

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7254700号
(P7254700)

(45)発行日 令和5年4月10日(2023.4.10)

(24)登録日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(51)国際特許分類 F I
A 6 1 M 37/00 (2006.01) A 6 1 M 37/00 5 1 0

請求項の数 15 (全24頁)

(21)出願番号	特願2019-534301(P2019-534301)	(73)特許権者	504456798
(86)(22)出願日	平成29年12月21日(2017.12.21)		サノフィ
(65)公表番号	特表2020-504650(P2020-504650 A)		SANOFI
(43)公表日	令和2年2月13日(2020.2.13)		フランス国75017パリ、アヴェニ
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/084145	(74)代理人	100127926
(87)国際公開番号	WO2018/115311		弁理士 結田 純次
(87)国際公開日	平成30年6月28日(2018.6.28)	(74)代理人	100140132
審査請求日	令和2年12月11日(2020.12.11)		弁理士 竹林 則幸
(31)優先権主張番号	16206616.1	(72)発明者	トーマス・クレム
(32)優先日	平成28年12月23日(2016.12.23)		ドイツ連邦共和国65926フランクフ
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		ルト・サノフィ・アベンティス・ドイツ
前置審査		(72)発明者	ユラント・ゲー・エム・ペー・ハー
			ディートマー・ハーメン
			ドイツ連邦共和国65926フランクフ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 薬剤送達デバイス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬剤送達デバイス(10、110)であって：

患者に薬剤を経皮的に送達するように構成された複数のマイクロニードル(16)を含む送達アセンブリ(17)と、

薬剤リザーバ(12)と、

多孔質の膜(15)、ここで、該多孔質の膜(15)は、複数のマイクロニードル(16)の上流に配置され、薬剤が薬剤リザーバ(12)から多孔質の膜(15)に流れ、複数のマイクロニードル(16)に分散されるように構成される、と、そして、

該デバイス(10、110)内の薬剤の体積についての情報を提供するためのシステム(30、130)であって、多孔質の膜(15)によって保持される薬剤の体積によって決まる少なくとも1つの物理的パラメータを測定するように構成された感知ユニット(30a、130a)を含む、システム(30、130)と、を含む、前記薬剤送達デバイス。

10

【請求項2】

感知ユニット(30a)は、第1の電極(31)および第2の電極(32)を含む、請求項1に記載の薬剤送達デバイス(10)。

【請求項3】

第1の電極(31)および第2の電極(32)は、使用時に薬剤が第1の電極(31)から第2の電極(32)に流れるように構成される、請求項2に記載の薬剤送達デバイス(10)。

20

【請求項 4】

第 1 の電極 (3 1) および第 2 の電極 (3 2) はキャパシタを形成するように配置され、該第 1 および第 2 の電極は、使用時に薬剤が第 1 および第 2 の電極の間を流れるように構成されており、感知ユニット (3 0 a) は、第 1 および第 2 の電極に連結されかつ該第 1 および第 2 の電極の間に電圧を生成するように構成された電流源 (3 4) を更に含む、請求項 2 または 3 に記載の薬剤送達デバイス (1 0) 。

【請求項 5】

電流源 (3 4) は直流源であり、感知ユニット (3 0 a) は、第 1 および第 2 の電極によって形成されたキャパシタのキャパシタンスを測定し、該測定されたキャパシタンスに基づいてシステム (3 0) が第 1 および第 2 の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成されている、請求項 4 に記載の薬剤送達デバイス (1 0) 。

10

【請求項 6】

電流源 (3 4) は直流源であり、感知ユニット (3 0 a) は、第 1 および第 2 の電極の間の薬剤の抵抗を測定し、該測定された抵抗に基づいてシステム (3 0) が第 1 および第 2 の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成されている、請求項 4 に記載の薬剤送達デバイス (1 0) 。

【請求項 7】

電流源 (3 4) は交流源であり、感知ユニット (3 0 a) は、第 1 および第 2 の電極の間の薬剤のインピーダンスを測定し、該測定されたインピーダンスに基づいてシステム (3 0) が第 1 および第 2 の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成されている、請求項 4 に記載の薬剤送達デバイス (1 0) 。

20

【請求項 8】

多孔質の膜 (1 5) は第 1 および第 2 の電極の間に配設されている、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス (1 0) 。

【請求項 9】

システム (1 3 0) は、デバイス (1 1 0) 内の薬剤の体積についての情報をデバイス (1 1 0) 内の薬剤の光学感知によって判定するように構成されている、請求項 1 に記載の薬剤送達デバイス (1 1 0) 。

【請求項 1 0】

システム (1 3 0) は、光源 (1 3 5) と、光検出器 (1 3 7) と、多孔質の膜 (1 5) 内に位置し、使用時に薬剤が流れることのできる略漏斗形状の通路 (1 3 6) と、を含み、光源 (1 3 5) は、使用時に薬剤を充填された通路 (1 3 6) に向けて光を発するように構成されており、検出器 (1 3 7) は、通路 (1 3 6) 内の薬剤を透過した光を検出するように構成されており、システム (1 3 0) は、検出器 (1 3 7) が検出した光の量に基づいてデバイス (1 1 0) 内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されている、請求項 9 に記載の薬剤送達デバイス (1 1 0) 。

30

【請求項 1 1】

薬剤を送達アセンブリ (1 7) に向かって圧送するための薬剤ポンプ機構 (2 0) を含む、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス (1 0 、 1 1 0) 。

【請求項 1 2】

薬剤ポンプ機構 (2 0) は、システム (3 0 、 1 3 0) が提供するデバイス (1 0 、 1 1 0) 内の薬剤の体積についての情報に従って動作するように構成されている、請求項 1 1 に記載の薬剤送達デバイス (1 0 、 1 1 0) 。

40

【請求項 1 3】

薬剤リザーバ (1 2) は、薬剤のカートリッジ (1 2) である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス (1 0 、 1 1 0) 。

【請求項 1 4】

測定された物理的パラメータに基づくデバイス内の薬剤の体積についての情報を使用者に提供するように構成されたインジケータを含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤送達デバイス (1 0 、 1 1 0) 。

50

【請求項 15】

インジケータは、デバイス内の薬剤の体積が所定の値未満に低下した時点を示すように構成される、請求項 14 に記載の薬剤送達デバイス (10、110)。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、患者に薬剤を送達するためのデバイスに関する。

【背景技術】**【0002】**

薬剤の注射による定期的な処置を必要とする様々な疾病が存在する。かかる注射は皮下注射デバイスを使用して行うことができ、皮下注射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のいずれかで施用される。例として、1型糖尿病および2型糖尿病は、インスリン注射デバイスを使用して、例えば1日に1回または数回のインスリン用量の注射によって処置できる。この種のデバイスは通常、インスリンが患者の皮膚に向かって流れる通路となるカニューレまたは皮下注射針に連結された、インスリンポンプを含む。

10

【0003】

この種のデバイスには大きな利点があるものの、依然として欠点がある。1つのそうした欠点は、皮下注射針を使用して患者の体内に薬剤を注射することが、注射部位に穴を開け、このことにより組織を損傷させることを、不可避免的に含むことである。更に、皮膚内への注射針の貫入が患者にとって、特に子供にとって、痛みを伴う可能性があることが知られている。更に、針は、患者の体内に永続的に挿入しなければならない場合がある。このことは患者にとって不快で違和感のある場合があり、かぶれおよび合併症をもたらす場合がある。

20

【0004】

経皮送達デバイスは皮下注射デバイスに対する魅力的な代替を示しているが、その理由は、経皮薬剤送達は痛みがより少なくかつ非侵襲性であり、患者自身がより容易に使用できるからである。この種のデバイスはまた、かぶれを生じさせることなく長時間薬剤を放出することもできる。

【0005】

かかるデバイスを使用するときに、例えばデバイスが薬剤を切らした時点を検出して、またはデバイスにおいて閉塞もしくは漏れが生じた時点を検出して、適切な対応が取れるようにするために、デバイス内に残っている薬剤のレベルの標示があることが有用である場合がある。

30

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0006】**

本発明の態様は、薬剤送達デバイスに関する。

【0007】

本発明の更なる態様によれば、患者に薬剤を経皮的に送達するように構成された複数のマイクロニードルを含む送達アセンブリを含む薬剤送達デバイスと、デバイス内の薬剤の体積についての情報を提供するためのシステムであって、デバイス内の薬剤の体積によって決まる少なくとも1つの物理的パラメータを測定するように構成された感知ユニットを含む、システムと、が提供される。

40

【0008】

感知ユニットは、キャパシタを形成するように配置された第1の電極および第2の電極を含んでもよく、第1および第2の電極は、使用時に薬剤が第1および第2の電極の間を流れるように構成されており、感知ユニットは、第1および第2の電極に連結されかつ第1および第2の電極の間に電圧を生成するように構成された電流源を更にも含む。

【0009】

電流源は直流源であってもよく、感知ユニットは、第1および第2の電極によって形成

50

されたキャパシタのキャパシタンスを測定し、測定されたキャパシタンスに基づいてシステムが第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成することができる。

【0010】

電流源は直流源であってもよく、感知ユニットは、第1および第2の電極との間の薬剤の抵抗を測定し、測定された抵抗に基づいてシステムが第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成することができる。

【0011】

電流源は交流源であってもよく、感知ユニットは、第1および第2の電極との間の薬剤のインピーダンスを測定し、測定されたインピーダンスに基づいてシステムが第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定できるように構成することができる。

10

【0012】

システムは、デバイス内の薬剤の体積についての情報を、光学感知によって判定するように構成することができる。

【0013】

システムは、光源と、光検出器と、使用時に薬剤が流れることのできる略漏斗形状の通路と、を含んでもよく、光源は、使用時に薬剤を充填された通路に向けて光を発するように構成することができ、検出器は、通路内の薬剤を透過した光を検出するように構成することができ、システムは、検出器が検出した光の量に基づいてデバイス内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成することができる。

