

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6180406号
(P6180406)

(45) 発行日 平成29年8月16日 (2017. 8. 16)

(24) 登録日 平成29年7月28日 (2017. 7. 28)

(51) Int. Cl.		F I			
A 6 1 M	5/14	(2006. 01)	A 6 1 M	5/14	5 8 2
A 6 1 M	5/19	(2006. 01)	A 6 1 M	5/19	
A 6 1 M	5/315	(2006. 01)	A 6 1 M	5/315	5 8 0

請求項の数 17 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2014-511878 (P2014-511878)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成24年5月24日 (2012. 5. 24)		サノフィーアベンティス・ドイツュラント
(65) 公表番号	特表2014-519900 (P2014-519900A)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(43) 公表日	平成26年8月21日 (2014. 8. 21)		テル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/059747		ドイツ連邦共和国デー65929フラン
(87) 国際公開番号	W02012/160156		クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
(87) 国際公開日	平成24年11月29日 (2012. 11. 29)		ユトラーセ50
審査請求日	平成27年5月12日 (2015. 5. 12)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	11167531.0		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成23年5月25日 (2011. 5. 25)	(74) 代理人	100140132
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬剤送達デバイスおよびこのデバイスを制御する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 つまたはそれ以上の薬剤の送達を行なうためのプライミングモードと、薬物送達モードとを有する、1 つまたはそれ以上の薬剤を投与するための薬剤送達デバイスであって、コントローラを備え、コントローラは、該デバイスの1 つまたはそれ以上の所定の状態を識別したとき該デバイスをプライミングモードに設定し、該1 つまたはそれ以上の所定の状態中薬物送達モードを使用不能にし、該デバイスの状態が該1 つまたはそれ以上の所定の状態と異なるとき、ユーザ・インターフェースによるプライミングモードの使用可能性を維持しながら、該デバイスを薬物送達モードに設定するように動作可能である、上記デバイス。

【請求項 2】

前記所定の状態のうちの1 つは、投薬インターフェースがデバイスとの取り外された関係からデバイスとの取り付けられた関係にされたとき、投薬インターフェースプライミング状態として識別される、請求項 1 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 3】

前記所定の状態のうちの1 つは、投薬インターフェースがデバイスに取り付けられていると識別され、デバイスへの投薬インターフェースの取付け以降に薬剤の用量がデバイスから投薬されていないとき、投薬インターフェースプライミング状態として識別される、請求項 1 に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項 4】

薬剤送達デバイスが、薬剤を含む薬剤カートリッジを保持するための、それぞれ第1の保持器と第2の保持器とを備える、請求項1～3のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項5】

第1の保持器および第2の保持器から一体的出口への流体連通を提供するための分岐コンジットを有する取り外し可能な投薬インターフェースを備える、請求項4に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項6】

一体的出口は針のための取付け部を備える、請求項5に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項7】

コントローラは、前記所定の状態が投薬インターフェースプライミング状態として識別されたとき、それぞれ第1の保持器および第2の保持器の薬剤カートリッジから流体を投薬するように動作可能である、請求項4～6のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項8】

デバイスは、前記所定の状態が識別済であるとき、使用者にデバイスをプライミングすることを促すプロンプトを備える、請求項1～7のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項9】

デバイスがプライミングモードの使用可能性を維持しながら薬物送達モードに設定されているとき、以前の投与以降またはデバイスの以前のプライミング以降経過した時間が所定の値より短いことを条件に、コントローラは、第1の保持器および第2の保持器の薬剤カートリッジのうちの指定されたカートリッジからデバイスをプライミングするように動作可能である、請求項1～8のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項10】

デバイスがプライミングモードの使用可能性を維持しながら薬物送達モードに設定されているとき、以前の投与以降またはデバイスの以前のプライミング以降経過した時間が所定の値より長い場合、コントローラは、第1の保持器および第2の保持器の薬剤カートリッジの両方からデバイスをプライミングするように動作可能である、請求項1～9のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項11】

コントローラは、プライミングモードが使用可能である間に第1の保持器および第2の保持器の薬剤リザーバから薬剤を互いと異なる速度で排出するように動作可能である、請求項1～10のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項12】

プライミングモードにおいて、コントローラによってあらかじめ設定されたデバイスからある量の薬剤が排出される、請求項1～11のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項13】

プライミングモードにおいて、コントローラは、使用者の判断で複数回連続して薬剤の量を排出するように動作可能である、請求項12に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項14】

薬剤のあらかじめ設定される量は識別された所定の状態によって決まる、請求項12または請求項13に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項15】

用量設定デバイスは、薬物送達モード中に使用可能である、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項16】

デバイスは携帯型および/またはペン型の注射デバイスである、請求項1～15のいずれか1項に記載の薬剤送達デバイス。

【請求項17】

10

20

30

40

50

1つまたはそれ以上の医薬品を投与するための薬剤送達デバイスを制御する方法であって、

デバイスがいつ所定の状態であるかを識別するステップと、

デバイスの該所定の状態が識別されたとき、デバイスをプライミングモードに設定するステップと、

該所定の状態が識別されたとき、デバイスの薬物送達モードを使用不可にするステップと、

デバイスがいつ該所定の状態と異なる状態にあるかを識別するステップと、

該所定の状態と異なる状態が識別されたとき、プライミングモードの使用可能性を維持しながら、デバイスを薬物送達モードに設定するステップと、

デバイスが該異なる状態にあるとき、プライミングモードと薬物送達モードの間の選択を容易にするステップと

を含む上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、1つまたはそれ以上の医薬品を患者に投与するための、限定するものではないが特に医薬品（複数可）の自己投与のための、薬剤送達デバイス、およびこのデバイスを制御する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

特定の疾患状態は、1つまたはそれ以上の異なる薬剤を使用する治療を必要とする。いくつかの薬物化合物は、最適な治療用量を送達するために、互いとの特定の関係で送達される必要がある。本特許出願は、単一薬剤デバイスに適用可能であるが、併用療法が望ましい、しかしそれだけに限らないが安定性、治療成績の低下、および毒性などの理由で単一配合物では可能でない場合に特に有益である。

【0003】

たとえば、場合によっては、糖尿病患者を、GLP-1またはGLP-1類似物などのグルカゴン様ペプチド-1（第2の薬物または二次薬剤とも呼ばれることがある）と共に、長時間作用型インスリン（第1の薬剤または一次薬剤とも呼ばれることがある）で治療

【0004】

したがって、使用者が実行するのが簡単で薬物送達デバイスの複雑な物理的な操作を伴わない単回の注射または送達工程で1つまたはそれ以上の薬剤を送達するためのデバイスを提供することが求められている。併用療法デバイスの場合、提案する薬物送達デバイスは、2つ以上の活性医薬品に対する別個の貯蔵容器またはカートリッジ保持器を設ける。その場合、これらの活性医薬品のみが、単一の送達手順の間に患者に併用および/または送達される。これらの活性薬品は、組み合わせられた用量と一緒に投与してもよいし、あるいは、これらの活性薬品は順次相次いで組み合わせてもよい。

【0005】

薬物送達デバイスはまた、薬剤の量を変える機会を考慮に入れる。たとえば、1つの流体の量は、注射デバイスの特性を変更する（たとえば、使用者変更可能な用量を設定すること、またはデバイスの「固定」用量を変更すること）ことによって変更することができる。第2の薬剤の量は、さまざまな副薬含有パッケージを製造し、それぞれの変種が異なる体積および/または濃度の第2の活性薬品を含むことによって、変更することができる。

【0006】

薬物送達デバイスは、単一の投薬インターフェースを有することができる。このインターフェースは、単一薬剤デバイスの場合にはリザーバと、または併用療法デバイスの場合には1次リザーバおよび少なくとも1つの医薬品を含む薬剤の2次リザーバと流体連通するように構成することができる。薬物投薬インターフェースは、2つ以上の薬剤がシステムを

10

20

30

40

50

出て患者に送達可能なある種の出口とすることができる。

【 0 0 0 7 】

デバイスが併用療法に適用可能な場合、別々のユニットとして、または混合ユニットとしての化合物の組み合わせは、両頭針アセンブリを介して身体に送達することができる。これは、使用者の観点からは標準的なニードル・アセンブリを使用する現在入手可能な注射デバイスに厳密に適合する形で達成される組み合わせ薬物注射システムを提供する。1つの可能な送達手順は、以下の工程を必要とすることができる：

【 0 0 0 8 】

1．投薬インターフェースを電気機械式注射デバイスの遠位端に付ける。この投薬インターフェースは、第1の近位針と、第2の近位針とを備える。第1の針および第2の針はそれぞれ、主化合物を含む第1のリザーバおよび副化合物を含む第2のリザーバを穿刺する。

10

【 0 0 0 9 】

2．両頭針アセンブリなどの用量投薬器を投薬インターフェースの遠位端に付ける。このようにして、ニードル・アセンブリの近位端は、主化合物と副化合物の両方と流体連通する。

【 0 0 1 0 】

3．主化合物の所望の用量を注射デバイスから、たとえばグラフィカル・ユーザ・インターフェース（GUI）によってダイヤルを回す／設定する。

【 0 0 1 1 】

4．使用者が主化合物の用量を設定した後、マイクロプロセッサにより制御される制御ユニットが、副化合物の用量を決定または計算することができ、好ましくは、この第2の用量を、前もって記憶された治療用量プロファイルに基づいて決定または計算することができる。次に使用者によって注射されるのは、薬剤のこの計算された組み合わせである。この治療用量プロファイルは、使用者により選択可能とすることができる。

20

【 0 0 1 2 】

5．場合により、第2の用量を計算した後、デバイスを着装（armed）状況にしてもよい。このような任意選択の着装状況では、これは、制御パネル上の「OK」ボタンを押すおよび／または保つことによって達成することができる。この状況は、組み合わせられた用量を投薬するためにデバイスを使用できるようになる前に、所定の期間より長い期間提供することができる。

30

【 0 0 1 3 】

6．次に、使用者は、用量投薬器の遠位端（たとえば、両頭針アセンブリ）を所望の注射部位に挿入するまたは当てる。注射ユーザ・インターフェース（たとえば、注射ボタン）を起動することによって、主化合物と副化合物（と、場合によっては第3の薬剤）の組み合わせの用量を投与する。

【 0 0 1 4 】

両方の薬剤は、1つの注射針または用量投薬器によって1つの注射工程で送達することができる。これは、2回の別個の注射の投与と比較して使用者が行う工程の減少に関して、使用者に便利な利益をもたらす。

40

【 0 0 1 5 】

上述のタイプの医用デバイスの実際の使用に際して、これらの医用デバイスが単回の薬剤送達を意図したものであろうと複数回の薬剤送達を意図したものであろうと、状況によってはデバイスのプライミングを確実にすることが望ましい場合がある。

