

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5888645号
(P5888645)

(45) 発行日 平成28年3月22日(2016.3.22)

(24) 登録日 平成28年2月26日(2016.2.26)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 N 1/30 (2006.01) A 6 1 N 1/30

請求項の数 23 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2011-544581 (P2011-544581)	(73) 特許権者	515205369
(86) (22) 出願日	平成21年12月29日(2009.12.29)		テバ・ファーマシューティカルズ・インターナショナル・ゲー・エム・ベー・ハー
(65) 公表番号	特表2012-513876 (P2012-513876A)		スイス国、8645・ラッパースビルー
(43) 公表日	平成24年6月21日(2012.6.21)		ヨーナ、シュリュッセルシュトラッセ・1
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/069673		2
(87) 国際公開番号	W02010/078313	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開日	平成22年7月8日(2010.7.8)		特許業務法人川口国際特許事務所
審査請求日	平成24年12月21日(2012.12.21)	(72) 発明者	ザール, デヴィッド
(31) 優先権主張番号	61/141, 377		アメリカ合衆国 08560 ニュージャ
(32) 優先日	平成20年12月30日(2008.12.30)		ージー州, タイタスビル, トッド リッジ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ロード 37

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物投与システムの電子制御

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物の生体表面に電氣的輸送(electrotransport)電流を流す薬物投与デバイス(10)において、

2つの電極(12,14)と、治療薬剤を収納する1つ以上のリザーバ(30,32)であって、前記1つ以上のリザーバ(30,32)が、前記電極(12,14)上に配置され、前記一方の電極(12又は14)から前記他方の電極(14又は12)に流れる前記電氣的輸送電流の電氣的経路を形成すると、動物の生体表面を介して治療薬剤を放出する1つ以上のリザーバ(30,32)とを有するパッチと、

前記動物の生体表面に出力電圧を印加し、前記動物の生体表面に前記電氣的輸送電流を流すように制御可能な電源(200)と、

マイクロコントローラ(150)とを備え、

前記マイクロコントローラは、

前記電氣的輸送電流の現在の値を判定し、

目標電氣的輸送電流、前記薬物投与デバイスの前記電極の間を流れる前記電氣的輸送電流の検出に使用される感知抵抗器の抵抗値、前記マイクロコントローラに関連付けられたバンドギャップ電圧の値及び固定電圧値に基づいて目標電氣的輸送電流を表す動的な値を判定し、

少なくとも前記電氣的輸送電流の前記現在の値及び前記目標電氣的輸送電流を表す前

10

20

記動的な値に基づいて、前記制御可能な電源(200)を制御するようにプログラミングされることを特徴とする、デバイス。

【請求項 2】

前記マイクロコントローラ(150)は、リニアレギュレータを用いて、前記制御可能な電源(200)を制御するように構成されている、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 3】

前記マイクロコントローラ(150)は、スイッチングレギュレータを用いて、前記制御可能な電源(200)を制御するように構成されている、請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 4】

前記スイッチングレギュレータは、パルス幅変調(PWM)を実行するように構成されており、前記制御可能な電源(200)は、PWM電源である請求項 3 記載のデバイス。

【請求項 5】

前記マイクロコントローラ(150)は、さらに

前記マイクロコントローラ(150)を用いて、少なくとも前記電氣的輸送電流の前記現在の値及び前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値に基づいて、前記PWM電源(200)のデューティサイクルを制御するようにプログラミングされている請求項 4 記載のデバイス。

【請求項 6】

前記パッチ及び前記デバイス(10)の電源(100)は、分離可能である請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 7】

前記マイクロコントローラ(150)は、

前記デバイス(10)の電源(100)が最小レベルのエネルギーを有していることを検出し、

前記電源(100)が前記最小レベルのエネルギーを有している場合にのみ、前記動物の生体表面に前記電氣的輸送電流を流すように更にプログラミングされている請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 8】

前記マイクロコントローラ(150)は、第 2 の所定のプロファイルで前記動物の生体表面に前記電氣的輸送電流を流すように再プログラミング可能である請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 9】

前記マイクロコントローラ(150)は、

前記動物の生体表面の抵抗の変化にかかわらず、前記出力電圧を最大レベルより下に維持するように更にプログラミングされている請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 10】

前記マイクロコントローラ(150)は、

潜在的な安全性問題の検出に応じて、前記デバイス(10)を停止し、

前記デバイス(10)が停止したことを示す指示を提供するように更にプログラミングされている請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 11】

前記マイクロコントローラ(150)は、

タイマを用いて、所定の間隔で、前記電氣的輸送電流の前記現在の値及び前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値を判定するように更にプログラミングされている請求項 1 記載のデバイス。

【請求項 12】

前記マイクロコントローラ(150)は、

前記出力電圧の現在の値を判定し、

目標出力電圧を表す動的な値を判定し、

前記出力電圧の前記現在の値と前記目標出力電圧を表す前記動的な値との間の第 1 の比

10

20

30

40

50

較を行い、

前記電氣的輸送電流の前記現在の値と前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値との間の第2の比較を行い、

前記第1の比較又は前記第2の比較に基づいて、前記PWM電源(200)のデューティサイクルを制御するように更にプログラミングされている請求項4記載のデバイス。

【請求項13】

前記PWM電源(200)のデューティサイクルの制御は、

前記第1の比較に基づいて、前記出力電圧の前記現在の値が、前記目標出力電圧を表す前記動的な値より大きいことを判定し、

電氣的輸送電流補正を実行しないで前記PWM電源(200)のデューティサイクルを1段階減少させることを更に含む請求項12記載のデバイス。 10

【請求項14】

前記PWM電源(200)のデューティサイクルの制御は、

前記第1の比較に基づいて、前記出力電圧の前記現在の値が前記目標出力電圧を表す前記動的な値以下であることを判定し、

前記第2の比較に基づいて、電氣的輸送電流補正を実行することを更に含む請求項12記載のデバイス。

【請求項15】

前記電氣的輸送電流補正の実行は、

前記第2の比較に基づいて、前記電氣的輸送電流の前記現在の値が前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値より大きいことを判定し、 20

前記PWM電源(200)のデューティサイクルを1段階減少させることを含む請求項14記載のデバイス。

【請求項16】

前記電氣的輸送電流補正の実行は、

前記第2の比較に基づいて、前記電氣的輸送電流の前記現在の値が前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値と等しいことを判定し、

前記PWM電源(200)のデューティサイクルを現在の段階で維持することを含む請求項14記載のデバイス。

【請求項17】 30

前記電氣的輸送電流補正の実行は、

前記第2の比較に基づいて、前記電氣的輸送電流の前記現在の値が前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値より小さいことを判定し、

前記PWM電源(200)のデューティサイクルを1段階増加させることを含む請求項14記載のデバイス。

【請求項18】

前記デバイス(10)は、使い捨て用に構成され、前記マイクロコントローラ(150)は、前記治療薬剤の投与が終了すると、前記デバイス(10)の電源(100)を徐々に空にするようにプログラミングされる請求項1記載のデバイス。

【請求項19】 40

前記治療薬剤は、コハク酸スマトリプタン(sumatriptan succinate)を含む請求項1記載のデバイス。

【請求項20】

前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値は、少なくとも前記目標電氣的輸送電流及び電源(100)の動作中に変化する前記電源(100)の動作特性に基づいて判定される請求項1記載のデバイス。

【請求項21】

前記電源(100)の動作特性は前記電源(100)の可変出力電圧である請求項20記載のデバイス。

【請求項22】 50

前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値は、少なくとも前記目標電氣的輸送電流及び前記電源(100)の動作中に変化するアナログデジタル変換器における基準電圧に基づいて判定される請求項20記載のデバイス。

【請求項23】

マイクロコントローラ(150)を用いて、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流し、治療薬剤の少なくとも一部を投与するように処理ユニットが実行可能な命令を保存するコンピュータが読取可能な1つ以上の媒体において、

制御可能な電源(200)を用いて、動物の生体表面に前記電氣的輸送電流を流し、
前記電氣的輸送電流の現在の値を判定し、

目標電氣的輸送電流を表す動的な値を、目標電氣的輸送電流、薬物投与デバイスの電極の間を流れる前記電氣的輸送電流の検出に使用される感知抵抗器の抵抗値、前記マイクロコントローラに関連付けられたバンドギャップ電圧の値及び固定電圧値に基づいて判定し、

10

前記マイクロコントローラ(150)を用いて、少なくとも前記電氣的輸送電流の前記現在の値及び前記目標電氣的輸送電流を表す前記動的な値に基づいて、前記制御可能な電源(200)を制御するための命令を格納するコンピュータが読取可能な媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年12月30日に出願された、米国仮出願番号第61/141,377号、発明の名称「Electronic Control Of Drug Delivery System」の優先権を主張し、この文献は、その全体が引用によって本願に援用される。

20

【背景技術】

【0002】

薬物投与(drug deliver)とは、ユーザ(人間又は動物として定義される。)に対する治療効果を得るために、調合された薬物又は薬剤を投与する方法又はプロセスである。薬物投与技術は、薬物の効力、並びに患者の利便性及び適応性を向上させるために薬物放出プロファイルを制御又は変更することを意図する。非経口投与にポピュラーな方法には、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、経皮、吸入等の経路が含まれる。

【0003】

30

薬物投与技術では、投与の継続時間又は調合された薬物若しくは薬剤の投与(量)を制御するために電子回路を使用することがある。イオントフォレシス(iontophoresis)は、薬物投与の電子制御を実現する薬物投与技術の一例である。イオントフォレシスは、電流を利用して、安全且つ有効な手法で、経皮的に、すなわちユーザの皮膚を介して、薬物又は薬剤を輸送する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

例示的な実施の形態は、調合された薬物又は薬剤の放出の電子制御を実現する薬物投与システム又はデバイスのための方法、システム及び装置を提供してもよい。本発明の文脈では、「薬物投与システム」及び「デバイス」という用語は、交換可能に使用できる。例示的な実施の形態では、電子制御は、薬剤をユーザに経皮的に投与する電氣的輸送電流を制御してもよい。例示的な実施の形態では、電氣的輸送電流の時間的プロファイルを制御することによって、ユーザの体内における薬剤の所望の時間的プロファイルを達成してもよい。

40

【0005】

例示的な実施の形態では、リニアレギュレータ又は任意の型のスイッチングレギュレータを用いて電氣的輸送電流を制御してもよい。

【0006】

例示的な実施の形態では、パルス幅変調(PWM)を用いて、例えば、PWM電源のデ

50

ューティサイクルを調整することによって、電氣的輸送電流を制御してもよい。例示的な実施の形態では、一定の間隔で中断を生成し、各中断の生成の際に、電流補正を実行してもよい。例示的な実施の形態では、ユーザの皮膚を流れる電氣的輸送電流を検出し、この電氣的輸送電流と、目標電流を表す動的な値とを比較してもよい。目標電流は、所望の電流プロファイルに基づいていてもよい。例示的な実施の形態では、電氣的輸送電流と、目標電流値を表す動的な値との比較に基づいて、P W M電源の電流デューティサイクルを増加、減少又は維持してもよい。

【 0 0 0 7 】

また、例示的な実施の形態は、薬物投与デバイス（すなわち、ここに開示するイオントフォレシス薬物投与システム）の電氣的接続の検査のために使用される方法及び装置を含んでもよい。このような例示的な装置は、イオントフォレシス薬物投与システムの接続の検査及び検証の使用のために適応化された電極パッチ導通テストを含んでいてもよい。

10

【 0 0 0 8 】

また、例示的な方法は、イオントフォレシス薬物投与システムの電氣的接続の検査及び検証のための方法を含んでいてもよい。

【 0 0 0 9 】

また、例示的な方法は、ここに開示するイオントフォレシス薬物投与システムにおける、薬物を投与するための電極の容量の検査、測定又はこの他の定量化のための方法を含んでいてもよい。

【 0 0 1 0 】

20

例示的な一実施の形態は、パルス幅変調（P W M）コントローラを使用して、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流す方法を提供する。この方法は、P W M電源を用いて、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すステップを含む。また、この方法は、タイマを用いて、所定の間隔で1つ以上の中断を生成するステップと、1つ以上の中断を生成したとき、P M Wコントローラを用いて、P M W電源をオフにするステップとを含む。この方法は、P W Mコントローラを用いて、少なくとも電氣的輸送電流の現在の値及び目標電氣的輸送電流を表す動的な値に基づいて、P W M電源のデューティサイクルを制御するステップを更に含む。

【 0 0 1 1 】

更なる例示的な実施の形態は、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流す薬物投与デバイスを提供する。このデバイスは、第1の電極と、第2の電極と、第1及び第2の電極の間を流れる電流を制御するように構成、プログラミング、又はこの両方が可能なコントローラ（例えば、プログラマブルプロセッサ）と、第1の導電性媒体及び治療薬物又は薬剤を保持し、第1の電極の上に配置される第1の導電性リザーバと、第2の導電性媒体及びオプションとしてイオン源を保持し、第2の電極の上に配置され、電流のための電氣的経路を形成する第2の導電性リザーバとを含む。また、デバイスは、動物の生体表面に出力電圧を印加し、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すためのパルス幅変調（P W M）電源を含む。デバイスは、所定のプロファイルで動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すコントローラを更に含む。コントローラは、電氣的輸送電流を調整するために出力電圧補正を実行する電流モニタ、電圧モニタ及び電圧レギュレータを有する。

30

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図1】例示的な自己充足的な、予めパッケージ化されたイオントフォレシス薬物投与システムの平面図である。