20

【0014】

システムは、デバイス内の薬剤の体積についての情報を、圧力感知によって判定するように構成することができる。

【0015】

薬剤送達デバイスは、薬剤を保持するための多孔質の膜を含んでもよい。

【0016】

多孔質の膜は、第1および第2の電極の間に配設してもよい。

【0017】

略漏斗形状の通路は、多孔質の膜内に位置してもよい。

【0018】

薬剤送達デバイスは、薬剤を送達アセンブリに向けて圧送するための薬剤ポンプ機構 (medicament pump mechanism) を含んでもよい。

30

【0019】

薬剤ポンプ機構は、システムが提供するデバイス内の薬剤の体積についての情報に従って動作するように構成することができる。

【0020】

薬剤送達デバイスは、薬剤のカートリッジを含んでもよい。

【0021】

薬剤送達デバイスは、測定された物理的パラメータに基づくデバイス内の薬剤の体積についての情報を使用者に提供するように構成されたインジケータを含んでもよい。インジケータは、デバイス内の薬剤の体積が所定の値未満に低下した時点を使用者に示すように構成することができる。

40

【0022】

薬剤送達デバイスは再利用可能な部材および使い捨ての部材を含んでもよく、薬剤ポンプ機構は再利用可能な部材内に位置することができる。

【0023】

薬剤送達デバイスは着用可能なデバイスであってもよい。薬剤送達デバイスは、患者の皮膚に着脱可能に取り付けられるように構成された底面を含んでもよい。

【0024】

薬剤送達デバイスは、別のデバイスへ/から情報をワイヤレス式で送信および/または

50

受信するように構成された無線通信ユニットを含んでもよい。無線通信ユニットは、デバイス内に残っている薬剤の体積についての情報を、別のデバイスにワイヤレス式で送信するように構成することができる。

【0025】

薬剤送達デバイスは、患者への薬剤送達を制御するための制御装置を含んでもよい。

【0026】

薬剤送達デバイスは、インスリン送達デバイスを含んでもよい。薬剤送達デバイスは、制御装置が患者へのインスリン送達を制御するように、患者の血糖に関連するデータを制御装置に送るように構成された血糖センサを含んでもよい。

【0027】

本発明の更なる態様によれば、薬剤送達デバイス内の薬剤の体積についての情報を提供する方法が提供され、薬剤送達デバイスは、患者に薬剤を経皮的に送達するための送達アセンブリと、デバイス内の薬剤の体積についての情報を提供するためのシステムであって、感知ユニットを含む、システムと、を含み、方法は、感知ユニットを使用してデバイス内の薬剤の体積によって決まる少なくとも1つの物理的パラメータを測定することを含む。

【0028】

感知ユニットは、キャパシタを形成するように配置された第1の電極および第2の電極を含んでもよく、第1および第2の電極は、使用時に薬剤が第1および第2の電極の間を流れるように構成されており、感知ユニットは、第1および第2の電極に連結された電流源を更にも含んでもよく、方法は、電流源を使用して第1および第2の電極の間に電圧を生成することを含んでもよい。

【0029】

電流源は直流源であってもよく、方法は、感知ユニットを使用して、第1および第2の電極によって形成されたキャパシタのキャパシタンスを測定することと、システムを使用して、測定されたキャパシタンスに基づいてシステムが第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定することと、を含んでもよい。

【0030】

電流源は直流源であってもよく、方法は、感知ユニットを使用して、第1および第2の電極との間の薬剤の抵抗を測定することと、システムを使用して、測定された抵抗に基づいて第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定することと、を含んでもよい。

【0031】

電流源は交流源であってもよく、方法は、感知ユニットを使用して、第1および第2の電極との間の薬剤のインピーダンスを測定することと、システムを使用して、測定されたインピーダンスに基づいて第1および第2の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定することと、を含んでもよい。

【0032】

方法は、システムを使用して、デバイス内の薬剤の体積についての情報を、光学感知によって判定することを含んでもよい。

【0033】

方法は、システムを使用して、デバイス内の薬剤の体積についての情報を、圧力感知によって判定することを含んでもよい。

【0034】

方法は、送達予定の薬剤の流量を患者のデータに応じて判定することを含んでもよい。

【0035】

方法は、患者への薬剤送達の前に、デバイス内の薬剤の圧力を測定することを含んでもよい。

【0036】

方法は、判定された薬剤の体積を期待値と比較することを含んでもよい。

【0037】

10

20

30

40

50

方法は、デバイスが薬剤を使い切るのを回避するために、患者への薬剤送達をモニタすることを含んでもよい。

【0038】

方法は、デバイスが薬剤を使い切るのを回避するために、デバイス内に残っている薬剤の体積についての情報を別のデバイスにワイヤレス式で送信することを含んでもよい。

【0039】

方法は、判定される薬剤の体積が所定の値未満に降下した場合に、薬剤処方箋を注文するために別のデバイスとワイヤレス式で通信することを含んでもよい。

【0040】

方法は、別のデバイスと投与量レジメンおよび/または薬剤濃度をワイヤレス式で通信することを含んでもよい。方法は、受信した投与量レジメンおよび/または薬剤濃度情報に基づいて、薬剤が必要になるまでの時間を判定することを含んでもよい。

10

【0041】

用語「薬物」または「薬剤」は、本明細書では入れ替え可能に使用され、少なくとも1種の薬学的に活性化化合物を含む医薬製剤を意味する。

【0042】

用語「薬剤送達デバイス」は、ヒトまたはヒト以外（本開示では獣医学的用途が明らかに企図されている）の体内に薬物を直接投薬するように設計された、あらゆるタイプのデバイスまたはシステムまたは装置を包含するように理解されるものとする。「直接投薬する」とは、薬物送達デバイスからの薬物の放出とヒトまたはヒト以外の体への投与との間に、使用者によるいかなる必要な薬物の中間操作も存在しないことを意味する。それだけには限らないが、薬物送達デバイスの典型的な例は、注射デバイス、吸入器、および胃管送給システムにおいて見出すことができる。やはりそれだけには限らないが、例示的な注射デバイスとしては、例えば、パッチデバイス、自動注射器、注射ペンデバイス、および脊髄注射システムを挙げることができる。

20

【0043】

本発明の例示的な実施形態について、添付の図面を参照して以下の通り記載する。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】本発明の実施形態を含み得る薬剤送達デバイスの概略断面図である。

30

【図2】図1の薬剤送達デバイスの一部のブロック図である。

【図3】様々なデバイスとワイヤレス接続している、本発明に係る薬剤送達デバイスを示す図である。

【図4】本発明の実施形態を含み得る更なる薬剤送達デバイスの概略断面図である。

【図5】本発明の実施形態を含み得る別の更なる薬剤送達デバイスの概略断面図である。

【図6A】本発明の実施形態に係る薬剤送達デバイスの概略断面図である。

【図6B】図6Aの薬剤送達デバイスの一部の回路図である。

【図6C】使用時に図6Aのデバイス内を流れる薬剤の等価回路モデルである。

【図6D】図6Aのデバイスに関して測定された複素インピーダンスを示すナイキスト線図である。

40

【図7】本発明の更なる実施形態に係る薬剤送達デバイスの一部の概略断面図である。

【図8】本発明の別の更なる実施形態に係る薬剤送達デバイスの一部の概略断面図である。

【図9】本発明のまた更に別の実施形態に係る薬剤送達デバイスの一部の概略断面図である。

【図10】本発明の実施形態に係る薬物送達デバイスの例示的な動作を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0045】

本発明の実施形態は、患者に薬剤を経皮的に送達するように構成された送達アセンブリと、デバイス内の薬剤の体積についての情報を提供するためのシステムであって、デバイ

50

ス内の薬剤の体積によって決まる少なくとも1つの物理的パラメータを測定するように構成された感知ユニットを含む、システムと、を含む、薬剤送達デバイスを提供する。かかる薬剤送達デバイスを提供することは、患者に薬剤を送達するための注射針の使用を回避するのに役立ち得る。薬剤は経皮的に送達されるので、注射針は必要ない。したがって、かかる薬剤送達デバイスでは注射部位に針の穴ができることは必然ではなく、したがって、組織の損傷を回避するのに役立ち得るとともに、薬剤送達工程において痛みおよび不快感を低減するのに役立ち得る。更に、従来の針注射デバイスにおける、皮膚内への針の導入および/または存在によって生じ得るかぶれおよび合併症を回避することができる。更に、デバイス内の薬剤の体積についての情報を提供するためのシステムにより、使用者または患者は、デバイスが薬剤を使い切ろうとしている時点を検出すること、または、デバイスにおいて閉塞もしくは漏れが生じている時点を検出することが可能になり、この結果、使用者または患者が適切な対応を取ることが可能になる。

10

【0046】

本開示のいくつかの実施形態に従い、ここでは単に「デバイス10」と呼ぶ例示的な薬物送達デバイス10が、図1に示されている。

【0047】

本出願の文脈では、用語「上流」および「下流」は、本明細書において、通常の使用中にデバイスを通る薬剤の流れの方向に関連して使用される。更に、用語「上側」、「下側」などは、本明細書において、添付の図面に示されるデバイスの配向に関連して使用される。

20

【0048】

本明細書において記載するような薬物送達デバイスは、患者に薬剤を注射するように構成することができる。かかるデバイスは、患者、または看護師もしくは医師などの介護者が操作できる。本発明に係るデバイスは、「大きな」体積の薬剤（典型的には約2mlから約10ml、またはそれ以上）を送達するためにある時間（例えば、約5、15、30、60、120分、またはそれ以上）の間患者の皮膚に粘着されるように構成された大容量デバイス（「LVD (large volume device)」）またはパッチポンプを含む。

