102を含む。液溜め領域106は一般的に、リザーバアセンブリ100の充填プロセス中に、過剰の空気及び/又は薬剤104を一次空洞102から集め得るリザーバとして動作する。一次空洞102はチューブ状空洞であり得て、そして液溜め領域106は一次空洞を囲んでいるリング形状のチューブ状空洞であり得る。この例において、可撓性エレメント108は遠位の一次空洞栓108である。可撓性エレメント用の例示的材料には、TPE（熱可塑性エラストマー）及びLSR（液状シリコンゴム）が含まれる。リザーバアセンブリ100は近位の一次空洞栓110、近位バイパス栓112及び遠位バイパス栓114も含む。

10

20

#### 【0079】

図12bにおいて見ることができるよう、遠位の一次空洞栓108は一次空洞102の遠位端120に置かれ、そして近位の一次空洞栓110は一次空洞102の近位端122に位置する。また、近位バイパス栓112は近位の一次空洞栓110の上方に置かれ、一方、遠位バイパス栓114は遠位の一次空洞栓108の下方に位置する。

#### 【0080】

有利なことに、リザーバアセンブリ100は一次空洞102中の空気を最小化する又は制限するように薬剤で満たされる。リザーバアセンブリ100のための充填及び組立プロセスが図13a～fを参照して述べられる。これらの図は、充填及び組立プロセスの種々の段階でのリザーバアセンブリ100を描く。

30

#### 【0081】

図13aにおいて見られるように、充填プロセスの前に、可撓性エレメント108（つまり、遠位の一次空洞栓108）は薬物リザーバアセンブリ100中に組み立てられ得る。特に、遠位の一次空洞栓108は一次空洞102の下方に置かれ得る。更に、一次空洞栓108は、リザーバアセンブリ100の本体126の内壁124と係合され得る。

#### 【0082】

充填ノズル130又は充填装置の類似の部材はリザーバアセンブリ100内に導入され得る。充填ノズル130は、図13aにおいて示される通り、一次空洞102の近位面122に抗してシールを形成し得る。

#### 【0083】

図13bは、充填ノズル130が薬剤104を一次空洞102内に満たし始める後の充填及び組立プロセスを描く。薬剤104は圧力下で一次空洞102内に駆動される。この充填動作によって、遠位の一次空洞栓108が遠位方向131に少しばかり撓められることになる。例えば、この例において、可撓性の一次空洞栓108は充填動作の圧力下で少しばかり曲がる。可撓性の遠位の一次空洞栓のこの撓みによって、空気が（点線の矢印140によって示された）液溜め領域内に逃げるためのベント経路134が生み出される。ベント経路134は、一次空洞外側ボディ138の遠位端136及び可撓性の遠位の一次空洞栓108によって画成される。

40

#### 【0084】

この例において、液溜め領域106中の空気は液溜めベントチャンネル144を介して

50

大気に逃げ得る。これによって、システム圧が均一化されることが可能になる。

【0085】

図13cにおいて見られる通り、一次空洞102が満たされた後、薬剤104は、液溜め領域106が部分的に満たされるまで、充填ノズル130から投薬され続け得る。これによって、有利なことに、充填許容誤差が調節される。幾つかの場合、薬剤104は一次空洞102が完全に満たされる前に液溜め領域106に入り得る。

【0086】

液溜め領域106が少なくとも部分的に満たされた後、図13dにおいて示される通り、充填ノズル130は後退され得て、そして、可撓性の一次空洞栓はその前の状態（つまり、曲げられていない状態）に戻り得る。

【0087】

一次空洞102が満たされた後、近位の一次空洞栓110及びバイパス栓112、114はリザーバアセンブリに追加され得る。例えば、図13aにおいて示される通り、遠位バイパス栓114はリザーバアセンブリ100に組立てられ得る。バイパス栓114は、可撓性の一次空洞栓108が一次空洞102の端部上にしっかりと座することを保証し得る。近位の一次空洞栓110は次いで、リザーバアセンブリ100に続いて近位バイパス栓112に組み立てられ得る。一つの例において、近位の一次空洞栓110は、リザーバアセンブリ100中の残留空気の事前飽和を防ぐために、真空下又は部分的真空下で組立てられ得る。図13e~fは近位の一次空洞栓110及び近位バイパス栓112の前に加えられる遠位バイパス栓114を描くが、その逆も起こり得る。つまり、近位の一次空洞栓110及び近位バイパス栓112は遠位バイパス栓114の前に加えられ得る。

【0088】

図7を参照して上で述べられた通り、薬用モジュールは、有利なことに、薬物送達デバイスのプライミングを可能にするように構成されるバイパスチャンネルを含む。図14aはリザーバアセンブリ100のプライミング能力を図示する。バイパスサイドチャンネル150、152は、各々、バイパス栓112及び114へのアクセスを可能にする。上で論じられた通り、針160、162はバイパスニードルウエル154、156に入り得て、そしてプライミング用量は、矢印258によって描かれた経路によって示される通り、バイパスチャンネルを通過して入口針160から出口針162に走行し得る。

