

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-500081

(P2020-500081A)

(43) 公表日 令和2年1月9日 (2020. 1. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 M 37/00 (2006. 01)	A 6 1 M 37/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 25/36 (2006. 01)	A 6 1 P 25/36	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	4 C 1 1 7
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 2 6 7
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-538109 (P2019-538109)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月28日 (2017. 9. 28)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年5月27日 (2019. 5. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/054093
 (87) 国際公開番号 WO2018/064377
 (87) 国際公開日 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)
 (31) 優先権主張番号 62/401, 043
 (32) 優先日 平成28年9月28日 (2016. 9. 28)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 517263734
 クロノ セラピューティクス インコーポ
 レイテッド
 CHRONO THERAPEUTICS
 INC.
 アメリカ合衆国 94545 カリフォル
 ニア州 ヘイワード、ポイント エデン
 ウェイ 3953
 (74) 代理人 100107364
 弁理士 齊藤 達也
 (72) 発明者 スタイルス、ピート、エー.
 アメリカ合衆国 94545 カリフォル
 ニア州 ヘイワード、ポイント エデン
 ウェイ 3953

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置

(57) 【要約】

本明細書では、オピオイドの経皮送達のシステム及び方法を提供する。 離脱症状及び悪用を最小限に抑える為に、オピオイドを、用量を徐々に減らす（用量漸減）方式で送達することが可能である。本システムは更に、患者以外の人物が経皮送達装置で薬剤を受け取ることを制限するように設計される。本システムは更に、患者又は不正使用者が本装置を不正変更して有効成分を受け取ることを困難にする悪用抑止機能を含んでよい。更に、新規な経皮薬剤送達製剤が提供されており、これは、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストと、製剤の悪用を防ぐオピオイドアンタゴニストとを含有する。

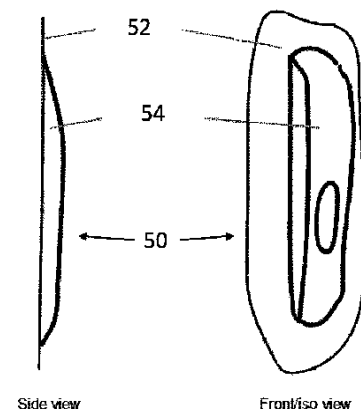


FIG. 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

経皮薬剤送達装置であって、
オピオイド源に配置されている、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分と、
前記オピオイド源に配置されたオピオイドアンタゴニストと、
患者の皮膚に接触することと、前記患者の前記皮膚に前記オピオイドアゴニストを供給することと、を行うように構成された経皮薬剤送達膜と、
前記オピオイド源と前記経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、
前記経皮薬剤送達装置を前記患者の前記皮膚に固定するように適合された患者係合面と
、
前記オピオイド源から前記経皮薬剤送達膜までの前記オピオイドの送達を制御するように構成されたプロセス制御装置と、
を含む経皮薬剤送達装置。

【請求項 2】

患者のバイオメトリックパラメータを調べるように構成されたバイオメトリック識別モジュールを更に含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記バイオメトリック識別モジュールは、パルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECG センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識システムのうちの 1 つ以上を含む、請求項 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記プロセス制御装置は、前記オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストの送達前に前記患者バイオメトリックパラメータを検査するように適合されている、請求項 2 ～ 3 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 5】

前記プロセス制御装置は、患者の生物学的パラメータを分析して、前記患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状を特定するように適合されている、請求項 2 ～ 3 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 6】

前記プロセス制御装置は更に、前記患者においてオピオイド毒性に関連付けられる前記症状が検出された時点で、アラート又は通知を無線送信するように構成されている、請求項 5 に記載の装置。

【請求項 7】

前記オピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、又はサミドルファンを含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 8】

前記オピオイドアンタゴニストは、前記オピオイド源とは別個の容器に入っており、前記容器は、不正変更の力がかかると壊れて、前記オピオイドアゴニストと前記オピオイドアンタゴニストとを混合させるように適合されている、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記オピオイドアンタゴニストは、改変されたオピオイドアンタゴニストを含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 10】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含む、請求項 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記オピオイドアゴニストとともに溶液

中にある、請求項 9 ~ 10 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 12】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記経皮薬剤送達装置内ではインビトロで不活性状態であるが、前記患者の体循環にあってはインビボで活性状態に変わるように構成されている、請求項 9 ~ 11 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 13】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグを含む、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 14】

ナルトレキソン又はナロキシソンの前記プロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含む、請求項 13 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 15】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマー又はコポリマーのナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する、請求項 9 ~ 12 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 16】

前記ポリマー又はコポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの 1 つ以上を含む、請求項 15

【請求項 17】

前記オピオイドアンタゴニストは、マイクロ粒子及び / 又はナノ粒子の形態のポリマー錯体又は包接錯体としてカプセル化される、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 18】

前記オピオイドアンタゴニストは、油、水、界面活性剤、及び / 又は補助界面活性剤の等方性混合物中にある、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 19】

前記オピオイドアンタゴニストは親油性相中に分散している、請求項 18 に記載の装置。

【請求項 20】

前記プロセス制御装置は更に、前記患者においてオピオイド毒性に関連付けられる前記症状が検出された時点で、オピオイドアンタゴニストを前記患者に供給するように構成されている、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 21】

前記オピオイド源は複数回投与分を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 22】

前記プロセッサは更に、薬剤送達レジメンに従って前記患者にオピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストを供給するように構成されている、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 23】

前記薬剤送達レジメンは、患者固有であり、医療提供者によって前記経皮薬剤送達装置にプリプログラムされる、請求項 22 に記載の装置。

【請求項 24】

前記薬剤送達レジメンは、複数回投与分のオピオイドを含む、請求項 22 ~ 23 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 25】

前記薬剤送達レジメンは、漸近的な毎日の薬剤投与又は薬剤漸減のレジメンを含む、請

10

20

30

40

50

求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 2 6】

前記漸近的な毎日の薬剤投与又は薬剤漸減のレジメンに含まれる各オピオイドアゴニスト用量は、直前の 2 回分のオピオイドアゴニスト用量から定義されるオピオイド用量の減少分より少ない量だけ、直前のオピオイドアゴニスト用量より減る、請求項 2 5 に記載の装置。

【請求項 2 7】

前記薬剤送達レジメンは、最初のオピオイド用量を多くして、その後、オピオイド用量を徐々に減らしていくことを含む、請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 2 8】

前記薬剤送達レジメンは、スムーズな漸減プロファイル又はスムーズな用量滴定プロファイルを有する、請求項 2 2 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 2 9】

前記患者係合面は、約 1 日より長く装着されるように適合されている、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 0】

前記患者係合面は、約 7 日より長く装着されるように適合されている、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 1】

前記患者係合面は、約 1 4 日より長く装着されるように適合されている、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 2】

前記経皮薬剤送達装置と無線ネットワークとの間で無線データの送受信を行うように適合された無線データ通信モジュールを更に含む、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 3】

前記無線通信モジュールは、患者コンプライアンス、不正変更の検出、送達された用量、装着された日数、及びバイオメトリックセンサからのデータのうちの 1 つ以上に対応するデータを送信するように適合されている、請求項 3 2 に記載の装置。

【請求項 3 4】

前記オピオイドアゴニストは、生体適合性の溶剤とともに溶液として提供される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 5】

前記装置は、前記第 2 の部分と係合して前記経皮薬剤送達装置を形成するように適合された第 1 の部分を含み、前記第 1 の部分は装置ハウジング及び前記プロセッサを含み、前記第 2 の部分は前記患者係合面及び前記オピオイド源を含む、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 6】

前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストは、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン、トラマドール、オキシモルフォン、アルフェンタニル、スフェンタニル、メタドン、ブプレノルフィン、及びヒドロコドンのうちの 1 つ以上を含む、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 7】

嫌悪剤を更に含む、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 8】

前記装置に不正変更の力がかかると前記オピオイドアゴニストに接触するように適合された活性炭を更に含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 3 9】

酸化剤及び / 又は代謝剤を更に含む、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 4 0】

10

20

30

40

50

前記オピオイド源はリザーバを含み、前記流体連通経路はボーラスリザーバを更に含み、前記ボーラスリザーバは、前記オピオイド源の一部分を前記リザーバから受けることと、前記オピオイド源の前記一部分を前記ボーラスリザーバから前記経皮薬剤送達膜まで移動させることと、を行うように適合されている、請求項 1 ～ 39 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 4 1】

前記経皮薬剤送達装置はピストンを含み、前記ピストンは、異なる複数の所定の分量の前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを前記オピオイド源から前記経皮薬剤送達膜まで送達するように前記プロセス制御装置によって制御されるように適合されている、請求項 1 ～ 39 のいずれか一項に記載の装置。

10

【請求項 4 2】

前記オピオイド源、前記経皮薬剤送達膜、前記流体連通経路、及び前記患者係合面は使い捨て部分内に配置されており、前記プロセス制御装置は再利用可能部分に配置されており、前記再利用可能部分と前記使い捨て部分は、取り外し可能に係合されるように適合されている、請求項 1 ～ 41 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 4 3】

オピオイドアゴニストを患者に送達する方法であって、
経皮オピオイド送達プロトコルを開始するステップと、
前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第 1 の用量を、経皮薬剤送達装置から前記患者の前記皮膚に供給するステップであって、前記経皮薬剤送達装置はオピオイドアントゴニストを含む、前記供給するステップと、

20

前記経皮オピオイド送達プロファイルに基づいて、前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第 2 の用量を、前記経皮薬剤送達装置から前記患者の前記皮膚に供給するステップと、

前記経皮オピオイド送達プロファイルに基づいて、前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第 3 の用量を、前記経皮薬剤送達装置から前記患者の前記皮膚に供給するステップと、

を含む方法。

【請求項 4 4】

前記薬剤送達プロトコルは複数回投与分のオピオイドを含む、請求項 4 3 に記載の方法。

30

【請求項 4 5】

前記薬剤送達プロトコルは、漸近的用量漸減プロファイルを有する治療レジメンを含む、請求項 4 3 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記漸近的用量漸減プロファイルに含まれる各オピオイドアゴニスト用量は、直前の 2 回分のオピオイドアゴニスト用量から定義されるオピオイド用量の減少分より少ない量だけ、直前のオピオイド用量より減る、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記薬剤送達プロトコルは、最初のオピオイド用量を多くして、オピオイド用量を徐々に減らしていくことを含む、請求項 4 3 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 4 8】

前記第 1 の用量と前記第 2 の用量との差を前記第 1 の用量で割ったものに基づいて、前記第 2 の用量と前記第 1 の用量から第 1 の減少率が定義され、前記第 2 の用量と前記第 3 の用量との差を前記第 2 の用量で割ったものに基づいて、前記第 3 の用量と前記第 2 の用量から第 2 の減少率が定義され、前記第 1 の減少率は、前記第 2 の減少率以上である、請求項 4 3 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記第 1、第 2、又は第 3 の用量のいずれにおいても、前記皮膚に供給される前記オピオイドの量が前記患者には分からない、請求項 4 3 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 50】

請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の経皮薬剤送達装置を提供するステップを更に含む、請求項 43 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

前記経皮薬剤送達プロトコルの開始前に、前記経皮薬剤送達装置により、患者が本人であることを確認するステップを更に含む、請求項 43 ~ 50 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 52】

前記経皮薬剤送達装置のバイOMETリック識別モジュールにより患者のバイOMETリックパラメータを観測することにより、前記患者が本人であることを確認するステップを更に含む、請求項 51 に記載の方法。

10

【請求項 53】

前記患者が本人であることを確認する前記ステップは、前記経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECGセンサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識システムのうちの1つ以上から取得されたデータを分析するステップを含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記経皮薬剤送達プロトコルは、医療提供者によってプリプログラムされる、請求項 43 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 55】

前記経皮薬剤送達装置を約1日より長く装着するステップを更に含む、請求項 43 ~ 54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

前記経皮薬剤送達装置を約7日より長く装着するステップを更に含む、請求項 43 ~ 55 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

前記経皮薬剤送達装置を約14日より長く装着するステップを更に含む、請求項 43 ~ 56 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間より長い、請求項 43 ~ 57 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 59】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約4週間より長い、請求項 43 ~ 58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約8週間より長い、請求項 43 ~ 59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 61】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約12週間より長い、請求項 43 ~ 60 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 62】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間から約16週間である、請求項 43 ~ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約20週間より長い、請求項 43 ~ 62 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記オピオイドアゴニストは、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン、トラマドール、オキシモルフォン、アルフェンタニル、スフェンタニル、メタドン

50

、ブプレノルフィン、及びヒドロコドンのうちの１つ以上を含む、請求項４３～６３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６５】

前記経皮オピオイド送達プロトコルは、スムーズな漸減プロファイルを有する用量漸減プロファイルを含む、請求項４３～６４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６６】

患者の生物学的パラメータを調べて、前記患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状を特定するステップを更に含む、請求項４３～６５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６７】

前記患者においてオピオイド毒性に関連付けられる前記症状が検出された時点で、医療提供者又は救急医療専門家にアラート又は通知を無線送信するステップを更に含む、請求項６６に記載の方法。

10

【請求項６８】

前記患者の生物学的パラメータは、前記経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、心拍数センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、及び網膜スキャナのうちの１つ以上から取得される、請求項６６～６７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項６９】

前記患者における、オピオイド毒性に関連付けられる前記症状は、呼吸パターンの変化、心拍数の変化、又はこれらの組み合わせを含む、請求項６６～６８のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項７０】

オピオイド毒性に関連付けられる前記症状が検出された前記患者に前記オピオイドアンタゴニストを供給するステップを更に含む、請求項６６～６９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７１】

前記オピオイドアンタゴニストは、改変されたオピオイドアンタゴニストを含む、請求項４３～７０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７２】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含む、請求項７１に記載の方法。

30

【請求項７３】

前記オピオイドアンタゴニスト又は前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、又はサミドルファンを含む、請求項４３～７２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７４】

前記オピオイドの前記第１の用量は、前記改変されたオピオイドアンタゴニストとともに溶液中にある、請求項４３～７３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７５】

前記オピオイドの前記第１の用量は、前記患者の前記皮膚から経皮的に吸収され、前記オピオイドアンタゴニストは、前記患者の前記皮膚から吸収されない、請求項７４に記載の方法。

40

【請求項７６】

前記経皮薬剤送達装置は、前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを透過させる経皮膜を含み、前記オピオイドアンタゴニストは、前記経皮膜をほとんど透過できない、請求項７４に記載の方法。

【請求項７７】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグを含む、請求項４３～７６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項７８】

ナルトレキソン又はナロキシソンの前記プロドラッグは、ポリエチレングリコール、エス

50

テル、又はカーボネートとの抱合を含む、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマーを含むナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する、請求項 43 又は 78 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 80】

前記ポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸 - グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの 1 つ以上を含む、請求項 79 に記載の方法。

10

【請求項 81】

前記オピオイドアンタゴニストは、マイクロ粒子及び / 又はナノ粒子の形態のポリマー錯体又は包接錯体としてカプセル化される、請求項 43 ~ 80 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 82】

前記オピオイドアンタゴニストは、油、水、界面活性剤、及び / 又は補助界面活性剤の等方性混合物中にある、請求項 43 ~ 81 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 83】

前記オピオイドアンタゴニストは親油性相中に分散している、請求項 82 に記載の方法。

20

【請求項 84】

前記第 1 の用量は、第 1 の経皮薬剤送達装置から供給され、前記第 2 の用量は、第 2 の経皮薬剤送達装置から供給され、前記第 3 の用量は、第 3 の経皮薬剤送達装置から供給される、請求項 43 ~ 83 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 85】

前記経皮薬剤送達装置は更に、前記オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストと前記オピオイドアンタゴニストとを含むオピオイド源と、患者の皮膚に接触することと、前記患者の前記皮膚に前記オピオイドアゴニストを供給することと、を行うように構成された経皮薬剤送達膜と、前記オピオイド源と前記経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、前記経皮薬剤送達装置を前記患者の前記皮膚に固定するように適合された患者係合面と、前記オピオイド源から前記経皮薬剤送達膜までの前記オピオイドの送達を制御するように構成されたプロセス制御装置と、を含む、請求項 43 ~ 84 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 86】

前記オピオイド源はリザーバを含み、前記流体連通経路はボーラスリザーバを更に含み、前記ボーラスリザーバは、前記オピオイド源の一部分を前記リザーバから受けることと、前記オピオイド源の前記一部分を前記ボーラスリザーバから前記経皮薬剤送達膜まで移動させることと、を行うように適合されている、請求項 85 に記載の方法。

【請求項 87】

前記経皮薬剤送達装置はピストンを含み、前記ピストンは、異なる複数の所定の分量の前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを前記オピオイド源から前記経皮薬剤送達膜まで送達するように前記プロセス制御装置によって制御されるように適合されている、請求項 85 に記載の方法。

40

【請求項 88】

前記経皮薬剤送達装置は、請求項 1 ~ 42 に記載の装置のいずれかである、請求項 43 ~ 87 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 89】

オピオイドを患者に送達する方法であって、

オピオイド源に配置されている、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む医薬品有効成分を、前記オピオイド源から、経皮薬剤送達装置の経皮膜まで移動させるステッ

50

ブと、

前記オピオイド源に配置されている改変されたオピオイドアンタゴニストを、前記オピオイド源から前記経皮膜まで移動させるステップと、

前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む前記医薬品有効成分の第 1 の部分を、前記経皮膜を通過させるステップと、

を含む方法。

【請求項 9 0】

前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む前記医薬品有効成分の前記第 1 の部分を、前記経皮膜を通過させるステップは、第 1 の流束速度で行われる、請求項 8 9 に記載の方法。

10

【請求項 9 1】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、第 2 の流束速度で前記経皮膜を通過する、請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記第 2 の流束速度はほぼゼロである、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記第 1 の流束速度に対する前記第 2 の流束速度の比は、約 1 : 1 0 未満である、請求項 9 1 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記第 1 の流束速度に対する前記第 2 の流束速度の比は、約 1 : 2 5 未満である、請求項 9 1 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9 5】

前記第 1 の流束速度に対する前記第 2 の流束速度の比は、約 1 : 5 0 未満である、請求項 9 1 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記第 1 の流束速度に対する前記第 2 の流束速度の比は、約 1 : 1 0 0 未満である、請求項 9 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第 2 の部分を、前記経皮薬剤送達装置を装着している患者の皮膚を第 1 の吸収速度で通過させるステップを更に含む、請求項 8 9 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9 8】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストの一部を、前記経皮薬剤送達装置を装着している前記患者の前記皮膚を第 2 の吸収速度で通過させるステップを更に含む、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記第 2 の吸収速度はほぼゼロである、請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記第 1 の吸収速度に対する前記第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 1 0 未満である、請求項 9 8 ~ 9 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 1 0 1】

前記第 1 の吸収速度に対する前記第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 2 5 未満である、請求項 9 8 ~ 1 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記第 1 の吸収速度に対する前記第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 5 0 未満である、請求項 9 8 ~ 1 0 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記第 1 の吸収速度に対する前記第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 1 0 0 未満である、請求項 9 8 ~ 1 0 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

50

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含む、請求項 89～103 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストとともに溶液中にある、請求項 89～104 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 106】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、前記経皮薬剤送達装置内ではインビトロで不活性状態であるが、前記患者の体循環にあってはインビボで活性状態に変わるように構成されている、請求項 89～105 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 107】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグを含む、請求項 89～106 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 108】

ナルトレキソン又はナロキシソンの前記プロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含む、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

前記改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマー又はコポリマーのナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 110】

前記ポリマー又はコポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの 1 つ以上を含む、請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

認証パラメータを受け取るように構成された識別モジュールを更に含む、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 112】

前記識別モジュールは、前記認証パラメータを受け取るように適合されている、請求項 111 に記載の装置。

【請求項 113】

前記プロセス制御装置は、前記オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストの送達前に前記認証パラメータを確認するように適合されている、請求項 111～112 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 114】

前記認証パラメータは、前記経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードである、請求項 111～113 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 115】

前記認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである、請求項 111～114 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 116】

