

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5963763号
(P5963763)

(45) 発行日 平成28年8月3日(2016.8.3)

(24) 登録日 平成28年7月8日(2016.7.8)

(51) Int.Cl.			F I		
A 6 1 M	5/24	(2006.01)	A 6 1 M	5/24	5 3 0
A 6 1 M	5/32	(2006.01)	A 6 1 M	5/24	5 4 2
A 6 1 M	5/315	(2006.01)	A 6 1 M	5/32	5 1 0 R
			A 6 1 M	5/315	5 8 0

請求項の数 17 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2013-540404 (P2013-540404)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成23年11月28日 (2011.11.28)		サノフィーアベンティス・ドイチュラント
(65) 公表番号	特表2013-544165 (P2013-544165A)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(43) 公表日	平成25年12月12日 (2013.12.12)		テル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/071139		ドイツ連邦共和国デー65929フラン
(87) 国際公開番号	W02012/072562		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6月7日 (2012.6.7)		ユトラーセ50
審査請求日	平成26年10月30日 (2014.10.30)	(74) 代理人	100127926
(31) 優先権主張番号	10192995.8		弁理士 結田 純次
(32) 優先日	平成22年11月29日 (2010.11.29)	(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
		(72) 発明者	デイヴィッド・リチャード・マーサー
			イギリス国リーミントンスパーウォリック
			シャー シーヴイ31 3ビーワイ、ガス
			ストリート18

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動リザーバ係合を備えた薬用モジュール

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬物送達デバイス(7)に取り付け可能な薬用モジュール(4)であって、

a) 内面(24)、近位端及び遠位端を有する外側ハウジング(10)の近位端が、薬物送達デバイス(7)への取り付けのために構成されるコネクタ(8)を備える上部ハブ(51)を有する、該外側ハウジング(10)；

b) 外側ハウジング内のバイパスハウジング(52)；

c) 薬剤の単回用量を含んでなるバイパスハウジング内のリザーバ(22)；

d) 下部の針(3)を保持する下部ハブ(15)、及び上部の針(5)を保持する上部ニードルハブ(14、51)；

e) 内壁(11)を有するニードルガード(42)が、軸方向に動くときその回転を阻止するように、外側ハウジングの内面に摺動可能に連結される、該ニードルガード(42)；及び

f) 回転ハウジング(53)は、内面(29)及び外面(13)を有し、近位方向へのニードルガードの軸方向運動が

i. 回転ハウジングの回転；及び

ii. 薬剤との流体連通を確立するための下部の針とリザーバの係合；

を引き起こすように、回転ハウジングの外面がニードルガードの内壁と係合される、該回転ハウジング(53)；を含んでなる、上記薬用モジュール(4)。

【請求項2】

ニードルガード(42)の内壁(11)は、回転ハウジング(53)の外表面(13)とねじ込み係合しており、そして回転ハウジングの内面(29)は、回転ハウジングの回転が上部ハブを遠位に動かしそして下部ハブを近位に動かして、それにより上部の針(5)及び下部の針(3)が薬剤と流体連通になるように、下部及び上部ハブ(15及び14)とねじ込み係合している、請求項1に記載の薬用モジュール。

【請求項3】

ニードルガード(42)の内壁は、回転ハウジング(53)の外表面(34)上で非直線トラック(43)を係合する駆動歯(40)を有し、回転ハウジングの内面(29)は下部ハブ(15)を係合する半径方向突出部(35)を有し、ニードルガードが外側ハウジング(10)内に後退するとき、それを近位に動かす、請求項1に記載の薬用モジュール

10

【請求項4】

下部ハブ(15)は、バイパスハウジング(52)の外表面にスプライン係合され、そして、バイパスハウジングは、下部ハブ及びバイパスハウジングの回転を阻止するように、外側ハウジング(10)にスプライン係合される内面を有する、請求項3に記載の薬用モジュール。

【請求項5】

回転ハウジング(53)の内面(29)上の第2の半径方向突出部(36)は、ニードルガード(42)が後退したとき、バイパスハウジングを近位に動かすようにバイパスハウジング(52)の外表面と係合する、請求項4に記載の薬用モジュール。

20

【請求項6】

下部ハブ(15)の近位方向運動は、下部の針(3)を薬剤と流体連通になるようにする、請求項3～5のいずれか1項に記載の薬用モジュール。

【請求項7】

ニードルガード(42)の内壁(11)は、ニードルガードの近位軸方向運動が下部ハブを回転させて近位方向に動かし、下部の針(3)をリザーバと係合させるように、下部ハブ(15)の外表面の半径方向突出部(47)を係合する非直線トラック(45)を有する、請求項1に記載の薬用モジュール。

【請求項8】

更に外側ハウジング(10)に連結された内側ハウジング(57)を含んでなり、そして下部ハブ(15)上の半径方向突出部(47)に係合される第1の非直線トラック(58)及び回転ハウジング(53)上の半径方向突出部(49)に係合される非直線トラック(55)を有する、請求項7に記載の薬用モジュールであって、内側ハウジング上の非直線トラック(58、55)は、下部ハブ及び回転ハウジングが回転するときそれらを軸方向に動かす、上記薬用モジュール。

30

【請求項9】

更にニードルガード(42)と外側ハウジング(10)間で係合される付勢部材(48)を含んでなる、請求項1～8のいずれか1項に記載の薬用モジュール。

【請求項10】

ニードルガード外壁上のリブ(2)は、外側ハウジングに対する軸方向運動中ニードルガードが回転するのを阻止するように、外側ハウジング(10)の内表面のチャンネル(1)に係合する、請求項1～9のいずれか1項に記載の薬用モジュール。

40

【請求項11】

リザーバ(22)は一体型フローディストリビュータを備えた内部キャビティを有する単一成形成材を含む、請求項1～10のいずれか1項に記載の薬用モジュール。

【請求項12】

リザーバ(22)中の薬剤はG L P - 1、インスリン、並びにインスリン及びG L P - 1のプレミックスの少なくとも1つを含む、請求項1～11のいずれか1項に記載の薬用モジュール。

【請求項13】

50

針(3、5)がリザーバ(22)周りのバイパス(46)と流体連通している第1の状態、及び針(3、5)がリザーバ(22)中の薬剤と流体連通している第2の状態を有する、請求項1~12のいずれか1項に記載の薬用モジュール(4)。

【請求項14】

リザーバ(22)周りのバイパス(46)は、薬用モジュール(4)が一次薬剤を含有する薬物送達デバイス(7)に連結されたときそしてリザーバ(22)のシールを突き刺す前に、針(5、3)は一次薬剤及びバイパス(46)と流体連通しているように構成される、請求項13に記載の薬用モジュール(4)。

【請求項15】

リザーバ(22)中の薬剤が、キーパ又はプラグ(20a、20b)で固定されるセブタム(6a、6b)で密閉される、請求項1~14のいずれか1項に記載の薬用モジュール(4)であって、ここでキーパ(20a、20b)は針(3、5)と流体連通している流体チャンネルを有する、上記薬用モジュール。

10

【請求項16】

バイパスハウジング(52)は更にキーパ(20a、20b)の流体チャンネルと流体連通しているバイパス(46)を含む、請求項15に記載の薬用モジュール(4)。

【請求項17】

単一投薬インターフェースを通して操作可能な2つ又はそれ以上の薬剤を送達するように構成される薬物送達システムであって、

少なくとも1つの薬物作用物質を含有する薬剤の一次リザーバ；

20

薬剤の一次リザーバに操作可能に連結される用量ボタン(13)；

一次リザーバと流体連通のために構成される単一投薬インターフェース(5)；及び

請求項1~16のいずれか1項に記載の薬用モジュール(4)、

を含んでなる、上記薬物送達システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、少なくとも2つの薬物作用物質(drug agent)を、単回用量設定機構及び単回投与インターフェースだけを有するデバイスを用いて、別々のリザーバから送達する医療デバイス及び方法に関する。使用者によって開始される単回送達手順は、第2の薬物作用物質又は二次薬剤の非使用者設定可能用量、及び第1の薬物作用物質又は一次薬剤の可変設定用量を患者に送達するようにさせ得る。薬物作用物質は、2つ又はそれ以上のリザーバ、容器又は包装にて利用可能で、各々は独立に(単一薬物化合物)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))薬物作用物質を含む。具体的に、本開示は、使用者が第2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又は設定する必要がない薬用モジュールに関する。ニードルガードの起動は、一次薬剤の設定用量及び二次薬剤の単回固定用量が注射されることを可能にするように、二次薬剤のリザーバを投薬導管と自動的に係合させ得る。本開示は、治療反応が治療プロファイルの調節及び定義を通して、明確な目標患者群に対して最適化することができる場合に特に有利である。

30

40

【背景技術】

【0002】

特定の疾患は1つ又はそれ以上の異なる薬剤を用いる処置を必要とする。幾つかの薬物化合物は、最適治療用量を送達するために、互いに特定の関連において送達する必要がある。本開示は、併用療法が望ましい、しかしながら限定されるものではないが、安定性、不十分な治療効果及び毒性などの理由で単一製剤では可能でない場合に特に有利である。

【0003】

例えば、ある場合には、長時間作用型インスリンで、及びプログルカゴン遺伝子の転写産物から由来するグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)で糖尿病患者を処置することは有利であり得る。GLP-1は体内に見出され、消化管ホルモンとして腸管L細胞によ