【図2】図1に示す例示的なイオントフォレシス薬物投与システムの側面図である。

【図3】第1の電極、第2の電極及びコントローラを含む例示的なイオントフォレシス薬物投与システムの一部の断面図である。

【図4】図3に示す一部の分解斜視図である。

【図5】ここに開示する例示的な薬物投与システムの例示的なコントローラによって達成可能な例示的な電流プロファイルを示す図である。

50

【図 6】ここに開示する例示的な薬物投与システムの例示的なコントローラによって達成可能な例示的な電流プロファイルを示す図である。

【図 7】ここに開示する例示的な薬物投与システムの例示的なコントローラによって達成可能な例示的な電流プロファイルを示す図である。

【図 8】ここに開示する例示的な薬物投与システムの例示的なコントローラによって達成可能な例示的な電流プロファイルを示す図である。

【図 9】ここに開示する例示的な薬物投与システムを制御するための例示的な電子回路の包括的なブロック図である。

【図 10】ここに開示する例示的な薬物投与システムを制御するための例示的な電子回路の概要図である。

10

【図 11A】図 10 に示す例示的な電子回路によって実行される例示的な制御ループのフローチャートである。

【図 11B】図 10 に示す例示的な電子回路によって実行される例示的な制御ループのフローチャートである。

【図 12】図 1 に示すようなデバイスの電氣的接続を検査する例示的な方法のフローチャートである。

【図 13A】図 1 に示すようなデバイスについて、目標の量の薬物を投与するための容量を検査する例示的な方法のフローチャートである。

【図 13B】図 1 に示すようなデバイスについて、目標の量の薬物を投与するための容量を検査する例示的な方法のフローチャートである。

20

【図 13C】図 1 に示すようなデバイスについて、目標の量の薬物を投与するための容量を検査する例示的な方法のフローチャートである。

【図 13D】図 1 に示すようなデバイスについて、目標の量の薬物を投与するための容量を検査する例示的な方法のフローチャートである。

【図 13E】図 1 に示すようなデバイスについて、目標の量の薬物を投与するための容量を検査する例示的な方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、図面を参照して、例示的な実施の形態について説明する。異なる図面に亘って、同様の符号は、同じ部分を指している。

30

【0014】

例示的な実施の形態は、ユーザにおける調合された薬物又は薬剤の放出の電子制御を実現する薬物投与システムのための方法、システム及び装置を提供する。例示的な実施の形態では、電子制御は、経皮的に薬物をユーザに投与する電氣的輸送電流 (electrotransport current) を制御してもよい。例示的な実施の形態では、電氣的輸送電流の時間的プロファイルを制御することによって、ユーザの体内での薬物の投与時間及び投与量の所望のプロファイル (例えば、薬物投与プロファイル及び/又は血漿中濃度プロファイル) を達成してもよい。

【0015】

例示的な実施の形態では、リニアレギュレータ又は任意の型のスイッチングレギュレータを用いて制御可能な電源を使用することによって、電氣的輸送電流を制御してもよい。ある例示的な実施の形態では、パルス幅変調 (pulse width modulation: PWM) によって電源を制御してもよい。薬物投与プロファイルのこのような制御によって、投与の間にユーザがシステムの設定を監視又は変更する必要なく、薬物の効力及び安全性を最適化し、処方計画を自動的に適応化することができる。

40

【0016】

例示的な実施の形態では、PWM電源のデューティサイクルを調整することによって、電氣的輸送電流を調整してもよい。例示的な実施の形態では、ある間隔で中断を生成し、各中断の生成の際に、必要に応じて、電流補正を実行してもよい。例示的な実施の形態では、ユーザの皮膚を流れる電氣的輸送電流を検出し、この電氣的輸送電流と、目標電流を

50

表す動的な値とを比較してもよい。目標電流は、所望の電流プロフィールに基づいていてもよい。例示的な実施の形態では、電気的輸送電流と、目標電流値を表す動的な値との比較に基づいて、PWM電源の電流デューティサイクルを増加、減少又は維持してもよい。

【0017】

更に説明を続ける前に、まず、明細書及び特許請求の範囲に亘って使用する幾つかの用語を定義する。

【0018】

ここでは、「ユーザ (user)」及び「患者 (subject)」という用語は、交換可能に使用され、本発明の方法、システム及び装置によって治療可能な動物 (例えば、ネコ、イヌ、ウマ、ブタ、ウシ、ヒツジ、齧歯類動物、ウサギ、リス、クマ及び霊長類 (例えば、チンパンジー、ゴリラ及びヒト) 等の哺乳類) を含む。

10

【0019】

「薬物 (drug)」又は「薬剤 (agent)」という用語は、本発明のデバイスを用いて、治療的に有効な量でユーザに投与できるあらゆる薬物又は薬剤を含む。本発明を用いて、分子サイズ及び電荷が異なる薬剤を投与することができる。ここでは、薬物又は薬剤は、薬物又は他の生理活性物質 (biologically active agent) であってもよい。

【0020】

ここで使用する「薬物 (drug)」及び「治療薬物 (therapeutic drug)」という用語は、交換可能である。

【0021】

20

ここで使用する「薬剤 (agent)」及び「治療薬剤 (therapeutic agent)」という用語は、交換可能である。

【0022】

「薬物投与システム」という用語は、電子回路によって制御され、治療上有効な手法で薬物又は薬剤を投与するあらゆるシステムを含む。薬物投与システムの具体例は、以下に限定されるものではないが、イオントフォレシスシステム (iontophoretic system)、静脈内 (intravenous: IV) 点滴、内部又は外部ポンプ、薬物又は薬剤の注射、及び薬物又は薬剤の吸入を含む。ここで使用する「システム」及び「デバイス」という用語は、交換可能である。

【0023】

30

ここで使用する「コンピュータが読取可能な媒体」という用語は、例えば、磁気ディスク、光ディスク、メモリデバイス (例えば、フラッシュメモリデバイス、スタティック RAM (SRAM) デバイス、ダイナミック RAM (DRAM) デバイス又は他のメモリデバイス) 等、情報又はコードを保存できる媒体を指す。

【0024】

ここでは、ここに開示する方法、システム及び装置の構造、機能、製造及び使用の完全な理解のために、例示的な実施の形態について説明する。添付の図面は、これらの実施の形態の1つ以上の具体例を示している。ここに明示し、添付の図面に示す方法、システム及び装置は、非限定的な例示的な実施の形態であり、本発明の範囲は、特許請求の範囲によってのみ定義される。1つの例示的な実施の形態に関して図示し又は説明する特徴は、他の実施の形態の特徴に組み合わせてもよい。このような修正及び変更は、本発明の範囲内に含まれることを意図する。

40

【0025】

図1及び図2は、イオントフォレシスを用いて経皮的に薬物をユーザに投与する薬物投与システム10の例示的な実施の形態を示している。イオントフォレシスは、ユーザの皮膚に電流を流し、ユーザの皮膚を介してユーザの体に薬剤を投与する投与法である。図1及び図2の薬物投与システム10は、パッチとしてパッケージ化することができ、このパッチは、ユーザの皮膚に貼り付け、薬物を投与した後に取り外すことができる。図2では、説明の目的のために、幾つかの厚さを強調して示している。

【0026】

50

図 2 の断面図によって示すように、薬物投与システム 10 は、第 1 の電極 12 及び第 2 の電極 14 を含んでいてもよい。例示的な実施の形態では、電極 12、14 は、半円形、円形、楕円形又は他の如何なる幾何学的に適切な形状であってもよく、又はコーティングされたワイヤ (coated wire) であってもよい。更なる例示的な実施の形態では、ワイヤを亜鉛又は銀及び/又は銀 - 塩化銀でコーティングしてもよい。

【0027】

例示的な実施の形態では、電極 12、14 は、ポリエステルフィルムを備えていてもよい。適切なポリエステルフィルムの 1 つとして、マイラー (Mylar: 商標) という名称で販売されている二軸延伸ポリエチレンテレフタレートポリエステルフィルム (biaxially-oriented polyethylene terephthalate polyester film) がある。マイラー (商標) は、その薄さと柔軟性のために、好適な材料である。電極 12、14 のポリエステルフィルムは、このようなフィルム上に銀 - 塩化銀を含む導電性インクによってスクリーン印刷又はエッチングを施したものであってもよい。更に、ポリエステルフィルムは、電氣的絶縁を提供する誘電体コーティングを含んでいてもよい。例示的な実施の形態では、電極 12、14 は、固定用テープを用いて、ユーザの体に貼り付けてもよい。更なる実施の形態では、マイクロプロセッサ及びバッテリー等の部品を、接着剤、導電性接着剤、はんだ又はタブによって、ポリエステルフィルムに直接取り付けられてもよい。他の例示的な実施の形態では、電極 12、14 は、カプトン (Kapton: 商標) ポリイミドフィルム等のポリイミドフィルムを含んでいてもよい。

【0028】

薬物投与システム 10 は、第 1 の電極 12 と第 2 の電極 14 との間の電流のフローを制御するようにプログラミングされたマイクロコントローラ 150 を含む例示的な制御回路 16 を含んでいてもよい。制御回路 16 は、ドームスイッチ (dome switch) 等のオン/オフスイッチを含んでいてもよい。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 150 は、リニアレギュレータを用いて電源を制御することによって、電氣的輸送電流を制御してもよい。他の例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 150 は、例えば、パルス幅変調 (pulse width modulation: PWM)、パルス周波数変調 (pulse frequency modulation: PFM) 等、如何なる種類のスイッチングレギュレータを用いて電源を制御してもよい。マイクロコントローラ 150 の例示的な実施の形態については、図 11A 及び B を用いて後に説明する。

【0029】

例示的な実施の形態では、制御回路 16 は、第 1 及び第 2 の電極 12、14 から分離してもよい。この実施の形態では、電極は、使い捨てにして、制御回路 16 は、再使用してもよい。他の例示的な実施の形態では、制御回路 16 を電極に一体に取り付けてもよい。

【0030】

また、薬物投与システム 10 は、第 1 の導電性媒体及び第 1 の治療薬物又は薬剤を保持する第 1 の導電性リザーバ (conductive reservoir) 30 と、第 2 の導電性媒体を保持する第 2 の導電性リザーバ 32 とを含んでいてもよく、第 2 の導電性リザーバ 32 は、第 2 の治療薬物又は薬剤を保持していてもよい。使用時には、第 1 の電極 12 に供給された電流は、第 1 の導電性リザーバ 30 から、第 1 の導電性リザーバ 30 に接触するユーザの皮膚の一部を介して、第 1 の治療薬物又は薬剤を投与する。電流は、第 2 の導電性リザーバ 32 に接触するユーザの皮膚の一部を介して、第 2 の電極 14 に戻る。第 2 の治療薬物又は薬剤は、第 1 の治療薬物又は薬剤の電荷とは反対の電荷を有していてもよい。発泡体リング (foam ring) を用いて、導電性薬物リザーバを適所に保持してもよい。発泡体リングは、更に、電極のアノード及びカソードの分離を維持する。

【0031】

第 1 のリムーバブルバリア 34 は、第 1 の電極 12 と第 1 の導電性リザーバ 30 との間に取り外し可能に配置された第 1 のバリアシールを形成してもよい。第 2 のリムーバブルバリア 36 は、第 2 の電極 14 と第 2 の導電性リザーバ 32 との間に取り外し可能に配置された第 2 のバリアシールを形成してもよい。これに代えて、第 1 のリムーバブルバリア

34を、第2の電極14と第2の導電性リザーバ32との間に取り外し可能に配置して、第1のバリアシールと第2のバリアシールの両方を形成してもよい。例示的な実施の形態では、第1のリムーバブルバリア34は、フォイルを含んでもよい。治療薬剤46を含む第1の導電性リザーバ30と、第1の電極12との接触が長期に亘ると、第1の電極12、治療薬剤又はその両方が劣化することがある。第1のバリアシールを形成する第1のリムーバブルバリア34は、治療薬剤46を含む第1の導電性リザーバ30が第1の電極12に接触することを防止し、これによって、水の透過を防ぐことができる。封止バリア（封止的な分離）によって第1の導電性リザーバ30を第1の電極12から分離し、及び第2の導電性リザーバ32を第2の電極14から封止的に分離することによって、薬物投与システム10は、効力及び信頼性を維持し、有効期間がより長くなる。

10

【0032】

また、薬物投与システム10は、第1の電極12、第2の電極14、制御回路16、第1の導電性リザーバ30及び第2の導電性リザーバ32を収容するための筐体38を含んでもよい。筐体38は、底部筐体部分38bに連結可能な上部筐体部分38aを有する。上部筐体部分38a及び底部筐体部分38bは、連結され、スロット付き側壁部分40aを形成し、ここから、第1のリムーバブルバリア34が延び出ている。同様に、上部筐体部分38a及び底部筐体部分38bは、第2のスロット付き側壁部分40bを形成してもよく、ここから、第2のリムーバブルバリア36が延び出てもよい。筐体38の外に延び出ている第1のリムーバブルバリア34の一部によって、ユーザは、筐体を開くことなく、第1のリムーバブルバリア34に触れることができる。リムーバブルバリア34は、第1の電極12、第2の電極14、制御回路16、第1の導電性リザーバ30及び第2の導電性リザーバ32を筐体に残したまま、取り除くことができるように構成されている。第1のリムーバブルバリア34の一部は、スロット付き側壁部分40aを介して、第1のタブ34aとして延び出てもよい。同様に、第2のリムーバブルバリア36の一部は、第2のスロット付き側壁部分40bを介して、第2のタブ36aとして延び出てもよい。

20

【0033】

ユーザは、第1のタブ34a及び第2のタブ36aのそれぞれを引き抜くことによって、第1の電極12、第2の電極14、制御回路16、第1の導電性リザーバ30及び第2の導電性リザーバ32に触れることなく、第1のリムーバブルバリア34及び第2のリムーバブルバリア36を取り除くことができ、自己充足的なイオントフォレシス薬物投与システムの部品を筐体38内に残したまま、自己充足的なイオントフォレシス薬物投与システムを組み立てることができる。

30

【0034】

図3及び図4は、第1の電極12、第2の電極14及び制御回路16を含む自己充足的なイオントフォレシス薬物投与システム10の具体例の一部を示している。図3の側断面図では、説明の目的のために、幾つかの厚さを強調して示している。

【0035】

第1の電極12及び第2の電極14は、薬物投与システム10の電極領域と呼んでもよい。薬物投与システム10は、制御回路16、第1の電極12及び第2の電極14に電流を供給する少なくとも1つのバッテリー18を含んでもよい。制御回路16は、回路20によって、少なくとも1つのバッテリー18、第1の電極12及び第2の電極14に電気的に接続してもよい。回路20、第1の電極12及び第2の電極14は、電極支持層22上に配置してもよい。