【0089】

投薬中に、入口針160は近位の一次空洞栓110を突刺し、そして出口針162は遠位の一次空洞栓108を突刺す。このことによって、図14bにおいて示される通り、入口針160から出口針162に一次空洞102を介して薬剤が直接、流れる結果となる。

【0090】

出願人のリザーバアセンブリの一例において、リザーバアセンブリ100は、薬物空洞中の「プラグフロー」を保証するのを助けるために、フローディストリビュータ23（図5を参照）のような流れ分布機能を含み得る。

【0091】

出願人の開示の通りのリザーバアセンブリの第二の例が図15において図示される。この例は、図11の例に多くの点で類似しているので、非常に詳細には述べられない。リザーバアセンブリ100に関する上述の可能性及び置換の多くは、図15の例において可能である。しかしながら、図15の例において、可撓性エレメントは、遠位の一次空洞栓よりもむしろベントバルブである。

【0092】

特に、図15は、薬用モジュール4のような薬用モジュール用のリザーバアセンブリ200を図示する。図16a~bはリザーバアセンブリ200の断面図を図示する。リザーバアセンブリ200は、薬剤204（図173b~fを参照）、液溜め領域206及び可撓性エレメント207を保持するための一次空洞202を含む。液溜め領域206は一般的に、リザーバアセンブリ200の充填プロセス中に、過剰の空気及び/又は薬剤204を一次空洞202から集め得るリザーバとして動作する。この第二の例において、可撓性

10

20

30

40

50

エレメント 207 はベントバルブ 207 である。リザーバアセンブリ 200 は近位の一次空洞栓 210、近位バイパス栓 212、遠位の一次空洞栓 208、及び遠位バイパス栓 214 も含む。

【0093】

ベントバルブ 207 は一次空洞 202 の外側ボディ 238 の周りに配列されるチューブ形状のバルブであり得る。図 15 a ~ b において見ることができるよう、ベントバルブ 207 の遠位端は、遠位の一次空洞栓 208 と一次空洞 202 の遠位端の間のインターフェースに位置する。示された例において、ベントバルブ 207 及び外側ボディ 238 は近位端でしっかりと係合される。更に、この例において、遠位端は外側ボディ 238 に係合されるが可撓性であり、したがって、充填及び組立プロセス中に開いて流路を生み出すように構成される。

10

【0094】

有利なことに、リザーバアセンブリ 100 は一次空洞 102 中の空気を最小化する又は制限するように薬剤で満たされる。リザーバアセンブリ 100 のための充填及び組立プロセスが図 13 a ~ f を参照して述べられる。これらの図は、充填及び組立プロセスの種々の段階でのリザーバアセンブリ 100 を描く。

【0095】

図 17 a において見られる通り、充填プロセスの前に、可撓性エレメント 207 (つまり、ベントバルブ 207) 及び遠位の一次空洞栓はリザーバアセンブリ 200 中に組み立てられ得る。特に、遠位の一次空洞栓 208 は一次空洞 202 の下方に置かれ得て、そしてベントバルブ 207 は一次空洞 202 の外側ボディ 238 の周りに置かれ得る。更に、一次空洞栓 208 は、リザーバアセンブリ 200 の本体 226 の内壁 224 と係合され得る。

20

【0096】

充填ノズル 230 又は充填装置の類似の部材はリザーバアセンブリ 200 内に導入され得る。充填ノズル 230 は、図 17 3 a において示される通り、一次空洞 202 の近位面 222 に抗してシールを形成し得る。

【0097】

図 17 b は、充填ノズル 230 が薬剤 204 を一次空洞 202 内に満たし始める後の充填及び組立プロセスを描く。薬剤 204 は圧力下で一次空洞 202 内に駆動される。この充填動作によって、ベントバルブ 207 が開き、空気が液溜め領域 206 内に逃げるためのベント経路が生じることになる。例えば、この例において、ベントバルブ 207 の遠位端は充填動作の圧力下で少しばかり曲がる。可撓性のベントバルブ 207 のこの曲がりによって、空気が液溜め領域 206 内に逃げるためのベント経路 234 が生み出される。ベント経路 234 はベントバルブチャンネル 209、211、ベントバルブ 207 及び遠位の一次空洞栓 208 によって画成される。

30

【0098】

この例において、液溜め領域 206 中の空気は液溜めベントチャンネル 244 を介して大気 242 に逃げ得る。これによって、システム圧が均一化されることが可能になる。

