

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4949625号  
(P4949625)

(45) 発行日 平成24年6月13日(2012.6.13)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/70	(2006.01) A 61 K 9/70
A 61 K 47/32	(2006.01) A 61 K 47/32
A 61 K 47/34	(2006.01) A 61 K 47/34
B 09 B 1/00	(2006.01) B 09 B 1/00 Z
A 61 K 31/485	(2006.01) A 61 K 31/485

請求項の数 25 (全 35 頁)

(21) 出願番号	特願2004-510792 (P2004-510792)
(86) (22) 出願日	平成15年6月10日 (2003.6.10)
(65) 公表番号	特表2005-538058 (P2005-538058A)
(43) 公表日	平成17年12月15日 (2005.12.15)
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/018256
(87) 國際公開番号	W02003/103673
(87) 國際公開日	平成15年12月18日 (2003.12.18)
審査請求日	平成18年6月9日 (2006.6.9)
(31) 優先権主張番号	60/387,800
(32) 優先日	平成14年6月10日 (2002.6.10)
(33) 優先権主張国	米国(US)

前置審査

(73) 特許権者	599108792 ユーローセルティーク エス. エイ. ルクセンブルグ国 エル-1653 ルク センブルグ、アベニュー チャールズ ド ゴール、2
(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(74) 代理人	100110663 弁理士 杉山 共永
(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】経皮送達デバイスに含有された活性薬剤の誤用を防止する、経皮送達デバイスの廃棄システム

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

経皮送達デバイスを廃棄するためのシステムであって、その1つの表面に粘着性コーティングを有し、かつ、経皮送達デバイスを中に収容するように構成及び寸法作成された凹部を有する少なくとも1つの第一の剛性で非平面の基材；及び

少なくとも前記粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも1つの活性薬剤不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

を含む、前記経皮送達デバイスを廃棄するためのシステム。

## 【請求項 2】

前記第一の剛性で非平面の基材上の粘着性コーティングに付着しうる第二の剛性基材をさらに含む、請求項1に記載のシステム。

## 【請求項 3】

前記粘着性コーティングが前記第二の剛性基材の1つの面に配置されている、請求項2に記載のシステム。

## 【請求項 4】

少なくとも前記第二の剛性基材の粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも1つの活性薬剤不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

10

20

をさらに含む、請求項 3 に記載のシステム。

**【請求項 5】**

前記第一の剛性で非平面の基材が以下の特性：

- ( a ) 溶媒不浸透性；
- ( b ) 溶媒非膨潤性；
- ( c ) 耐裂性；及び
- ( d ) 耐切斷性；

の 1 以上を示す、請求項 1 から 4 のいずれかに記載のシステム。

**【請求項 6】**

前記存在する成分がモノマーをさらに含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載のシステム。 10

**【請求項 7】**

前記存在する成分が少なくとも 1 つのコモノマーをさらに含む、請求項 6 に記載のシステム。

**【請求項 8】**

前記存在する成分が、重合及び / 又は架橋を開始するための開始剤をさらに含む、請求項 6 に記載のシステム。

**【請求項 9】**

前記存在する成分が少なくとも 1 つの架橋剤をさらに含む、請求項 6 に記載のシステム。 20

**【請求項 10】**

粘着性コーティングから容易に除去できるように、前記第一の剛性で非平面の基材の粘着性コーティング上に配置された少なくとも 1 つの粘着性裏打ち材料をさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれかに記載のシステム。

**【請求項 11】**

少なくとも 1 つの活性薬剤を含む経皮送達デバイスと；

前記経皮送達デバイスを廃棄するためのシステムであり：

( i ) その 1 つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも 1 つの第一の剛性で非平面の基材；及び

( i i ) 少なくとも前記粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分： 30

少なくとも 1 つの活性薬剤不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

を含む前記システムと；

を含むキット。

**【請求項 12】**

ボックスをさらに含み、前記経皮送達デバイスは前記ボックスの内部に配置され、前記システムは、前記ボックスの外側に取付けられている、請求項 11 に記載のキット。

**【請求項 13】**

ブックレットを形成するために、前記第一の剛性で非平面の基材の一端と第二の剛性で非平面の基材の一端とが固定されている、請求項 12 に記載のキット。 40

**【請求項 14】**

経皮送達デバイスを、請求項 1 から 10 のいずれかに記載のシステムの第一の剛性で非平面の基材上の粘着性コーティングに付着させることを含む、経皮送達デバイスを廃棄する方法。

**【請求項 15】**

経皮送達デバイスを廃棄するためのシステムを使用することによる経皮送達デバイスを廃棄する方法であって、経皮送達デバイスを、第一の剛性で非平面の基材の 1 つの面上にあり、そして少なくとも前記第一の剛性で非平面の基材の粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも 1 つの活性薬剤不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストで 50

ある；

を有する、粘着性コーティングに付着させることと；

前記経皮送達デバイスを、前記第一の剛性で非平面の基材上の粘着性コーティングに付着しうる第二の剛性基材の1つの面上に配置された粘着性コーティングに付着させること；を含み、

前記システムが、少なくとも前記第二の剛性基材の粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも1つの活性薬剤不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

を含む；前記方法。

10

【請求項16】

経皮送達デバイスを廃棄するためのシステムであって、その1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一の剛性で非平面の基材；及び

前記粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも1つの非- $\mu$ -オピオイド不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

を含む、前記システム。

【請求項17】

前記第一の剛性で非平面の基材上の粘着性コーティングに付着させることが可能である第二の剛性で非平面の基材をさらに含む、請求項17に記載のシステム。

20

【請求項18】

前記粘着性コーティングは、前記第二の剛性で非平面の基材の1つの面の上に配置される、請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

前記第二の剛性で非平面の基材の粘着性コーティングの中若しくは上に存在する以下の成分：

少なくとも1つの非- $\mu$ -オピオイド不活化剤、ここで該不活性剤はオピオイドアンタゴニストである；

をさらに含む、請求項18に記載のシステム。

【請求項20】

30

前記第一の剛性で非平面の基材又は前記第二の剛性で非平面の基材の少なくとも1つが、中に経皮送達デバイスを収容するために構成及び寸法形成された凹部を画成する、請求項19に記載のシステム。

【請求項21】

前記第一の剛性で非平面の基材が以下の特性：

- (a) 溶媒不浸透性；
- (b) 溶媒非膨潤性；
- (c) 耐裂性；及び
- (d) 耐切断性；

の1以上を示す、請求項16から20のいずれかに記載のシステム。

40

【請求項22】

前記存在する成分がモノマーをさらに含む、請求項16から21のいずれかに記載のシステム。

【請求項23】

前記存在する成分が少なくとも1つのコモノマーをさらに含む、請求項22に記載のシステム。

【請求項24】

前記存在する成分が、重合及び／又は架橋を開始するための開始剤をさらに含む、請求項22に記載のシステム。

【請求項25】

50

前記存在する成分が少なくとも1つの架橋剤をさらに含む、請求項22に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オピオイド等の活性医薬物質を含有する経皮送達デバイス（「TDD」）の意図的な、及び／又は不注意による誤用又は乱用を防止、抑制及び／又は減少させるための廃棄システムに関する。本発明は、TDDを廃棄するための、及び／又はTDD又はTDDのいずれかの成分の誤用又は乱用を防止する方法にも関する。

【背景技術】

10

【0002】

経皮投与形態は、これに限定されないが、オピオイド鎮痛剤等の鎮痛剤を含む、多くの各種の活性な治療上有効な薬剤を送達するための好都合な投与形態である。代表的なオピオイド鎮痛剤は、フェンタニル、ブプレノルフィン、エトルフィン、及び他の強力な麻酔薬を含むが、これに限定されない。経皮送達システムによって送達される他の治療上有効な薬剤は、制吐剤（スコポラミン）、心血管作動薬（ニトロート及びクロニジン）、ホルモン（エストロゲン及びテストステロン）、ニコチン、ビタミン、栄養補助食品などを含むが、これに限定されない。

【0003】

20

最も一般的な経皮投与形態は、流体リザーバー又は薬剤入粘着マトリクスシステムのどちらかを用いた、拡散駆動経皮システム（経皮パッチ）である。他の経皮投与形態は、局部ゲル、ローション、軟膏、経粘膜システム及びデバイス、及びイオン電気導入（電気拡散）送達システムを含むが、これに限定されない。

【0004】

30

経皮投与形態は、活性薬剤の時限放出及び持続放出に特に有用である。しかしながら多くの投与形態、及び特に活性薬剤の時限及び持続放出のための投与形態は、しばしば実際に吸収された用量の何倍もの大量の活性薬剤を含有する。しばしば、投与形態は、過剰の活性薬剤を含有するか、又はその活性薬剤の全量より少ない量しか、処置される対象者に送達されない。その結果、使用後の投与形態で活性薬剤の大半が残存することになる。未使用投与形態及び使用後に投与形態に残る活性薬剤のポーションの両方は、活性薬剤が麻酔薬又は規制物質である場合には、潜在的な不法乱用を受ける。例えば過剰な又は未使用的オピオイドを含有する使用済み投与形態は、薬物乱用者による咀嚼又は抽出によって、手を加えられることがある。使用済み投与形態の注意深い廃棄ですら、特に遵守が不完全又は部分的な場合には、乱用の防止において完全に有効でないことがある。

【0005】

Cubbageらの米国特許第5,804,215号は、粘着性コーティングされた柔軟性耐裂性基材を含むニコチン等の薬剤を含有する経皮パッチの廃棄システムに関する。使用済み経皮パッチは、経皮パッチを包囲して接触を防止するために、基材に付着される。Cubbageにより、ゴムベースの粘着剤が好まれている。

【0006】

40

Grangerらの米国特許第5,149,538号及びLeeらの第5,236,714号はそれぞれ、オピオイドの経皮送達のための誤用耐性投与形態に関する。これらの特許において、それぞれの経皮パッチは、パッチが咀嚼された場合、又は抽出プロセスを受けた場合に、パッチから抽出されることを目的とするオピオイドアンタゴニストが供与される。オピオイドアンタゴニストは、投与形態の乱用によって追求されるどんな多幸効果をも遮断することを目的とする。

【0007】

経皮送達デバイスの不注意による、及び／又は意図的な誤用及び／又は乱用は、未だに、重大な健康上の問題となっている。それゆえ当該分野で現在知られているよりも乱用に影響されにくい経皮送達廃棄システムが必要とされている。

50

**【発明の開示】****【0008】****発明の概要**

本発明の1つの実施形態は、その表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材；及び少なくとも粘着性コーティングの中若しくは上又は第一基材の中若しくは上に存在する以下の成分：

- (a) モノマー、及び場合により少なくとも1つのコモノマー；
- (b) 開始剤、及び場合により少なくとも1つの共開始剤；
- (c) 少なくとも1つの架橋剤；及び
- (d) 少なくとも1つの活性薬剤不活化剤、例えばオピオイドアゴニストを含むTDDによる使用のためのオピオイドアンタゴニスト；

の1以上若しくはそのいずれかの組み合わせを含む、TDD廃棄システムに関する。

**【0009】**

本発明の別の実施形態は、粘着性コーティングの中若しくは上又は第二基材の中若しくは上に存在する以下の成分：

- (a) モノマー、及び場合により少なくとも1つのコモノマー；
- (b) 開始剤、及び場合により少なくとも1つの共開始剤；
- (c) 少なくとも1つの架橋剤；及び
- (d) 少なくとも1つの活性薬剤不活化剤

の1以上若しくはそのいずれかの組み合わせをさらに含む、TDD廃棄システムに関する。

**【0010】**

本発明のさらなる実施形態は、少なくとも1つの活性薬剤；及びTDD廃棄システム；を含む経皮送達デバイスを含むキットに関し、ここでTDD廃棄システムは：

- (i) その表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材；
- (ii) 粘着性コーティングの中若しくは上又は第一基材の中若しくは上に存在する以下の成分：

- (a) モノマー、及び場合により少なくとも1つのコモノマー；
- (b) 開始剤、及び場合により少なくとも1つの共開始剤；
- (c) 少なくとも1つの架橋剤；及び
- (d) 少なくとも1つの活性薬剤不活化剤；

の1以上若しくはそのいずれかの組み合わせを含む。

**【0011】**

1つの実施形態において、TDD廃棄システムは、粘着性コーティングの中若しくは上又は第一の及び／又は第二基材の中若しくは上に含まれた少なくとも1つの非- $\mu$ -オピオイド不活化剤、又はそのいずれかの組み合わせを含む。

**【0012】**

本発明の別の実施形態は、少なくとも1つの活性薬剤；少なくとも1つの表面に粘着性コーティングを有する、少なくとも1つの第一の剛性、非平面基材を含むTDD廃棄システムを含有する経皮送達デバイスを含むキットに関する。

**【0013】**

本発明のさらなる実施形態は、ブプレノルフィン又は医薬的に許容される任意の形態若しくはブプレノルフィンの誘導体；及びその1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材を含むTDD廃棄システムを含む経皮送達デバイスを含むキットに関する。

**【0014】**

本発明の追加の実施形態は、フェンタニル又は医薬的に許容される任意の形態若しくはフェンタニルの誘導体；及びその1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材を含むTDD廃棄システムを含む経皮送達デバイスを含むキットに関する。

**【0015】**

本発明の追加の実施形態は、オキシコドン又は医薬的に許容される任意の形態若しくは

オキシコドンの誘導体；及びその1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材を含むTDD廃棄システムを含む経皮送達デバイスを含むキットに関する。

【0016】

本発明の別の実施形態は、その1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材を含み、粘着剤がシリコーンベース粘着剤である、TDD廃棄システムに関する。

【0017】

本発明の別の実施形態は、その1つの表面に粘着性コーティングを有する少なくとも1つの第一基材を含み、粘着剤がアクリレートベース粘着剤である、TDD廃棄システムに関する。

10

【0018】

本発明のさらなる実施形態は、TDD廃棄システムの第一基材が以下の特性：

- (a) 実質的に溶媒不浸透性；
- (b) 実質的に溶媒非膨潤性；
- (c) 実質的に耐裂性；
- (d) 実質的に耐切断性；

の1以上を示す、TDD廃棄システム及び／又はそれを含むキットに関する。

【0019】

定義

「経皮送達デバイス」又は「TDD」という句は本明細書で使用される際、患者の皮膚に接触させたときに、いかなる生物活性薬剤、例えば医薬的化合物、例えばオピオイドの治療上有効な量をも、皮膚を通じて全身循環に経皮送達可能である、いずれかのデバイスを指す。

20

【0020】

「オピオイド」という用語は、本明細書で独立して使用する場合、 $\mu$ -オピオイドレセプター・アゴニスト活性を備えた化合物を指す。

【0021】

本明細書で使用される際、「非 $\mu$ -オピオイド」及び「非 $\mu$ -オピオイドアゴニスト」という用語は、場合により立体特異的にいずれかの $\alpha$ -オピオイドレセプター、 $\delta$ -オピオイドレセプター、及び／又は $\kappa$ -オピオイドレセプターに結合するが、いずれかの $\mu$ -オピオイドレセプターにはさほど結合せず、アゴニスト活性を生じる活性薬剤を指す。

