

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6896625号
(P6896625)

(45) 発行日 令和3年6月30日(2021.6.30)

(24) 登録日 令和3年6月11日(2021.6.11)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 9/70	(2006.01)
A 41 D 13/12	(2006.01)
A 61 K 47/34	(2017.01)
A 61 K 47/32	(2006.01)
A 61 K 47/02	(2006.01)

A 61 K 9/70
A 41 D 13/12
A 61 K 47/34
A 61 K 47/32
A 61 K 47/02

請求項の数 10 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-522958 (P2017-522958)
(86) (22) 出願日	平成27年10月29日(2015.10.29)
(65) 公表番号	特表2018-503598 (P2018-503598A)
(43) 公表日	平成30年2月8日(2018.2.8)
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/058059
(87) 國際公開番号	W02016/069898
(87) 國際公開日	平成28年5月6日(2016.5.6)
審査請求日	平成30年10月29日(2018.10.29)
(31) 優先権主張番号	62/072,896
(32) 優先日	平成26年10月30日(2014.10.30)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	516355162 テクスタイルペイスト デリバリー, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 28613 ノースカロライナ州, コノヴァー, コノヴァー ステイション サウスイースト 301
(74) 代理人	110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
(72) 発明者	アンダーソン, デヴィッド アメリカ合衆国 55373 ミネソタ州, ロックフォード, ロット4 ダブリュハイウェイ 55 8004

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- (i) 医薬を担持しないヤーンと組み合わせた医薬担持ヤーン、
- (ii) ポリマーを含むポリマーマトリックス、及び
- (iii) ポリマーマトリックス中に分散した活性化合物

を含み、

ポリマーマトリックスが医薬担持ヤーン上のみに配置されており、活性化合物が、サリチル酸メチル、サリチル酸エチル、アルニカ油、ペパー・ミント油、メントール、リドカイン、ベンゾカイン、カプサイシン、ノニバミド、ナイアシンアミド、カンナビジオール、カフェイン、ヒドロコルチゾンからなる群から選択され、活性化合物が衣料品の着用中にポリマーマトリックスから放出される、編物又は織物の衣料品。

【請求項 2】

ポリマーがエラストマー、ポリシロキサン、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリイソブチレン、エラスチン、ポリイソブレン、クロロブレン、ネオブレン、ブチルゴム、スチレンブタジエンゴム(SBR)、ニトリルゴム、エピクロロヒドリンゴム、フルオロエラストマー、ポリエーテルプロックアミド、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、ポリ(スチレン-b-イソブチレン-b-スチレン)、スチレン系プロックコポリマー、ポリオレフィンブレンド、エラストマーアロイ、熱可塑性ポリウレタン(TPU)、熱可塑性コポリエステル、及び熱可塑性ポリアミドからなる群から選択される、請求項1に記載の編物又は織物の衣料品。

【請求項 3】

10

20

医薬担持ヤーン又は医薬を担持しないヤーンがエラストマーである、請求項1又は2に記載の編物又は織物の衣料品。

【請求項4】

活性化合物のゼロ次放出を示す、請求項1から3のいずれかに記載の編物又は織物の衣料品。

【請求項5】

医薬担持ヤーンのポリマーマトリックス上にコーティングをさらに含み、コーティングがポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、PTFE、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)、PMMA、シェラック、ポリカーボネート、ポリブチレンテレフタレート、エポキシ、ポリエチレンテレフタレート(PET)、高密度ポリエチレン、セルロイド、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)、ポリイミド、ナイロン、フェノールホルムアルデヒド樹脂、及びポリスチレンから選択される材料を含む、請求項1~4のいずれかに記載の編物又は織物の衣料品。

10

【請求項6】

靴下、帽子、顔用/キー用マスク、スカーフ、ティアラ、チョーカー、スカルキャップ、下着、スキンガード、リストバンド、アームバンド、膝パッド、ブラ、ナイロンストッキング、運動用サポーター、ロープ、ネックバンド、ヘッドバンド、イヤーマフ、手袋、おむつ、湿布、仮面、関節プレース、枕カバー、毛布、シーツ、及び家具カバーから選択される、請求項1~5のいずれかに記載の編物又は織物の衣料品。

【請求項7】

20

- (a) (i) モノマー又はオリゴマー、及び
- (ii) 活性化合物

を含む混合物を用意するステップ、

- (b) ヤーンを混合物でコートするステップ、

(c) 医薬担持ヤーンを形成するためにコートされたヤーンを紫外光に曝すことによって混合物を重合してポリマーマトリックスを形成するステップ、及び

- (d) 医薬を担持しないヤーンと組み合わせた医薬担持ヤーンで衣料品を編む又は織るステップ

を含む、活性化合物の送達のための衣料品を製造する方法。

【請求項8】

30

活性化合物が、サリチル酸メチル、サリチル酸エチル、アルニカ油、ペパーミント油、メントール、リドカイン、ベンゾカイン、カプサイシン、ノニバミド、ナイアシンアミド、カンナビジオール、カフェイン、ヒドロコルチゾンからなる群から選択される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

ポリマーマトリックスが、エラストマー、ポリシロキサン、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリイソブチレン、エラスチン、ポリイソブレン、クロロブレン、ネオブレン、ブチルゴム、スチレンブタジエンゴム(SBR)、ニトリルゴム、エピクロロヒドリンゴム、フルオロエラストマー、ポリエーテルブロックアミド、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、ポリ(スチレン-b-イソブチレン-b-スチレン)、スチレン系ブロックコポリマー、ポリオレフィンブレンド、エラストマーアロイ、熱可塑性ポリウレタン(TPU)、熱可塑性コポリエステル、及び熱可塑性ポリアミドからなる群から選択されるポリマーを含む、請求項7又は8に記載の方法。

40

【請求項10】

ヤーンが金属、セラミック、ポリマー、コンポジット、糸及びファブリックから選択される基材を含む、請求項7から9のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

50

本出願は、参照により全体として本明細書に組み込まれる、2014年10月30日に出願した米国仮特許出願第62/072896号「Delivery Systems」の利益を主張する。