40

【0036】

制御回路16、第1の電極12及び第2の電極14は、裏打ち層（backing layer）24によって支持してもよい。電極支持層22を裏打ち層24に取り付けてもよい。

【0037】

また、薬物投与システム10は、第1の導電性リザーバ30を受容するように構成された第1の凹部28aと、第2の導電性リザーバ32を受容するように構成された第2の凹

50

部 2 8 b とを有する受容層 (receiving layer) 2 6 を含んでいてもよい。

【 0 0 3 8 】

制御回路 1 6 によって制御された電流は、経皮的に薬物をユーザに投与できる。薬物のイオントフォレシス輸送 (iontophoretic transport) は、治療電極 (treatment electrode) の電流密度によって大きく影響される。したがって、時間的な電流プロファイルを調整して、薬物投与の所望のプロファイル、すなわち、総投与期間に対する (例えば、血漿内の) 薬物濃度のプロファイルを達成してもよい。

【 0 0 3 9 】

制御回路 1 6 には、時間的な所望の電流プロファイルを設定又は調整するように構成可能なマイクロプロセッサ、プログラミング可能なマイクロプロセッサ、プログラミング可能なマイクロコントローラ、構成可能なマイクロコントローラ、又は構成可能であって、プログラミング可能なマイクロプロセッサを用いることができる。総投与期間は、単一の因子又は因子の組合せに基づいて調整してもよい。幾つかの因子としては、以下に限定されるものではないが、システム 1 0 の電源の寿命、投与される薬物の総量、ユーザの年齢、ユーザの体重、薬物の種類、ユーザの健康状態、薬物投与プロトコル及び他の同様の因子等が含まれる。これに代えて、総投与期間は、例えば、時間、日、週等、如何なる期間を単位として設定してもよい。例えば、総投与期間を数時間に設定し、この間に高濃度の薬物が放出されるようにしてもよく、総投与期間を数週間に設定し、この間に低濃度の薬物が持続的に放出されるようにしてもよい。

【 0 0 4 0 】

例示的な実施の形態では、薬物投与システム 1 0 は、投与される薬物の数量及び / 又は 1 つ以上の特徴に基づいて、電氣的輸送電流プロファイルを調整することによって、薬物投与プロファイルを調整してもよい。例示的な実施の形態では、薬物投与システム 1 0 は、ユーザの 1 つ以上の特徴、例えば、ユーザの体重、年齢、健康状態、皮膚電気抵抗等に基づいて、電氣的輸送電流プロファイルを調整することによって、薬物投与プロファイルを調整してもよい。また、電氣的輸送電流プロファイルは、他のパラメータに応じて適応化してもよい。例えば、システムは、ユーザの組織 (例えば、ユーザの血液) 内の薬物の濃度を測定する 1 つ以上のセンサを含んでいてもよく、電氣的輸送電流プロファイルは、ユーザの組織内の薬物の濃度に応じて適応化してもよい。

【 0 0 4 1 】

例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 1 5 0 は、薬物投与システム 1 0 の製造側で、薬物投与プロファイルによってプログラミングしてもよい。他の例示的な実施の形態では、薬物投与システム 1 0 の製造後、薬局において、投与プロファイルによって、マイクロコントローラ 1 5 0 をプログラミング又は再プログラミングしてもよい。この実施の形態では、薬剤師が、薬物 (例えば、薬物濃度、投与量等) 及び / 又はユーザ (例えば、ユーザのサイズ、年齢等) に基づいて、マイクロコントローラ 1 5 0 をプログラミング又は再プログラミングして、所望の薬物投与プロファイルを達成してもよい。マイクロコントローラ 1 5 0 のプログラミング又は再プログラミングによって、薬物投与プロファイルの 1 つ以上の側面、例えば、薬物投与の速度、薬物の濃度等を調整してもよい。

【 0 0 4 2 】

薬物投与システム 1 0 のマイクロコントローラ 1 5 0 は、ユーザの皮膚に所定のプロファイルの電流を流すようにプログラミングしてもよい。電流プロファイルは、特定の形状に限定されず、1 つ以上の矩形波、正弦波、ランプ波、任意の形状、又は波形のあらゆる組合せ等を含んでいてもよい。

【 0 0 4 3 】

図 1 ~ 図 4 は、あるパッケージ構成を有する薬物投与システムの例示的な実施の形態 (すなわち、「パッチ」) を示している。ここに開示する薬物投与システムの他の例示的な実施の形態は、例えば、Anderson 他に付与されている米国特許番号第 6, 745, 071 号、発明の名称「Iontophoretic Drug Delivery System」、又は Anderson 他による米国特許出願番号第 12 / 181, 142 号、2008 年 11 月 20 日に公開

10

20

30

40

50

された米国特許公開番号第 2 0 0 8 / 0 2 8 7 4 9 7 号、発明の名称「TRANSDERMAL METHODS AND SYSTEMS FOR THE DELIVERY OF ANTI-MIGRAINE COMPOUNDS」に開示されているような異なるパッケージ構成を有していてもよい。米国特許番号第 6 , 7 4 5 , 0 7 1 号及び米国特許公開番号第 2 0 0 8 / 0 2 8 7 4 9 7 号は、引用によってその全体が本願に援用される。

【 0 0 4 4 】

図 5 ~ 図 8 は、マイクロコントローラ 1 5 0 によって達成可能な例示的な電流プロフィールを示しており、ここでは、時間に対して電流をプロットしており、電流は、一定であるか、増加しているか、減少している。図 5 では、電氣的輸送電流は、4 時間の総投与期間に亘って管理されている。電流は、最初の 1 時間は、4 m A に維持され、2 番目の 1 時間は 3 m A に維持され、3 番目の 1 時間は、2 m A に維持され、4 番目の 1 時間は、1 m A に維持されている。図 6 では、電流は、最初の 1 時間は、4 m A に維持され、次の 3 時間は、2 m A に維持されている。図 7 では、電流は、最初及び 5 番目の 1 時間は、2 m A に維持され、2 番目、4 番目及び 6 番目の 1 時間は、0 m A に維持され、3 番目、7 番目の 1 時間は、3 m A に維持されている。図 8 では、電流は、最初の時間は、3 m A に維持され、2 番目の 1 時間の間に 1 m A に漸減され、3 番目及び 4 番目の 1 時間は、1 m A に維持されている。

10

【 0 0 4 5 】

マイクロコントローラ 1 5 0 は、昼間に第 1 の組の電流レベルを適用し、夜間に第 2 の組の電流レベルを適用するようにプログラミングしてもよい。

20

【 0 0 4 6 】

図 9 は、薬物投与システム 1 0 を制御する例示的な電子制御回路 1 6 のブロック図を示している。電子制御回路 1 6 は、マイクロコントローラ 1 5 0 に接続されたスイッチ 1 0 6 を含んでいてもよい。また、マイクロコントローラ 1 5 0 は、電源 1 0 0 及び制御可能な電源 2 0 0 に接続してもよい。制御可能な電源 2 0 0 を負荷 3 0 0 に接続して、負荷 3 0 0 に電氣的輸送電流を流してもよい。負荷 3 0 0、制御可能な電源 2 0 0 及びマイクロコントローラ 1 5 0 には、フィードバック回路 2 5 0 を接続してもよい。電子制御回路 1 6 は、フレキシブル回路（例えば、カプトン（商標）上の銅）、プリント回路板又はこれらの両方で実現可能である。

【 0 0 4 7 】

30

電源 1 0 0 は、回路に電気エネルギーを供給してもよい。マイクロコントローラ 1 5 0 は、制御可能な電源 2 0 0 を制御するようにプログラミングしてもよい。

【 0 0 4 8 】

制御可能な電源 2 0 0 は、電源 1 0 0 の出力電圧を増加、減少又は維持して、負荷 3 0 0 に流れる負荷電流 (I_L) を制御してもよい。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 1 5 0 は、リニアレギュレータを用いて、制御可能な電源 2 0 0 を制御してもよい。他の例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 1 5 0 は、例えば、パルス幅変調 (pulse width modulation: PWM)、パルス周波数変調 (pulse frequency modulation: PFM) 等、如何なる種類のスイッチングレギュレータを用いて制御可能な電源 2 0 0 を制御してもよい。PWMを採用する一実施の形態では、マイクロコントローラ 1 5 0 は、パルス幅変調を用いて、すなわち、デューティサイクル及びパルス幅を制御することによって、負荷電流 (I_L) を制御又は調整してもよい。

40

【 0 0 4 9 】

負荷 3 0 0 は、ユーザの皮膚を含んでいてもよく、負荷 3 0 0 に負荷電流が流されると、皮膚を介して薬物が投与される。

【 0 0 5 0 】

フィードバック回路 2 5 0 によって、マイクロコントローラ 1 5 0 は、負荷 3 0 0 を流れる負荷電流及び負荷 3 0 0 における出力電圧を検出してもよい。これによって、マイクロコントローラ 1 5 0 は、電流補正を監視及び実行し、すなわち、負荷 3 0 0 に流れる負荷電流を調整することができる。また、これによって、マイクロコントローラ 1 5 0 は、

50

制御可能な電源 200 によって生成される電圧レベルを監視及び制御することもできる。

【0051】

パルス幅変調 (PWM) 制御可能な電源 200 を採用する一実施の形態では、マイクロコントローラ 150 は、時間ベースの中断を生成し、時間ベースの信号を送信して、PWM 制御可能な電源 200 において、スイッチをオン/オフにトグル切り換えする。PWM 制御可能な電源 200 のデューティサイクルとは、PWM のスイッチがオンになっている時間の割合である。電流補正を実行するために、マイクロコントローラ 150 は、PWM スイッチをオフにし、負荷電流 (I_L) と、目標負荷電流値を表す動的な値とを比較し、比較の結果に基づいて、PWM 制御可能な電源 200 のデューティサイクルを調整してもよい。マイクロコントローラ 150 は、PWM 制御可能な電源 200 において、スイッチをオン/オフにトグル切り換えする時間ベースの信号の周波数及び/又は継続時間を変更することによって、デューティサイクルを調整してもよい。このように負荷電流を調整することによって、マイクロコントローラ 150 は、ユーザの体内への薬物の投与にとって望ましい負荷電流プロファイルを達成できる。

10

【0052】

幾つかの実施の形態では、例示的な回路 900 は、 $0.4 \sim 12 \text{ V} \pm 10\%$ の範囲で変化する電圧で、電氣的輸送負荷電流 (electrotransport load current) (I_L) を流す能力を有していてもよい。幾つかの実施の形態では、例示的な制御回路 16 は、 $0.4 \sim 12 \text{ V} \pm 10\%$ の範囲で変化する電圧で電氣的輸送負荷電流 (I_L) を流す能力を有していてもよい。幾つかの実施の形態では、組織の抵抗は、 $200 \sim 5,000$ の範囲であってもよい。幾つかの実施の形態では、組織の抵抗は、 $100 \sim 6,000$ の範囲であってもよい。例示的な制御回路 16 は、最大 $3,000$ の抵抗に対して 4 mA の電氣的輸送負荷電流を流す 12 V の最大出力電圧を提供する能力を有していてもよい。なお、例示的な実施の形態では、制御回路 16 は、最初の 60 分の動作の間、最長で 5 分間だけ $10 \sim 12 \text{ V}$ を提供してもよい。このようにより高い電圧を 5 分間に制限することによって、バッテリー電力を節約することができる。

20

【0053】

図 10 は、治療薬剤又は薬物の管理に適切な電子回路 1000 を図式的に表している。電子回路 1000 は、例示的な回路 16 の 1 つの例示的な実施の形態である。

【0054】

このシステムは、電源 100 を含んでいてもよく、電源 100 は、直列又は並列に接続された 1 つ以上の電源 102 を含んでいてもよい。電源、例えば、1 つ以上のバッテリーの数及び接続は、薬物の投与及び回路の動作の総持続時間のための電力要求に基づいて決定してもよい。また、電源 100 は、電源 102 に並列接続された 1 つ以上のコンデンサ 104 を含んでいてもよい。

30

【0055】

一実施の形態においては、電源 100 は、薬物投与システム 10 の他の部品に統合してもよい。他の実施の形態においては、電源 100 は、薬物投与システム 10 の他の部品から独立して設けてもよい。

【0056】

このシステムは、スイッチ 106 を含んでいてもよく、このスイッチ 106 を閉じることによって、システムをアクティブ化してもよい。例示的な実施の形態では、スイッチ 106 は、マイクロコントローラ 150 をアクティブ化するモメンタリ式スイッチ、例えば、ボタン又はスライダであってもよい。他の例示的な実施の形態では、スイッチ 106 は、オン/オフにトグル切り換えされて、マイクロコントローラ 150 をアクティブ化又は非アクティブ化するオン/オフスイッチであってもよい。

40

【0057】

また、システムは、オン/オフインジケータを含んでいてもよく、例えば、インジケータの動作パラメータにとって必要又は望ましい場合、抵抗器 182 に直列接続された LED 184 を含んでいてもよい。例示的な実施の形態では、LED 184 は、点灯、消灯又

50

は点滅して、システムの現在の動作モードをユーザに示す。更に、LED 184は、例えば、消灯することによって、投与期間が終了したことを示してもよい。例示的な実施の形態では、LED 184は、システムがオフモード(Off Mode)又は非アクティブモード(Inactive Mode)のときは、消灯し、システムがテストモード(Test Mode)のときは、点滅し、システムがランモード(Run Mode)のときは、点灯するようにしてもよい。これらの例示的なモードについては、図11A及びBを参照して後により詳細に説明する。他の例示的な実施の形態では、システムは、可聴音のみを発してもよく、可聴音と視覚的指示とを組み合わせ、システムがあるモードになったことを示してもよい。

【0058】

また、システムは、現在の電氣的輸送電流、経過時間及び/又は薬物投与プロファイルを表示する外部のLCDディスプレイを含んでいてもよい。

【0059】

システムは、所望の薬物投与プロファイルを達成するための制御ループを実行できるマイクロコントローラ150を含んでいてもよい。マイクロコントローラには、回路内の他の部品への電氣的接続のために、外部ノードを設けてもよい。マイクロコントローラ150の主要な機能は、負荷300を流れる電氣的輸送負荷電流を制御することである。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、リニアレギュレータを用いて、電氣的輸送負荷電流を制御してもよい。他の例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、例えば、パルス幅変調(PWM)、パルス周波数変調(PFM)等、如何なる種類のスイッチングレギュレータを用いてもよい。制御可能な電源200のPWM制御を採用した一実施の形態では、マイクロコントローラ150は、PWM制御可能電源200のデューティサイクルを増加させ、又はPWM制御可能電源200のデューティサイクルを減少させることによって、電氣的輸送負荷電流を制御してもよい。