前記オピオイドアゴニストは、親水性相中に分散している疎水性液体粒子を含み、前記親水性相は更に、親水性形態で溶解している前記オピオイドアンタゴニストを含む、請求項 1～42 及び 111～115 のいずれか一項に記載の装置。

【請求項 117】

前記患者が本人であることを確認する前記ステップは、認証パラメータを受け取るステップを含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 118】

前記認証パラメータは、患者固有の認証パラメータである、請求項 117 に記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 1 1 9】

前記患者固有の認証パラメータを生成するステップを更に含む、請求項 1 1 8 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

前記患者固有の認証パラメータを前記患者に提供するステップを更に含む、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記患者固有の認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである、請求項 1 1 7 ~ 1 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 1 2 2】

前記認証パラメータは、前記経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードである、請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記認証パラメータは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである、請求項 1 2 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

患者用のオピオイド治療レジメンを受け取るステップと、
前記患者用の患者固有コードを生成するステップと、
前記患者固有コードを受け取るステップと、
前記オピオイド治療レジメンに基づいて、経皮薬剤送達装置による経皮オピオイド送達
プロトコルを開始するステップと、
を含む方法。

20

【請求項 1 2 5】

前記経皮薬剤送達装置から前記患者固有コードを受け取るステップを更に含む、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

リモートコンピュータネットワーク又はスマートフォンアプリケーションからの無線データ転送により前記患者固有コードを受け取るステップを更に含む、請求項 1 2 4 に記載の方法。

30

【請求項 1 2 7】

前記経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられたコードを受け取るステップを更に含む、請求項 1 2 4 ~ 1 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられた前記コードは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジの梱包に関連付けられたコードを受け取るステップを更に含む、請求項 1 2 4 ~ 1 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記使い捨て薬剤カートリッジの前記梱包に関連付けられた前記コードは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである、請求項 1 2 9 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 1】

前記経皮薬剤送達装置のバイOMETRIK 識別モジュールにより患者のバイOMETRIK パラメータを観測することにより、前記患者が本人であることを確認するステップを更に含む、請求項 1 2 4 ~ 1 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記患者が本人であることを確認する前記ステップは、前記経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECG センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識

50

システムのうちの 1 つ以上から取得されたデータを分析するステップを含む、請求項 1 3 1 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記経皮薬剤送達プロトコルは、医療提供者によってプリプログラムされる、請求項 1 2 4 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記経皮オピオイド送達プロトコル及び / 又は前記オピオイド治療レジメンに対する患者コンプライアンスに関連付けられた 1 つ以上のパラメータを分析するステップを更に含む、請求項 1 2 4 ~ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記経皮オピオイド送達プロトコル及び / 又は前記オピオイド治療レジメンに対する前記患者コンプライアンスに関連付けられた前記 1 つ以上のパラメータに基づいてコンプライアンスデータを生成するステップを更に含む、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記コンプライアンスデータを前記医療提供者に提供するステップを更に含む、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記コンプライアンスデータを提供する前記ステップは、電子メッセージ、電子通知を送信するステップ、又は前記コンプライアンスデータを含むグラフィカルユーザインタフェースを提供するステップを含む、請求項 1 3 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記コンプライアンスデータを提供する前記ステップは、前記コンプライアンスデータを前記患者の電子医療記録に組み込むステップを含む、請求項 1 3 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記経皮薬剤送達装置は、請求項 1 ~ 4 2 及び 1 1 1 ~ 1 1 4 に記載の装置のいずれかである、請求項 1 2 4 ~ 1 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記経皮薬剤送達プロトコルは、請求項 4 3 ~ 1 1 0 に記載の方法のいずれかを含む、請求項 1 2 4 ~ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によってその全開示内容が本明細書に組み込まれている、2016年9月28日に提出された米国特許仮出願第62/401,043号の利益を主張するものである。

文献の引用

【0 0 0 2】

本明細書中において言及される全ての刊行物及び特許出願は、それぞれ個々の刊行物又は特許出願が参照により具体的に且つ個別に示されて組み込まれる場合と同程度に、参照により全内容が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 3】

本出願は、全般的には、オピオイドアゴニストを使用者に提供するように適合された経皮薬剤送達装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

現時点では、オピオイド依存症又はオピオイド中毒又は慢性疼痛の治療用としてFDA又は他の規制機関から認可されているウェアラブル装置は存在しない。オピオイド依存症又は慢性疼痛の治療の典型的な最先端は、経口錠剤の形式での処方薬の投与である。これらは、担当医が書いた処方箋に従って患者に定量供給される。現時点では、これらの処方

10

20

30

40

50

薬が患者に定量供給された後に転用されることを防ぐ為の措置には限りがある。更に、薬剤が患者に定量供給された後は、患者が指示された用量を超える錠剤を服用しないことを保証する手立てがない。

【 0 0 0 5 】

更に、これらの処方薬の幾つかの形式は悪用されやすく、患者又は不正な使用者が投薬形態から医薬品有効成分（ＡＰＩ）を抽出し、これを別の様式（例えば、注射、鼻から吸引など）で服用することにより悪用する。ＡＰＩを摂取する未認可の代替手段は、結果として、薬剤の強い多幸性作用が使用者に働く可能性があり、患者／使用者にとって致命傷になるおそれがある。

【 0 0 0 6 】

患者をオピオイドから徐々に離脱させる為の理想的な投与プロファイルでは、典型的には、用量の漸近的低減が行われ、これは、初期段階では用量を急激に減らし、その後、長期にわたり用量をゆっくり減らしていく、というものであってよい。現時点で利用可能な経口錠剤では、漸減の為の投与レジメンはあまり理想的なものにはならない。これは、それらの経口錠剤のステップダウンの仕方が、服用される錠剤の数の低減、又は投与強度がより低い錠剤への切り替えであることから、典型的には、そのような漸近的低減にならない為である。又、オピオイドを錠剤形式で提供することは、錠剤が不正な使用者に転用されやすいこと、更に又、指示された用量を上回る過剰な錠剤を服用することによって悪用しやすいことから理想的ではない。更に、錠剤は、患者から薬剤が見えないようにしておくことには有効ではない。効果的な漸減の為には、薬剤が見えないことが、薬剤自体より重要ということはないとしても、薬剤自体と同じくらい重要なことである可能性がある。結果として、患者は、オピオイドから徐々に離脱する為の指示されたレジメンを遵守しない。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 7 】

オピオイドを送達するシステム及び方法であって、悪用の可能性を低減し、離脱症状を押さえ、オピオイドの転用を減らし、錠剤の使用に取って代わることが可能な、改良されたシステム及び方法が必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 8 】

本発明は、オピオイド治療を使用者に提供する為の経皮薬剤送達装置のシステム及び方法に関する。本装置は、１つ以上の悪用抑止形態を特徴として備えることが可能である。

【 0 0 0 9 】

本明細書では、経皮薬剤送達装置を提供する。幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達装置は、オピオイド源に配置されている、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分と、オピオイド源に配置されたオピオイドアンタゴニストと、患者の皮膚に接触することと、患者の皮膚にオピオイドアゴニストを供給することと、を行うように構成された経皮薬剤送達膜と、オピオイド源と経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、経皮薬剤送達装置を患者の皮膚に固定するように適合された患者係合面と、オピオイド源から経皮薬剤送達膜までのオピオイドの送達を制御するように構成されたプロセス制御装置と、を含んでよい。

【 0 0 1 0 】

一態様では、経皮薬剤送達装置は、患者のバイオメトリックパラメータを調べるように構成されたバイオメトリック識別モジュールを更に含んでよい。バイオメトリック識別モジュールは、パルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ＥＣＧセンサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識システムのうちの１つ以上を含んでよい。幾つかの実施形態では、プロセス制御装置は、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストの送達前に患者バイオメトリックパラメータを検査するように適合されている。幾つかの実施形態では、

10

20

30

40

50

プロセス制御装置は、患者の生物学的パラメータを分析して、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状を特定するように適合されている。プロセス制御装置は更に、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された時点で、アラート又は通知を無線送信するように構成されている。

【0011】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、又はサミドルファンを含んでよい。

【0012】

幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、オピオイド源とは別個の容器に入っており、この容器は、不正変更の力がかかると壊れて、オピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストとを混合させるように適合されている。

10

【0013】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアンタゴニストは、改変されたオピオイドアンタゴニストを含んでよい。幾つかの態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含む。幾つかの実施形態では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアゴニストとともに溶液中にある。幾つかの実施形態では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、経皮薬剤送達装置内ではインビトロで不活性状態であるが、患者の体循環にあってはインビボで活性状態に変わるように構成されている。

【0014】

幾つかの実施形態では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシンのプロドラッグを含む。一態様では、ナルトレキソン又はナロキシンのプロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含む。更に別の態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマー又はコポリマーのナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する。ポリマー又はコポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの1つ以上を含んでよい。

20

30

【0015】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアンタゴニストは、マイクロ粒子及び/又はナノ粒子の形態のポリマー錯体又は包接錯体としてカプセル化されてよい。

【0016】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアンタゴニストは、油、水、界面活性剤、及び/又は補助界面活性剤の等方性混合物中であってよい。一態様では、オピオイドアンタゴニストは親油性相中に分散してよい。

【0017】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、プロセス制御装置は更に、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された時点で、オピオイドアンタゴニストを患者に供給するように構成されている。

40

【0018】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイド源は複数回投与分を含む。

【0019】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、プロセッサは更に、薬剤送達レジメンに従って患者にオピオイドアゴニストを供給するように構成されている。一態様では、薬剤送達レジメンは、患者固有であり、医療提供者によって経皮薬剤送達装置にプリプログラムされる。別の態様では、薬剤送達レジメンは、複数回投与分のオピオイドを含む。更に別の態様では、薬剤送達レジメンは、漸近的な毎日の薬剤投与又は薬剤漸減のレジメン

50

を含む。漸近的な毎日の薬剤投与又は薬剤漸減のレジメンに含まれてよい各オピオイドアゴニスト用量は、直前の2回分のオピオイドアゴニスト用量から定義されるオピオイド用量の減少分より少ない量だけ、直前のオピオイドアゴニスト用量より減る。別の態様では、薬剤送達レジメンは、最初のオピオイド用量を多くして、その後、オピオイド用量を徐々に減らしていくことを含んでよい。更に別の態様では、薬剤送達レジメンは、スムーズな漸減プロファイル又はスムーズな用量滴定プロファイルを有する。

【0020】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、患者係合面は、約1日より長く装着されるように適合されてよい。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、患者係合面は、約7日より長く装着されるように適合されてよい。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、患者係合面は、約14日より長く装着されるように適合されてよい。

10

【0021】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は、経皮薬剤送達装置と無線ネットワークとの間で無線データの送受信を行うように適合された無線データ通信モジュールを含んでよい。幾つかの実施形態では、無線通信モジュールは、患者コンプライアンス、不正変更の検出、送達された用量、装着された日数、及びバイオメトリックセンサからのデータのうちの1つ以上に対応するデータを送信するように適合されている。

【0022】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストは、生体適合性の溶剤とともに溶液として提供される。

20

【0023】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、本装置は、第2の部分と係合して経皮薬剤送達装置を形成するように適合された第1の部分を含み、第1の部分は装置ハウジング及びプロセッサを含み、第2の部分は患者係合面及びオピオイド源を含む。

【0024】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストは、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン、トラマドール、オキシモルフォン、アルフェンタニル、スフェンタニル、メタドン、ブプレノルフィン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上を含む。

30

【0025】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は更に、嫌悪剤を含んでよい。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は更に、経皮薬剤送達装置に不正変更の力がかかるとオピオイドアゴニストに接触するように適合された活性炭を含んでよい。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は更に、酸化剤及び/又は代謝剤を含んでよい。

【0026】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイド源はリザーバを含み、流体連通路はポーラスリザーバを更に含み、ポーラスリザーバは、オピオイド源の一部分をリザーバから受けることと、オピオイド源のこの一部分をポーラスリザーバから経皮薬剤送達膜まで移動させることと、を行うように適合されている。

40

【0027】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置はピストンを含み、ピストンは、異なる複数の所定の分量のオピオイドアゴニスト又は部分アゴニストをオピオイド源から経皮薬剤送達膜まで送達するようにプロセス制御装置によって制御されるように適合されている。

【0028】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイド源、経皮薬剤送達膜、流体連通路、及び患者係合面は使い捨て部分内に配置されており、プロセス制御装置は再利用可能部分に配置されており、再利用可能部分と使い捨て部分は、取り外し可能に係合さ

50

れるように適合されている。

【0029】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は更に、認証パラメータを受け取るように構成された識別モジュールを含んでよい。一態様では、識別モジュールは、認証パラメータを受け取るように適合されてよい。別の態様では、プロセス制御装置は、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストの送達前に認証パラメータを確認するように適合されてよい。場合によっては、認証パラメータは、経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードである。更に別の態様では、認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードである。

【0030】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアゴニストは、親水性相中に分散している疎水性液体粒子を含んでよく、親水性相は更に、親水性形態で溶解しているオピオイドアゴニストを含んでよい。

【0031】

更に、オピオイドアゴニストを患者に送達する方法を提供する。幾つかの実施形態では、本方法は、経皮オピオイド送達プロトコルを開始するステップと、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第1の用量を、経皮薬剤送達装置から患者の皮膚に供給するステップであって、経皮薬剤送達装置はオピオイドアゴニストを含む、上記供給するステップと、経皮オピオイド送達プロファイルに基づいて、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第2の用量を、経皮薬剤送達装置から患者の皮膚に供給するステップと、経皮オピオイド送達プロファイルに基づいて、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第3の用量を、経皮薬剤送達装置から患者の皮膚に供給するステップと、を含んでよい。薬剤送達プロトコルは、複数回投与分のオピオイドを含んでよい。薬剤送達プロトコルは、漸近的用量漸減プロファイルを有する治療レジメンを含んでよい。幾つかの態様では、漸近的用量漸減プロファイルに含まれてよい各オピオイドアゴニスト用量は、直前の2回分のオピオイドアゴニスト用量から定義されるオピオイド用量の減少分より少ない量だけ、直前のオピオイド用量より減る。更に別の態様では、薬剤送達プロトコルは、最初のオピオイド用量を多くして、オピオイド用量を徐々に減らしていくことを含む。

【0032】

幾つかの実施形態では、第1の用量と第2の用量との差を第1の用量で割ったものに基づいて、第2の用量と第1の用量から第1の減少率が定義され、第2の用量と第3の用量との差を第2の用量で割ったものに基づいて、第3の用量と第2の用量から第2の減少率が定義され、第1の減少率は、第2の減少率以上である。

【0033】

幾つかの実施形態では、第1、第2、又は第3の用量のいずれにおいても、皮膚に供給されるオピオイドの量が患者には分からない。

【0034】

本方法は、本明細書に記載の経皮薬剤送達装置のいずれかを提供するステップを含んでよい。

【0035】

幾つかの実施形態では、本方法は更に、経皮薬剤送達プロトコルの開始前に、経皮薬剤送達装置により、患者が本人であることを確認するステップを含んでよい。

【0036】

一態様では、患者が本人であることを確認するステップは、経皮薬剤送達装置のバイオメトリック識別モジュールにより患者のバイオメトリックパラメータを観測することによって行われる。

【0037】

別の態様では、患者が本人であることを確認するステップは、経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECGセンサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認

10

20

30

40

50

識システムのうちの1つ以上から取得されたデータを分析するステップを含む。更に別の態様では、患者が本人であることを確認するステップは、認証パラメータを受け取るステップを含む。認証パラメータは、患者固有の認証パラメータであってよい。本方法は更に、患者固有の認証パラメータを生成するステップを含んでよい。本方法は更に、患者固有の認証パラメータを患者に提供するステップを含んでよい。患者固有の認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。認証パラメータは、経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードであってよい。認証パラメータは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。

【0038】

幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達プロトコルは、医療提供者によってプリプログラムされる。

10

【0039】

一態様では、本方法は、経皮薬剤送達装置を約1日より長く装着するステップを含む。別の態様では、本方法は、経皮薬剤送達装置を約7日より長く装着するステップを含む。更に別の態様では、本方法は、経皮薬剤送達装置を約14日より長く装着するステップを含む。

【0040】

幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間より長い。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約4週間より長い。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約8週間より長い。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約12週間より長い。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間から約16週間である。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約20週間より長い。

20

【0041】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、オピオイドアゴニストは、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロモルフォン、トラマドール、オキシモルフォン、アルフェentanil、スフェentanil、メタドン、ブプレノルフィン、及びヒドロコドンのうちの1つ以上を含む。

【0042】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮オピオイド送達プロトコルは、スムーズな漸減プロファイルを有する用量漸減プロファイルを含む。

30

【0043】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、本方法は更に、患者の生物学的パラメータを調べて、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状を特定するステップを含んでよい。一態様では、本方法は、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された時点で、医療提供者又は救急医療専門家にアラート又は通知を無線送信するステップを含んでよい。患者の生物学的パラメータは、経皮薬剤送達装置のバルスオキシメータ、心拍数センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、及び網膜スキャナのうちの1つ以上から取得されてよい。患者における、オピオイド毒性に関連付けられる症状は、呼吸パターンの変化、心拍数の変化、又はこれらの組み合わせを含んでよい。本方法は更に、オピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された患者にオピオイドアンタゴニストを供給するステップを含んでよい。

40

【0044】

本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、本方法は、改変されたオピオイドアンタゴニストの使用を含んでよい。改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含んでよい。オピオイドアンタゴニスト又は改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、又はサミドルファンを含んでよい。一態様では、オピオイドの第1の用量は、改変されたオピオイドアンタゴニストとともに溶液中にある。場合によっては、オピオイドの第1の用量は

50

、患者の皮膚から経皮的に吸収され、オピオイドアンタゴニストは、患者の皮膚から吸収されない。本明細書に記載の実施形態のいずれにおいても、経皮薬剤送達装置は、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを透過させる経皮膜を含み、オピオイドアンタゴニストは、この経皮膜をほとんど透過できない。一態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグを含んでよい。ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含んでよい。更に別の態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマーを含むナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する。ポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸 - グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの1つ以上を含んでよい。更に別の態様では、オピオイドアンタゴニストは、マイクロ粒子及び/又はナノ粒子の形態のポリマー錯体又は包接錯体としてカプセル化されてよい。場合によっては、オピオイドアンタゴニストは、油、水、界面活性剤、及び/又は補助界面活性剤の等方性混合物中にある。別の態様では、オピオイドアンタゴニストは親油性相中に分散している。

10

【0045】

本方法の幾つかの実施形態では、第1の用量は、第1の経皮薬剤送達装置から供給され、第2の用量は、第2の経皮薬剤送達装置から供給され、第3の用量は、第3の経皮薬剤送達装置から供給される。

20

【0046】

本方法の幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達装置は更に、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストとを含むオピオイド源と、患者の皮膚に接触することと、患者の皮膚にオピオイドアゴニストを供給することと、を行うように構成された経皮薬剤送達膜と、オピオイド源と経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、経皮薬剤送達装置を患者の皮膚に固定するように適合された患者係合面と、オピオイド源から経皮薬剤送達膜までのオピオイドの送達を制御するように構成されたプロセス制御装置と、を含む。オピオイド源はリザーバを含んでよく、流体連通経路はボーラスリザーバを更に含み、ボーラスリザーバは、オピオイド源の一部分をリザーバから受けることと、オピオイド源のこの一部分をボーラスリザーバから経皮薬剤送達膜まで移動させることと、を行うように適合されている。経皮薬剤送達装置はピストンを含んでよく、ピストンは、異なる複数の所定の分量のオピオイドアゴニスト又は部分アゴニストをオピオイド源から経皮薬剤送達膜まで送達するようにプロセス制御装置によって制御されるように適合されている。

30

【0047】

一態様では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の経皮薬剤送達装置のいずれかを含んでよい。

【0048】

オピオイドを患者に送達する方法を提供する。本方法は、オピオイド源に配置されている、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む医薬品有効成分を、オピオイド源から、経皮薬剤送達装置の経皮膜まで移動させるステップと、オピオイド源に配置されている改変されたオピオイドアンタゴニストを、オピオイド源から経皮膜まで移動させるステップと、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む医薬品有効成分の第1の部分を、経皮膜を通過させるステップと、を含んでよい。