【0049】

特定の薬剤と組み合わせて、ここで記載しているデバイスを、要求される仕様内で動作するようにカスタマイズしてもよい。例えば、デバイスを、ある時間（例えば、約10分から約60分、またはそれ以上）内で薬剤を注射するようにカスタマイズしてもよい。他の仕様としては、不快感が低いもしくは最小限レベルであること、または、人間要素、保管期限、使用期限、生体適合性、環境的配慮、等に関連する特定の条件を挙げることができる。このような多様性は、薬物の粘度が約3cPから約50cPまでの範囲にわたることなど、様々な要因に起因して生じる可能性がある。

30

【0050】

本明細書に記載する送達デバイスはまた、1つまたはそれ以上の自動化された機能も含み得る。例えば、薬剤注射を自動化することができる。1つまたはそれ以上の自動化ステップのためのエネルギーを、1つまたはそれ以上のエネルギー源によって供給できる。エネルギー源としては、例えば、機械的な、空圧式の、化学的な、または電気的なエネルギーを挙げることができる。例えば、機械的なエネルギー源としては、ばね、レバー、エラストマ、またはエネルギーを貯蔵もしくは解放するための他の機械的機構を挙げることができる。1つまたはそれ以上のエネルギー源を、単一のデバイス内に組み合わせることができる。デバイスは更に、ギア、弁、またはエネルギーをデバイスの1つもしくはそれ以上の構成要素の動きに変換するための他の機構を含み得る。

40

【0051】

本発明の薬物送達デバイスの1つまたはそれ以上の自動化された機能は、起動機構を介してそれぞれ起動させることができる。かかる起動機構は、ボタン、レバー、または他の起動構成要素のうちの、1つまたはそれ以上を含み得る。自動化された機能の起動は、1

50

ステップのまたは複数ステップの工程であってもよい。すなわち、使用者は、自動化された機能を実行させるために、1つまたはそれ以上の起動構成要素を起動させる必要があり得る。例えば、1ステップの工程では、薬剤の注射を実行するために、使用者はボタンを押し下げても、またはユーザインタフェースとやり取りしてもよい。他のデバイスでは、自動化された機能を複数ステップで起動する必要があり得る。

【0052】

図1を参照すると、デバイス10は本体またはハウジング11を含み、これは通常、注射予定の液体薬剤充填済みの薬剤リザーバまたはカートリッジ12と、送達工程の1つまたはそれ以上のステップを容易にするために必要となる構成要素と、を含む。デバイス10は、薬剤カートリッジ12の交換または再充填が必要となるときに取り外すことのできる、カバーまたは蓋11aを含むことができる。デバイス10はまた、デバイス10の底面に取り外し可能に粘着できる、保護カバー13も含むことができる。通常は、最初にデバイス10を使用するとき、使用者は、デバイス10が操作可能になる前に、ハウジング11から保護カバー13を取り外さなければならない。

10

【0053】

デバイス10は患者の皮膚上に、例えば患者の腹部上に置かれることが意図されている。デバイス10は好ましくは、着用可能なデバイスである。かかるデバイスは、患者の皮膚上に着用または固着されるというその性質に起因して、一般に「パッチポンプ」または「皮膚パッチ」と呼ばれる。デバイス10は、例えば患者の皮膚に粘着されるように構成された粘着テープまたはパッド14の形態の、デバイス保持要素14を含む。粘着パッド14はデバイス10の底面または皮膚取り付け面に取り付けられ、デバイス10を最初に使用するまでは保護カバー13によって覆われている。粘着パッド14により、使用時にデバイス10が皮膚から外れないように、デバイス10が皮膚上へ確実に粘着される。別法として、デバイス10は、デバイス10を皮膚に粘着するための、真空により機能するデバイス保持要素を含む。

20

【0054】

デバイス10は、薬剤リザーバ12から流れる薬剤を受けるように構成された薬剤受け要素15を含む。本明細書に記載する実施形態では、薬剤受け要素15は、多孔質の膜、例えばフリースまたは吸収性パッド15の形態である。吸収性パッド15により、患者への薬剤の送達を実質的に継続的に制御することが可能になる。

30

【0055】

デバイス10は、患者に薬剤を経皮的に送達するための、送達アセンブリ17を更に含む。送達アセンブリ17は、アレイ状に配置された複数のマイクロニードル16を含む。送達アセンブリ17は、患者に薬剤を経皮的に送達するように構成されている。マイクロニードル16は吸収性パッド15の下流に配設されており、患者に吸収性パッド15から流れる薬剤を送達するように構成されている。マイクロニードル16は、構造体または支持体18から実質的に下向きに延びている。支持体18は、剛性のまたは可撓性の金属製またはプラスチック製のシートから作ることができる。支持体18は、薬剤が支持体18を通りマイクロニードル16に向かって流れることができるように穿孔される。図に示すマイクロニードル16の数は単に例示を目的としたものであることが理解されるべきである。デバイス10において使用されるマイクロニードル16の実際の本数は、デバイス10の底面の面積に応じて、例えば、約70から約7000本の間のマイクロニードルの範囲である。マイクロニードル16のサイズおよび形状はまた、所望に応じて変更してもよい。例えば、マイクロニードル16は、全体に円錐形状を、全体に角錐形状を、または、上に円錐形の先端部が位置する円筒形状の部分をも有してもよい。マイクロニードル16は通常、角質層を貫通し表皮内へ通るのに十分な長さのものである。特定の実施形態では、マイクロニードル16は、約0.2から約3ミリメートルの間の範囲の長さを有する。マイクロニードル16は皮膚に孔を作り出すことにより皮膚のバリアを克服し、このことにより皮膚への薬剤の貫入が向上する。マイクロニードル16は外皮層に穿孔し、この結果作り出された孔内に薬剤が確実に分散するようにする。皮膚を通じた薬剤の取り込みは拡散

40

50

によるものである、すなわち、薬剤は吸収性パッド15から患者の皮膚へ、濃度の勾配を下って流れる。吸収されると、薬剤は例えばリンパ液とともに、血液内へ輸送される。患者の身体による薬剤の取り込みは、特にインスリンの場合、例えば皮下注射針を介して皮下的に行うよりも、マイクロニードルを介した方が優れていることが示されている。

【0056】

デバイス10は、薬剤リザーバ12と流体連通している、チューブもしくはホース送出部 (tube or hose dispatcher)、またはマニホールド19を含む。マニホールド19は、薬剤リザーバ12に連結された入口19aと、吸収性パッド15に連結された投薬出口19bと、を含む。マニホールド19は、使用時、薬剤が薬剤リザーバ12から入口19aを介してマニホールド19を通り、投薬出口19bを介して吸収性パッド15に向かって流れるように配置されている。マニホールド19は、薬剤の滅菌状態を確実に維持するように、および薬剤の漏れを回避するように、薬剤リザーバ12に封止的に連結されている。投薬出口19bは吸収性パッド15の上流に配置されており、マニホールド19から流れる薬剤が吸収性パッド15内で実質的に均一に分散されるように構成されている。例えば、図1に見ることができるように、吸収性パッド15は投薬出口19bに面しており、吸収性パッド15の面積は、投薬出口19bの断面の面積と実質的に同様である。

10

【0057】

薬剤リザーバ12からマニホールド19を通して薬剤を流れさせるために、ポンプ機構20が提供される。ポンプ機構20は、モータ21と、サムスクリュー (thumb screw) 22と、プラグまたはピストン23と、を含む。使用時、モータ21はサムスクリュー22を回転させ、これにより薬剤リザーバ12内のピストン23が、マニホールド19に向けて駆動される。モータ21によって駆動されると、ピストン23は、リザーバ12から入口19aを介してマニホールド19を通るように、そして投薬出口19bを介して吸収性パッド15に向けて、薬剤を押し出す。吸収性パッド15により薬剤の均一な分散が可能になり、この結果、アレイ17上での薬剤の均質な分散が保証される。薬剤は、吸収性パッド15からマイクロニードル16のアレイ17を通過して皮膚内に分散する。

20

【0058】

デバイス10は、デバイス10の動作をモニタおよび/または制御するための、制御装置24を更に含む。制御装置24は、ランダムアクセスメモリおよび/または読み出し専用メモリなどのメモリと、送達される薬剤の流れまたは量を変更できるように、例えば、皮膚が薬剤を吸収することが可能となるような速さで薬剤が圧送されるように、モータ21を制御するように構成されたファームウェアと、を含む。デバイス10は更に、電源25と、ユーザインタフェース26と、無線通信ユニット27と、を含む。

30

【0059】

図2は、図1のデバイス10の電子部材を概略的に示すブロック図である。電源25は、使い捨てのまたは再充電可能なバッテリー25aと、電力制御装置25bと、供給接点25cと、を含む。供給接点25cは、デバイス10に電力供給するためにまたはバッテリー25aを再充電するために、デバイス10を外部の電源に連結可能にするように構成されている。電源25は、制御装置24におよび無線通信ユニット27に連結されて、各々に電力を供給する。

40

【0060】

電源25は、モータ21に電力供給するためにパルス幅変調器35を介してモータ21に連結される。制御装置24は、モータ21の駆動を制御するためにパルス幅変調器35に連結される。制御装置24は更に、無線通信ユニット27におよびユーザインタフェース26と連結されて、各々を制御し、各々から信号入力を受信する。ポンプ機構20および/またはリザーバ12は、線形変換器などのエンコーダ36を含む。エンコーダ36は制御装置24に連結され、ピストン23の位置を示す信号を制御装置24に送るように構成される。別法として、または加えて、エンコーダ36は回転変換器であり、サムスクリュー22の回転数を示す信号を制御装置24に送るように構成される。制御装置24およ