【0060】

一実施の形態においては、マイクロコントローラは、マイクロチップテクノロジー社(Microchip Technology Inc.)によって製造されている、フラッシュベースの8ビット相補型金属酸化膜半導体(CMOS)マイクロコントローラを含む8ピンパッケージを有するPIC12F615であってもよい。PIC12F615マイクロコントローラの詳細については、2008年にマイクロチップテクノロジー社が発行した、PIC12F609/615/12HV609/615データシートに開示されており、この文献は、引用によって本願に援用される。一実施の形態においては、マイクロコントローラ150は、予めプログラミングしてもよく、すなわち、システム回路内に組み込まれる前に、プログラムを含んでいてもよい。他の実施の形態においては、マイクロコントローラ150は、システム回路に組み込んだ後にプログラミングしてもよい。

【0061】

例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、一回だけプログラミングできるものであってもよい。他の例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、最初に、第1の電流プロファイルによってプログラミングしてもよい。このマイクロコントローラ150は、再プログラミングしてもよく、すなわち、第2の電流プロファイルによって、2回目のプログラミングを行ってもよい。マイクロコントローラ150のこの再プログラミングによって、電流プロファイルを変更又は補正することができ、また、異なるユーザ及び/又は異なる薬物について、同じシステムを再使用することができる。

【0062】

ここで、マイクロコントローラ150のプログラミングについて詳細に説明する。マイクロコントローラ150をプログラミングするために、プログラマは、マイクロコントローラ150の不揮発性メモリビットをどのように設定するかを指定するための適切な形式で、例えば、HEXファイルとしてプログラムを生成することができる。そして、プログラマは、プログラミングインタフェース170を用いて、マイクロコントローラ150にプログラムを格納する。プログラミングインタフェース170は、一方をPC(図示せず)のI/Oポートに接続し、他方をマイクロコントローラ150に接続してもよい。例示

的な実施の形態では、プログラミングインタフェース170は、マイクロコントローラがシステム回路に接続された状態でマイクロコントローラ150に接続できるインサーキットプログラミングインタフェース(in-circuit programming interface)である。この実施の形態では、プログラミングインタフェース170によって制御されるクロックを使用する、2線式同期シリアル方式(two-wire synchronous serial scheme)を用い、マイクロコントローラ150にプログラムデータを転送してもよい。

【0063】

プログラミングインタフェース170のグラウンド(GND)ノード180は、マイクロコントローラ150のノード160において、負の電力入力(VSS)に接続してもよい。プログラミングインタフェース170の正の電力入力(VDD)ノード172は、マイクロコントローラ150のノード152において、正の電力入力(VDD)に接続してもよい。プログラミングインタフェース170のプログラミング電圧(MCRL)ノード178は、マイクロコントローラ150のノード158において、プログラミングモード電圧に接続してもよい。マイクロコントローラ150をプログラミングモードにするには、このMCRLラインがVDDラインより上の特定の範囲になる必要がある。プログラミングインタフェース170のプログラミングクロック(programming clock:PGC)ノード176は、シリアルデータインタフェースのクロックラインであり、マイクロコントローラ150のノード164に接続してもよい。PGCノード176の電圧は、GNDからVDDに振れ(swing)、データは、立ち下がりエッジにおいて転送される。プログラミングインタフェース170のプログラミングデータ(programming data:PGD)ノード174は、シリアルデータラインであり、マイクロコントローラ150のノード162に接続してもよい。PGDノード174における電圧は、GNDからVDDに振れる。

【0064】

次に、マイクロコントローラ150の外部ノードの接続について説明する。ノード152は、マイクロコントローラ150への正の電力入力(VDD)であり、電源100に接続してもよい。ノード154は、出力ノードであり、制御可能な電源200のスイッチに接続され、これによって、マイクロコントローラ150は、制御可能な電源200の動作を制御することができる。ノード154は、スイッチ202のゲートに接続してもよい。例示的な実施の形態では、スイッチ202は、Pチャネル金属酸化膜半導体電界効果トランジスタ(metal-oxide-semiconductor field-effect transistor:MOSFET)202であってもよい。ノード156は、感知抵抗器256の正端子に接続してもよい。ノード158は、プログラミングインタフェース170のMCRLノード178に接続してもよい。ノード160は、マイクロコントローラ150への負の電力入力であり、感知抵抗器256の負端子に接続してもよく、これによって、マイクロコントローラ150は、負荷300に亘る負荷電流(I_L)を監視することができる。ノード162は、プログラミングインタフェース170のPGDノード174に接続してもよい。ノード164は、システムの外部スイッチ106に接続してもよい。ノード166は、抵抗器252及び抵抗器254から構成される分圧器に接続してもよく、これによって、マイクロコントローラ150は、制御可能な電源200が生成する電圧を監視することができる。

【0065】

例示的な実施の形態(図10には示していない。)では、制御可能な電源200は、負荷300における出力電圧を電源102の電圧より高く又は低くできる昇降圧コンバータ(buck-boost converter)として構成してもよい。「昇圧(boost)」ステージは、電源102の電圧より高い出力電圧を指し、「降圧(buck)」ステージは、電源102電圧より低い出力電圧を指す。

【0066】

他の例示的な実施の形態(図10に示し、後述する。)では、制御可能な電源200は、標準の反転SEPIC(single-ended primary inductor converter)を含んでいてもよい。この実施の形態では、制御可能な電源200は、電源102の正端子に接続された正端子と、マイクロコントローラ150のノード154に接続された負端子とを有する抵

10

20

30

40

50

抗器 204 を含んでいてもよい。また、制御可能な電源 200 は、マイクロコントローラ 150 のノード 154 に接続されたゲートと、電源 102 の正端子に接続されたソースと、第 1 のインダクタ 208 の正端子及び第 1 のコンデンサ 206 の正端子に接続されたドレインとを有するスイッチ 202 を含んでいてもよい。制御可能な電源 200 内の抵抗器 204 及びスイッチ 202 は、マイクロコントローラ 150 と連携して、スイッチのように動作し、第 1 のインダクタ 208 への電源電圧をゲート制御する。

【0067】

制御可能な電源 200 は、スイッチ 202 のドレイン及び第 1 のコンデンサ 206 の第 1 の端子に接続された第 1 の端子を有する第 1 のインダクタ 208 を含んでいてもよい。第 1 のインダクタ 208 は、電源 102 の負端子に接続された第 2 の端子を有していてもよい。制御可能な電源 200 は、第 1 のインダクタ 208 の第 1 の端子及びスイッチ 202 のドレインに接続された第 1 の端子を有する第 1 のコンデンサ 206 を含んでいてもよい。第 1 のコンデンサ 206 は、第 2 のインダクタ 212 の第 2 の端子及びショットキーダイオード 210 の第 1 の端子に接続された第 2 の端子を有していてもよい。

10

【0068】

制御可能な電源 200 は、第 1 のコンデンサ 206 の第 1 の端子及び第 2 のインダクタ 212 の第 2 の端子に接続された第 1 の端子を有するショットキーダイオード 210 を含んでいてもよい。ショットキーダイオード 210 は、電源 102 の負端子に接続された第 2 の端子を有する。制御可能な電源 200 は、第 1 のコンデンサ 206 の第 2 の端子及びショットキーダイオード 210 の第 1 の端子に接続された第 1 の端子を有する第 2 のインダクタ 212 を含んでいてもよい。第 2 のインダクタ 212 は、分圧器及び第 2 のコンデンサ 214 の第 1 の端子に接続された第 2 の端子を有する。制御可能な電源 200 は、分圧器及び第 2 のインダクタ 212 の第 2 の端子に接続された第 1 の端子を有する第 2 のコンデンサ 214 を含んでいてもよい。第 2 のコンデンサ 214 は、電源 102 の負端子に接続された第 2 の端子を有している。

20

【0069】

負荷 300 は、第 1 の電極 302 と第 2 の電極 304 との間に接続してもよく、これらの電極は、ユーザの皮膚に貼り付けてもよい。

【0070】

フィードバック回路 250 は、第 1 の抵抗器 252 及び第 2 の抵抗器 254 から構成される分圧器を含んでいてもよい。第 1 の抵抗器 252 は、第 2 のインダクタ 212 の第 2 の端子及び第 2 のコンデンサ 214 の第 1 の端子に接続された第 1 の端子を有していてもよい。第 1 の抵抗器 252 は、第 2 の抵抗器 254 の第 1 の端子に接続された第 2 の端子を有していてもよい。第 2 の抵抗器 254 は、電源 102 の負端子に接続された第 2 の端子を有していてもよい。この分圧器によって、マイクロコントローラ 150 は、制御可能な電源 200 が生成する電圧を監視及び制御することができる。また、フィードバック回路 250 は、感知抵抗器 256 を含んでいてもよく、感知抵抗器 256 を用いて、電極 302 と電極 304 の間を流れる電氣的輸送電流を検出してもよい。

30

【0071】

以下、図 11A 及び B を参照して、例示的な回路 1000 の動作について説明する。図 11A 及び B は、図 10 に示す例示的な電子回路によって実行される例示的な制御ループのフローチャートを示している。

40

【0072】

ここでは、パルス幅変調 (PWM) 電源 200、すなわち、PWM によって制御される制御可能な電源 200 と共に例示的な回路 1000 を説明する。但し、本発明は、制御可能な電源 200 のこの特定の実施の形態に制限されるわけではない。例示的な実施の形態では、例えば、リニアレギュレータによって制御された電源、あらゆる種類のスイッチングレギュレータによって制御された電源等、他のタイプの制御可能な電源 200 を使用してもよい。

【0073】

50

システムは、デバイスの組立時から、ユーザが外部スイッチ 106 をアクティブ化してシステムをオンにするまで、オフモード (Off Mode) に維持してもよい。オフモードでは、マイクロコントローラ 150 は、例えば、ユーザが外部スイッチ 106 を用いてシステムをアクティブ化したことを検出する等、幾つかの最小限の動作を実行してもよい。オフモードでは、システムは、システムがオフモードであり、未だアクティブ化されていないことを示す視覚的又は聴覚的な指示を行ってもよい。例示的な実施の形態では、オフモードの間、LED 184 をオフにしてもよい。

【0074】

ステップ 504 において、ユーザは、外部スイッチ 106 を閉じて、システムをオンにしてもよい。例示的な実施の形態では、システムが偶発的にアクティブ化されることを防止するため、ユーザが、一定の期間、例えば、1 秒以上スイッチを押圧しなければ、システムがオンにならないようにしている。

【0075】

外部スイッチ 106 を閉じると、システムは、薬物の投与のための投与モードを開始する前に、テストモード (Test Mode) に入ってもよい。ステップ 506 及びステップ 508 を参照して、例示的なテストモードについて説明する。テストモードでは、システムは、システムがテストモードにあることを示す視覚的又は聴覚的な指示を提供してもよい。例示的な実施の形態では、テストモードの間、LED 184 を点滅させてもよい。

【0076】

ステップ 506 では、薬物の投与を開始する前に、マイクロコントローラ 150 は、完全な薬物投与プロトコルに基づく投与を完了するために、電源 100 が十分なエネルギーを蓄えているかを判定してもよい。幾つかの状況では、例えば、電源が故障し、劣化し、及び/又は取り扱いの間に偶発的に何回もオンになったために、電源 100 に蓄えられているエネルギーが使用前に既に消費していることがある。このような消費した電源を用いて薬物投与を開始すると、完全な投与期間が終了する前に、電源が切れて、ユーザに投与される量が意図された投与量を下回ってしまい、危険な場合がある。

【0077】

電源が消費した状態でユーザがシステムを動作させてしまうことを防止するため、ステップ 506 では、マイクロコントローラ 150 が、ノード 152 において電源 100 の電圧を検出し、この電圧が最小閾値電圧を上回っているかを判定してもよい。この最小閾値電圧は、薬物の総投与量を投与するために必要な電源電圧であってもよい。電源電圧が最小閾値電圧を下回っていると判定された場合、システムをアクティブ化せず、非アクティブモード (Inactive Mode) にしてもよい。非アクティブモードの間のシステムの出力電流は、有意な量の薬物を投与しない $10\ \mu\text{A}$ 以下であってもよい。システムは、システムが非アクティブモードであることを示す視覚的又は聴覚的な指示を提供してもよい。例示的な実施の形態では、非アクティブモードの間、LED 184 をオフにしてもよい。

【0078】

一実施の形態においては、電源 100 は、システム回路から独立して設けてもよい。この場合、ユーザは、古い電源 100 を新しい電源に置換して、システムを再びアクティブ化することができる。

【0079】

ステップ 506 において、電源電圧が最小閾値電圧以上であると判定された場合、制御ループは、ステップ 508 に進むことができる。

【0080】

幾つかの状況では、ユーザは、薬物投与システムを自らの体に貼り付ける前にスイッチ 106 を誤って押してしまうことがある。このような状況で投与を開始してしまうことを防止するために、マイクロコントローラ 150 は、電氣的輸送電流が最小レベルに到達した場合にのみ、薬物の投与を開始する。ステップ 508 では、マイクロコントローラ 150 は、電氣的輸送電流が最小レベル、例えば、 $1\ \text{mA}$ に到達したかを判定し、この最小レベルに到達している場合にのみ、プログラムされた電流プロファイルに基づく投与を開始し

10

20

30

40

50

てもよい。なお、スイッチ 106 がアクティブ化された状態のある期間、例えば、5 分間、LED 184 を点滅させ、この間に電氣的輸送電流が最小レベルに到達していない場合、システム回路をアクティブ化せず、システムを非アクティブモードにしてもよい。システム回路は、後に再開してもよい。