【 0 0 1 6 】

知られている薬剤送達デバイスは、薬剤を患者に投与する前にデバイスまたはリザーバから空気を排出するためのプライミング機能を有する。このプライミング機能は、ある量の薬剤が針の先端で使用者に見えるまで針を上方に保って駆動機構を動作させることによって達成される。1滴の薬剤が針先端に見えると、使用者は、空気ではなく薬剤が患者の身体に注射されることを確信することができる。しかし、このようなデバイスは、プライ

50

ミング動作をいつ行うかを覚えるために使用者に負担をかける。デバイスをプライミングし損ねるという望ましくない結果は、患者に空気が注射されるために薬剤の過少量投与になり得ることである。さらなる問題点は、リザーバ内に残る用量の数の減少につながる、薬剤の過剰なまたは不必要なプライミングのリスクである。この問題点は、一方が他方比べて比較的少量である2つの薬剤を含む併用療法デバイスにおいて特に明白である。

【0017】

したがって、本発明は、上述の医用デバイスにおける不必要なプライミングのリスクの低下ならびに同時にプライミングおよび用量送達モードの送達の間としての使用者の操作性の向上という技術的な問題に直面する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明の目的は、上述の問題点を軽減することである。さらなる目的は、薬剤送達デバイスの使用者プライミングを簡略化することである。また、本発明の目的は、プライミング行動による薬剤の損失の問題を軽減することである。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明の第1の態様によれば、1つまたはそれ以上の薬剤の送達を患者に行なうためのプライミングモードと、薬物送達モードとを有する、患者への1つまたはそれ以上の薬剤を投与するための薬剤送達デバイスであって、コントローラを備え、コントローラは：このデバイスの1つまたはそれ以上の所定の状態を識別したときデバイスをプライミングモードに設定し、前記1つまたはそれ以上の所定の状態中薬物送達モードを使用不能にし；デバイスの状態が前記1つまたはそれ以上の所定の状態と異なるとき、ユーザ・インターフェースによるプライミングモードの使用可能性を維持しながら、デバイスを薬物送達モードに設定するように動作可能である、デバイスが提供される。1つの好ましい実施形態では、使用者は、ユーザ・インターフェースを介してプライミングモードと薬物送達モードの間で選択することができる。

【0020】

本発明の第1の態様を実施するデバイスは、用量の設定および注射などのデバイスの他の動作状態の前に追加または任意選択のプライミング機能を選択する選択肢を使用者に提供しながら、デバイスのステータスによって正当化されるときに強制的プライミングモードを設定することによって、より単純なユーザ・インターフェースを提供することができる。それによって、デバイスは、過剰なまたは不必要なプライミングによる薬剤の損失を減少させることができる。

【0021】

本発明の第2の態様によれば、1つまたはそれ以上の薬剤の送達を患者に行なうためのプライミングモードと、薬物送達モードとを有する、患者への1つまたはそれ以上の薬剤を投与するための薬剤送達デバイスであって、コントローラを備え、コントローラは、デバイスをプライミングモードに設定するように、デバイスから排出されるべき薬剤のあらかじめ設定された量または供給源を選択するように動作可能であり、このあらかじめ設定された量または供給源は、デバイスの複数の動作状態のうちどれがコントローラによって識別されるかに応じて変わる、デバイスが提供される。

【0022】

第2の態様の1つの好ましい実施形態では、前記複数の動作状態のうち少なくとも1つは、以下のいずれか1つとして識別することができる：以前の用量が患者に送達されて以降、所定の期間が経過したときの連続した用量状態；または、デバイスの以前のプライミング以降、所定の期間が経過したときの以前のプライミング状態。デバイスは、デバイスから出口への流体連通を提供するための取り外し可能な投薬インターフェースを含むことができ、前記複数の動作状態のうち1つは、投薬インターフェースがデバイス上に配設されるとき、投薬インターフェースプライミング状態として識別される。この場合、デ

10

20

30

40

50

バイスは、それぞれ医薬品を含む薬剤リザーバまたはカートリッジを保つための第1の保持器と第2の保持器とを備えることができ、コントローラは、医薬品を患者に送達するように動作可能である。第2の態様の1実施形態では、コントローラは、以下のうちいずれか1つまたはそれ以上のとき、第1の保持器および第2の保持器の両方から薬剤のあらかじめ設定された量または供給源を選択するように動作可能とすることができる：a) 投薬インターフェースプライミング状態が識別される；b) 連続した用量が識別され、所定の期間が、あらかじめ設定された値を超えた；または、c) 以前のプライミング状態が識別され、所定の期間が、あらかじめ設定された値を超えた。あるいは、またはこれに加えて、コントローラは、以下のいずれかのとき、第1の保持器および第2の保持器の薬剤リザーバまたはカートリッジの指定されたものから薬剤のあらかじめ設定された量または供給源を選択するように動作可能とすることができる：a) 連続した用量状態が識別され、所定の期間が、あらかじめ設定された値より短い；または、b) 以前のプライミング状態が識別され、所定の期間が、あらかじめ設定された値より短い。

10

【0023】

第1の態様および第2の態様は、単一リザーバまたはカートリッジ内に貯蔵された単一薬剤を有する単一療法デバイスに適用可能である。しかし、併用療法デバイスの場合、1つまたはそれ以上の医薬品は、第1のリザーバおよび第2のリザーバ内に貯蔵された第1の薬剤および第2の薬剤を含むことができる。薬剤は、同じであってもよいし、互いと異なってもよい。デバイスは、使用者が1つまたはそれ以上の医薬品の適切な用量を設定するための用量設定機構と、患者への医薬品（複数可）の自動的送達または手動送達のための駆動機構とを有することができる。デバイスは、前記所定の状態が識別済であるとき、使用者にデバイスをプライミングすることを促すプロンプトを備えることができる。以前の用量からの空気および/または残りの薬剤が患者への薬剤の注射の前に取り除かれることを確信するために、プライミング動作が使用者または患者によって所望されてもよい。プライミング動作は、駆動機構を短い距離前進させて1滴または数滴の薬剤をデバイスの針先端に見えるようにすることによって実行することができる。使用者に1滴の薬剤が見えない場合、さらなるプライミング動作を選択することができる。

20

【0024】

本発明の第1の態様または第2の態様を実施するデバイスは、デバイスから出口への流体連通を提供するための取り外し可能な投薬インターフェースを含むことができる。この出口は、ニードル・ハブの取付け部を含むことができる。デバイスは、投薬インターフェースまたはニードル・ハブがデバイス上に配設されるときに所定の状態のうちの1つが投薬インターフェースプライミング状態の識別を含むように、デバイスからのニードル・ハブおよび/または投薬インターフェースの取付けまたは取り外しを感知することが可能とすることができる。本発明の第1の態様または第2の態様を実施するデバイスでは、前記所定の状態のうちの1つは、投薬インターフェースがデバイスに取り付けられていると識別され、デバイスへの投薬インターフェースの取付け以降に薬剤の用量がデバイスから投薬されていないとき、投薬インターフェースプライミング状態として識別され得る。これらの場合、コントローラは、1つまたはそれ以上の薬剤の用量を患者に注射するためのデバイスの使用に備えて空気がニードル・ハブおよび/または投薬インターフェースから追い出されたことを確実にするまたは使用者に確信を与えるために、プライミング機能を要求するように動作可能である。

30

40

【0025】

コントローラは異なる状態を区別することが可能であるので、デバイスは、デバイスの任意の所与の動作状態に適した方法で応答する適切なソフトウェア・ルーチンを使用してプログラムされ、それによって、不明瞭選択肢が使用者に使用可能であるリスクを低下させることができる。たとえば、上述のように、プライミング機能が必須と思われる事態と、用量を設定する前にプライミング機能が使用者に1つの選択肢として提供され得る他のシチュエーションがある場合がある。デバイスが使用者にプライミングまたは用量の選択肢を提供するとき、使用者は、1滴またはそれ以上の薬剤が確実に針先端に見えるように

50

するために複数のプライミング動作を実行することができ、それによって、デバイスは注射の準備が整ったことを使用者に保証する。

【0026】

複数の医薬品リザーバまたはカートリッジを収容できるデバイスは、2つの医薬品を含む薬剤リザーバまたはカートリッジを保つための第1の保持器と第2の保持器とを含むことができ、この2つの医薬品は同じであってもよいし、互いと異なってもよい。薬剤リザーバまたはカートリッジは、単独の薬剤（単一の薬物化合物）を含んでも、あらかじめ混合された薬剤（一緒に調製された複数の薬物化合物）を含んでもよい。第1の保持器と第2の保持器とを有するデバイスのための投薬インターフェースは、第1の保持器および第2の保持器から一体的出口への流体連通を提供するための分岐（bifurcated）コンジットを備えることができる。ニードル・ハブは、この一体的出口に取り外し可能に取り付けることができる。プライミング機能は、ある量の薬剤をデバイスから排出するように駆動機構をコントローラにより制御することによって達成される。薬剤の量は、コントローラによってあらかじめ設定される。このプライミング機能は、1つの薬剤リザーバもしくはカートリッジまたは複数の薬剤リザーバもしくはカートリッジを有するデバイスに対して効果的である。後者の場合、駆動機構は、空気または以前の用量からの薬剤をデバイスから追い出すために各カートリッジからある量の薬剤を排出するように動作可能である。コントローラは、デバイスがプライミングモードであるとき、ならびにデバイスが薬物送達モードであるとき、同時におよび/または連続して医薬品を患者に排出するように動作可能である。

10

20

【0027】

制御ユニットは、好ましくは、ボタンなどの入力手段ならびにデジタル・ディスプレイまたは音響ユニットなどの出力手段を有する制御パネルを備える。この入力手段は、使用者から入力を受け取るように構成することができ、出力手段は、情報、許容可能な機能/許可されない機能、使用者へのプロンプトまたはガイダンスを使用者に示すように構成することができる。

【0028】

強制的プライミング機能を実行すると、デバイスはプライミングモードの使用可能性を維持しながら薬物送達モードに設定され、それによって、使用者は、追加のプライミングを実行するためにプライミングモードを選択することもできるし、薬物送達モードに進むこともできる。このモードでは、使用者がディスプレイおよびトグルまたはボタンを介して適切な指示を選択することによって追加のプライミングを選んだ場合、コントローラは、連続した用量の間で、またはデバイスの以前のプライミング以降に経過した時間が、たとえば1時間から24時間の間に設定された所定の値より短いことを条件に、第1の保持器および第2の保持器の薬剤リザーバまたはカートリッジのうちの指定されたものからデバイスをプライミングする。この動作機能は、薬剤リザーバまたはカートリッジのうちの指定されていないものから薬剤を保存することであり、この薬剤リザーバまたはカートリッジは、使用者による任意選択のプライミングによって投薬することができる。連続した用量の間で、またはデバイスの以前のプライミング以降に経過した時間が、たとえば1時間から24時間の間に設定された所定の値より長いとき、使用者が追加のプライミングを選んだ場合、コントローラは、第1の保持器および第2の保持器の薬剤リザーバまたはカートリッジの両方からデバイスをプライミングするように動作可能である。この結果、デバイスは、用量送達モードを設定する前にニードル・ハブまたは投薬インターフェース内の薬剤を新たにする。