【0002】

本開示はコートされた及びコートされていないヤーン並びにその他の基材を介して種々の活性化合物を送達するように構成された材料、並びにそのようなヤーン又は基材を製造する方法に関する。該材料は活性化合物のゼロ次放出又は略ゼロ次放出(near-zero-order release)を示すように構成されてよい。該材料は、活性化合物を損失から保護し、繰り返し洗濯した後でさえも活性物質の治療量を提供するように構成されてもよい。該材料は、加水分解及びその他の種類の分解から実質的に保護するように構成されてもよい。

【発明の概要】

10

【0003】

本開示は一定の速度又はほぼ一定の速度で活性化合物を放出するように構成されたヤーン及びその他の基材を対象としている。ヤーン及び基材は疎水性ポリマー及び活性化合物を含んでよい。特定の実施形態においては、疎水性ポリマーは架橋されていてよい。いくつかの実施形態においては、活性化合物は結晶性又は実質的に結晶性の形態であってよい。非晶性固体及び半結晶性固体を含むがこれだけに限らない他の形態の活性化合物も用いられる。活性化合物を透過せず又は実質的に透過しない1つ以上のコーティングは完全に又は部分的にヤーン又は基材を閉塞し、それによりヤーン又は基材からの活性化合物の放出速度及び継続時間の制御を増強させることができる。ある実施形態においては、ヤーン又は基材はヤーン又は基材の長軸又は長さに沿って間欠的に、選択的に、又は部分的にコートされる。いくつかの実施形態においては、ヤーン又は基材のコートされたセグメントの長さの、ヤーン又は基材のコートされていないセグメントの長さに対する比は1より大きく、特定の実施においては実質的に1より大きい。

20

【0004】

本明細書に開示するヤーン及び/又は基材を含む衣類、寝具、包帯、及び創傷被覆材の物品も提供される。

【0005】

30

本開示は、たとえば哺乳動物の皮膚のエリアを本明細書に開示するヤーンを含むファブリック、テキスタイル、衣類、又はアパレルと接触させるステップを含む、哺乳動物の皮膚のエリアに活性化合物を送達する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態においては、哺乳動物はヒトである。追加的な実施形態においては、活性化合物は疾患又は状態の病原的影響又は症状を治療し又は軽減するための医薬である。

【0006】

本開示は、本明細書に記載したヤーン及び基材を作製し又は製造する方法であって、疎水性ポリマー(たとえばエラストマー)又はその前駆体、及び活性化合物(たとえばここで活性化合物は結晶又は実質的に結晶の形態である)を含む分散液又は懸濁液をヤーン(たとえばバルキーヤーン)又は基材にインビビションするステップ、活性化合物の存在下に疎水性ポリマーを重合又は架橋するステップ、並びにヤーン又は基材が1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントを含むようにヤーン又は基材のセグメント又は部分にコーティングを適用するステップを含み、コーティングが活性化合物を透過しないか、実質的に透過しない方法をも提供する。

40

【0007】

追加的な態様及び利点は、添付した図面を参照して進められる以下の詳細な説明から明らかとなる。

【0008】

本明細書に記載した開示は非限定的かつ非包括的な例示的実施形態を説明する。図示するこのような例示的実施形態のいくつかについて言及する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】単一種類のコーティングを含む間欠的にコートされたヤーンの実施形態の斜視図

50

である。

【図2】2種類のコーティングを含む間欠的にコートされたヤーンの実施形態の斜視図である。

【図3】外部シース又はコーティングを含むヤーンの実施形態の斜視図である。

【図4】本開示の実施形態による活性化合物のある試料についての、UV吸光度と日で表した時間の平方根とのグラフである。

【図5】本開示の実施形態による活性化合物の試料をスポットした薄層クロマトグラフィープレートの写真である。

【図6】本開示の実施形態による活性化合物ウスニン酸の略ゼロ次放出を示すUV吸光度データのグラフである。
10

【図7】本開示の実施形態による活性化合物テルビナфин塩酸(terbinafine hydrochloride)の略ゼロ次放出を示すUV吸光度データのグラフである。

【図8】本開示の実施形態による活性化合物ダントロレン(dantrolene)の略ゼロ次放出を示す可視光吸光度データのグラフである。

【図9】本開示の実施形態によるコートされたヤーンを示す写真である。

【図10】本開示の別の実施形態によるコートされたヤーンを示す写真である。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本開示は、ヤーン、ヤーン前駆体、糸、繊維、及び/又は基材に一体化された生物学的活性化合物、組成物、又は成分(本明細書において「活性物質」とも称する)を担持したヤーン、ヤーン前駆体、糸、繊維、及びその他の基材を提供する。これらの送達システムは、たとえばヒトの皮膚を含む哺乳動物の組織の上又は中に活性化合物を放出させるために用いられる。

【0011】

本明細書において、「ヤーン」及び「ヤーン前駆体」という用語は、完成したヤーンに限らず、たとえばコーン若しくはスプール上であろうと、又はテキスタイル若しくはファブリック内であろうと、未染色木綿又は押し出しフィラメントから、完成した(及びある実施形態に記載されるように官能化された)ヤーン(たとえば活性化合物を担持したヤーン)に至るまでの、出発又は中間の繊維系材料を含む。「ヤーン」という用語は、個別の糸及び紡糸した及び/又は撚った糸を説明するためにも用いられる。いくつかの実施形態においては、ヤーンはバルキーやーンでも加工ヤーンでもよい。バルキーやーン及び/又は加工ヤーンは、機械的、化学的又は物理的に(たとえば張力の調整)処理され、機械的、化学的又は物理的処理の前のヤーンに比べて体積が大きく、又は増大したように見えるヤーンを意味することもある。たとえば、バルキーやーン及び/又は加工ヤーンは、直線状又は伸長された構造よりむしろ、捲縮、コイル、又はらせん構造を有してよい。バルキーやーン及び/又は加工ヤーンは、たとえば部分延伸ヤーン(POY)又はその他の非加工及び/又は非バルキーのヤーンに比べて優れた特性を示す。