30

【0022】

本明細書で使用される際、「不活化剤」という用語は、「分解剤」という用語と同意語であり、「不活性化剤」を含む。

【0023】

本明細書で使用される際、「非 $\mu$ -オピオイド不活化剤」という用語は、非 $\mu$ -オピオイドアゴニストを不活化又は分解するが、本明細書で定義するオピオイドアゴニストを不活化又は分解しない薬剤を指す。

40

【0024】

本開示全体での医薬的化合物への言及は、反対に規定されない限り、医薬的化合物、すなわちその化合物のいわゆる遊離形態だけでなく、その化合物の医薬的に許容される誘導体、例えばその化合物の医薬的に許容される塩、その化合物の塩基形態、及びその混合物、及びまた遊離形態の混合物ならびにいずれかの又はすべてのその誘導体及び立体異性体も含むことが、もちろん理解されるものとする。

【0025】

「医薬的に許容される塩」という句は本明細書で使用される際、例えばオピオイドでは、酸及びオピオイドの塩基性窒素基から形成される塩を指す。好ましい塩は、これに限定されないが、サルフェート、シトарат、アセテート、オキサレート、クロライド、プロミド、ヨージド、ニトレート、ビサルフェート、ホスフェート、酸ホスフェート、イソニ

50

コチネート、ラクテート、サリチレート、酸シトレート、タートレート、オレアート、タンナート、パントテネート、ビタートレート、アスコルベート、スクシネット、マレアート、ゲンチシネット、フマレート、グルコネット、グルカロネット、サッカレート、ホルメート、ベンゾエート、グルタメート、メタンスルホネット、エタンスルホネット、ベンゼンスルホネット、p-トルエンスルホネット、及びパモエート(すなわち1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))塩を含む。

## 【0026】

「塩基形態」という用語は本明細書で使用される際、例えばオピオイドでは、酸官能基、例えばカルボン酸又はスルホン酸官能基を有するオピオイド、及び医薬的に許容される無機又は有機塩基から調製される塩を指す。適切な塩基は、これに限定されないが、アルカリ金属、例えばナトリウム、カリウム、及びリチウムのヒドロキシド；カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属のヒドロキシド；他の金属、例えばアルミニウム及び亜鉛などのヒドロキシド；アンモニア、及び有機アミン、例えば非置換又はヒドロキシ置換モノ-、ジ-、又はトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-、又はトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン)、例えばモノ-、ビス、又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、又はトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N,-ジ-低級アルキル-N-(ヒドロキシ低級アルキル)-アミン、例えばN,N,-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミン；N-メチル-D-グルカミン；及びアミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどを含む。

## 【0027】

「実質的に」という用語は本明細書で使用される際、その直後に続く形容詞又は形容詞句を修飾する場合、形容詞又は形容詞句が、形容詞又は形容詞句が修飾する名詞又は代名詞に対して、少なくとも約95%レベル、好ましくは少なくとも約98%レベル、さらに好ましくは少なくとも99%レベル、例えば少なくとも約99.9%レベルで適用されることを意味すると理解されるべきである。代わりに「実質的に」という用語は、「完全に」という用語と互換的に使用できる。

## 【0028】

「実質的に~でない」又は「実質的になしの」という句は本明細書で使用される際、その直後に続く形容詞又は形容詞句を修飾する場合、形容詞又は形容詞句が、形容詞又は形容詞句が修飾する名詞又は代名詞に対して、約5%以下のレベル、好ましくは約2%以下のレベル、さらに好ましくは約1%以下のレベル、例えば約0.1%以下のレベルで適用されることを意味すると理解されるべきである。代わりに「実質的に~でない」及び「実質的になしの」という句は、「完全に~でない」及び「完全になしの」という句と互換的に使用できる。

## 【0029】

「約」という用語は本明細書で使用される際、数値又は範囲を修飾する場合、数値又は範囲のプラス又はマイナス10%を意味すると理解されるべきである。

## 【0030】

本明細書で使用される際、「コポリマー」は、少なくとも2つの異なるモノマーサブユニットを含むポリマーを含む。それゆえ3つの異なるモノマー(ターポリマーとしても知られる)より成るポリマー鎖は、3つ以上の異なるモノマー単位を含有するポリマー鎖と同様に、「コポリマー」という用語内に含まれる。

## 【0031】

本明細書で使用される際、「オリゴマー」という用語は、反復モノマー単位、例えばポリマー又はコポリマーを含むが、化合物がポリマー性であると見なされないような低分子量を備えた化合物を含む。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0032】

10

20

30

40

50

### 好ましい実施形態の詳細な説明

本出願は、ここでの明確な参照によりその全体が本明細書に組み込まれている、2002年6月10日に提出された米国仮出願第60/387,800号の優先権を主張する。

#### 【0033】

本発明の廃棄システムは、そのデバイスの構造又は形態とは無関係に、及びデバイス内に含有された活性薬剤又は薬剤とは無関係に、いかなる種類のTDDを廃棄するためにも使用しうる。TDDによって通例投与されうる活性薬剤は、これに限定されないが、オピオイド、非- $\mu$ -オピオイド、制吐剤（スコポラミン）、心血管作動薬（ニトレート及びクロニジン）、ホルモン（エストロゲン及びテストステロン）、ニコチン、ビタミン、栄養補助食品を含む。本明細書での例示のために、参照は主として、オピオイド鎮痛剤を医薬的活性薬剤として含有するTDDに行われる。

#### 【0034】

##### 1. 経皮送達デバイス

代表的なTDDは、医薬的化合物、例えば少なくとも1つのオピオイド、及び場合により、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストが、例えば経口的に、静脈内に、頬側に、経鼻的に、非経口的に、直腸により及び/又は経膣的に哺乳動物、通常はヒトに投与された場合に、オピオイドの多幸効果を抑制するために十分な量の少なくとも1つのオピオイドアンタゴニストを含む。そのような代表的なTDDは、患者の皮膚に接触させたときに、オピオイドの経皮投与を許容するが、(a)オピオイドの鎮静効果を抑制するために有効ではないオピオイドアンタゴニストの経皮投与を許容するか、又は(b)オピオイドアンタゴニストの経皮投与を許容しない。しかしながら、そのような少量のみのTDDを使用して、経皮以外の例えば静脈内、頬側、経鼻、経口、非経口、直腸及び/又は膣の経路によってオピオイドを送達する場合、そのときオピオイドアンタゴニストはオピオイドの多幸効果を鈍化又は抑制する。好ましくはそのようなTDDは、デバイスが疼痛を処置又は予防するために以前に適切に使用されたかどうかにはかかわらず経皮以外で使用された場合にオピオイドの多幸効果を抑制する。

#### 【0035】

要求されない場合には、TDDは、乱用者が(a)オピオイドアンタゴニストをオピオイドから分離すること、又は(b)オピオイドをTDDから単離して、次に別の経路、例えばこれに限定されないが、経口的に、非経口的に、経鼻的に、静脈内に、頬側に、又は蒸気の吸引によって、すなわち乱用者が好む「バースト」としても知られる迅速な多幸感のラッシュを引き起こす投与経路を通じて、オピオイドを自己投与することのどちらも阻止するように構成される。例えば乱用者が、TDDを溶媒に入れることによってオピオイドをTDDから抽出しようとする場合、オピオイドアンタゴニストも抽出されて、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストの混合物が与えられる。オピオイド及びオピオイドアンタゴニストの混合物が意図された経皮経路以外の経路を通じて投与される場合、ここでオピオイドアンタゴニストが拮抗効果を発揮して、オピオイドの多幸効果を抑制する。

#### 【0036】

治療薬を患者に経皮送達するために当業者に既知のいかなるデバイスも、TDDとして適する。例えばTDDは、リザーバー型TDD、ポリマーマトリクス型TDD、又は薬物入り粘着剤型TDDでもよい（例えば、開示が参照により本明細書に組み込まれている、H.S.Tan and W.R.Pfister, Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems, PTT, vol.2, no.2, Feb. 1999, 60-69頁を参照）。TDDは、患者の皮膚に接触するときに、オピオイドの鎮痛的有効量が患者に経皮送達されるように設計されている。しかしオピオイドアンタゴニストは、TDD中に残って患者に投与されないか、又はオピオイドの鎮痛効果を抑制するには不十分な量で患者に投与されるかのどちらかである。

#### 【0037】

リザーバー型TDDは、典型的には、不浸透性裏打ちフィルム及び感圧粘着性皮膚接触層によって覆われた速度制御膜の間に位置する、通常液体のリザーバーを含む。溶液又は分散物でありうるリザーバーは、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストを含む。TDDは

10

20

30

40

50

不浸透性裏打ちフィルムによって支持され、粘着剤表面は放出ライナーによって保護されている。オピオイドを投与するために、放出ライナーが除去されて感圧性粘着剤が露出し、感圧性粘着剤が皮膚と接触する。オピオイドは速度制御膜を通じて浸透可能であり、それと粘着剤に浸透して、皮膚に接触し、次に皮膚に浸透する。オピオイドの送達速度は、通常、オピオイドが速度制御膜に浸透する速度によって決定される。好ましくは、感圧性粘着剤はオピオイドの送達速度に悪影響を及ぼさず、オピオイドと化学的に反応しない。送達速度は、オピオイドの鎮痛的有効量が患者に送達されるほどである。しかしながらオピオイドとは対照的に、リザーバーのどこにでも存在しうるオピオイドアンタゴニストは、好ましくは、速度制御膜に浸透しないか、又は浸透する場合は、オピオイドの鎮痛効果を抑制するには不十分な量で浸透する。

10

## 【0038】

図2Aは、リザーバー型TDDの実施形態を描いている。TDD10は、中に分散されたオピオイド13及びオピオイドアンタゴニスト14を有する、典型的には、溶液又は分散物12の形のリザーバー11を含む。リザーバー11は、不浸透性裏打ちフィルム15、速度制御膜16、及び感圧性粘着剤17の間に配置される。放出ライナー18は感圧性粘着剤層17に貼付けられ、使用前に除去される。好ましくは、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストは、均質分散物は必要でないがリザーバー全体に分散される。

## 【0039】

リザーバー型TDDの変形は、ポリマーマトリクス設計である。ポリマーマトリクス設計において、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストは、オピオイドの送達速度を制御するポリマーマトリクス中に分散される。ポリマーマトリクスリザーバーは、液体リザーバー設計と同様に、不浸透性裏打ち層に支持される。しかしながら、ポリマーマトリクス設計は、通常、連続粘着層を有するのではなく、むしろ、パッチ端の周囲に配置された粘着剤の周囲リングを含む。放出ライナーは、粘着剤表面及びポリマーマトリクスの表面を保護する。オピオイドを投与するために、放出ライナーは除去されてポリマーマトリクス及び感圧性粘着剤を露出させ、デバイスは皮膚に接触する。粘着剤のリングは、ポリマーマトリクスが皮膚に直接接觸するように、デバイスを皮膚に対して保持する。ポリマーマトリクスが皮膚に接觸しているときに、オピオイドはポリマーマトリクスから拡散して、患者の皮膚に接觸し、皮膚に浸透する。オピオイドアゴニストの送達速度は、通常、ポリマーマトリクスからのオピオイドの拡散速度によって決定される。送達速度は、オピオイドの鎮痛的有効量が患者に送達されるほどである。これに対して、ポリマーマトリクスのどこにでも存在しうるオピオイドアンタゴニストは、ポリマーマトリクスから拡散しないか、拡散するとしても、オピオイドの鎮痛効果を抑制するには不十分な量で拡散する。

20

## 【0040】

図2Bは、本発明の代表的なポリマーマトリクスTDD実施形態を描いている。TDD20は、中に分散したオピオイド23及びオピオイドアンタゴニスト24を有するポリマーマトリクス22の形のリザーバー21を含む。均一分散物は必要でないが、好ましくはオピオイド及びオピオイドアンタゴニストは、ポリマーマトリクス全体に分散される。ポリマーマトリクス21は、不浸透性裏打ち層25に支持されて、パッチ端の周囲に位置する粘着剤26の周囲リングを有する。放出ライナー28は粘着剤26の周囲リング及びポリマーマトリクス22に貼付けられて、使用前に除去される。

30

## 【0041】

薬剤入り粘着剤型TDDは、感圧性粘着剤マトリクス中に直接分散された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。粘着剤マトリクスは典型的には、上側を不浸透性裏打ちフィルムによって、皮膚に面する側面を不浸透性放出ライナーによって支持される。オピオイドを投与するために、放出ライナーが除去されて粘着剤マトリクスが露出され、デバイスが皮膚に接觸する。粘着剤マトリクスは、デバイスを皮膚に付着させるために、及び典型的には、オピオイドの送達速度を制御するために機能する。薬物入り粘着剤設計は、ポリマーマトリクス設計と同様に、オピオイドを粘着剤マトリクスから拡散させ、患者の皮膚に接觸させ、皮膚に浸透させる。オピオイドの送達速度は、通常、粘着

40

50

剤マトリクスからのオピオイドの拡散速度によって決定される。送達速度は、オピオイドの鎮痛的有効量が患者に送達されるほどである。これに対して、ポリマーマトリクスのどこにでも存在しうるオピオイドアンタゴニストは、ポリマーマトリクスから拡散しないか、オピオイドの鎮痛効果を抑制するには不十分な量で拡散する。

#### 【0042】

図2Cは、本発明の代表的な薬物入り粘着剤TDD実施形態を描いている。TDD30は、そこに分散したオピオイド32及びオピオイドアンタゴニスト33を有する粘着剤マトリクス31を含む。均一分散物は必要でないが、好ましくはオピオイド及びオピオイドアンタゴニストは、粘着剤マトリクス全体に分散される。粘着剤マトリクス31は、不浸透性裏打ち層34に支持され、皮膚に面する側面には、使用前に除去される不浸透性放出ライナー35を有する。

10

#### 【0043】

リザーバー型、ポリマーマトリクス型、及び薬剤入り粘着剤型TDDは、当業者に周知である（例えば、開示が参照により本明細書に組み込まれている、H.S.Tan and W.R.Pfister, 「Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems」PSTT, vol.2, February 1999を参照）。1つの好ましい実施形態において、本発明に関するTDD廃棄システムは、TDDに含有された活性薬剤の誤用及び／又は乱用を防止、制御、又は抑制するために、ポリマーマトリクス型TDD及び／又は薬剤入り粘着剤型TDDを好都合に固定及び隔離する。