30

40

【0029】

本発明の第2の態様を実施するデバイスは、それによって不必要なまたは過剰なプライミングによる薬剤の損失または消費を減少できるプライミング機能の改良された制御を提供するという利点を有する。複数の薬剤を有するデバイスでは、コントローラは、プライミング機能中に投薬されるある薬剤の量または供給源を別の薬剤の量または体積より少なくするように制御するよう構成することができる。このようにして、より高価な薬剤のプ

50

ライミングにより投薬される量またはより小さなリザーバもしくはカートリッジ内に含まれる量を減少させるまたは最小限に押さえることができる。言い換えれば、コントローラは、より安価なまたは体積のよい少ない薬剤をプライミングモード中に優先的に投薬することができる。コントローラは、場合により、使用者の自由選択でデバイスがプライミングされるときにリザーバまたはカートリッジのうちの1つのみから薬剤を投薬するようにプログラムすることができる。

【0030】

コントローラは電子制御ユニットを含むことができ、この電子制御ユニットは、少なくとも、センサ・ユニットから信号を受け取るように構成された評価ユニットを備えることができる。この構成では、センサ・ユニットは、薬剤またはカートリッジ保持器の位置および/またはデバイス内で薬剤リザーバもしくはカートリッジを保持するために設けられたロッキング・デバイスのロッキング状況に依存して信号を評価ユニットに送るように構成された電子センサまたは電気機械センサとすることができる。薬剤リザーバの適切な挿入に依存して信号を評価ユニットに送るように構成されたセンサ・ユニットも存在することがある。薬剤リザーバの充填レベルに依存して信号を評価ユニットに送るように構成されたセンサ・ユニットがさらに存在することがある。センサ・ユニットと評価ユニットは1つの構成要素であってもよい。

10

【0031】

デジタル・ディスプレイは、カートリッジ保持器が開いているかどうか、および何のタイプの薬剤で充填されたどの薬剤リザーバを、開いたカートリッジ保持器に挿入しなければならないかを示すように構成することができる。同様に、デジタル・ディスプレイおよび音響ユニットは、薬剤リザーバがそれぞれのカートリッジ保持器に適切に挿入されていないかどうかを示すように構成することができる。出力手段は、薬剤リザーバの充填レベルに関する情報を示すようにさらに構成することができる。

20

【0032】

本発明の別の態様によれば、1つまたはそれ以上の医薬品を投与するための薬剤送達デバイスを制御する方法であって：デバイスがいつ所定の状態であるかを識別するステップと；デバイスの前記所定の状態が識別されたとき、デバイスをプライミングモードに設定するステップと；前記所定の状態が識別されたとき、デバイスの薬物送達モードを使用不能にするステップと；デバイスがいつ前記所定の状態と異なる状態にあるかを識別するステップと；前記所定の状態と異なる状態が識別されたとき、プライミングモードの使用可能性を維持しながら、デバイスを薬物送達モードに設定するステップと；デバイスが前記異なる状態にあるとき、プライミングモードと薬物送達モードの間の選択を容易にするステップとを含む方法が提供される。

30

【0033】

本発明のさらに別の態様によれば、1つまたはそれ以上の医薬品を投与するための薬剤送達デバイスを制御する方法であって：複数の所定の動作状態からデバイスの動作状態を識別するステップと；デバイスから排出されるべきあらかじめ設定された量の薬剤を選択するステップと；デバイスの複数の動作状態のうちどの動作状態がコントローラによって識別されるかに依存してあらかじめ設定された量を変えるステップとを含む方法がさらに提供される。複数の薬剤カートリッジを有するデバイスでは、量を変えるステップは、所定のカートリッジからプライミング用量を優先的に投薬する供給源を変えるステップを含むことができる。

40

【0034】

本発明のさらに別の態様によれば、プロセッサ上での実行時に、1つまたはそれ以上の医薬品を投与するための薬剤送達デバイスを制御するように、および、このデバイスを以下のように制御するように動作可能であるコードを含むコンピュータ・プログラムが提供される：

- デバイスがいつ所定の状態であるかを識別する；
- デバイスの前記所定の状態が識別されたとき、デバイスをプライミングモードに設

50

定する；

- 前記所定の状態が識別されたとき、デバイスの薬物送達モードを使用不能にする；
- デバイスがいつ前記所定の状態と異なる状態にあるかを識別する；
- 前記所定の状態と異なる状態が識別されたとき、プライミングモードの使用可能性を維持しながら、デバイスを薬物送達モードに設定する；
- デバイスが前記異なる状態にあるとき、プライミングモードと薬物送達モードの間の選択を容易にする。

【0035】

本発明のさらに別の態様によれば、以下によって、コンピュータ上での実行時に、1つまたはそれ以上の医薬品を投与するための薬剤送達デバイスを制御する命令で符号化されたコンピュータ可読媒体が提供される；

- デバイスがいつ所定の状態であるかを識別すること；
- デバイスの前記所定の状態が識別されたとき、デバイスをプライミングモードに設定すること；
- 前記所定の状態が識別されたとき、デバイスの薬物送達モードを使用不能にすること；
- デバイスがいつ前記所定の状態と異なる状態にあるかを識別すること；
- 前記所定の状態と異なる状態が識別されたとき、プライミングモードの使用可能性を維持しながら、デバイスを薬物送達モードに設定すること；および
- デバイスが前記異なる状態にあるとき、プライミングモードと薬物送達モードの間の選択を容易にすること。

【0036】

薬剤送達デバイスは、注入デバイスまたは注射デバイス、たとえば携帯型インスリン注射ペンとすることができる。本発明を実施する薬剤送達デバイスは、医療関係者によって、または患者自身によって使用されることができる。一例として、1型糖尿病および2型糖尿病は、たとえば1日1回または複数回のインスリン用量の注射によって患者自身により治療することができる。第1の保持器および第2の保持器は、互いと異なる医薬品、たとえば一方に速効型インスリン医薬品および他方に長時間作用型インスリン医薬品を含む薬剤リザーバまたはカートリッジを保つように構成することができる。第1の保持器および第2の保持器は、好ましくは、使用者が適切な医薬品を適切な保持器内に確実に配設するようにするために互いと異なるような大きさにされる。本発明の実施形態では、コントローラは、デバイスの動作を実行するように、ならびにデバイスの所定の状態および所定でない状態を識別するようにソフトウェアによってプログラムされることができる。

【0037】

本発明の種々の態様の上記ならびに他の利点は、添付の図面を適切に参照して以下の詳細な説明を読めば、当業者には明らかになるであろう：

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】デバイスの端部キャップが取り外された、本発明を実施する単一薬剤カートリッジ送達デバイスの斜視図である。

【図2】二重薬剤カートリッジを有することを除いて、図1の送達デバイスの斜視図である。

【図3】1つのカートリッジ保持器が開位置にある、図2に示されるカートリッジ保持器の斜視図である。

【図4】図2に示される送達デバイスの遠位端に取り外し可能に取り付けることができる投薬インターフェースおよび用量投薬器を示す図である。

【図5】図2に示される送達デバイスの遠位端に取り付けられた、図4に示される投薬インターフェースおよび用量投薬器を示す図である。

【図6】図1または図2～5の送達デバイスの遠位端に取り付けることができる用量投薬器の一配置を示す図である。

【図 7】図 4 に示される投薬インターフェースの斜視図である。

【図 8】図 4 に示される投薬インターフェースの別の斜視図である。

【図 9】図 4 に示される投薬インターフェースの断面図である。

【図 10】図 2 に示されるデバイスなどの薬物送達デバイス上に取り付けられた、投薬インターフェースおよび用量投薬器の断面図である。

【図 11 a】カートリッジおよびディスプレイを示す、医用デバイスの部分断面図である。

【図 11 b】カートリッジおよび駆動機構を示す、医用デバイスの断面図である。

【図 12】医用送達デバイスにおける薬剤リザーバを交換するための方法を示す図である。

【図 13】本発明を実施するデバイスの動作を示す流れ図である。

【発明を実施するための形態】

【0039】

図 1 に示される薬物送達デバイスは、近位端 16 から遠位端 15 まで延びる本体 14 を備える。遠位端 15 には、取外し可能な端部キャップまたはカバー 18 が設けられる。この端部キャップ 18 と本体 14 の遠位端 15 は協働して、スナップ嵌めまたはフォーム・フィット (form fit) 連結を提供し、したがって、カバー 18 が本体 14 の遠位端 15 上で摺動すると、キャップと本体外面 20 の間のこの摩擦嵌めによって、注意しないとカバーが本体から落ちるのが防止される。

【0040】

本体 14 は、マイクロプロセッサ制御ユニットと、電気機械的ドライブ・トレインと、薬剤リザーバまたはカートリッジを保持するための単一の保持器とを含む。端部キャップまたはカバー 18 をデバイス 10 から (図 1 に示されるように) 取り外すと、投薬インターフェース 201 が本体 14 の遠位端 15 に取り付けられ、このインターフェースには用量投薬器 (たとえば、ニードル・アセンブリ) が取り付けられている。投薬インターフェース 201 は、ニードル・アセンブリとデバイス内に保持される薬剤リザーバとの間の流体連通を提供する。薬物送達デバイス 10 は、単一のニードル・アセンブリによって薬剤の計算された用量を投与するために使用することができる。

【0041】

制御パネル領域 60 が本体 14 の近位端の近傍に設けられる。好ましくは、この制御パネル領域 60 は、組み合わされた用量を設定および注射するように使用者により操作できる複数のヒューマン・インターフェース要素に加えて、デジタル・ディスプレイ 80 を備える。この配置では、制御パネル領域は、第 1 の用量設定ボタン 62 と、第 2 の用量設定ボタン 64 と、記号「OK」で示される第 3 のボタン 66 とを備える。さらに、本体の最近位端に沿って、注射ボタン 74 も設けられている (図 1 の斜視図では見えない)。カートリッジ・ホルダ 40 は、本体 14 に取外し可能に取り付けることができ、単一のカートリッジ保持器 (図示せず) を含んでよい。

【0042】

図 2 に示される実施形態は、同様に本体 14 に取外し可能に取り付けることができるカートリッジ・ホルダ 40 が少なくとも 2 つのカートリッジ保持器 50 および 52 を含むことができることを除いて、図 1 の実施形態に類似した要素を有する。各保持器は、ガラス・カートリッジなどの 1 つの薬剤リザーバを含むように構成される。好ましくは、各カートリッジは、異なる薬剤を含む。

【0043】

さらに、カートリッジ・ホルダ 40 の遠位端には、図 2 に示される薬物送達デバイスは、ニードル・アセンブリとデバイス内に保持される薬剤リザーバとの間の流体連通を提供するための投薬インターフェース 200 を含む。図 4 に関して説明するように、一配置では、この投薬インターフェース 200 は、カートリッジ・ホルダ 40 の遠位端 42 に取外し可能に取り付けられた外側本体 212 を含む。図 1 の実施形態について言えば、同様に投薬インターフェース 201 の遠位端 214 が設けられ、好ましくはニードル・ハブ 21