50

り分泌される。GLP-1は、それ（及びそのアナログ）を糖尿病の有力な処置法として広範囲な検討の対象とする幾つかの生理学的性質を有する。

【0004】

2つの薬剤又は活性剤（active agents）を同時に送達するとき、多くの潜在的な問題がある。2つの活性剤は、製剤の長期、貯蔵期間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すること、及び送達、例えば注射、無針注射、ポンプ、又は吸入の時点でそれらをただ組み合わせることは有利である。しかしながら、2つの作用物質（agents）を組み合わせる方法は、使用者が確実に反復してそして安全に実施できるように単純かつ簡便である必要がある。

【0005】

更なる問題は、併用療法を構成する各活性作用物質の量及び/又は割合は、各使用者で又はそれらの療法の異なる段階で変える必要があり得ることである。例えば1つ又はそれ以上の活性剤は、患者を「維持」用量まで徐々に導くのに調節期間（titration period）を必要とし得る。更なる例は、1つの活性剤が無調整固定用量を必要とする一方で、他の活性剤は患者の症状又は身体状況に応じて変わる場合である。この問題は、これらのプレミックス製剤が、医療関係者又は使用者により変動することができない活性成分の固定比率を有する可能性があることから、複数の活性作用物質のプレミックス製剤は好適ではない可能性があることを意味する。

【0006】

更なる問題は、多くの使用者が1つの薬物送達システムより多く使用しなければならず、又は所要用量組み合わせの必要な正確な計算をする必要があるのに対処することができないために、多剤化合物療法が必要な場合に生じる。これは特に器用さ又は計算困難な使用者に具体的に当てはまる。状況次第では、薬剤を投薬する前にデバイス及び/又はニードルカニューレのプライミング手順を行うことも必要となり得る。同様に、場合によっては、1つの薬物化合物をバイパスして、別々のリザーバから単一の薬剤だけを投薬することが必要となる可能性がある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

従って、使用者が行うのに簡単な単回注射又は送達工程において、2つ又はそれ以上の薬剤の送達のためのデバイス及び方法を提供する強い必要性が存在する。本開示は、次いで単回送達手順中にただ組み合わせ及び/又は患者に送達される2つ又はそれ以上の活性薬物作用物質用の別々の保存容器を備えることにより、上記の問題を克服し得る。1つの薬剤の用量設定は、第2の薬剤の用量を自動的に固定又は決定する（即ち非使用者設定可能）。本開示はまた、1つ又は両方の薬剤の量を変えるための機会を与え得る。例えば、1つの流体量は注射デバイスの性質を変えることにより変更することができる（例えば使用者可変用量をダイヤルするか又はデバイスの「固定」用量を変化させる）。第2の流体量は、第2の活性作用物質の異なる容積及び/又は濃度を含む各バリエーションを備えた包装を含む種々の二次薬物を製造することにより変えることができる。次いで使用者又は医療関係者は、最も適切な二次包装、又は特定の処置計画のための一連の異なる包装若しくはその一連の組み合わせを選択し得る。

【0008】

本開示はまた、ニードルガードの起動時に二次薬剤のリザーバが一次薬剤と自動的に流体連通になるようにさせ得る薬用モジュールを提供する。これは、使用者がプライミング工程を実施後に薬用モジュールを手動で設定又は調整する必要性をなくす。

【0009】

これらの及び他の利点は本発明の下記のより詳細な記述から明らかになるものである。

【0010】

本開示は、単回薬物送達システム内で多剤薬物化合物の複合組み合わせを可能にする。本開示は、使用者が1つの単回用量設定機構及び単一投薬インターフェースを通して多剤

10

20

30

40

50

薬物化合物を設定及び投薬することを可能にする。本単回用量設定器は、1つの薬剤の単回用量が単一投薬インターフェースを通して設定及び投薬されるときに、個々の薬物化合物の事前に定義された組み合わせが送達されるようにデバイスの機構を制御し得る。

【0011】

個々の薬物化合物間の治療的関係を規定することにより、開示送達デバイスは、患者/使用者が、使用者がデバイスを使用する毎に正確な用量組み合わせを計算及び設定する必要がある場合、多回入力に伴う固有のリスクなしに多剤薬物化合物デバイスから最適な治療的組み合わせ用量を受け入れることを確実にするのに役立ち得る。薬剤は、その形状を変えやすい力によって作動するとき、流れることができそして安定した速度で形状を変える液体又は紛体として、本明細書で定義される流体であってよい。あるいは、薬剤の1つは、運ばれ、可溶化されるかさもなければ別の流体薬剤と併せて投薬される固体であってよい。

10

【発明の効果】

【0012】

1つの具体的態様によれば、本開示は、単回入力及び関連の事前に定義された治療プロファイルが、使用者がデバイスを使用する毎に使用者がそれらの処方量を計算する必要性を除き、そして単回入力組み合わせ化合物の非常に容易な設定及び投薬を可能にするので、器用さ及び計算困難を有する使用者にとって特に有利である。

【0013】

好ましい実施態様では、多回用量、使用者選択可能デバイス内に含まれるインスリンなどの基本又は一次薬物化合物は、二次薬剤の単回用量を含む単回使用、使用者交換可能モジュール、及び単一投薬インターフェースで使用することが可能である。一次デバイスに連結したとき、二次化合物は一次化合物の投薬時に起動/送達され得る。本開示は、具体的にインスリンを記載するが、2つの可能な薬物組み合わせとして、インスリンアナログ又はインスリン誘導体、及びGLP-1又はGLP-1アナログ、鎮痛薬、ホルモン、アゴニスト又はコルチコステロイドなどの他の薬物若しくは薬物組み合わせ、又はいずれかの上記薬物の組み合わせが、本開示の薬物送達システム及び薬用モジュールで使用し得る。

20

【0014】

我々の発明の目的のために、用語「インスリン」は、ヒトインスリン又はヒトインスリンアナログ若しくは誘導体を含む、インスリン、インスリンアナログ、インスリン誘導体又はその混合物を意味するものとする。インスリンアナログの例は、限定されるものではなく、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；ヒトインスリン、ここでB28位置のプロリンはAsp、Lys、Leu、Val又はAlaによって置換されてよく、そしてここでB29位置においてLysはProによって置換されてよい；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、限定されるものではなく、B29-N-ミリストイル-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-40
-パルミトイル-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-ミリストイル-ヒトインスリン；B29-N-パルミトイルヒトインスリン；B28-N-ミリストイル-LysB28ProB29ヒトインスリン；B28-N-パルミトイル-LysB28ProB29ヒトインスリン；B30-N-ミリストイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン；B30-N-パルミトイル-ThrB29LysB30ヒトインスリン；B29-N-(N-パルミトイル--グルタミル)-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-(N-リトコリル--グルタミル)-des(B30)ヒトインスリン；B29-N-(--カルボキシヘプタデカノイル)-des(B30)ヒトインスリン及び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。

30

40

【0015】

50

本明細書で使用される用語「GLP-1」は、限定されるものではなく、エキセナチド（エキセンジン-4(1-39)、配列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)のペプチド、エキセンジン-3、リラグルチド、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-NH₂)を含む、GLP-1、GLP-1アナログ、又はその混合物を意味するものとする。

10

【0016】

アゴニストの例は、限定されるものではなく、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、バンブテロール、クレンブテロール、インダカテロールである。

【0017】

ホルモンは、ゴナドトロピン(フォリトロピン、ルトロピン、コリオンゴナドトロピン、メノトロピン)、ソマトロピン(ソマトロピン)、デスマプレッシン、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、例えば脳下垂体ホルモン又は視床下部ホルモン又は調節活性ペプチド及びそれらのアンタゴニストである。

20

【0018】

本開示は、リザーバをニードルカニューレと、そして好ましくは一次薬物送達デバイスからの一次薬剤との流体連通に入れるために、薬用モジュール中のリザーバを自動的に係合する別の機構を対象とする。本開示の機構は、リザーバをニードルカニューレに係合させるように薬用モジュール中の回転ハウジングを駆動するためにニードルガード運動を使用する。回転ハウジングをらせんねじ、ランプ(ramp)及びスロットと組み合わせることにより、ニードルガードに対して異なる比率でリザーバか又はカニューレハブ(hubs)の軸方向運動を実現することができる。らせん機能の幾何形状を調整することにより、各エレメントの相対運動及び全作動力プロファイルは変動することができる。本開示の機構は互いに対してカニューレハブ及びリザーバの相対運動をもたらす。

30

【0019】

1つの実施態様では、近位端が薬物送達デバイスへの取り付けのために構成されるコネクタを有する場合、内面、近位端及び遠位端を有する外側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備えられる。バイパスハウジングは、好ましくは薬剤の単回用量を有するリザーバを含有するように構成される外側ハウジングの内部に位置する。モジュールは更に、リザーバの上方と下方に位置付けられる2つのニードルハブを有し、各々は両頭針カニューレを含む。ある実施態様では、バイパスハウジングと同じ構造である外側ハウジング内に位置する回転ハウジングもある。回転ハウジングは内面及び外面を有し、ここでは外面は、近位方向におけるニードルガードの軸方向運動が外側ハウジングに対して回転ハウジングの回転を引き起こし、そしてまた薬剤との流体連通を確立するために下部の針をリザーバと係合させるように、外面はニードルガードの内壁と係合される。

40

【0020】

本開示の薬用モジュールアセンブリは、使用の前後での偶発的針刺しのリスクを減少させ、針恐怖症に罹っている使用者の不安を減少させ、並びに更なる薬剤が既に排出されているとき使用者がその後デバイスを使用するのを阻止することができるニードルガードを含有する。ニードルガードは内壁及び外壁を有し、ここでは外壁はそれが軸方向に動く