40

【0049】

オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストを含む医薬品有効成分の第1の部分を、経皮膜を通過させるステップは、第1の流束速度で行われてよい。一態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、第2の流束速度で経皮膜を通過する。場合によっては、第2の流束速度はほぼゼロである。幾つかの実施形態では、第1の流束速度に対する第2の流

50

束速度の比は、約 1 : 10 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の流束速度に対する第 2 の流束速度の比は、約 1 : 25 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の流束速度に対する第 2 の流束速度の比は、約 1 : 50 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の流束速度に対する第 2 の流束速度の比は、約 1 : 100 未満である。

【0050】

本方法は更に、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの第 2 の部分を、経皮薬剤送達装置を装着している患者の皮膚を第 1 の吸収速度で通過させるステップを含んでよい。一態様では、本方法は更に、改変されたオピオイドアンタゴニストの一部を、経皮薬剤送達装置を装着している患者の皮膚を第 2 の吸収速度で通過させるステップを含む。場合によっては、第 2 の吸収速度はほぼゼロである。幾つかの実施形態では、第 1 の吸収速度に対する第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 10 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の吸収速度に対する第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 25 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の吸収速度に対する第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 50 未満である。幾つかの実施形態では、第 1 の吸収速度に対する第 2 の吸収速度の比は、約 1 : 100 未満である。

【0051】

本明細書に記載の方法のいずれにおいても、改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含んでよい。一態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストとともに溶液中にある。別の態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、経皮薬剤送達装置内ではインビトロで不活性状態であるが、患者の体循環にあってはインビボで活性状態に変わるように構成されている。更に別の態様では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキソンのプロドラッグを含む。ナルトレキソン又はナロキソンのプロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含んでよい。幾つかの実施形態では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ポリマー又はコポリマーのナノ粒子中又はマイクロ粒子中に存在する。ポリマー又はコポリマーは、シクロデキストリン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、及びゼラチンのうちの 1 つ以上を含んでよい。

【0052】

幾つかの実施形態では、方法を提供する。本方法は、患者用のオピオイド治療レジメンを受け取るステップと、患者用の患者固有コードを生成するステップと、患者固有コードを受け取るステップと、オピオイド治療レジメンに基づいて、経皮薬剤送達装置による経皮オピオイド送達プロトコルを開始するステップと、を含んでよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置から患者固有コードを受け取るステップを含んでよい。本方法は更に、リモートコンピュータネットワーク又はスマートフォンアプリケーションからの無線データ転送により患者固有コードを受け取るステップを含んでよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられたコードを受け取るステップを含んでよい。使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられたコードは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジの梱包に関連付けられたコードを受け取るステップを含んでよい。使い捨て薬剤カートリッジの梱包に関連付けられたコードは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置のバイオメトリック識別モジュールにより患者のバイオメトリックパラメータを観測することにより、患者が本人であることを確認するステップを含んでよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECGセンサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識システムのうちの 1 つ以上から取得されたデータを分析することによって、患者が本人であることを確認するステップを含んでよい。経皮薬剤送達プロトコルは、医療提供者によってプ

リプログラムされてよい。本方法は、本明細書に記載の経皮薬剤送達装置のいずれかを使用するステップを含んでよい。経皮薬剤送達プロトコルは、本明細書に記載の経皮薬剤送達プロトコルのいずれかを含んでよい。

【0053】

本方法は更に、経皮オピオイド送達プロトコル及び／又はオピオイド治療レジメンに対する患者コンプライアンスに関連付けられた1つ以上のパラメータを分析するステップを含んでよい。本方法は更に、経皮オピオイド送達プロトコル及び／又はオピオイド治療レジメンに対する患者コンプライアンスに関連付けられた1つ以上のパラメータに基づいてコンプライアンスデータを生成するステップを含んでよい。本方法は更に、コンプライアンスデータを医療提供者に提供するステップを含んでよい。コンプライアンスデータを提
10
供するステップは、電子メッセージ、電子通知を送信するステップ、又はコンプライアンスデータを含むグラフィカルユーザインタフェースを提供するステップを含んでよい。コンプライアンスデータを提供するステップは、コンプライアンスデータを患者の電子医療記録に組み込むステップを含んでよい。

【0054】

後述の特許請求の範囲において、本発明の新規な特徴を具体的に説明する。本発明の原理が利用される例示的实施形態を説明する後述の詳細説明と、以下の添付図面とを参照することにより、本発明の特徴及び利点がよりよく理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1A】オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示す図である。

【図1B】オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態の概略図である。

【図2A】乃至

【図2B】アンタゴニストを含有するオピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示す図である。

【図3】幾つかの実施形態による、経皮薬剤送達装置の装着者に関連付けられるバイオメトリックデータを分析する為のセンサを有する経皮薬剤送達装置を示す図である。

【図4A】幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置を示す図である。

【図4B】幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置の一部分の概略例を示す図である。

【図5A】幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置を示す図である。

【図5B】幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置の一部分の概略例を示す図である。

【図6A】乃至

【図6B】本明細書に記載の方法及びシステムとともに使用可能な漸近的用量漸減プロファイルの一例を示す図である。

【図7】幾つかの実施形態による、様々な用量のオピオイドアゴニストを送達する経皮薬剤送達装置を示す図である。

【図8】バイオメトリックセンサを有する、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示す図である。

【図9】バイオメトリックセンサを有する、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示し、併せて、バイオメトリック確認の概略例を示す図である。

【図10】センシング技術が組み込まれた、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示す図である。

【図11】オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態を示す図である。

【図12】幾つかの実施形態による、患者コンプライアンスに関連する情報を表示するディスプレイを示す図である。

【図13A】乃至

【図13C】本明細書に記載の経皮薬剤送達システムにおいて使用可能な、様々な抱合を有するナルトレキソン（幾つかの場所では「NTX」と略記されている）及びナロキソン（幾つかの場所では「NLX」と略記されている）の化学式を示す図である。

【図14】本明細書に記載の経皮薬剤送達システムにおいて使用可能な、ポリエチレング

10

20

30

40

50

リコール（PEG）と抱合されたナルトレキソン及びナロキシソンの化学式を示す図である。

【図15】ナルトレキソン及びPEGと抱合されたナルトレキシソンの、死体の皮膚を通過する平均累積送達量を示すグラフである。

【図16】幾つかの実施形態による、純ナルトレキソンと、ナノ粒子により送達されたナルトレキソンとの放出プロファイルと比較したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0056】

オピオイドの悪用及び過剰摂取は、公衆衛生上の非常に大きな問題である。急性疼痛の治療の為にオピオイドを処方される多くの患者が、中毒になったり、且つ／又は治療をやめたときに離脱症状に苦しんだりする可能性がある。更に、オピオイドが錠剤として提供された場合、患者は、処方された量を上回る過剰の錠剤を服用することが容易である。錠剤は又、不正な使用者に転用されやすい。本開示の1つの目標は、錠剤を不要にするオピオイド送達システムを提供することである。例えば、オピオイドは、経皮薬剤送達装置内で提供可能である。オピオイドは、患者の皮膚から受動的に吸収されることが可能である。

10

【0057】

錠剤、パッチ、その他の、自分で投与できる形式でのオピオイドの提供は、使用者が、指示された用量又は安全な用量を上回る過剰な薬剤を服用することを防ぐ為の安全措置がほとんど又は全く講じられていない。錠剤、パッチ、その他の形式でのオピオイドの提供は又、鼻からの吸引、注射、又は粘膜との接触によるオピオイドの適用外摂取を可能にする。鼻からの吸引、注射、又は粘膜との接触によるオピオイドの摂取は、使用者に多幸性作用が働く可能性があり、このことは、中毒になる可能性を高めるとともに、致命傷になる可能性もある。本開示のもう1つの目標は、適用外の方法での（例えば、静脈内摂取、鼻からの吸引、粘膜との接触などによる）オピオイド摂取の可能性を制限又は排除する形式でオピオイド薬剤を提供することである。

20

【0058】

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置は、転用管理機能及び悪用防止機能を含んでよい。例えば、バイオメトリックセンサを使用して、オピオイド薬剤の転用を制限することが可能である。幾つかの実施形態では、経皮送達装置は、この装置を装着している患者が、オピオイド治療を処方されている患者かどうかを確認する為に使用可能なバイオメトリックセンサを含んでよい。

30

【0059】

本明細書に記載の装置は更に、別の悪用抑止機能及び不正変更防止機能を利用してよい。例えば、本明細書に記載の経皮オピオイド薬剤送達装置は、悪用又は適用外摂取を制限する為に、オピオイドアンタゴニストが供給されてよい。オピオイドアンタゴニストは、経皮薬剤送達装置が使用者によって不正変更された場合に放出されるか、オピオイドに接触するように、経皮薬剤送達装置内に配列されてよい。オピオイドアゴニストとともにオピオイドアンタゴニストを含むことにより、悪用者内でオピオイドアゴニストの作用が制限され、悪用が抑止される。例えば、オピオイド製剤は、フェンタニルなどのオピオイドアゴニスト、又はブプレノルフィンなどの部分アゴニストを、皮膚を通り抜けることを可能にするフリーベース形態で含んでよい。具体的には、オピオイドアゴニストは、log

40

P値が1～5の疎水性／親油性であってよい（log Pは非イオン化種の親油性を表す）。親油性は、親油性環境に対する分子又は部分の親和性を表す。親油性は、一般に、二相系での分配（例えば、オクタノール／水分配係数（ピュア アンド アブライド ケミストリ（Pure & Appl. Chem.）、70巻、5号、1129～1143頁、1998年））によって測定される。オピオイドアゴニストのような経皮送達用の典型的な候補薬剤は、log P値が1～5である。悪用を抑止する製剤は、ナロキシソン又はナルトレキソンなどのオピオイドアンタゴニストの固体又は液体の調製物を、オピオイドアゴニストの物理化学特性に酷似した形態（例えば、ほぼ同等のlog P又は疎水

50

性)で含んでよい。薬剤カートリッジを不正変更すると、結果として、オピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストとが混合される。両方の医薬品有効成分(API)の物理化学特性がほぼ同等である為、カートリッジがつぶされて開くか、単純な家庭用溶剤に曝されるか、単純な手順で不正変更されると、オピオイドアゴニストの分離又は抽出が阻止されることになる。

【0060】

場合によっては、装置が正規使用されている間はオピオイドアンタゴニストが皮膚から吸収されることがないが、オピオイドアンタゴニストとオピオイドアゴニストが混合されると、不正な使用者がオピオイドアンタゴニストとオピオイドアゴニストとの混合物を悪用できなくなるように、オピオイドアンタゴニストが溶液中でオピオイドアゴニストと混合されてよい。そのような実施形態では、オピオイドアゴニスト(例えば、フェentanil)とオピオイドアンタゴニスト又は改変されたアンタゴニスト(例えば、ナルtreksin)は、混合物として製剤中に存在する。オピオイドアゴニストは、製剤が皮膚に曝露されたときに経皮経路で送達されることが可能な形態(例えば、フリーベース形態)で存在してよい。オピオイドアンタゴニストは、オピオイドアゴニストに比べて皮膚を容易に透過できない形態で存在してよく、例えば、製剤溶剤系においてオピオイドアゴニストと異なる物理化学特性が可能な、塩形態などの改変形態、又はエステルなどの、オピオイドアンタゴニストの類似体として存在してよい。改変された形態によれば、この共混合製剤を典型的な不正変更方法で抽出すると(例えば、一般的な家庭用溶剤で抽出すると)、抽出溶剤中でオピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストの両方の実質的な分配が行われて、オピオイドの悪用が妨げられるようになる。

【0061】

オピオイドは、一般に、慢性疼痛の治療に使用される。しかしながら、オピオイド誘導痛覚過敏(OIH)と呼ばれる現象によって、オピオイド錠剤が慢性疼痛の患者の治療にあまり適さない方法になる可能性がある(マリオン・リー(Marion Lee)等著、「オピオイド誘導痛覚過敏の包括的レビュー(A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia)」、2011年)。オピオイド誘導痛覚過敏は、オピオイドへの曝露によって引き起こされた侵害受容過敏の状態であると定義される。この状態は、疼痛治療の為にオピオイドを服用する患者が実際には特定の疼痛刺激に対してより敏感になりうるという逆説反応によって特徴付けられる。オピオイド誘導痛覚過敏により、オピオイドは、慢性疼痛の治療より急性疼痛の治療に向く可能性がある。更に、反直観的ではあるが、研究によれば、患者に対してオピオイドの用量を増やしていくと、実際には、同一/同等の刺激に対して患者が知覚する疼痛レベルが上がる可能性があることが分かった。疼痛治療の為にオピオイドを服用する患者の心理学的反応及び生理学的反応(例えば、離脱症状、オピオイド誘導痛覚過敏など)は、中毒になることにつながる可能性がある。これらの生理学的反応及び心理学的反応は、患者が、知覚される疼痛の増大の治療の為にオピオイドの用量を増やすと、逆に更なる疼痛の増大を知覚することになり、これがオピオイドの用量を更に増やすことにつながるという、自己強化サイクルにつながる可能性がある。この自己強化サイクルによって、オピオイドに対する患者の耐性が更に高まって、潜在的に致命的な過剰摂取につながる可能性がある。逆に、オピオイドの用量を減らすことは、患者の強い離脱症状につながる可能性があり、オピオイドの摂取を減らすかやめることが困難になる。

【0062】

自己強化サイクルによって用量が増えること、並びに用量を減らすことに伴う離脱症状によって、患者は、錠剤の数を減らしたり、錠剤の有効成分を減らしたりすることで用量をステップダウンすることが困難になる。更に、使用者が錠剤の用量を知っていて、追加の錠剤に手を伸ばすことが可能であると、治療をやめる為にオピオイドの用量をステップダウンすることが困難になる可能性がある。オピオイドの用量がステップダウンされたことを使用者が知った場合、使用者は、疼痛の増大を知覚するか、オピオイドの増量を必要とを感じる可能性がある。こうした要因は全て、オピオイド用量の効果的なステップダウン

を困難にするが、それは、オピオイドの用量が錠剤又はパッチで提供される離散的なものであることによる。

【0063】

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置を使用すれば、精密に調整された用量パターンのオピオイドアゴニストを患者の皮膚に送達することが可能である。薬剤送達のプロトコル又はレジメンによって、患者に対するオピオイド用量を漸減することが可能である。もう1つの利点は、1回分又は1日分の投与で送達されるオピオイドの具体的な用量を患者が知ることができない為に、患者から漸減プロトコルを見えないようにしておくことである。錠剤又はパッチが使用される場合、使用者は、1回分の錠剤又はパッチで送達される具体的な用量が分かる。患者は、過剰な錠剤又はパッチを投与することによって、用量の所望の漸減を妨げる可能性がある。オピオイドの用量が患者に分からないようにすれば、薬剤送達レジメンにおけるオピオイド用量の漸減が格段に容易になり、より効果的になる。例えば、投与を見えなくすることにより、オピオイド誘導痛覚過敏の発生の可能性を減らすことが可能であり、オピオイドの使用に伴う他の任意の心理学的要因を減らすことが可能である。スムーズな漸減投与プロファイルにより、離脱症状及び他の生理学的反応が患者に発生する可能性を減らすことが可能である。投与を見えなくすること、並びにスムーズな漸減プロファイルにより、オピオイド使用及びオピオイド中毒に関連付けられる生理学的要因及び心理学的要因の両方を最小限に抑えることが可能である。疼痛治療におけるプラシーボ効果を支持する数多くのエビデンスが文献にある（ズビータ， J．等（Zubieta, J. et al.）著、ジャーナル オブ ニューロサイエンス（Journal of Neuroscience）、2005年8月24日、25（34）、7754～7762頁）。

10

20

【0064】

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置は、様々な用途に使用可能である。幾つかの実施形態では、本装置は、オピオイド中毒患者の治療を、患者に発生する離脱症状を減らすか最小限に抑えることが可能な漸減投与パターンを提供することによって行うことに使用可能である。別の用途例として、負傷、手術、又は他の痛みを伴う事象の後に本装置を患者に提供して、そのような事象に伴う急性又は慢性の疼痛の治療を慎重に行うというものがある。患者は、本装置を使用することにより、複数週にわたる急性又は慢性の疼痛の治療において、オピオイドの用量を知ることなく、急性又は慢性の疼痛を治療することが可能である。更に別の例では、本明細書に記載の装置は、ホスピスケアを受ける患者によって使用されてよく、過剰投与の可能性を最小限に抑え、転用の可能性を減らしながら、厳密な用量のオピオイドを提供する為に使用されてよい。

30

【0065】

経皮薬剤送達システムは、オピオイド源内に配置されたオピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分（API）と、患者の皮膚に接触し、患者の皮膚にオピオイドアゴニストを供給するように構成された経皮薬剤送達膜と、オピオイド源と経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、経皮薬剤送達装置を患者の皮膚に固定するように適合された患者係合面と、オピオイド源から経皮薬剤送達膜へのオピオイドアゴニストの送達を制御するように構成されたプロセス制御装置と、を含んでよい。

40

【0066】

図1Aは、オピオイドアゴニストを送達する為の経皮薬剤送達装置の一実施形態50を示す。経皮薬剤送達装置50は、患者の皮膚に粘着する粘着部分52を含む。経皮薬剤送達装置50は、オピオイド源を取り囲んで支持するハウジング54と、オピオイド源と経皮薬剤送達膜との間の流体連通経路と、経皮薬剤送達膜とを含む。

【0067】

図1Bは、オピオイドを送達する為の経皮薬剤送達装置の一実施形態100の概略図である。経皮薬剤送達装置100は、オピオイドアゴニストを含有する製剤を保持するように適合されたりザーバとして示されているオピオイド源102を含む。オピオイド源102は、複数回投与分のオピオイドアゴニストを保持する1つ以上のリザーバ又は容器を含

50

んでよい。オピオイド源 102 は、複数回投与分のオピオイドアゴニストの各回分を、単一リザーバから供給してよく、或いは、オピオイド源 102 内の小分けされた容器から供給してよい。小分けされた各容器は、それぞれが 1 回の投与分のオピオイドアゴニストを保持するように適合されてよい。経皮薬剤送達装置 100 は、オピオイド源 102 と経皮薬剤送達膜 110 との間の導管となる流体連通路 104 を含む。オピオイド源 102 から流体連通路 104 を通って経皮膜 110 に至るオピオイドアゴニストの流れは、プロセッサ 106 によって制御されてよい。プロセッサ 106 は、オピオイド源 102 から流体連通路 104 を通って経皮膜 110 に至るオピオイドの流れを促進する信号を、制御装置、弁、マイクロポンプ、又は他の構造物に送信することが可能である。オピオイドアゴニストは、経皮膜 110 全体にわたって拡散して患者の皮膚と接触し、その後、皮膚から吸収されることが可能である。経皮薬剤送達装置 100 は更に、治療の継続時間にわたって経皮薬剤送達装置 100 を患者の皮膚に保持するように適合された粘着剤 112 を含む。

10

20

30

40

50

【0068】

図 2A 及び 2B は、オピオイドアゴニストを送達する為の経皮薬剤送達装置の一実施形態 120 の概略図である。経皮薬剤送達装置 120 は、オピオイドアゴニストを保持するように適合されたりザーバとして示されているオピオイド源 122 を含む。オピオイド源 122 は、複数回投与分のオピオイドアゴニストを保持する 1 つ以上のリザーバ又は容器を含んでよい。装置 120 は、オピオイドアゴニスト 123 をリザーバに含む。図 2A では、オピオイドアゴニスト 123 は、オピオイド源 122 に隣接するリザーバにある。一方、図 2B では、オピオイドアゴニストは、オピオイド源 122 を取り巻くリザーバにある。オピオイドアゴニスト 123 は、本装置が不正変更された場合にオピオイドアゴニストを放出して、オピオイドアゴニスト 123 がオピオイド源 122 と混ざり合うことでオピオイド源 122 の悪用の可能性が減るように適合される。オピオイド源 122 は、複数回投与分のオピオイドアゴニストの各回分を、単一リザーバから供給してよく、或いは、オピオイド源 122 内の小分けされた容器から供給してよい。小分けされた各容器は、それぞれが 1 回の投与分のオピオイドアゴニストを保持するように適合されてよい。経皮薬剤送達装置 120 は、オピオイド源 122 と経皮薬剤送達膜 130 との間の導管となる流体連通路 124 を含む。オピオイド源 122 から流体連通路 124 を通って経皮膜 130 に至るオピオイドアゴニストの流れは、プロセッサ 126 によって制御されてよい。プロセッサ 126 は、オピオイド源 122 から流体連通路 124 を通って経皮膜 130 に至るオピオイドアゴニストの流れを促進する信号を、制御装置、弁、マイクロポンプ、又は他の構造物に送信することが可能である。オピオイドアゴニストは、経皮膜 130 全体にわたって拡散して患者の皮膚と接触し、その後、皮膚から吸収されることが可能である。経皮薬剤送達装置 120 は更に、治療の継続時間にわたって経皮薬剤送達装置 120 を患者の皮膚に保持するように適合された粘着剤 132 を含む。