50

びパルス幅変調器 35 は、電源 25 によって電力供給される。

【0061】

無線通信ユニット 27 は、別のデバイスへ / から情報をワイヤレス式で送信および / または受信するように構成されている。かかる送信は例えば、無線伝送または光伝送ベースであってもよい。いくつかの実施形態では、ワイヤレス通信ユニット 27 は、Bluetooth 送受信機または NFC 送受信機である。別法として、無線通信ユニット 27 を、有線式で、例えばケーブルまたはファイバ接続を介して、別のデバイスへ / から情報を送信および / または受信するように構成された有線ユニットによって、置換または補完してもよい。データが送信される時、転送されるデータ (値) の単位は、明示的にまたは暗黙に定義されていてもよい。例えば、インスリン用量の場合、常に国際単位 (IU) を使用してもよく、または別法として、使用される単位を明示的に、例えばコード化された形態で転送してもよい。

10

【0062】

制御装置 24 は、別個の遠隔のデバイスからの命令に基づいて、マニホールド 19 を通り患者の皮膚に向かう薬剤の流れを引き起こすようにプログラムしてもよい。図 3 に示すように、無線通信ユニット 27 は、遠隔のデバイス D、例えば、特定のアプリケーションを実行するスマートフォンまたはタブレットから、命令を受信するように構成することができる。無線通信ユニット 27 は、受信した命令を制御装置 24 に送達するように構成されている。1つの実施形態では、遠隔のデバイス D は、持続的血糖モニタリング (「BGM (blood glucose monitoring)」) デバイス G と、および / または試験ストリップベースの BGM デバイス S と、ワイヤレス接続されていてもよい。試験ストリップベースの BGM デバイス S、および / または BGM デバイス G は、患者の血糖に関連するデータを遠隔のデバイス D に送ってもよい。遠隔のデバイス D は次いで、無線通信ユニット 27 を介して制御装置 24 と通信して、例えば患者の血糖レベルに応じてポンプ機構 20 を、およびしたがって患者へのインスリン送達を、制御することができる。例えば、US 20040162470A1 に記載されているような血糖センサを使用してもよい。別法として、患者 (X) または医療専門家 (「HCP (health care professional)」) がユーザインタフェース 26 を使用して、デバイス 10 を直接プログラムすることができる。更に、医療専門家 HCP、患者 P、または調剤薬局 P は、患者の薬剤要件に関連するデータをクラウドベースのサーバにアップロード可能であってもよく、遠隔のデバイス D は、クラウドベースのサーバと通信して、かかる情報を検索しそれに従ってデバイス 10 の動作を制御することが可能であってもよい。例えば、医療専門家は、患者 X 用に、その直近の健康診断または最近の BGM の結果に応じて薬剤レジメンを調整し、かかるデータをクラウドベースのサーバにアップロードしてもよい。薬局 P は、投薬される薬剤の詳細、例えば薬剤濃度、推奨送達速さおよび / または体積を、クラウドベースのサーバにアップロードすることが可能であってもよい。

20

30

【0063】

図 1 に示すように、デバイス 10 は、上側のまたは再利用可能な部材 28 と下側のまたは使い捨ての部材 29 と、を含む。使用時、再利用可能な部材 28 および使い捨ての部材 29 は一緒に組み付けられる。再利用可能な部材 28 は、例えば再利用可能な部材 28 がデバイス 10 の高価な構成要素を含むように設計されている場合、使い捨ての部材 29 に着脱可能に取り付け可能であってもよい。再利用可能な部材 28 は、使い捨ての部材 29 に機械的に連結される、例えば、再利用可能な部材 28 は使い捨ての部材 29 にクリップ留めされる (clipped)。再利用可能な部材 28 は、マニホールド 19 において使い捨ての部材 29 に更に連結され、マニホールド 19 は、再利用可能な部材 28 内の薬剤リザーバ 12 を使い捨ての部材 29 内の吸収性パッド 15 に連結する。かかる実施形態では、デバイス 10 の再利用可能な部材 28 および使い捨ての部材 29 内にそれぞれ配設されたマニホールドの第 1 および第 2 のセクションを流体連結するために、マニホールド 19 内に流体カップリング (fluid coupling) 37 を設けてもよい。したがって、上記したようにデバイス 10 の再利用可能な部材 28 および使い捨ての部材 29 が

40

50

機械的に一緒に連結されるとき、流体カップリングは、リザーバ 12 から吸収性パッド 15 まで信頼性のある薬剤の送達を保証するために、マニホールドの第 1 および第 2 のセクションの間で液密な連結を行う。

【0064】

デバイス 10 のこの配置は、ポンプ機構 20 およびアレイ 17 を一緒に着用することができ、このことによりポンプ機構 20 用の別個の支持デバイスの使用を回避できる、という利点を有する。この配置によりまた、ポンプ機構 20 のより良好な制御も可能になる。図 1 に示す実施形態では、再利用可能な部材 28 は、デバイス 10 の電子部材と、ポンプ機構 20 と、薬剤リザーバ 12 と、を含む。使い捨ての部材 29 は、吸収性パッド 15 とアレイ 17 とを含む。本発明をこの特定のタイプのデバイスに限定することは意図しておらず、他のタイプのデバイスが本発明の範囲内に属することが意図されていることに留意すべきである。例えば、図 4 に示すように、代替の実施形態では、ポンプ機構 20 および薬剤リザーバ 12 は、いずれも使い捨ての部材 29 内に位置することができ、駆動モータ 21 は、再利用可能な部材 28 内に位置してもよい。図 4 に示す実施形態では、ポンプ機構 20 は、ぜん動ポンプまたはラジアルポンプの形態であってもよい。かかる実施形態では、モータ 21 からの駆動出力部とポンプ機構 20 への駆動入力部との間に、機械的カップリング 38 を設けることができる。更なる変形形態では、デバイス 10 は、全体が使い捨て式であるかまたは全体が再利用可能であるかのいずれかであり得る、単一の部材を含むことができる。

【0065】

本明細書に記載するデバイス 10 は、患者に薬剤を経皮的に送達するための、マイクロニードル 16 の配列を含む送達アセンブリ 17 を含む。ただし、本発明をこの特定のタイプのデバイスに限定することは意図しておらず、他のタイプのデバイスが本発明の範囲内に属することが意図されていることに留意すべきである。例えば、図 5 に示すように、マイクロニードル 16 のアレイを省略することができる。図 5 に示す実施形態では、薬剤は吸収性パッド 15 から直接皮膚内に分散する。かかるデバイスは、身体の特に多孔質な部分、すなわち、皮膚が薄く実質的に大きな孔を有する場所、例えば背中、肩、または腋窩に置かれるとき、特に効果的である。

【0066】

デバイス 10 は、デバイス 10 内に残っている薬剤の体積に関する情報を提供するための、システム 30 を更に含む。システム 30 は、デバイス 10 内の薬剤の体積によって決まる物理的パラメータを測定するように構成された感知ユニット 30a を含む。システム 30 は、感知ユニット 30a によって測定された物理的パラメータに基づいて、デバイス 10 内に残っている薬剤の体積を判定するように構成されている。

【0067】

図 6A に示す実施形態では、感知ユニット 30a は、第 1 のまたは上側の電極 31 と、第 2 のまたは下側の電極 32 と、第 3 のまたは基準電極 33 と、を含む。感知ユニット 30a は、電流源 34 に連結された第 1、第 2、第 3 の電極 31、32、33 を更に含み、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間に電圧を生成するように構成されている。本明細書に記載する実施形態では、電流源 34 は直流源である。電流源 34 は電源 25 を含んでもよい。再利用可能な部材 28 と使い捨ての部材 29 との間の電氣的結合は、再利用可能な部材 28 および使い捨ての部材 29 の各々上にある、共働する電気コネクタ要素を有する電気コネクタ 39 によるものであってもよい。

【0068】

上側および下側の電極 31、32 は、キャパシタを形成するように実質的に互いに平行に配設された、金属製プレートの形態である。第 1 および第 2 の電極 31、32 は、使用時に薬剤が第 1 および第 2 の電極 31、32 の間を流れるように配設されている。図 6A に示すように、吸収性パッド 15 は、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間に配置されている。言い換えれば、上側および下側の電極 31、32 は、吸収性パッド 15 の上流および下流にそれぞれ配設されている。別法として、上側および下側の電極 31、32 は、吸

10

20

30

40

50

吸収性パッド 15 の上流に配設されている。上側および下側の電極 31、32 は、投薬出口 19b の下流に配設されている。上側の電極 31 は投薬出口 19b に面している。上側および下側の電極 31、32 は、有利には、使用時に薬剤が投薬出口 19b から上側の電極 31、吸収性パッド 15 を通り、そして下側の電極 32 を通ってマイクロニードル 16 に向かって流れるように、透過性であってもよい。特に有利には、下側の電極 32 は、薬剤が電極 32 を通過して皮膚へ至ることができるように、透過性である。例えば、上側および下側の電極 31、32 は、穿孔されたプレートまたは穴マスクの形態である。基準電極 33 はハウジング 11 に連結される。使用時、基準電極 33 は接地として機能し、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の電圧を測定する間に生じ得るノイズまたは干渉を、排除または少なくとも低減させる。

10

【0069】

感知ユニット 30a は、第 1 および第 2 の電極 31、32 を通る直流を生成するように、ならびに、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間に生じた結果的な電圧を測定するように構成されている。電圧が測定されると、システム 30 は、第 1 および第 2 の電極 31、32 によって形成されたキャパシタのキャパシタンスを判定することができる。吸収性パッド 15 の薬剤の充填レベルが変化するとき、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の誘電性物質の量が変化し、この結果キャパシタンスの変化が生じる。特に、判定されたキャパシタンスが高いほど、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の体積は大きい。キャパシタンスは以下の等式を使用して決定される：