#### 【0044】

20

当業者に既知の任意の速度制御膜も、本発明のTDDで使用できる。特にオピオイドアンタゴニストが患者の皮膚に浸透できる例において、オピオイドアンタゴニストのいずれか、又はいずれかの検知可能な量をそれに浸透させる膜を選択することが好ましい。速度制御膜用の適切な材料は、これに限定されないが、ポリエチレン；ポリプロピレン；エチレン／プロピレンコポリマー；エチレン／エチルアクリレートコポリマー；エチレン／ビニルアセテートコポリマー；ポリアクリレート；ポリメタクリレート；シリコーンエラストマー；医療グレードポリジメチルシロキサン；ネオブレンゴム；ポリイソブチレン；塩素化ポリエチレン；ポリビニルクロライド；ビニルクロライド-ビニルアセテートコポリマー；ポリメタクリレートポリマー（ハイドロゲル）；ポリビニリデンクロライド；ポリ（エチレンテレフタレート）；ブチルゴム；エピクロロヒドリンゴム；エチレン-ビニルアルコールコポリマー；エチレン-ビニルオキシエタノールコポリマー；シリコーンコポリマー、例えば、ポリシロキサン-ポリカーボネートコポリマー、ポリシロキサン-ポリエチレンオキシドコポリマー、ポリシロキサン-ポリメタクリレートコポリマー、ポリシロキサン-アルキレンコポリマー（例えば、ポリシロキサン-エチレンコポリマー）、ポリシロキサン-アルキレンシランコポリマー（例えば、ポリ（シロキサン-コ-エチレンシラン）など；セルロースポリマー、例えば、メチル又はエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルロースエステル；ポリカーボネート；ポリテトラフルオロエチレン；デンプン；ゼラチン；天然及び合成ゴム；他の天然又は合成ポリマー又はファイバー；及びその組み合わせを含む。

30

#### 【0045】

40

裏打ち層は、リザーバーコンパートメントの内容、ポリマーマトリクス、又は粘着剤マトリクスに対して不浸透性であるどの適切な材料でもよい。裏打ちフィルムに適切な材料は、当業者に周知であり、これに限定されないが、閉塞ポリマー、例えば、ポリウレタン、ポリ（エチレンフタレート）などのポリエステル、ポリエーテルアミド、コポリエステル、ポリイソブチレン、ポリエステル、高及び低密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリビニルクロライド、金属箔、及び適切なポリマーフィルムの金属箔ラミネートを含む。

#### 【0046】

ポリマーマトリクスに適切な材料は、当業者に周知であり、これに限定されないが、ポリエチレン；ポリプロピレン；エチレン／プロピレンコポリマー；エチレン／エチルアクリレートコポリマー；エチレン／ビニルアセテートコポリマー；シリコーンエラストマー

50

、特に医療グレードポリジメチルシロキサン；ネオプレンゴム；ポリイソブチレン；塩素化ポリエチレン；ポリビニルクロライド；ビニルクロライド-ビニルアセテートコポリマー；ポリメタクリレートポリマー（ハイドロゲル）；ポリビニリデンクロライド；ポリ（エチレンテレフタレート）；ブチルゴム；エピクロロヒドリンゴム；エチレン-ビニルアルコールコポリマー；エチレン-ビニルオキシエタノールコポリマー；シリコーンコポリマー、例えば、ポリシロキサン-ポリカーボネートコポリマー、ポリシロキサン-ポリエチレンオキシドコポリマー、ポリシロキサン-ポリメタクリレートコポリマー、ポリシロキサン-アルキレンコポリマー（例えば、ポリシロキサン-エチレンコポリマー）、ポリシロキサン-アルキレンシランコポリマー（例えば、ポリ（シロキサン-コ-エチレンシラン）など；セルロースポリマー、例えば、メチル又はエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びセルロースエステル；ポリカーボネート；ポリテトラフルオロエチレン；及びその組み合わせを含む。好ましくは、ポリマーマトリクスは、室温以下のガラス転移温度を有する。ポリマーは、必ずしも必要でないが、室温にてゼロでない結晶度を有する。架橋モノマー又は部位は、ポリマーに包含されることができる。例えば、架橋モノマーは、ポリアクリレートポリマーに包含されることができる。架橋モノマーは、オピオイド及びオピオイドアンタゴニストをポリマー中に微細分散させた後に、ポリマーマトリクスに架橋部位を与える。ポリアクリレートポリマー用の既知の架橋モノマーは、これに限定されないが、ポリオールのポリメタクリル酸エステル、例えばブチレンジアクリレート及びジメタクリレート、トリメチロールプロパントリメタクリレートなどを含む。架橋部位を与える他のモノマーは、アリルアクリレート、アリルメタクリレート、ジアリルマレアートなどを含む。特にオピオイドアンタゴニストが患者の皮膚に浸透できる例において、オピオイドアンタゴニストのいずれか、又はいずれかの検知可能な量をそこから拡散させるポリマーマトリクスを選択することが好ましい。10

#### 【0047】

感圧性粘着剤マトリクスの適切な材料は、当業者に周知であり、これに限定されないが、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、及びポリアクリレートコポリマー（ポリアクリル酸エステル）、天然ゴム／カラヤゴムベース粘着剤、ハイドロゲル、親水性ポリマー、及びポリウレタン、例えば開示が参照により本明細書に組み込まれている、H.S.Tan and W.R.Pfister, 「Pressure Sensitive Adhesives for Transdermal Drug Delivery Systems」 PSTT, vol.2, February 1999で述べられているものを含む。粘着剤は、改質モノマー、粘着性付与剤、可塑剤、充填剤、ワックス、オイル、及び所望の粘着剤特性を付与する他の添加剤をさらに含みうる。同上。特にオピオイドアンタゴニストが患者の皮膚に浸透できる例において、オピオイドアンタゴニストのいずれか、又はいずれかの検知可能な量をそこから拡散することのない感圧性粘着剤マトリクスを選択することが好ましい。20

#### 【0048】

好ましくは、デバイスのサイズは、約  $1 \text{ cm}^2 \sim 200 \text{ cm}^2$  超で変化可能であり、典型的には約  $5 \sim 50 \text{ cm}^2$  である。TDDを製造する方法は、当業者に周知である。

#### 【0049】

経皮送達デバイスに有用なデバイスの例は、これに限定されないが、参考によりその開示が本明細書に組み込まれている、米国特許第4,806,341号；第5,069,909号；第5,236,714号；第5,240,711号；第5,718,914号；第5,902,603号；第5,968,547号；第6,162,456号；及び第6,344,212号で述べられているものを含む。40

#### 【0050】

TDDは場合により、オピオイドが患者の皮膚に浸透する速度を上昇させる、1以上の浸透促進剤を含む。好ましくは、浸透促進剤は、オピオイドアンタゴニストの皮膚への浸透を向上させない。浸透促進剤は、患者の皮膚に接触して、オピオイドの患者の皮膚への浸透を改善できるようにするために、速度制御膜に浸透するか、又はポリマーマトリクス又は粘着剤マトリクスから拡散するべきである。本発明のTDD及び方法での使用のための適切な浸透促進剤は、これに限定されないが  $C_2 - C_4$  アルコール、例えばエタノール及びイソプロパノール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコール-350

- ラウラミド、ジメチルラウラミド、ソルビタントリオレアート、脂肪酸、約 10 ~ 約 20 個の炭素原子を有する脂肪酸のエステル、モノグリセリド又はモノエステルが 10 ~ 20 個の炭素原子を備えたモノエステルである場合、少なくとも 51 % の総モノエステル含有率を有する脂肪酸のモノグリセリドの混合物、ならびに脂肪酸のモノ - 、ジ - 及びトリ - グリセリドの混合物を含む。適切な脂肪酸は、これに限定されないがラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリル酸、オレイン酸、リノール酸、及びパルミチン酸を含む。モノグリセリド浸透促進剤は、例えばグリセロールモノオレアート、グリセロールモノラウレート、及びグリセロールモノリノレアートを含む。本発明の方法で有用な浸透促進剤の例は、これに限定されないが、その開示が参考により本明細書に組み込まれている、米国特許第 3,472,931 号；第 3,527,864 号；第 3,896,238 号；第 3,903,256 号；第 3,952,099 号；第 3,989,816 号；第 4,046,886 号；第 4,130,643 号；第 4,130,667 号；第 4,299,826 号；第 4,335,115 号；第 4,343,798 号；第 4,379,454 号；第 4,405,616 号；第 4,746,515 号；第 4,316,893 号；第 4,405,616 号；第 4,060,084 号；第 4,379,454 号；第 4,560,553 号；第 4,863,952 号；第 4,863,970 号；第 4,879,275 号；第 4,940,586 号；第 4,960,771 号；第 4,973,968 号；第 5,066,648 号；第 5,164,406 号；第 5,227,169 号；第 5,229,130 号；第 5,238,933 号；第 5,308,625 号；第 4,326,566 号；第 5,378,730 号；第 5,420,106 号；第 5,641,504 号；第 5,716,638 号；第 5,750,137 号；第 5,785,991 号；第 5,837,289 号；第 5,834,468 号；第 5,882,676 号；第 5,912,009 号；第 5,952,000 号；第 6,004,578 号；及び Idson, Percutaneous Absorption, J. Pharm. Sci. vol. 64, no. b6, June 1975, 901-924 頁に述べられている浸透促進剤を含む。

## 【 0051 】

TDD は、治療生成物で従来から使用してきた他の添加剤もさらに含みうる。例えば、TDD は、1 以上の保存剤又は静菌剤、例えばメチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロライドなど；又は他の活性成分、例えば抗菌剤、特に抗生物質；麻酔薬；他の鎮痛剤；及び止痒剤も含みうる。

## 【 0052 】

当該分野で既知である、いずれかのオピオイド又は非  $\mu$  - オピオイド、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、又はそのようなオピオイド及び / 又はその誘導体のいずれかの組み合わせの混合物が TDD に含有されうる。少なくとも多少の  $\mu$  - オピオイドレセプター、 $\delta$  - オピオイドレセプター、 $\kappa$  - オピオイドレセプター、及び O R L - 1 レセプターの 1 以上における少なくともいくつかのアゴニスト活性）を有すると考えられているオピオイドは、これに限定されないが、アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジヒドロモルホン、ジヒドロイソモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェプタノール、ジメチルチアムブテン、ジオキサフェチルブチレート、ジピバノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアムブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロモルホドン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファン、レボフェンアシルモルファン (levophenacylmorphan) 、ロフェンタニル、メペリジン、メブタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン (morphine) 、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファン、ノルメタドン、ナロルフィン、ナルブフィン、ノルモルヒネ、ノルピバノン、アヘン、オキシコドン、オキシモルホン、パントポン、パパベレタム、パレゴリック、ペニタゾシン、フェナドキソン、フェンジメトラジン、フェンジメトラゾン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン (proheptazine) 、プロメドール (promedol) 、プロペリジン、プロポキシフェン、プロピルヘキサドリン、サフェンタニル、チリジン、トラマドール、及びその混合物を含む。非 -  $\mu$  - オピオイドは、これに限定されないが、O R L - 1 - 特異性オピオイドアゴニスト、例えばノシセプチン、デルトロフィンなど、及びその混合物を含む。好みしい実施形態において、オピオイドは、ブブ

10

20

30

40

50

レノルフィン、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、フェンタニル、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、オキシコドン、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、及びそのようなオピオイド及び／又はその誘導体の組み合わせを含む。

#### 【0053】

ある好ましい実施形態において、オピオイドアゴニストは、ヒドロコドン、モルヒネ、ヒドロモルホン、オキシコドン、コデイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、オキシモルホン、ブプレノルフィン、フェンタニル、ジピパノン、ヘロイン、トラマドール、エトルフィン、ジヒドロエトルフィン、ブトルファノール、レボルファノール、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、及びそのいずれか及びすべての混合物を含む。さらに好ましくは、オピオイドアゴニストは、オキシコドン、ヒドロコドン、フェンタニル、ブプレノルフィン、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、及びそのいずれか及びすべての混合物を含む。最も好ましくは、オピオイドアゴニストは、ブプレノルフィン、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、フェンタニル、その医薬的に許容される塩、その塩基形態、そのようなオピオイド及び／又はその誘導体のいずれかの組み合わせを含む。

10

#### 【0054】

好ましくは、特に受動パッチでは、オピオイドは、遊離オピオイドであり、すなわちオピオイドの医薬的に許容される塩の形態ではない。しかしながら、オピオイドによる皮膚の浸透を促進するためにイオン導入を使用するパッチでは、オピオイドの医薬的に許容される塩の形態が好ましい。

20

#### 【0055】

又は、オピオイドアゴニストの代わりに、又はそれに加えて、TDDは、これに限定されないが、(1)生命プロセスに影響を与えること；(2)患者に対して予防効果を有し、望ましくない影響を防止すること、例えば感染を防止すること；(3)疾患の徴候によって引き起こされる、又は疾患の徴候である症状を緩和すること、すなわち疼痛又は炎症を緩和すること；及び／又は(4)疾患、症状、又は徴候を患者から緩和、減少、又は完全に除去することを含む、所望の生物的又は薬理学的效果を誘起しうる薬理学的活性薬剤を含有しうる。活性薬剤の効果は、麻酔効果を提供するためなどに局所的であり、又は全身性又はその組み合わせでもよい。活性薬剤の一般的な種類は、1つの実施形態において、これに限定されないが：A C E 阻害剤；下垂体前葉ホルモン；アドレナリン作動性ニューロン遮断薬；副腎皮質ステロイド；副腎皮質ステロイド生合成阻害剤；アルファ-アドレナリン作動性アゴニスト；アルファ-アドレナリン作動性アンタゴニスト；選択的アルファ-2-アドレナリン作動性アゴニスト；アンドロゲン；抗嗜癖剤；抗アンドロゲン；抗感染薬、例えば抗生物質、抗菌薬、及び抗ウイルス剤；鎮痛剤及び鎮痛剤の組み合わせ；食欲抑制薬；駆虫薬；抗関節炎薬；抗喘息薬；抗けいれん薬；抗うつ薬；抗糖尿病剤；抗下痢薬；制吐薬及び運動促進薬；抗てんかん薬；抗エストロゲン；抗真菌薬；抗ヒスタミン；抗炎症剤；片頭痛調製物；抗ムスカリン性作用薬；制嘔吐剤；抗腫瘍薬；抗寄生虫剤；抗パーキンソン剤；抗血小板剤；抗黄体ホルモン；止痒薬；抗精神病薬；解熱薬；鎮痙薬；抗コリン作用薬；抗甲状腺剤；鎮咳薬；アザスピロデカネジオン；交感神経興奮剤；キサンチン誘導体；カリウム及びカルシウムチャネルプロッカー、アルファプロッカー、ベータプロッカー、及び抗不整脈剤を含む、心血管作動調製物；抗高血圧薬；利尿薬及び抗利尿薬；総体的な環状動脈、末梢、及び大脳を含む、血管拡張薬；中枢神経系刺激薬；血管収縮薬；充血除去剤を含む、咳及び風邪調製物；ホルモン、例えばエストラジオール及びコルチコステロイドを含む他のステロイド；睡眠薬；免疫抑制薬；筋肉弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静剤；精神安定剤；ニコチン及びその酸添加塩；ベンゾジアゼピン；バルビツール酸塩；ベンゾチアシアザイド；ベータ-アドレナリン作動性アゴニスト；ベータ-アドレナリン作動性アンタゴニスト；選択的ベータ-1-アドレナリン作動性アンタゴニスト；選択的ベータ-2-アドレナリン作動性アンタゴニスト；胆汁塩；体液の量及び組成に影響を及ぼす薬剤；ブチロフェノン；石灰化に影響を及ぼす薬剤；カテコールアミン；コリン作動性アゴニスト；コリンエステラーゼ再賦活剤；外皮用剤；