【0081】

ステップ 510 では、システムは、ランモード (Run Mode) に入り、マイクロコントローラ 150 においてプログラミングされている電氣的輸送電流プロファイルに基づく薬物の投与を開始することができる。システムは、システムがランモードになったことを示す視覚的又は聴覚的な指示を提供してもよい。例示的な実施の形態では、システムがランモードであることを示すために、LED 184 を点灯させてもよい。システムは、ランモードになってからの経過時間を監視してもよい。

10

【0082】

皮膚電気抵抗は、電氣的輸送電流がユーザの皮膚に流された当初は高く、電流を流し続けると、徐々に減少する傾向がある。ステップ 512 において、システムがランモードになった直後、マイクロコントローラ 150 は、皮膚電気抵抗を考慮して、波形を調整する前に、まず、10 ミリ秒間、所定の PWM 波形を出力する。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ 150 がユーザの皮膚電気抵抗を測定して、ステップ 512 で必要な期間、すなわち、皮膚電気抵抗を考慮して、PWM 波形を調整しない期間を判定するようにマイクロコントローラ 150 をプログラミングしてもよい。

【0083】

20

ステップ 514 では、PWM 電源 200 は、その「オン」ステージで動作してもよい。ステップ 516 ~ 528 の間、PWM 電源 200 は、その「オフ」ステージで動作してもよい。以下、PWM 電源 200 の動作を更に詳細に開示する。

【0084】

スイッチ 202 及び抵抗器 204 は、マイクロコントローラ 150 と連携して動作して、インダクタ 208 への電源電圧をゲート制御する。インダクタ 208 への電源電圧のゲート制御は、負荷 300 を流れる負荷電流の量を制御できる。マイクロコントローラ 150 は、PWM 電源 200 のデューティサイクルを調整することによって、すなわち、スイッチ 202 が「オン」である時間の割合を調整することによって、電氣的輸送電流を制御してもよい。

30

【0085】

PWM 電源 200 の「オン」ステージの間、マイクロコントローラ 150 のノード 154 は、スイッチ 202 のゲートに電圧を印加し、スイッチ 202 を閉じてもよい。スイッチ 202 を閉じると、電源 102 の電圧がインダクタ 208 に印加され、また、これによって、コンデンサ 206 にも電圧が印加される。

【0086】

PWM 電源 200 の「オフ」ステージの間、マイクロコントローラ 150 のノード 154 は、スイッチ 202 のゲートにおいてスイッチ 202 を開き、電圧をオフにすることができる。スイッチ 202 が開くと、インダクタ 208 の周囲の磁界に蓄積された電気エネルギーがインダクタ 208 に電流を流し続け、ショットキーダイオード 210 を「環流ダイオード (free wheeling diode)」として機能させる。これにより、インダクタ 212 に電流が流れ続ける。インダクタ 212 を流れる電流は、分圧器に供給される電流と、コンデンサ 214 をチャージする電流と、電極 302、304 に供給される電流とに分割される。

40

【0087】

システムの動作周波数は、負荷抵抗によって、異なってもよい。例示的な実施の形態では、システムは、高い負荷抵抗に対しては約 15.6 kHz で動作し、低い負荷抵抗に対しては約 7.8 kHz で動作してもよい。動作周波数におけるこの変化は、PWM 電源 200 の最短の「オン」時間に関するハードウェア上のあらゆる制約よりも優先される。

【0088】

50

システムは、通常動作の間、電極を流れる電氣的輸送電流を監視して、検出された電氣的輸送電流と、目標電流を表す動的な値とを比較する。システムは、この比較に基づいて、上述のPWM電源200のデューティサイクルを制御することによって電氣的輸送電流を増加又は減少させてもよい。上述したPWM電源200のデューティサイクルは、スイッチ202が「オン」状態である時間の割合である。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、スイッチ202をオン/オフにする時間ベースの信号の周波数及び/又は継続時間を変更することによって、デューティサイクルを調整してもよい。

【0089】

ステップ516では、マイクロコントローラ150のタイマが、ある間隔で、例えば、10ミリ秒の間隔で、1つ以上の中断を生成してもよい。中断は、マイクロコントローラ150のタイマ機能によって生成してもよい。マイクロコントローラ150は、クロック発振器を有していてもよい。例示的な実施の形態では、クロック発振器は、8MHzで走行してもよく、 $\pm 2\%$ の精度を有していてもよい。タイマ機能は、マイクロコントローラのクロックサイクルを計数し、タイマ値と、所望の回数を表す一定の数とを比較してもよい。例示的な実施の形態では、タイマは、メインクロックで、例えば、8MHzで走行し、10ミリ秒の間隔で中断を生成してもよい。

【0090】

第2のコンデンサ214は、出力電圧及び電流を維持し、この結果、回路の有効な読取値を維持することができる。

【0091】

ステップ518では、各中断の生成に応じて、マイクロコントローラ150がスイッチ202をオフにしてもよい。スイッチ202の「オフ」ステージの間、マイクロコントローラ150は、負荷300に印加される出力電圧を判定してもよく、負荷300を流れる電氣的輸送電流を判定してもよく、マイクロコントローラ150に格納されている内部バンドギャップ電圧のデジタル表現を判定してもよい。これらの値を用いて、マイクロコントローラ150は、電氣的輸送電流を所望のレベルに設定するために、PWM電源200のデューティサイクルを調整する必要があるか判定してもよい。

【0092】

ステップ520では、スイッチ202の「オフ」ステージの間、マイクロコントローラは、負荷300を流れる電氣的輸送電流のデジタル表現を判定してもよい。電氣的輸送電流は、電極302、304に直列に接続された感知抵抗器256に亘る電圧降下によって判定してもよい。マイクロコントローラのノード156、160のそれぞれを感知抵抗器256の正端子及び負端子に接続して、感知抵抗器に亘る電圧を検出してもよい。この電圧を感知抵抗器256の抵抗によって分割することによって、マイクロコントローラ150のアナログ/デジタル変換器(ADC)が、感知抵抗器256に亘る電圧降下を検出し、電氣的輸送電流のデジタル表現を判定してもよい。

【0093】

また、マイクロコントローラは、負荷300に印加された出力電圧のデジタル表現を判定してもよい。出力電圧は、抵抗器252、254で構成される分圧器を用いて判定してもよい。分圧器は、検出された電圧を、マイクロコントローラ150内のADCによって処理できる範囲に低下させてもよい。マイクロコントローラのノード166は、分圧器を構成する抵抗器252と抵抗器254との間に接続してもよい。マイクロコントローラ150内のADCは、抵抗器254に印加された電圧を読み出し、この電圧に基づいて、電極に印加された出力電圧のデジタル表現を判定してもよい。

【0094】

例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150のADCは、10ビットの逐次比較型ADC(1024段階フルスケール)であってもよい。ADCのフルスケールは、電源102の電圧である。

【0095】

ステップ522において、スイッチ202の「オフ」ステージの間、マイクロコントロ

10

20

30

40

50

ーラ 150 は、目標電流を表す動的な値及び目標電圧を表す動的な値を判定してもよい。例示的な実施の形態では、まず、マイクロコントローラ 150 が判定した電氣的輸送電流及び出力電圧値に、バンドギャップ基準 (bandgap reference) の変動を修正する較正值を乗算してもよい。

【0096】

上述したように、マイクロコントローラ 150 は、ADC を用いて、測定された電圧及び電流を、それぞれのデジタル表現に変換してもよい。ADC は、変換目的のために、電源 100 が提供する基準電圧を使用してもよい。

【0097】

システム回路の動作は、電源 100 の電圧を低下させてもよく、続いて、ADC の基準電圧を低下させてもよい。マイクロコントローラ 150 は、各中断の生成に応じて、動的な値及び電圧値を再計算することによって、ADC 基準電圧のこの緩やかな低下を実現してもよい。基準電圧が低下するに従って、マイクロコントローラ 150 は、電圧スケールを拡張して、電圧値の粒度を増加させることによって、逆の補正を実行してもよい。

【0098】

例示的な実施の形態では、目標電流及び目標電圧を表す動的な値は、以下の式に基づいて判定してもよい。以下の式で用いられる電氣的輸送電流 (i) は、マイクロコントローラ 150 においてプログラミングされた所望の電氣的輸送電流プロファイルから読み出してもよい。以下の式で用いられる電圧 (v) は、システムにおいて許容された最大電圧であってもよい。

【0099】

i_{mA} の目標電氣的輸送電流を表す動的な値 = ((バンドギャップ電圧 $\times i_{mA} \times$ 感知抵抗器 256 の抵抗) / 1.20 V 基準電圧) \times 256 ビットシフト \times 100.6 公称基準値

v_V の目標出力電圧を表す動的な値 = ((バンドギャップ電圧 $\times v_V \times 1 / 16$ 抵抗分圧) / 1.20 V 基準電圧) \times 256 ビットシフト \times 100.6 公称基準値

マイクロコントローラ 150 は、各中断の生成に応じて、目標電流及び目標電圧を表す動的な値を再計算することによって、ADC 基準電圧の低下を実現してもよい。目標電流を表す動的な値の計算は、目標電流値、感知抵抗器の抵抗値、測定されたバンドギャップ電圧値、一定の電圧値及び定数に基づいて行ってもよい。続いて、感知抵抗器を流れる電流のデジタル表現を、目標電流を表す動的な値と比較して、感知抵抗器を流れる電流が目標電流値に一致しているかを判定する。

【0100】

ステップ 524 において、スイッチ 202 の「オフ」ステージの間、マイクロコントローラ 150 は、出力電圧と、目標電圧を表す動的な値とをデジタル的に比較し、及び電氣的輸送電流と、目標電流を表す動的な値とをデジタル的に比較してもよい。駆動時には、第 2 のコンデンサ 214 は、関連するリップル電流を生じる。スイッチ 202 の「オフ」ステージの間、このリップル電流は、消える。

【0101】

ステップ 526 では、スイッチ 202 の「オフ」ステージの間、出力電圧が目標電圧を表す動的な値より大きい場合、マイクロコントローラ 150 は、PWM 電源 200 のデューティサイクルを 1 段階減少させてもよい。このステップによって、マイクロコントローラは、ユーザの体の抵抗の変化の如何にかかわらず、出力電圧をある最大レベルより下に維持することができ、ユーザの皮膚を焼いてしまうことを回避することができる。ステップ 526 では、電流補正は、行わない。

【0102】

ステップ 528 では、スイッチ 202 の「オフ」ステージの間、出力電圧が目標電圧を表す動的な値以下の場合、マイクロコントローラ 150 は、ステップ 530 において、電流補正を実行してもよい。ステップ 530 において、スイッチ 202 の「オフ」ステージの間、マイクロコントローラ 150 は、ステップ 532 ~ 536 に概略を示している 3 つ

10

20

30

40

50

の条件に基づいて、電流補正を実行できる。

【0103】

ステップ532では、電氣的輸送電流が目標電流を表す動的な値より大きい場合、マイクロコントローラ150は、PWM電源200のデューティサイクルを1段階減少させてもよい。ステップ534では、電氣的輸送電流が目標電流を表す動的な値に等しい場合、マイクロコントローラ150は、PWM電源200のデューティサイクルを変更しなくてもよい。ステップ536では、電氣的輸送電流が目標電流を表す動的な値より小さい場合、マイクロコントローラ150は、PWM電源200のデューティサイクルを1段階増加させてもよい。

【0104】

10

図11A及びBに示す制御ループに加えてシステムは、一定の間隔で、例えば、100Hzで、電氣的輸送電流及び出力電圧を監視してもよい。また、システムは、一定の間隔で、例えば、1秒毎に、1つ以上の安全性検査を実行してもよい。

【0105】

動作中に電源100の電圧がある限界を下回ると、マイクロコントローラ150が正しく動作しなくなるか停止してしまうリスクがある。例示的な実施の形態では、マイクロコントローラ150は、電源電圧が最小閾値電圧を下回っていないかを監視することによって、このリスクを検出してもよい。最小閾値電圧は、これを下回るとマイクロコントローラ150が正しく動作しなくなるか停止してしまうリスクが生じる電圧であってもよい。この最小閾値電圧は、マイクロコントローラ150のデータシートから読み出してもよく、マイクロコントローラの電圧公差に基づいて調整してもよい。電源電圧が最小閾値電圧を下回った場合、マイクロコントローラ150は、システムの動作を停止し、システムを非アクティブモードにしてもよい。電源電圧が最小閾値電圧以上である場合、システムは、動作を継続し、ランモードを維持してもよい。

20

【0106】

例示的な実施の形態では、システムは、特定の時間（例えば、連続60秒を超える期間）、電氣的輸送電流が高くなりすぎていないか（例えば、6mAを超えていないか）を監視してもよい。例示的な実施の形態では、システムは、特定の時間（例えば、連続60秒を超える期間）、出力電圧が高くなりすぎていないか（例えば、14Vを超えていないか）を監視してもよい。例示的な実施の形態では、システムは、特定の時間（例えば、1時間を超える期間）、電氣的輸送電流が低くなりすぎていないか（例えば、0.2~0.4mA未満のままでないか）を監視してもよい。一実施の形態においては、この特定の期間（例えば、1時間）は、累積的であってもよく、不連続な期間を含んでいてもよい。他の実施の形態においては、この特定の期間は、非累積的であってもよく、1つの連続した期間のみを含んでもよい。何れの場合も、条件が満たされると、マイクロコントローラ150は、システムの動作を停止し、システムを非アクティブモードにしてもよい。一方、条件が満たされない場合、システムは、動作を継続し、ランモードを維持してもよい。

30

【0107】

例示的な実施の形態では、システムが上述の何れかの基準によって非アクティブモードになると、システム回路が非アクティブモードになったことをユーザに警告するために、インジケータをアクティブ化してもよい。例示的な実施の形態では、この指示は、LED184をオフにすることによって、又は可聴音を発することによって提供してもよい。

40

【0108】

システムは、マイクロコントローラ150のプログラミングから判定される総投与期間の最後に非アクティブ化してもよい。投与量期間が無事に終了すると、システムは、投与が終了したことを示す視覚的又は聴覚的な指示を提供してもよい。例示的な実施の形態では、この指示は、LED184をオフにすることによって、又は可聴音を発することによって提供してもよい。