20

【数 1】

$$I(t) = C \frac{dV(t)}{dt}$$

式中、I は注入された電流であり、C は第 1 および第 2 の電極 31、32 によって形成されたキャパシタのキャパシタンスであり、V は第 1 および第 2 の電極 31、32 の間に生じた電圧である。薬剤の誘電率が高くなるほど、キャパシタンスの変化が大きくなるが、このことは、デバイス 10 がインスリン送達デバイスである場合に有利である。その理由は、溶液中のインスリンがかなり高い比誘電率を有するからである（約 80 に等しく、一方で例えばプラスチックの比誘電率は約 4.5 である）。

30

【0070】

デバイス 10 は、医療提供者 / 医療専門家 HCP におよび / または患者に、デバイス 10 内に残っている薬剤の体積についての情報を提供するように構成されたインジケータを含んでもよい。インジケータは、デバイス内の薬剤の体積が所定の値未満に降下した時点を示すように構成することができる。インジケータは、アラーム、またはユーザインタフェース 26 上の表示の形態であってもよい。例えば、ユーザインタフェース 26 は、デバイス内の薬剤の体積についての判定された情報に応じて、薬剤リザーバ 12 を交換または再充填する必要があるとの標示を表示してもよい。別法として、または加えて、制御装置 24 は、薬剤リザーバ 12 を変更または再充填する必要があるというデータを、無線通信ユニット 27 を介してスマートフォン上のアプリケーションに送信してもよい。このことは、医療提供者 HCP および / または患者が、デバイス内に残っている薬剤のレベルの標示を得ることができる、という利点を有する。このことは、高価な薬剤が送達されているときに、例えばデバイス 10 内で薬剤が漏れていないことを検証するために、特に有用であり得る。

40

【0071】

デバイス 10 内に残っている薬剤の量に従って薬剤ポンプ機構 20 が動作するように、システム 30 は、デバイス 10 内の薬剤の体積についてのフィードバック情報を薬剤ポンプ機構 20 に提供するために、薬剤ポンプ機構 20 に連結してもよい。例えば、デバイス 10 内の薬剤の体積が所定の値未満に降下したとシステム 30 が判定すると、薬剤ポンプ

50

機構 20 は動作を停止することができる。

【0072】

代替の実施形態では、感知ユニット 30 a は、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の抵抗を測定するように構成されている。抵抗は第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の体積に反比例するので、システム 30 は、測定された抵抗に基づいて、第 1 および第 2 の電極の間の薬剤の体積についての情報を判定することができる。

【0073】

上記した実施形態では、システム 30 は直流源 34 を含む。ただし、代替の実施形態では、システム 30 は交流の発生源を含む。感知ユニット 30 a は、例えば電気化学的インピーダンス分光法によって、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の複素インピーダンスを測定するように構成されている。感知ユニット 30 a によって測定される複素インピーダンスに基づいて、システム 30 は、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されている。使用時、図 6 B に示すように、交流源 34 は、第 1 および第 2 の電極 31、32 によって形成されたキャパシタを通る、例えば正弦波の形態の交流を供給し、感知ユニット 30 a は、供給された信号と戻り信号との間の位相シフトを測定する。いくつかの実施形態では、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤についての更なる情報を判定するために、供給される信号の周波数を変化させてもよい。図 6 C は、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間を流れる薬剤の等価回路、すなわち抵抗器とキャパシタとから成る並列回路を示す。インピーダンスは第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の抵抗およびキャパシタンスの関数であるので、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間の薬剤の体積は、インピーダンス測定に基づいて判定できる。測定されるインピーダンスは、図 6 D に示すように、ナイキスト線図を使用してプロットしてもよい。複素インピーダンスを測定することにより、デバイス 10 における温度および接触抵抗の効果を補償することが可能になる。

【0074】

インピーダンス測定は、電極の幾何形状の効果を差し引くために、デバイス 10 が使用されていないときに、すなわち、第 1 および第 2 の電極 31、32 の間を薬剤が流れていないときに行ってもよい。

【0075】

上記した実施形態では、デバイス 10 は、デバイス 10 における電氣的パラメータを測定することによってデバイス内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されたシステム 30 を含むものとして記載されている。しかしながら、本発明をこの特定のタイプのデバイスに限定することは意図しておらず、他のタイプのデバイス、例えば、光学感知によってデバイス内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されたシステム 130 を含む薬剤送達デバイス 110 が、本発明の範囲内に属することが意図されている。

【0076】

図 7 に示すように、システム 130 は、光源 135 と、使用時に薬剤が流れることのできる、通路または底面が開口しているレセプタクルもしくはフラスコ 136 と、を含む。通路 136 は吸収性パッド 15 内に配設されている。通路 136 は上端 136 a と下端 136 b とを含む。上端 136 a は下端 136 b よりも大きく、この結果、通路は略漏斗形状となっている。光源 135 は、通路 136 に対して、光源 135 が上端 136 b に向けて光を発することができるように配置されている。システム 130 は、光検出器 137 と収束レンズ 138 とを含む、感知ユニット 130 a を更に含む。収束レンズ 138 は上端 136 a に面している。収束レンズ 138 は、上端 136 b と光検出器 137 との間に配設されている。使用時、薬剤は、通路 136 内をマニホールド 19 から吸収性パッド 15 に向かって流れる。光源 135 は薬剤を充填された通路 136 に向かって光を発し、検出器 137 は通路 136 内にある薬剤を透過した光を検出する。検出器 137 が検出する光の量は、デバイス 110 内の薬剤の体積と相関する、通路 136 内の薬剤の量に応じて決まる。したがって、システム 130 は、検出器 137 によって検出された光の量に基づいて、デバイス 110 内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されている。

【 0 0 7 7 】

上記した実施形態では、デバイス 10、110 は、デバイス 10 における電氣的または光学的パラメータを測定することによってデバイス内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されたシステム 30、130 を含むものとして記載されている。しかしながら、本発明をこの特定のタイプの薬剤送達デバイスに限定することは意図しておらず、他のタイプのデバイス、例えば、圧力感知によってデバイス内の薬剤の体積についての情報を判定するように構成されたシステム 230 を含む薬剤送達デバイス 210 が、本発明の範囲内に属することが意図されている。

【 0 0 7 8 】

薬剤圧力は、例えばマニホールド 19 内で測定することができる。例えば、マニホールド 19 内の薬剤圧力は、マニホールド 19 内の 2 つ以上の場所で測定することができる。例えば、2 つの場所の間の圧力差が所定の値よりも大きいことは、マニホールド 19 から薬剤が漏れていることを示している場合がある。

【 0 0 7 9 】

別法として、または加えて、マニホールド 19 は、図 8 に示すように、チャンバ 239 を含んでもよい。マニホールド 19 の製造技術に応じて、チャンバ 239 は、マニホールド 19 と一体に形成すること、または製造工程中にマニホールド 19 に溶接される別個の部片として製造することができる。非加圧状態では、すなわちポンプ機構 20 が動作していないとき、および薬剤がマニホールド 19 内を流れていないときは、チャンバ 239 は陥没している（図 8 において点線で表す）。ポンプ機構 20 が動作しているとき、マニホールド 19 内で圧力が増加し、これによりチャンバ 239 が広がる。この圧力の変化は、1 対の電極 240 を含む感知ユニット 230 a を、チャンバ 239 の周囲の、チャンバ 239 の壁の可能な限り近くに位置することにより、例えば電気キャパシタンス測定を用いて判定できる。チャンバ 239 内の少量の薬剤は低い圧力に対応しており、この結果低いキャパシタンス値がもたらされる。使用時、チャンバ 239 は薬剤によって充填され、これによりチャンバ 239 内の圧力が増し、この結果測定されるキャパシタンスが増大する。薬剤の誘電率が高くなるほど、キャパシタンスの変化が大きくなり、したがって信号対ノイズ比が大きくなるが、このことは、デバイス 10 がインスリン送達デバイスである場合に有利である。その理由は、溶液中のインスリンがかなり高い比誘電率を有するからである（約 80 に等しく、一方で例えばプラスチックの比誘電率は約 4.5 である）。接地として機能するように、および、信号対ノイズ比を改善するために、すなわち、測定が行われている間に生じ得るノイズまたは干渉を排除または少なくとも低減するために、第 3 の電極（図示せず）を設けてもよい。かかるキャパシタンス測定により、ポンプ機構 20 が空隙に行き当たっていないことを確認することが可能になり、また患者に薬剤が適正に送達されていることを検証することも可能になる。

【 0 0 8 0 】

図 9 に示すように、デバイス 10、110、210 は、デバイス 10 が皮膚上に適正に配設されていることをチェックするための、ならびに特に、マイクロニードル 16 と皮膚との間の接触および圧力が適正であることをチェックするための、アセンブリ 330 を含んでもよい。マイクロニードル 16 のアレイと皮膚との間の接触は、粘着パッド 14 に連結された第 1 の電極 331 と、第 2 の電極として働く導電性のマイクロニードル 16 のアレイと、を含む電極配置によって測定される。使用時、第 1 の電極 331 とマイクロニードル 16 のアレイとの間のインピーダンスが測定される。このことにより、マイクロニードル 16 と皮膚との間の電氣的接触についての情報を判定することが可能になる。かかる測定は、デバイスが動作しているとき、すなわち薬剤がマイクロニードル 16 のアレイに向かって流れているとき、または、デバイスが使用されていない、すなわち薬剤の流れがないときのいずれかに、行うことができる。液体薬剤はマイクロニードル 16 と皮膚との間の接触を向上させることができるので、薬剤が流れているときにインピーダンスを測定することにより、より正確な測定値を得ることができる。更に、かかる測定により、注射部位の器質的な性質についての情報を提供できる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 1 】