10

20

30

40

50

6を備える。このニードル・ハブ216は、従来のペン型注射ニードル・アセンブリなどの用量投薬器を取外し可能に薬物送達デバイス10に取り付けることができるように構成することができる。

【0044】

デバイスの電源を投入すると、図1および図2の実施形態のデジタル・ディスプレイ80が明るくなり、特定のデバイス情報、好ましくはカートリッジ・ホルダ40内に含まれる薬剤（複数可）に関する情報を使用者に提供する。たとえば、使用者は、図1の単一の薬剤または図2の一次薬剤（薬物A）と二次薬剤（薬物B）の両方に関する特定の情報を持つ。

【0045】

図3に示されるように、第1のカートリッジ保持器50、および第2のカートリッジ保持器52は、蝶番式カートリッジ保持器を備える。これらの蝶番式保持器を使用することによって、使用者は、カートリッジにアクセスすることができる。図3は、第1の蝶番式カートリッジ保持器50が開位置にある、カートリッジ・ホルダ40の斜視図を示す。図3は、第1の保持器50を開き、それにより第1のカートリッジ90へのアクセスを有することによって、使用者が第1のカートリッジ90にどのようにアクセスできるかを示す。図1のカートリッジ・ホルダ40は、図2の実施形態の保持器50または52のどちらかに類似した単一の保持器を備える。

【0046】

投薬インターフェース200は、カートリッジ・ホルダ40の遠位端に連結される。図4は、カートリッジ・ホルダ40の遠位端に連結されていない投薬インターフェース200の平面図を示す。インターフェース200と共に使用できる用量投薬器またはニードル・アセンブリも示されており、保護用外側キャップ420内に設けられる。

【0047】

図5では、図4に示される投薬インターフェース200が、カートリッジ・ホルダ40に連結されて示されている。投薬インターフェース200とカートリッジ・ホルダ40の間の軸方向取付け手段は、スナップ・ロック、スナップ嵌め、スナップ・リング、突起の付いた（keyed）スロット、およびこのような連結の組み合わせを含む、当業者に知られている任意の軸方向取付け手段とすることができる。投薬インターフェースとカートリッジ・ホルダの間のこの連結または取付けは、特定のハブが対応する薬物送達デバイス 30のみに確実に取付け可能であるようにする、コネクタ、止め具、スプライン、リブ、溝、点（pip）、クリップ、および設計上の同様な特徴などの追加の特徴（図示せず）も含んでよい。このような追加の特徴は、対応しない注射デバイスへの不適切な2次カートリッジの挿入を防止する。

【0048】

図5はまた、インターフェース200のニードル・ハブにねじ込むことができる、投薬インターフェース200の遠位端に連結されたニードル・アセンブリ400および保護カバー420も示す。図6は、図5の投薬インターフェース200上に取り付けられた両頭針アセンブリ402の断面図を示す。

【0049】

図6に示されるニードル・アセンブリ400は、両頭針406と、ハブ401とを備える。両頭針またはカニューレ406は、ニードル・ハブ401内に固定的に取り付けられる。このニードル・ハブ401は、円周依存スリーブ403を有するその周囲に沿って、円形ディスクの形状をした要素を備える。このハブ部材401の内壁に沿って、ネジ山404が設けられる。このネジ山404により、ニードル・ハブ401を投薬インターフェース200上にねじ込むことができ、投薬インターフェース200は、好ましい一配置では、遠位ハブに沿って対応する外側ネジ山を備える。ハブ要素401の中心部分には、突出部402が提供される。この突出部402は、スリーブ部材の反対方向にハブから突き出す。両頭針406は、突出部402およびニードル・ハブ401を通る中央に取り付けられる。この両頭針406は、両頭針の第1のまたは遠位穿刺端405が注射部位（たと

10

20

30

40

50

えば、使用者の皮膚)を穿孔するための注射部材を形成するように取り付けられる。

【0050】

同様に、ニードル・アセンブリ400の第2の穿孔端または近位穿孔端406が、スリーブ403によって同心状に取り囲まれるように円形ディスクの反対側から突出する。ニードル・アセンブリの一配置では、第2の穿孔端または近位穿孔端406は、スリーブ403が背面スリーブ(back sleeve)の尖った端をある程度保護するように、このスリーブより短くてもよい。図4および5に示される針カバー・キャップ420は、ハブ401の外面403の周囲にフォーム・フィットを提供する。

【0051】

次に図4～11を参照して、投薬インターフェース200の1つの好ましい配置をここで説明する。この1つの好ましい配置では、このインターフェース200は以下のものを備える：

- a. 外側本体210と、
- b. 第1の内側本体220と、
- c. 第2の内側本体230と、
- d. 第1の穿孔針240と、
- e. 第2の穿孔針250と、
- f. バルブ・シール260と、
- g. セプタム270。

【0052】

外側本体210は、本体近位端212と、本体遠位端214とを備える。外側本体210の近位端212では、連結部材は、投薬インターフェース200をカートリッジ・ホルダ40の遠位端に取り付けることを可能にするように構成される。好ましくは、連結部材は、投薬インターフェース200をカートリッジ・ホルダ40に取外し可能に連結することを可能にするように構成される。インターフェースの1つの好ましい一配置では、インターフェース200の近位端は、少なくとも1つの凹部を有する上方に延びる壁218を持つように構成される。たとえば、図8から分かるように、上方に延びる壁218は、少なくとも第1の凹部217と、第2の凹部219とを備える。

【0053】

好ましくは、第1の凹部および第2の凹部217、219は、薬物送達デバイス100のカートリッジ・ホルダ40の遠位端の近傍に位置する外側に突出する部材と協働するように、この外側本体壁内に設置される。たとえば、カートリッジ・ハウジングのこの外側に突出する部材48を図4および5で見ることができる。第2の類似の突出する部材がカートリッジ・ハウジングの反対側に設けられる。したがって、インターフェース200がカートリッジ・ハウジング40の遠位端上で軸方向に摺動するとき、外側に突出する部材は、第1の凹部217、および第2の凹部219と協働して、締め込み、フォーム・フィット、またはスナップ・ロックを形成する。あるいは、当業者が理解できるように、投薬インターフェースとカートリッジ・ハウジング40を軸方向に連結する他の任意の類似の連結機構も使用することができる。

【0054】

外側本体210およびカートリッジ・ホルダ40の遠位端は、カートリッジ・ハウジングの遠位端上に軸方向に摺動できる軸方向に係合するスナップ・ロックまたはスナップ嵌めの配置を形成するように作用する。一代替配置では、投薬インターフェース200は、不注意による投薬インターフェースの交差使用を防止するようにコーディング機能を備えることができる。すなわち、ハブの内側本体は、1つまたはそれ以上の投薬インターフェースの不注意による交差使用を防止するように幾何学的に構成されることができる。

【0055】

取付けハブが、投薬インターフェース200の外側本体210の遠位端に設けられる。このような取付けハブは、ニードル・アセンブリに着脱可能に連結されるように構成することができる。単なる一例として、この連結手段216は、図6に示されるニードル・ア

10

20

30

40

50

センブリ400などのニードル・アセンブリのニードル・ハブの内壁面に沿って設けられた内側ネジ山と係合する外側ネジ山を備えることができる。スナップ・ロック、ネジ山によって着脱されるスナップ・ロック、バヨネット・ロック、フォーム・フィット、または他の類似の連結配置などの代替の着脱可能なコネクタを設けてもよい。

【0056】

投薬インターフェース200は、第1の内側本体220をさらに備える。この内側本体のある程度の詳細は図8～10に示されている。好ましくは、この第1の内側本体220は、外側本体210の延びる壁218の内面215に連結される。より好ましくは、この第1の内側本体220は、リップおよび溝フォーム・フィット配置によって外側本体210の内面に連結される。たとえば、図9から分かるように、外側本体210の延びる壁218は、第1のリップ213aと、第2のリップ213bとを備える。これらのリップ213aおよび213bは、外側本体210の壁218の内面215に沿って設置され、第1の内側本体220の協働する溝224aおよび224bとのフォーム・フィットまたはスナップ・ロック係合を作り出す。1つの好ましい配置では、これらの協働する溝224aおよび224bは、第1の内側本体220の外面222に沿って設けられる。

10

【0057】

さらに、図8～10で分かるように、第1の内側本体220の近位端の近傍の近位面226は、近位穿刺端部分244を備える少なくとも第1の近位に設置された穿刺針240を持つように構成することができる。同様に、第1の内側本体220は、近位穿刺端部分254を備える第2の近位に設置された穿刺針250を持つように構成される。第1の針240、および第2の針250は両方とも、第1の内側本体220の近位面226にしっかりと取り付けられる。

20

【0058】

好ましくは、この投薬インターフェース200は、バルブ配置をさらに備える。このようなバルブ配置は、第1のリザーバおよび第2のリザーバ内にそれぞれ含まれる第1の薬剤および第2の薬剤の交差汚染を防止するように構築することができる。好ましいバルブ配置は、第1の薬剤および第2の薬剤の逆流および交差汚染を防止するように構成することもできる。

【0059】

1つの好ましいシステムでは、投薬インターフェース200は、バルブ・シール260の形をしたバルブ配置を含む。このようなバルブ・シール260は、保持チャンバ280を形成するように、第2の内側本体230によって画成される空洞231内に設けることができる。好ましくは、空洞231は第2の内側本体230の上面に沿って存在する。このバルブ・シールは、第1の流体溝264および第2の流体溝266の両方を画成する上面を備える。たとえば、図9は、第1の内側本体220と第2の内側本体230の間に着座するバルブ・シール260の位置を示す。注射工程中に、このシール・バルブ260は、第1の経路内の一次薬剤が第2の経路内の二次薬剤に移行するのを防止しながら、第2の経路内の二次薬剤が第1の経路内の一次薬剤に移行するのを防止する助けとなる。好ましくは、このシール・バルブ260は、第1の逆止め弁262と、第2の逆止め弁268とを備える。したがって、第1の逆止め弁262は、第1の流体経路264たとえばシール・バルブ260内の溝に沿って移動する流体がこの経路264へと戻るのを防止する。同様に、第2の逆止め弁268は、第2の流体経路266に沿って移動する流体がこの経路266へと戻るのを防止する。

30

40

【0060】

第1の溝および第2の溝264、266は一緒に、それぞれ逆止め弁262および268に向かって収斂し、次に、出力流体経路または保持チャンバ280を提供する。この保持チャンバ280は、穿刺可能なセプタム270と共に画成される第1の逆止め弁262、と第2の逆止め弁268の両方の第2の内側本体の遠位端によって画成される内側チャンバによって画成される。図示のように、この穿刺可能なセプタム270は、第2の内側本体230の遠位端部分と外側本体210のニードル・ハブによって画成される内面との