50

き、ニードルガードの回転を阻止するように外側ハウジングにスプライン係合される。

【0021】

ニードルガードは、好ましくは患者の皮膚に加えられた圧力を減少させる大きな表面積を備えるその遠位端において堅固な平面によって構成され、これは使用者が皮膚に対して加えられた力の見掛け上の減少を経験することを可能にし得る。好ましくは、平面は、針と軸方向に心合わせした穴を通した小さな針通路を除いてニードルガードの全遠位端をカバーする。好ましくは、穴サイズを通した通路は、使用者がデバイスはプライムされていることを見るのに十分大きい必要があって（即ち、1滴又はそれ以上の薬剤）、一方指で針の端部になお届く可能性があるほどには大きくない必要がある（即ち使用の前後の針刺し損傷）。穴サイズとカニューレ直径と間のこの差異は許容誤差を可能にし、使用者がプライミング後にカニューレの端部に液滴を見ることを可能にし得て（透明か又は不透明ガードが使用されるかどうか）、一方でサイズは偶発的針刺し損傷を阻止するのに十分小ささを保つ。

10

【0022】

更に、ニードルガード又はシールドは、注射部位に抗して押圧されそしてそこから取り外されたときに、遠位及び近位方向の両方において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取り外され又は取り去られるとき、ニードルガードは使用後伸長位置に戻る。ニードルガード、外側ハウジング、回転ハウジング、又はこれらの組み合わせでのロッキング機構は、いずれの更なる使用から薬用モジュールを更にロックするために、注射の完了時にニードルガードを更なる実質的な軸方向運動から確実にロックするのに使用することができる。代わりに又は加えて、ロッキング機構はまた、ニードルガードが軸方向でロック状態に保持されている場合でも、1つ又は複数の針及び/又はバイパス部材がシステム内で実質的に動き得ることを阻止する。「実質的な」動きとはシステムにおける標準的な「遊び」の量を意味せず、代わりにニードルガード及び/又は遠位針が、一度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。

20

【0023】

本開示の1つの目的は、モジュールの状態をプライミング状態から組み合わせ用量送達状態へ変えるために、使用者が手動で薬用モジュールを操作する必要性をなくすことである。手動操作デバイスはしばしば、それらが偶発的誤使用のリスクとなりそれを高め得るほど直観的ではない。本開示は、ニードルガードの後退によって動く回転ハウジングを利用すること、それ故にプライム用量から組み合わせ用量への状態変更を起動させることによってこの問題を解決し得る。機構は、使用者にこの作動を知覚できないものとし、その結果としてモジュールの使用者経験を標準の市販及び公認の針又は安全針と非常に類似したものとすることを目標とする（即ちモジュールの解梱、薬物送達デバイスへの取り付け、薬物送達デバイスのプライミング、モジュール中の単回用量と合わせた設定用量の注射）。このように、モジュール機構は、意図しない誤使用のリスクを減らすこと、及び類似の注射方法に対する既公認訓練を反復することにより使用性能を向上させることを目標とする。

30

【0024】

薬用モジュール機構は、使用者が作動のために薬用モジュールで外部機能を利用する必要がないことから、部材の数及びその結果としてモジュールのサイズは減少/最適化することができる。これらの要因は、単回使用、大量生産、及び使い捨てデバイス用途にとって理想的な機構となる。あるいは、作動は単回動作によって駆動されることから、システムはそれ自体で再設定可能な作動機構に資する。下記の好ましい実施態様は単回使用（非再設定可能）バージョンである。ある実施態様では、下部ハブを軸方向に動くように、そしてある実施態様では、ニードルガードが後退するにつれて同様に回転するようにさせる。ニードルガードは外側ハウジングに対して回転拘束され得て、しかし外側ハウジング内では限定制約間で軸方向に自由に動き得る。

40

【0025】

50

皮膚に抗してニードルガードの遠位面を押圧する使用者は、近位方向においてニードルガードの軸方向運動をもたらす。ニードルガードのこの軸方向運動は、ニードルガードでの係合及び内部に向けた駆動歯の動作を通して、又はねじ込み係合により、若しくはニードルガードの内壁にトラックを備えることにより、ハウジングの回転をもたらす。ニードルガードの十分な軸方向進行後、ハウジングの回転は、リザーバがリザーバシールを穿孔後上部及び下部ニードルカニューレと流体連通になるようにさせてしまい、そしてそれをプライミングの状態から組み合わせ用量送達へと動かす。

【 0 0 2 6 】

ニードルガードの更なる軸方向及び近位運動は皮膚を突き刺すために必要であり、これは外側ハウジングに抗して付勢部材を圧縮し、それ故に患者の皮膚又は注射部位からの取り外し後に、ニードルガードがそのロック位置に伸びることを可能にする力を作り出す。通常の使用では、一度薬物が投薬されて針が皮膚から取り外されると、それがその蓄積エネルギーを放出すると、ニードルガードは付勢部材の緩和を受けて遠位方向において軸方向に戻ることが可能になる。その戻り行程に沿った特定のポイントでは、ロックアウト機構は、更なる使用からニードルガードをロックアウトしながら又は針を露出しながらトリガーされる。使用者が流体を投薬することなしに皮膚からデバイスを取り外すならば、しかし「コミット」ポイントは通過した後、ニードルガードは既述のように伸長位置に戻りそしてロックアウトし得る。

【 0 0 2 7 】

1つの実施態様では、薬用モジュールは薬物送達デバイスに取り付け可能であり得る。薬用モジュールは内面、上部近位端及び下部遠位端を有する外側ハウジングを含んでよく、ここでは近位端は薬物送達デバイスへの取り付けのために構成されるコネクタを有する上部ハブを有する。バイパスハウジングは外側ハウジング内に配置され得る。バイパスハウジングは薬剤の単回用量を含有するリザーバを含んでよい。リザーバはバイパスハウジング内に配置され得る。下部ハブは下部の針を保持するリザーバの下方に配置され得る。上部ニードルハブは上部の針を保持するリザーバの上方に配置され得る。偶発的針刺しを阻止するのに構成されるニードルガードは、軸方向に動くとき、ニードルガードの回転を阻止するために、外側ハウジングの内面に摺動可能に連結され得る。ニードルガードは内壁を有してよい。更に回転ハウジングの外側はニードルガードの内壁と係合し得る。この係合は、近位方向におけるニードルガードの軸方向運動が回転ハウジングの回転をもたらすように、回転ハウジングの少なくとも回転運動を可能にし得る。回転ハウジングは内面を有してよい。ニードルガードは少なくとも1つの回転ハウジング及び下部ニードルハブと係合し得る。回転ハウジングは少なくとも1つのバイパスハウジング及び少なくとも1つのニードルハブと係合し得る。近位方向におけるニードルガード(42)の軸方向運動及び回転ハウジング(53)の回転は、リザーバと下部の針の係合が薬剤との流体連通を確立するようにさせ得る。

【 0 0 2 8 】

1つの実施態様によれば、薬物送達デバイスに取り付け可能な本明細書に記載の薬用モジュールアセンブリ、好ましくはペン型注射デバイスが提供され、ここでは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側ハウジングを含み、近位端は第1の両頭針カニューレを保持する上部ハブ、及び薬物送達デバイスへの取り付けのために構成されるコネクタを有する。ハブはハウジングと別々の部分でよく又は一体の、例えばハウジングの一部として成形され得る。コネクタは、ねじ山、スナップフィット、パヨネット、ルーアロックなどいずれのコネクタ設計、又はこれらの設計の組み合わせであってもよい。

【 0 0 2 9 】

好ましくは、2つのニードルカニューレ、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好ましくは、セプタム又はシールを突き刺すためそして皮膚を突き刺すために両頭である。遠位針は下部ハブに取り付けられ、そして近位針は外側ハウジングの上部ハブに取り付けられ、各々は溶接、接着、摩擦嵌合、オーバーモールドなどの当業者に公知のいずれの技術をも用いる。薬用モジュールアセンブリはまた、付勢部材、

10

20

30

40

50

好ましくは圧縮ばねを含む。付勢部材は好ましくは予備圧縮状態であり、そしてニードルガードの近位内面と外側ハウジング間に位置付けられる。好ましい付勢部材はばねであるが、付勢力をもたらすいずれのタイプの部材も機能し得る。

【0030】

本開示の薬用モジュールアセンブリは、一度トリガーされると、(1)一次薬剤の少量が二次薬剤の単回用量を含有するリザーバ周りのバイパスに流れる場合の、使用前又はプライミング状態から、(2)上部及び下部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係合している場合、そして一次薬剤の設定用量がリザーバ中の二次薬剤の非設定可能単回用量と合わせて注射することができる場合の、使用準備完了又は組み合わせ用量状態へ、そして(3)最終的にニードルガードは実質的な近位運動が阻止される場合のロックアウト状態へ自動的に状態遷移する。外側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出するピップ、ノブ、ボタンなどであってよく、そしてモジュールが使用前又は使用準備完了状態にあるかを使用者に視覚的に示す。それはまた、視覚的インジケータ、例えば色又は記号の呈示、又は触覚若しくは可聴インジケータであってよい。好ましくは、使用者に見えるインディシヤは、薬用モジュールアセンブリが注射を行うのに使用された後、ニードルガードの使用前プライミング位置及びロック位置の両方を表示する。

10

【0031】

バイパスハウジングの内部で、薬剤の単回用量を含む、リザーバ又はカプセルを含有するキャビティがある。ニードルガードが注射中に後退すると、リザーバはキャビティ内部で近位に動き、その結果キャビティ容積を減少させる。これは、薬剤が用量送達中にリザーバから排出されることができるよう、カプセルのシールがその上部及び下部でニードルカニューレによって突き刺されることを可能にし得る。一次薬剤を含有する薬物送達デバイスに連結されたとき、そしてリザーバのシールを突き刺す前に、ニードルカニューレは一次薬剤及びカプセルをバイパスする流体流路とだけ流体連通する。好ましくは、バイパスハウジングの内面におけるチャンネルはこの流体流路の一部であり、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。あるいは、チャンネルはリザーバの外面にあってよい。