30

40

50

ジフェニルブチルピペリジン；麦角アルカロイド；神経節遮断薬；ヒダントイン；胃液酸度の制御及び消化性潰瘍の処置のための薬剤；造血剤；ヒスタミン；5-ヒドロキシトリプタミンアンタゴニスト；高リポタンパク血症の処置のための薬剤；下剤；メチルキサンチン；モノカミンオキシダーゼ阻害剤；神経筋プロック剤；有機ニトロート；酵素；フェノチアジン；プロスタグラニン；レチノイド；痙攣及び急性筋けいれん用の薬剤；スクシニミド；チオキサンチン；血栓溶解剤；甲状腺剤；有機化合物の尿細管の阻害剤；子宮運動性に影響を及ぼす薬物；ビタミン；など；又はその組み合わせを含みうる。

## 【0056】

又はオピオイドアゴニストの代わりに、又はそれに加えて、TDDは、これに限定されないが、フルロゲストンアセテート、ヒドロキシプログステロン、ヒドロキシプログステロンアセテート、ヒドロキシプログステロンカプロアート、メドロキシ-プログステロンアセテート、ノルエチンドロン、ノルエチンドロンアセテート、ノルエチステロン、ノルエチノドレル、デソゲストレル、3-ケトデソゲストレル、ゲスター-デン、レボノルゲストレル、エストラジオール、エストラジオールベンゾエート、エストラジオールバレレート、エストラジオールシリオネート(cyprionate)、エストラジオールデカノエート、エストラジオールアセテート、エチニルエストラジオール、エストリオール、エストロン、メストラノール、ベータメタゾン、ベータメタゾンアセテート、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセテート、コルチコステロン、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、アルドステロン、アンドロステロン、テストステロン、メチルテストステロン、又はその組み合わせを含む活性成分を含有する。

## 【0057】

又はオピオイドアゴニストの代わりに、又はそれに加えて、TDDは、これに限定されないが：a)コルチコステロイド、例えばコルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、ベクロメタゾンプロピオネート、デキサメタゾン、ベータメタゾン、フルメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセテート、クロベタゾールプロピオネートなど、又はその組み合わせ；b)鎮痛抗炎症剤、例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、アルクロフェナク、イブフェナク、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルビプロフェン、ケトプロフェン、サリチル酸、メチルサリチレート、アセチルサリチル酸、1-メントール、カンファー、スリンダク、トルメチンナトリウム、ナプロゼン、フェンブフェンなど、又はその組み合わせ；c)催眠鎮静薬、例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、ロラゼパム、ハロペリドールなど、又はその組み合わせ；d)精神安定薬、例えばフルフェナジン、チオリダジン、ジアゼパム、フルラゼパム、クロルプロマジンなど、又はその組み合わせ；e)抗高血圧薬、例えばクロニジン、クロニジンヒドロクロライド、ボピニドール(bopinidol)、チモロール、ピンドロール、プロプラノロール、プロプラノロールヒドロクロライド、ブプラノロール、インデノロール、ブクモロール、ニフェジピン、ブニトロロールなど、又はその組み合わせ；f)降圧利尿剤、例えばベンドロフルメチアジド、ポリチアジド、メチルクロルチアジド、トリクロルメチアジド、シクロペンチアジド、ベンジルヒドロクロルチアジド、ヒドロクロルチアジド、ブメタニドなど、又はその組み合わせ；g)抗生物質、例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシトレラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、フラジオマイシンサルフェート、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、又はその組み合わせ；h)麻酔薬、例えばリドカイン、ベンゾカイン、エチルアミノベンゾアートなど、又はその組み合わせ；i)抗菌剤、例えばベンズアルコニウムクロライド、ニトロフラゾン、ナイスタチン、スルファセタミド、クロトリマゾールなど、又はその組み合わせ；j)抗真菌剤、例えばベンタマイシン、アンフォテリシンB、ピロールニトリル、クロトリマゾールなど、又はその組み合わせ；k)ビタミン、例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトトリアミン、リボフラビン酪酸エステルなど、又はそ

10

20

30

40

50

の組み合わせ；l) 抗てんかん薬、例えばニトラゼパム、メプロバメート、クロナゼパムなど、又はその組み合わせ；m) 抗ヒスタミン、例えばジフェンヒドラミンヒドロクロラライド、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、又はその組み合わせ；n) 鎮咳薬、例えばデキストロメトルファン、テルブタリン、エフェドリン、エフェドリンヒドロクロライドなど、又はその組み合わせ；o) 性ホルモン、例えばプロゲステロン、エストラジオール、エストリオール、エストロンなど、又はその組み合わせ；p) 抗うつ剤、例えばドキセピン；q) 血管拡張薬、例えばニトログリセリン、イソソルビドニトレート、ニトログリコール、ペニタエリスリトールテトラニトレート、ジピリダモールなど、又はその組み合わせ；r) 他の薬物、例えば5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、デスマプレシン、ジゴキシン、メトクロプラミド、ドンペリドン、スコポラミン、スコポラミンヒドロクロライドなど、又はその組み合わせ；など；又はその組み合わせを含む活性成分を含有しうる。

#### 【0058】

TDD中に存在する活性薬剤の有効量は、特異的活性薬剤、デバイスの種類、デバイスを製造するのに使用される材料、及び活性薬剤が患者に送達される期間によって変わるであろう。活性薬剤がオピオイドである場合、TDD中に存在するオピオイドの鎮痛的有効量は、しかしながら、典型的には約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、及びさらには好ましくは約1～約50mgである。特定の徴候に必要なオピオイド又は非- $\mu$ -オピオイドの鎮痛的有効量をただちに決定することは、当業者の十分範囲内である。

#### 2.TDD廃棄システム

#### 【0059】

本発明に関するTDD廃棄システムは好ましくは、粘着剤がコーティングされる少なくとも1つの基材を含有する。可撓性（すなわち実質的にその機械的完全性を失うことなく、ただちにそれ自体折り曲げることができる）又は剛性（すなわちそれ自体折り曲げられることに対して機械的又は物理的に耐性であるか、又は実質的にその機械的完全性を失うことなく、手動で又は機械的にそれ自体折り曲げられない）である少なくとも1つの基材がありうる。可撓性基材は、例えば図1B（単式TDD廃棄システム）及び1D（複式TDD廃棄システム）に示すように表すことができる。剛性基材は、例えば図1A（単式TDD廃棄システム）及び1C（複式TDD廃棄システム）に示すように表すことができる。本発明に関する少なくとも1つの基材の可撓性又は剛性は、基材材料の化学的性質によってだけでなく、特に基材材料の寸法（厚さ、長さ、及び/又は幅）によっても影響を受ける可能性がある。

#### 【0060】

図1Aに示すように、本発明に関するTDD廃棄システムは、外層（1）及び内層（4）を含み、それらは内層の第一部を被覆する粘着剤（3）によって接合されている。内層及び外層の組み合わせは、内層の外層対向面及び外層の内層対向面間に閉鎖固定及び/又は密封領域（2）を形成する。図1Bにさらに示すように、内層及び外層は、好ましくは、2つの層の間に密封式開口を形成するように接合される。図1Bに示すように、開口は、好ましくは、開口を密封するのに使用されるフランプの少なくとも一部を被覆する粘着剤（3）を含有するフランプ（6）によって密封される。図1C及び1Dは、図1A及び1Bにそれぞれ示された单基材TDD廃棄システムの多基材ブックレット類似物を示す。

#### 【0061】

粘着剤がコーティングされる基材が1つのみある場合、中に配置されたTDDを固定及び隔離するために、それ自体に折り重ねることができるよう、基材は好ましくは可撓性でありうる。又は粘着剤がコーティングされる基材が1つのみある場合、第二の補助基材が存在することがあり、第二基材は好ましくは、少なくとも1つの粘着性コーティング基材に非可逆的に付着させることができる。この別の実施形態において、粘着性コーティング基材及び第二の補助基材は、所望どおりに可撓性又は剛性でもよい。

#### 【0062】

ある実施形態において、基材又は複数の基材は、基材を破損又は亀裂させることなく、

10

20

30

40

50

それ自体に折り重ねられないくらい十分に剛性である。これらの実施形態によって、廃棄システムは、平面又は非平面のどちらかである1以上の剛性基材を含みうる。図14A及び14Bに示すように、非平面基材は好ましくは、TDDを収容する凹部50を1つの面に装備するように構成及び寸法作成される。基材の厚さ及び凹部の奥行きによって、凹部に対向する基材の面は平面又は非平面のどちらかである。図14Aに示す実施形態に示すように、基材は、1つの面上の凹部及び対向面上の対応する隆起表面を有する。好ましくは粘着性コーティング及び存在する任意の成分は、凹部の内部の基材の少なくとも中若しくは上に、別の基材の面の別の部分の上と同様に配置される。加えて、それぞれ凹部を有する2つの基材が提供される。使用時に、TDDは第一基材の凹部内に実質的に配置され、第二基材は、第二基材の凹部がTDD上に実質的に並べられるように、第一基材と並べられて、それと接触して配置され、第一基材及び第二基材は共に可逆的に付着される。凹部50は、TDDの厚さと同じ、TDDの厚さと等しい、又はTDDの厚さより大である奥行きを有する。好ましくは、1つの基材がある場合、凹部の厚さは、TDDの厚さとほぼ等しいか、又はTDDの厚さより大である。2つの基材がある場合、一方又は両方のどちらかが凹部を装備できる。そのような実施形態において、凹部又は複数の凹部の総奥行きは、TDDの厚さより小である、TDDの厚さと同じ、又はTDDの厚さより大でもよく、好ましくはTDDの厚さにはほぼ等しい。

#### 【0063】

ある実施形態において、基材は加えて、そこに配置されたTDD内に貯入するように十分に剛性及び/又は鋭利である1以上の突出部材を含む。そのような実施形態は、活性薬剤がリザーバーからさらに容易に漏出し、基材、粘着剤及び存在する他の任意の成分と相互作用するように、リザーバー型TDDのリザーバーを穿刺するのに特に有用である。

#### 【0064】

図3は、本発明の別の実施形態を示す。物品は、開始剤の1以上(及び場合により共開始剤)、モノマー(及び場合によりコモノマー)、架橋剤、及びTDD廃棄システムの固定及び/又は密封領域に配置された不活性剤(TDD活性成分用)を有するTDD廃棄システムである。特に、本発明のTDD廃棄システムは、転移側及び反対側を有する粘着剤層(場合により追加の成分の1以上を含有)(41)を含む。物品はさらに、粘着剤層対向面及び反対側を有する外層(43)を含み、ここで粘着剤層は外層と接合されて、粘着剤層の反対側及び外層の粘着剤層対向面の間に固定及び/又は密封領域(44)を形成する。好ましくは、本発明のTDD廃棄システムの層はそれぞれ、耐裂性である。

#### 【0065】

図4は、転移側及び反対側、場合により転移側の周囲に配置された粘着剤(61)を有する本発明のTDD廃棄システムの追加の実施形態を示す。転移側は、場合により膜又は不浸透性バリア(64)によって相互に分離できる第一(62)及び第二(63)の領域を含む。第一の領域又は第二の領域、又は両方は、その中に配置された上述の成分の少なくとも1つを有する。好ましくは、第一及び第二の領域の両方が上述の成分の少なくとも1つを含む場合、存在する成分は、各領域において厳密に同じではない。TDD廃棄システムは場合により、粘着剤を被覆する放出層も含み、放出層は場合により剥離できる。

#### 【0066】

本発明に関するTDD廃棄システムに含まれる基材は、好ましくはこれに限定されないが、強靭な耐裂性(コ)ポリマー及び/又は(コ)ポリマー複合材を含む。基材(コ)ポリマーは、アモルファスでもよく、又は好都合には、これに限定されないが、単軸的に、二軸的に、多軸的に、平面状に、鎖折り畳み結晶性の、鎖伸張結晶性の、鎖伸張非結晶性の、液晶の、細纖維状の、層状の、球状など、又はそのいずれかの組み合わせを含む方法で配向される。本発明に関するTDD廃棄システムでの使用のための基材の例は、これに限定されないが:ポリエチレン、例えばポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ(ブチレンテレフタレート)、ポリ(エチレン-エーテル)コポリマー、ポリ(エチレン-アミド)コポリマーなど;ポリカーボネート;ポリウレタン、例えばポリ(エチル-ウレタン)、ポリ(エーテル-ウレタン)、ポリ(エーテル-ウレタン-尿素)、ポリ(エチル-ウ

レタン - 尿素)、ポリ(エーテル - 尿素)、ポリ(エステル - 尿素)、ポリ(シロキサン - ウレタン)、ポリ(カーボネート - ウレタン)など; ポリ(メタ)アクリレート、例えばポリ(メチルメタクリレート)、エチレン - (メタ)アクリレートコポリマー、部分的金属塩中和ポリ(メタ)アクリル酸、部分的脂肪族炭化水素鹼化ポリ(メタ)アクリル酸など; ポリ(メタ)アクリル酸; ポリ(ビニルアセテート)、例えばエチレン - ビニルアセテートコポリマー; ポリアミド、例えばナイロン、アラミドファイバー、例えばK e v 1 a r (登録商標)、ポリ(エステル - アミド)コポリマー、ポリ(エーテル - アミド)コポリマーなど; ポリエーテル、例えばポリ(エーテル - エーテル - ケトン)、ポリ(エーテル - ケトン - ケトン)、ポリ(エーテル - エステル)コポリマー、ポリ(エーテル - アミド)コポリマーなど; ポリイミド; 炭素 - ファイバー複合材; ポリマー - セラミック複合材; ポリマー - 金属(アロイ)複合材; それぞれの開示が参照により本明細書に組み入れられた米国特許第4,588,580号、第5,573,778号、又は第5,750,134号に記載されたポリマー; など; 又はそのコポリマー; 又はその組み合わせを含む。  
10

#### 【0067】

特に1以上の剛性基材を含む実施形態に関して、基材は、基材を破損又は亀裂させることなく折り曲げられるのを防止するために、十分な厚さ及び剛性を有するいずれかのポリマー又はポリマー複合材を含む。そのような剛性基材は、上に挙げた上述のポリマー及びポリマー複合材に加えて、ガラスファイバー、金属及び/又はセラミック及び/又はそのような成分の1以上をいずれかのポリマーと共に含む複合材を含みうる。例えばそのような剛性基材は、金属、例えばアルミニウム、チタン、鋼鉄、ステンレス鋼を、そのような金属を含む金属/セラミック複合材と同様に含みうる。  
20