【0099】

図 17 c ~ d において見られる通り、一次空洞 202 が満たされた後、薬剤 204 は、液溜め領域 206 が部分的に満たされるまで、充填ノズル 230 から投薬され続け得る。これによって、有利なことに、充填許容誤差が調節される。幾つかの場合、薬剤 204 は一次空洞 202 が完全に満たされる前に液溜め領域 206 に入り得る。

40

【0100】

液溜め領域 206 が少なくとも部分的に満たされた後、図 17 d において示される通り、充填ノズル 230 は後退され得て、そして、可撓性のベントバルブ 207 はその前の状態 (つまり、曲げられていない状態) に戻り得る。

【0101】

一次空洞 202 が満たされた後、近位の一次空洞栓 210 及びバイパス栓 212、21

50

4 はリザーバアセンブリに追加され得る。例えば、図 17 e において示される通り、遠位バイパス栓 214 はリザーバアセンブリ 200 に組立てられ得る。バイパス栓 214 は、可撓性の一次空洞栓 208 が一次空洞 202 の端部上にしっかりと座することを保証し得る。近位の一次空洞栓 210 は次いで、リザーバアセンブリ 200 に、続いて近位バイパス栓 212 に組み立てられ得る。一つの例において、近位の一次空洞栓 210 は、リザーバアセンブリ 200 中の残留空気の事前飽和を防ぐために、真空下又は部分的真空下で組立てられ得る。図 17 e ~ f は近位の一次空洞栓 210 及び近位バイパス栓 212 の前に加えられる遠位バイパス栓 214 を描くが、その逆も起こり得る。つまり、近位の一次空洞栓 210 及び近位バイパス栓 212 は遠位バイパス栓 214 の前に加えられる。

#### 【0102】

図 7 を参照して上で述べられた通り、薬用モジュールは、有利なことに、薬物送達デバイスのプライミングを可能にするように構成されるバイパスチャンネルを含む。図 18 a はリザーバアセンブリ 200 のプライミング能力を図示する。バイパスサイドチャンネル 250、252 は、各々、バイパス栓 212 及び 214 へのアクセスを可能にする。上で論じられた通り、針はバイパスニードルウエル 254、256 に入り得て、そしてプライミング用量は、矢印 258 によって描かれた経路によって示される通り、バイパスチャンネルを通過して入口針 260 から出口針 262 に走行し得る。

#### 【0103】

投薬中に、入口針 260 は近位の一次空洞栓 210 を突刺し、そして出口針 262 は遠位の一次空洞栓 208 を突刺す。このことによって、図 18 b において示される通り、入口針 260 から出口針 262 に一次空洞 202 を介して薬剤が直接、流れる結果となる。

#### 【0104】

図 11 の例に類似して、リザーバアセンブリ 200 は、薬物空洞中の「プラグフロー」を保証することを助けるためのフローディストリビュータ 23 (図 5 を参照) のような流れ分布機能を含み得る。

#### 【0105】

本発明の例示的实施態様が述べられてきた。しかしながら、当業者は、請求の範囲によって定義された本発明の本当の範囲と精神から逸脱することなく、変更及び修正がこれらの実施態様になされ得ると理解するであろう。

#### 【符号の説明】

#### 【0106】

- 1           チャンネル
- 2           係合アーム
- 3           遠位針
- 4           薬用モジュール
- 5           近位針
- 6 a        上部セプタム / 膜 / シール
- 6 b        底部セプタム / 膜 / シール
- 7           薬物送達デバイス
- 8           取り付け手段 / コネクタ
- 9           連結手段 / 取り付け手段
- 10         ハウジング
- 12         駆動歯
- 13         トラック
- 14         経路
- 14 a       転移点
- 15         経路
- 15 a       転移点
- 16         経路
- 16 a       転移点

10

20

30

40

50



1 6 b	軸方向停止部	
1 7	脚	
1 9	経路	
2 0 a、2 0 b	キーパ	
2 1	穴	
2 2	リザーバ	
2 3	フローディストリビュータ	
2 5	ショルダキャップ	
3 1	カプセル	
3 2	デバイスの遠位端	10
3 3	平坦面	
3 9	経路 / 方向矢印	
4 0	半径方向のスタンドオフ	
4 2	ガード	
4 6	バイパス	
4 8	ばね / 付勢部材	
5 0	カートリッジホルダ	
5 1	上方ハブ	
5 2	バイパスハウジング	
5 3	下方ハブ	20
5 4	窓	
5 6	保持スナップ	
6 2	用量設定器 / 用量ダイヤルスリーブ	
6 5	下方スタンドオフポケット	
6 6	上方スタンドオフポケット	
7 0	ロックアウトボス	
7 1	ロックアウト機能	
1 0 0	リザーバアセンブリ	
1 0 2	一次空洞	
1 0 4	薬剤	30
1 0 6	液溜め領域	
1 0 8	可撓性エレメント	
1 1 0	近位の一次空洞栓	
1 1 2	近位バイパス栓	
1 1 4	遠位バイパス栓	
1 2 0	遠位端	
1 2 2	近位端	
1 2 4	内壁	
1 2 6	本体	
1 3 0	充填ノズル	40
1 3 1	遠位方向	
1 3 2	上方スタンドオフポケット停止部	
1 3 4	ベント経路	
1 3 6	遠位端	
1 3 8	一次空洞外側ボディ	
1 4 0	点線の矢印	
1 4 2	大気	
1 4 4	液溜めベントチャンネル	
1 5 0	バイパスサイドチャンネル	
1 5 2	バイパスサイドチャンネル	50