【0069】

図 3 は、オピオイドアゴニストを送達する為の経皮薬剤送達装置の一実施形態 140 の概略図である。経皮薬剤送達装置 140 は、オピオイドアゴニストを保持するように適合されたりザーバとして示されているオピオイド源 142 を含む。オピオイド源 142 は、複数回投与分のオピオイドアゴニストを保持する 1 つ以上のリザーバ又は容器を含んでよい。オピオイド源 142 は、複数回投与分のオピオイドアゴニストの各回分を、単一リザーバから供給してよく、或いは、オピオイド源 142 内の小分けされた容器から供給してよい。小分けされた各容器は、それぞれが 1 回の投与分のオピオイドアゴニストを保持するように適合されてよい。経皮薬剤送達装置 140 は、オピオイド源 142 と経皮薬剤送達膜 150 との間の導管となる流体連通路 144 を含む。オピオイド源 142 から流体連通路 144 を通って経皮膜 150 に至るオピオイドの流れは、プロセッサ 146 によって制御されてよい。プロセッサ 146 は、オピオイド源 142 から流体連通路 144 を通って経皮膜 150 に至るオピオイドアゴニストの流れを促進する信号を、制御装置、

弁、マイクロポンプ、又は他の構造物に送信することが可能である。オピオイドアゴニストは、経皮膜 150 全体にわたって拡散して患者の皮膚と接触し、その後、皮膚から吸収されることが可能である。経皮薬剤送達装置 140 は更に、治療の継続時間にわたって経皮薬剤送達装置 140 を患者の皮膚に保持するように適合された粘着剤 152 を含む。装置 140 は、プロセッサ 146 と、装置 140 の外にあるコンピュータネットワーク又はコンピュータ装置との間で、データの送受信を無線で行うように適合された無線通信モジュール 154 を含む。図示された装置 140 はセンサ 148 を含み、センサ 148 は、装置 140 を装着している人物がオピオイド治療を処方されている患者であることを確認する為に、患者に関連するバイオメトリック情報を検査することに使用されてよい。センサ 148 は更に、使用者の他の生物学的特性（例えば、心拍数、体温、呼吸パターンなど）を監視するように構成されてよい。幾つかの実施形態では、オピオイドアゴニスト及び溶剤は、経皮膜 150 と蒸気透過膜との間の空間に供給される。溶剤が蒸発して蒸気透過膜を通り抜けることにより、オピオイドアゴニストの濃度が高まり、経皮膜 150 を通過して皮膚と接触するオピオイドアゴニストの流束が増えることが可能である。

【0070】

図 4 A は、幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置 200 を示す。装置 200 は、再利用可能部分 202 と使い捨て部分 204 とを含む。再利用可能部分は、電子回路及び制御装置を含んでよく、一方、使い捨て部分 204 は、薬剤リザーバ 224、任意選択のボーラスリザーバ 226、経皮膜、粘着剤などを含んでよい。装置 200 は、使い捨て部分 204 に QR コード（登録商標）206 又は他のスキャンされるコードを含んでよく、使用者は、認証プロセスの一環として、このコードを手持ち式コンピュータ装置でスキャンする。認証が行われた後、再利用可能部分 202 用制御装置は、薬剤送達プロトコルを進めるように活性化されてよい。装置 200 は更に、使用者の皮膚との接触を検出するインピーダンスセンサ 208 を含む。使い捨て部分 204 は、物理的な不正変更によって起こりうるチャンバの不正変更を検出する監視センサ 210 を薬剤リザーバ上に含んでよい。物理的な不正変更が検出された時点で、センサ 210 は、コンプライアンス測定の一環として、医師又は他の医療提供者にメッセージを送信することが可能である。オピオイドアゴニストを収容する為に硬質プラスチック製リザーバを使用することにより、物理的な不正変更をより困難にすることが可能になる。他のタイプのセンサも同様に使用可能である。例えば、センサは、膜センサが使用されていてセンサを貫通する穴が開けられることや、リザーバの体積又は圧力が突然変化することのようなアクセスを検出することが可能である。他のタイプのセンサも使用可能であり、例えば、RFID センサ、近接又は体積変位を検知する磁気センサ、その他のセンサが使用可能である。

【0071】

図 4 B は、幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置 200 の使い捨て部分 204 の一部の例の概略を示す。使い捨て部分 204 は、オピオイドリザーバ 224 内のオピオイドリザーバピストン 222 上と、ボーラスリザーバ 226 内のボーラスリザーバピストン 228 上とに、磁気センサ 220 を含む。磁気センサ 220 は、ピストンの測位、並びにオピオイドの送達に関する情報を提供する為に再利用可能部分 202 と通信することが可能である。オピオイド源は、オピオイドリザーバ 224 から弁 230 を通ってボーラスリザーバ 228 内まで移動することが可能である。その後、オピオイド源は、ボーラスリザーバから弁 230 及び経皮膜を通して皮膚と接触することが可能である。

【0072】

幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達装置は、様々な量のオピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストを送達するように構成されてよい。例えば、経皮薬剤送達装置は、オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストをオピオイド源から経皮薬剤送達膜まで、異なる複数の所定量で送達するように、プロセス制御装置で制御されるように適合されたピストンを含んでよい。このピストンは、リザーバから押し出されて経皮膜に渡されるオピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの量に対応する、制御された動きをすることが可能である。オピオイドアゴニスト又は部分アゴニストの量は、患者に投与されるべき所望の

用量に応じて様々であってよい。典型的な用量は、例えば、およそ200 μ L、150 μ L、125 μ L、100 μ L、75 μ L、50 μ L、25 μ L、10 μ Lなどであってよい。

【0073】

図5A～5Bは、幾つかの実施形態による、単一オピオイドリザーバを有する経皮薬剤送達装置200を示す。装置200は、再利用可能部分202と使い捨て部分204とを含む。再利用可能部分は、電子回路及び制御装置を含んでよく、一方、使い捨て部分204は、薬剤リザーバ224、経皮膜、粘着剤などを含んでよい。装置200は、使い捨て部分204にQRコード206又は他のスキャンされるコードを含んでよく、使用者は、認証プロセスの一環として、このコードを手持ち式コンピュータ装置でスキャンする。認証が行われた後、再利用可能部分202用制御装置は、薬剤送達プロトコルを進めるように活性化されてよい。装置200は更に、使用者の皮膚との接触を検出するインピーダンスセンサ208を含む。使い捨て部分204は、物理的な不正変更によって起こりうるチャンパの不正変更を検出する監視センサ210を薬剤リザーバ上に含んでよい。

10

【0074】

図5Bは、幾つかの実施形態による経皮薬剤送達装置200の使い捨て部分204の一部分の断面図を示す。使い捨て部分204は、オピオイドリザーバピストン222上と、オピオイドリザーバ224内とに磁気センサ220を含む。磁気センサ220は、ピストンの測位、並びにオピオイドの送達に関する情報を提供する為に再利用可能部分202と通信することが可能である。ピストンばね232が、管理された量のオピオイド源を押し出す力をオピオイドリザーバピストン222にかけてよい。オピオイド源は、オピオイドリザーバ224から弁230及び経皮膜を通して皮膚と接触することが可能である。ピストン222の直線移動は、オピオイドリザーバ224から押し出されるオピオイド源の量と相互に関連してよい。オピオイドリザーバピストン222の直線運動は、可変量のオピオイド源を送達するように制御されてよい。

20

【0075】

図12は、幾つかの実施形態による、患者コンプライアンスに関連する情報を表示するディスプレイを示す。このディスプレイは、患者が指示された治療プロトコルに従ったかどうか、或いは、治療プロトコルに対する何らかの不正変更又は違反があったかどうかを示すことが可能である。医師又は医療従事者は、ソフトウェアアプリケーションによってコンプライアンスを追跡することが可能である。コンプライアンスは、患者の医療記録とシームレスに統合することも可能である。携帯するスマートフォンのアプリケーションが、オピオイドアゴニストを服用する患者に行動のサポート及びリマインダを提供してもよい。

30

【0076】

経皮薬剤送達装置は、オピオイドアゴニストを患者の皮膚に供給する。その後、オピオイドアゴニストは、患者の皮膚から吸収されて、患者の血中に入ることが可能である。経皮薬剤送達は、他の手段（例えば、注射、鼻から吸引、粘膜と接触など）による薬剤送達より低速である。オピオイドの経皮送達は、他の薬剤送達方法に比べてオピオイドアゴニストの多幸性作用を抑えることが可能であり、又、オピオイド治療から中毒になる可能性を限定することも可能である。

40

【0077】

オピオイド源は、複数回投与分のオピオイドアゴニストを含む。例えば、複数回投与分は、処方されたオピオイド薬剤送達レジメンの為に十分な用量のオピオイドアゴニストを含んでよい。複数回投与分のオピオイドアゴニストは溶液中に含まれてよく、経皮薬剤送達装置は、オピオイド薬剤送達レジメンに基づいて様々な離散的な量を送達することが可能である。例えば、マイクロポンプ又は他の流体送達構造を使用して、患者固有の薬剤送達プロトコルに基づく厳密な量のオピオイドアゴニストを患者の皮膚に送達することが可能である。複数回投与分は、経皮薬剤送達装置内で個別且つ離散的に配列されてもよい。この例では、個別且つ離散的な各投与分は、薬剤をそれらの離散的な用量で患者の皮膚に

50

送達する為に、薬剤送達レジメンに従って取り出されてよい。

【0078】

経皮薬剤送達装置のプロセッサは、薬剤送達レジメンを患者に送達するようにプログラムされる。薬剤送達レジメンは、典型的には、患者固有であり、医療専門家によってプリプログラムされる。プログラミングは、経皮薬剤送達装置との有線又は無線の通信を介して行われてよく、或いは、必要な複数回投与分が準備されたカートリッジ又は固有の経皮薬剤送達装置が選択されて患者に提供されてよい。

【0079】

経皮薬剤送達装置内のオピオイドアゴニストは、生体適合性の溶剤とともに溶液として提供されてよい。経皮薬剤送達装置のプロセッサは、オピオイド源から流体連通経路を通じて経皮薬剤送達膜に至るオピオイドアゴニストの流れを制御することが可能である。経皮薬剤送達膜は、オピオイドアゴニストが膜を通過して患者の皮膚に接触する拡散を促進する特性により選択されてよい。幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達膜は、いかなる生体適合性の溶剤も膜を通過して拡散することを制限されるようにすることが可能である。幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達膜は、（任意選択でオピオイド源に含まれる）いかなるオピオイドアンタゴニストも膜を通過して拡散することを制限されるようにすることが可能である。経皮膜の材料は、皮膚に適合するように、且つ、オピオイドアゴニストが膜を通過して拡散することを可能にする所望の化学特性を有するように選択されてよい。この化学特性の例として、膜の材質、多孔性、疎水性／親水性、化学的処理などがある。幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達装置は、膜の表面から液相の溶剤を除去して、膜におけるオピオイドの高い濃度を維持することによって、膜を通過するオピオイドアゴニストの流束を改善することが可能である。

10

20

【0080】

経皮薬剤送達装置は、オピオイド薬剤治療レジメンの継続時間にわたって患者が装着するように設計されてよい。経皮薬剤送達装置の患者係合面は、短期間又は長期間装着されるように構成された粘着剤を含んでよい。本装置を使用者に固定する為に、バンド又は他の機械的構造物が、粘着剤の代わりに、又は粘着剤との組み合わせで使用されてもよい。幾つかの実施形態では、患者係合面は、約1日より長く装着されるように適合されている。幾つかの実施形態では、患者係合面は、約7日より長く装着されるように適合されている。幾つかの実施形態では、患者係合面は、約14日より長く装着されるように適合されている。

30

【0081】

経皮オピオイド送達プロトコルの長さは、個々の患者に合わせて調節されてよい。幾つかの実施形態では、治療の継続時間にわたって複数の経皮薬剤送達装置が使用されてよい。幾つかの実施形態では、約30日より長く治療を提供する為に、複数の経皮薬剤送達装置が装着されてよい。幾つかの実施形態では、約60日より長く治療を提供する為に、複数の経皮薬剤送達装置が装着されてよい。幾つかの実施形態では、約90日より長く治療を提供する為に、複数の経皮薬剤送達装置が装着されてよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間より長くてよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約4週間より長くてよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約8週間より長くてよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約12週間より長くてよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間から約16週間であってよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、継続時間が約2週間から約20週間であってよい。幾つかの実施形態では、経皮オピオイド送達プロトコルは、約20週間より長くてよい。

40

【0082】

経皮薬剤送達装置は、経皮薬剤送達装置と無線データネットワークとの間で無線データの送受信を行うように適合された無線データ通信モジュールを含んでよい。例えば、無線通信モジュールは、患者コンプライアンス、送達された投与分、装着日数、不正変更、及

50

び本装置に搭載されているいずれかのセンサからのデータのうちの1つ以上に対応するデータを送信してよい。

【0083】

経皮薬剤送達装置は、互いに取り外し可能に係合可能な2つ以上の個別ピースを含んでよい。例えば、使い捨て薬剤カートリッジ又は使い捨て部分が、再利用可能な電子回路部分とともに使用されてよい。薬剤送達レジメンは、複数の使い捨てカートリッジを使用して患者に提供されてよい。再利用可能部分は、装置ハウジングとプロセッサとを含んでよく、使い捨て部分は、患者係合面と、オピオイド源内のオピオイドアゴニストと、経皮薬剤送達膜と、オピオイド源と経皮薬剤送達との間の流体連通経路とを含んでよい。

【0084】

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置を使用すれば、疼痛治療レジメン全体を患者に提供することが可能である。一例では、患者は、負傷や手術の後などに疼痛管理治療を必要とするものとして識別される。医療提供者は、オピオイドの適切な投与レベル、投与スケジュール、及び漸減スケジュールを決定してよい。投与スケジュールは、経皮薬剤送達装置にプログラムされてよく、或いは、処方された治療レジメンを送達するように既に構成又は適合されている特定の経皮薬剤送達装置を薬剤師が引き抜いて用意してよい。一実施形態では、使用者は、その後、スマートフォンアプリケーションをインストールするよう指示され、処方担当の医療提供者から固有の識別コードを付与される。この固有の識別コードは、医療提供者によってスマートフォンアプリケーションに入力され、これによって、提供されるあらゆる経皮薬剤送達装置がその固有の使用者と同期される。その後、経皮薬剤送達装置は、薬局を通じて使用者に提供されてよい。一実施形態では、制御装置は、医療提供者又は薬局から提供されてよく、通信プロトコル（例えば、無線Bluetooth（登録商標））により使用者のスマートフォンと同期されてよく、使用者のスマートフォンに暗号化されて記憶された固有の識別コードにより検査／認証されてよい。次に、限られた量の薬剤カートリッジが、単一パッケージ（例えば、7日分の7個の薬剤カートリッジ）として使用者に提供されてよい。このパッケージは、識別番号又はスキャン可能なバーコードを有してよく、これを使用者が自分のスマートフォン、タブレットコンピュータ、モバイル装置、又は他の手持ち式コンピューティング装置に入力することにより、パッケージが使用者にリンクされる。複数のカートリッジからなるパッケージ内では、個々のカートリッジが、固有の識別番号又はスキャン可能なバーコードとともに、それぞれ個別にパッケージされていてもよく、やはりその識別番号又はバーコードが使用者によってリンク又はスキャンされてから、パッケージが開けられる。パッケージが開けられた後、使用者は、本装置を自分の皮膚に取り付け、薬剤送達装置自体に付されている固有の識別番号又はバーコードによるバイオメトリック確認又はデジタル認証があればこれを完了し、その後、オピオイド薬剤送達プロトコルが開始される。経皮薬剤送達装置は、その後、処方されたレジメンに従って患者にオピオイドアゴニストを定量供給する。このプロセスの各ステップは、スマートフォンアプリケーションによって監視され、暗号化されてクラウドベースのデータベースに記録される。その後、このデータは、処方担当医師が各経皮装置の使用時刻及び処方された投与レジメンに対するコンプライアンスを記録に残す為にオンデマンドで閲覧することが可能である。一実施形態では、薬剤の定量供給は、スマートフォンアプリケーションによってバイオメトリック確認又はデジタル認証が完了し、検査された場合のみ行われ、これによって、誤用又は悪用が監視又は防止される。別の実施形態では、投与レジメンに対するアドヒアランスをサポートする為に、使用者のコンプライアンス又はコンプライアンスの欠如が、スマートフォンのメッセージング又は他の手段により、事前に選択されている個人（例えば、使用者の担当医療提供者、家族、友人、又は使用者自身）に伝達される。処方された薬剤送達カートリッジが投与レジメンの時間窓内で使用されたというシステムログ記録がない場合、これは、薬剤が悪用されるべく転用された可能性があることを示している場合もある。経皮薬剤送達装置は、治療の継続時間（例えば、7～30日間）にわたって装着されてよい。治療の終了時には、経皮薬剤送達装置は廃棄されてよく、或いは再装整備の為に薬局に返却されてよい。本明細書に記載

10

20

30

40

50

の薬剤送達治療漸減レジメンによれば、急性又は慢性の疼痛が効果的に管理されながら、離脱症状が最小限に抑えられるか、なくなるはずである。錠剤又は使い捨てパッチを使用しないことで、悪用の可能性が減る。この送達漸減プロファイルによって、錠剤で容量を減らすことに伴う急なステップダウンがなくなり、錠剤により用量をステップダウンした場合に発生することが多い、関連する離脱症状がなくなる。

【 0 0 8 5 】

米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 0 0 2 4 1 号は、売店で提供される薬用キャンディにより、様々な用量の薬剤を患者に提供することを開示している。本明細書に開示の方法及び装置は、オピオイド治療プロトコル全体を、単一の薬剤送達装置で、又は複数の交換可能カートリッジで提供することが可能であり、薬剤をピックアップする為に複数回往復する必要がない。本明細書に記載の方法及びシステムは又、オピオイドの投与の具体的な量及び時刻が患者には分からないというメリットもあり、これによって、離脱症状の可能性が減り、中毒になる確率が減る。

10

【 0 0 8 6 】

本明細書では、本明細書に記載の経皮薬剤送達装置とともに使用可能な、多様な薬剤送達治療レジメンを提示する。経皮薬剤送達装置は、あらかじめプログラムされた薬剤投与レジメンによって厳密な量の薬剤が患者の皮膚に送達されることを可能にする。

【 0 0 8 7 】

薬剤送達漸減レジメンは、最初のおピオイドアゴニスト用量を多くして、その後、オピオイドアゴニスト用量を徐々に減らしていくことを含んでよい。錠剤ベースの治療に伴うバイナリストップダウンが、オピオイド離脱に伴う離脱症状及び他の生理学的反応を強化する可能性があるのに対し、本薬剤送達治療レジメンは、スムーズな漸減プロファイルを有することが可能である。患者をオピオイドから離脱させることが困難な場合があり、特にオピオイド中毒になっている患者を離脱させることは困難な場合がある。このことは特に、オピオイド消費の最後の 2 0 % 前後を阻止する場合に当てはまる。典型的には、用量が分からないようにして行われるオピオイド消費は、患者が極端又は急な離脱症状にならずに、最初の量から最初の量の約 2 0 % まで徐々に減らすことが可能である。オピオイド用量の最後の 2 0 % の離脱は、更なる離脱症状を患者に引き起こす可能性がある。本開示は、患者をオピオイドの最後の 2 0 % から離脱させる為に、患者に送達されるオピオイドの漸減を、よりゆっくりと、よりスムーズに行うことを提案する。患者をオピオイドから離脱させる時間を延長することにより、離脱症状の可能性を減らすことが可能であり、場合によっては、再発の可能性を減らすことが可能である。