50

間に設置される。

【0061】

保持チャンバ280は、インターフェース200の出口ポートで終わる。この出口ポート290は、好ましくは、インターフェース200のニードル・ハブの中央に位置し、穿刺可能なシール270を静止位置に維持する助けとなる。したがって、両頭針アセンブリがインターフェース(図6に示される両頭針など)のニードル・ハブに取り付けられると、出力流体経路は、両方の薬剤を、取り付けられたニードル・アセンブリと流体連通させることができる。

【0062】

ハブ・インターフェース200は、第2の内側本体230をさらに備える。図9から分かるように、この第2の内側本体230は、凹部を画成する上面を有し、バルブ・シール260はこの凹部の中に設置される。したがって、インターフェース200が図9に示されるように組み付けられるとき、第2の内側本体230は、外側本体210の遠位端と第1の内側本体220の間に設置される。第2の内側本体230と外側本体は一緒にセプタム270を所定の位置に保つ。内側本体230の遠位端はまた、バルブ・シールの第1の溝264および第2の溝266の両方と流体連通するように構成することができる空洞または保持チャンバを形成することができる。

10

【0063】

薬物送達デバイスの遠位端の上で外側本体210を軸方向に摺動させると、投薬インターフェース200が多目的デバイスに取り付けられる。このようにして、第1の針240と第2の針250の間でそれぞれ第1のカートリッジの一次薬剤と第2のカートリッジの二次薬剤との流体連通を生じることができる。

20

【0064】

図10は、図2に示される薬物送達デバイス10のカートリッジ・ホルダ40の遠位端42上に取り付けられた後の投薬インターフェース200を示す。両頭針400も、このインターフェースの遠位端に取り付けられる。カートリッジ・ホルダ40は、第1の薬剤を含む第1のカートリッジと第2の薬剤を含む第2のカートリッジとを有するように示されている。

【0065】

インターフェース200が最初にカートリッジ・ホルダ40の遠位端の上に取り付けられるとき、第1の穿刺針240の近位穿刺端244が第1のカートリッジ90のセプタムを穿刺し、それにより第1のカートリッジ90の一次薬剤92と流体連通して存在する。第1の穿刺針240の遠位端も、バルブ・シール260によって画成される第1の流体経路溝264と流体連通する。

30

【0066】

同様に、第2の穿刺針250の近位穿刺端254は第2のカートリッジ100のセプタムを穿刺し、それにより第2のカートリッジ100の二次薬剤102と流体連通して存在する。この第2の穿刺針250の遠位端も、バルブ・シール260によって画成される第2の流体経路溝266と流体連通する。

【0067】

図10は、薬物送達デバイス10の本体14の遠位端15に連結されたこのような投薬インターフェース200の好ましい配置を示す。好ましくは、このような投薬インターフェース200は、薬物送達デバイス10のカートリッジ・ホルダ40に取外し可能に連結される。

40

【0068】

図10に示されるように、投薬インターフェース200は、カートリッジ・ハウジング40の遠位端に連結される。このカートリッジ・ホルダ40は、一次薬剤92を含む第1のカートリッジ90と二次薬剤102を含む第2のカートリッジ100とを含むように示されている。カートリッジ・ハウジング40に連結されると、投薬インターフェース200は、基本的に、第1のカートリッジ90、および第2のカートリッジ100から共通保

50

持チャンバ 280 への流体連通経路を提供するための機構を提供する。この保持チャンバ 280 は、用量投薬器と流体連通するように示されている。ここで、示されるように、この用量投薬器は両頭針アセンブリ 400 を備える。図示のように、両頭針アセンブリの近位端はチャンバ 280 と流体連通する。

【0069】

1つの好ましい配置では、投薬インターフェースは、1つの向きでのみ本体に取り付ける、すなわち周囲を一方向でのみ嵌合されるように構成される。図 10 に示されるなどのように、投薬インターフェース 200 がカートリッジ・ホルダ 40 に取り付けられると、主針 240 は、第 1 のカートリッジ 90 の一次薬剤 92 との流体連通にのみ使用することができ、インターフェース 200 は、主針 240 がここで第 2 のカートリッジ 100 の二次薬剤 102 との流体連通に使用できるようにホルダ 40 に再取り付けの防止される。このような一方向の周囲の連結機構は、2つの薬剤 92 と 102 の間の交差汚染可能性を減少させる助けとなることができる。

【0070】

医用デバイス 10 を使用すると、プライミング動作を実行することが必要とされるまたは望まれる場合があることは明らかであろう。たとえば、投薬インターフェースを変更した場合、投薬インターフェース 200 の第 1 の流体コンジット 264、および第 2 の流体コンジット 266 および保持チャンバ 280 ならびにニードル・ハブ 400 のカニューレ 406 内に空気がある。したがって、薬剤がニードル・ハブ 400 の遠位端に見えるまでコンジットを通して薬剤を排出することによってデバイス 10 をプライミングすることが望ましい；それによって、カートリッジ 90、100 と患者に挿入されるカニューレ 406 の端の間の流体連通チャネルから空気が確実に追い出されるようになる。そのうえ、カートリッジ 90、100 の一方または両方の取り替えの場合、保持器 50、52 のどちらか一方がロック解除される前に投薬インターフェース 400 を取り外すことが、デバイス内にプログラムされる機能要件であることがある。この場合、デバイス 10 は、カートリッジの取り替えおよび投薬インターフェース 200 または新しい投薬インターフェース 200 の取り替えの後のプライミングを必要とする。プライミング中に充填すべき投薬インターフェース 200 内のコンジットの容積は、 $1\mu\text{l}$ 程度とすることができる。デバイス 10 のプライミングについて、図 13 を参照して以下でより詳細に説明する。

【0071】

図 11a は、医用デバイス 10 を断面図で示す。2つのカートリッジ保持器 50 および 52 は閉位置で示されている。保持器 50 は薬剤リザーバ 620 を含むように構成され、保持器 52 は薬剤リザーバ 622 を含むように構成される。リザーバ 620、622 は、ガラス、金属、またはプラスチック・カートリッジであってよい。リザーバ 622 は、リザーバ 620 より小さな直径とこれより短い長さを有してよい。

【0072】

カートリッジ・ホルダ 40 は、2つのロッキング・デバイス 600 および 602 をさらに備えることができる。ロッキング・デバイス 600 および 602 は、カートリッジ保持器 50、52 をフォーム・フィットさせるように閉位置にロックできるラッチとして設計されてよい。

【0073】

ロッキング・デバイス 600 および 602 は、カートリッジ解除ボタン 604 および 606 の動作によって解除またはロック解除することができる。カートリッジ解除ボタン 604 および 606 は、機械的または電気機械的に機能することができる。

【0074】

カートリッジ・ホルダ 40 は、2つのカートリッジ保持器ばね 608 および 610 をさらに含み、カートリッジ保持器ばね 608 および 610 は、カートリッジ保持器 50 および 52 の閉位置において、カートリッジ保持器に弾性ばね力を及ぼす。ロッキング・デバイス 600 および 602 を解除することによって、ばね力は、カートリッジ保持器 50 および 52 を開位置に動かす。

【0075】

カートリッジ保持器50は、ピボット軸受612でカートリッジ保持器ハウジングに蝶番により取り付けられ、カートリッジ保持器52は、ピボット軸受614でカートリッジ保持器ハウジングに蝶番により取り付けられる。それによって、カートリッジ保持器50、52は、ピボット軸受612、614のまわりを閉位置と開位置の間で枢動可能である。

【0076】

カートリッジ・ホルダ40は、カートリッジ検出スイッチ616および618も備えることができる。カートリッジ検出スイッチ616および618は、それぞれの薬剤カートリッジ620、622の挿入状況および/またはカートリッジ保持器50および52の閉鎖状況を検出するように構成することができる。

10

【0077】

装置10はコントローラ700をさらに備え、コントローラ700は、以下で図12および13を参照してより詳細に説明するように、デバイスの機能を実行するためのソフトウェアをその中にプログラムされたマイクロプロセッサ制御ユニットであってよい。コントローラ700は評価ユニット702を備えることができ、評価ユニット702は、カートリッジ検出スイッチ616および618から信号を受け取るように構成することができる。評価ユニット702はまた、カートリッジ620、622の充填レベルを判定するように構成されたセンサから信号を受け取るように構成することができる。

【0078】

コントローラ700は、好ましくは、ユーザ・インターフェース、たとえば制御パネル領域60に連結される。好ましくは、ユーザ・インターフェースまたは制御パネル領域60は、デジタル・ディスプレイ80などの出力手段と、たとえば用量設定ボタン62および64または記号「OK」で示されるボタン66（図1～3の実施形態では図12の実施形態と異なる位置で示される）を備える、キーボードなどの入力手段とを備える。本体14の近位端には、さらなる注射ボタン74が設けられる。

20

【0079】

図11bは、一对のドライブ・トレイン624および625の概略図を示す断面全体であることを除いて、図11aに類似した図である。この対の第1のドライブ・トレイン624は、ギア628によってピストン・ロッド627を駆動するモータ626を含む。ドライブ・トレイン624は、カートリッジ620から薬剤を投薬するためにコントローラ700の制御下でピストン・ロッド627を駆動させるように動作可能である。第2のドライブ・トレイン625は、同様にコントローラ700の制御下でカートリッジ622から薬剤を投薬するために、第2のギア機構631によってピストン・ロッド630を駆動するためのモータ629を含む。

30

【0080】

図12は、医用送達デバイス10においてカートリッジを交換する方法を示す。工程800では、医用デバイス10のコントローラ700は、カートリッジ保持器50内のカートリッジが空であると判断し、そのためコントローラ700は「カートリッジ交換または取り替えモード」に入る。したがって、デジタル・ディスプレイ80は、薬物Bが空であることを示す。同様に、工程800では、デジタル・ディスプレイ80は、大きな直径と長い長さとを有するカートリッジ620を、交換を必要とするカートリッジであると示す。

40

【0081】

使用者がカートリッジ・ホルダ40にアクセスできるようになる前に、デバイスは、工程802において、使用者に投薬インターフェースを取り外すように指示する。これは、デジタル・ディスプレイ80上に示される。工程800および802で示されるデジタル・ディスプレイ80上の表示は、一定の期間中に交互に替わることができる。その後、工程802において、投薬インターフェース200をカートリッジ・ホルダ40から取り外す。