【0012】

本明細書に開示する活性化合物を担持したヤーンにおけるバルク又はテクスチャーの維持には、心地よさ、従来のテキスタイルの製造との適合性、及びヤーンの閉塞されていないセグメントにおける大きな表面積等のいくつかの利点がある。テクスチャーを維持することの1つの要素は、適用に際して迅速に指触乾燥するようにコーティング及びマトリックスポリマーを選択することである。いくつかの実施形態においては、これは無溶媒の(たとえば水を含まない)マトリックスポリマー及びコーティングを適用することによって達成することができる。それは、水性分散液(しばしば「ラテックス」コーティング又は塗料と称される)を加工前駆体又はバルク前駆体に適用して最終の加工ヤーン又はバルキーやーンを得ることは、強い条件を用いて極めて短い時間(たとえば1秒又はそれ未満)で水を排出しない限り容易ではないからである。

【0013】

本開示の実施形態により、治療有効量の活性化合物(たとえば有機活性化合物)を哺乳動

10

20

30

40

50

物の皮膚に放出するヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、ファブリック及びその他のテキスタイル、並びにその他の基材が提供される。そのような活性化合物は、その皮膚及び/又は化粧上の利点、たとえば皮膚の健康及び美容について選択できる。活性化合物は皮膚に浸透し、又は血流を含めた皮下組織に送達されると考えられる。ある実施形態においては、活性化合物は活性物質の濃度、ヤーンと皮膚(又は基材と皮膚)の接触時間、活性物質の物理化学的特性、及び/又は皮膚の構造及び状態によって決まる深さにまで、皮膚に又は皮膚を通して浸透し得る。

【 0 0 1 4 】

本開示の実施形態により、治療有効量の活性化合物(たとえば有機活性化合物)を体外から哺乳動物の血流中に放出するヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及びその他の基材も提供される。たとえば、この中には経皮送達が含まれ、ここでヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又は基材と哺乳動物の皮膚との接触により、1つ以上の活性化合物が皮膚を通って血流中に移送される。テキスタイル、ファブリック、衣類又はアパレルと接触する哺乳動物の皮膚に又は皮膚を通して治療有効量の活性化合物を送達又は放出するヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及び/又はその他の基材を含むテキスタイル、ファブリック、衣類又はアパレルも提供される。

【 0 0 1 5 】

本開示の実施形態により、活性物質を殆ど又は全く失うことなく、洗濯及びその他のストレス(たとえば物理的、化学的、熱、天候)に耐えることができるファブリック、ヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及びその他の基材も提供される。したがって、活性物質を持った低温洗濯可能及び高温洗濯可能なヤーン及びヤーン前駆体が提供される。たとえば、通常の洗濯機における高温洗濯サイクルにおいて、これらのファブリック又はヤーンの洗濯直前に材料中に存在していた活性物質の損失は約25%未満、約12%未満、約7%未満、約3%未満、又は約1%未満である。

【 0 0 1 6 】

本開示の実施形態には、活性物質を持った種々のヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及びその他の基材をブレンドすることによる可撓性(flexibility)、及び特にファブリック完成品に比べて低い海外の工場及び市場への輸送コスト(医薬持続ヤーンはファブリックヤーン全体の中では僅かな割合に過ぎないので)を付与し得る個別のヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及びその他の基材が含まれ得る。さらに、家庭用の縫製用ミシンでファブリックに適用することができる医薬を持った糸を消費者に提供する能力、及び未加工の纖維から完成したテキスタイルに至る価値付加連鎖の中の初期(さらなる上流)の製品を製造する機会も提供される。

【 0 0 1 7 】

さらに、本開示の種々の実施形態は、活性物質の保護マトリックスとして架橋された疎水性ポリマー(たとえばシリコーン、ゴム及びフルオロエラストマー等のエラストマー)を含み、又は利用することができる。洗濯中の過剰の損失に対して、並びに加水分解、(ポリマーによって異なる)酸化、酸/塩基触媒反応等の広範囲の化学的劣化反応に対して活性物質を保護することができるヤーン、テキスタイル、及びファブリックを調製するための本開示の種々の実施形態によって、ポリマー、オリゴマー、又はモノマー・マトリックス(室温加硫剤(RTV)、市販のコーティング又は接着剤、化学反応性直鎖状ポリマー等)中の活性粒子の分散液又は懸濁液に適用される架橋('硬化'、'加硫'、及び'熱硬化'とも称される)を利用することができる。ポリマー・マトリックスは、市販のエラストマー接着剤、糊、コーティング、コーティング、シーラント、キャスティング材料、及び架橋システムを含む種々のポリマー系又はオリゴマー系システムから形成することができる。ポリマー(たとえばエラストマー)は1つ以上のモノマーから形成することもできる。

【 0 0 1 8 】

特定の実施形態においては、ポリマー(たとえばエラストマー)は、1つ以上の活性物質をヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又はその他の基材の中又は上に持たせ、及び/又は1つ以上の活性物質をヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又はその他の基材の中又は上

10

20

30

40

50

に固定化するためのビヒクルとして用いることができる。たとえば、特定の実施形態においては、1つ以上の活性物質をポリマー(たとえばエラストマー)と組み合わせて混合物又は溶液を形成し、これをヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又は基材にインビビションする。いくつかの実施形態においては、分散した又は懸濁した活性粒子の存在下に最終的な架橋(又はある場合には重合を含む全ての架橋)が起こり、それにより既に架橋したポリマー(たとえばエラストマー)の中に固体の活性粒子を「押し込む」ことに伴うポリマーへの局所的なストレス及び歪みが最小化され、又は除去された構造が得られる。少なくとも活性物質の担持量が多い場合のそのような歪みは、透過性の増大及び活性物質保護効果の喪失をもたらすことがある。固体活性粒子(たとえば結晶)が、既に架橋したポリマー(たとえばエラストマー)コアの中に進入すること又はその中で形成されることによって構造が変形し、カプセル化の目的が活性物質を到達できないようにすることであった場合に到達可能になる。しかし他の実施形態においては、活性物質を導入する前に架橋の全て又は一部が起こってもよい。