20

30

【 0 0 8 8 】

幾つかの実施形態では、用量漸減治療レジメンは、オピオイド用量を、前回用量に対して一定の割合だけ減らすことを含んでよい。例えば、第 1 の用量と第 2 の用量との差を第 1 の用量で割ったものに基づいて、第 2 の用量と第 1 の用量から第 1 の減少率を定義することが可能である。第 2 の用量と第 3 の用量との差を第 2 の用量で割ったものに基づいて、第 3 の用量と第 2 の用量から第 2 の減少率を定義することが可能である。幾つかの実施形態では、第 1 の減少率は、第 2 の減少率以上である。又、幾つかの実施形態では、第 1 の減少率は、第 2 の減少率以下である。

40

【 0 0 8 9 】

幾つかの実施形態では、薬剤送達治療レジメンは、漸近的形状、又は漸近的薬剤送達プロファイルを有してよい。一例では、用量は時間に反比例する。図 6 A 及び 6 B は、本明細書に記載の方法及びシステムとともに使用可能な漸近的用量漸減プロファイルの一例を示す。図 6 A 及び 6 B は、任意の初期用量 5 0 0 から始まっており、オピオイド送達を漸減する治療期間が 1 6 週間続く。図 6 A 及び 6 B における薬剤投与の規模及び治療週数の規模は一例に過ぎない。多様な治療、及び様々な治療期間に対して多様なオピオイド用量が提供されてよい。図示された送達プロファイルは、初期オピオイド用量の最後の 2 0 % 前後から徐々に離脱する為の長いテールを有する。幾つかの実施形態では、漸近的薬剤送達治療レジメンに含まれる各オピオイド用量は、直前の 2 回分のオピオイド用量から定義

50

されるオピオイド用量の減少分より少ない量だけ、直前のオピオイド用量より減る。

【0090】

幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達は、臨床医が運用する確立されたガイドラインに沿ってよい。

【0091】

図7は、幾つかの実施形態による、様々な用量のオピオイドアゴニスト（例えば、フェンタニル）を送達する経皮薬剤送達装置を示す。図7は、経皮薬剤送達装置の為の異なる9つの用量レンジを示しており、3mg、2.4mg、1.8mg、1.5mg、1.2mg、0.9mg、0.6mg、0.3mg、及び0.1mgの用量レンジを示している。投与は、漸減の一環として様々な経皮薬剤送達装置を使用してステップダウンされてよい。更なる用量レンジとして、25mg、20mg、15mg、10mg、5mg、4mg、3mg、2.4mg、1.8mg、1.5mg、1.2mg、0.9mg、0.6mg、0.3mg、0.2mg、0.1mg、及び0.05mgがあつてよく、これらは、各用量を20～50%ステップダウンすることを可能にし、各用量が維持される期間は様々である。

10

【0092】

一例では、フェンタニルが経皮薬剤送達装置によって供給される。経皮薬剤送達装置は、最初の一日の用量レベルを供給する。一日の用量は、フェンタニルの用量が約3mg/日に減るまで減らされる。用量は、約3mg/日まで減らされた後は、10～15日ごとに約0.6mg/日ずつ減らされて、約1.8mg/日まで減らされてよい。一日の用量レベルが約1.8mg/日に達した後の用量は、10～15日ごとに約0.3mg/日ずつ減らされてよい。

20

【0093】

別の例では、一日の用量は、フェンタニルの用量が約0.5mg/日に減るまで、一日当たり20～50%ずつ減らされる。一日の用量レベルが約0.5mg/日に達した後の用量は、2～5日ごとに約0.15mg/日ずつ減らされてよい。

【0094】

一例では、ブプレノルフィンが経皮薬剤送達装置によって供給される。経皮薬剤送達装置は、最初の一日の用量レベルを供給する。一日の用量は、ブプレノルフィンの用量が約5mg/日に減るまで、一日当たり約15～20%ずつ減らされる。用量が約5mg/日まで減らされた後の用量は、2～5日ごとに約0.5g/日ずつ減らされてよい。

30

【0095】

別の例では、一日の用量は、ブプレノルフィンの用量が約2mg/日に減るまで、10日ごとに20～50%ずつ減らされる。一日の用量レベルが約2mg/日に達した後の用量は、2～5日ごとに約0.2mg/日ずつ減らされてよい。

【0096】

更に別の例では、一日の用量は、ブプレノルフィンの用量が4～8mg/日に減るまで、一日当たり20～50%ずつ減らされる。4～8mg/日に達した後の用量は更に、ブプレノルフィンの用量が1.3～1.6mg/日に減るまで、3～5日ごとに16%ずつ減らされてよい。そこからの用量は、3～5日ごとに0.33～0.67mg/日ずつ減らされる。

40

【0097】

薬剤送達治療レジメンは、離脱の影響を最小限に抑えるように漸減される。患者は、第1、第2、第3の用量、及び後続の用量のいずれにおいても、皮膚に供給されたオピオイドアゴニストの量が分からない。患者は、オピオイド用量が減っていることが分からないことにより、十分多量のオピオイド用量を摂取していないことを考えないことが可能になり、患者の疼痛の知覚が漸減されることが可能である。用量が減っていることが分からないことは、オピオイドを服用していることは分かっているが、その用量レベルが前回の用量より減っていることに気づかない患者によってもたらされるブラシーボ効果の知覚に基づいても、有用であると言える。

50

【 0 0 9 8 】

本明細書では、多様な薬剤製剤が用いられてよい。薬剤製剤は、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストを含む。オピオイドアゴニストの例として、フェンタニル、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、トラマドール、オキシモルフォン、アルフェンタニル、スフェンタニル、メタドン、ブプレノルフィン（部分アゴニスト）などがある。経皮薬剤送達装置中のオピオイドアゴニストは、生体適合性の溶剤とともに溶液として提供されてよい。

【 0 0 9 9 】

幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニスト又は改変されたオピオイドアンタゴニストが、任意選択で、経皮薬剤送達装置に含まれてよい。一例では、改変されたオピオイドアンタゴニスト源は、オピオイドアゴニストとともに溶液として提供されてよい。別の例では、オピオイドアンタゴニスト源又は改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドから離れている容器であって、不正変更の力がかかると破れて、オピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニスト源又は改変されたアンタゴニストとが混ざるように適合された容器に提供されてよい。オピオイドアンタゴニストがオピオイドアゴニストとともに溶液として提供される場合、オピオイドアンタゴニスト及びオピオイドアゴニストの製剤及び具体的なバージョンは、オピオイドアゴニスト／アゴニスト源が経皮的に吸収される一方、改変されたオピオイドアンタゴニストが経皮的に吸収されないように選択されてよい。オピオイドアゴニスト源は、オピオイドアンタゴニスト又は改変されたオピオイドアンタゴニストとともにある溶液から容易には分離できない。オピオイドアゴニスト源及びオピオイドアンタゴニストの両方を含む溶液が粘膜に注射又は曝露された場合、オピオイドアンタゴニストは、悪用者がオピオイドアゴニストのハイ作用又は多幸性作用を受けることを妨げる。オピオイドアンタゴニスト及びオピオイドアゴニストは、これらが一緒にある溶液においては両方とも安定であるように選択されてよい。例えば、オピオイドアゴニストは、イオン形態で高度に水溶性であってよく、或いは、アルコールベースの溶剤のような別の溶剤において高度に可溶性であってよい。

【 0 1 0 0 】

本明細書に開示の装置及び方法は、処方されたオピオイドを処方箋所有者以外の人物が服用する可能性を減らすことが可能である。例えば、本明細書に開示の装置及び方法は、患者検査モジュールを含んでよく、これは、患者のバイオメトリックパラメータが、オピオイド治療を処方されている患者と一致することを確認する為に、患者のバイオメトリックパラメータを検査することに使用可能である。患者のバイオメトリックパラメータを検査することにより、許可されていない人物が経皮薬剤送達装置を使用してオピオイドを服用する可能性を大幅に減らすことが可能である。

【 0 1 0 1 】

経皮薬剤送達装置の幾つかの実施形態では、バイオメトリック識別モジュールが、患者のバイオメトリックパラメータを調べるように構成されてよい。バイオメトリック識別モジュールにおいて使用可能なセンサ及びシステムの例として、患者のバイオメトリックパラメータを検査する為のパルスオキシメータ、指紋スキャナ、心拍数センサ、ECG（心電図）センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、網膜スキャナ、音声起動又は音声認識、及び顔認識システムのうちの1つ以上がある。幾つかの実施形態では、患者のバイオメトリックパラメータの検査は、様々なバイオメトリックパラメータモダリティのうちの1つだけ（例えば、一例では、顔認識システム）を使用して行われてよい。又、幾つかの実施形態では、患者が本人であることを確認する為、並びに、オピオイドを処方されている患者の皮膚に経皮薬剤送達システムが接触していることを確認する為に、様々なバイオメトリックパラメータモダリティの組み合わせが使用されてよい。例えば、指紋スキャナを使用して患者が本人であることが確認されてよく、更に、複数の皮膚センサの組み合わせを使用して、オピオイドを処方されている患者の皮膚に経皮薬剤送達装置が接触していることが確認されてよい。患者が本人であることの確認は、オピオイドの薬剤送達プロトコル又はレジメンの開始前に行われる。

【0102】

幾つかの実施形態では、経皮薬剤送達装置は、認証パラメータを受け取るように構成された識別モジュールを含んでよい。識別モジュールは、認証パラメータを受け取るように適合されている。経皮薬剤送達装置のプロセス制御装置は、オピオイドアゴニスト又は部分オピオイドアゴニストの送達前に認証パラメータを確認するように適合されてよい。認証パラメータは、経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードであってよい。認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。

【0103】

幾つかの実施形態では、患者が本人であることを確認することは、認証パラメータを受け取ることを含んでよい。認証パラメータは、患者固有の認証パラメータであってよい。本方法は、患者固有の認証パラメータを生成することを含んでもよい。本方法は更に、患者固有の認証パラメータを患者に提供することを含んでもよい。患者固有の認証パラメータは、使用者固有の英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。認証パラメータは、経皮薬剤送達装置の使い捨て部分に関連付けられたコードであってよい。認証パラメータは、英数字コード、シンボル、画像、又はバーコードであってよい。

10

【0104】

本明細書では更に、患者用のオピオイド治療レジメンを受け取るステップと、患者用の患者固有コードを生成するステップと、患者固有コードを受け取るステップと、オピオイド治療レジメンに基づいて、経皮薬剤送達装置による経皮オピオイド送達プロトコルを開始するステップと、を含む方法を示している。本方法は更に、経皮薬剤送達装置から患者固有コードを受け取るステップを含んでよい。本方法は更に、リモートコンピュータネットワーク又はスマートフォンアプリケーションからの無線データ転送により患者固有コードを受け取るステップを含んでよい。本方法は更に、経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられたコードを受け取るステップを含んでよい。使い捨て薬剤カートリッジに関連付けられたコードは、コード、画像、又はバーコードである。本方法は更に、経皮薬剤送達装置の使い捨て薬剤カートリッジの梱包に関連付けられたコードを受け取るステップを含んでよい。使い捨て薬剤カートリッジの梱包に関連付けられたコードは、コード、画像、又はバーコードである。本方法は更に、経皮薬剤送達装置のバイオメトリック識別モジュールにより患者のバイオメトリックパラメータを観測することによって、患者が本人であることを確認するステップを含んでよい。本方法は更に、経皮オピオイド送達プロトコル及び/又はオピオイド治療レジメンに対する患者コンプライアンスに関連付けられた1つ以上のパラメータを含んでよい。本方法は更に、経皮オピオイド送達プロトコル及び/又はオピオイド治療レジメンに対する患者コンプライアンスに関連付けられた1つ以上のパラメータに基づくコンプライアンスデータを生成するステップを含んでよい。本方法は更に、このコンプライアンスデータを医療提供者に提供するステップを含んでよい。コンプライアンスデータを提供するステップは、電子メッセージ、電子通知を送信するステップ、又はコンプライアンスデータを含むグラフィカルユーザインタフェースを提供するステップを含んでよい。コンプライアンスデータを提供するステップは、コンプライアンスデータを患者の電子医療記録に組み込むステップを含んでよい。

20

30

40

【0105】

本明細書に記載のセンサは、患者の健康状態を測定するとともに、オピオイド離脱症状、オピオイド毒性/過剰摂取症状(例えば、呼吸数の低下)がないか調べることに並びに、医療提供者が受け取って処方した治療に関連する他の患者特性を観察することに使用可能である。例えば、過剰摂取の徴候(心拍数又は呼吸数の減少など)が検出された場合には、医療提供者に送られた通知に従って治療が中止されてよく、深刻な状況では、救急医療サービス提供者にアラートする通知に従って治療が中止されてよい。

【0106】

本装置を使用して、患者の生物学的パラメータを分析することにより、患者において、オピオイド毒性に関連付けられる症状を特定することが可能である。患者の生物学的パラ

50

メータは、経皮薬剤送達装置に搭載されているどのセンサからでも読み取り可能である。例えば、患者の生物学的パラメータは、経皮薬剤送達装置のパルスオキシメータ、心拍数センサ、皮膚センサ、温度センサ、血流センサ、インピーダンスセンサ、及び網膜スキャナのうちの1つ以上から取得可能である。患者における、オピオイド毒性に関連付けられる症状として、呼吸パターンの変化、心拍数の変化、又はこれらの組み合わせがありうる。経皮薬剤送達装置のプロセス制御装置は、患者の生物学的パラメータを分析することにより、オピオイド毒性に関連付けられる徴候又は症状（例えば、オピオイドの過剰摂取に関連付けられる症状）を特定することが可能である。経皮薬剤送達装置は、患者においてオピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された時点で、医療提供者又は救急医療専門家にアラート又は通知を無線送信するように構成されてよい。場合によっては、経皮薬剤送達装置は、医療提供者に通知を送信する前に患者に刺激を与えることが可能である。刺激の例として、触覚フィードバック、電気ショック、又は聴覚フィードバックがある。刺激は、患者の応答を促すことが可能である。刺激に対する応答が患者からない場合には、医療提供者に通知を送信する必要性を更に裏付けることが可能である。

10

【0107】

本明細書に記載の装置を使用する方法は更に、オピオイド毒性に関連付けられる症状が検出された患者にオピオイドアンタゴニストを供給するステップを含んでよい。オピオイドアンタゴニストの例として、ナロキソン又はナルトレキソンがある。

【0108】

経皮薬剤送達装置のプロセス制御装置は、経皮薬剤送達装置に搭載されたセンサによって収集された患者の生物学的データ及び患者のバイオメトリックデータの全てを分析するアルゴリズムを実行することが可能である。このアルゴリズムは、呼吸数、心拍数、心拍数の変化、検出された血行の変化、及びこれらの組み合わせを分析することにより、オピオイド毒性又はオピオイド過剰摂取に関連付けられる症状がないか探することが可能である。このアルゴリズムは、患者の応答を調べる為に患者に刺激（例えば、聴覚刺激、触覚刺激、又はショック刺激）を与えることが妥当でありうるかどうか、妥当であれば、いつ与えることが妥当でありうるかを決定することが可能である。このアルゴリズムは、医療提供者又は救急医療専門家に通知又はアラートをいつ送信するのが妥当かを決定することが可能である。このアルゴリズムは更に、オピオイドアンタゴニストを患者に供給することが妥当でありうるかどうか、妥当であれば、いつ供給することが妥当でありうるかを決定することが可能である。このアルゴリズムは更に、オピオイド治療を受けている特定の患者に基づいて、且つ、経皮薬剤送達装置が収集したか受け取った全ての患者固有の生物学的データ及び/又は患者のバイオメトリックデータに基づいて、薬剤送達治療プロファイルを適合させるか修正することが可能である。

20

30

【0109】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の経皮薬剤送達装置に指紋スキャナが含まれてよい。指紋スキャナは、患者が本人であることの確認、並びに患者のバイオメトリック認証に使用可能である。指紋は各個人に固有であり、指紋スキャナは、本装置から薬剤製剤を送達する前に個人が本人であることを認証するツールとして使用可能である。図8は、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態50を示しており、これは、患者の識別に使用可能な指紋スキャナ60を有する。本装置が薬剤送達プロトコルを開始できるのは、患者が自分の指紋をスキャナ60でスキャンし、患者がオピオイド治療を処方されている本人であると確認されてからである。

40

【0110】

経皮薬剤送達装置には様々なセンサが含まれてよい。センサは、物理的パラメータ又は生理学的パラメータを観測することが可能である。物理的センサの例として、機械センサ、熱センサ、接触圧力センサ、電気インピーダンスセンサ、電気キャパシタンスセンサなどがある。生理学的センサの例として、フォトレチスモグラフィセンサ、ECGセンサ、化学センサ、生物学的センサなどがある。

【0111】

50

経皮薬剤送達装置には機械センサが組み込まれてよい。機械センサは、所望の機械的条件（例えば、皮膚接触による圧力）が満たされた時点で応答を受けるように動作する、比較的シンプルなものであってよい。

【0112】

経皮薬剤送達装置には熱センサが組み込まれてよい。例えば、サーミスタの列と回路とを使用して、経皮送達装置と皮膚との接触を測定することが可能である。

【0113】

経皮薬剤送達装置には接触圧力センサが組み込まれてよい。1つ以上の接触圧力センサを使用して、経皮薬剤送達装置と患者の皮膚との係合を確認することが可能である。

【0114】

経皮薬剤送達装置には電気インピーダンスセンサが組み込まれてよい。例えば、電気インピーダンスセンサは複数の電極を含んでよく、電極間に電流を送ることにより、経皮薬剤送達装置の患者係合界面と患者の皮膚との間の電気的特性の指標を提供する。電気インピーダンスセンサは、センサの生成する信号から推測されるインピーダンスが所定の範囲内であれば、本装置と皮膚とが接触していると判定してよい。

【0115】

経皮薬剤送達装置は、インピーダンスセンサを使用して、皮膚を通るインピーダンスを測定することにより、薬剤の送達時に患者が本装置を装着していることを確認することが可能である。更に、インピーダンス測定と、指紋センサ、又はその他の本明細書に記載のセンサのうちの任意のセンサとを組み合わせることにより、認証に使用されている指紋を有する患者が実際に本装置を装着していることを確認することが可能である。図9は、バイオメトリックセンサ60を有する、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態50を示しており、併せて、バイオメトリック確認の概略例を示している。図9に示された装置は、インピーダンスセンサ62及び指紋スキャナ60を含む。本装置は、患者が本装置を装着していることの確認を、患者の指紋を読み取ることと、スキャンされた指紋が、オピオイド治療を処方されている患者の指紋と同じであることを確認することと、によって行うことが可能である。インピーダンスセンサ62を指紋スキャナ60と組み合わせることにより、患者が本人であることを確認するとともに、患者の胸にある本装置から腕を通して、指紋スキャナ又は本装置の他の部分に接触している指に至る閉ループのインピーダンスをインピーダンスセンサで測定することが可能である。例えば、ハウジング54の外側部分は、インピーダンスセンサ62を含んでよく、或いは、インピーダンスは指紋スキャナ60を通して測定されてよい。

【0116】

図10は、オピオイドを送達する経皮薬剤送達装置の一実施形態50を示しており、これは、指紋スキャナ60、認証ボタン64、及びミオグラフィックセンサ66を含む。ミオグラフィックセンサ66は、本装置が装着者の皮膚に粘着している場合に装着者の筋運動及び他の特性を測定することが可能である。認証ボタン64は、ボタン64が押されたことを検知することが可能な圧力センサ又は圧力スイッチであってよい。