#### 【0068】

基材の厚さは特に制約されないが、可撓性基材は好ましくは、剛性基材よりも薄い。加えて、所望の基材の厚さは、特に、例えばオピオイドアゴニストの誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少するためのその相対的バリア特性によって変わる(すなわち、基材材料が例えば潜在的な抽出溶媒に対して良好なバリアを与えれば与えるほど、より薄くなることが要求される)。例えば可撓性基材は好都合に、厚さ約0.0005インチ(13μm)~約0.01インチ(250μm)、好ましくは約0.001インチ(25μm)~約0.005インチ(130μm)の厚さを有するが、これに対して剛性基材は好ましくは、約0.005インチ(1300μm)より厚く、好ましくは約0.01インチ(250μm)~約1インチ(25μm)の厚さを有する。  
30

#### 【0069】

基材の長さ及び幅は特に制約されないが、廃棄されるTDDに近い面積を備えた面を有する基材(及び、特に、基材全体より少なくコーティングされている場合は、粘着剤によってコーティングされた基材の部分)は、本発明のブックレット型多基材TDD廃棄システムにとって好ましく、これに対して、基材(及び、特に、基材全体より少なくコーティングされている場合は、粘着剤によってコーティングされた基材の部分)がTDD又は誤用又は乱用からのその中の活性成分を被覆又は含有するのに十分な断面積を有することのみが、一般に必要である。すなわち、基材(及び、特に、基材全体より少なくコーティングされている場合は、粘着剤によってコーティングされた基材の部分)の所望の長さ及び幅は、特に、例えばオピオイドアゴニストの誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少するための、TDDへの付着の相対可逆性及び/又はTDD、又はその中の活性成分を隔離又は密封する機能によって変わる(すなわち、粘着性コーティング基材がTDDに対してより付着性になればなるほど、及び/又はバリア付着した基材-TDD組み合わせが、例えば溶媒による抽出に対してより良好なバリアを提供すればするほど、基材、又は特に、基材全体より少なくコーティングされている場合は、粘着剤によってコーティングされた基材の部分は、より短く及び/又はより狭くなる必要がある)。1つの実施形態において、基材(及び特に、基材全体より少なくコーティングされている場合は、粘着剤によってコーティングされた基材の部分)の面の断面積は、それが付着するTDDの10%以下、又はTDDの約5%以下であり、例えばTDDとほぼ同じである。  
40

#### 【0070】

基材は、ユーザーに適正な使用に関して指示を与える適當なラベルを装備できる。また基材は、代表的なTDDの色と対比される色、例えば赤などでもよい。

#### 【0071】

本発明に関するTDD廃棄システムにおける基材への粘着性コーティングは好都合には、以前述べたように、TDDでの使用について列挙された粘着性コーティングと同様又は同一である。加えて、又は、代わりに、基材への粘着性コーティングは、これに限定されないが、エポキシ、ポリイミド、ポリアミド、シリコーン、アクリル酸、置換又は非置換フェノール部分を有する反復単位を含むポリマーなど、又はコポリマー又はその組み合わせを含む。特に、基材へのコーティングに使用される好ましい粘着剤は、これに限定されないが、エポキシベース粘着剤、例えばDurapowerから入手可能なエポキシベース粘着剤、及び感圧性粘着剤、例えばNational Starchから入手可能なアクリル酸ベース粘着剤387-205 1及び387-3054及びDow Siliconesから入手可能なシリコーンベース粘着剤7-4102、7-4202、7-4302、7-4402、7-4502及び7-4602を含む。理論に縛られることなく、少なくとも非剛性基材上では、シリコーンベース粘着剤が、そこに付着したTDDの活性成分を隔離し、それによってその誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少するという点で、少なくとも他のゴムベース粘着剤、例えば米国特許第5,804,215号に列挙されているゴムベース粘着剤と比較して、利点を有することが考えられる。加えて、アクリル酸ベース粘着剤が好都合であると考えられる。10

#### 【0072】

粘着性コーティングの厚さは特に制約されないが、好ましくは厚さが、粘着性コーティングが上に配置される基材をTDDに、及びそれ自体、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分、又は存在する場合には第二基材のどれかに、実質的に付着させるのに十分である。例えば粘着性コーティングは、好都合に約0.0005インチ(13μm)～約0.1インチ(2.5mm)、好ましくは約0.001インチ(25μm)～約0.01インチ(250μm)、さらに好ましくは約0.002インチ(50μm)～約0.004インチ(100μm)の厚さを有しうる。好ましい実施形態において、粘着性コーティングの厚さは、固定及び隔離のその面積内にTDDを実質的に密封し、そして粘着性コーティング基材をそれ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、又は存在する場合には第二基材に実質的に可逆的に付着させるのに十分である。20

#### 【0073】

場合により、しかし好ましくは、粘着剤層がTDDに、それ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、及び/又は存在する場合には第二基材に実質的に付着することが望ましい場合、本発明に関するTDD廃棄システムは、裏打ちが粘着性コーティングから容易に除去、例えば剥離できるように、粘着性裏打ち材料、例えば放出裏打ち層又は基材上の粘着性コーティング上に解放自在に配置された放出コーティングを支持することによって放出裏打ち層に作成された層を好都合に含有できる。30

#### 【0074】

1つの好ましい実施形態において、粘着剤層がTDDに、それ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、及び/又は存在する場合には第二基材に実質的に付着することが望ましい場合、本発明に関するTDD廃棄システムは、粘着性コーティングから容易に除去、例えば剥離できるように、好ましくは粘着性裏打ち材料に解放自在に配置された粘着性コーティング層、又は放出コーティングをそれぞれ有する複数の基材を好都合に含有する。これらの複数の基材は、好都合に1以上のTDDを固定、隔離及び/又は1以上のTDDの誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少しうる。40

#### 【0075】

別の好ましい実施形態において、本発明に関するTDD廃棄システムは、それぞれに粘着剤がコーティングされ、場合により複数の基材の粘着性コーティングの1つに解放自在にそれぞれ配置された複数の粘着性裏打ち材料も含む、複数の基材を含み、複数の基材は共に、ブックレット型形態に固定されている。この実施形態は、図11に示されている。それぞれTDD廃棄システムを含む、個々のリーフ、例えば(72)及び(74)は、ブック50

レット(70)の形態に固定されている。上で詳細に述べたように、個々のリーフはそれぞれ、粘着剤によってコーティングされた少なくとも1つの基材、例えば(76)よりなり、リーフは場合により、以下の成分：モノマー、及び場合により少なくとも1つのコモノマー；開始剤、及び場合により少なくとも1つの共開始剤；少なくとも1つの架橋剤；少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤、例えばオピオイドアンタゴニスト；及びその混合物を含む。図11に示す実施形態において、保護粘着性裏打ち材料、例えば図に示された放出裏打ち層(78)は、少なくとも1つのTDDを廃棄するために、各リーフから除去され、そのリーフを使用する前に廃棄される。ここでカバー(80)及び(82)を有するブックレットは、使用されたときに、例えば各リーフがTDDの廃棄に利用されたときに適当な方法で廃棄される。所望ならば、TDD廃棄指示を与える適切な文を廃棄システム、例えば基材放出層に装備しうる。

10

#### 【0076】

さらに好ましい実施形態において、本発明に関するTDD廃棄システムは、それぞれに粘着剤がコーティングされ、場合により複数基材上の粘着性コーティングの1つに解放自在にそれぞれ配置された複数の粘着性裏打ち材料も含む、複数の2つ折り基材を含み、複数の基材は共に、ブックレット型形態に固定されている。この実施形態は、図12Aに示されている。簡単にするためにそのうち1つのみ(92)が示されており、TDD廃棄システムをそれぞれ含む、個々の2つ折りリーフは、ブックレット(90)の形態に固定されている。上で詳細に述べたように、個々の2つ折りリーフはそれぞれ、粘着剤によってコーティングされた少なくとも1つの基材によりなり、リーフは場合により、以下の成分：モノマー、及び場合により少なくとも1つのコモノマー；開始剤、及び場合により少なくとも1つの共開始剤；少なくとも1つの架橋剤；少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤；及びその混合物を含む。

20

#### 【0077】

複数の2つ折りリーフTDD廃棄システムブックレットは、TDDを廃棄するために以下のように使用される。図12Bは、少なくとも1つのTDD、例えば患者から除去された使用済みTDDがリーフの露出された粘着性コーティング(96)に付着できるようにするための、保護粘着性裏打ち材料の部分、例えば図に示した放出裏打ち層(94)の、リーフからの除去を示す。好ましくはTDDの粘着性コーティング表面は、リーフの粘着性コーティングと接触する。除去された放出裏打ち層は、除去された後に適切に廃棄される。図12Cは、リーフの粘着剤上に配置されたTDD(98)及び保護粘着性裏打ち材料の別の部分、例えば図に示す放出裏打ち層(100)のリーフからの除去を示す。除去された放出裏打ち層は、除去された後に適切に廃棄される。図12Dは、TDDを実質的に隔離するために、TDD上に折られた、露出した粘着剤(102)を有する2つ折りリーフの部分を示す。ブックレットは、使用されたときに、例えば各リーフがTDDの廃棄のために利用された後に、適切な方法で廃棄される。廃棄システムのこのスタイルは、好ましい包装プレゼンテーションに組み込むために容易に変更され、同時に乱用の可能性を低下させる要求を満たす。所望の場合、TDD廃棄指示を与える適切な文を廃棄システムに、例えば基材又は放出層に装備しうる。

30

#### 【0078】

図13に示すように、ある実施形態において、本発明は、1以上のパッチを封入するためのボックス52及び複数の基材56を含むブックレットの形態のTDD廃棄システム54を含む、キットを含む。

40

#### 【0079】

さらなる好ましい実施形態において、本発明に関するTDD廃棄システムは、以下の1以上：実質的に溶媒不浸透性；実質的に溶媒非膨潤性；実質的に耐裂性；実質的に耐切断性；TDDがいったん中に含有されたら、中に含有されたTDDの固定及び隔離の区域について、実質的に密封される；粘着性コーティング基材が例えば折り曲げによって、それ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、又は存在する場合は第二基材にいったん実質的に付着されると、実質的に可逆的に付着される；TDDに含有された活性薬剤

50

、例えばオピオイドアゴニストの抽出に対する実質的なバリア；など；又はそのいずれかの組み合わせである。

#### 【0080】

場合により、しかし好ましくは、本発明に関するTDD廃棄システムは、以下の成分：重合されるモノマー（及び場合によりコモノマー）；好ましくはエネルギー、例えば紫外、紫外-可視、又は可視光及び／又は熱エネルギー（又は赤外線照射）による活性化によって重合を開始させる、開始剤（及び場合により共開始剤）；（コ）ポリマーを架橋させる、少なくとも1つの架橋剤；TDDに含有されるオピオイドアゴニストを誤用又は乱用する試みがなされた場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの多幸効果を中和、抑制、減少又は中断させる、又は不活化、生物的利用不能、物理的使用不能、乱用者に対する活性薬剤の魅力の喪失など、又はその組み合わせを通じてオピオイドアゴニストを利用不能にする、少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤、例えばオピオイドアンタゴニスト；誤用又は乱用の場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの多幸効果が少なくとも一時的に（及び好ましくは、その変化、分解、及び／又は不活化形で永久に）生体内で抑制、減少、又は中断されるために、TDDに含有されるオピオイドアゴニストを化学的に変化、分解、及び／又は不活化する、少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤；など；又はその組み合わせの1以上（又は2つ以上）を含む。1つの実施形態において、本発明に関するTDD廃棄システムは、非- $\mu$ -オピオイド不活化剤を含みうる。  
10

#### 【0081】

存在する場合、これらの任意の成分は好都合に、TDDが本発明に関するTDD廃棄システム内にいったん含まれたら、これらの任意の成分がTDDと接触しうるよう、本発明に関するTDD廃棄システムに、及び／又はそのいずれかの部分に含まれうる。1つの好ましい実施形態において、これらの任意の成分は、少なくとも1つの基材上の粘着性コーティング内に溶解又は分散される。加えて、又は、これらの任意の成分は、存在する場合には第二基材の中若しくは上に存在できる。  
20

#### 【0082】

1つの実施形態において、任意の成分の少なくとも1つが、少なくとも1つの基材及び／又は存在する場合は第二基材の、粘着性コーティングの第一の領域に存在するが、少なくとも1つの他の任意の成分は、少なくとも1つの基材及び／又は存在する場合は第二基材の、粘着性コーティングの第二の領域に存在する。別の実施形態において、存在する任意の成分すべてが、少なくとも1つの基材及び／又は存在する場合は第二基材の、粘着性コーティングの同じ領域に位置する。  
30

#### 【0083】

本発明に関するTDD廃棄システムに含まれるモノマー及び／又はコモノマーは存在する場合、TDD廃棄システム及び／又はTDDの粘着剤（コーティング）層、TDDの速度制御膜材料、基材の少なくとも1つの材料など、又はそのブレンド又はコポリマーを作成するに使用できる任意のモノマー及び／又はコモノマーも好都合に含みうる。例示的なモノマー／コモノマーは、これに限定されないが、ジイソシアネート、ジオール、二価酸（好ましくはカルボン酸）、ジエステル、ジアミン、エポキシド、ジエポオキシド、シアノアクリレート、（メタ）アクリル酸、一価（メタ）アクリレート金属塩、有機（メタ）アクリレート、ビニルアセテート、ポリ（ビニルアルコール）前駆物質、セルロース性モノマー／オリゴマー（例えば、場合によりある方法、例えば部分又は完全エステル化、部分又は完全ニトレート化、部分又は完全再生、部分又は完全エーテル化、部分又は完全酸性化、部分又は完全酸中和化など、又はその組み合わせにて修飾された、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースブチレート、セルロースアセテート-プロピオネート、セルロースアセテート-ブチレート、セルロースプロピオネート-ブチレート、セルロースニトレート、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、セルロース塩、及びその組み合わせ又はコポリマー）、室温安定性-オレフィン、ケイ素含有モノマー（例えばオルガノシラン、シロキサンなど、又はその組み合わせ）、ホスファゼンなど、又はそれらの任意の組み合わせを含む。  
40  
50

## 【0084】

本発明に関するTDD廃棄システムに含まれる開始剤及び／又は共開始剤は存在する場合、好都合に、本発明に関するTDD廃棄システムに存在し、好ましくは特定のモノマー／コモノマーとの使用のために特に選択される、モノマー（及び／又はコモノマー）の（共）重合を開始する当該分野で既知のどれかの開始剤／共開始剤を含みうる。当業者は、必要ならば限定された日常的実験を通じて、そのような特別な選択を行うことができる。開始剤／共開始剤の例は、これに限定されないが、モノアミン（例えばエポキシドの開始させるため）、フリーラジカル形成化合物（例えばペルオキシド、ビス・アゾ化合物など、例えば - オレフィン；（メタ）アクリル酸、又はその金属塩；有機（メタ）アクリレートなどを開始させるため）、特に紫外 - 、光 - 、熱 - 活性化などの化合物、又はそのいずれかの組み合わせを含む。10