【0109】

例示的な実施の形態では、デバイスは、1回の使用後、廃棄される。この実施の形態で

50

は、マイクロコントローラ 150 は、総投与期間が終了すると、再使用できないようにプログラミングしてもよい。総投与期間が終了しても、マイクロコントローラ 150 をオンのまま残し、電源 100 を徐々に空にしてもよい。これによって、デバイスが後にオンに戻るリスクを排除することができる。これに代えて、総投与期間の最後にマイクロコントローラ 150 がオフになる場合、総投与期間が終了すると、マイクロコントローラ 150 を自動的にオンにして、電源 100 を徐々に空にしてもよい。

【0110】

他の例示的な実施の形態では、デバイスは、複数回使用できるように構成してもよい。この実施の形態では、投与量期間の終了時に、マイクロコントローラ 150 を再使用できるようにプログラミングしてもよく、マイクロコントローラ 150 は、再使用を防止するために電源 100 を空にすることを意図するモードには入らない。

10

【0111】

上述した制御ループは、増分制御 (incremental control) である。パッチに課される負荷の変化は、比較的遅いので、このような増分制御は、薬物投与システムに適している。有意な電流変化を引き起こす化学的な変化は、数秒から数分を要することが多い。パッチの動きに起因する変化であっても、数百ミリ秒を要する。

【0112】

他の側面では、本発明は、ここに開示する薬物投与システムの何れかを用いて、ユーザに治療薬剤、例えば、コハク酸スマトリプタン (sumatriptan succinate) を投与する方法を提供する。

20

【0113】

更に他の側面では、本発明は、ユーザを治療するための方法を提供する。この方法は、包括的に言えば、有効な量の薬物を経皮的にユーザに投与することを含み、この薬物は、ここに開示する薬物投与システムの何れかを用いて投与される。

【0114】

薬物投与システムは、ユーザの如何なる適切な表面に貼り付けてもよい。幾つかの実施の形態では、デバイスは、上腕、脚 (例えば、大腿部) 又は背部 (例えば、上背) に貼り付けてもよい。幾つかの実施の形態では、薬物投与システムは、処方された期間、例えば、約 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間又はこれ以上の期間で消耗する。例えば、一実施の形態では、薬物投与システムは、コハク酸スマトリプタンを含み、約 4 時間又は約 5 時間、上腕又は背部に貼り付けられる。他の実施の形態においては、コハク酸スマトリプタンを含む薬物投与システムは、約 6 時間、上腕又は背部に貼り付けられる。

30

【0115】

治療薬物又は薬剤の具体例は、以下に限定されるものではないが、鎮痛薬、麻酔薬、抗関節炎薬、抗炎症薬、抗片頭痛薬、心血管作用薬 (cardiovascularly active drug)、禁煙補助薬、ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬、降圧剤、鎮痛剤、抗うつ薬、抗生物質、抗ガン剤、局部麻酔薬剤、鎮吐薬、抗感染症薬、避妊薬、抗糖尿病薬、ステロイド、抗アレルギー薬、禁煙のための薬剤、又は抗肥満薬を含む。治療薬物又は薬剤の具体例は、以下に限定されるものではないが、ニコチン、アンドロゲン、エストロゲン、テストステロン、エストラジオール、ニトログリセリン、クロニジン、デキサメサゾン、ウィンターグリーン油、テトラカイン、リドカイン、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、プロゲステロン、インシュリン、ビタミン A、ビタミン C、ビタミン E、プリロカイン、プピバカイン、スコポラミン、ジヒドロエルゴタミン、及び薬学的に許容できるこれらの塩を含む。更なる実施の形態では、治療薬剤は、トリプタン化合物、例えば、スマトリプタン、アルモトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン又はこれらの組合せである。

40

【0116】

トリプタン化合物は、反応状態 (responsive state) を有することがあり、これは、片頭痛、(前兆を伴う及び前兆を伴わない) 家族性片麻痺性片頭痛、慢性発作性頭痛、群発

50

頭痛、片頭痛、脳底型片頭痛、自律神経症状を伴う非定型的な頭痛を含むグループから選択される少なくとも1つの状態である。

【0117】

例示的な実施の形態では、治療薬剤は、トリプタン化合物であり、治療される状態は、トリプタン化合物反応状態 (triptan compound responsive state)、例えば、トリプタン化合物の投与によって治療できる状態である。トリプタン化合物反応状態は、アルモトリプタン反応状態、ゾルミトリプタン反応状態、リザトリプタン反応状態、スマトリプタン反応状態及びナラトリプタン反応状態を含む。また、この用語も、片頭痛、(前兆を伴う及び前兆を伴わない)家族性片麻痺性片頭痛、慢性発作性頭痛、群発頭痛、片頭痛、脳底型片頭痛、自律神経症状を伴う非定型的な頭痛を含む。

10

【0118】

「治療された」、「治療する」又は「治療」という用語は、治療的及び/又は予防的な治療を含む。治療は、少なくとも1つの症状の低減、軽減又は状態又は条件の完全な根絶を含む。

【0119】

以下に説明するように、例示的な電極導通検査装置を用いて、薬物投与システム10(すなわち、ここに開示するイオントフォレシス薬物投与システム)の電氣的接続の機能及び動作の検査及び検証を行ってもよい。このような例示的な検査及び検証電極導通テストは、薬物投与システム10の電極接続の検査及び検証の使用のために適応化された電極パッチ導通検査装置を含んでいてもよい。

20

【0120】

ある非制限的な具体例では、1つの例示的な電極導通検査装置は、表面に2個の銅ストリップが付着された平坦なベースパネルを含む。銅ストリップは、ベースパネルに接続された筐体内に設けられたスイッチに接続される。銅ストリップの1つには、1kΩの抵抗器がインラインで接続される。

【0121】

例示的な電極導通検査装置は、更に、上板を含み、上板には、薬物投与システム10の上部へのアクセスを可能にする孔が開設されている。上板は、ベースパネルに取り付けられる。上板は、一方が他方の上になって確実に階層化されるように2つの層を取り付ける既知の如何なる技術を用いてベースパネルに取り付けてもよい。例えば、上板は、ヒンジによってベースパネルに取り付けてもよい。ある実施の形態では、イオントフォレシスシステムが上板とベースパネルとの間に配置され、上板がベースパネル上で閉じられたときに、イオントフォレシスシステムに圧力を加える2つのゴム又は発泡体リング、又は固体の環を上板は有する。この圧力によって、薬物投与システム10のプリント電極がベースパネルの銅ストリップに接触する。圧力は、上板をベースパネルに固定し、階層構造を形成する締結具によって維持される。例えば、締結手段は、上板に取り付けられ、上板をベースパネルに固定することができる手段を有するラッチであってもよい。

30

【0122】

図12は、薬物投与システム10の電氣的接続の検査及び検証のための例示的な方法を表すブロックフローチャートである。例示的な方法は、薬物投与システム10をベースパネル上に載置するステップ801を含む。ステップ802では、プリント電極を電極導通検査装置の銅ストリップに接触するように配置する。ステップ803では、薬物投与システム10上で上板を閉じる。ステップ804では、締結具によって上板をベースパネルに固定する。例えば、薬物投与システム10の電極がベースパネルの銅ストリップに接触するように薬物投与システム10をベースパネル上に載置し、上板をベースパネルに締結し、ベースパネルと上板との間に薬物投与システム10が挟み込まれた階層化されたデバイスを形成してもよい。上板には、孔が開設されており、これによって、図2に示すように、薬物投与システム10の制御回路16へのアクセスが提供される。必要であれば、薬物投与システム10に電源を接続する。ステップ805では、上板の孔を介して、約2~8秒間、スイッチ106を押圧する。薬物投与システム10は、図10に示すように、LE

40

50

D 1 8 4を含む。スイッチ 1 0 6を2～8秒間押圧すると、ステップ 8 0 6において、L E D 1 8 4が点滅することになっており、これは、薬物投与システム 1 0が検査モードになったことを表している。そして、ステップ 8 0 7においてスイッチ 1 0 6を押下すると、L E D 1 8 4は、完全な点灯状態に変化する。これは、薬物投与システム 1 0の電源と電極との間の接続が機能していることを示している。

【 0 1 2 3 】

ここに開示する電極導通検査装置によって、薬物投与システム 1 0の機能及び動作を速やかに査定することができる。検査装置及び検査方法は、薬物投与システム 1 0の電極と回路板アセンブリとの間の接続に問題が生じていないか、例えば、薬物投与システム 1 0の運送、取り扱い、処理のために破損していないかを評価する。

10

【 0 1 2 4 】

また、例示的な方法は、以下に説明するように、目標の量の薬物を投与するために、薬物投与システム 1 0の電極の容量を検査及び測定する方法を含んでいてもよい。

【 0 1 2 5 】

ここで用いる「容量」という用語は、薬物投与システムが（目標の期間に亘って）目標の量の薬物を投与する能力の測定値を意味する。容量の検査及び計算によって、目標の量の薬物を患者に投与するために選択された金属が十分あることを確認する。

【 0 1 2 6 】

例えば、薬物投与システム 1 0は、塩化銀（A g C l）カソードと、亜鉛（Z n）アノードとを有し、ユーザの皮膚を介して、例えば、正の電荷を有する薬物であるスマートリブタン等の活性物質を投与するために使用にされる。同時に、体内の負の電荷を有するイオンは、塩化銀（A g C l）カソードから離れ、正のアノードに向かって移動する。電極のための導電性金属は、イオントフォレシスプロセスに不可欠の電気化学反応に参加するイオンを提供する。

20

【 0 1 2 7 】

電極上に存在するイオンの数量及び使用可能性は、イオントフォレシス反応を継続させる能力と正比例の関係にある。電気化学的容量は、意図された使用期間に亘って薬物投与システム 1 0のイオントフォレシス機能をサポートするために十分である必要がある。必要とされる容量の目標量は、薬物投与システム 1 0に提供される電流の総量及び薬物投与システム 1 0を消耗させることを意図した時間の総量を因子として考慮して判定される。電気化学セルの電気化学的容量は、一次電気化学反応内で動作している間は、アノード電極及びカソード電極の容量によって制限される。この意味で、容量は、適用される電流と時間の積分値として定義される。したがって、薬物投与システム 1 0の容量は、アノード又はカソードの半電池の何れかの容量を超えることはできない。

30

【 0 1 2 8 】

一次電気化学反応から二次電気化学反応への電気化学的遷移は、比較的一定の電圧の期間に続く、曲率が高い変曲領域、比較急な電圧 - 時間傾斜、第 1 の変曲とは反対の曲率を有する他の変曲領域、そして、二次電気化学反応を表す最終的な電圧停滞期として一般化できる。

【 0 1 2 9 】

薬物投与システム 1 0の様々な実施の形態の目的のために、容量は、2つの変曲ゾーンの1つの一貫した点において測定される。カソードの場合、一次 A g / A g - C l 還元電気化学反応に、水分解の二次還元電気化学反応が続き、これは、強塩基性の局所的環境（highly basic local environment）が生じるために、皮膚刺激を引き起こす場合がある。このため、カソード遷移は、第 1 の変曲点で発生すると定義される。アノードでは、一次亜鉛酸化電気化学反応に続いてより緩やかな A g 酸化電気化学反応が生じる。したがって、アノードの終了点（endpoint）は、第 2 の変曲点において生じると定義される。

40

【 0 1 3 0 】

ここに開示する容量検査の方法は、最終用途において使用されるものと同じゲルパッドの異なる対によって分離された Z n アノード及び A g / A g C l カソードの対の制御され

50

た電流放電を監視することによって達成される。アノードに面しているパッドは、例えば、レーヨン不織布パッドに吸収された 4 w t % のコハク酸スマトリブタンを含むポリアミンゲルからなる。この実施の形態は、例示的であり、薬物投与システム 10 は、スマトリブタン以外の薬剤を想定してもよい。カソードに面するパッドは、例えば、レーヨン不織布パッドに吸収された 0 . 9 w t % の NaCl を含むゲルからなる。放電の間に用いられる電流は、4 m A が 1 時間、これに続いて、2 m A が 3 時間、最小の検査継続時間が約 5 時間、より好ましくは、約 5 . 5 時間の例示的な電流プロファイルによって特定される。例えば、4 m A を 1 時間、2 m A を 4 . 5 時間とする。検査の間、2 つの Ag / AgCl 基準電極に対するアノード電位及びカソード電位を監視する。この検査の電極容量は、測定された電極電位に基づき、所与の電極がその特徴的な反応から逸脱した時点で測定された電流 - 時間の積分値として定義される。

10

【0131】

図 13 A ~ E は、容量を測定するための方法の例示的なステップを表すブロックフローチャートである。ステップ 901 では、検査アセンブリの電圧を測定及び記録することによって、検査アセンブリに関する性能評価を行う。例えば、基準抵抗器コネクタに検査用クリップを取り付け、ソフトウェアを準備し、検査アセンブリに亘る電圧を測定及び記録する。ステップ 901 を継続し、特定の期間に亘って、電圧を基本又は公称電圧値と比較する。例えば、0 ~ 12 秒の時間窓に亘って、公称電圧は、アノードでは 0 . 02 V であり、カソードでは - 0 . 02 V である。この期間における合格測定値 (passing measurement) は、 $\pm 0 . 01$ V 以内に収まる値である。15 ~ 27 秒の期間では、公称電圧は、アノードでは 0 . 22 V であり、カソードでは - 0 . 22 V である。この期間における合格測定値は、 $\pm 0 . 02$ V 以内に収まる値である。30 ~ 42 秒の期間の公称アノード電圧は、0 . 44 V であり、公称カソード電圧は、- 0 . 44 V である。この期間における合格測定値は、 $\pm 0 . 02$ V 以内に収まる値である。45 ~ 57 秒の期間では、アノード及びカソードの公称電圧は、それぞれ 0 . 88 V 及び - 0 . 88 V である。この期間における合格測定値は、これらの値の $\pm 0 . 04$ V 以内に収まる値である。60 ~ 72 秒の期間では、アノード及びカソードの公称電圧は、それぞれ 0 . 02 V 及び - 0 . 02 V である。この期間における合格測定値は、 $\pm 0 . 01$ V 以内に収まる値である。合格測定値を逸脱した電圧測定値は、検査アセンブリに欠陥があることを示し、ステップ 902 では、再検査を行ってもよい。薬物投与システム 10 の他の例示的な実施の形態では、他の公称値及び他の合格範囲を用いてもよい。