【0117】

図11は、手持ち式コンピュータ装置70にデータを無線送信する経皮薬剤送達装置の一例50を示す。手持ち式コンピュータ装置の例として、スマートフォン、タブレットコンピュータなどがある。経皮薬剤送達装置の無線通信モジュールは、データの送受信を無線で行うことが可能である。手持ち式コンピュータ装置へのデータの送信は、直接、又はリモートネットワーク経由、又は他の無線データ伝送方法で行われてよい。

【0118】

経皮薬剤送達装置には電気キャパシタンスセンサが組み込まれてよい。電気キャパシタンスセンサは、キャパシタの一方のプレートを形成してよく、皮膚がキャパシタのもう一方のプレートを形成する。電気キャパシタンスセンサは、測定されたキャパシタンスによって生成される信号から推測されるキャパシタンス値が所定の範囲内であれば、本装置と皮膚とが接触していると判定してよい。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 9 】

経皮薬剤送達装置にはフォトレチスモグラフィセンサが組み込まれてよい。フォトレチスモグラフィセンサは、典型的には、光源からの光を皮膚を通して検出器に投影する。血液の拍動性及び他の特性が、検出器によって観測可能である。血中酸素飽和度を観測する為に、複数の光波（例えば、異なる2つ以上の波長）が皮膚に与えられてよい。血中のカルボキシヘモグロビン（HbCO）をインタロゲートする為に、最大8つの別々の波長の光が使用されてよい。フォトレチスモグラフィセンサの一例として、パルスオキシメータがある。

【 0 1 2 0 】

経皮薬剤送達装置の幾つかの実施形態では、パルスオキシメータ及び／又は心拍数センサが使用されてよい。パルスオキシメータは、患者の血中酸素飽和度を監視する。パルスオキシメータは、オピオイドの過剰摂取の為に患者の呼吸数が低下している場合に特に役立つ。本装置内のパルスオキシメータと、医療提供者又は介護者に即座に通知する機構は、オピオイドの悪用／過剰摂取に伴う死を防ぐ有用なツールである。パルスオキシメータは又、心拍数の測定が可能であり、これは、患者の呼吸数が低下しているかどうかを明らかにすることに更に役立つ。

10

【 0 1 2 1 】

経皮薬剤送達装置にはECGセンサが組み込まれてよい。ECGセンサは、心臓活動に関連付けられる電気的活動を測定することに使用可能である。ECGセンサは、患者の心拍数、心拍数変動、及び他の心臓パラメータに関する情報を提供することが可能である。ECGセンサは又、患者を認証する為に、又は認証プロセスの一部として使用可能である。ECGセンサは、経皮薬剤送達装置と一体化されてよく、或いは、経皮薬剤送達装置と電気通信又はデータ通信してよい。

20

【 0 1 2 2 】

経皮薬剤送達装置には化学／生物学的センサが組み込まれてよい。化学／生物学的センサは、体又は皮膚に存在する生化学的指標を分析することが可能である。例えば、発汗を分析することにより、電解質含有量を非侵襲的に測定することが可能である。ナトリウム（Na）又はカリウム（K）が存在すれば、皮膚に接触していることになる。

【 0 1 2 3 】

本明細書に記載のセンサは、皮膚との接触を検知することに使用可能である。例えば、皮膚センサを使用して皮膚を他の表面と区別することが可能である。経皮薬剤送達装置は、皮膚との接触がセンサによって確認されてから、医薬品有効成分の送達を開始することが可能である。センサは又、皮膚及び血流の温度を監視することも可能である。

30

【 0 1 2 4 】

経皮薬剤送達装置は、網膜スキャナを利用して患者が本人であることを確認することが可能である。例えば、網膜スキャナは、オピオイド薬剤送達レジメンの開始前に患者を識別する為のバイオメトリックスキャンに使用可能である。網膜スキャナは、治療の開始前に、且つ／又は所定の一定間隔で使用されてよい。網膜スキャナは、経皮薬剤送達装置とは別個であってよく、経皮薬剤送達装置に含まれてもよい。

【 0 1 2 5 】

経皮薬剤送達装置は、顔認識を利用して、患者が本人であることを確認することが可能である。例えば、薬剤送達プロトコルの開始前に患者が本人であることを確認する為に、経皮薬剤送達装置に取り付けられたカメラ、又はモバイル装置（例えば、スマートフォン、タブレットコンピュータなど）の一部であるカメラが、先進の顔認識ソフトウェアとともに使用されてよい。顔認識は、治療の開始前に、且つ／又は所定の一定間隔で使用されてよい。

40

【 0 1 2 6 】

経皮薬剤送達装置は、静脈パターンをバイオメトリック指標として認識するセンサを含んでよい。

【 0 1 2 7 】

50

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置は、悪用抑止機能を含んでもよい。悪用抑止機能の例として、オピオイドアンタゴニストを使用すること、薬剤製剤への直接アクセスを制限すること、嫌悪剤を使用すること、偶然又は故意の破損時に薬剤製剤を不活性にすることなどがある。

【0128】

オピオイドアンタゴニストの例として、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、サミドルファンなどのオピオイドアンタゴニストがある。オピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストの特性を改変する為に、本明細書に記載のように改変されてよい。オピオイドアンタゴニストは、本明細書に記載のようにオピオイドアゴニストの悪用を抑止する為に、様々な様式で経皮薬剤送達装置に組み込まれてよい。そのような様式として、例えば、オピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤と混合されたオピオイドアンタゴニスト、オピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤に隣接するオピオイドアンタゴニストのエンベロップ、本装置の構成材料と混合されたオピオイドアンタゴニスト、本装置をライニングするオピオイドアンタゴニストなどがある。

10

【0129】

本明細書に記載の経皮薬剤送達装置の幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニスト又は改変されたオピオイドアンタゴニストが、オピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤と混合されている。この構成では、オピオイドアンタゴニスト、及びオピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤は、オピオイドアンタゴニストが皮膚に浸透せず、オピオイドアゴニストだけが経皮送達されるように調製されてよい。オピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤にオピオイドアンタゴニストを含めることにより、不正な使用者が、オピオイドアンタゴニストを含有する薬剤製剤を摂取することが抑止される。これは、オピオイドアンタゴニストがオピオイドアゴニストの作用をブロックする為である。一般的な不正変更方法ではオピオイドアゴニストをオピオイドアンタゴニストから分離することが困難であるように、オピオイドアンタゴニストとオピオイドアゴニストの物理化学特性（例えば、疎水性、log P値など）を一致させてよい。

20

【0130】

オピオイドアンタゴニスト又は改変されたオピオイドアンタゴニストは、患者が摂取した場合にインビボで活性状態であるオピオイドアンタゴニストを意味してよい。改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアンタゴニストのプロドラッグ又は塩を含んでよい。改変されたオピオイドアンタゴニストは、オピオイドアゴニストとともに溶液中にあってよい。改変されたオピオイドアンタゴニストは、経皮薬剤送達装置内ではインビトロで不活性状態であってよいが、患者の体循環にあってはインビボで活性状態に変わるように構成されている。幾つかの実施形態では、改変されたオピオイドアンタゴニストは、ナルトレキソン又はナロキシンのプロドラッグを含む。幾つかの例では、ナルトレキソン又はナロキシンのプロドラッグは、ポリエチレングリコール、エステル、又はカーボネートとの抱合を含む。

30

【0131】

幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、マイクロ粒子及び／又はナノ粒子の形態のポリマー錯体又は包接錯体としてカプセル化される。場合によっては、オピオイドアンタゴニストは、油、水、界面活性剤、及び／又は補助界面活性剤の等方性混合物中にある。幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは親油性相中に分散している。

40

【0132】

幾つかの実施形態では、オピオイドアゴニスト及びオピオイドアンタゴニストを含む製剤にマイクロ粒子及び／又はナノ粒子を使用できる。共混合製剤の代替実施形態は、フリーベース形態のオピオイドアゴニスト（例えば、フェentanil）と、小分子（例えば、シクロデキストリン）及び／又はポリマー（例えば、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロ

50

ースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナート、ゼラチン)とともに形成された包接錯体又はマイクロ粒子又はナノ粒子としてカプセル化された、フリーベース形態又は塩形態のオピオイドアンタゴニストと、を有する。これらの錯体/粒子(マイクロ/ナノ)は、典型的には、疎水性中心及び親水性表面を有し、これらは、オピオイドアンタゴニストを、皮膚に浸透しにくい形態で保持することに使用可能である。これらの錯体/粒子(マイクロ/ナノ)は、オピオイドアンタゴニストがポリマー中に均一に分散していることが可能であり、皮膚に受動的に浸透しないように十分大きい。一般的な家庭用溶剤で製剤を抽出しようとする、製剤溶剤環境(pH、ポリマーの溶解度など)が変質し、結果として、これらの包接錯体/粒子(マイクロ/ナノ)が開かれ、オピオイドアンタゴニストとオピオイドアゴニストが混ざり合うことになる。直接注射又は他の手段で製剤を悪用することは、悪用者がオピオイドアゴニスト及びオピオイドアンタゴニストの両方に曝露されることになり、それによって、悪用が抑止される。

10

【0133】

幾つかの実施形態では、オピオイド製剤は、患者内でインビボで活性形態に変わるように適合された不活性オピオイドアンタゴニスト(例えば、プロドラッグ、薬剤-ポリマー抱合などのような改変されたオピオイドアンタゴニスト)を含んでよい。オピオイドアンタゴニストプロドラッグは、皮膚障壁に浸透しないが、製剤が悪用される場合(例えば、製剤が静脈注射される場合)にはインビボで活性型に変わることが可能である。そのようなオピオイドアンタゴニストプロドラッグの例として、エステル結合又はカーボネート結合などの壊れやすい結合を介して短いポリエチレングリコール鎖と抱合されたオピオイドアンタゴニスト(例えば、ナロキソン又はナルトレキソン)がある。この実施形態に対する一代替アプローチとして、生分解性又は生体適合性のポリマーとのアンタゴニスト薬剤抱合がある。抱合は、エステル結合又はカーボネート結合などの壊れやすい結合を介して行われてよい。生分解性又は生体適合性のポリマーの例として、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリカプロラクトン、セルロースアセテートフタレート、乳酸-グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシナートがある。

20

【0134】

図13A~13Cは、様々な抱合を有するナルトレキソン(NTX)及びナロキソン(NLX)の化学式を示しており、これらは、本明細書に記載の経皮薬剤送達システムにおいて使用可能である。ナルトレキソン及びナロキソンは、プロドラッグ製剤の分子量を増やして皮膚透過を抑えるか阻止するように改変されている。製剤が適正に使用される場合、ナルトレキソン又はナロキシソンのプロドラッグは患者の皮膚にほとんど浸透せず、一方、オピオイドアゴニストは皮膚に浸透する。もし、オピオイドアゴニストと、ナルトレキソン/ナロキシソンのプロドラッグとを含有する製剤が注射されると、ナルトレキソン/ナロキシソンのプロドラッグが速やかに放出されて、オピオイドアゴニストの作用をブロックする。図13Aは、PEG抱合を有するナルトレキソンプロドラッグの例を示す。図13Bは、ナルトレキソン/ナロキソンカーボネート、アミノ酸抱合を有するナルトレキソン、並びにエノラートアミノ酸エステルプロモイェティを有するナルトレキソン/ナロキシソンを示す。図13Cは、PEG抱合を有するナルトレキソンプロドラッグの例を示す。

30

40

【0135】

図14は、ポリエチレングリコール(PEG)と抱合されたナルトレキソン及びナロキシソンの化学式を示しており、これらは、本明細書に記載の経皮薬剤送達システムにおいて使用可能である。試験によれば、PEGと抱合されたナルトレキソン及びナロキシソンは、血漿中でフリードラッグに変わった。PEGと抱合されたナルトレキソン及びナロキシソンは、プールされたヒト血漿内で37℃でインキュベートされた。試料は、0分、30分、60分、及び120分において取り出された。試料は、HPLC-UVにより分析された。2時間後にフリードラッグの形成状況を調べたところ、PEGと抱合されたナルトレキソンの27%、並びにPEGと抱合されたナロキシソンの38%がフリードラッグに変わっ

50

ていた。

【0136】

図15は、ナルトレキソン及びPEGと抱合されたナルトレキシソンの、死体の皮膚を通過する平均累積送達量を示すグラフである。PEG抱合を有するナルトレキシソンのプロドラッグは、化合物の分子量を約690g/molまで増やした。このグラフによれば、死体の皮膚を通過する流束は、PEGと抱合されたナルトレキソンがナルトレキソンより格段に少なかった。ナルトレキシソンの場合の平均流束は、1時間当たり、約15.37マイクログラム(μg)/ cm^2 である。PEGと抱合されたナルトレキシソンの場合の平均流束は、1時間当たり、約0.62マイクログラム(μg)/ cm^2 である。

【0137】

図16は、幾つかの実施形態による、純ナルトレキソンと、ナノ粒子から放出されたナルトレキソンとの放出プロファイルと比較したグラフである。ナノ粒子は、ナルトレキソンが経皮膜を通過するのを阻止するか抑える。ナノ粒子のナルトレキソン製剤が注射されるか、生理学的条件に曝露されると、ナルトレキソンは、ナノ粒子から放出されて、オピオイドアゴニストの作用をブロックする。図16によれば、純ナルトレキソンと、HPMCナノ粒子から放出されたナルトレキソンとで、薬剤放出プロファイルは似通っている。

【0138】

更に、オピオイドを患者に送達する方法を提供する。本方法は、オピオイド源に配置されている、オピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分を、オピオイド源から、経皮薬剤送達装置の経皮膜まで移動させるステップと、オピオイド源に配置されている改変されたオピオイドアンタゴニストを、オピオイド源から経皮膜まで移動させるステップと、オピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分の第1の部分を、経皮膜を通過させるステップと、を含んでよい。

【0139】

オピオイドアゴニストを含む医薬品有効成分の第1の部分を、経皮膜を通過させるステップは、第1の流束速度を有してよい。改変されたオピオイドアンタゴニストは、第2の流束速度で経皮膜を通過する第2の流束速度を有してよい。第2の流束速度は、幾つかの実施形態では、ほぼゼロであってよい。幾つかの実施形態では、第1の流束速度に対する第2の流束速度の比は、約1:10未満である。幾つかの実施形態では、第1の流束速度に対する第2の流束速度の比は、約1:25未満である。幾つかの実施形態では、第1の流束速度に対する第2の流束速度の比は、約1:50未満である。幾つかの実施形態では、第1の流束速度に対する第2の流束速度の比は、約1:100未満である。

【0140】

本方法は更に、オピオイドアゴニストの第2の部分を、経皮薬剤送達装置を装着している患者の皮膚を第1の吸収速度で通過させるステップを含んでよい。幾つかの実施形態では、本方法は更に、改変されたオピオイドアンタゴニストの一部を、経皮薬剤送達装置を装着している患者の皮膚を第2の吸収速度で通過させるステップを含んでよい。場合によっては、第2の吸収速度はほぼゼロである。第1の吸収速度に対する第2の吸収速度の比は、約1:10未満であってよい。第1の吸収速度に対する第2の吸収速度の比は、約1:25未満であってよい。第1の吸収速度に対する第2の吸収速度の比は、約1:50未満であってよい。第1の吸収速度に対する第2の吸収速度の比は、約1:100未満であってよい。

【0141】

幾つかの実施形態では、オピオイドアゴニスト及びオピオイドアンタゴニストを含有する製剤にマイクロエマルジョンが用いられてよい。例えば、共混合製剤は、フリーベース形態のオピオイドアゴニスト(例えば、フェンタニル)と、オピオイドアンタゴニスト(例えば、ナロキソン、ナルトレキソン)とを、油、水、界面活性剤、及び/又は補助界面活性剤(例えば、マイクロエマルジョン)の等方性混合物中に含むことになる。この等方性混合物は、親油性相中に溶解している親油性オピオイドアゴニストと、分散している親

10

20

30

40

50

水性オピオイドアンタゴニストの液体粒子とで構成されることになる。界面活性剤の例として、ツイーン 80、ポリオキシエチレン、レシチンなどがある。油相は、脂肪酸、テルペン、植物油、中鎖モノグリセリド、中鎖ジグリセリド、中鎖トリグリセリドなどで構成されてよい。マイクロエマルションは、安定していて透明な製剤である。しかしながら、（特に、食用酢やアルコールなどのような一般的な家庭用溶剤を使用してオピオイドアゴニストを抽出しようとして）製剤が不正変更されると、液体粒子/ミセルが破壊されて、親水性コアからオピオイドアンタゴニストが放出されることになる。マイクロエマルションが破壊されると、オピオイドアンタゴニストとオピオイドアゴニストとが混ざり合って、使用者による代替経路でのオピオイドアゴニストの悪用が阻止される。或いは、親水性形態のオピオイドアンタゴニストが溶解している親水性相中に疎水性オピオイドアゴニストの液体粒子が分散することになる。製剤が不正変更されると、マイクロエマルションが破壊され、オピオイドアゴニストとオピオイドアンタゴニストとが混ざり合って、誤用/悪用が阻止されることになる。

10

20

30

40

50

【0142】

幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストのエンベロープが、オピオイドアゴニスト源に隣接して備えられてよい。この実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、オピオイドアゴニスト/薬剤製剤を保持する容器を包み込む固体又は液体の製剤の形態で備えられてよい。オピオイドアンタゴニスト製剤は、ほとんどの入口点からオピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤にアクセスする為に必要な直接経路に隣接して配置されてよく、或いはこの経路内に配置されてよい。従って、薬剤カートリッジを不正変更すること、或いはオピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤を針又はシリンジで抽出するあらゆる試みは、オピオイドアンタゴニスト製剤とオピオイドアゴニスト製剤とが混ざり合って悪用が抑止されることになる可能性が高い。

【0143】

幾つかの実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、経皮薬剤送達装置の構成材料と混合されてよい。この実施形態では、オピオイドアンタゴニストは、薬剤製剤容器の製造に使用される材料に埋め込まれるか含有され、これにより、オピオイドアゴニストを含有する薬剤製剤を針又はシリンジで抽出しようとして薬剤カートリッジが不正変更されると、薬剤製剤容器が破れ、オピオイドアンタゴニストがオピオイドオピオイドアゴニスト製剤に接触するか浸出して、悪用が抑止されることになる。

【0144】

幾つかの実施形態では、本装置は、オピオイドアンタゴニストでライニングされてよい。この実施形態では、本装置は、経皮薬剤送達装置の1つ以上の内面がオピオイドアンタゴニストでコーティングされてよい。本装置が不正変更されると、薬剤カートリッジが破れて、オピオイドアゴニスト薬剤製剤がオピオイドアンタゴニストに曝露されることになる。

【0145】

幾つかの実施形態では、薬剤製剤は、オピオイドアゴニスト及びオピオイドアンタゴニストを含有し、本装置の経皮膜に、オピオイドアンタゴニストと優先的に結合する選択的モイエティ（例えば、オピオイドアンタゴニスト抗体、スルホン酸ベースのポリマー）が含浸される。選択的モイエティは、薬剤製剤が皮膚と接触してオピオイドアゴニストが送達される前に、薬剤製剤からオピオイドアンタゴニストを濾過して取り除く。

【0146】

経皮薬剤送達装置は更に、薬剤製剤へのアクセスを制限するように設計されてよい。経皮薬剤送達装置の構成材料は、薬剤の不正変更使用される一般的なツールに耐えるように選択されてよい。例えば、薬剤カートリッジの構造に使用される材料は、家庭で一般的に利用可能な手段で簡単に破壊されないように選択されてよい。一般的に利用可能な手段の例として、台所用品（例えば、スプーン、フォーク、ナイフなど）、家庭用ドリルセット、コーヒングライダなどのような電気器具、一般的な溶剤（例えば、エタノール、アセトンなど）の使用、加熱処置（例えば、ストーブの上、又は熱湯）、冷却処置（例えば

、冷凍庫で保存)、加熱と冷却を交互に行う処置(例えば、ストーブの上で加熱し、その後、冷凍庫で保存)などがある。

【0147】

本経皮装置及び/又は薬剤容器は、複数の層を含んでもよい。例えば、悪用者による経皮薬剤送達装置の不正変更を抑止する為に、異なる/相補的な特性を有する複数の層が使用されてよい。例えば、薬剤製剤へのアクセスを制限する為に、外側では、粘着材が2つの硬い層で挟まれてよい。