## 【0085】

フリーラジカル開始剤の多くの種類は、架橋するために適切であり、例えばアゾ及びジアゾ化合物、例えばアゾ-ビス-イソブチロニトリル（「AIBN」）、有機ペルオキシド、ヒドロペルオキシド、ペルサルフェート及びヒドロペルサルフェート、例えばベンゾイルペルオキシド、無機ペルオキシド及びペルサルフェート、例えばペルオキシド - レドックス系、炭素 - 炭素開始剤、例えば六置換エタン、及び光開始剤であり；多くの例は当該分野で既知である（その開示が参照により本明細書に組み込まれている、Sanchez et al. , 「Initiators(Free-Radical)」 in Kirk-Othmer Encyc.of Chem.Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, 14巻, 431-460頁を参照）。架橋を開始するための適切なアニオン性開始剤は当該分野で既知であり、芳香族ラジカルアニオン、例えばナトリウムナフタレン；アルキルリチウム化合物、例えば t - ブチルリチウム；フルオレニルカルバニオン；1 , 1 - ジフェニルメチルカルバニオン；クミルカリウム；その開示が参照により本明細書に組み込まれている、Quirk et al. , 「Initiators(Anionic)」 in Kirk-Othmer Encyc.of Chem.Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, 14巻, 476-482頁によつて述べられているアニオン性開始剤を含む。架橋を解するための適切なカチオン性開始剤もまた当該分野で既知であり、プロトン性酸、カチオンドナー（開始剤）／フリーデル-クラフト酸（共開始剤）、安定カチオン塩、及びFaustによって記載され、その開示が参照により本明細書に組み込まれている、「Initiators(Anionic)」 in Kirk-Othmer Encyc.of Chem.Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1995, 14巻, 476-482頁によつて述べられているものを含む。2030

## 【0086】

フリーラジカル、アニオン性、又はカチオン性開始剤は、重合及び／又は架橋を開始させるためにこれが要求される場合は、既知の方法によって、例えば熱的に、又は光分解による分解を受ける。特に、光開始剤、例えば、その開示が参照により本明細書に組み込まれている、McGinniss, 「Radiation Curing」 in Kirk-Othmer Encyc.of Chem.Technol., 4th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1996, 20巻, 848-850頁に述べられている光開始剤は、架橋を開始するために当該分野で周知である。

## 【0087】

例えば、フリーラジカル形成化合物は、決してこれに限定されないが、ジクミルペルオキシド（例えばElf Atochem N.A. からPEROXIMON DC 400KEP（登録商標）として、及びWitcoからESPERAL 115RG（登録商標）として市販されている）；1 , 1 - ジ（t - ブチルペルオキシ） - 3 , 3 , 5 - トリメチルシクロヘキサン（例えばR.T.VanderbiltからVAROX 231XL（登録商標）として、及びElf Atochem N.A. からLUPERCO 231KE（登録商標）として市販されている）； , , ' - ビス（t - ブチルペルオキシ） - ジイソプロピルベンゼン（例えばElf Atochem N.A. からRETILOX F40KEP（登録商標）として市販されている）；2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 - ジ（t - ブチルペルオキシ）ヘキサン（例えばR.T.VanderbiltからVAROX DBPH-50R、及びElf Atochem N.A. からLUPERCO 101-XL（登録商標）として市販されている）；ジ（t - ブチル）ペルオキシド（例えばWitcoから市販）；2 , 5 - ジメチル - 2 , 5 - ジ - (tert - ブチルペルオキシ) - 3 - ヘキシン；tert - ブチルクミルペ4050

ルオキシド；n-ブチル-(4,4-ジ-tert-ブチルペルオキシ)-バレレート；tert-アミルペルオキシベンゾエート；4,4-アゾビス-(4-シアノ吉草酸)；1,1'-アゾビス-(シクロヘキサンカルボニトリル)；2,2'-アゾビス-イソブチロニトリル；ベンゾイルペルオキシド；2,2'-ビス-(tert-ブチルペルオキシ)；ブタン；1,1-ビス-(tert-ブチルペルオキシ)；シクロヘキサン；2,5-ビス-(tert-ブチルペルオキシ)；2,5-ジメチルヘキサン；ビス-[1-(tert-ブチルペルオキシ)-1-メチルエチル]；ベンゼン；tert-ブチルペルオキシド；tert-ブチルペルオキシテート；tert-ブチルペルオキシベンゾアート；クメンヒドロペルオキシド；シクロヘキサンヒドロペルオキシド；ラウロイルヒドロペルオキシド；ステアロイルヒドロペルオキシド；2,4-ペンタンジオンペルオキシド；過酢酸；など；又はそれらのいずれかの組み合わせを含みうる。

## 【0088】

重合及び／又は架橋はまた、もちろん高エネルギーイオン化照射源によっても影響される。例えば架橋は、ポリマー及びモノマー、特に2より多い平均官能性を有するモノマーの組み合わせを、電子ビーム、通常は光開始剤の存在下での紫外線照射、及び高エネルギーイオン化照射源、例えば<sup>60</sup>C<sub>o</sub>又は<sup>137</sup>C<sub>s</sub>からの照射、粒子、粒子、高速ニューロン及びX線などに暴露されることによって引き起こすことができる。これらの技法はそれぞれ、次に重合及び／又は架橋を開始させる、フリーラジカル及び／又はイオンの生成を引き起こすことができる（例えば、その開示が参照により本明細書に組み込まれている、Sanchez et al., 「Initiators(Free-Radical)」, 454-457頁; Sheppard et al., 「Initiators」in Kirk-Othmer Encyc.of Chem.Technol., 3th Ed., John Wiley & Sons, New York, 1981, 13巻, 367-370頁を参照）。

## 【0089】

少なくとも以下の3つの照射架橋又はグラフト方法が当該分野で既知である：(1)モノマーと相互作用する前に、ポリマーが照射される、「前照射」法、(2)照射が起こると同時に、ポリマー及びモノマーが接触する、「相互照射」法、及び(3)モノマーと相互作用する前に、空気又は酸素の存在下でポリマーが照射される、「ペルオキシド」法（その開示が参照により本明細書に組み込まれている、Stannett et al., 「Polymerization by High-Energy Radiation」in Comprehensive Polymer Science, Pergamon Press, Oxford, 1989, 4巻, Eastmond et al., 編, 327-334頁）。

## 【0090】

それゆえ、熱及び／又は光分解解離によって機能できる架橋及び／又は重合のためのフリーラジカル開始手段は、アゾ化合物、ジアゾ化合物、有機ペルオキシド、有機ヒドロペルオキシド、有機ペルサルフェート、有機ヒドロペルサルフェート、無機ペルオキシド、無機ペルサルフェート、ペルオキシド-レドックス系、炭素-炭素開始剤、光開始剤、及びその混合物から成る群より選択される開始剤でありうる。

## 【0091】

本発明に関するTDD廃棄システムに含まれる架橋剤は、存在する場合、好都合には、本発明によるTDD廃棄システムにおいて、存在するモノマー（及び／又はコモノマー）、又はそこから次に形成されるオリゴマー及び／又は（コ）ポリマーを化学的又は物理的に架橋する、当該分野で既知の任意の架橋剤も含むことができ、好ましくは、使用された特定の（コ）モノマー／オリゴマー／（コ）ポリマーから選択される。当業者は、必要であれば、制限された定期的な実験を通じてそのような選択を行うことができるであろう。

## 【0092】

架橋剤は、好ましくは、(a)すでに形成されたオリゴマー又は（コ）ポリマー上の、又はその側鎖である複数の官能基と反応しうる官能基、又は(b)複数の伝搬するオリゴマー又は（コ）ポリマー鎖端と反応し、それゆえオリゴマー又は（コ）ポリマー内の鎖間架橋を形成しうる重合性基のどちらかを有する。架橋剤の例は、これに限定されないが：2より多いイソシアナート官能基、2より多いヒドロキシ官能基、2より多いエステル官能基。

10

20

30

40

50

能基（例えばトランス又はインターフェスル化反応のための）、2より多い（好ましくはカルボン）酸官能基、2より多いアミン官能基（すなわち、少なくとも1つの反応性部位を有するアミン官能基）、1以上のエポキシド官能基、1より多い重合性不飽和基、2より多い一価カルボキシラート金属塩基など、又は2より多い、上に挙げた官能基の組み合わせの、1以上を平均して有する化合物を含む。

#### 【0093】

架橋剤はまた、すでに形成されたオリゴマー又は（コ）ポリマー上の、以前は未反応の部位と、それを活性化するために反応しうる。次に、その活性部位はそれ自体、別のすでに形成されたオリゴマー又は（コ）ポリマー鎖上の反応性又は以前には未反応の部位と反応しうる。又は、その反応性部位は、本発明に関するTDD廃棄システムに存在する他の化合物、例えば別のすでに形成されたオリゴマー又は（コ）ポリマー鎖上の反応性又は以前に未反応の部位と最終的に反応する、上述のモノマー／コモノマーを反応しうる。

10

#### 【0094】

本発明に関するTDD廃棄システムに含まれうる、少なくとも1つの活性薬剤不活化剤がある。例えば、誤用又は乱用の場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの多幸効果が少なくとも一時的に（及び好ましくは、その変化、分解、及び／又は不活化形で永久に）生体内で抑制、減少、又は中断されるために、TDDに含有されるオピオイドアゴニストを化学的に変化、分解及び／又は不活化する、当該分野で既知の任意のオピオイドアゴニスト不活化剤も含まれうる。あるオピオイドアゴニスト不活化剤が多く的一般のオピオイドアゴニストの化学変化、分解及び／又は不活化を引き起こすが、オピオイドアゴニスト不活化剤は存在する場合、好ましくは特に、TDDに含有される特定のオピオイドアゴニストとの使用のために選択される。当業者は、必要ならば、制限された定期的な実験を通じてそのような特定の選択を行うことができる。

20

#### 【0095】

活性薬剤不活化剤の他の例は、決してこれに限定されないが、強力酸化化合物及び強力反応性フリーラジカル形成化合物、例えばペルオキシド、過酸、ペル（金属オキシド）、ペル（非金属オキシド）、及び開始剤（及び／又は共開始剤）として上に挙げたアゾ化合物、又はその組み合わせを含む。加えて、又は代わりに、不活化剤は、これに限定されないが、過酸化水素；ペル（非金属オキシド）酸、例えば過ヨウ素酸；など；又はその組み合わせを含みうる。

30

#### 【0096】

含まれうる活性薬剤不活化剤の別の例は、活性薬剤不活化剤、例えばオピオイドアンタゴニストである。本発明に関するTDD廃棄システムに含まれる少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤があり、好都合に、当該分野で既知のどれかのオピオイドアゴニスト不活化剤、例えばTDDに含有されるオピオイドアゴニストの誤用又は乱用する試みがなされた場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの生体内での多幸効果を中和、抑制、減少又は中断するいずれかのオピオイドアンタゴニストを含む。あるオピオイドアンタゴニストは多くの一般のオピオイドアゴニストの多幸効果に拮抗するが、オピオイドアゴニスト不活化剤は存在する場合、好ましくは特に、TDDに含有される特定のオピオイドアゴニストとの使用のために選択される。当業者は、必要ならば、制限された定期的な実験を通じてそのような特定の選択を行うことができる。

40

#### 【0097】

オピオイドアゴニスト不活化剤は、不活性化、例えばオピオイドアゴニストのレセプター結合部位の化学的不活性化又は変更；オピオイドアゴニストのレセプター結合部位の機械的不活性化又は変更；生物的利用不能；物理的使用不能；乱用者に対するオピオイドアゴニストの魅力の喪失、たとえ耐え難いほど悪いの風味又は耐え難い反応、例えば極度の恶心などを引き起こす不活化剤；又はそれと同様のこと；又はそのいずれかの組み合わせによって、活性薬剤を都合よく利用不能にしうる。

#### 【0098】

例えば、現在のTDD廃棄システムにそれを設置することによって廃棄される経皮パッチ

50

又は他の送達デバイス中のオピオイドアゴニストとしては、不活化剤は、投与形態において残留オピオイド分子を変化させる、及びそれらを不活性化する、化学又は変性剤でもよい。不活化剤は、代わりに又は加えて、オピオイドレセプター・アンタゴニストでもよく、好ましくは、オピオイドよりも特異性及び/又は親和性が高く、オピオイドレセプターを得るために残留オピオイドと拮抗するために誤用/乱用における残留オピオイドを単離し、又は、送達するであろうものであり、それにより、オピオイドの誤用/乱用の目的を阻止する。これは残留オピオイドを生体内で使用できなくなる。不活化剤は、代わりに又は加えて、残留オピオイドアゴニストを、例えば不浸透性微小球に、又は永久結合マトリクスに物理的に隔離しうる。同様に不活化剤は、代わりに又は加えて、吸収された場合に誤用/乱用を魅力のないものにする苦痛又は不快特性を備えた非オピオイドでもよい。

10

## 【0099】

不活化剤の例は、決してこれに限定されないが、ラット又はヒト- $\mu$ -オピオイドレセプター；オピオイド中和抗体；オピオイド/麻醉薬アンタゴニスト、例えばナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、シクラザシン、シクラゾシン、ナロルフィン、ナルブファン、レバロルファン、ブトルファノール、ペントゾシンなど、又はその組み合わせ；不快又は刺激剤、例えばスコポラミン、ケタミン、アトロビン、マスター・オイルなど、又はその組み合わせ；など；又はそれらの任意の組み合わせを含む。

## 【0100】

1つの実施形態において、TDD廃棄システムは、非- $\mu$ -オピオイド不活化剤を含むことが可能であり、非- $\mu$ -オピオイド不活化剤は決してこれに限定されないが、ラット又はヒト-オピオイドレセプター；ラット又はヒト-オピオイドレセプター；ナルトリンドール；ノルビナルトルフィミン；J-113397（すなわちOzaki et al. (2000) Eur.J.Pharmacol., 402:45に開示されている）；JTC-801（すなわちYamada et al. (2002) Br.J.Pharmacol., 135:323に開示されている）；[Nphe1,Arg14,Lys15]ノシセプチン-NH<sub>2</sub>（Calo et al. (2002) Br.J.Pharmacol., 136:303に開示されている）；及びその組み合わせを含む。他の適切な非- $\mu$ -オピオイド不活化剤は、当業者に既知のはずである。

20

## 【0101】

本発明の経皮送達廃棄システムにおいて複数の役割を実施するために、ある成分が好都合に選択されうることに注目すべきである。例えばペルオキシドをシステムに包含させることによって、そのペルオキシドは、TDD中の医薬的化合物、例えばオピオイドアゴニストの不活化剤として作用し、存在する場合には、TDD廃棄システム中に存在するモノマー（及び/又はコモノマー）の（共）重合を開始させるための開始剤及び/又は共開始剤としても作用しうる。

30

## 【0102】

本発明に関するTDD廃棄システム中に存在する場合、存在するモノマー（任意のコモノマーも含む）の総量は、モノマーが中若しくは上に存在する層の総重量にそれぞれ基づいて、約0.01重量%～約15重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、又は約0.1重量%～約5重量%でありうる。

## 【0103】

本発明に関するTDD廃棄システム中に存在する場合、存在する開始剤（任意の共開始剤も含む）の総量は、開始剤が中若しくは上に存在する層の総重量にそれぞれ基づいて、約0.001重量%～約5重量%、好ましくは約0.01重量%～約3重量%、又は約0.1重量%～約2重量%でありうる。