20

【0032】

薬用モジュールの別の実施態様では、ニードルガードの内壁は、回転ハウジングの外面とねじ込み係合しており、そして回転ハウジングの内面は、回転ハウジングの回転が上部ハブを遠位に動かし、そして下部ハブを近位に動かしそれにより上部の針及び下部の針が薬剤と流体連通させるように、下部及び上部ハブとねじ込み係合している。これは好ましくは逆手のねじ山を用いて実現され、例えば、ここではニードルガードの内壁と回転ハウジングの外面間のねじ込み連結(T1)は右手ねじ山であり、回転ハウジングの内面と下部ハブ間のねじ込み連結(T3)もまた右手ねじ山であり、一方で回転ハウジングの内面と上部ハブ間のねじ込み連結(T2)は左手ねじ山である必要があり得る。あるいは、右手と左手ねじ山は切り替えられることができる。定式では、ねじ山タイプT1及びT3は同じでT2は逆であり、これは、それぞれのハブはニードルガードが後退すると正しい方向に動くことを確実にする。

30

40

【0033】

尚別の実施態様では、ニードルガードの内壁は回転ハウジングの外面上で非線形トラックを係合する駆動歯を有し、ここでは回転ハウジングの内面は下部ハブを係合する半径方向突出部を有し、ニードルガードが外側ハウジングに後退するときにそれを近位に動くようにさせる。外面でバイパスハウジングにスプライン係合される下部ハブを有し、そして外側ハウジングにスプライン係合される内面を有することにより、これは下部ハブ及びバイパスハウジングの回転を阻止する。言い換えれば、下部ハブの内面はバイパスハウジングにスプライン係合され、そしてバイパスハウジングの内面は外側ハウジングにスプライン係合される。これは下部ハブ及びバイパスハウジングの回転を阻止する。回転ハウジン

50

グの内面上の第2の半径方向突出部はバイパスハウジングの外面上でトラックを係合し、ニードルガードが後退するときバイパスハウジングを近位に動くようにさせる。下部ハブ及びバイパスハウジングの近位運動は、下部の針及び上部の針を薬剤と流体係合になるようにさせる。下部ハブ及びバイパスハウジングが近位に動くとき、下部及び上部の針はリザーバを係合して薬剤と流体係合になるようにさせる。

【0034】

薬用モジュールの別の実施態様では、ニードルガードの内壁は、ニードルガードの近位軸方向運動が下部ハブを回転させ近位方向に動くようにさせて、下部の針がリザーバを係合させるように、下部ハブの外面上に半径方向突出部を係合する非直線トラックを有する。この実施態様では、回転ハウジングはバイパスキャピティと同じ構造であり、そしてトラックを係合する外面上に半径方向突出部を有する。内側ハウジングは外側ハウジングに連結され、そして下部ハブ上及び回転ハウジング上で半径方向突出部と係合する非直線トラックを有し、ここでは内側ハウジング上の非直線トラックは、下部ハブ及び回転ハウジングが回転するにつれてそれらを軸方向に動くようにさせる。下部ハブ及び回転ハウジングの近位運動は、下部の針及び上部の針が薬剤と流体係合になるようにさせ得る。下部ハブ及び回転ハウジングが近位方向に動くとき、下部及び上部の針はリザーバを係合しそして薬剤と流体係合になるようにさせられる。

【0035】

本開示の機構は、互いに対して下部ハブ、リザーバ、バイパスハウジング、及び上部ハブの相対運動をもたらす。互いに向いた下部ハブ及びバイパスハウジング(又はリザーバ)の相対運動は、リザーバと下部の針の係合が薬剤との流体連通を確立するようにさせ得る。互いに向いた上部ハブ及びバイパスハウジング(又はリザーバ)の相対運動は、リザーバと上部の針の係合が薬剤との流体連通を確立するようにさせ得る。

【0036】

本発明の更なる態様は、使用前又は単にプライム状態に設定される送達デバイスに薬用モジュールを先ず取り付ける工程を含む、1つの薬剤の固定用量及び一次薬剤の可変用量を別々のリザーバから投薬する方法に関する。使用者は一次薬剤だけを用いてそして二次薬剤をバイパスして薬物送達デバイスをプライムすることができる。プライミング後使用者は注射を開始し、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2つの薬剤の組み合わせ送達を可能にする第2の状態へ自動的に変わる。送達手順の終了及び注射部位からの針の後退時に、ニードルガードの伸長はモジュールを自動的に第3の状態に変える。

【0037】

投薬中、実質的に二次薬剤の全量は排出され、並びに一次薬剤の選択又はダイアル用量は単一投薬インターフェースを通して排出されている。リザーバは好ましくは、注射中に一次薬剤によりカプセルから実質的に二次薬剤のすべての用量が押し出されるのを確実にするための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インサート又はピンであってよい。あるいは、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リザーバ又はカプセルと一体である場合に、一体構造部材として合わせて製作され又は組み立てられることができる。そのような単体構成は、例えば、溶接、接着など、又はそのいずれかの組み合わせなどの形状嵌合、力嵌合又は材料嵌合のような設計原理を利用して実現することができる。一体構造部材は1つ又はそれ以上の薬剤流路、好ましくは1つの流路を含んでよい。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性のいずれの材料からも構成することができる。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、これらに限定されるものではないが、COC(環状オレフィン共重合体とも呼ばれるエチレン及びノルボルネンに基づく非晶質高分子、エチレン共重合体、環状オレフィン高分子、又はエチレン-ノルボルネン共重合体); LCP(アミド基によって連結された線形置換芳香族環を含み、そして更にp-ヒドロキシ安息香酸及び関連モノマーに基づく部分的結晶性芳香族ポリエステル、及びまた高度芳香族ポリエステルを含むことができるアラミド化学構造を有する液晶

10

20

30

40

50

高分子；PBT（ポリブチレンテレフタレート熱可塑性結晶性高分子又はポリエステル）；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重合体）；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ベースのスチレンメチルメタクリレート共重合体）を含む適合性材料の構成から作ることができる。好ましい材料は、多回用量薬剤カートリッジ中に見出されるセプタム又はピストン（栓）を製作するのに通常使用されるものであるが、薬物と適合性のその他の材料、例えばガラス、プラスチック又は特殊高分子、例えば、TPE（熱可塑性エラストマ）；LSR（液状シリコンゴム）；LDPE（低密度ポリエチレン）；及び/又はあらゆる種類の医療グレードゴム、天然及び合成ゴムを使用し得る。「実質的にすべて」とは、一次薬剤の少なくとも約80%が薬物送達デバイスから排出され、好ましくは約90%が排出されることを意味する。第3の状態では、好ましくは、モジュールは既述のロック機構により第2の送達又は挿入を防止するようにロックされる。

10

【0038】

不連続ユニットとして又は混合ユニットとしての化合物組み合わせは、一体ニードルを介して体内に送達され得る。これは、使用者の観点から、標準針を使用する市販注射デバイスに非常に厳密に適合するように達成し得る組み合わせ薬物注射システムを提供し得る。

【0039】

本開示の薬用モジュールは、適切な互換性インターフェースを備えたいずれかの薬物送達デバイスとともに使用するように設計することができる。しかしながら、不適合デバイスへの不適切薬用モジュールの取り付けを防止するために、限定された/コード化/専用機能の利用を通して1つの限定的な一次薬物送達デバイス（又はデバイス群）にその使用を制限するように、モジュールを設計することが好ましいといえる。場合によっては、薬用モジュールが1つの薬物送達デバイスに限定されること、また一方でデバイスに対する標準薬物投薬インターフェースの取り付けを可能にすることを確実にすることも有利であり得る。これはモジュールが取り付けられるときに使用者が併用療法を送達することを可能にし、しかしまた、限定されるものではないが、一次化合物の用量分割又は補充などの状況において標準薬物投薬インターフェースを通して独立に一次化合物の送達を可能にし得る。

20

【0040】

特別な利点は、薬用モジュールが、必要なときに、特に調節期間が特定の薬物で必要になる場合、投薬計画を特注することを可能にすることであり得る。薬用モジュールは、限定されるものではないが、患者に調節を容易にする具体的な程度で供給薬用モジュールを使用するよう指示することができるように、機能又はグラフィックス、付番等の美的設計など明白な識別機能による調節レベルの数で供給することができる。あるいは、処方する医師は患者に「レベル1」調節薬用モジュールの数を提供してよく、そしてこれらが終了したとき、次いで医師は次のレベルを処方し得る。この調節プログラムの主たる利点は一次デバイスが終始変わらないことである。

30

【0041】

好ましい実施態様では、一次薬物送達デバイスは1回以上使用され、従って多回使用性であり；しかしながら、薬物送達デバイスはまた単回使用使い捨てデバイスであってもよい。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ても有さなくてもよいが、しかし本開示は両方のシナリオに同様に適用可能である。また既に標準薬物送達デバイスを用いている患者に対して単発追加薬剤として処方することができる、種々の状況に対する一連の異なる薬用モジュールを有することも可能である。患者が既使用の薬用モジュールを再使用しようとするならば、本開示は、ニードルガード/挿入の第1の事前に定義された進行/後退後に起動されるロックニードルガードを含む。ロックドニードルガードは患者にこの状況及び二度目にはモジュールが使用不能となることを警告し得る。視覚的警告（例えば一度挿入及び/又は流体流が生じた時点でのモジュールに関する表示窓内の色の変化及び/又は警告文/インディシヤ）も使用することができる。加えて