20

30

【0132】

ステップ 903 では、アノード及びカソードの両方を有するパッケージを切断し、アノードをカソードから分離する。ステップ 904 では、カソード及びアノードに、それぞれが区別できるようにラベルを付す。ステップ 905 では、アノードを表面、例えば、テーブル上に載置する。アノードは、電極テール (electrode tail) と、一方の面に導電性インクを有する一対の表面とを含む。アノードは、導電性インクが上を向き、電極テールが 12 時の位置になるように表面に載置される。ステップ 906 では、インク側を上にして、基準電極の正方形のプリントされた端部を、端部から約 1 / 4 インチ折り上げる。ステップ 907 では、ラベルが付されたアノードの側辺から約 1 / 4 インチの位置に基準電極を配置する。基準電極の折られた端部は、裏打ちの端部を超えて、電極のテールと同じ方向に延び出る。ステップ 908 では、固定機構によって、例えば、一片のテープによって、テープが電極インクに接触しないように、基準電極をポリエステル材料に固定する。ステップ 909 では、先にアノードから分離され、ラベルが付されたカソード部分について、ステップ 905 ~ 908 を繰り返す。

40

【0133】

ステップ 910 では、HPC 塩パッケージ (HPC salt package) を開き、HPC 塩パッドを用いて、カソードに残りを塗布し、実質的に全ての表面、好ましくは、円形のカソード電極及び基準電極の 100 % が覆われるようにする。ステップ 911 では、鉗子又は他の種類の把持手段を用いて、HPC パッドを取り上げ、カソード上に配置する。ステップ

50

9 1 2では、パッドの端部をカソードに接触させて、巻き広げ、カソード及び基準電極を覆うようにする。ステップ9 1 3では、湿潤標本 (wet preparation) 開始時刻を記録する。

【0 1 3 4】

ステップ9 1 4では、ポリアミンパッドを含むポリアミンパッケージを開き、鉗子又は他のタイプの把持手段を使用する。ステップ9 1 5では、H P Cパッドについて説明したように、ポリアミンパッドをH P Cパッドに重ね、H P Cパッド及びポリアミンパッドの両方の端部が揃うようにする。ポリアミンパッケージからのポリアミンの残りは、アノードに塗布され、実質的に円形のアノード電極の全ての表面が覆われるようにする。好ましくは、表面の1 0 0 %が覆われるようにする。ステップ9 1 6では、巻き広げ法 (rolling method) を用いて、ポリアミンパッド上にアノードを配置する。伝導性インクダイは、下向きにされ、ポリアミンパッドに接触する。アノード及びアノード基準電極のテールは、カソード電極対から約1 インチ、オフセットしている必要がある。

【0 1 3 5】

ステップ9 1 7では、組み立てられた電極対を取付板に載置する。ステップ9 1 8では、好ましくは、テープ又は他の適切な接着手段を用いて、電極対を取付板に固定する。ステップ9 1 9では、組み立てられた電極対の表面を丁寧に平滑化し、閉じ込められた気泡を除去する。ステップ9 2 0では、ドライバボードからのワイヤを取り付ける。これは、第1のワイヤをアノード基準電極にクリップし、第2のワイヤをアノードにクリップし、第3のラベルが付されたワイヤをカソードにクリップし、第4のラベルが付されたワイヤをカソード基準電極にクリップすることによって行われる。ステップ9 2 1では、アノード及びカソードの電圧を検証する。例えば、有効な電圧は、アノードでは、 $-0.9 \sim -1.2$ V の範囲内に収まり、カソードでは、 $0 \sim -0.1$ V の範囲内に収まる。ステップ9 2 2では、電圧を記録する。ステップ9 2 3では、ポリカーボネートブロックを、コーナの1つがアノード及びカソード接続の間になるように、電極アセンブリの上に載置する。このコーナは、取付板に固定される。そして、ステップ9 2 4において、組立体の全体を再密封可能なプラスチックバッグ内に収納する。ステップ9 2 5では、容量を測定する。例えば、カソード及びアノードにおける電圧値の測定及び記録測定のための容量ソフトウェアを実行する。ステップ9 2 6では、電極の容量を算出する。

【0 1 3 6】

本発明の装置及び方法の他の実施の形態では、電氣的輸送電流は、所定の電流 - 時間プロフィールに従う。

【0 1 3 7】

ここに開示する方法の他の実施の形態では、動物の生体表面に印加される出力電圧は、動物の生体表面を焼いてしまうことを回避するために、動物の生体表面の抵抗の変化の如何にかかわらず、最大値より下に維持される。他の実施の形態では、方法は、更に、デバイスのバッテリーが最小レベルのエネルギーを有していることを検出するステップと、バッテリーが最小レベルのエネルギーを有している場合にのみ、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すステップとを有する。

【0 1 3 8】

他の実施の形態では、方法は、潜在的な安全性問題の検出に応じてデバイスを停止し、デバイスが停止したことを示す指示を提供するステップを更に有する。

【0 1 3 9】

幾つかの実施の形態では、この指示は、デバイスのLED光の消灯である。他の実施の形態では、この指示は、デバイスが発する可聴音である。

【0 1 4 0】

ここに開示した方法の他の実施の形態は、更に、薬物投与デバイスをオンにした直後に、所定の持続時間に亘って、PWM電源のデューティサイクルを制御することなく、動物の生体表面に出力電圧を印加するステップを有する。

【0 1 4 1】

他の実施の形態では、方法は、所定のプロファイルにおける電氣的輸送電流を制御するステップを有し、電氣的輸送電流の所定のプロファイルは、第1の所定の持続時間における第1の一定の電流値と、第2の所定の持続時間における増加又は減少する電流値の傾斜とを含む。

【0142】

他の実施の形態では、方法は、所定のプロファイルにおける電氣的輸送電流を制御するステップを更に有し、所定のプロファイルは、第1の所定の持続時間における第1の一定の電流値と、第2の所定の持続時間における第2の一定の電流値とを含む。

【0143】

また、この方法の他の実施の形態は、所定のプロファイルにおける電氣的輸送電流を制御するステップを含み、所定のプロファイルは、所定の持続時間に亘る第1の電流値から開始し、第2の電流値で終了する傾斜を含む。

10

【0144】

ここに開示する方法の幾つかの実施の形態では、第1の一定の電流値は、4 mAであり、第1の所定の持続時間は、1時間であり、第2の一定の電流値は、2 mAであり、第2の所定の持続時間は、3時間であり、所定の総実行時間は、4時間である。

【0145】

ここに開示する方法の他の実施の形態は、デバイスをオンした後、電氣的輸送電流が初期期間内に電流の最小レベルに達するか検出するステップと、電氣的輸送電流が初期期間内に電流の最小レベルに達していない場合、電氣的輸送電流をオフに切り換えるステップを更に有する。

20

【0146】

他の実施の形態では、方法は、デバイスのバッテリーが空になるまで、デバイスを1回以上オンに切り換えるステップを更に含む。

【0147】

他の実施の形態は、所定のプロファイルで電氣的輸送電流を制御するステップを更に有し、所定のプロファイルは、動物の生体表面の特徴に基づいて選択される。

【0148】

他の幾つかの実施の形態では、方法は、所定のプロファイルで電氣的輸送電流を制御するステップを更に有し、所定のプロファイルは、治療薬剤の特徴に基づいて選択される。

30

【0149】

方法の他の実施の形態では、薬物投与デバイスの製造後に、デバイスをユーザに適応化するために、コントローラのプログラミングを変更する。

【0150】

他の実施の形態では、方法は、第1の所定のプロファイルで動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すようにコントローラをプログラミングするステップと、第2の所定のプロファイルで動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すようにコントローラのプログラミングを変更するステップとを更に有する。

【0151】

方法の他の実施の形態では、薬物投与デバイスの製造後に、デバイスをユーザに適応化するために、コントローラのプログラミングを変更する。

40

【0152】

方法の他の実施の形態は、動物の生体表面の抵抗の変化を考慮して、電氣的輸送電流を調整するステップを更に有する。

【0153】

他の実施の形態では、方法は、動物の生体表面の抵抗の変化を考慮して、電氣的輸送電流を調整するステップを更に有する。

【0154】

他の実施の形態では、方法は、治療薬剤の投与が終了すると、PWM電源を徐々に空にするようにコントローラをプログラミングするステップを更に有する。

50

【 0 1 5 5 】

本発明の他の実施の形態は、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流す薬物投与デバイスを開示し、このデバイスは、2つの電極と、治療薬剤を格納する1つ以上のリザーバとを含むパッチを備える。1つ以上のリザーバは、1つ以上のリザーバが、電極上に配置され、一方の電極から他方の電極に流れる電氣的輸送電流の電氣的経路を形成すると、動物の生体表面を介して治療薬剤を放出するように適応化されている。このデバイスは、動物の生体表面に出力電圧を印加し、動物の生体表面に電氣的輸送電流を流すように制御可能な電源を更に備える。このデバイスは、所定の間隔で1つ以上の中断を生成し、1つ以上の中断を生成したとき、制御可能な電源をオフにするステップと、所定のプロファイルで動物の生体表面に電氣的輸送電流を流し、電氣的輸送電流の現在の値及び目標電氣的輸送電流を表す値を判定し、少なくとも現在の値及び目標電氣的輸送電流を表す動的な値に基づいて、制御可能な電源を制御するようにプログラミングされたコントローラを更に備える。

10

【 0 1 5 6 】

デバイスの他の実施の形態では、コントローラは、リニアレギュレータを用いて、制御可能な電源を制御する。他の実施の形態では、パッチ及び電源は、一体化されている。

【 0 1 5 7 】

デバイスのある実施の形態では、電圧レギュレータは、反転SEPIC (single ended primary inductor converter) 電圧レギュレータであり、他の実施の形態では、電圧レギュレータは、標準の降圧コンバータ電圧レギュレータ (buck converter voltage regulator) である。他の実施の形態で電圧レギュレータは、標準の昇圧コンバータ電圧レギュレータ (boost converter voltage regulator) である。幾つかの実施の形態で電圧レギュレータは、昇降圧コンバータ電圧レギュレータ (buck-boost converter voltage regulator) である。

20

【 0 1 5 8 】

他の実施の形態では、デバイスは、デバイスがアクティブであることを示す視覚的な指示を提供する発光ダイオード (light-emitting diode: LED) を更に備える。

【 0 1 5 9 】

他の実施の形態では、電氣的輸送電流の所定のプロファイルは、所定の持続時間に亘る一定の電流値を含む。他の実施の形態では、電氣的輸送電流の所定のプロファイルは、第1の所定の持続時間における第1の一定の電流値と、第2の所定の持続時間における増加又は減少する電流値の傾斜とを含む。

30

【 0 1 6 0 】

デバイスの他の実施の形態においては、電氣的輸送電流の所定のプロファイルは、第1の所定の持続時間における第1の一定の電流値と、第2の所定の持続時間における第2の一定の電流値とを含む。

【 0 1 6 1 】

デバイスの他の実施の形態では、コントローラは、動物の生体表面の抵抗の変化を考慮して、電氣的輸送電流を調整するように更にプログラミングされる。他の実施の形態では、コントローラは、動物の生体表面の抵抗の変化を考慮して、出力電圧を調整するように更にプログラミングされる。

40

【 0 1 6 2 】

デバイスの他の実施の形態では、デバイスの動作の間にバッテリー電圧が最小電圧を下回った場合に、潜在的な安全性問題が検出され、ここで、最小電圧とは、コントローラが適切に機能できない電圧である。

【 0 1 6 3 】

デバイスの他の実施の形態では、潜在的な安全性問題は、デバイスの動作の間に、第1の所定の持続時間に亘って、電氣的輸送電流が最大電流を上回った場合に検出される。

【 0 1 6 4 】

デバイスの幾つかの実施の形態では、潜在的な安全性問題は、デバイスの動作の間に、

50

第2の所定の持続時間に亘って、電氣的輸送電流が最小電流を下回った場合に検出され、他の実施の形態では、潜在的な安全性問題は、デバイスの動作の間に、所定の持続時間に亘って、出力電圧が最大電圧を上回った場合に検出される。

【0165】

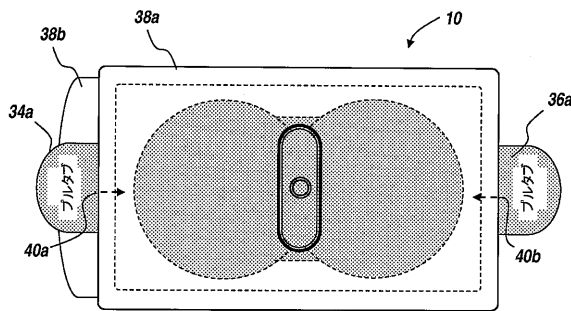
当業者は、上述した例示的な実施の形態に基づいて、本発明の更なる特徴及び利点を想到することができる。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲を除き、ここに特に示し及び開示したことによっては限定されない。

【0166】

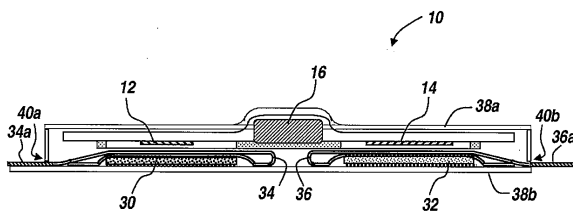
本発明の方法、システム及び装置について、これらの例示的な実施の形態を参照して、特定の示し、説明したが、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、ここに示した形式及び詳細に様々な変更を加えることができることは、当業者にとって明らかである。当業者は、単なる通常の実験を用いて、ここに説明した特定の手順の多くの均等物を認識又は確認することができる。このような均等物は、本発明の範囲内にあり、添付の特許請求の範囲に包含されるとみなされる。