図 1 0 は、本発明の実施形態によるデバイスの動作を説明するフローチャートである。図 1 0 は概略的なものであり、デバイスの動作の低レベルの詳細のうちの多くが省略されていることが、了解されるであろう。動作はステップ 4 0 1 から始まり、このステップでは、再利用可能な部材 2 8 および使い捨ての部材 2 9 がクリップ留めされるか、またはそれ以外の方法で機械的に一緒に結合される。ステップ 4 0 2 では、再利用可能な部材 2 8 が電源 2 5 を起動することによってオンにされるが、これはユーザインタフェース 2 6 の操作によるものであってもよく、これにより再利用可能な部材 2 8 内の制御装置 2 4 が起動される。ステップ 4 0 2 に続き、ステップ 4 0 3 では、制御装置 2 4 の機能、メモリ（ランダムアクセスメモリおよび/もしくは読み出し専用メモリ）、電源 2 5、ならびに/またはユーザインタフェース 2 6 に対する制御などの、1 回またはそれ以上の予備試験が行われる。これらの試験にはまた、薬剤リザーバ 1 2 がデバイス内の適正な位置にあることとリザーバ 1 2 が十分な薬剤を含んでいることをチェックすること、および/または、再利用可能な部材 2 8 と使い捨ての部材 2 9 が適正に一緒に取り付けられていることをチェックすることも含まれ、この取り付けには、再利用可能なおよび使い捨ての部材 2 8、2 9 を一緒に保持するこれらの間の機械的カップリング、マニホールド 1 9 の第 1 および第 2 のセクションの間の流体カップリング 3 7、モータ 2 1 からの駆動出力部とポンプ機構 2 0 への駆動入力部との間の機械的カップリング 3 8、ならびに再利用可能な部材 2 8 と使い捨ての部材 2 9 との間の電気コネクタ 3 9 による電気接続部が含まれる。また更に、これらのチェックにより、薬剤送達を開始可能になる前に、使い捨ての部材 2 9 が既に使用されており新しい使い捨ての部材 2 9 と交換すべきかどうかを、検出することができる。ステップ 4 0 3 での試験のいずれかが不合格であった場合、または適正でない結果を返した場合、ユーザインタフェース 2 6 上にエラーメッセージが表示される。ステップ 4 0 4 では、送達予定の薬剤の流量が、患者のデータに応じて判定される。上で検討したように、患者のデータは、デバイス 1 0 の制御装置 2 4 のメモリに保存してもよく、または、遠隔のデバイス D に保存されている情報から集められ、既に検討した無線通信オプションのいずれかによって受信してもよい。意図するデバイス 1 0 の動作に従った薬剤の安全な送達にとって、患者データのいずれかが期限切れである、無効である、または、不十分である場合には、ユーザインタフェース 2 6 上にエラーメッセージが表示される。ステップ 4 0 5 では、薬剤ポンプ機構 2 0 が起動される。次いで、ステップ 4 0 6 で、例えば、薬剤が漏れていないこと、および薬剤が患者に適正に送達可能であるかまたは送達されていることを確認するために、デバイス内の薬剤の圧力がチェックされる。圧力試験の何らかの結果が適正でないかまたは許容できる動作パラメータの範囲内でない場合、ユーザインタフェース 2 6 上にエラーメッセージが表示される。ステップ 4 0 7 では、例えば、薬剤ポンプ機構 2 0 が空隙に行き当たっていないこと、およびデバイスが適正に機能していることをチェックするために、例えば、ポンプ機構 2 0 およびモータ 2 1 などの流体送達制御部をモニタすることによって、上記したように薬剤の体積が判定される。流体制御部が機能していない場合には、動作はステップ 4 0 5 にループして戻り、ポンプをオンにして、薬剤送達動作を起動させる。全てが OK であれば、工程はステップ 4 0 8 に移り、このステップでは、デバイスが適正に動作しており、リザーバ内にはまだ十分な薬剤があることを検証するために、ステップ 4 0 7 で判定された薬剤の体積が、ファームウェアからの期待される値と比較される。全てが OK であれば、デバイス動作はループしてステップ 4 0 5 に戻りポンプ機構 2 0 を介した薬剤の送達を継続し、ステップ 4 0 6 でその時点の流体圧を、およびステップ 4 0 7 で薬剤体積をチェックする。ここでも、デバイス 1 0 が適正に動作していないことが検出される場合、デバイスの動作は停止され、ユーザインタフェース 2 6 上にエラーメッセージが表示される。また、薬剤の体積が少ない場合、このことは、薬剤送達工程が完了しており、したがって工程が停止していることを意味している場合がある。

【 0 0 8 2 】

用語「薬物」または「薬剤」は、本明細書において同意語として使用され、1 つまたは

10

20

30

40

50

それ以上の医薬品有効成分または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物と、場合により、薬学的に許容される担体とを含む医薬製剤を示す。医薬品有効成分（「API」）とは、最も広範な言い方で、ヒトまたは動物に生物学的影響を及ぼす化学構造のことである。薬理学では、薬物または薬剤が、疾患の処置、治療、予防、または診断に使用され、またはそれとは別に、身体的または精神的健康を向上させるために使用される。薬物または薬剤は、限られた継続期間、または慢性疾患では定期的に、使用される。

【0083】

以下に説明されるように、薬物または薬剤は、1つまたはそれ以上の疾患を処置するための、様々なタイプの製剤の少なくとも1つのAPI、またはその組み合わせを含むことができる。APIの例としては、分子量が500Da以下である低分子；ポリペプチド、ペプチド、およびタンパク質（例えばホルモン、成長因子、抗体、抗体フラグメント、および酵素）；炭水化物および多糖類；ならびに核酸、二本鎖または一本鎖DNA（裸およびcDNAを含む）、RNA、アンチセンスDNAおよびRNAなどのアンチセンス核酸、低分子干渉RNA（siRNA）、リボザイム、遺伝子、およびオリゴヌクレオチドが含まれ得る。核酸は、ベクター、プラスミド、またはリポソームなどの分子送達システムに組み込まれる。1つまたはそれ以上の薬物の混合物もまた企図される。

10

【0084】

用語「薬物送達デバイス」は、薬物または薬剤をヒトまたは動物の体内に投薬するように構成されたあらゆるタイプのデバイスまたはシステムを包含するものである。それだけには限らないが、薬物送達デバイスは、注射デバイス（例えばペン型注射器、自動注射器、大容量デバイス、ポンプ、灌流システム、または眼内、皮下、筋肉内、もしくは血管内送達にあわせて構成された他のデバイス）、皮膚パッチ（例えば、浸透圧性、化学的）、吸入器（例えば鼻用または肺用）、埋め込み型デバイス（例えば、薬物またはAPIコーティングされたステント、カプセル）、または胃腸管用の供給システムとすることができる。

20

【0085】

薬物または薬剤は、薬物送達デバイスで使用するように適用された主要パッケージまたは「薬物容器」内に含まれる。薬物容器は、例えば、カートリッジ、リザーバ、または1つもしくはそれ以上の薬物の保存（例えば短期または長期保存）に適したチャンバを提供するように構成された他の固体もしくは可撓性の容器とすることができる。例えば、場合によって、チャンバは、少なくとも1日（例えば1日から少なくとも30日まで）の間薬物を収納するように設計される。場合によって、チャンバは、約1カ月から約2年の間薬物を保存するように設計される。保存は、室温（例えば約20）または冷蔵温度（例えば約-4から約4）までで行うことができる。場合によって、薬物容器は、投与予定の医薬製剤の2つまたはそれ以上の成分（例えばAPIおよび希釈剤、または2つの異なるタイプの薬物）を別々に、各チャンバに1つずつ保存するように構成された二重チャンバカートリッジとすることができ、またはこれを含むことができる。そのような場合、二重チャンバカートリッジの2つのチャンバは、ヒトまたは動物の体内に投薬する前、および/または投薬中に2つまたはそれ以上の成分間で混合することを可能にするように構成される。例えば、2つのチャンバは、これらが（例えば2つのチャンバ間の導管によって）互いに流体連通し、所望の場合、投薬の前にユーザによって2つの成分を混合することを可能にするように構成される。代替的に、またはこれに加えて、2つのチャンバは、成分がヒトまたは動物の体内に投薬されているときに混合することを可能にするように構成される。

30

40

【0086】

本明細書において説明される薬物送達デバイス内に含まれる薬物または薬剤は、数多くの異なるタイプの医学的障害の処置および/または予防に使用される。障害の例としては、例えば、糖尿病、または糖尿病性網膜症などの糖尿病に伴う合併症、深部静脈血栓塞栓症または肺血栓塞栓症などの血栓塞栓症が含まれる。障害の別の例としては、急性冠症候群（ACS）、狭心症、心筋梗塞、がん、黄斑変性症、炎症、枯草熱、アテローム性動脈

50

硬化症および/または関節リウマチがある。APIおよび薬物の例としては、例えば、それだけには限らないが、ハンドブックの *Ro te L i s t e 2 0 1 4*、主グループ12（抗糖尿病薬物）または主グループ86（腫瘍薬物）、および *Mer ck I n d e x*、第15版などに記載されているものがある。