40

50

、触覚フィードバック（使用後のモジュールハブの外面上における触覚機能の存在又は不存在）も同様に使用され得る。

【0042】

更なる特徴は、両方の薬剤が1つの注射針を介してそして1つの注射工程で送達されることである。これは2つの別々の注射剤を投与するのと比べて、使用者工程削減の観点から使用者に簡便な利点を提供する。この利便性はまた、特に注射を不快とし又は計算若しくは器用さ困難な使用者に対して、処方された療法によりコンプライアンス改善をもたらす可能性もある。

【0043】

1つの態様は薬物送達システムに関する。薬物送達システムは2つ又はそれ以上の薬剤を送達するために構成され得る。薬物送達システムは単一投薬インターフェース、例えば、ニードルカニュールを通して操作可能であり得る。薬物送達システムは薬剤の一次リザーバを含んでよい。一次リザーバは少なくとも1つの一次薬剤、特に一次薬剤の複数の用量を含有してよい。薬物送達システムは単一投薬インターフェースを含んでよい。投薬インターフェースは一次リザーバとの流体連通のために構成され得る。薬物送達システムは既述の薬用モジュールを含んでよい。単一投薬インターフェースは薬用モジュールの一部であってよい。

10

【0044】

実施態様によれば、ニードルガードが使用前位置にあるとき、一次薬剤はバイパスチャンネルを介してそして単一投薬インターフェースを通して流れるように構成される。回転ハウジングとニードルガードの機械的協働は、リザーバ中の薬剤が単一投薬インターフェースを通して一次薬剤と合わせて投薬されることができるよう構成され得る。

20

【0045】

実施態様によれば、薬物送達システムは用量ボタンを含む。用量ボタンは薬剤の一次リザーバに恒久的又は解除可能で操作可能に連結され得る。用量ボタンの起動は一次薬剤が単一投薬インターフェースを介して投薬され得るようにさせ得る。

【0046】

本開示はまた、別々の一次包装中に保存された2つの薬剤を送達する方法をカバーする。薬剤は両方とも液状であってよく、又は代わりに1つ又はそれ以上の薬剤は粉剤、懸濁剤又はスラリーであってよい。1つの実施態様では、薬用モジュールは、一次薬剤が薬用モジュールを通して注射されると、それに溶解又は混合された粉状薬剤で満たすことができる。

30

【0047】

これら並びに本発明の種々態様の他の利点は、添付図面を適切に参照して下記の詳細な説明を読むことにより当業者に明らかになるものである。

【0048】

代表的な実施態様は以下において図面を参照して本明細書に記載される：

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1】本発明の薬用モジュールで用いることができる1つの可能な薬物送達デバイスを図示する。

40

【図2】薬用モジュールが薬物送達デバイスの取り付け可能なカートリッジホルダから離れている場合の、本発明の薬用モジュールの実施態様を図示する。

【図3】本開示の薬用モジュールの1つの可能な実施態様の分解斜視図を図示する。

【図4】図3に図示される薬用モジュールの精選部材の第1の断面図を図示する。

【図5】ニードルガードが後退するにつれて図3に図示される薬用モジュールの精選部材の第2の断面図を図示する。

【図6】ニードルガードが十分に後退するとき図3に図示される薬用モジュールの精選部材の第3の断面図を図示する。

【図7】本開示の薬用モジュールの第2の可能な実施態様の分解斜視図を図示する。

50

【図 8】図 7 の実施態様の透明透視図を図示する。

【図 9】本開示の薬用モジュールの第 3 の可能な実施態様の分解斜視図を図示する。

【図 9 A】外側及び内側ハウジング及びニードルガードの断面図を図示する。

【図 10】図 9 の実施態様の透明透視図を図示する。

【図 11】図 3 ~ 10 に示される実施態様の二次薬剤を含有するカプセルの分解図である。

【図 12】図 3 ~ 10 に示される実施態様のバイパスの一部を示すカプセルの透視図である。

【図 13】フローディストリビュータを示すカプセルの別の透視図である。

【発明を実施するための形態】

10

【0050】

本発明は、二次薬物化合物（薬剤）の固定所定量、及び一次又は第 1 の薬物化合物の可変用量を、単回出力又は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は二次薬剤の固定用量を自動的に決め、こ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回用量である。好ましい実施態様では、薬物投薬インターフェースはニードルカニューレ（中空針）である。図 1 は、薬用モジュール 4（図 2、3、7 又は 9 を参照）が、デバイス 7 の遠位端 32 のカートリッジホルダ 50 に備えられた連結手段 9 に取り付けられることができるという、薬物送達デバイス 7 の 1 つの例を図示する。各薬用モジュール 4 は好ましくは内蔵型であり、デバイス 7 の遠位端 32 で取り付け手段 9 に適合する取り付け手段 8 を有する密閉及び滅菌使い捨てモジュールとして提供される。示されていないが、薬用モジュールは保護及び滅菌容器で製造業者によって供給し得て、ここでは使用者が滅菌薬用モジュール 4 にアクセスできるようにシール又は容器自体を剥し又は破って開けてよい。ある場合には、薬用モジュールの各端部に対して 2 つ又はそれ以上のシールを備えることが望ましいといえる。

20

【0051】

いずれの公知の取り付け手段 8 も、ねじ山、スナップロック、スナップフィット、ルアーロック、パヨネット、スナップリング、キー付きスロットなどあらゆるタイプの恒久的及び取り外し可能な連結手段、及びそのような継手の組み合わせを含み、薬用モジュールを選択薬物送達デバイスに取り付けるのに使用されることができる。図 1 及び 2 は、ねじ込み連結として、そしてまた薬用モジュール 4 へのそれぞれ対応するプッシュ/プルタイプ連結に具体的にはキー付きである、ユニークなプッシュ/プルタイプ継手として取り付け手段 9 を図示する。図 4 は、上部ハブ 51 と関係がある対応のねじ 8 を備えた薬用モジュールを示す。図 3 ~ 10 に示される実施態様は、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ている単回用量としての二次薬剤の利点を有し、それ故に二次薬剤と薬用モジュール 4 の構成において使用される材料、具体的にはハウジング 10、回転ハウジング 52、又は薬用モジュールの構成において使用されるいずれかの他の部材間の材料不適合性のリスクを最小化する。

30

【0052】

投薬操作の終わりにカプセル 31 に残る可能性のある、再循環及び/又は停滞域によってもたらされる二次薬剤の残存量を最小化するために、リザーバ 22（図 11 及び 13 を参照）の一体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。二次薬剤の単回用量を含有するリザーバ 22 は、キーパ又はプラグ 20a 及び 20b を用いてカプセル 31 に固定される、セプタム 6a 及び 6b で密閉することができる。好ましくは、キーパは、針 3 及び 5 と並びにバイパス 46 と流体連通している流体チャンネルを有し、好ましくはバイパスハウジング 52 の内面の一部である。合わせてこの流体経路は注射前に薬物送達デバイス 7 のプライミングを可能にする。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、一次薬剤と適合性のある材料から作ることができる。構成の適合性材料の例は、限定されるものではないが、COC（環状オレフィン共重合体とも呼ばれるエチレン及びノルボルネンに基づく非晶質高分子、エチレン共重合

40

50

体、環状オレフィン高分子、又はエチレン - ノルボルネン共重合体) ; LCP (アミド基によって連結された線形置換芳香族環を含み、そして更に p - ヒドロキシ安息香酸及び関連モノマーに基づく部分的結晶性芳香族ポリエステル及びまた高度芳香族ポリエステルを含むことができるアラミド化学構造を有する液晶高分子 ; PBT (ポリブチレンテレフタレート熱可塑性結晶性高分子又はポリエステル) ; 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重合体) ; 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ベースのスチレンメチルメタクリレート共重合体) を含む。カプセル及び一次薬剤カートリッジの両方で使用される針穿孔可能なセプタム、栓、及びノ又はシールは、TPE (熱可塑性エラストマ) ; LSR (液状シリコンゴム) ; LDPE (低密度ポリエチレン)、及びノ又はあらゆる種類の医療グレードゴム、天然及び合成ゴムを用いて製作することができる。

10

【0053】

フローディストリビュータ23の設計は、少なくとも約80%の二次薬剤が針3の遠位端を通してリザーバ22から排出することを助け得る。最も好ましくは、少なくとも約90%が排出され得る。理想的には、カートリッジホルダ50にそしてカプセル31を通して含有される一次リザーバ(示されず)中の一次薬剤の変位は、2つの薬剤の実質的な混合なしにリザーバ22中に保存される二次薬剤の単回用量を変位し得る。

【0054】

多回使用デバイス7への薬用モジュール4の取り付けは、近位ニードル5が多回使用デバイス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密閉するセプタム(示されず)を貫入するようにさせる。一度針5がカートリッジのセプタムを通過すると、一次薬剤と針5との間に流体連結が作られる。この時点で、システムは、用量ダイヤルスリーブ62を用いて、少数のユニットをダイヤルアウト(又は単回用量選択だけが可能な場合にデバイスをコック)することによりプライムすることができる。一度デバイス7がプライムされると、次いでニードルガード42の起動は、デバイス7上の用量ボタン13の起動を介して薬剤を皮下注射することにより薬剤の投薬を可能にする。本開示の用量ボタンは、用量ダイヤルスリーブ62によって設定された一次薬剤の用量を、デバイスの遠位端32に向けて動くようにさせるいずれものトリガー機構であり得る。好ましい実施態様では、用量ボタンは、一次薬剤の一次リザーバにおいてピストンを係合するスピンドルに操作可能に連結される。更なる実施態様では、スピンドルは2つの異なるねじ山を含んでなる回転可能ピストンロッドである。