【0148】

経皮薬剤送達装置は、薬剤製剤用として複数の小さな容積を利用してよい。例えば、薬剤製剤は、複数の小さな容積のセルに格納されてよく、これによって、必要な量の薬剤の抽出が面倒になる。

10

【0149】

幾つかの実施形態では、オピオイドの悪用を思いとどまらせる為に、経皮薬剤送達装置に嫌悪剤が含まれてよい。嫌悪剤は、遭遇時に不快な反応又は拒否反応、或いは強い嫌悪を引き起こす物質と考えられてよい。嫌悪剤を用いることにより、オピオイドを含有する薬剤製剤の悪用を抑止することが可能である。本明細書に記載の経皮薬剤送達装置及び/又は薬剤製剤には、多様な嫌悪剤が含まれてよい。

【0150】

嫌悪剤の一例として、苦味剤がある。強い苦味剤の例として、例えば、デンタノニウム、オクタアセチルスクロース、ケルセチン、ブルシン、クアシンなどがある。苦味剤を使用することにより、薬剤製剤の匂い又は味を苦くして薬剤製剤の摂取又は吸引を思いとどまらせることが可能である。

20

【0151】

嫌悪剤の別の例として、辛味剤がある。辛味剤は、強く鋭い匂い又は味で深い辛い風味をもたらすことが可能である。辛味剤の例として、ペペリン、カプサイシン、アリシンなどがある。辛味剤は、しゃく熱感を引き起こす為、吸引又は摂取による薬剤製剤の悪用を抑止することに好適である。

【0152】

他の、患者を不快にさせる嫌悪剤も使用されてもよい。例えば、不快な悪影響を引き起こす化学物質が嫌悪剤として使用されてもよい。一例では、顕著な悪影響/不快な効果を引き起こすことで過剰摂取を防ぐ為に、ナイアシンが使用されてよい。ナイアシンは、高用量が注射、吸引、又は摂取されると、ほてり又は上気、かゆみ、発汗、及び/又は寒けなどの不快な効果を引き起こす。摂取又は吸引された場合にいらいらを引き起こしうる特定の医薬品成分も薬剤製剤に組み込まれてよく、そのような成分として、コロイド状二酸化ケイ素、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポリエチレン酸化物、ラウリル硫酸ナトリウムなどがある。

30

【0153】

経皮薬剤送達装置及び/又は薬剤製剤は、任意選択で、代謝剤又は不活性化剤を含んでもよい。例として、活性薬剤をインビボで代謝させることが可能な酵素、又は過酸化水素のような酸化剤があり、これらは、本装置を操作すると薬剤製剤が放出され、酵素/酸化剤が薬剤を不活性化/分解するように、本装置に組み込まれてよい。

40

【0154】

経皮薬剤送達装置及び/又は薬剤製剤は、任意選択で、不活性化/変性薬剤製剤を含んでもよい。例えば、活性炭のような非特異的吸着材が使用されてよい。活性炭は、本装置を不正変更する何らかの試みがあったときに、活性炭が全ての薬剤を吸着して薬剤を不活性化するか必要量の薬剤の抽出を困難にするように、本装置に組み込まれてよい。

【0155】

活性炭は、多様な様式で本装置に組み込まれてよい。一例では、活性炭のベッド、又は活性炭パッチが本装置の基部に組み込まれてよく、不正変更があったときに薬剤製剤が液体形態でベッド/パッチ上に放出されて中和されるようになっていてよい。別の例では、

50

液体形態の薬剤製剤を収容する壊れやすいカートリッジ（例えば、ガラスなどの壊れやすい材料で作られたカートリッジ）が活性炭のコーティングで包み込まれてよい。本装置を不正操作する試みがあると、カートリッジが壊れて、活性炭が投入されて薬剤と接触し、薬剤が中和されることになる。更に別の例では、本装置の内面に活性炭がコーティングされてよい。本装置が不正変更されると、薬剤製剤が活性炭に曝露されて、薬剤製剤が不活性化されることになる。

【0156】

本明細書において、ある特徴又は要素が別の特徴又は要素の「上に（on）」あると言及された場合、その特徴又は要素は、直接その別の特徴又は要素に接してよく、或いは、介在する特徴及び／又は要素が存在してもよい。これに対し、ある特徴又は要素が別の特徴又は要素の「直接上に（directly on）」あると言及された場合、介在する特徴及び／又は要素は存在しない。又、当然のことながら、ある特徴又は要素が別の特徴又は要素に「接続されている（connected）」、「取り付けられている（attached）」、又は「結合されている（coupled）」と言及された場合、その特徴又は要素は、直接その別の特徴又は要素に接続されているか、取り付けられているか、結合されていてよく、或いは、介在する特徴又は要素が存在してもよい。これに対し、ある特徴又は要素が別の特徴又は要素に、「直接接続されている（directly connected）」、「直接取り付けられている（directly attached）」、又は「直接結合されている（directly coupled）」と言及された場合、介在する特徴又は要素は存在しない。そのように記載又は図示された特徴及び要素は、1つの実施形態に関して記載又は図示されているが、他の実施形態にも当てはまってよい。又、当業者であれば理解されるように、ある構造又は特徴が別の特徴に「隣接して（adjacent）」配置されていて、その構造又は特徴が言及された場合、その言及は、隣接する特徴と部分的に重なり合うか、隣接する特徴の下層となる部分を有してよい。

【0157】

本明細書において使用された術語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、本開示の限定を意図したものではない。例えば、本明細書において使用される単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈上明らかに矛盾する場合を除き、複数形も同様に包含するものとする。更に、当然のことながら、「comprises（含む）」及び／又は「comprising（含む）」という語は、本明細書で使用された際には、述べられた特徴、手順、操作、要素、及び／又は構成要素の存在を明記するものであり、1つ以上の他の特徴、手順、操作、要素、構成要素、及び／又はこれらの集まりの存在又は追加を排除するものではない。本明細書では、「及び／又は（and / or）」という用語は、関連付けられて列挙されたアイテムのうちの1つ以上のアイテムのあらゆる組み合わせを包含するものであり、「/」と略記されてよい。

【0158】

「下に（under）」、「下方に（below）」、「下方の（lower）」、「上方の（over）」、「上方の（upper）」などのような空間的に相対的な語句は、本明細書では、図面に示されるような、1つの要素又は特徴と別の要素又は特徴との関係を説明する場合に説明を簡単にする為に使用されてよい。当然のことながら、この空間的に相対的な語句は、使用時又は操作時の器具の、図面で描かれる向きに加えて、それ以外の向きも包含するものとする。例えば、図面内の器具が反転された場合、別の要素又は特徴の「下に（under）」又は「真下に（beneath）」あると記載された要素は、その別の要素又は特徴の「上に（over）」方向づけられることになる。従って、例えば、「下に（under）」という語句は、「上に（over）」及び「下に（under）」の両方の向きを包含しうる。本装置は、他の方向づけ（90度回転又は他の方向づけ）が行われてよく、それに応じて、本明細書で使用された空間的に相対的な記述子が解釈されてよい。同様に、「上方に（upwardly）」、「下方に（downwardly）」、「垂直方向の（vertical）」、「水平方向の（horizontal）」

a 1)」などの用語は、本明細書では、特に断らない限り、説明のみを目的として使用される。

【0159】

「第1の」及び「第2の」という語句は、本明細書では様々な特徴／要素を説明する為に使用されてよいが、これらの特徴／要素は、文脈上矛盾する場合を除き、これらの語句によって限定されるべきではない。これらの語句は、ある特徴／要素を別の特徴／要素と区別する為に使用されてよい。従って、本発明の教示から逸脱しない限り、第1の特徴／要素が後述時に第2の特徴／要素と称されてもよく、同様に、第2の特徴／要素が後述時に第1の特徴／要素と称されてもよい。

【0160】

10

実施例において使用される場合も含め、本明細書及び特許請求の範囲において使用されているように、且つ、特に断らない限り、あらゆる数値は、「約 (about)」又は「およそ (approximately)」という語句が前置されているものとして読まれてよく、たとえ、その語句が明示的に現れていなくても、そのように読まれてよい。「約 (about)」又は「およそ (approximately)」という語句は、大きさ及び／又は位置を示す場合に、記載された値及び／又は位置が、妥当な予想範囲の値及び／又は位置に収まっていることを示す為に使用されてよい。例えば、数値は、述べられた値 (又は値の範囲) の $\pm 0.1\%$ の値であってよく、述べられた値 (又は値の範囲) の $\pm 1\%$ の値であってよく、述べられた値 (又は値の範囲) の $\pm 2\%$ の値であってよく、述べられた値 (又は値の範囲) の $\pm 5\%$ の値であってよく、述べられた値 (又は値の範囲) の $\pm 10\%$ の値であってよく、他のそのような値であってよい。本明細書に記載のいかなる数値範囲も、そこに包含される全ての副範囲を包含するものとする。

20

【0161】

ここまで様々な例示的实施形態を説明してきたが、特許請求の範囲によって示される本発明の範囲から逸脱しない限り、様々な実施形態に対して、幾つかある変更のいずれが行われてもよい。例えば、記載された各種方法ステップが実施される順序は、代替実施形態では変更されてよい場合が多く、代替実施形態によっては、1つ以上の方法ステップがまとめてスキップされてもよい。装置及びシステムの様々な実施形態の任意選択の特徴が、実施形態によっては含まれてよく、実施形態によっては含まれてよくない。従って、上述の説明は、主に例示を目的としたものであり、特許請求の範囲に明記されている本発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。

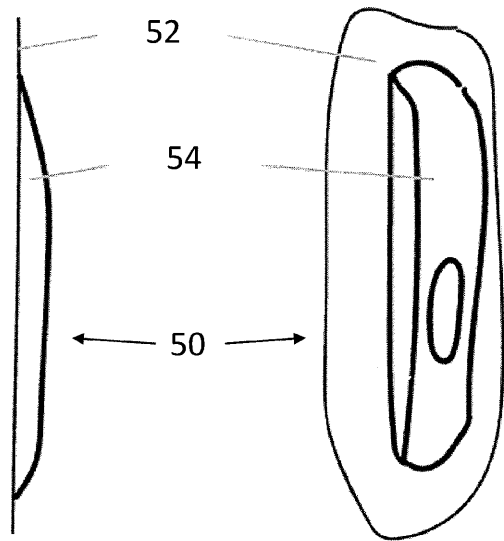
30

【0162】

本明細書に含まれる実施例及び具体例は、本発明対象が実施されうる具体的な実施形態を、限定ではなく例示として示す。言及されたように、他の実施形態が利用されたり派生したりしてよく、本開示の範囲から逸脱しない限り、構造的な、或いは論理的な置換又は変更が行われてよい。本発明対象のそのような実施形態は、本明細書においては、個別に参照されてよく、或いは、「本発明」という言い方でまとめて参照されてよく、「本発明」という言い方で参照することは、あくまで便宜上であって、本出願の範囲を、実際には2つ以上が開示されていても、いずれか1つの発明又は発明概念に自発的に限定することを意図するものではない。従って、本明細書では特定の实施形態を図示及び説明してきたが、この、示された特定の实施形態を、同じ目的を達成するように作られた任意の構成で置き換えてよい。本開示は、様々な実施形態のあらゆる翻案又は変形を包含するものである。当業者であれば、上述の説明を精査することにより、上述の複数の実施形態の組み合わせ、及び本明細書に具体的な記載がない他の実施形態が明らかになるであろう。