1 5 4	ニードルウエル	
1 5 6	ニードルウエル	
1 6 0	入口針	
1 6 2	出口針	
2 0 0	リザーバアセンブリ	
2 0 2	一次空洞	
2 0 4	薬剤	
2 0 6	液溜め領域	
2 0 7	可撓性エレメント（ベントバルブ）	
2 0 8	遠位の一次空洞栓	10
2 0 9	ベントバルブチャンネル	
2 1 0	近位の一次空洞栓	
2 1 1	ベントバルブチャンネル	
2 1 2	近位バイパス栓	
2 1 4	遠位バイパス栓	
2 2 2	近位面	
2 2 4	内壁	
2 2 6	本体	
2 3 0	充填ノズル	
2 3 4	ベント経路	20
2 3 8	外側ボディ	
2 4 2	大気	
2 4 4	液溜めベントチャンネル	
2 5 0	バイパスサイドチャンネル	
2 5 2	バイパスサイドチャンネル	
2 5 4	バイパスニードルウエル	
2 5 6	バイパスニードルウエル	
2 5 8	矢印	
2 6 0	入口針	
2 6 2	出口針	30

【 図 1 】

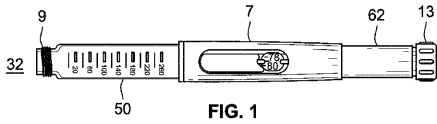


FIG. 1

【 図 2 】

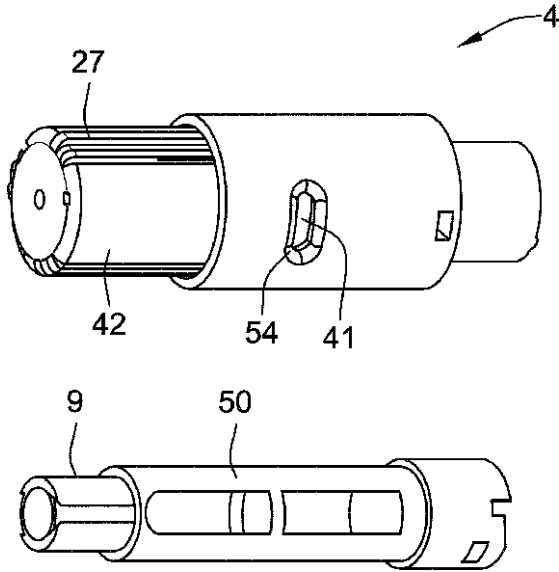


FIG. 2

【 図 3 】

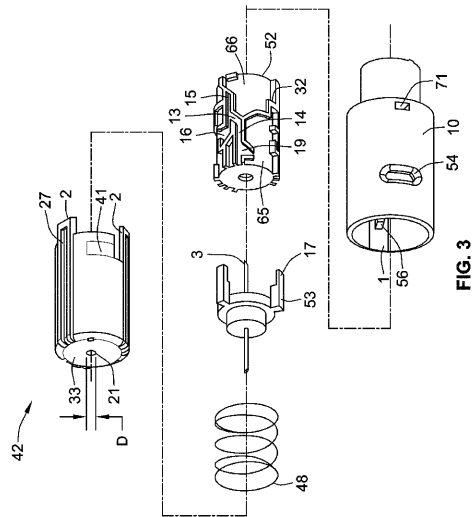


FIG. 3

【 図 4 】

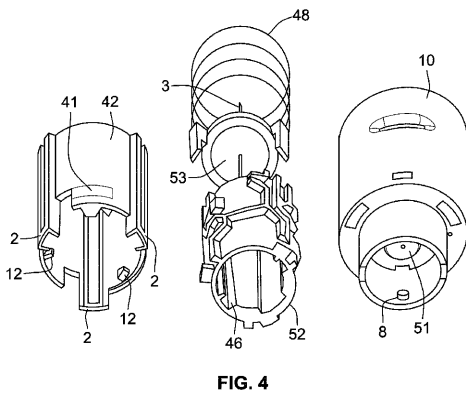


FIG. 4

【 図 5 】

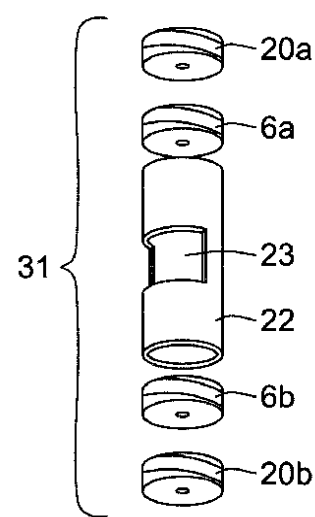


FIG. 5

【 図 6 】

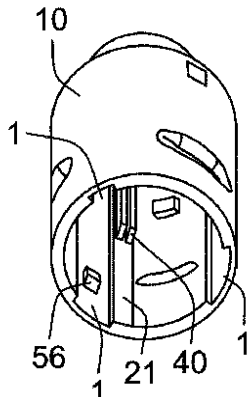


FIG. 6

【 図 7 】

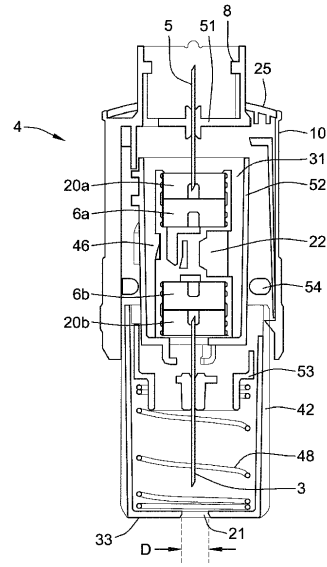


FIG. 7

【 図 8 】

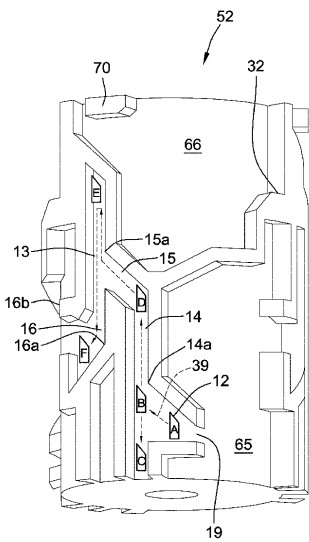


FIG. 8

【 図 9 】

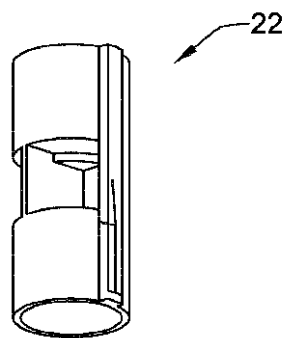