50

【 0 0 8 2 】

工程 8 0 4 では、コントローラ 7 0 0 は、投薬インターフェース 2 0 0 がカートリッジ・ホルダ 4 0 から取り外されていると判断する。さらに、工程 8 0 4 において、投薬インターフェース 2 0 0 がカートリッジ・ホルダ 4 0 に取り付けられていながらコントローラ 7 0 0 がロック解除不可能状況にある場合に、コントローラ 7 0 0 は、ロッキング・デバイス 6 0 0 および 6 0 2 をロック解除可能状況へと動作させることができる。同時に、デジタル・ディスプレイ 8 0 は、交換するべきカートリッジに対応するカートリッジ解除ボタン 6 0 4 を動作させるように示す。使用者がカートリッジ解除ボタン 6 0 4 を押すと、コントローラ 7 0 0 は、駆動機構 6 2 4 にピストン・ロッド 6 2 7 をカートリッジ 6 2 0 から引っ込み、ピストン・ロッド 6 2 7 をカートリッジ 6 2 0 から引っ込めるとき、工程 8 0 6 でディスプレイ上に「待ってください」指示を表示する。ピストン・ロッド 6 2 7 を完全に引っ込めると、モータ 6 2 6 は失速し、ロッキング・デバイス 6 0 0 をロック解除されたまたは / 解除された状態へとトリガするように信号がコントローラ 7 0 0 に送られ、したがって、カートリッジ解除ボタン 6 0 4 がカートリッジ保持器 5 0 を開くことを可能にする。モータの失速時に、駆動機構を監視するためのエンコーダ (図示せず) は、コントローラ 7 0 0 によって「データ・リセット」状況にされる。また、このとき、一度にカートリッジ保持器 5 0、5 2 の一方のみが開くことができるように、ロッキング・デバイス 6 0 2 がこれより前にロック解除不可能状況へと動作されていない場合、これが行われる。

10

【 0 0 8 3 】

工程 8 0 8 では、カートリッジ保持器 5 0 は、カートリッジ保持器ばね 6 0 8 によって閉位置から開位置に押し込まれる。弾性ばね力の助けなしにカートリッジ保持器 5 0 が使用者によって開位置に引き出されることも可能である。カートリッジ保持器 5 0 を開くとすぐに、検出スイッチ 6 1 6 が、一致した信号をコントローラ 7 0 0 に送る。その後、デジタル・ディスプレイ 8 0 が、薬物 B で充填された新しいカートリッジ 6 2 2 を挿入することを示し、大きな直径と長い長さとを有するカートリッジを示す。

20

【 0 0 8 4 】

カートリッジ保持器 5 0 が開いたことはコントローラ 7 0 0 によって感知され、その後、カートリッジの取り替え後にカートリッジ保持器 5 0 が使用者によって閉鎖されるとき、ロッキング・デバイス 6 0 0 のリセットを可能にする距離だけピストン・ロッド 6 2 7 を前進させるのに十分な時間モータ 6 2 6 が動かされる。保持器 5 0 に結び付けられた検出スイッチ 6 1 6 は、保持器 5 0 内のカートリッジ 6 2 0 の存在を検出する。その後の工程 8 1 0 では、カートリッジ保持器 5 0 は手動で閉位置へと動かされ、閉位置では、カートリッジ保持器 5 0 はロッキング・デバイス 6 0 0 によってロックされる。閉位置では、検出スイッチ 6 1 6 は、対応する信号をコントローラ 7 0 0 に送る。そのうえ、挿入されたカートリッジの挿入状況は、デジタル・ディスプレイ 8 0 上に示すことができる。新しいカートリッジ 6 2 0 を保持器 5 0 内に配設した後、使用者は保持器 5 0 を閉鎖し、検出スイッチ 6 1 6 は、カートリッジが存在することをコントローラ 7 0 0 に信号で知らせる。ラッチまたはロッキング・デバイス 6 0 0 は、いつ保持器 5 0 が閉鎖されたかをコントローラに信号で知らせることができる。上記で説明したカートリッジ交換方法は、他のカートリッジ 6 2 2、および上記で説明した工程 8 0 0 ~ 8 1 0 に対応する工程のルーチンによるカートリッジ保持器 5 2 内へのその取り替えに適用可能である。そのカートリッジも空である場合、これは、工程 8 0 0 と同様にディスプレイ 8 0 上に示されるが、薬物 B の代わりに薬物 A を示す。

30

40

【 0 0 8 5 】

デバイス 1 0 を使用すると、コントローラ 7 0 0 は、一連のステータス・チェックを実行して、投薬インターフェースがデバイス上にあるかどうか判断する。投薬インターフェースがデバイス上にない場合は、コントローラは、使用者に投薬インターフェースを取り付けるように促す。投薬インターフェースがデバイス上にある場合は、コントローラは、投薬インターフェースを取り付けて以降薬剤の用量が投薬されたかどうか確認する。い

50

れの方法においても、コントローラ700は、以下でより詳細に説明するように、プライミング動作を命令する。

【0086】

最初に、デバイスは、たとえば薬物Aカートリッジまたは薬物Bカートリッジのどちらかがそれぞれの保持器50、52内にない、図12の工程804に示される状態にあることがある。使用者は、上記で説明した方法で薬物カートリッジを挿入し、したがって、両方を装着したとき、ディスプレイは、工程810で「カートリッジが装着された」を表示することによってこれを示す。カートリッジ620、622の一方または両方をデバイスに装着することに続いて、コントローラ700は、プロンプト「投薬インターフェースを取り付ける」を表示することができ、その後、使用者は投薬インターフェース200をカートリッジ・ホルダ40に取り付けることができ、そこで、以下で説明する強制的プライミング動作を実行することができる。

10

【0087】

デバイスが薬剤カートリッジを含むとき、コントローラ700は、たとえば少なくとも1つのスイッチまたはセンサによって、カートリッジ・ホルダ40上での投薬インターフェース200の取付け(または、取り付けられていない)を感知する。投薬インターフェースが検出されない場合、コントローラ700は、カートリッジ・ホルダ40への投薬インターフェース200の取付けを促す。投薬インターフェースの取付け後、コントローラ700は、デバイス10を強制的プライミングモードに設定する。このプライミングモードは、カートリッジ・ホルダ40に取り付けられている投薬インターフェース200内に存在し得る空気を追い出す助けとなる。コントローラ700が投薬インターフェースの存在を感知した場合、投薬インターフェースを取り付けた以降デバイスによる投与が実行されていない場合には、強制的プライミング動作が必要とされる。これによって、使用者が投薬インターフェースを取り付け、次いで、その後までさらなる処置が行われない可能性が生じる。後にデバイス上で切り換えると、強制的プライミング用量が依然として必要とされる。しかし、デバイス起動時に、コントローラ700が、投薬インターフェースを取り付けて以降に用量が送達されたこと、または投薬インターフェースを取り付けて以降に強制的プライミング工程がすでに実行されたことを感知した場合、強制的プライミングは必要とされなくてよく、その場合、用量機能は使用可能であり、使用者はプライミングまたは用量という選択肢を有する。

20

30

【0088】

したがって、コントローラ700は、デバイス10の以下の状態または動作状況を識別するように動作可能なソフトウェアを含むことができる：

- a．投薬インターフェース200がカートリッジ・ホルダ40と取り付けるようになったことの検出；
- b．投薬インターフェースのプライミング状態；
- c．薬物送達モードの状態；
- d．第1のあらかじめ設定された値 T_{ds} より長いまたは短い薬剤の前の用量以降の期間 T_d ；および
- e．第2のあらかじめ設定された値 T_{ps} より長いまたは短いプライミング動作以降の期間 T_p 。

40

【0089】

図13は流れ図であり、これを参照して、本発明を実施するデバイスの動作シーケンスを以下のように説明する。デバイス10は工程900で電源投入または始動され、その後、工程905でコントローラ700は、投薬インターフェース200がカートリッジ・ホルダ40に取り付けられているかどうか決める。投薬インターフェース200がカートリッジ・ホルダ40に取り付けられていない場合、コントローラ700は、ディスプレイ80に、「投薬インターフェースを取り付ける」などの適切なプロンプトを使用者に対して表示させる。投薬インターフェース200の取付け時に、コントローラは、投薬インターフェース200をカートリッジ・ホルダ40と付着させる状態を工程910として識別す

50

る。工程 9 1 0 で、投薬インターフェース 2 0 0 が取り付けられていると判断された場合、コントローラ 7 0 0 は工程 9 2 0 で、デバイス 1 0 を「投薬インターフェースプライミング状態」すなわち強制的プライミングに設定し、これによって、デバイスのいくつかの所定の状態の 1 つが形成される。この状態では、デバイス 1 0 の薬物送達モード状態は、デバイスの強制的プライミングがデバイスにより実行できるように、コントローラ 7 0 0 によって無効にされる。この状態は、用量の選択肢を利用不可能にするコントローラ 7 0 0 のソフトウェアによってディスプレイ 8 0 上に示されることができる。したがって、用量設定ボタン 6 2、6 4 は、この状態では使用不能である。ディスプレイ 8 0 は、プライミングコマンドまたはプロンプトを示すことができる。ソフトウェアは、「OK」ボタン 6 6 が押されたことを認識し、プライミング動作を実行する。このプライミング動作は、
10
コントローラ 7 0 0 内にプログラムされたソフトウェアによって制御される。工程 9 2 5 では、強制的プライミング動作が完了したことを判断する。強制的プライミング動作が完了していない場合、使用者がデバイスをプライミングするプロンプトが表示される。動作が正常に完了した場合、工程 9 3 0 で用量機能が使用可能にされ、工程 9 4 5 では、用量またはプライミングという選択肢が使用者に与えられる。

【0090】

工程 9 0 5 で、投薬インターフェースがすでにデバイスに取り付けられている場合、コントローラは、強制的プライミング動作が必要とされるかどうか決定する必要があり、使用者は、プライミングする選択肢を有することができる。そのため、工程 9 0 5 において、「はい」という答えであった場合、工程 9 1 5 では、コントローラ 7 0 0 は、投薬イン
20
ターフェース 2 0 0 をデバイスに取り付けて以降に薬剤用量がデバイスにより送達されたかどうか判断する。そうでない（すなわち、工程 9 1 5 で「いいえ」という答えであった）場合、上記で説明したように、強制的プライミング動作が必要とされ、コントローラは工程 9 2 0 に進む。一方、工程 9 1 5 での答えが「はい」であった場合、工程 9 3 0 では用量機能が使用可能とされ、工程 9 4 5 では、プライミングまたは用量という選択肢が使用者に与えられる。

【0091】

2 つの薬剤カートリッジを有するデバイスの場合、プライミング動作の実行中でのカートリッジからの薬剤の送達は同時であってもよいし、連続であってもよい。ソフトウェアは、薬剤の設定量または用量をそれぞれのカートリッジ 6 2 0、6 2 2 から排出するよう
30
に駆動機構 6 2 4、6 2 5 を制御する。カートリッジが異なる大きさ/容量の場合、一方のカートリッジから送達される量または用量は、他方と比較して異なるまたは変えてもよい。プライミング用量は、好ましくは、薬剤がニードル・ハブ 4 0 0 の遠位端に見えるのに十分であるようにあらかじめ設定される。工程 9 2 5 では、強制的プライミング動作の完了を判断し、その後、工程 9 3 0 では、デバイス 1 0 の薬物送達モード状態を使用可能にする。

【0092】

工程 9 4 5 では、コントローラ 7 0 0 内のソフトウェアは、使用者の、任意選択のプライミング機能または用量送達機能の選択を受け取る。工程 9 4 5 で用量選択が行われた場合、コントローラ 7 0 0 は、工程 9 4 6 で、薬剤用量の設定を容易にする用量設定ルーチン
40
を実施する。設定された用量が工程 9 4 7 で注射ボタン 7 4 の作動時に送達される。