20

30

【0055】

各実施態様では、薬用モジュール4は、リザーバ22、2つのキーパ20a及び20b、並びに2つのシール6a及び6bを含んでなるカプセル31を含有する。リザーバ22は二次薬剤の固定単回用量を含有する。ある場合には、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異なり得る2つ又はそれ以上の薬物作用物質の混合物であってよい。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、しかしながら、ある場合には、カプセルが空で新しいカプセルと交換されるときに取り外すことができるように、モジュールを設計することが好ましいといえる。カプセル31は、二次薬剤に対して密封及び滅菌リザーバ22を備える穿孔可能膜又はセプタム6a及び6bで密閉される端部を有する。

40

【0056】

一次又は近位若しくは上部係合針5は、図7~10の実施態様のようにハブ51中に固定され、又はモジュールのハウジング10の近位端に連結された運動上部ハブ14に連結され、そしてニードルガードが注射中に近位方向に動いているとき、カプセル31を係合するように構成されることができる。出口、遠位、又は上部の針3は、好ましくは下部ハブ15に取り付けられ、そして初期には下部キーパ20bへ突出する(透明という理由で示されず)。ニードルガード42が注射中に外側ハウジング10へと後退するにつれて、下部ハブが軸方向に動くとき、針3の近位端は下部セプタム6bを穿孔する。

【0057】

50

送達デバイスに最初に取り付けられたとき、薬用モジュール4は使用前又は開始位置で設定される。好ましくは、インジケータ41は使用者に薬用モジュールの使用前の状況を知らせるように窓54を通して示す。インジケータは好ましくは、外側ボディ中の開口部54を通して見えるニードルガード42の近位端の外面にある色の縞又は帯である(示されず)。ニードルガード42は、外側ハウジング10の内面上でリブ2及びチャンネル1の係合により、外側ハウジング10の内面とスライド可能に係合される。勿論、リブ及びチャンネルは図2に示されるように逆にされることができ、ここではチャンネル1はニードルガード42の外面上に位置される。好ましくは、保持スナップ(示されず)は、ニードルガードがその完全伸長位置で外側ハウジングに係合解除することを阻止する。カプセル31を含むバイパスハウジング52は外側ハウジング10に連結される。ハウジング10の近位端の一部分は、図1に示されるタイプのような適切な一次薬物送達に連結するように構成される上部ハブ51を画成する。場合により、図4に図示されるように、ショルダキャップ25は外側ハウジング10の近位外面に加えられてよい。このショルダキャップは、使用者に対してモジュール中に含有される薬剤のタイプ/強さを識別するインディシヤとしての機能を果たすように構成されることができ、インディシヤは、触覚、文字、色、味又は匂いであり得る。

【0058】

図3～6は薬用モジュール4の第1の実施態様を示す。具体的に、図3は、モジュールの主要部材の分解斜視図を示し、しかし透明の理由で針、付勢部材などの項目は示されない。ニードルガードの内壁11は回転ハウジング53の外表面13とねじ込み係合されているねじ山18を有する。ニードルガードが後退する(即ち、注射中のように近位方向に動く)とき、ニードルガードは、外側ハウジング10の内面24上のチャンネル又はスプライン1とリブ2の係合によって回転が阻止される。ニードルガードは、それが軸方向に動くことができず、そして回転ハウジングは軸方向に動くことができないので、回転ハウジングはねじ山13及び18の周囲を回転する必要がある。図5はニードルガード方向の矢印26及び回転ハウジング方向の矢印27によりこの動きを図示する。回転ハウジング53の内面29は、それぞれ下部及び上部ハブ、15及び14とねじ込み係合しているねじ山29a及び29bを有する。上部及び下部ハブは、各ハブの一部分がバイパスハウジング52のカットアウト52a及び52bを通して伸び、両ハブが回転を阻止するので、ねじ込み内面29を係合する。回転ハウジングの回転は上部ハブを遠位に動かしそして下部ハブを近位に動かすようにさせ(方向の矢印28)、それにより上部の針5及び下部の針6はリザーバ22中の薬剤と流体連通になる。図6は十分後退したニードルガード、針と係合されたリザーバ、及び十分回転した回転ハウジングを示す。

【0059】

薬用モジュールの別の実施態様は図7～8に図示され、ここではニードルガード42の内壁11は、回転ハウジング53の外表面34上の非直線トラック43に係合する駆動歯40を有する。トラック43はらせん部分43a及び直線部分43bを有する。回転ハウジング53は、コネクタ30を通して外側ハウジング10の内側近位端に軸方向に固定され、回転ハウジングがニードルガード42及び外側ハウジング10に対して自由に回転することを可能にする。回転ハウジング53の内面29はらせん経路15aにおいて下部ハブ15に係合する1つ又はそれ以上の半径方向突出部35を有し、ニードルガード42が外側ハウジング10に後退するときそれを近位方向に動かすようにさせる。下部ハブ15は、バイパスハウジング52の遠位外面上で協動スプライン44に係合する内部スプライン(示されず)を有する。バイパスハウジングの近位内面は、バイパスハウジングの回転を阻止するが軸方向運動を可能にするように外側ハウジングにスプライン係合される。バイパスハウジング52の近位端は、上部ハブ14の外側でスプラインと係合するように構成される内面(示されず)でリブ又は突出部を含み、この実施態様では、図7に示されるように近位端で外側ハウジング10に固定される。あるいは、ハブ14は外側ハウジングの一部分であり得る。あるいは、ハブ51は上部の針5を保持する上部ハブ14を含み得る。しかしながら、バイパスハウジング52は、軸方向運動を可能にするが、外側ハウジング

10

20

30

40

50

10に対してバイパスハウジング52の回転を阻止する外側ハウジング10の近位端でスプライン係合される。下部ハブ15とバイパスハウジング52間のスプライン係合連結は下部ハブが回転することを阻止するが、下部ハブが軸方向に動くことを可能にする。回転ハウジング53の内面29における第2の半径方向突出部36は、ニードルガードが後退するとき、バイパスハウジングを軸方向に動かすようにさせるために経路37中にバイパスハウジングの外面を係合する。

【0060】

ニードルガードが軸方向に後退するにつれて(回転せずに)、ラセン経路43a中に係合されたニードルガード駆動歯又はピン40は、回転ハウジングを回転させる(しかし軸方向に動かない)。回転ハウジングの回転は、ピン35及び36をそれぞれ経路15a及び37に沿って回転させる。下部ハブ15及びバイパスハウジング52は回転することができないことから、両構造は近位方向に動くように強制され、針3がリザーバ22の遠位端を係合するようにさせる。リザーバ22は、回転ハウジングが回転すると下部ハブ及びバイパスハウジングで近位方向に動き、最終的にハブ51において針5の遠位端を係合するように動く。好ましくは、両方の針がリザーバを同時に係合するように、下部ハブ及びバイパスハウジングは合わせて動く。一度ピップ40がトラック43の直線部分43bに入ると、回転ハウジングの回転は停止し、そして下部ハブ、バイパスハウジング又はリザーバの更なる動きはない。ニードルガードは、それがそのストロークの端部に到達するまで直線状に動くことを続ける。経路15a及び37の構成は、下部ハブ及びバイパスハウジングの最適運動をもたらすように調整されることができる。

【0061】

図9及び10は、ニードルガードの近位軸方向運動が、下部の針3がリザーバ22を係合させるために下部ハブが回転しそして近位方向に動かすように、ニードルガード42の内壁11が下部ハブ15の外面上で1つ又はそれ以上の半径方向突出部47を係合する非直線トラック45を有する、薬用モジュールの別の実施態様を図示する。この特定の実施態様では、回転ハウジング53はバイパスハウジングと同じ構造であり、そしてまたニードルガードトラック45を係合する外面上で1つ又は2つ以上の半径方向突出部47を有する。内側ハウジング57は外側ハウジング10に連結され、そして下部ハブ上及び回転ハウジング上でそれぞれ半径方向突出部49及び47と係合された非直線トラック55及び58を有する。内側ハウジング上の非直線トラック55及び58は、下部ハブ及び回転ハウジングを、それらがニードルガード42の直線運動に因り回転するにつれて軸方向に動くようにさせる。

【0062】

ピン47及び49は、ニードルガード42のトラック45に進む。ニードルガードのリップ2は外側ハウジング上で内壁11にスプライン係合されることから(示されず)、回転は阻止されるがしかし軸方向運動は可能であり、それが下部ハブ15及び回転ハウジング53の回転をもたらす。ピン47及び49はまた、内部ボディ57中でスロット55及び58に進む。内側ハウジング57中でスロットに対する下部ハブ及び回転ハウジングの回転は、それらを近位方向において軸方向に動くようにさせる。スロット幾何図形は各部材に対して所望のそして必要な運動を与えるように調整されることができる。

【0063】

記載の実施態様のそれぞれでは、薬用モジュールの開始点は、中立又は待機状態ではリザーバ22を有し、ここではデバイス7のカートリッジホルダ50においてカートリッジからの一次薬剤は、針5を通してキーパ20aに、バイパス穴38(図13参照)を通してバイパス46及びキーパ20bに流れることができ、そして最終的に針3を通して流出することができる。この流量構成は、薬物送達デバイス7上で用量ダイヤルスリーブ62及び用量ボタン13を用いて少量の一次薬剤を設定することにより、使用者がプライミング工程又は手順を行うことを可能にする。

【0064】

圧縮ばね48(図9~10を参照)のような付勢部材は上記実施態様のそれぞれにおい

10

20

30

40

50

て使用することができ、そして図 4、8 及び 10 で図示されるようにニードルガード 42 を伸長(又はガード)位置に付勢するために、外側ハウジング 10 とニードルガード 42 の内側近位面間に位置付けられる。