FIG. 9

【 図 1 0 】

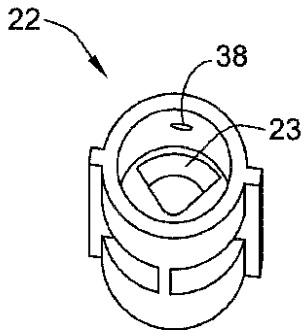


FIG. 10

【 図 1 1 】

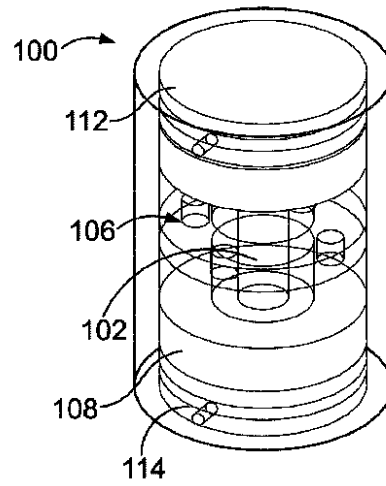


FIG. 11

【 図 1 2 a 】

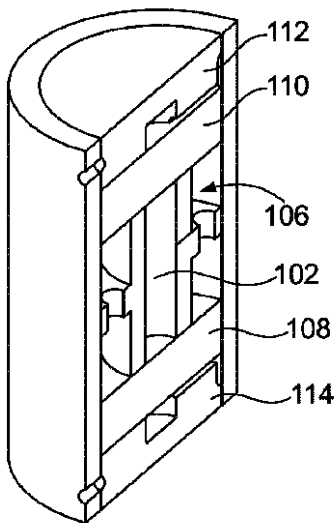


FIG. 12a

【 図 1 2 b 】

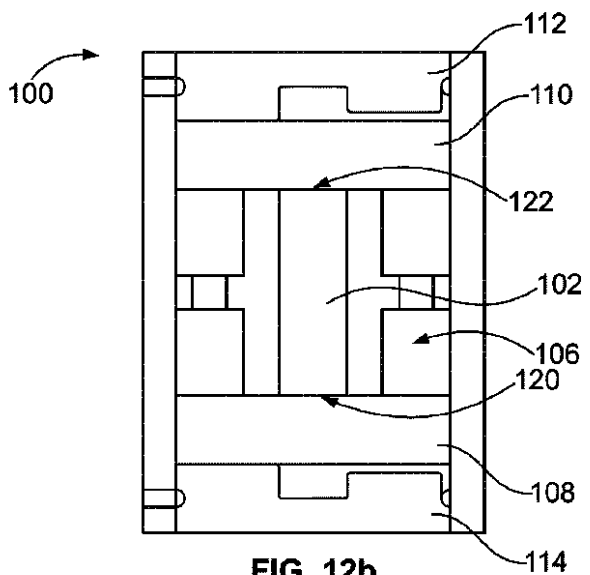


FIG. 12b

【 図 1 3 a 】

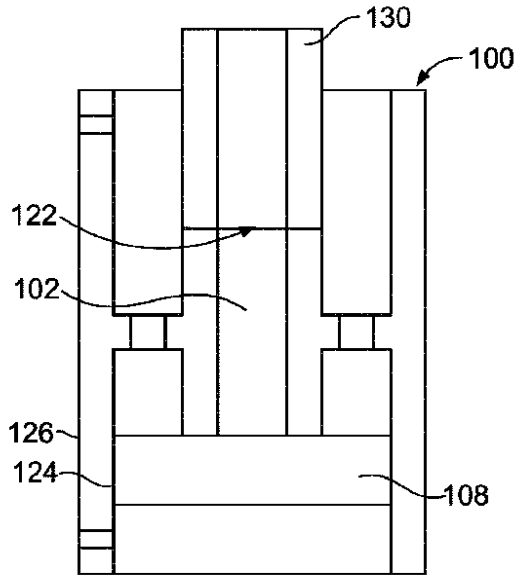


FIG. 13a

【 図 1 3 b 】

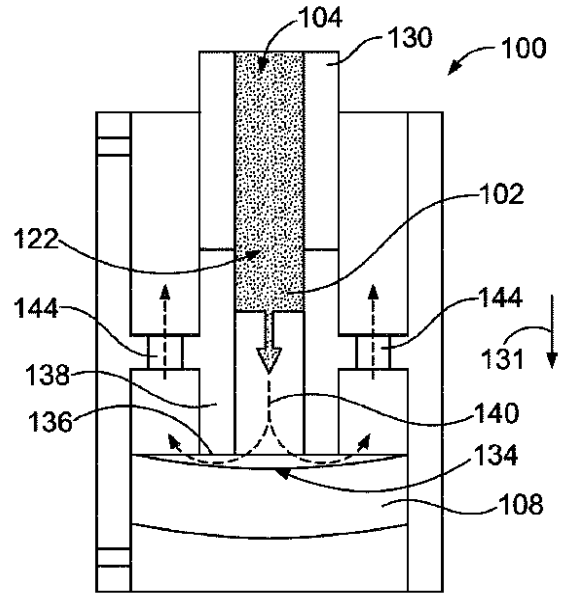


FIG. 13b

【 図 1 3 c 】

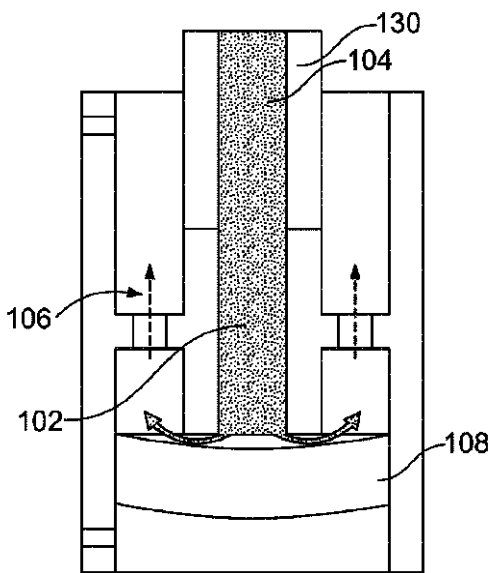


FIG. 13c

【 図 1 3 d 】

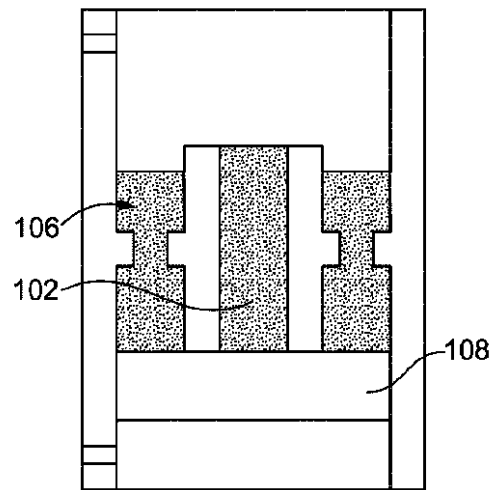


FIG. 13d

【 13 e 】

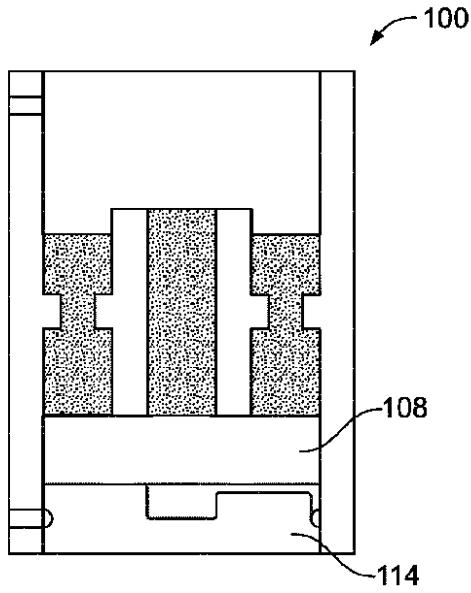


FIG. 13e

【 13 f 】

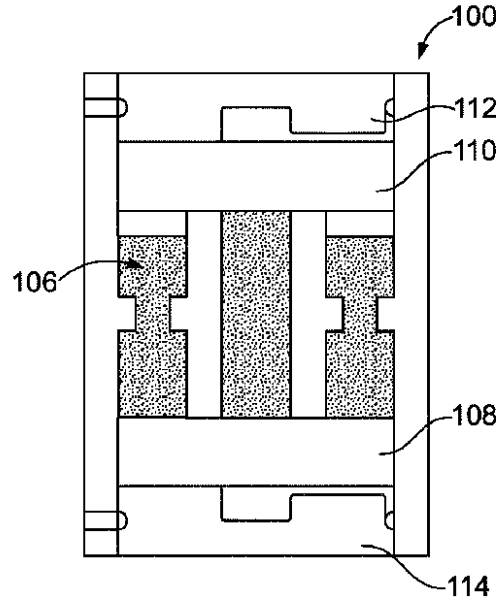


FIG. 13f

【 14 a 】

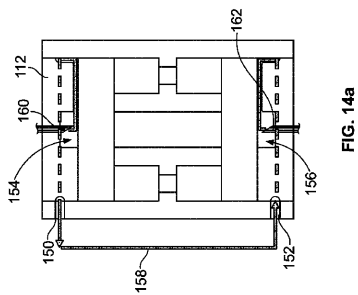


FIG. 14a

【 14 b 】

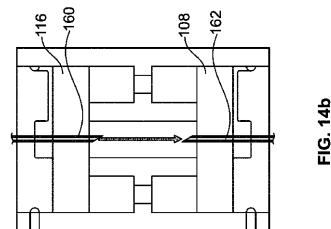


FIG. 14b

【 15 】

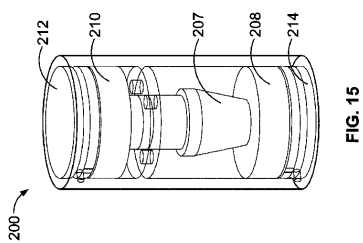


FIG. 15

【 16 a 】

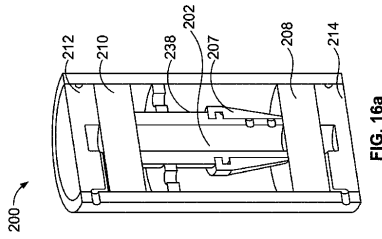


FIG. 16a

【 16 b 】

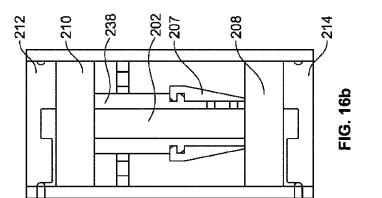


FIG. 16b

【 17 a 】