【0019】

ある実施形態においては、固体活性粒子又は粉末(たとえば結晶活性粒子)が用いられる。固体活性粒子(たとえば結晶活性粒子)は、一つには溶解性律速の放出速度を改善するために用いられる。使用できる活性化合物の例示的な形態には、これだけに限らないが、結晶又は多結晶固体粒子、半結晶固体粒子、非晶性固体粒子、植物由来の1つ以上の活性化合物の結晶又は非晶性固体ドメインを含む植物抽出物、及びこれらの混合物又は組み合わせが含まれる。さらなる実施形態においては、活性化合物には植物精油の成分又は分画が含まれ、その多くは室温で結晶であり、使用に適している。「植物精油」という用語は米国特許出願公開第2014/0271863号に記載されたものである。該特許は参照により全体として本明細書に組み込まれ、これらの油の望ましい又は治療用の効果に関する有機化合物のいくつかのリストを提供している。

【0020】

活性物質の粒子又は粉末を製造するために種々の方法を用いることができる。たとえば、活性化合物の小結晶を製造する方法は、大きな出発原料を粉碎して小さな寸法にする(「トップダウン」法)か、顕微鏡的な結晶を最初から加工する(「ボトムアップ」法)かによって分類することができる。粉碎法には高剪断均質化、高圧均質化(ミクロ流動化としても知られている)、超音波処理、湿潤粉碎、ボールミリング等が含まれる。「ボトムアップ」法は一般に、均質化及び超音波処理等の寸法を小さくする方法で沈殿又は結晶化することによっている。活性化合物は、得られる結晶の寸法を制限することができるエマルジョン液滴、リポソーム、微粒子等のミクロ構造内で結晶化することもできる。

【0021】

活性粒子(たとえば活性結晶)は、種々の種類の架橋した疎水性ポリマーマトリックス中に分散又は固定化することができる。たとえば、いくつかの実施形態においては、ポリマーマトリックスはその中に活性分子が分散したエラストマーを含む。例示的なエラストマーには、これだけに限らないが、シリコーン、ゴム、ハロゲン化ゴム、ポリエーテルプロックアミド、エチレン酢酸ビニル、エラストオレフィン、ポリウレタンエラストマー、炭化水素をはじくことでもできるフルオロポリマーエラストマー(フルオロエラストマー)、熱可塑性エラストマー(TPE)、並びにそれらの混合物及び組み合わせが含まれる。ポリマーマトリックスは他のポリマーとブレンドされ、又は混合されたエラストマーを含んでよい。そのような実施形態においては、エラストマードメインは、エラストマードメイン内に分散した活性粒子が一端から他端へと移動又は拡散できるように、エラストマードメインの一端から他端まで連続であってよい。たとえば、例示的なポリマーマトリックスはエラストマードメインと結晶ドメインの両方を含み、エラストマードメインが互いに連続的に連通していてよい。

【0022】

本明細書に開示する実施形態のいくつかには、活性物質の粒子(たとえば結晶)をその場に閉じ込め、保留し、又は一時的に保持して、特に洗濯中に遭遇するようなストレス条件

10

20

30

40

50

に曝された際に劣化及び早過ぎる損失から粒子を保護するための架橋が含まれる。

【0023】

ある実施形態においては、分散した又は懸濁した活性物質の存在下に架橋されたポリマー(たとえばエラストマー)は、ヤーン又は基材の長軸又は長さに沿ってコートされる。特定の実施形態においては、分散した又は懸濁した活性物質の存在下に架橋されたポリマー(たとえばエラストマー)は、ヤーン又は基材の長軸又は長さに沿って間欠的又は部分的にコートされる。以下により詳細に述べるように、本明細書に述べる数式によって、ヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及び基材の構造が規定され、それによりゼロ次又は略ゼロ次の放出速度による長い継続期間の放出が得られる。たとえば、これらの式によって決定されるこれらの数学的条件の1つによって、ヤーン又は基材のコートされた(より厳密には「閉塞された」)セグメントの長さが制限され、これはあまり長すぎるべきではない。さもなければ、活性粒子が閉塞されていない領域に拡散するために必要な時間が長すぎて所望の放出プロファイルが達成できない。10

【0024】

本開示により、存在する市販のテキスタイルの実用及び材料に組み込むこと又はそれとともに使用することが容易な、薬剤溶出ヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、及び基材が提供される。ゼロ次又は略ゼロ次の放出速度、活性物質(たとえば薬剤)の高い担持量、活性物質の安定化、並びに種々の活性物質との親和性等の高度に望ましい薬剤送達特性も達成される。以下に詳細に説明するように、本明細書に開示する実施形態は、皮膚科活性物質の局所送達によって皮膚の健康を改善するために用いられるが、皮膚透過性活性物質の経皮送達及びその他の多くの用途が可能である。20

【0025】

いくつかの実施形態においては、押し出し纖維を含むヤーンが用いられる。たとえば、合成ヤーン(たとえばナイロン、ポリエステル等)には押し出し纖維が含まれる。以下にさらに詳細に述べるように、活性化合物及び/又はポリマーマトリックスは、押し出し纖維の形成の間に、ヤーン前駆体(たとえばナイロン又はポリエステルポリマー)と混合し、押し出すこともできる。さらに、いくつかの実施形態によって、活性物質が実質的に不活性な及び/又は保護された状態(たとえば結晶状態)であり、室温で処理することができる材料を用いることによって劣化から保護されている活性物質担持ヤーン及び基材が提供される。たとえば、室温加硫(RTV)ポリマー及びエラストマーを、ポリマーマトリックス用の材料として用いることができる。そのような実施形態においては、少なくとも部分的に、1)水に殆ど又は全く膨潤しないポリマーマトリックス(たとえばエラストマーマトリックス)中に活性物質(たとえば結晶活性物質)を固定化すること、2)コーティング、及び3)ヤーン又は基材の洗濯中など、無駄な放出がある条件で費やされる時間を比較的短くすることによって、活性物質の無駄な放出を制限することができる。30