【0065】

本薬用モジュールアセンブリの 1 つの可能な機能は、アセンブリが使用されるとき与えられる使用者フィードバックの封入である。特に、ニードルガードが注射部位からニードルガードの注射/取り外しの完了時に安全にロックアウトし得るように、それらが第一にデバイスをトリガーし、そして第二に「コミット」点に達していることを、アセンブリは使用者に知らせるために可聴及び/又は触覚「クリック」を発生し得る。

【0066】

既述のように、ガード 42 の遠位端は、ニードルアセンブリによる注射中に安全の更なる対策を提供し、そして注射部位においてニードルガードによって加えられる圧力を下げる平面 33 を有する。平面 33 は針 3 へのアクセスを実質的にカバーすることから、アセンブリがロック位置になった後、使用者は針の遠位チップにアクセスすることが阻止される。好ましくは、平面において穴 21 を通した針の通路の直径 D は、ニードルカニューレ 3 の外径の高々 10 倍である。

【0067】

ニードルガード 42 の外側近位面は、好ましくは少なくとも 2 種の異なる色縞及び帯であるインディシア(示されず)を有し、その各々は外側ハウジング 10 中の開口部又は窓 54 を通して連続的に見える。1 つの色はモジュールの使用前又はプライム状態を示すことが可能であり、そして他の色はモジュールが終了又はロック状態にあることを表示し得て、別の色は、使用者がトリガーポイント後に、しかし「コミット」ポイント前に注射を止める場合に、トリガー又は「コミット」ポイントを通して転移を示すために使用し得る。例えば、緑色は使用前位置であってよく、そして赤色の帯はモジュール 4 が使用されてロックされていることを表示するために使用し得て、そしてオレンジ色はデバイスがトリガーされているがしかしロックされていないことを表示し得る。あるいは、グラフィックス、記号又は文章は、この視覚情報/フィードバックを提供するために色の代わりに使用し得る。あるいは、これらの色はバイパスキャピティの回転を用いて表示され、そしてバイパスハウジングにプリント又は埋め込まれ得る。それらは、ニードルガードが透明材料から作られていることを確認することによって開口部を通して見ることができる。

【0068】

本開示のいずれの上記実施態様においても、二次薬剤は、粉末固体状態、二次リザーバ又はカプセル内に含有されるいずれかの流体状態であるか、又は薬物投薬インターフェースの内面へコーティングされてよい。薬剤のより高濃度の固形はより低濃度を有する液体よりも小容積を占めるという利点を有する。これは順に薬用モジュールの目減りを減少させる。更なる利点は、二次薬剤の固形が、薬剤の液体形態よりも二次リザーバにおいて密閉するのに場合によってはより簡潔になることである。デバイスは、投薬中一次薬剤によって溶解されている二次薬剤による好ましい実施態様と同じように使用され得る。

【0069】

薬剤の投薬中に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また、システムからの二次薬剤の効率的排除を確実にし、そして残存容積を大幅に最小化する。リザーバ 22 及びフローディストリビュータ 23 の 1 つの可能な実施態様は、図 13 に図示される。好ましくは、リザーバ及びフローディストリビュータは、二次薬剤と適合性がある材料からの単一部材として、最も好ましくは単一成形成品として製作される。好ましい材料は、多回用量薬剤カートリッジに見出されるセプタム又はピストン(栓)を製作するのに通常使用されるものであってよいが、長期保存中に薬剤と適合性があるいずれの材料も同様に適用可能であり得る。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 1 つ又はそれ以上のチャンネル(示されず)の形状及び位置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

10

20

30

40

50

及び位置付けられる。流路の形状は、フローディストリビュータ及びノ又はチャンネルの寸法を変えることにより薬剤のプラグ流に対して最適化されることが出来る。

【0070】

フローディストリビュータとリザーバの壁間に形成される環形の断面積は相対的に小さく保たれる必要がある。二次薬剤を保存するのに利用できる容積は、リザーバの内容積 - フローディストリビュータの容積に等しくてよい。従って、フローディストリビュータの容積がカプセルの内容積よりもわずかに小さい場合、二次薬剤が占める小容積は残されている。それ故に、カプセル及びフローディストリビュータの両方のスケールは大きくなり得て、一方で小容積の薬剤を保存する。従って、二次薬剤の小容積（例えば50µl）では、リザーバは取り扱い、輸送、製作、充填及び組み立てにとって許容サイズであり得る。

10

【0071】

好ましくは、薬用モジュールは、無菌性を保持するのに密閉されている独立型及び分離型デバイスとして製薬業者によって提供される。モジュールの滅菌シールは、薬用モジュールが前進し又は使用者によって薬物送達デバイスに取り付けられるときに、好ましくは例えば切断し、引き裂き又は剥がすことによって自動的に開くように設計される。注射デバイスの端部で傾斜面などの機能又はモジュール内部の機能はシールのこの開口を補助し得る。

【0072】

本開示の薬用モジュールは、多回使用注射デバイス、好ましくは図1に図示されるデバイスと類似の、ペン型多回用量注射デバイスと併せて動作するように設計され得る。注射デバイスは再使用可能又は使い捨てデバイスであってよい。使い捨てデバイスとは、薬剤を予め充填した製造業者から得られ、そして初回の薬剤が使い切られた後に新しい薬剤は再充填されることができない注射デバイスを意味する。デバイスは固定用量又は設定可能用量、及び好ましくは、多回用量デバイスであってよいが、しかしながら、ある場合には単回用量、使い捨てデバイスを使用することが有利となり得る。

20

【0073】

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有する。このカートリッジは、一般的に管状形であり、そして通常はガラスで製作される。カートリッジは一端においてゴム栓で、そして他端においてゴム製セプタムによって密閉される。注射デバイスは頻回注射剤を送達するように設計される。送達機構は一般的に使用者の手動動作により作動し、しかしながら、注射機構はまた、ばね、圧縮気体又は電気エネルギーなどの他の手段によっても作動し得る。好ましい実施態様では、送達機構はリザーバにおいてピストンを係合するスピンドルを含む。更なる実施態様では、スピンドルは2つの異なるねじ山を含んでなる回転可能なピストンロッドである。

30

【0074】

本発明の例示的な実施態様が記載されている。しかしながら、当業者には当然のことながら、変更又は修正は、特許請求の範囲によって規定される本発明の真の範囲及び精神から逸脱することなくこれらの実施態様で行われてよい。

【0075】

40

参照番号

- | | |
|-----|--------------|
| 1 | チャンネル/スプライン |
| 2 | リップ/突出部 |
| 3 | 遠位/下部の針 |
| 4 | 薬用モジュール |
| 5 | 近位/上部の針 |
| 6 a | 上部セプタム/膜/シール |
| 6 b | 下部セプタム/膜/シール |
| 7 | 薬物送達デバイス |
| 8 | 取り付け手段/コネクタ |

50

9	連結手段 / 取り付け手段	
1 0	外側ハウジング	
1 1	ニードルガード内壁	
1 2	駆動歯	
1 3	回転ハウジングの外表面	
1 3 a	ねじ山	
1 4	上部ハブ	
1 5	下部ハブ	
1 5 a	らせん経路	
1 6	経路	10
1 7	脚	
1 8	ニードルガード内壁上のねじ山	
1 9	経路	
2 0 a , 2 0 b	キーバ	
2 1	穴	
2 2	リザーバ	
2 3	フローディストリビュータ	
2 4	外側ハウジングの内面	
2 5	シヨルダキャップ	
2 6	ニードルガード用の方向矢印	20
2 7	回転ハウジング用の方向矢印	
2 8	ハブ用の方向矢印	
2 9	回転ハウジングの内面	
2 9 a	ねじ山	
2 9 b	ねじ山	
3 0	回転ハウジング用コネクタ	
3 1	カプセル	
3 2	デバイスの遠位端	
3 3	平面	
3 4	回転ハウジングの外表面	30
3 5	回転ハウジングの内面上の第 1 の半径方向突出部	
3 6	回転ハウジングの内面上の第 2 の半径方向突出部	
3 7	バイパスハウジングのらせん経路	
3 8	バイパスハウジング中のカットアウト	
3 9	経路 / 方向の矢印	
4 1	インジケータ	
4 2	ニードルガード	
4 3	回転ハウジング上の非直線トラック	
4 3 a	らせん部分	
4 3 b	直線部分	40
4 4	スプライン	
4 5	ニードルガードの内壁上の非直線トラック	
4 6	バイパス	
4 7	下部ハブピン	
4 8	ばね / 付勢部材	
4 9	回転ハウジングピン	
5 0	カートリッジホルダ	
5 1	上部ハブ	
5 2	バイパスハウジング	
5 3	下部ハブ	50

- 5 4 窓
- 5 5 内側ハウジング上の第 1 の非直線トラック
- 5 7 内側ハウジング
- 5 8 内側ハウジング上の第 2 の非直線トラック
- 6 2 用量設定器 / 用量ダイヤルスリーブ