40

## 【0104】

本発明に関するTDD廃棄システム中に存在する場合、存在する架橋剤の総量は、架橋剤が中若しくは上に存在する層の総重量にそれぞれ基づいて、約0.1重量%～約20重量%、好ましくは約0.5重量%～約10重量%又は約1重量%～約5重量%でありうる。

## 【0105】

本発明に関するTDD廃棄システム中に存在する場合、存在する不活化剤の総量は、不活化剤が中若しくは上に存在する層の総重量にそれぞれ基づいて、約0.001重量%～約25重

50

量%、好ましくは約0.01重量%～約15重量%、又は約0.1重量%～約5重量%でありうる。

【0106】

本発明に関するTDD廃棄システム中に存在する場合、存在する不活化剤の総量は、不活化剤が中若しくは上に存在する層の総重量にそれぞれ基づいて、約0.001重量%～約15重量%、好ましくは約0.01重量%～約10重量%、又は約0.1重量%～約5重量%でありうる。

【0107】

加えて又は代わりに、本発明に関するTDD廃棄システムのある態様、又はその成分のいずれかは、米国を指定して、2002年4月23日に提出された、同時係属のPCT特許出願PCT/US02/12920に、及びそれぞれ2001年4月23日及び2001年5月21日にそれぞれ提出された米国仮出願第60/285,862号及び第60/292,601号に述べられており、その両方に対してPCT出願が優先権を請求している。したがって、上で直接言及したPCT及び仮出願のそれぞれの開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。10

【0108】

本発明の別の態様は、TDDを廃棄する、及び／又はTDDの成分（例えばオピオイドアゴニスト）の誤用又は乱用を防止する方法に関する。方法は、本発明に関するTDD廃棄システムを提供することと、粘着剤層がコーティングされる少なくとも1つの基材を含有することを含む。粘着剤がコーティングされる基材が1つのみある場合、その上に設置されたTDDを固定及び隔離するために、それ自体の上に折り重ねることができるよう、それは好ましくは可撓性である。又は粘着剤がコーティングされる基材が1つのみある場合、第二の補助基材が存在し、その第二基材は好ましくは、少なくとも1つの粘着性コーティング基材に可逆的に付着させうる。この別の実施形態において、粘着性コーティング基材及び第二の補助基材は、所望に応じて可撓性又は剛性でもよい。好都合に、基材及び粘着剤は以前に述べられたものを含みうる。20

【0109】

場合により、しかし好ましくは、粘着性裏打ち材料、又は基材上の粘着性コーティングに解放自在に配置された放出コーティングも、粘着剤層がそれ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、又は存在する場合は、第二基材に実質的に付着することが望ましい場合に、粘着性コーティングから容易に除去、例えば剥離できるように、提供されている。

【0110】

方法はさらに、粘着性コーティングの領域にTDDを配置することと、粘着性コーティングがそれ自体に又は少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に実質的に付着するように基材を折り曲げることによって、又は粘着性コーティングが第二基材に実質的に付着するように基材の粘着性コーティングを第二基材に接触させることのどちらかによつて、TDDをその中に固定及び隔離するために、少なくともその領域内にTDDを実質的に被覆又は含有することと、を含む。加えて又は代わりに、方法はさらに、TDDをその上に固定及び隔離するために、TDDを粘着性コーティング又は少なくとも1つの基材の少なくとも1つの領域に実質的に可逆的に付着させることと、次に、中にTDDを含有できる固定及び隔離領域を形成することと、を含みうる。30

【0111】

場合により、しかし好ましくは、方法は、本発明に関するTDD廃棄システム内に以下の成分：（コ）ポリマー中に重合されるモノマー（及び場合によりコモノマー）；好ましくはエネルギー、例えば紫外、紫外-可視、又は可視光及び／又は熱エネルギー（又は赤外線照射）による活性化によって（コ）モノマーの重合を開始させる、開始剤（及び場合により共開始剤）；（コ）ポリマーを架橋させる、少なくとも1つの架橋剤；TDDに含有されるオピオイドアゴニストを誤用又は乱用する試みがなされた場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの多幸効果を中和、抑制、減少又は中断させる、又は不活性化、生物的利用不能、物理的使用不能、乱用者に対する活性薬剤の魅力の喪失など、又はその組み合わせを通じてオピオイドアゴニストを利用不能にする、少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤；誤用又は乱用の場合に、TDDに含有されるオピオイドアゴニストの40

多幸効果が少なくとも一時的に（及び好ましくは、その変化、分解、及び／又は不活化形で永久に）生体内で抑制、減少、又は中断されるために、TDDに含有されるオピオイドアゴニストを化学的に変化、分解、及び／又は不活化する、少なくとも1つのオピオイドアゴニスト不活化剤の1以上を提供することを含みうる。

#### 【0112】

これらの任意の成分は存在する場合、TDDがひとたび本発明に関するTDD廃棄システムに含有された場合、これらの任意の成分がTDDと接触するように、本発明に関するTDD廃棄システムの任意の部分の中及び／又は上に好都合に提供される。1つの好ましい実施形態において、これらの任意の成分は、少なくとも1つの基材上の粘着性コーティング中に溶解又は分散される。別の好ましい実施形態において、これらの任意の成分は、少なくとも1つの基材中に溶解又は分散される。加えて又は代わりに、これらの任意の成分は、存在する場合は第二基材の中及び／又は上に提供される。10

#### 【0113】

1つの好ましい実施形態において、前記方法は、粘着剤層がTDDに、それ自体に、少なくとも1つの基材の非粘着性コーティング部分に、及び／又は存在する場合は第二基材に実質的に付着することが望ましいときに、粘着性コーティングから容易に除去、例えば剥離できるように、上に粘着性裏打ち材料が好ましくは解放自在に配置された粘着性コーティング層、又は放出コーティングをそれぞれ有する複数の基材を提供することを含む。これらの複数の基材は、1以上のTDDを固定、隔離及び／又は1以上のTDDの誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少するために、それぞれ好都合に付着できる。20

#### 【0114】

別の好ましい実施形態において、前記方法は、それぞれに粘着剤がコーティングされた複数の基材を含み、場合により複数の基材上の粘着性コーティングの1つにそれぞれ解放自在に配置された複数の粘着性裏打ち材料も含み、複数の基材が共にブックレット型形に固定されている、TDD廃棄システムを提供することを含む。このブックレットの複数の基材は、1以上のTDDを固定、隔離及び／又は1以上のTDDの誤用又は乱用を防止、抑制、又は減少するために、それぞれ便利及び好都合にそれぞれ付着できる。

#### 【0115】

以下の実施例は、本発明の範囲を制限するのではなく、例示する役割を果たす。

#### 【実施例1】

#### 【0116】

実施例1において、図2Bによる経皮送達デバイスにブプレノルフィン（BUP）を装填した。実施例に使用した特定のBUP TDDは、スイスのGruenenthalによって商標名TRANSTECとして欧州で販売されているTDDと組成が同様であったが、わずか20mgのBUP総投薬量を含有していた（及びしたがって、市販のTDDとは異なる表面積を有していた）。BUP TDDを次に、図1BによるTDD廃棄システムを用いて固定及び隔離した。続いて、ある場合においてTDD廃棄システムに含有されるTDDから抽出可能な（及びそれゆえ乱用のために潜在的に利用可能な）BUPの量を、以下の溶媒：蒸留水、水道水、0.026M重曹水溶液、5%酢、アセトン、メタノール、エタノール、エチルアセテート、又はエチルエーテルを用いた抽出によって決定した。抽出は以下の条件下：室温、約25℃にて抽出溶媒中で5分、60分、及び120分後に実施した。各抽出溶媒では、TDDは以下の隔離状態で存在していた：（1）TDD基材を折り曲げていない（「開放面」）、（2）基材を折り畳んでそれ自体に付着させる（「折畳」）、（3）基材を折畳んでそれ自体に付着させ、次に約10～約50片に切断する（「折畳及び切断」）、及び（4）折らずにTDD基材をTDD廃棄システムを粘着剤に付着させる（粘着剤側を下にして付着されたデバイス）（「粘着剤フィルムで被覆」）。

#### 【0117】

全体で使用したTDD廃棄システムは、Dow Siliconesから入手したシリコーン感圧性粘着剤（#7-4302）によって約220μm厚にコーティングされた、3M Companyより入手した約46μm厚のポリ（エチレンテレフタレート）／ポリ（エチレン-コ-ビニルアセテート）フ4050

イルム (#9733) より成っていた。粘着剤を保護するために、3M Companyより入手した約74 μ m厚の放出コーティングポリ(エチレンテレフタレート)フィルム (#1022) をそこに貼付けた。放出コーティングフィルムは、TDD廃棄システムをBUP TDDに付着させる直前に除去した。

【 0 1 1 8 】

図 5 ~ 1 0 はそれぞれ、上の各隔離状態にあるTDDから蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによって抽出できるB UPのパーセンテージを示す。図 5 ~ 1 0 が構成された表 1 は、各抽出例のデータを示す。

【表1】

溶媒	5分間				1時間				2時間			
	開放面	折畳面	粘着剤及び被覆	開放面	折畳面	粘着剤及び被覆	開放面	折畳面	粘着剤及び被覆	開放面	折畳面	粘着剤及び被覆
蒸留水 (6.6pH)	8.1	0	0	19.3	0	0.8	0	27.7	0	2.0	0	0
水道水 (7.4pH)	7.3	0	0	20.9	0	0	0	30.5	0	3.9	0	0
0.026M重曹	1.1	0	0	0.9	0	0	0	0.9	0	0	0	0
5%酢	5.9	0	0.2	0	18.5	0	1.8	0	27.1	0	2.2	0
アセトン	83.4	0.4	1.6	0.3	88.5	5.9	21.7	1.1	91.5	8.6	34.4	4.9
メタノール	41.9	6.2	4.9	0	83.4	1.5	21.5	0.8	84.9	2.0	23.4	3.1
エタノール	64.9	0.2	3.4	0	78.3	2.7	16.7	1.9	79.7	4.9	16.8	1.5
エチルアセテート	89.6	0.4	3.0	0.2	96.3	3.5	12.9	1.6	96.2	6.8	16.8	2.6
エチルエーテル	64.9	1.9	7.2	0.2	100	7.8	29.1	-	98.5	4.1	46.7	9.3

## 溶媒抽出後のブプレノルフィンの%

【0119】

予測実施例2

予測実施例2では、図2Bによる経皮送達デバイスに、実施例1と同様にBUPを装填する。次にBUP TDDを図1CによるTDD廃棄システムを用いて固定及び隔離する。続いて、ある場合においてTDD廃棄システムに含有されるTDDから抽出可能な(及びそれゆえ乱用に利用可能な)BUPの量を、以下の溶媒：蒸留水、水道水、0.026M重曹水溶液、5%酢、アセトン、メタノール、エタノール、エチルアセテート、及び/又はエチルエーテルを用い

10

20

30

40

50

た抽出によって測定する。抽出は以下の条件下：室温、約25℃、及び還流下（すなわち抽出溶媒のほぼ沸騰温度）にて抽出溶媒中で5分、60分、及び120分後に実施した。各抽出溶媒では、TDDは以下の隔離状態で存在する：（1）第一基材（すなわちTDDにすでに付着している）を第二基材（粘着剤面を上にして付着したデバイス）に付着させていない（「開放面」）、（2）TDDが第一及び第二基材の間に付着させて、次に約10～約50片に切断する（「折疊及び切断」）、及び（4）第一基材（すなわちTDDにすでに付着している）を第二基材（粘着剤側を下にして付着したデバイス）に付着させていない（「粘着剤フィルム被覆」）。

## 【0120】

10

本実施例での使用のためのTDD廃棄システムは、粘着剤混合物によってコーティングされた、3M Companyより入手した約46μm厚のポリ（エチレンテレフタレート）／ポリ（エチレン-コ-ビニルアセテート）の基材フィルム（#9733）より成る。粘着剤混合物は、Solutiaから入手したアクリル酸ベース粘着剤（#2464）約95重量%を、ベンゾイルペルオキシド約5%（粘着剤混合物の固体含有量に基づく）を併せて含む。粘着剤混合物コーティングは、約150～350μm厚である。粘着剤混合物を保護するために、3M Companyからの約50～100μmの放出コーティングポリ（エチレンテレフタレート）フィルム（#1022）をそこに貼付ける。放出コーティングフィルムは、TDD廃棄システムを活性薬剤含有TDDに付着させる前に除去する。

## 【0121】

20

本発明は、本明細書で述べた特定の実施形態によって範囲を制限されるものではない。確かに、本発明の各種の変更は、本明細書でのべたものに加えて、以下の説明及び添付図から、当業者に明らかとなるであろう。そのような変更は、添付請求項の範囲に含まれるものとする。

## 【0122】

引用したすべての特許、出願、刊行物、試験方法、文献及び他の材料は、参照により本明細書に組み込まれている。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0123】

30

【図1A】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域を有する、本発明に関するTDD廃棄システムをそれぞれ示す。

【図1B】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域を有する、本発明に関するTDD廃棄システムをそれぞれ示す。

【図1C】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域を有する、本発明に関するTDD廃棄システムをそれぞれ示す。

【図1D】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域を有する、本発明に関するTDD廃棄システムをそれぞれ示す。

【図2A】リザーバー型、ポリマーマトリクス型、及び薬物入り粘着剤型のTDDをそれぞれ示す。

【図2B】リザーバー型、ポリマーマトリクス型、及び薬物入り粘着剤型のTDDをそれぞれ示す。

【図2C】リザーバー型、ポリマーマトリクス型、及び薬物入り粘着剤型のTDDをそれぞれ示す。

【図3】モノマー、開始剤、及び場合により架橋剤の混合物及び場合により分解剤との混合物中の不活化剤も含有するTDD廃棄システムを示す。

【図4】第一の領域中の場合により分解剤との混合物中の不活化剤、及び第二の領域中のモノマー、開始剤、及び場合により架橋剤の混合物を有するTDD廃棄システムを示す。

【図5】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できる

40

50

ブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。

【図6】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できるブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。

【図7】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できるブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。

【図8】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できるブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。 10

【図9】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できるブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。

【図10】蒸留水、エチルアセテート、エタノール、エチルエーテル、アセトン、及びメタノールそれぞれによる抽出により、TDDが図1BのブプレノルフィンTDD廃棄システムに固定及び隔離されたときの、図2BのTDDから抽出可能であり、それゆえ乱用に使用できるブプレノルフィン( BUP )の量をそれぞれ示す。 20

【図11】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域をそれぞれ備えたリーフ又は複数のリーフの形態でブックに固定された、本発明に関する閉塞TDD廃棄システムを示す。

【図12A】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域をそれぞれ備えた複数の二つ折りリーフの形態でブックに固定された、本発明に関する閉塞TDD廃棄システムを示す。

【図12B】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域をそれぞれ備えた複数の二つ折りリーフの形態でブックに固定された、本発明に関する閉塞TDD廃棄システムを示す。 30

【図12C】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域をそれぞれ備えた複数の二つ折りリーフの形態でブックに固定された、本発明に関する閉塞TDD廃棄システムを示す。