【0093】

工程 9 4 5 で、任意選択のプライミング動作が選択された場合、コントローラ 7 0 0 内のソフトウェアは、コントローラ 7 0 0 により識別される動作状態によって決まるデバイスから排出されるべき薬剤のあらかじめ設定された量を選択する。単一薬剤リザーバデバイスの場合、任意選択のプライミングモード中に排出されるべき薬剤のあらかじめ設定された量は、デバイスの識別された状態に応じて異なるようにコントローラソフトウェアによって選択することができる。たとえば、あらかじめ設定された量は、以前の用量が患者に送達されて以降に所定の期間が経過したとき、ある値とすることができ、またはデバイスの以前のプライミング以降に所定の期間が経過したとコントローラが識別した場合、異
50

なる値とすることができる。薬剤カートリッジを取り替えたとき識別される場合、さらなる値を設定することができる。

【0094】

図2～11bに示されるものなどの二重カートリッジまたは薬剤リザーバデバイスの場合、あらかじめ設定された量を任意選択のプライミングモード中に変えることは、いくつかのあらかじめプログラムされたデバイス状態のうちどれがコントローラ700のソフトウェアによって識別されるかに応じて一方または両方のリザーバから薬剤を排出することによって達成することができる。コントローラ700のソフトウェアは、以下のものを識別する：a) 工程950において、デバイスからの薬剤の前の投与以降に第1のあらかじめ設定された値 T_{ds} より長いまたは短い期間 T_d が経過したかどうか；およびb) 10 工程955において、前のプライミング動作以降の期間 T_p が第2のあらかじめ設定された値 T_{ps} より長いまたは短いかどうか。 T_d が T_{ds} より長い場合、または T_p が T_{ps} より長い場合、任意選択のプライミングが、薬剤のあらかじめ設定された量を両方のカートリッジから投薬するようにコントローラ700によって実施され(工程960)、それによって投薬インターフェース200を効果的に「新しくする」。

【0095】

コントローラ700のソフトウェアが、 T_d が T_{ds} より短く、 T_p が T_{ps} より短い、の両方を識別した場合、コントローラ700のソフトウェアは、薬剤カートリッジのうち一方のみからの任意選択のプライミングを行う(工程965)。この任意選択のプライミング中に薬剤が排出されるカートリッジは、好ましくは、その中に含まれる薬剤を保存するために、容積の少ないカートリッジである。 T_{ds} および T_{ps} のどちらかまたは 20 両方の値は、たとえば24時間に設定することができるが、異なる T_{ds} または T_{ps} の期間を、構成またはセット・アップ中のデバイス向けの医療用途に適切と思われる1時間から24時間の間の任意の時間または別の期間に設定することができる。

【0096】

工程945における任意選択のプライミングルーチンを使用者の判断で複数回連続して実行することができることに留意されたい。したがって、注射を実行するデバイス内で、おそらく針先端において数滴で識別される、十分な薬剤をプライミングしたと使用者が満足するまたは確信するまで、任意選択のプライミング動作は徐々に増加する(i n c r e m e n t a l) とすることができる。 30

【0097】

プライミング機能を遂行するカートリッジ(複数可)内に不十分な薬剤が残っている場合、コントローラは、図13に示されるルーチンを実施して、空の1つまたはそれ以上のカートリッジを取り替えることを使用者に促す。これによって、投薬インターフェースの取り外し(図12の802を参照されたい)が行われ、これにより、投薬インターフェースの再取付け時に強制的プライミング機能が引き起こされる。

【0098】

図12および/または13の動作シーケンスは、CD-ROM970またはメモリ・スティック975などのコンピュータ可読媒体に保存することができるコンピュータ・プログラムによって実行することができる。 40

【0099】

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

ここで1実施態様において、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、

ここで、さらなる実施態様において、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、癌、黄斑変性症、炎症、枯草熱、アテローム 50

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

ここで、さらなる実施態様において、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、またはエキセジン-3もしくはエキセジン-4もしくはエキセジン-3もしくはエキセジン-4の類似体もしくは誘導体を含む。

【0100】

10

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位におけるプロリンが、Asp、Lys、Leu、Val、またはAlaで置き換えられ、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。

【0101】

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-Y-グルタミル)-des (B30) ヒトインスリン; B29-N-(N-リトコリル-Y-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。

20

【0102】

30

エキセジン-4は、たとえば、エキセジン-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-Pro-Ser-NH₂配列のペプチドを意味する。

【0103】

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)₄-desPro₃₆, desPro₃₇エキセジン-4(1-39)-NH₂、

40

H-(Lys)₅-desPro₃₆, desPro₃₇エキセジン-4(1-39)-NH₂、

desPro₃₆[Asp₂₈]エキセジン-4(1-39)、

desPro₃₆[IsoAsp₂₈]エキセジン-4(1-39)、

desPro₃₆[Met(O)₁₄, Asp₂₈]エキセジン-4(1-39)、

desPro₃₆[Met(O)₁₄, IsoAsp₂₈]エキセジン-(1-39)、

desPro₃₆[Trp(O₂)₂₅, Asp₂₈]エキセジン-4(1-39)

、

desPro₃₆[Trp(O₂)₂₅, IsoAsp₂₈]エキセジン-4(1-

50

39)、
 desPro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [Met(O)14 Trp(O2)25, IsoAsp28]エキセンジン - 4(1-39) ; または
 desPro36 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [IsoAsp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [Met(O)14, Asp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [Met(O)14, IsoAsp28]エキセンジン - (1-39)
)、
 desPro36 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39)
 、
 desPro36 [Trp(O2)25, IsoAsp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 desPro36 [Met(O)14, Trp(O2)25, IsoAsp28]エキセンジン - 4(1-39)、
 ここで、基 - Lys6 - NH₂ は、エキセンジン - 4誘導体のC - 末端と結合してもよく
 ;

10

20

【0104】

または以下の配列のエキセンジン - 4誘導体

H - (Lys)6 - desPro36 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - Lys6 - NH₂、
 desAsp28Pro36, Pro37, Pro38エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 H - Asn - (Glu)5 desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、
 H - (Lys)6 - desPro36 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - Lys6 - NH₂、
 H - desAsp28 Pro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25]エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - NH₂、
 desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、
 H - (Lys)6 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、
 H - Asn - (Glu)5 - desPro36, Pro37, Pro38 [Trp(O2)25, Asp28]エキセンジン - 4(1-39) - (Lys)6 - NH₂、

30

40

50

H - (L y s) 6 - d e s P r o 3 6 [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、

d e s M e t (O) 1 4 , A s p 2 8 P r o 3 6 , P r o 3 7 , P r o 3 8 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 , 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 , 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 ,
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のエキセンジン - 4 誘導体の薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和
化合物

から選択される。

【 0 1 0 5 】

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）、デスモプレシン、テルリ
プレシン、ゴナドレリン、トリプトレリン、ロイプロレリン、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、2 0 0 8 年版、5 0 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活性ペプチドおよびそれらのアンタゴ
ニストである。

【 0 1 0 6 】

多糖類としては、たとえば、グルコアミノグリカン、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
酸化された、たとえば、ポリ硫酸化形態、および/または、薬学的に許容可能なそれらの
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
パリンナトリウム塩がある。

【 0 1 0 7 】

抗体は、基本的な構造が共通している、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 1 5 0 k D a）である。そ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ユニットは、免疫グロブリン（I g）

10

20

30

40

50

単量体（1つのIgユニットのみを含む）であり；分泌型抗体は、また、IgAとして2つのIgユニットを有する二量体型、硬骨魚IgMのような4つのIgユニットを有する四量体型または哺乳類IgMのような5つのIgユニットを有する五量体型があり得る。

【0108】

Ig単量体は、4つのポリペプチド鎖；システイン残基の間のジスルフィド結合により結合された2つの同一の重鎖および2つの同一の軽鎖からなる「Y」型分子である。各重鎖は約440アミノ酸長であり；各軽鎖は約220アミノ酸長である。重鎖および軽鎖はそれぞれ、それらの折り畳みを安定化する鎖内（intrachain）ジスルフィド結合を含む。各鎖は、Igドメインと呼ばれる構造ドメインから構成される。これらのドメインは、約70～110個のアミノ酸を含み、そのサイズおよび機能に基づいて、異な

10

【0109】

、 、 、 、 および μ で示される5つの型の哺乳動物Ig重鎖が存在する。存在する重鎖の型は抗体のアイソタイプを定義しており；これらの鎖はそれぞれIgA、IgD、IgE、IgG、およびIgM抗体で見られる。

【0110】

異なる重鎖はサイズおよび組成が異なる； γ および δ は約450個のアミノ酸を含み、 α は約500個のアミノ酸を含むが、 μ および ϵ は約550個のアミノ酸を含む。各重鎖は、2つの領域、すなわち定常領域（CH）と可変領域（VH）とを有する。ある種では、定常領域は、同じアイソタイプの全ての抗体において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 γ 、 δ 、および ϵ は、3つのタンデム型のIgドメインと可撓性を加えるためのヒンジ領域とから構成される定常領域を有し；重鎖 μ および ϵ は、4個の免疫グロブリン領域から構成される定常領域を有する。重鎖の可変領域は、異なったB細胞で生成された抗体において異なるが、単一のB細胞またはB細胞クローンにより生成された全ての抗体に対しては同一である。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。

20

【0111】

哺乳類において、 γ および δ と指定される2つのタイプの免疫グロブリン軽鎖が存在する。軽鎖は2つの連続したドメイン：1つの定常ドメイン（CL）および1つの可変ドメイン（VL）を有する。軽鎖のおおよその長さは、211～217個のアミノ酸である。各々の抗体は、常に同一である2つの軽鎖を有する；哺乳類の各抗体につき、軽鎖 δ または ϵ のうちの1タイプのみ存在する。

30

【0112】

全ての抗体の一般的な構造は非常に類似しているが、所定の抗体の独特の特性は、上記で詳述したように、可変（V）領域により決定される。より具体的には、可変のループ状で、3つの軽鎖（VL）および3つの重鎖（VH）は、抗原への結合、すなわち、その抗原特異性に原因がある。これらのループは、相補性決定領域（CDR）として参照される。VHドメインおよびVLドメインからのCDRが抗原結合部位に寄与するので、最終の抗原特異性を決定するのは重鎖と軽鎖の組み合わせであり、それぞれ単独のみではない。

40

【0113】

「抗体フラグメント」は、上記で定義したように、少なくとも1つの抗原結合フラグメントを含み、フラグメントが誘導される完全な抗体と本質的に同一の機能および特異性を示す。パインによる限定されたタンパク質消化は、Igプロトタイプを3つのフラグメントに切断する。それぞれ1つの完全なL鎖と約半分のH鎖とを含む2つの同一アミノ末端フラグメントは、抗原結合フラグメント（Fab）である。サイズが同等であるが、鎖間で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、炭水化物と、補体結