10

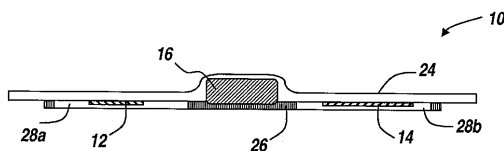
【図1】



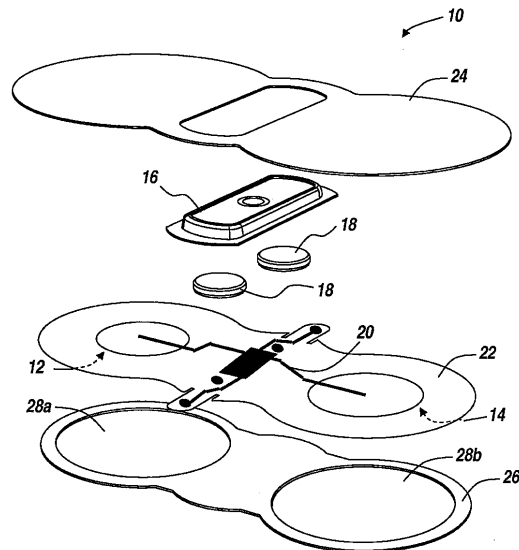
【図2】



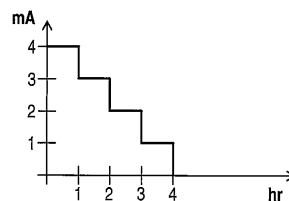
【図3】



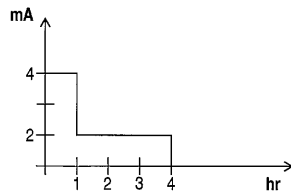
【図4】



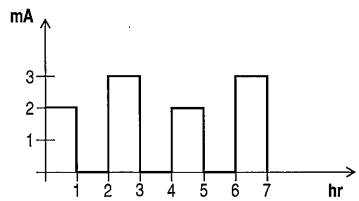
【図5】



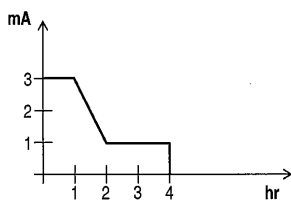
【図 6】



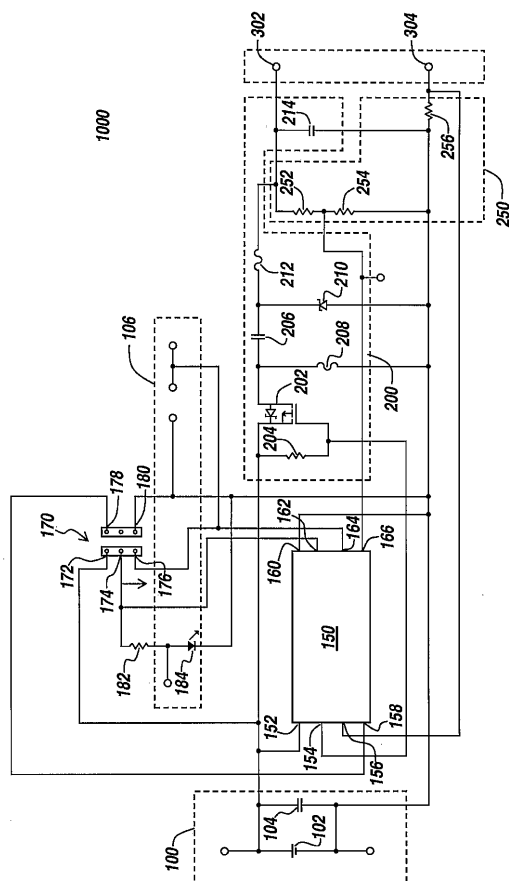
【図 7】



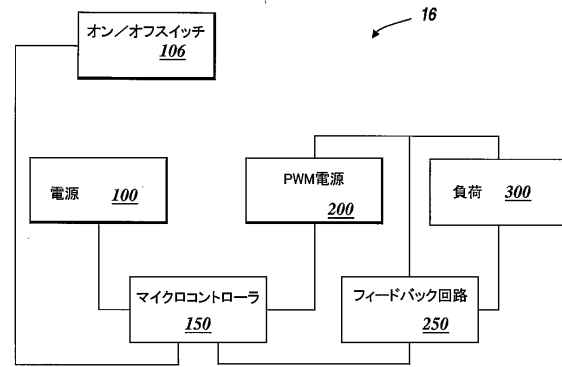
【図 8】



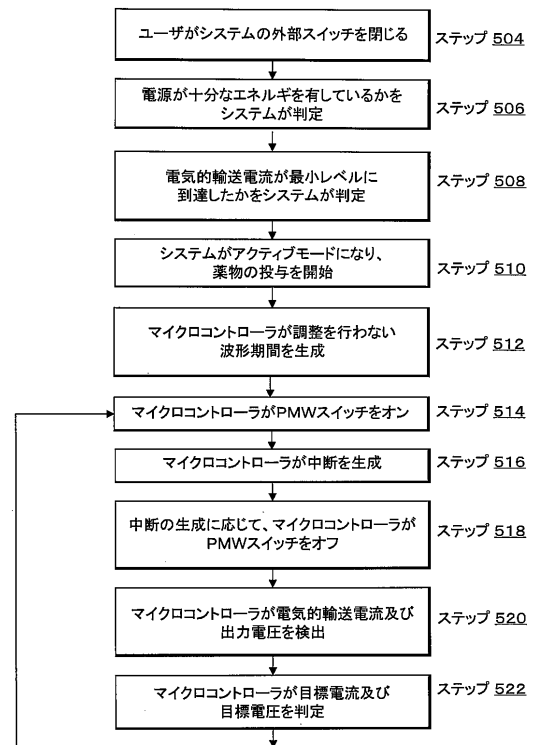
【図 10】



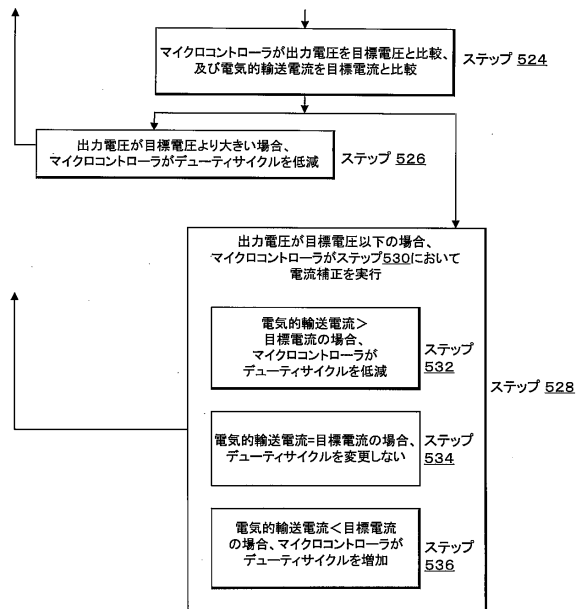
【図 9】



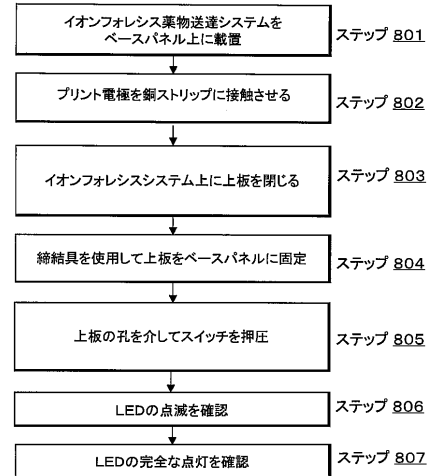
【図 11 A】



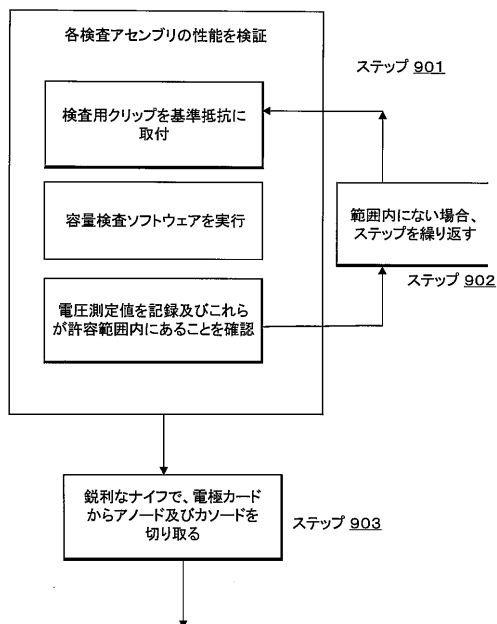
【図 1 1 B】



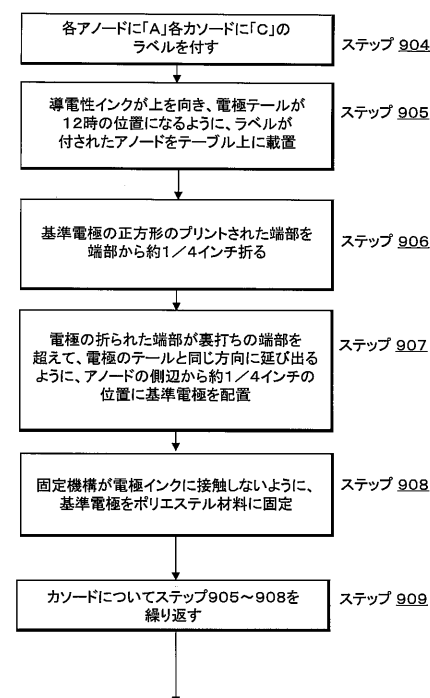
【図 1 2】



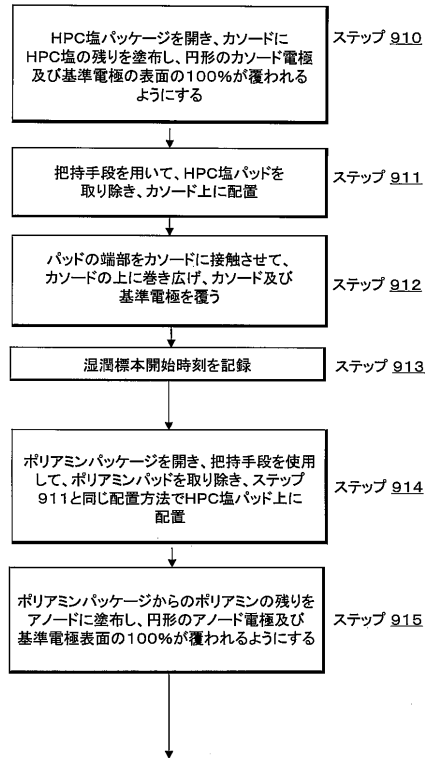
【図 1 3 A】



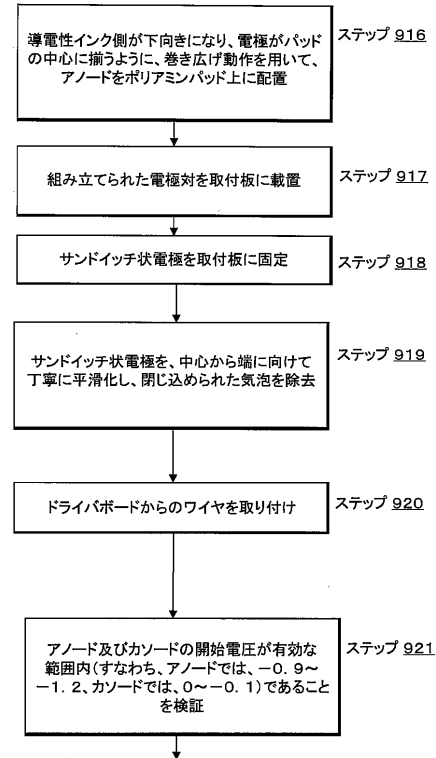
【図 1 3 B】



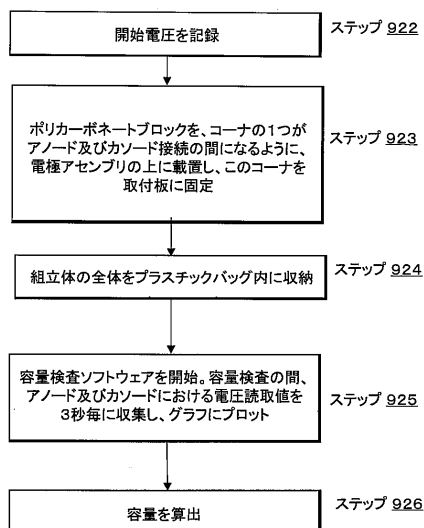
【図 1 3 C】



【図 1 3 D】



【図 1 3 E】



フロントページの続き

- (72)発明者 バウデイス, ボグダン, マリウス
アメリカ合衆国 02180 マサチューセッツ州, ストーンハム, ノース ストリート 200
- (72)発明者 グブタ, ライヌカ
アメリカ合衆国 02141 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, ナンバー 3, マーニー ストリート 20
- (72)発明者 カマット, ヴァイシャリ, ヴィラス
アメリカ合衆国 02474 マサチューセッツ州, アーリントン, ユニット ピー, オックスフォード ストリート 80
- (72)発明者 ライヒ, マシュー, ケント
アメリカ合衆国 02155 マサチューセッツ州, メッドフォード, アダムス ストリート 29
- (72)発明者 スリニバサン, ラジャゴパラン
アメリカ合衆国 02141 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, ユニット 203, オーティス ストリート 17
- (72)発明者 セブリー, テリ・ピー
アメリカ合衆国 19035 ペンシルバニア州, グラッドウィン, メリオン スクエア ロード 922
- (72)発明者 スタソプロス, ロバート・ピー
アメリカ合衆国 07005 - 1542 ニュージャージー州, ブラントン, リパティ ストリート 434
- (72)発明者 ピナトル, ミハイ・エイ
アメリカ合衆国 27253 - 1723 ノースカロライナ州, グラハム, ウェスト ハノーバーロード 209

審査官 木村 立人

- (56)参考文献 国際公開第2000/061219(WO, A1)
特表平10-510179(JP, A)
特表平11-511677(JP, A)
米国特許第5688232(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61N 1/00 1/44