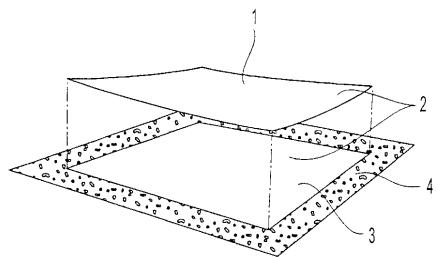
【図12D】単一のTDD、例えばパッチ、又は複数のTDDを固定及び隔離するための区域をそれぞれ備えた複数の二つ折りリーフの形態でブックに固定された、本発明に関する閉塞TDD廃棄システムを示す。

【図13】1以上の経皮送達デバイスを含有する及びボックスの外面に取付けられたブックレットの形態のTDD廃棄システムを含む、本発明に関するキットを示す。

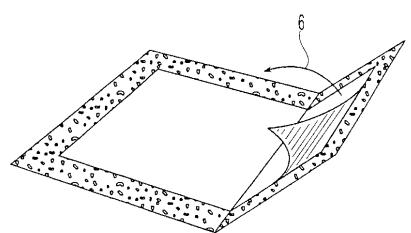
【図14A】剛性非平面基材を含む本発明に関するTDD廃棄システムを示す。

【図14B】剛性非平面基材を含む本発明に関するTDD廃棄システムを示す。 40

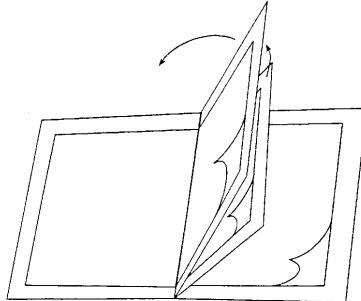
【図 1 A】



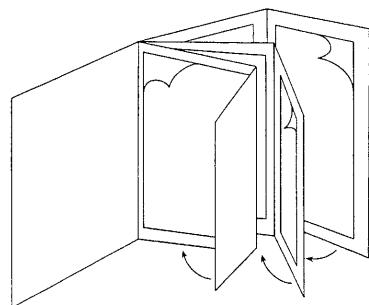
【図 1 B】



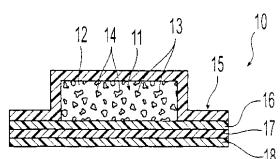
【図 1 C】



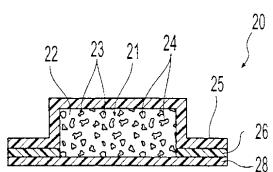
【図 1 D】



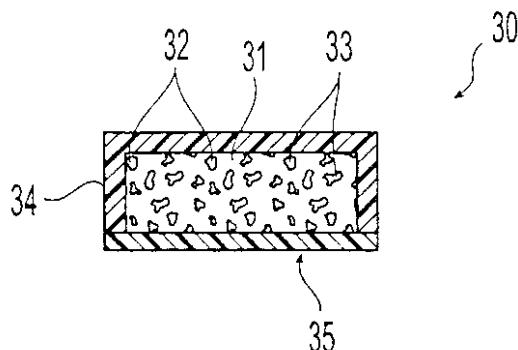
【図 2 A】



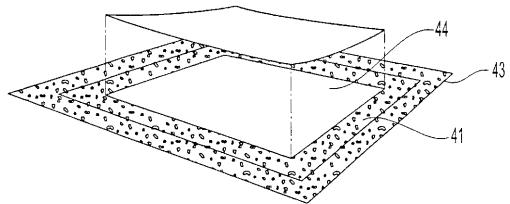
【図 2 B】



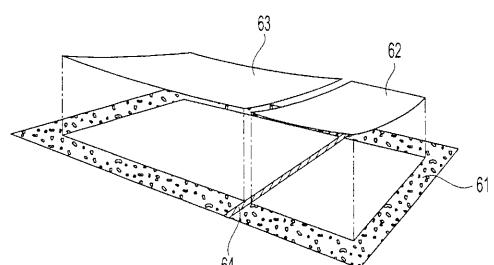
【図 2 C】



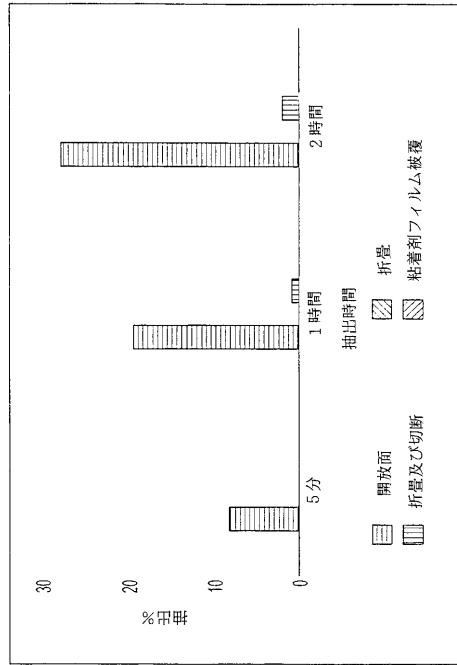
【図 3】



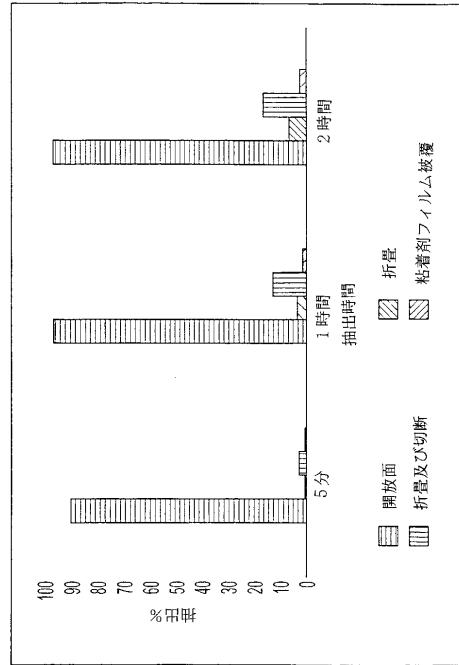
【図 4】



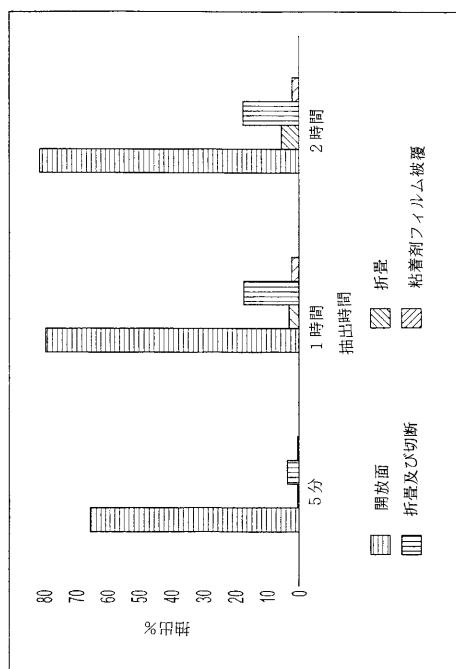
【図5】



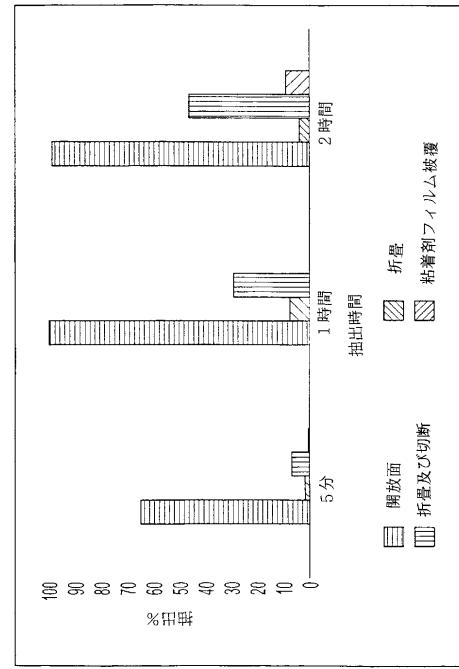
【図6】



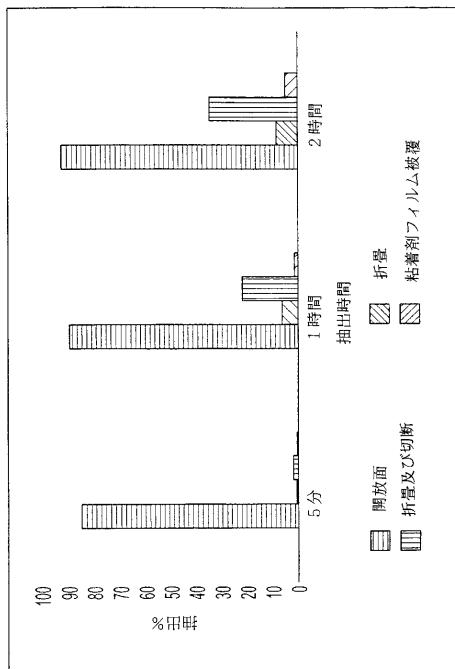
【図7】



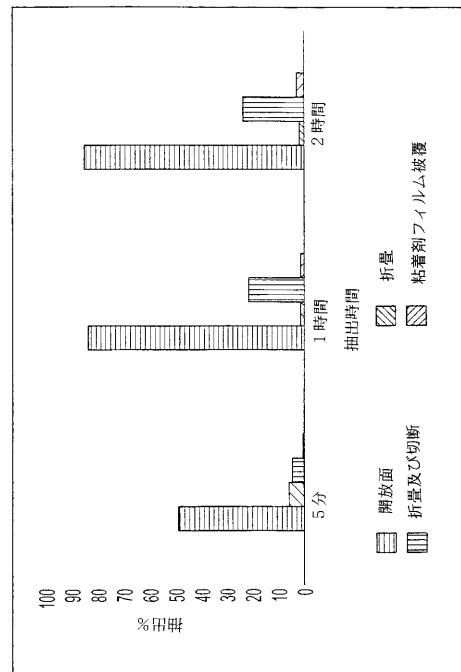
【図8】



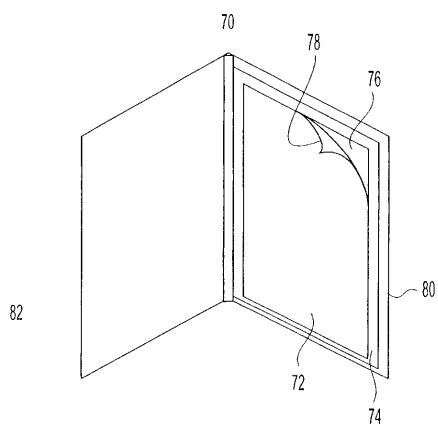
【図 9】



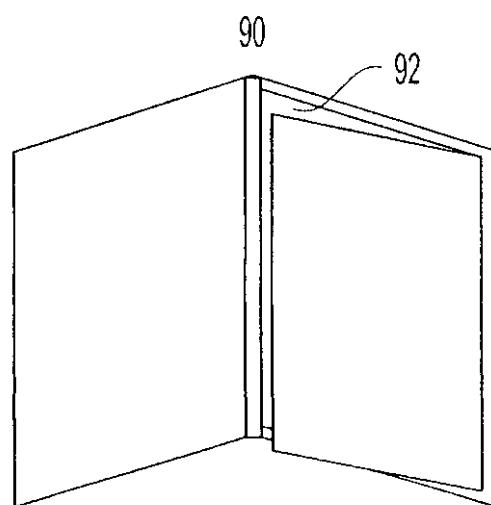
【図 10】



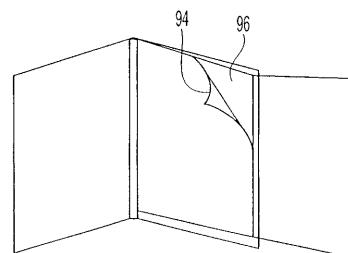
【図 11】



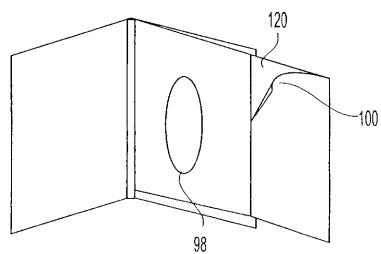
【図 12 A】



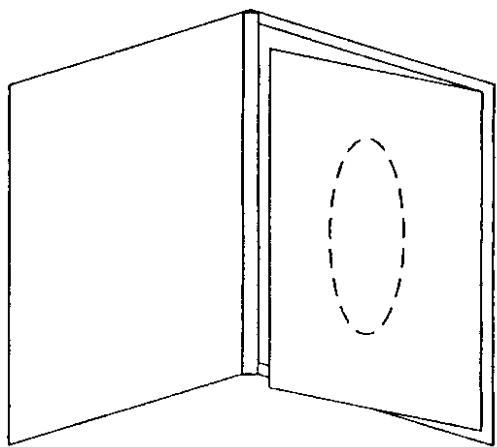
【図 12 B】



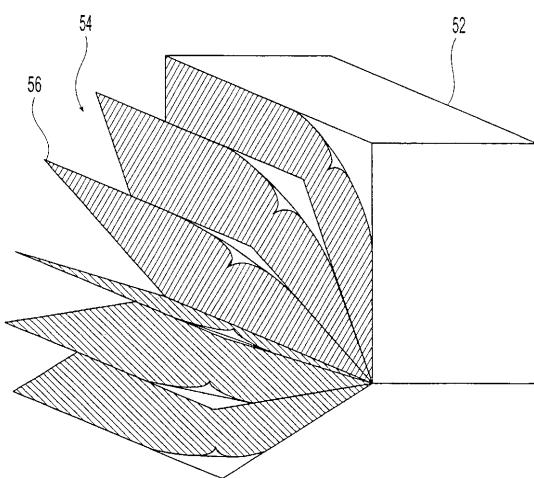
【図 1 2 C】



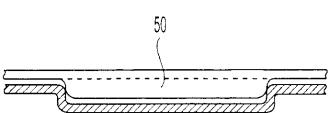
【図 1 2 D】



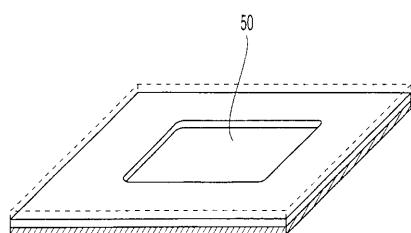
【図 1 3】



【図 1 4 A】



【図 1 4 B】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ベイカー , カール , ジェイ .

アメリカ合衆国 , ニューヨーク州 10941 - 5004 , ミドルタウン , ラスト ロード 23

(72)発明者 シエブチャック , アイホール

アメリカ合衆国 , ニューヨーク州 10710 , ヨンカーズ , シエルバーン アベニュー 11

審査官 三輪 繁

(56)参考文献 米国特許第05804215(US, A)

特表平04-501412(JP, A)

米国特許第05149538(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48

B09B 1/00