50

合と、FcR結合部位とを含む。限定されたペプシンの消化により、Fabフラグメント (piece) とH-H鎖間ジスルフィド結合を有するヒンジ領域との両方を含む単一のF(ab')₂フラグメントが生じる。F(ab')₂は、抗原結合に対して2価である。F(ab')₂のジスルフィド結合は、Fab'を得るために切断され得る。さらに、重鎖と軽鎖の可変領域は、単一鎖可変フラグメント(scFv)を形成するために共に縮合できる。

【0114】

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がある。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金属、たとえば、Na⁺、またはK⁺、またはCa²⁺から選択されるカチオン、または、アンモニウムイオンN⁺(R1)(R2)(R3)(R4)を有する塩であり、ここで、R1~R4は互いに独立に：水素、場合により置換されたC1~C6アルキル基、場合により置換されたC2~C6アルケニル基、場合により置換されたC6~C10アリール基、または場合により置換されるC6~C10ヘテロアリール基である。薬学的に許容される塩のさらなる例は、「Remington's Pharmaceutical Sciences」17編、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。

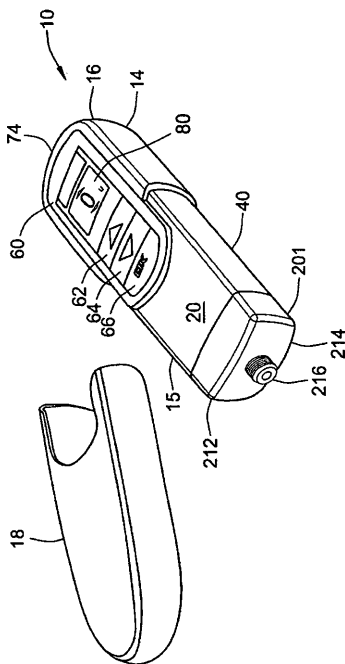
10

【0115】

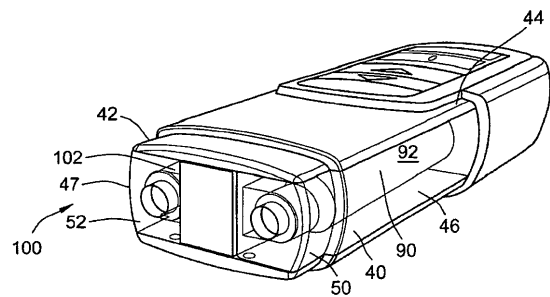
薬学的に許容可能な溶媒和物は、たとえば、水和物である。

20

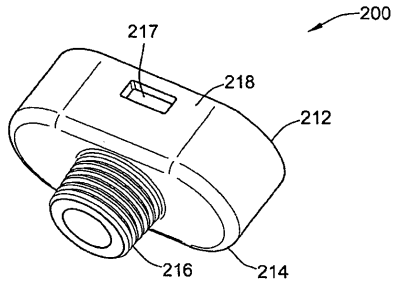
【図1】



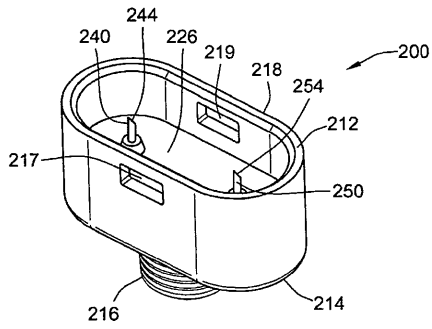
【図2】



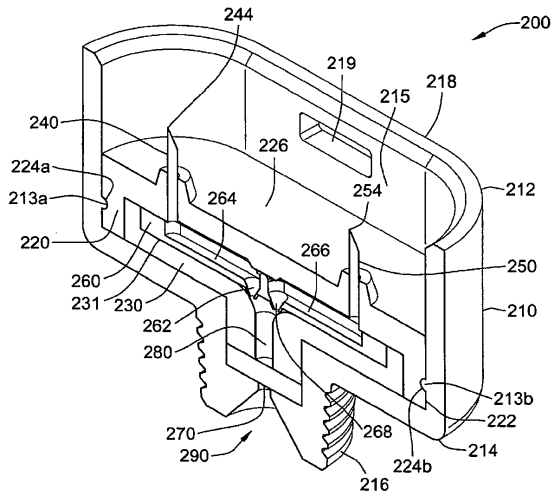
【図7】



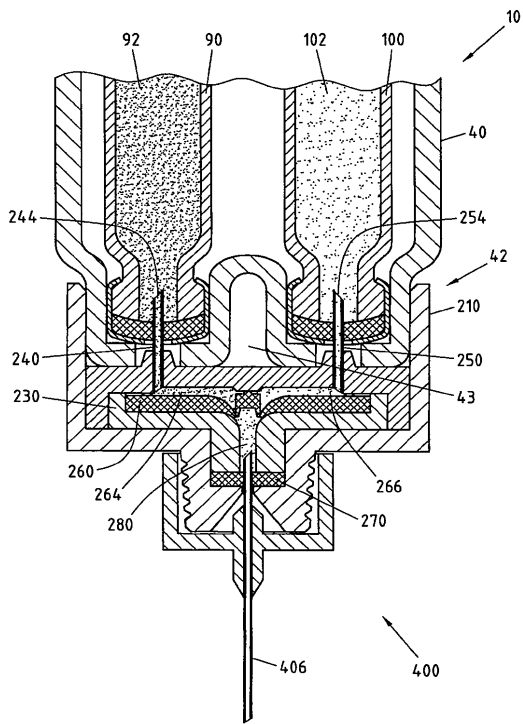
【図8】



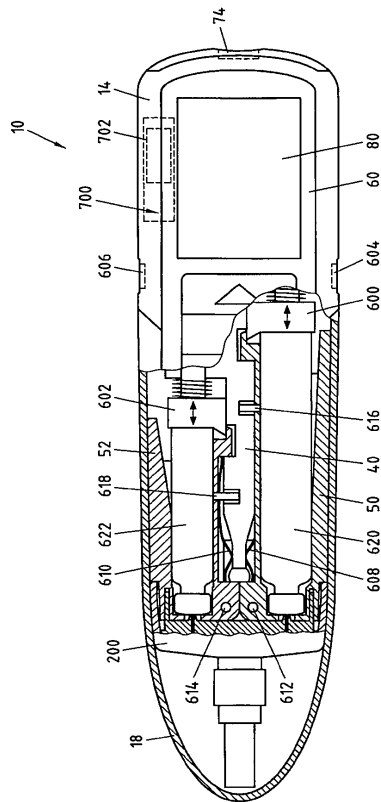
【図9】



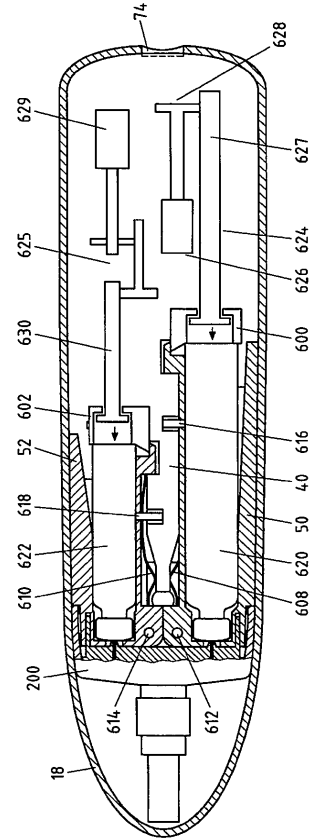
【図10】



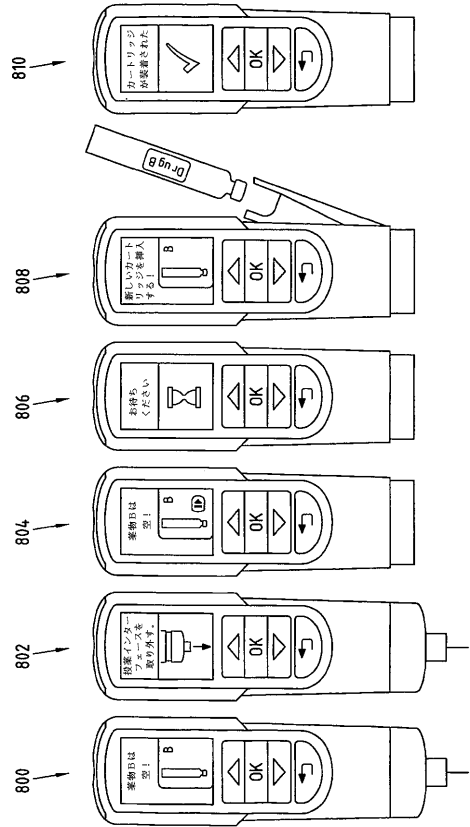
【図11a】



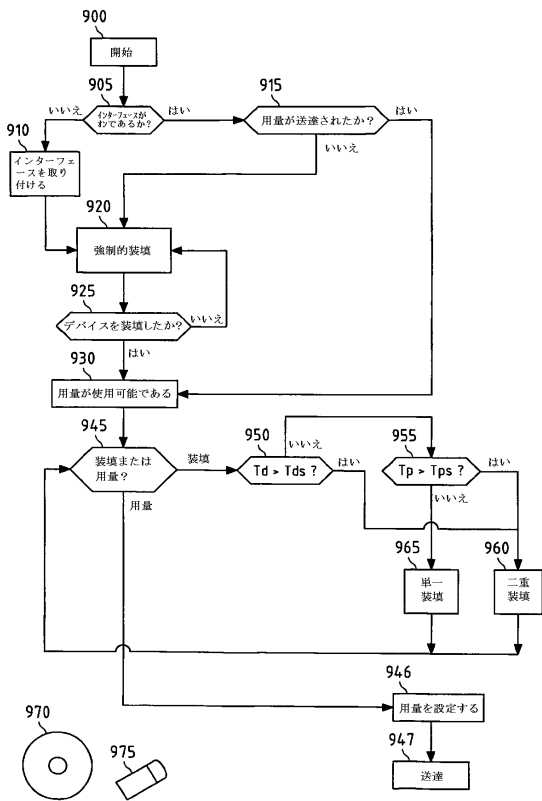
【図11b】



【図12】



【図13】



フロントページの続き

- (72)発明者 イロナ・エッゲルト
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー
- (72)発明者 クリストファー・ナイジェル・ラングレイ
イギリス国ウォリックシャー シーヴィ32 7エイチエイチ・リーミントンスパー・レスターレ
ーン120
- (72)発明者 シェーン・アリスティア・デイ
イギリス国ウォリックシャー シーヴィ34 6ビーエックス・ウォリック・シュルーズダイチ
ェ25

審査官 田中 玲子

- (56)参考文献 特表平10-511014(JP,A)
米国特許出願公開第2008/0145249(US,A1)
特開昭64-037953(JP,A)
国際公開第2011/039219(WO,A1)
国際公開第2010/098929(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M 5/14
A61M 5/19
A61M 5/315