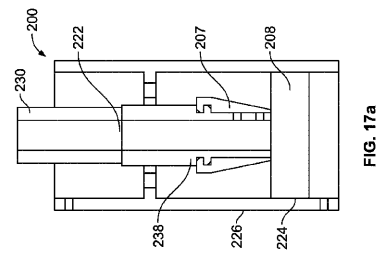


FIG. 17a





【 図 17 f 】

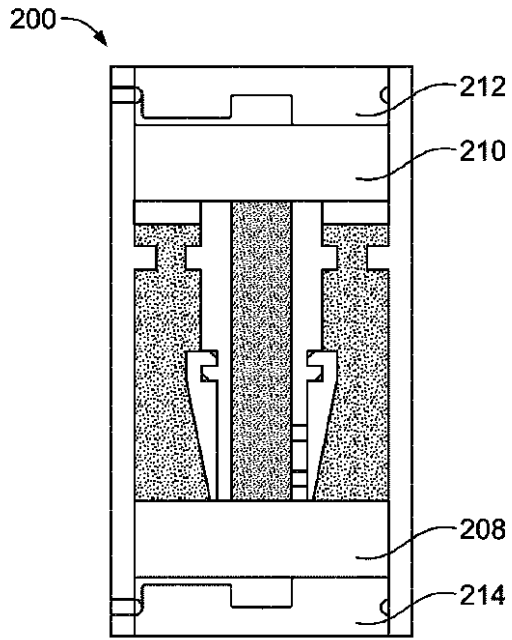


FIG. 17f

【 図 18 a 】

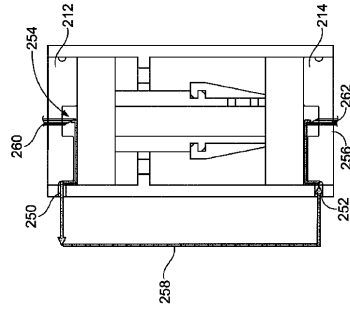


FIG. 18a

【 図 18 b 】

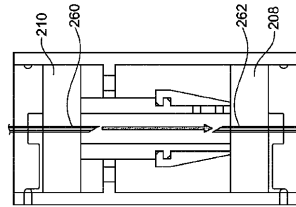


FIG. 18b

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2012/057160

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61J1/06 A61M5/32 B65B3/00 ADD. B65D51/16 A61M5/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M B65B B65D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 26 32 334 A1 (BOSCH GMBH ROBERT) 26 January 1978 (1978-01-26) page 6, paragraph 5 - page 8; figure * -----	1-12
X	CH 445 721 A (SCHMITH NIELS BAY [DK]) 31 October 1967 (1967-10-31) columns 2-3; figure * -----	1-12
Y		13-16
X	DE 19 09 794 A1 (EHRHARDT SOEHNE FA) 17 September 1970 (1970-09-17) pages 8-10; figures -----	1-12
Y		13-16