【0026】

特定の実施形態においては、本明細書に開示する送達システムは、ポリマー(たとえばエラストマー)マトリックス中に分散し又は懸濁した活性化合物を含むヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又は基材を含み、活性化合物及びポリマーマトリックスを含むヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又は基材は活性化合物を透過せず又は実質的に透過しないコーティング材料によって部分的に又は実質的にコートされ又は閉塞されており、したがって送達システムは適用に際して溶解性律速の活性物質の放出を提供する。特定の実施形態においては、活性物質担持ポリマー(たとえばエラストマー)マトリックスからの活性物質の放出を制限するコートされた又は閉塞されたエリア、セグメント、又は領域の割合は約80%～約99.999%、約90%～約99.995%、約95%～約99.99%、約95%～約99%であってよい。実質的にコートされたヤーン又は基材のこの特定の実施形態によって、比較的小さなエリアを通しての活性物質の放出が得られ、それにより長期にわたって延長された活性物質の放出が得られる。「バースト」放出が望ましいか許容できる、又は放出速度の一定性を犠牲にしても活性物質の迅速な放出が望ましいいくつかの実施形態においては、コートされた/閉塞された部分の割合が80%未満であることが求められる。4050

【0027】

本開示の薬剤送達システム100の実施形態を図1に示す。理解されるように、本開示及び図面の多くはヤーンを意味し又は描いているが、その他の基材(たとえばヤーン前駆体、糸、繊維等)も同様に用いることができる。薬剤送達システム100にはヤーン、ヤーン前駆体、糸、繊維、又は基材が含まれ、これらは薬剤送達システム100のコア110とも称することができる。コア110にポリマー(たとえばエラストマー)を組み込み又は担持させてポリマー(たとえばエラストマー)マトリックス115を形成することができ、これを内部マトリックス、内部ポリマーマトリックス、又は薬剤マトリックスと称することができる。コア110は、コア110のポリマー(たとえばエラストマー)マトリックス115の中に分散され及び/又は固定化された活性化合物又は粒子140をも含んでよい。ある実施形態においては、ポリマー(たとえばエラストマー)及び/又は活性物質140は、薬剤送達システム100のコア110の中にインビビションされてよい。コア110のセグメントはコートされ、部分的にコートされ、又はコートされない。特定の実施形態においては、薬剤送達システム100のコア110は、コア110の長軸又は長さに沿って部分的に、選択的に、又は間欠的にコートされてよい。たとえば図1に示すように、コア110は、内部ポリマーマトリックス115の中の活性物質140を透過せず又は実質的に透過しないコーティング120で間欠的にコートされてよい。コア110のコートされた又は閉塞されたセグメント125は薬剤送達システム100に担持された活性物質140を透過せず又は実質的に透過しないので、これらは本明細書において「閉塞された」セグメントとも称される。コア110は同様に、露出した、コートされていない、閉塞されていない、又は「開いた」セグメント130を含んでよく、これらは活性物質140を透過する。

【0028】

図1にまた示すように、コートされた又は閉塞されたセグメントは長さ2Lを有し、コートされていない又は閉塞されていないセグメントは長さSを有する。コアの直径はdで表している。1つの実施形態においては、閉塞されたセグメント125は、 $2L/d$ の比が約5より大きく、約10より大きく、又は約25より大きくなるように構成されてよい。同様に、隣り合う閉塞された及び閉塞されていないセグメント(それぞれ125、130)の比 $2L/S$ は約1より大きく、約4(閉塞80%、オープン20%に対応)より大きく、又は約9(閉塞90%、オープン10%に対応)より大きくてよい。隣り合う閉塞された及び閉塞されていないセグメントは、ヤーン又はコア110の長軸に沿って互いに隣り合うセグメントと称し得る。ある実施形態においては、薬剤送達システム100は、閉塞及び非閉塞セグメント(それぞれ125、130)の長さ2L及びSがヤーン又はコア110の長さ又は長軸に沿って実質的に一定又は均一であるように構成される。他の実施形態においては、閉塞及び非閉塞セグメント(それぞれ125、130)の長さ2L及びSは、ヤーン又はコア110の長さ又は長軸に沿って変化してもよい。

【0029】

図2を参照して、薬剤送達システム200のある実施形態においては、2種以上の閉塞セグメント225、255が提供される。たとえば、コア210は、それぞれが活性物質240を透過せず、実質的に透過せず、又は半透過性である第1のコーティング220及び第2のコーティング250でコートされてよい。種々の機能的及び物理的特性を有する追加のコーティングを利用してよい(たとえば第3のコーティング、第4のコーティング)。コーティング220及び250は、任意の好適な配置で構成してよい。たとえば、これらは互いに隣接していてもよく、非閉塞セグメント230によって隔てられていてもよく、その組み合わせでもよい。ある実施形態においては、コーティング220及び250は、ヤーン又はコア210の長さに沿って軸方向に動き、2つ以上のポリマーコーティング(たとえばポリマーA及びポリマーB)の間にセグメントが交互に現れるように配置してもよい。配置の一部としてコートされていないセグメント230が含まれてもよい。以下により詳細に述べるように、コートされたセグメントのパターン及び大きさは薬剤送達システム200からの活性物質240の放出速度を時間とともに制御できるように選択することができる。