【0087】

1型もしくは2型の糖尿病、または1型もしくは2型の糖尿病に伴う合併症の処置および/または予防のためのAPIの例としては、インスリン、例えばヒトインスリン、また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）、GLP-1類似体もしくはGLP-1受容体アゴニスト、またはその類似体もしくは誘導体、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP4）阻害剤、または薬学的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、またはそれらの任意の混合物が含まれる。本明細書において使用される用語「類似体」および「誘導体」は、元の物質と構造的に十分に類似しており、それによって同様の機能または活性（例えば治療効果性）を有することができる任意の物質を指す。特に、用語「類似体」は、天然のペプチドの構造、例えばヒトのインスリンの構造から、天然のペプチド中に見出される少なくとも1つのアミノ酸残基を欠失させるおよび/もしくは交換することによって、ならびに/または少なくとも1つのアミノ酸残基を付加することによって式上で得られる分子構造を有するポリペプチドを指す。付加および/または交換されるアミノ酸残基は、コード可能なアミノ酸残基、または他の天然の残基もしくは完全に合成によるアミノ酸残基とすることができる。インスリン類似体は「インスリン受容体リガンド」とも呼ばれる。特に、用語「誘導体」は、1つまたはそれ以上の有機置換基（例えば、脂肪酸）が1つまたはそれ以上のアミノ酸に結合している、天然のペプチドの構造、例えばヒトのインスリンの構造から式上で得られる分子構造を有するポリペプチドを指す。場合により、天然のペプチド中に見出される1つまたはそれ以上のアミノ酸が、欠失され、かつ/もしくはコード不可能なアミノ酸を含む他のアミノ酸によって置換されていてよく、または、コード不可能なアミノ酸を含むアミノ酸が、天然のペプチドに付加されていてよい。

【0088】

インスリン類似体の例としては、Gly（A21）、Arg（B31）、Arg（B32）ヒトインスリン（インスリングルルギン）；Lys（B3）、Glu（B29）ヒトインスリン（インスリングルリジン）；Lys（B28）、Pro（B29）ヒトインスリン（インスリンリスプロ）；Asp（B28）ヒトインスリン（インスリンアスパルト）；B28位におけるプロリンがAsp、Lys、Leu、Val、またはAlaで置き換えられており、B29位において、LysがProで置換されているヒトインスリン；Ala（B26）ヒトインスリン；Des（B28-B30）ヒトインスリン；Des（B27）ヒトインスリンおよびDes（B30）ヒトインスリンがある。

【0089】

インスリン誘導体の例としては、例えば、B29-N-ミリストイル-des（B30）ヒトインスリン；Lys（B29）（N-テトラデカノイル）-des（B30）ヒトインスリン（インスリンデテミル、Levemir（登録商標））、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- -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- -L-グルタミル-des（B30）ヒトインスリン（インスリンデグルデク、Tresiba（登録商標））、B29-N-（N-リトコリル- -グルタミル）-des（B30）ヒトインスリン；B29-N-（ -カルボキシヘプタデカノイル）-des（B30）ヒトインスリン、およびB29-N-（ -カルボキシヘプタデカノイル）ヒトインスリンがある。

10

20

30

40

50

【0090】

GLP-1、GLP-1類似体およびGLP-1受容体アゴニストの例としては、例えば、リキシセナチド(Lyxumia(登録商標)、エキセナチド(エキセンディン-4、Dyetta(登録商標)、Bydureon(登録商標)、アメリカドクトカゲの唾液腺によって産生される39アミノ酸ペプチド)、リラグルチド(Victoza(登録商標))、セマグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド(Syncrion(登録商標))、デュラグルチド(Trulicity(登録商標))、rエキセンディン-4、CJC-1134-PC、PB-1023、TTP-054、ラングレナチド/HM-11260C、CM-3、GLP-1エリゲン(Eligen)、ORMD-0901、NN-9924、NN-9926、NN-9927、ノデキセン(Nodexen)、ピアドール(Viador)-GLP-1、CVX-096、ZYG-1、ZYD-1、GSK-2374697、DA-3091、MAR-701、MAR709、ZP-2929、ZP-3022、TT-401、BHM-034、MOD-6030、CAM-2036、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、エキセナチド-XTENおよびグルカゴン-Xtenがある。

10

【0091】

オリゴヌクレオチドの例としては、例えば：家族性高コレステロール血症の処置のためのコレステロール低下アンチセンス治療薬である、ミポメルセンナトリウム(Kynamro(登録商標))がある。

【0092】

DPP4阻害剤の例としては、ビルダグリブチン、シタグリブチン、デナグリブチン、サキサグリブチン、ベルベリンがある。

20

【0093】

ホルモンの例としては、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、およびゴセレリンなどの、脳下垂体ホルモンまたは視床下部ホルモンまたは調節性活性ペプチドおよびそれらのアンタゴニストが含まれる。

【0094】

多糖類の例としては、グルコサミノグリカン、ヒアルロン酸、ヘパリン、低分子量ヘパリン、もしくは超低分子量ヘパリン、またはそれらの誘導体、または上述の多糖類の硫酸化形態、例えば、ポリ硫酸化形態、および/または、薬学的に許容されるそれらの塩が含まれる。ポリ硫酸化低分子量ヘパリンの薬学的に許容される塩の例としては、エノキサパリンナトリウムがある。ヒアルロン酸誘導体の例としては、ハイランG-F20(Synvisc(登録商標))、ヒアルロン酸ナトリウムがある。

30

【0095】

本明細書において使用する用語「抗体」は、免疫グロブリン分子またはその抗原結合部分を指す。免疫グロブリン分子の抗原結合部分の例には、抗原を結合する能力を保持するF(ab)およびF(ab')₂フラグメントが含まれる。抗体は、ポリクローナル、モノクローナル、組換え型、キメラ型、非免疫型またはヒト化、完全ヒト型、非ヒト型(例えばネズミ)、または一本鎖抗体とすることができる。いくつかの実施形態では、抗体はエフェクター機能を有し、補体を固定することができる。いくつかの実施形態では、抗体は、Fc受容体と結合する能力が低く、または結合することはできない。例えば、抗体は、アイソタイプもしくはサブタイプ、抗体フラグメントまたは変異体とすることができ、これはFc受容体との結合を支持せず、例えば、突然変異した、または欠失したFc受容体結合領域を有する。用語の抗体はまた、四価二重特異性タンデム免疫グロブリン(TBTI)および/または交差結合領域の配向性を有する二重可変領域抗体様結合タンパク質(CODV)に基づく抗体結合分子を含む。

40

【0096】

用語「フラグメント」または「抗体フラグメント」は、全長抗体ポリペプチドを含まな

50

いが、抗原と結合することができる全長抗体ポリペプチドの少なくとも一部分を依然として含む、抗体ポリペプチド分子（例えば、抗体重鎖および/または軽鎖ポリペプチド）由来のポリペプチドを指す。抗体フラグメントは、全長抗体ポリペプチドの切断された部分を含むことができるが、この用語はそのような切断されたフラグメントに限定されない。本発明に有用である抗体フラグメントは、例えば、F a b フラグメント、F (a b ') 2 フラグメント、s c F v (一本鎖F v) フラグメント、直鎖抗体、単一特異性抗体フラグメント、または二重特異性、三重特異性、四重特異性および多重特異性抗体（例えば、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ）などの多重特異性抗体フラグメント、一価抗体フラグメント、または二価、三価、四価および多価抗体などの多価抗体フラグメント、ミニボディ、キレート組換え抗体、トリボディまたはバイボディ、イントラボディ、ナノボディ、小モジュラー免疫薬（S M I P）、結合ドメイン免疫グロブリン融合タンパク質、ラクダ化抗体、およびV H H含有抗体を含む。抗原結合抗体フラグメントの更なる例が当技術分野で知られている。

10

【0097】

用語「相補性決定領域」または「C D R」は、特異的抗原認識を仲介する役割を主に担う重鎖および軽鎖両方のポリペプチドの変領域内の短いポリペプチド配列を指す。用語「フレームワーク領域」は、C D R配列ではなく、C D R配列の正しい位置決めを維持して抗原結合を可能にする役割を主に担う重鎖および軽鎖両方のポリペプチドの変領域内のアミノ酸配列を指す。フレームワーク領域自体は、通常、当技術分野で知られているように、抗原結合に直接的に関与しないが、特定の抗体のフレームワーク領域内の特定の残基が、抗原結合に直接的に関与することができ、またはC D R内の1つまたはそれ以上のアミノ酸が抗原と相互作用する能力に影響を与えることができる。

20

【0098】

抗体の例としては、アンチP C S K - 9 m A b（例えばアリロクマブ）、アンチI L - 6 m A b（例えばサリルマブ）、およびアンチI L - 4 m A b（例えばデュピルマブ）がある。

【0099】

本明細書において説明される任意のA P Iの薬学的に許容される塩もまた、薬物送達デバイスにおける薬物または薬剤の使用に企図される。薬学的に許容される塩は、例えば酸付加塩および塩基性塩である。

30

【0100】

本明細書に記載するA P I、配合、装置、方法、システム、および実施形態の様々な構成要素の修正（追加および/または削除）を、本発明の最大限の範囲および精神から逸脱することなく行うことができ、そこにはかかる修正形態およびそのありとあらゆる均等物が包含されていることを、当業者は理解するであろう。