Y	US 2004/199105 A1 (NUSSEY MATTHEW SIMON [GB]) 7 October 2004 (2004-10-07) paragraph [0023]; figures 4a-4c -----	12-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date		*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
29 August 2012	05/09/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Björklund, Andreas	

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2012/057160
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/103951 A1 (OSBORNE JOEL A [US] ET AL) 3 June 2004 (2004-06-03) paragraph [0105]; figures -----	12-14
Y	US 2007/175538 A1 (ROTHBAUER JURGEN [DE] ET AL) 2 August 2007 (2007-08-02) paragraphs [0052] - [0055]; figures 5-6c -----	15
A	WO 2010/139672 A1 (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND [DE]; DAVIES JAMES ALEXANDER [GB]; WIMPENNY) 9 December 2010 (2010-12-09) page 17, line 28 - page 20, line 15; figures 1-7 -----	1-15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/057160

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2632334	A1	26-01-1978	DE 2632334 A1 26-01-1978 IT 1109455 B 16-12-1985 SE 7708207 A 18-01-1978
CH 445721	A	31-10-1967	CH 445721 A 31-10-1967 DE 1491662 A1 28-08-1969 DK 111506 B 02-09-1968 NL 6616338 A 26-05-1967
DE 1909794	A1	17-09-1970	NONE
US 2004199105	A1	07-10-2004	AT 298258 T 15-07-2005 CA 2436543 A1 08-08-2002 DE 60204754 D1 28-07-2005 DE 60204754 T2 01-12-2005 EP 1357963 A1 05-11-2003 US 2004199105 A1 07-10-2004 WO 02060516 A1 08-08-2002
US 2004103951	A1	03-06-2004	NONE
US 2007175538	A1	02-08-2007	NONE
WO 2010139672	A1	09-12-2010	AR 076719 A1 29-06-2011 AU 2010255758 A1 22-12-2011 CA 2760762 A1 09-12-2010 CN 102458524 A 16-05-2012 EP 2437817 A1 11-04-2012 TW 201109057 A 16-03-2011 WO 2010139672 A1 09-12-2010

## フロントページの続き

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

(72)発明者 アラスデア・ジョージ・ヤング

イギリス国オックスフォードシャー オーエックス7 5 イーアール・チップングノートン・ウエ  
ストストリート50・ベイクハウスコテージ

(72)発明者 ダニエル・トーマス・デ ソースマレズ リンテル

イギリス国ラグビーウォリックシャー シーヴイ23 9 イーキュー・チャーチローフォード・ス  
ミシーレーン6

Fターム(参考) 4C047 AA01 BB13 BB24 BB26 CC04 CC14 DD02 DD23 DD33 DD34

HH02 HH03 HH04 HH06