【0030】

特定の実施形態においては、コーティング220及び250は、異なった特性を有する異なつ

10

20

30

40

50

た材料を含んでよい。たとえば、コーティング220及び250は、活性物質240の放出速度に影響する異なった特性を有するポリマーを含んでよい。たとえば1つの実施形態においては、ポリマーBはポリマーAよりも水又はその他の水性環境に溶けやすいので、ポリマーBセグメントを崩壊又は分解して活性物質含有コア210を露出する水への曝露(たとえば1回以上の洗濯若しくは洗浄、又は発汗)によって速い放出が「引き起こされ」又は開始されるまで、活性物質240の放出速度は比較的遅いことがある。そのような分解性材料は当技術において公知で、たとえば水溶性ポリマー、ポリ乳酸、ポリ-L-ラクチド、ポリグリコール酸及びそれらのコポリマー、並びにその他のポリエステル、ポリカプロラクトン、コラーゲン若しくはゼラチン若しくはその他のペプチド等に基づくバイオポリマー、ある種の天然ガム、ある種の多糖類、キトサン及び誘導体、並びにそれらの誘導体及び混合物が挙げられる。その他の浸食性又は生体分解性のポリマーも用いることができる。10

【0031】

他の実施形態においては、それぞれ異なった種類の活性化合物240を透過しない2つの異なるポリマーを用いて、異なる活性化合物240のそれぞれの放出速度を制御する方式で配置してもよい。さらに追加的な実施形態においては、3つ以上のコーティング(たとえばポリマーA、B及びC)を用いて、種々の構成で(たとえば交互に)、及びコートされていないセグメントを有し又は有さずに配置してもよい。

【0032】

図3を参照して、ヤーン又はコア310の閉塞セグメント325(即ちコーティング320で覆われた)及びオープンセグメント330の両方を覆う外部シース360を有する薬剤送達システム300を示す。外部シース360はヤーン又は基材310の全長、又はその1つ以上の選択された部分を覆う。いくつかの実施形態においては、外部シース360は時間とともに又は「引き金」若しくは特定の事象への曝露(たとえば水溶性シースを水又は汗に曝露すること)によって破壊され又は分解される材料を含み、それにより上述のようにコートされた及び/又はコートされていないセグメント(それぞれ325、330)を含む下のヤーン又は基材が残る。そのような実施形態のいくつかにおいては、外部シース360は活性物質340を透過しないか実質的に透過せず、それにより「引き金」事象までは活性物質340の放出が阻害され、その時点で放出速度は外部シース360の下に存在するコートされた及びコートされていないセグメント(それぞれ325、330)の配置によって制御することができる。外部シース360の存在により、薬剤送達システム360からの活性物質340の制御放出又は遅延放出の可能性など、活性物質340の時間による所望の放出の追加的な調節が可能になる。2030

【0033】

薬剤送達システムのポリマー又は内部マトリックスを調製するために種々の材料を用いることができる。たとえば、内部マトリックスは比較的毒性が低く、アレルギー源の可能性が低く、及び/又は皮膚刺激性が低いポリマー又はエラストマーを含んでよい。これにより、薬剤送達システムと組織との接触において期待され又は望まれる時間内に、効果的かつ適度に安全な用量を送達する速度で活性物質を放出することができる。いくつかの実施形態においては、薬剤送達システムのポリマー又は内部マトリックス中のポリマー又はエラストマーは以下のポリシロキサン(シリコーン)、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリイソブチレン、エラスチン、天然ゴム(ポリイソブレン)、クロロブレン、ネオブレン、ブチルゴム、スチレンブタジエンゴム(SBR)、ニトリルゴム、エピクロロヒドリンゴム、フルオロエラストマー、ポリエーテルプロックアミド、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、ナイロン、ポリエステル、ポリ(スチレン-b-イソブチレン-b-スチレン)等のコポリマー等から選択してよい。ポリシロキサンの場合に韌性を改善するためは部分的フェニル置換が有用であろう。特定の実施形態においては、スチレン系プロックコポリマー(Sofprene及びLaprene等のTPE-s)、ポリオレフィンブレンド(TPE-o)、エラストマーアロイ(TPE-v又はTPV、Forprene等)、熱可塑性ポリウレタン(TPU)、熱可塑性コポリエステル、及び熱可塑性ポリアミド等の熱可塑性エラストマーを用いることができる。例示的な熱可塑性エラストマーとしては、Arnitel(DSM製)、Solprene(Dynasol)、Engage(Dow Chemical)、Hytrel(Du Pont)、Dryflex及びMediprene(ELASTO)、Kraton(Kraton Polymers)、並びにPibiflexが挙げられ4050

る。さらに、速い放出速度が望ましい状況においては、要すればマトリックスポリマーを膨潤させるために非揮発性かつ非毒性の溶媒(又はより一般的には液体)が用いられる。たとえばトコフェロールを用いることができる。

【0034】

いくつかの実施形態においては、本開示の実施形態においてマトリックス中活性物質の分散を閉塞する「コーティング」又は「シース」材料は、活性物質の透過性が低いか非透過性である。表面相互作用を考慮して、当業者に周知の多くの市販のコーティングを用いることができる。コーティングは無機若しくは有機、又はたとえばバインダーとしての有機ポリマーとともに結合した無機粒子又はラミネートの組み合わせであってよい。コーティングは本明細書に提供する実施例において用いるように酸化亜鉛の組成物(たとえば酸化亜鉛93%)等の無機コーティングであってよい。コーティングは有機ポリマーから選択してもよい。10

【0035】

低い透過性は高結晶性のポリマーに伴うことがあるが、ポリマーが周囲温度付近でガラス状態にある場合には高い結晶性は必ずしも要求されない。いくつかの実施形態においては、それにも拘わらず高い強靭性と1つ以上の活性物質に対する低い透過性を有する低結晶性ポリマーをコーティングとして用いることができる。

【0036】

本明細書に開示する送達システムを作製し又は製造するある実施形態においては、コーティング又はシースは揮発性溶媒中のコーティング又はシースの溶液を噴霧することによって適用できる。コーティング材料は市販品を購入してもよく、又は所望のポリマーを適当な溶媒に溶解することによって調製してもよい。たとえばいくつかの実施形態においては、有機溶媒に溶解したポリ塩化ビニル(PVC)等のビニルポリマーが(以下の実施例でさらに述べるように)コーティング材料として用いられる。20