40

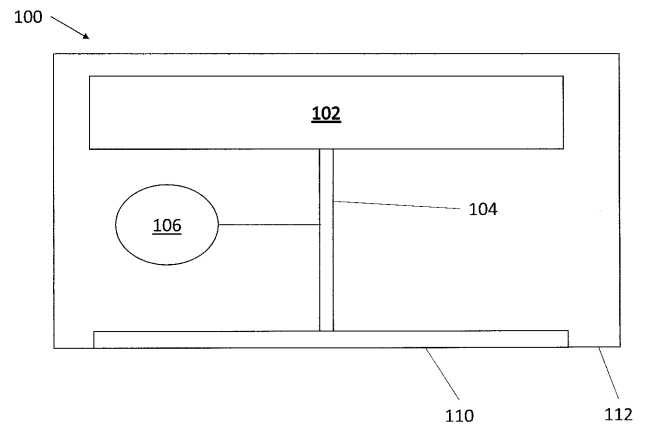
【図 1 A】



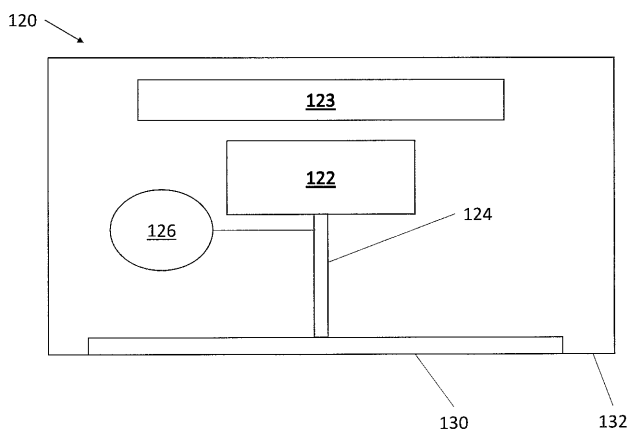
側面図

正面／等角図

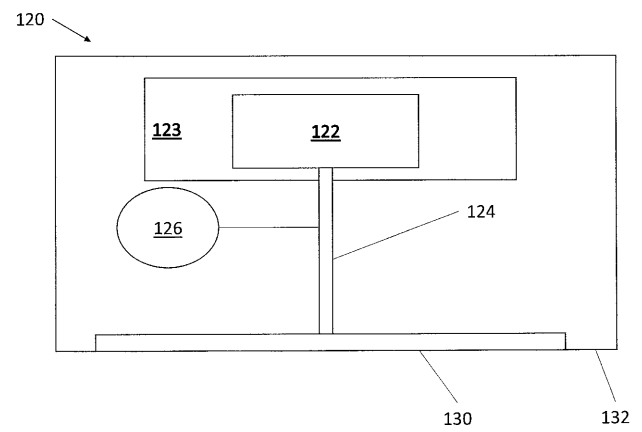
【図 1 B】



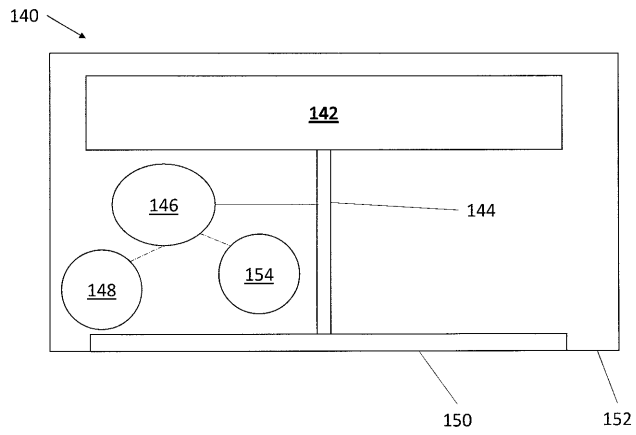
【図 2 A】



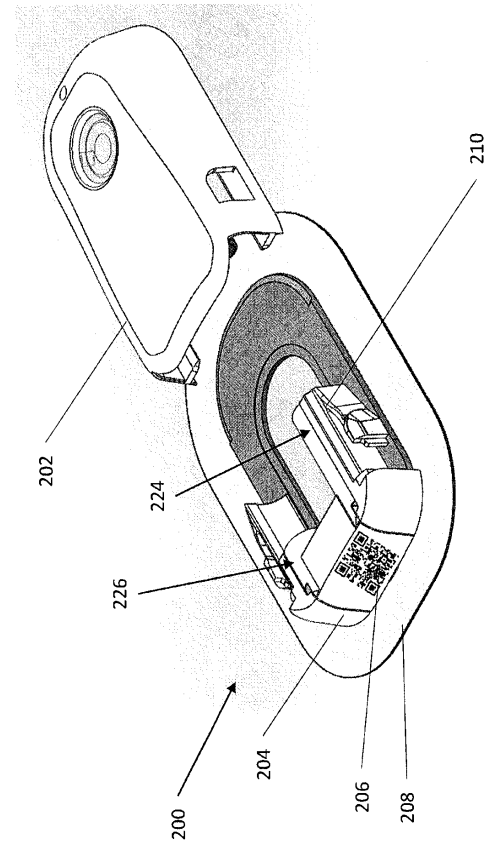
【図 2 B】



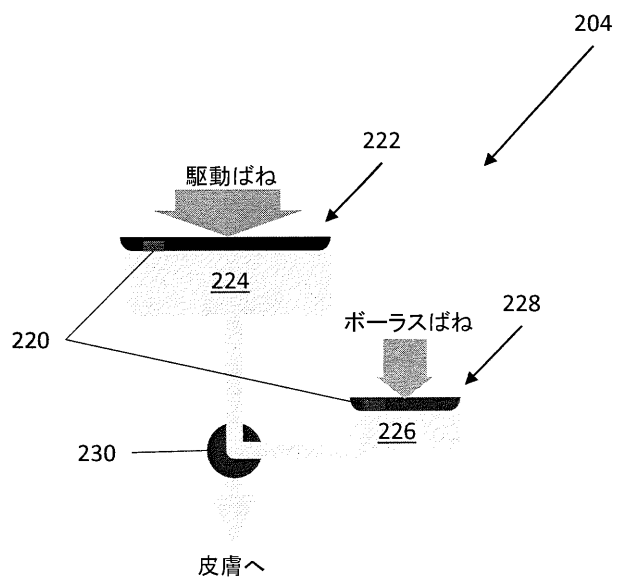
【図 3】



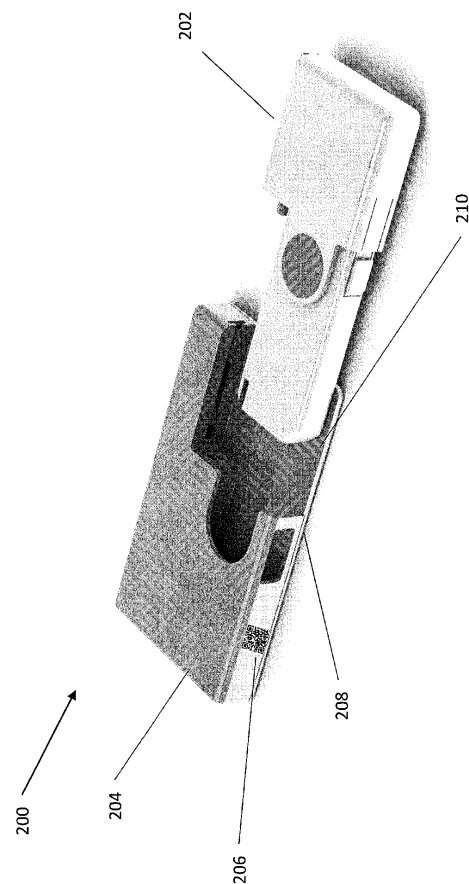
【図 4 A】



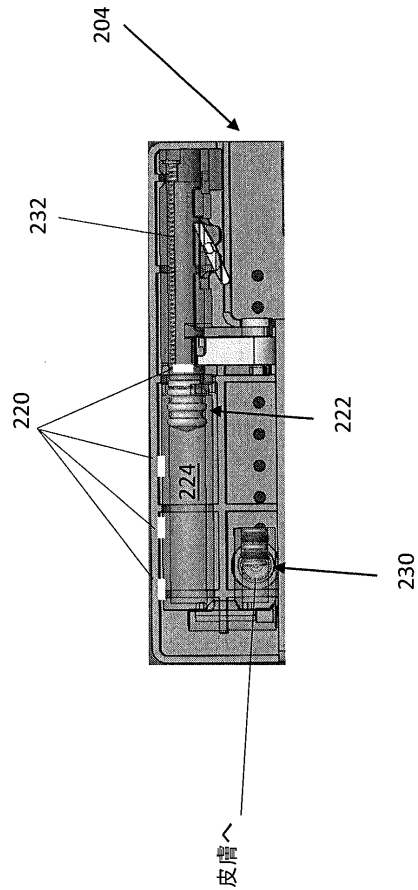
【図 4 B】



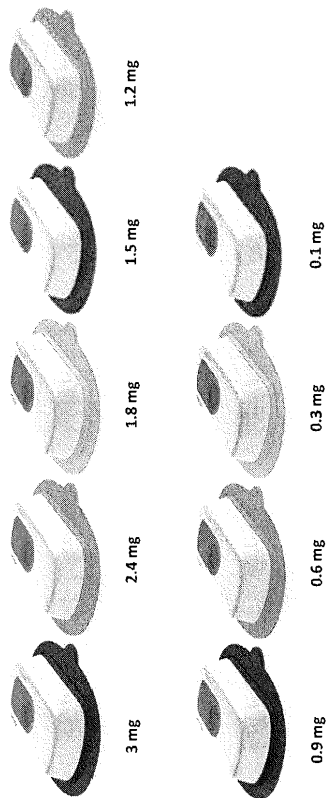
【図 5 A】



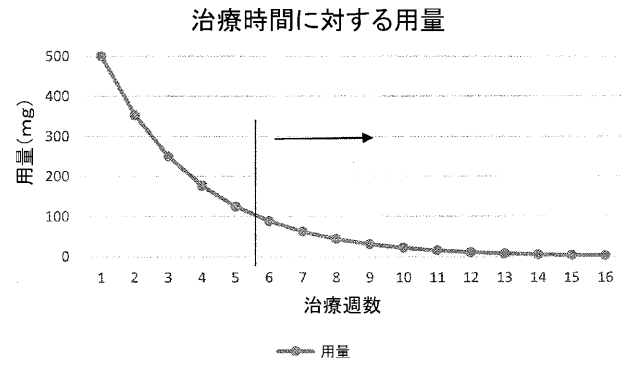
【図 5 B】



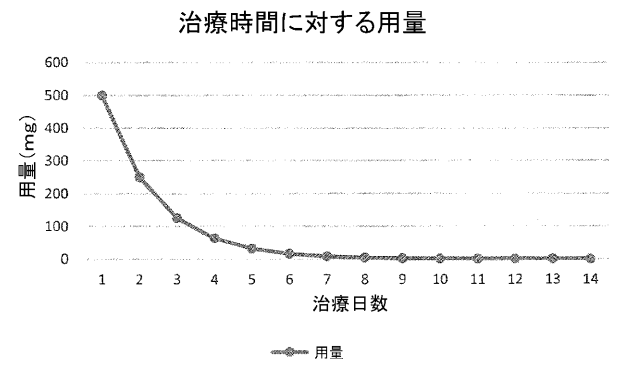
【図 7】



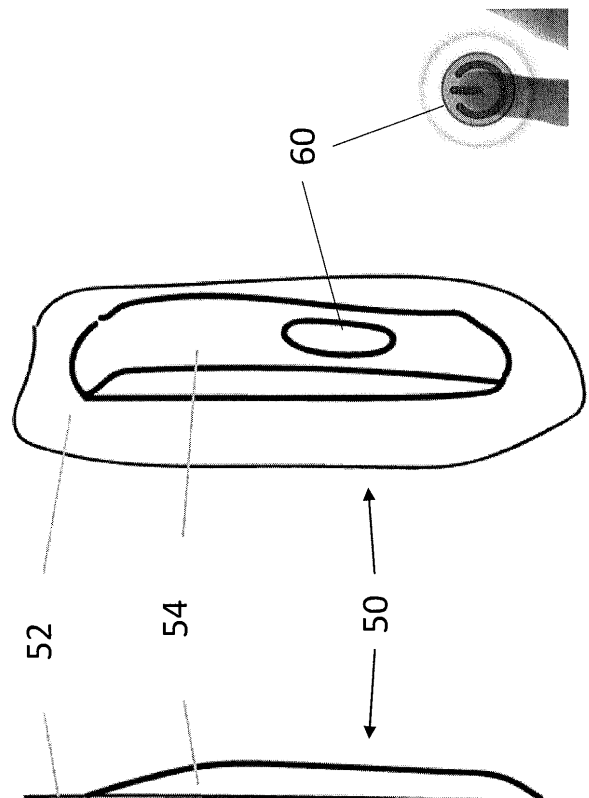
【図 6 A】



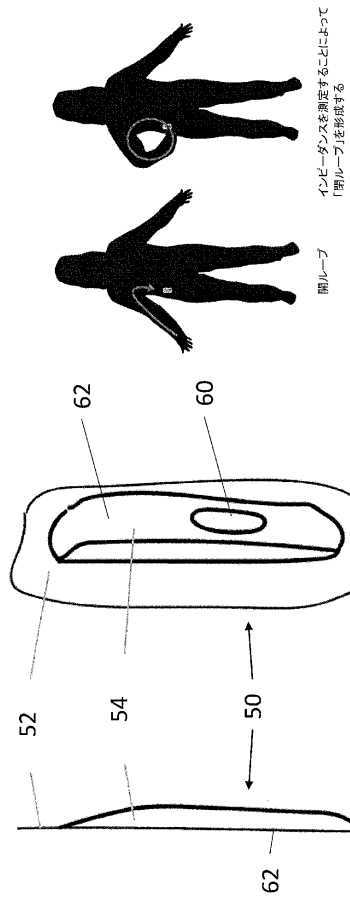
【図 6 B】



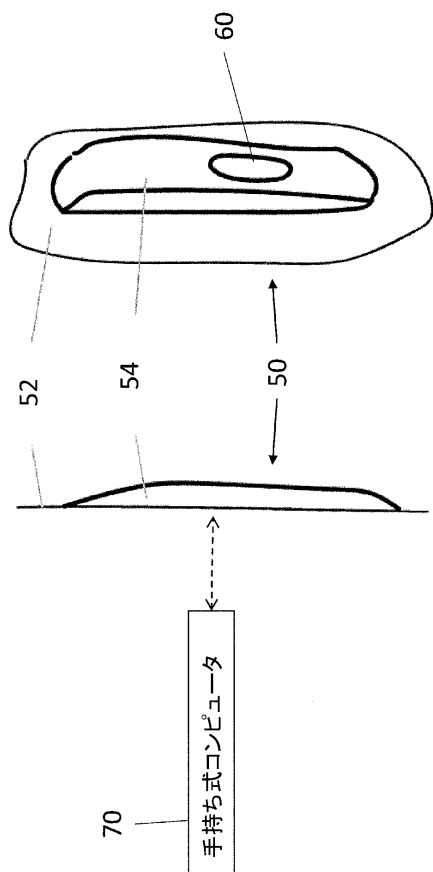
【図 8】



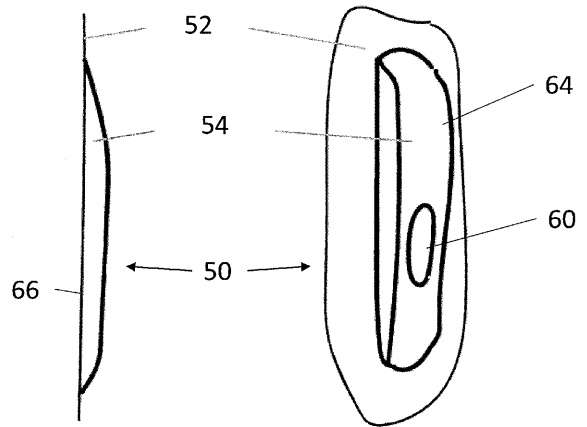
【 図 9 】



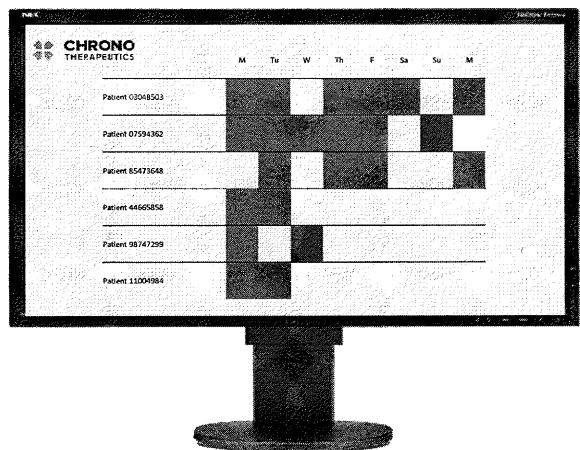
【 図 1 1 】



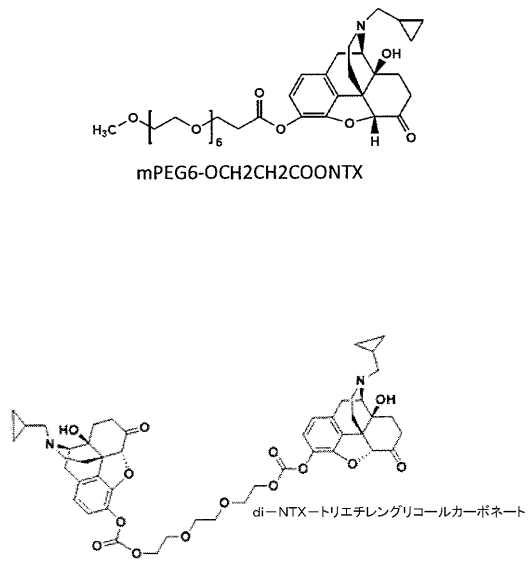
【 図 1 0 】



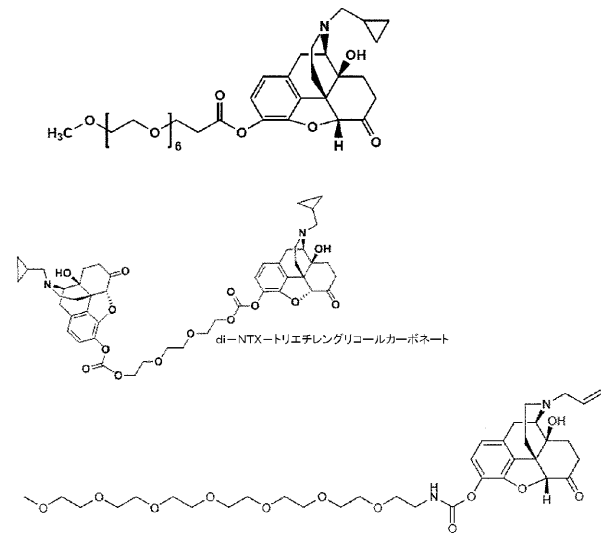
【 ㊦ 1 2 】



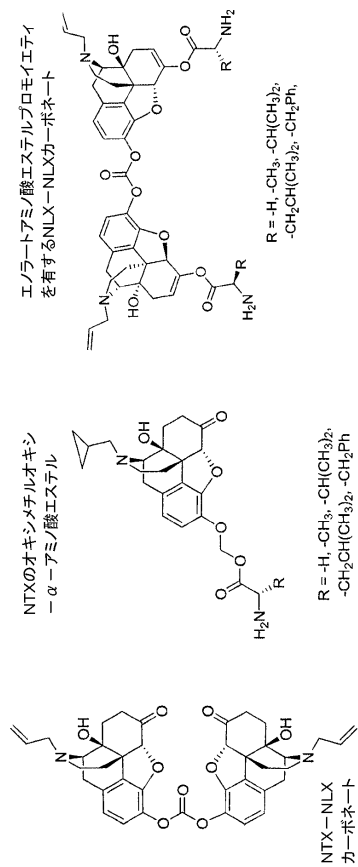
【図 13 A】



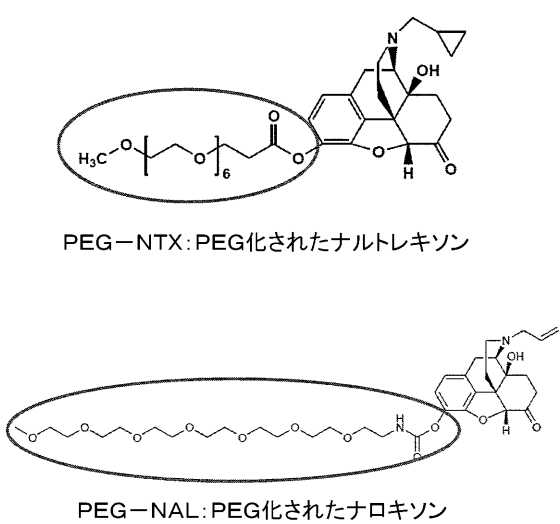
【図 13 C】



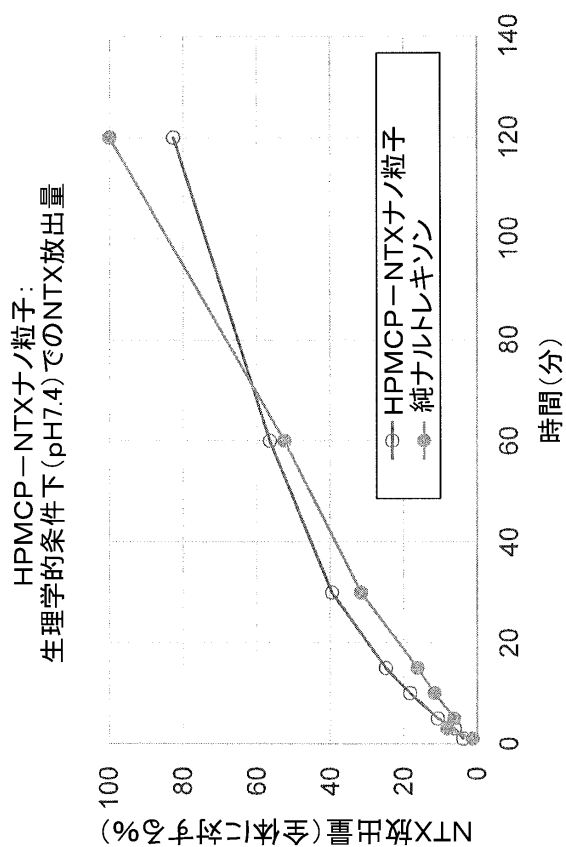
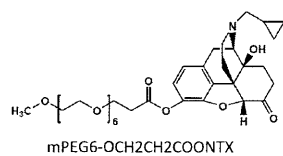
【図 13 B】



【図 14】



【 図 1 6 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/054093
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/00; A61K 31/485; A61P 25/04 (2017.01) CPC - A61K 9/7084; A61K 9/7092; A61K 31/485 (2017.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/0008747 A1 (ROYDS) 10 January 2008 (10.01.2008) entire document	89-93
X	US 2007/0260491 A1 (PALMER et al) 08 November 2007 (08.11.2007) entire document	124-128
Y		2-6, 43-46
Y	US 2006/0271020 A1 (HUANG et al) 30 November 2006 (30.11.2006) entire document	1-6
Y	US 2008/0233178 A1 (REIDENBERG et al) 25 September 2008 (25.09.2008) entire document	1-6, 43-46
Y	US 2014/0100241 A1 (SLATER et al) 10 April 2014 (10.04.2014) entire document	45, 46
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 November 2017		Date of mailing of the international search report 11 DEC 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/054093

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 7-42, 47-88, 94-123, 129-140
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 47/59 (2017.01)	A 6 1 K 47/59	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/42 (2017.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50	
A 6 1 K 9/51 (2006.01)	A 6 1 K 9/51	
A 6 1 B 5/00 (2006.01)	A 6 1 B 5/00	G

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

- (72)発明者 フーテン, ダブリュ., マイケル
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 サリバン, マーク, ダニエル
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 ルアン, パトリック, エイチ.
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 マットレイ, デイビッド, ジェイ.
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 カウル, ナヴィディーブ
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 アローラ, アヌプハヴ
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3
- (72)発明者 パンナニ, ラビンダー デー.
アメリカ合衆国 9 4 5 4 5 カリフォルニア州 ハイワード, ポイント エデン ウェイ 3 9 5 3

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA31 AA61 AA65 BB31 CC01 CC50 EE23 EE24 EE39
EE42 EE51 EE59 FF34 FF68
4C084 AA17 MA63 NA10 NA13 ZA08 ZC39 ZC42

4C086	AA01	AA10	CB23	MA01	MA02	MA04	MA05	MA41	MA63	NA10
	NA13	ZA08	ZC39	ZC42						
4C117	XA01	XB04	XE13	XE16	XE17	XE20	XE23	XE28	XE37	XE43
	XE66	XQ18								
4C267	AA71	BB01	BB23	BB33	BB37	CC01	DD10	EE07	HH08	

专利名称(译)	用于递送阿片样物质的透皮药物递送装置		
公开(公告)号	JP2020500081A	公开(公告)日	2020-01-09
申请号	JP2019538109	申请日	2017-09-28
[标]申请(专利权)人(译)	计时Therapeutics公司 CHRONO THERAPEUTICS		
发明人	スタイルス,ピート,エー. フーテン,ダブリュ.,マイケル サリバン,マーク,ダニエル ルアン,パトリック,エイチ. マットレイ,デイビッド,ジェイ. カウル,ナヴィディープ アローラ,アヌブハヴ パンナニ,ラビンダー デー.		
IPC分类号	A61M37/00 A61K45/00 A61P25/36 A61P25/04 A61P43/00 A61K31/485 A61K9/08 A61K47/60 A61K47/59 A61K9/14 A61K47/40 A61K47/10 A61K47/34 A61K47/38 A61K47/42 A61K47/46 A61K9/50 A61K9/51 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0205 A61B5/117 A61B5/1172 A61B5/1176 A61B5/4839 A61B5/6833 A61B5/746 A61K9/7023 A61K31/485 A61K45/06 A61K47/55 A61K47/60 A61P25/04 A61K2300/00		
FI分类号	A61M37/00 A61K45/00 A61P25/36 A61P25/04 A61P43/00.111 A61K31/485 A61K9/08 A61K47/60 A61K47/59 A61K9/14 A61K47/40 A61K47/10 A61K47/34 A61K47/38 A61K47/42 A61K47/46 A61K9/50 A61K9/51 A61B5/00.G		
F-TERM分类号	4C076/AA12 4C076/AA31 4C076/AA61 4C076/AA65 4C076/BB31 4C076/CC01 4C076/CC50 4C076/EE23 4C076/EE24 4C076/EE39 4C076/EE42 4C076/EE51 4C076/EE59 4C076/FF34 4C076/FF68 4C084/AA17 4C084/MA63 4C084/NA10 4C084/NA13 4C084/ZA08 4C084/ZC39 4C084/ZC42 4C086/AA01 4C086/AA10 4C086/CB23 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA05 4C086/MA41 4C086/MA63 4C086/NA10 4C086/NA13 4C086/ZA08 4C086/ZC39 4C086/ZC42 4C117/XA01 4C117/XB04 4C117/XE13 4C117/XE16 4C117/XE17 4C117/XE20 4C117/XE23 4C117/XE28 4C117/XE37 4C117/XE43 4C117/XE66 4C117/XQ18 4C267/AA71 4C267/BB01 4C267/BB23 4C267/BB33 4C267/BB37 4C267/CC01 4C267/DD10 4C267/EE07 4C267/HH08		
代理人(译)	齐藤达也		
优先权	62/401043 2016-09-28 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文提供了用于经皮递送阿片样物质的系统和方法。为了最小化戒断症状和滥用，阿片类药物可以逐步剂量（锥形剂量）的方式输送。该系统还被设计成限制除患者之外的其他人在透皮递送装置处接收药物。该系统可以进一步包括滥用威慑特征，该滥用威慑特征使得患者或未授权用户难以篡改该装置以接收活性成分。另外，提供了新颖的透皮药物递送制剂，其包含阿片样物质激动剂或部分激动剂和防止阿片样物质滥用的阿片样物质拮抗剂。

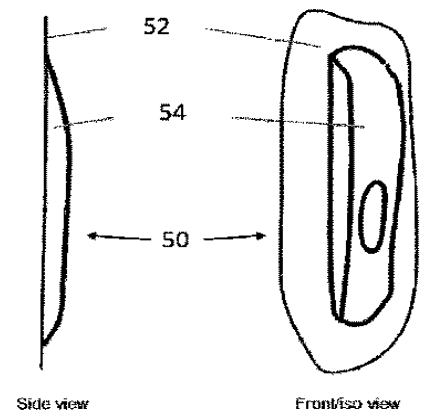


FIG. 1A