40

50

【図面】
【図 1】

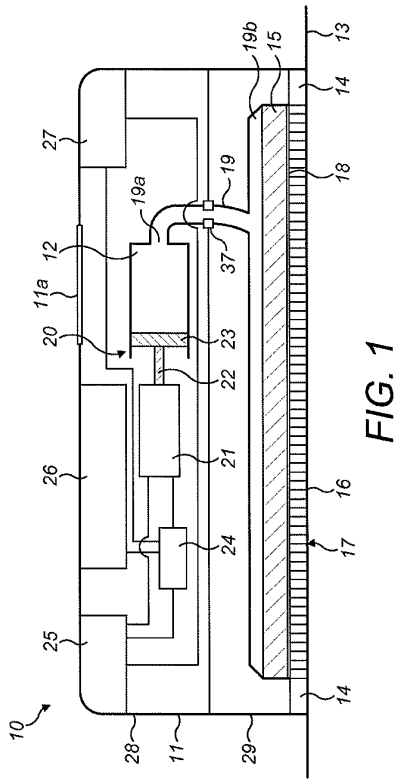


FIG. 1

【図 2】

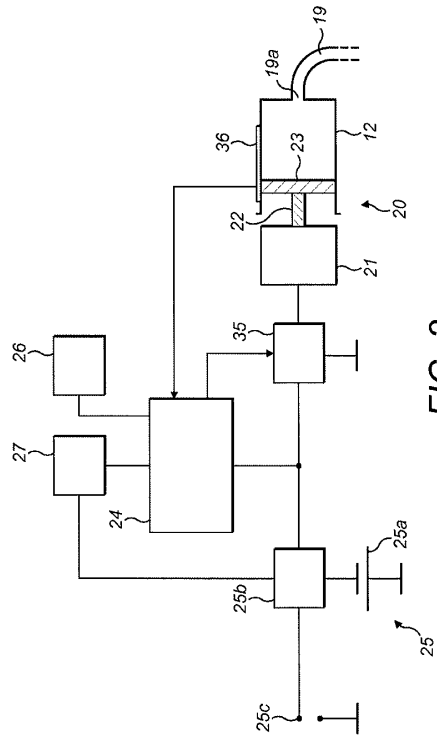


FIG. 2

【図 3】

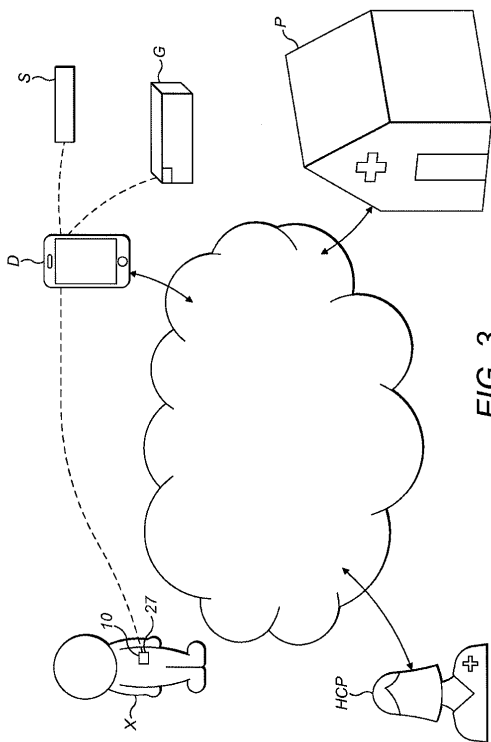


FIG. 3

【図 4】

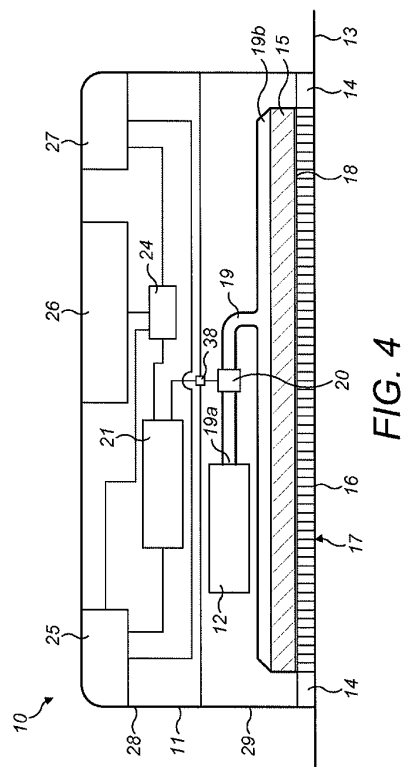


FIG. 4

10

20

30

40

50

【図 5】

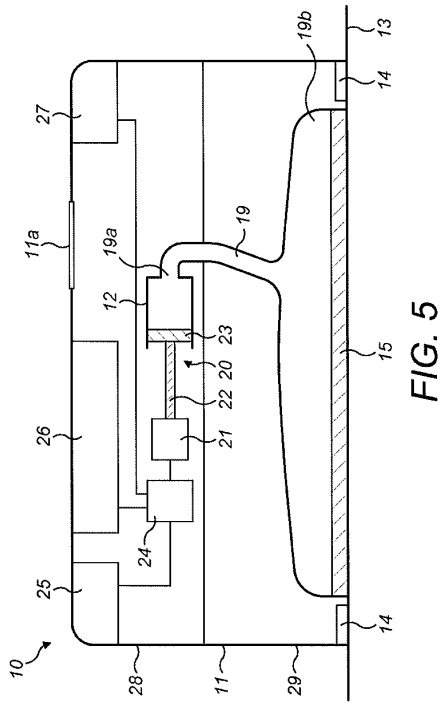


FIG. 5

【図 6 A】

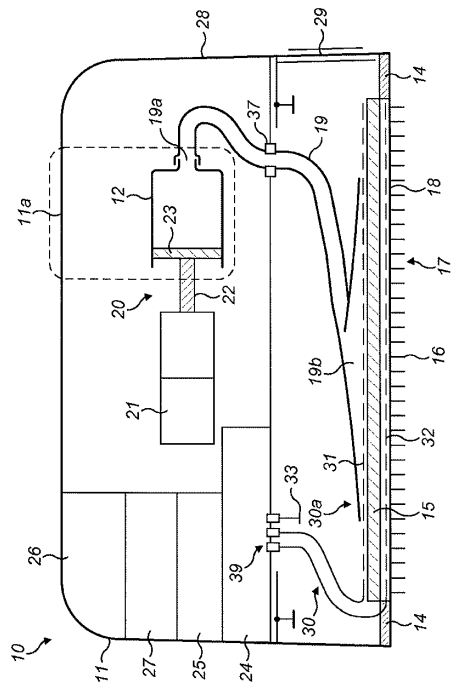


FIG. 6A

【図 6 B】

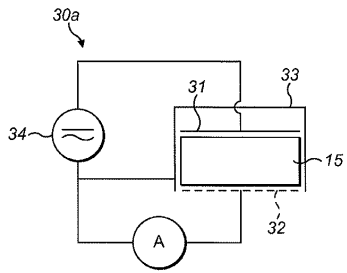


FIG. 6B

【図 6 C】

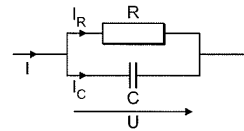


FIG. 6C

10

20

30

40

50

【 図 6 D 】

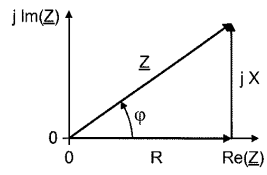


FIG. 6D

【 図 7 】

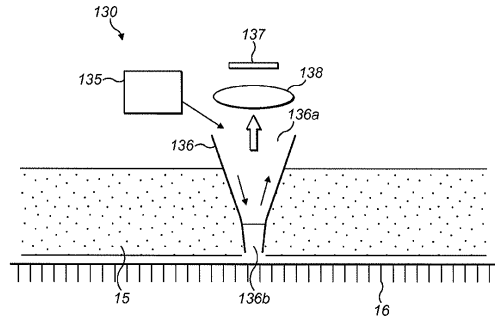


FIG. 7

10

【 図 8 】

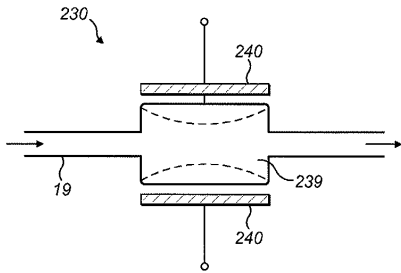


FIG. 8

【 図 9 】

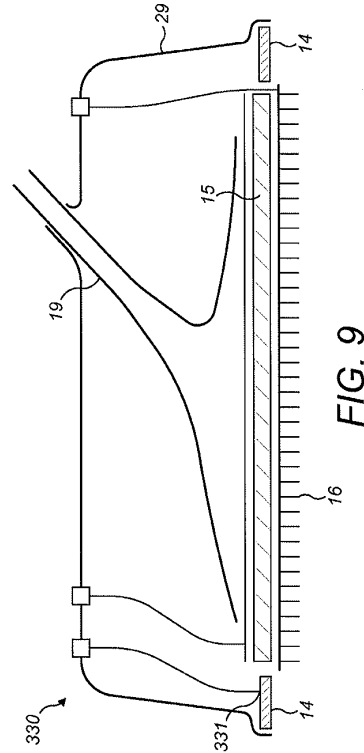


FIG. 9

20

30

40

50

【 図 10 】

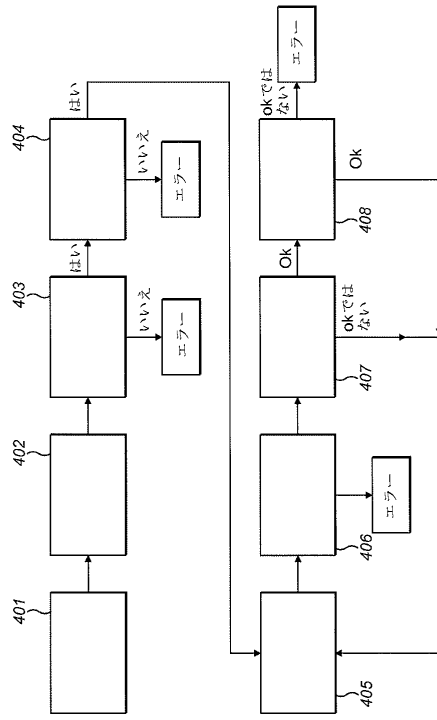


FIG. 10

10

20

30

40

50

フロントページの続き

ルト・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

審査官 竹下 晋司

(56)参考文献 特表2009-529999(JP,A)
特表2015-512509(JP,A)
特表2015-532136(JP,A)
特表2012-532717(JP,A)
特表2005-525141(JP,A)
特表2005-514179(JP,A)
特開2014-217520(JP,A)
特表2003-501165(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 61M 37/00
A 61M 5/142