【0037】

他の実施形態においては、コーティング材料は高結晶性熱可塑性ポリマーを含み、熱可塑によって加工される。本開示のある実施形態においては、コーティングポリマーの融解温度は、活性物質の熱分解を制限するために十分に低い温度で加工できるよう十分に低い。コーティング材料として用いられる例示的なポリマーとしては、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、PTFE(非多孔質)、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)、PMMA、シェラック、ポリカーボネート(たとえばLexan)、ポリブチレンテレフタレート、エポキシ、ポリエチレンテレフタレート(PET)、高密度ポリエチレン、ナイロン、ポリイミド、セルロイド、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)、フェノール-ホルムアルデヒド樹脂、及びポリスチレンが挙げられる。30

【0038】

低表面エネルギーのコーティングが高エネルギーの内部マトリックスの上に徐々に広がって所望の非閉塞表面(たとえばヤーン、基材又はコアの末端)を閉塞する可能性があるが、これは防止できる。たとえば、そのようなクリープ現象を防ぐ1つの方法は、正しい順序の表面エネルギーを有する2つのポリマーを選択することである(たとえばポリシロキサンなど、多くのエラストマーは低表面エネルギーである)。別の方法は高結晶性を示し、シース又はコーティングポリマーに選択することができる高モジュラスのポリマーを利用し、溶融状態において費やされる時間までに移行する傾向を制限するように加工条件を調整することである。40

【0039】

架橋したポリマー又はエラストマーと基材との間に(たとえばインビビション(imbibition)によって)強い結合を確立することが望ましい。基材は原則として金属、セラミック、ポリマー(ガラス状、半結晶性、又はエラストマー)、又はコンポジット(composite)であってよい。いくつかの実施形態においては、基材はヤーン、ヤーン前駆体、糸、繊維、又はテキスタイルである。ある実施形態においては、ヤーンはナイロン、ポリエステル又はアクリル材料を含む。金属基材の例としては、関節炎に対する医薬の投与のための指輪等50

の指に着ける宝飾品がある。そのような場合のポリマー又はエラストマーマトリックスは、その小片の審美性を保つために透明で薄くてよい。基材は身体の一部と適合してもよく、整形外科用キャスト及びスプリント材料、並びに創傷被覆材、及び靴下、帽子、顔用/スキー用マスク、スカーフ、ティアラ、ショーカー、スカルキャップ、下着、スキンガード、リストバンド、アームバンド、膝パッド、ブラ、ナイロンストッキング、運動用サポーター、ローブ、ネックバンド、ヘッドバンド、イヤーマフ、手袋、おむつ、湿布、仮面、パラフィングローブ、関節ブレース、枕カバー、毛布、シーツ、及び家具カバー等の通常の身体に合うファブリックを用いることができる。本開示における基材は織布及び不織布の両方のファブリック、並びにポリウレタンフォーム等のフォームであってもよい。例示的な基材としては靴下、枕カバー、手袋、及び創傷被覆材の形態のファブリック及びフォームが挙げられる。竹のファブリックも用いることができる。

10

【0040】

ある実施形態においては、ヤーン又は基材には大きな弾性又は伸びが要求される。したがって、ヤーンが追加的に伸びるようヤーンはエアカバードヤーン(たとえばスパンデックス)と撚った又は捻じったものでよい。さらに、ヤーンはエアカバー/空気絡合(即ちヤーンに空気を吹き込み、ヤーンの内部にスパンデックスコアを添加する)してよい。これらの場合方法はタイツ又はレギンス(又は靴下の上部の弾性部分も)のように大きな伸びが必要な衣類において特に有用である。

【0041】

本開示の実施形態によって、長期にわたる放出プロファイルの継続期間の大部分にわたって一定の又はほぼ一定の速度で放出するヤーン、ヤーン前駆体、及び基材が提供される。放出が一定であるのは放出メカニズム(以下により詳細に述べる)が実質的に溶解性律速の性質であるためであり、放出の有効期間が長いのは内部の活性物質担持ポリマーから起こる放出が非閉塞エリアによって制限されるためである。活性物質を担持した内部ポリマーからの活性物質の放出を制限する閉塞エリアの割合は約80%～約99.999%、約90%～約99.995%、約95%～約99.99%、又は約95%～約99%であってよい。非閉塞(「オープン」)領域の観点で表現すると、活性物質担持内部ポリマーから放出される活性物質がコーティングによる干渉を受けずに透過する非閉塞エリアの割合は約0.001%～約20%、約0.005%～約10%、約0.01%～約5%、又は約1%～約5%であってよい。一般に、正確な放出速度を必要とするより難しい用途においては、オープン分画が少ないことが必要である。

20

【0042】

上述のように、本開示の実施形態は送達システムからの活性化合物の一定の又はほぼ一定の放出速度を達成するように構成することができる。治療指数が比較的低く、長期にわたって全身レベルをできるだけ一定に保つべきである活性物質について、又は拡散律速の $t^{1/2}$ プロファイルが初期の放出速度が速い間に活性物質の多くを浪費する場合に、このことは特に重要である。

30

【0043】

本開示のある実施形態は、活性物質と直接接触するポリマーマトリックスの放出特性に実質的に又は完全に依存している。上述のように、本明細書に記載した実施形態はポリマーマトリックス中に分散した固体活性物質(たとえば結晶活性物質、活性粉末等)を含んでよく、マトリックスからの活性物質の放出はポリマーマトリックスの適切な形状及びコーティングによって実質的に制限され、長期間にわたってほぼ一定の活性物質放出速度が達成されるように構成されている。

40

【0044】

図1を参照して、ヤーン又は基材中の活性物質の拡散速度をDとすると、Kはポリマーマトリックス中の活性物質の溶解度定数であり、Rはヤーンの成分纖維の有効半径であり、Aは長さSのオープンセクションの表面積の半分であるので、 $A = \pi R S$ 、基礎的繰り返し単位の体積は $R^2(L+S/2)$ であり、 $S << 2L$ であるのでこれはほぼ $R^2 L$ である。 C_0 はポリマーマトリックス中の活性物質の初期濃度(溶解及び非溶解を含む)であり、 C_S はポリマーマトリックス中の活性物質の飽和濃度である。