【 図 1 】

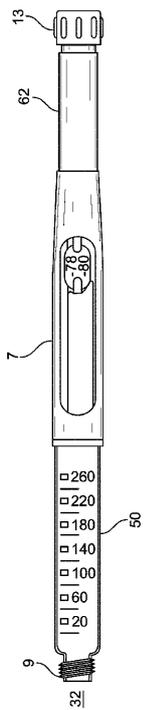


FIG. 1

【 図 2 】

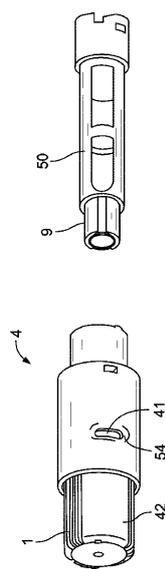


FIG. 2

【 図 3 】

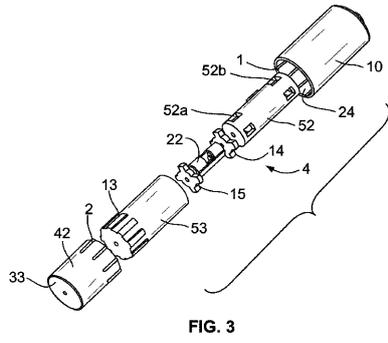


FIG. 3

【 図 4 】

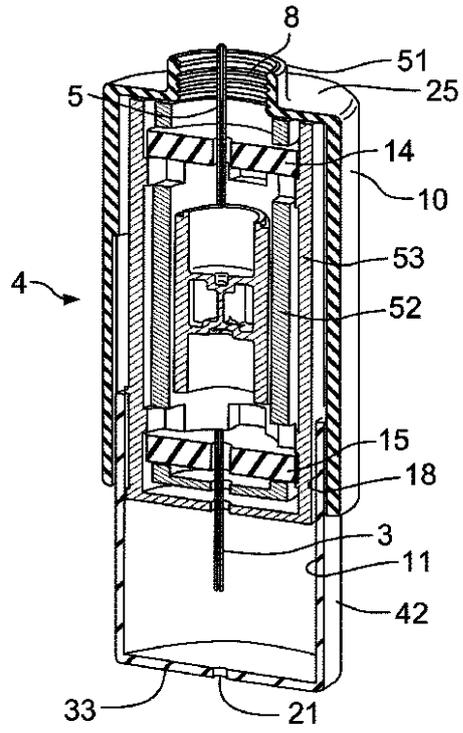


FIG. 4

【 図 5 】

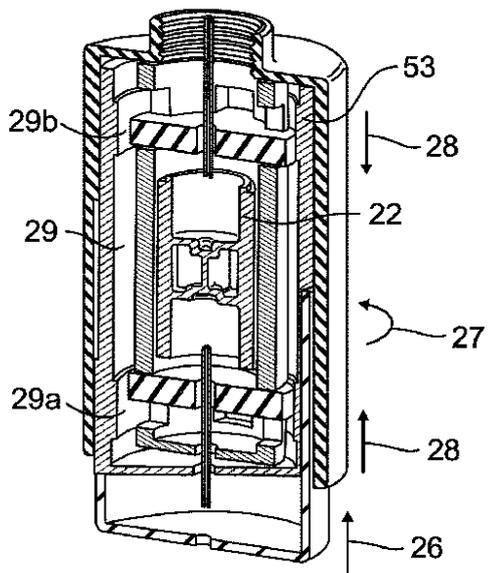


FIG. 5

【 図 6 】

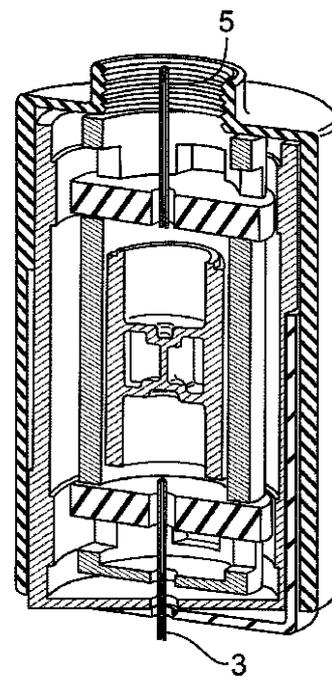


FIG. 6

【 図 7 】

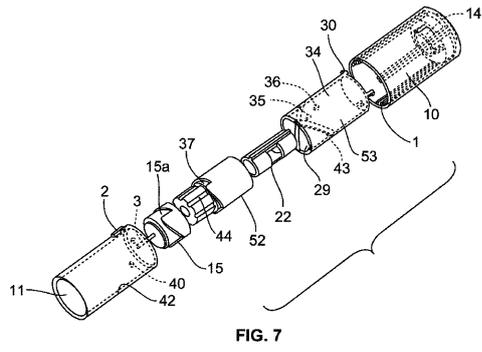


FIG. 7

【 図 8 】

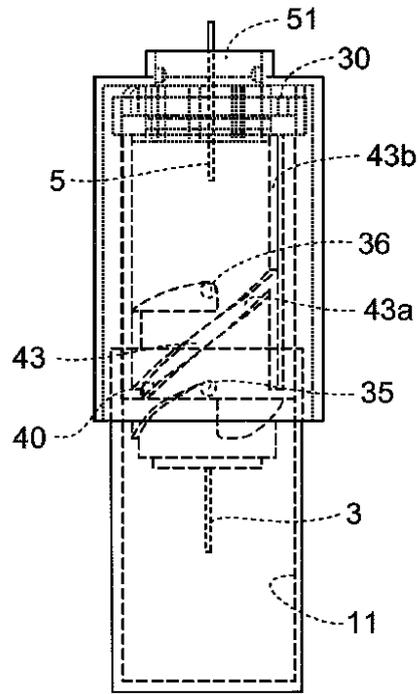


FIG. 8

【 図 9 】

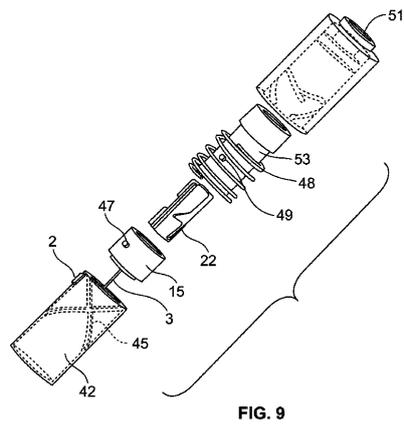


FIG. 9

【 図 10 】

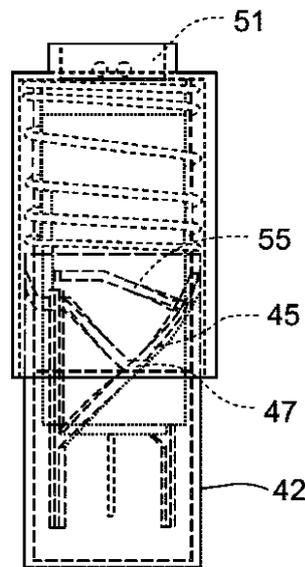


FIG. 10

【 図 9 A 】

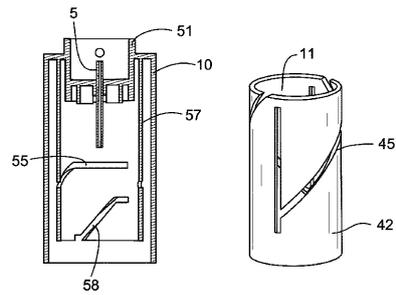


FIG. 9A

【 図 1 1 】

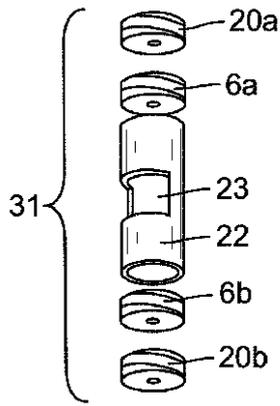


FIG. 11

【 図 1 2 】

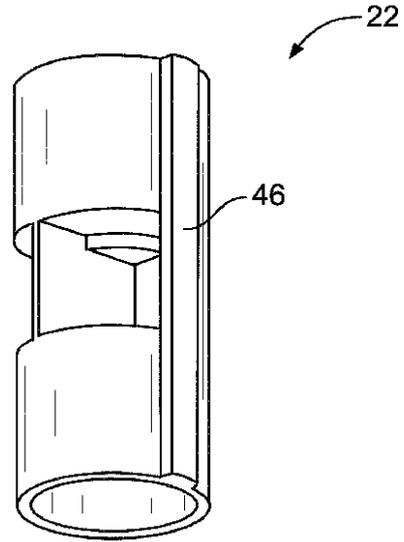


FIG. 12

【 図 1 3 】

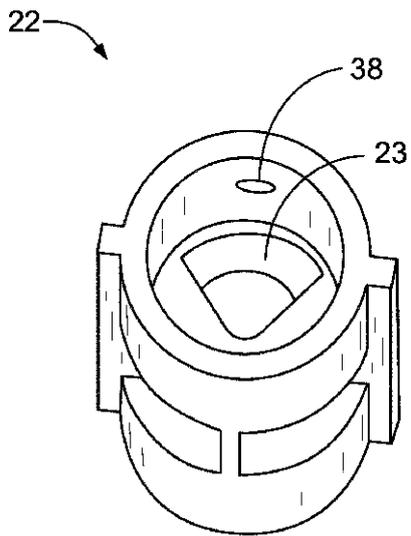


FIG. 13

フロントページの続き

- (72)発明者 トーマス・ウルス・スエラー
イギリス国オックスフォード オーエックス4 3イーエヌ・メイドクロフトロード37
- (72)発明者 ギャレン・コーヨムジャン
イギリス国リーミントンスパーウォリックシャー シーヴィ31 1エイチエヌ・プリマスプレイ
ス2エー
- (72)発明者 マルコム・スタンリー・ボイド
イギリス国ウェルズボーンウォリックシャー シーヴィ35 9ピーダブル・ホワイトヘッドドラ
イヴ28

審査官 安田 昌司

- (56)参考文献 米国特許第06209738(US, B1)
特表2002-537030(JP, A)
特表2006-526475(JP, A)
特表2008-521482(JP, A)
特開昭64-025872(JP, A)
米国特許第05330426(US, A)
米国特許出願公開第2009/0216184(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61M 5/178 - 5/32