50

【0045】

ヤーンのオープンセグメントが、インビビション(及びコーティング)後も(下記のように)バルキーである(又はバルキーのままである)ならば、数学的にこれは置換纖維の半径の指標であるRの値が小さく、これらの同じ置換纖維の(平均)数の指標であるNの値が大きいことと等価である。

【0046】

変数Nはヤーンの断面における半径Rの構成纖維の数を表し、当業者には明らかなように、ヤーンの構造に応じてこれはマルチフィラメントヤーンのフィラメント数、撚りにおけるプライの数、バルキーヤーンの独立ストランドの(平均)数、その他であってよい。N及び基本単位半径Rの値は、半径RのN個の円盤としてのヤーンの断面の近似が意味のあるものであるように一貫して定義することができる。いくつかの例においては、非コートの「オープン」領域における断面構造はコートされた(閉塞)領域におけるものとは全く異なることがある。本開示において添え字「1」はオープン領域に対応し、「2」は閉塞領域に対応する。

10

【0047】

この命名法により、S<<Lである実施形態に関して、ヤーンの単位長さあたり(ここではcmあたり)の活性物質の放出速度(流束)について、一定の数値及び無次元係数で以下の近似式が適用できる。

$$Q=C_s(DK)^{1/2}R_1SN_1/L$$

【0048】

20

この式は溶解性律速の場合の定常状態における放出速度を表し、そのための正確な条件は本明細書で説明する。放出速度式はヤーンの「オープン」エリア全体が皮膚又は粘膜組織等の受容面に隣接する場合に最も容易に説明される。所与のヤーンの一部のみが皮膚に接し又は接触しているので、この式は最大放出速度を表しており、皮膚又は別の受容媒体に接し又は接觸しているオープンエリアの分率を掛ける必要がある。

【0049】

体積加重平均濃度がC₀(これは溶解及び非溶解の活性物質を含む)であるので、再びS<<Lと仮定して、放出プロファイル全体にわたって放出された活性物質の全量Mを近似的に

$$M=C_0R_2^2N_2$$

と表す。

30

したがって放出の継続時間Tは

$$T=M/Q=(L/S) \cdot (N_2/N_1) \cdot (R_2^2/R_1) \cdot (C_0/C_s)/(DK)^{1/2}$$

コート領域におけるフィブリル構造がオープン領域におけるものとほぼ同一である場合には、この式は簡略化されて

$$T=M/Q=(L/S) \cdot R \cdot (C_0/C_s)/(DK)^{1/2}$$

となる。

【0050】

多くの場合には、オープン領域及び閉塞領域が極めて異なったフィブリル構造を有していても、閉塞領域のフィブリルがコーティングによって「糊付け」されてNが(しばしば1まで)減少している場合でさえ、それにも拘わらずオープン及び閉塞領域で全断面積は同じである。これらの場合には、コート領域とオープン領域で全てのフィブリルにわたって全断面積が等しいと仮定して誘導される以下の式を用いることができる。

40

$$N_1 \cdot R_1^2 = N_2 \cdot R_2^2$$

またこの関係を用いて

$$T=(L/S) \cdot R_1 \cdot (C_0/C_s)/(DK)^{1/2}$$

と書くことができる。

【0051】

(オープン領域がコアマトリックスの異なった全断面積に設計されない限り)極めて幅広く適用されるこの式から、(コーティング後でさえもフィブリル化及びバルキー化されることがある)コート領域内の内部/フィブリル構造は、放出の継続時間に実質的に影響しな

50

いことが分かる。これは、長い($L \gg R_2$)コートされたセグメントにおける拡散がバルキーの場合($N_2 > 1$)もそうでない場合($N_2 = 1$)も1次元プロセスとして極めて良く近似されるという事実の結果である。

【0052】

これらの式から、放出の継続時間Tは2つ以上の構造次元によって決まることが分かる。特にこれは項($L/S) \cdot R_1$ によって決まる。

【0053】

速度論的制御の例として、インビビション後のバルキー化の程度は、インビビション及び硬化の間のヤーンの張力を調節することによって調節できる。最終ヤーンのオープン領域はコーティングに曝す必要がないので、正しく取り扱えばこのバルキー状態が維持される。この張力調節バルキー化は R_1 を、したがって項($L/S) \cdot R_1$ を大きく減少させる。これにより放出の継続時間Tは大きく影響される。一般に、ヤーン、特にフィブリルの2次元における厚みが薄いことは、表面積/体積の比が嵩張った又は薄膜の構成におけるものよりもさらに大きいことを意味する。所与の体積の活性物質担持マトリックスについては、オープン領域の表面積が大きいことは放出速度(Q)が比較的大きく、放出の継続時間(T)が短いことを意味する。継続時間を長くするために最も効率的な方法は一般に、オープン長さSを減少させて表面積を減少させることである。いくつかの場合においては、所望の放出特性を得るためにSを僅か数百 μm に低減させることが必要であろう。

10

【0054】

放出速度はLによらない一方、放出の継続時間はLによるので、継続時間は放出速度に影響することなく閉塞セグメントの長さを調節することによって制御することができる。これは定常状態においては活性物質の濃度がLに関わらず飽和値 C_s であるからである(Lが増加するとこの定常状態は長く続くことを認識)。要するに、本開示によれば、ほぼ一定の薬剤放出だけでなく、放出速度Qと放出の継続時間Tを独立に制御できる。実際上、内部マトリックスを形成するポリマーの選択は、コスト、柔軟性、加工能力、架橋の考慮、粘着/接着性等の、D及びK以外の多くの要因によって影響されるので、このことは本開示の重要な利点になり得る。したがって、ヤーン又は基材のアスペクト比等の容易に調節できるパラメーターなしに速度論的な要求(D及びK)を満たすために、ポリマーの選択において制限されることはない。

20

【0055】

本開示において閉塞セグメントの長さLによって表される拡散距離は、他の種類の構造における膜厚によって表されるものよりずっと長い。したがって同じ化学組成の場合、即ちD及びKの値が同じ場合に、従来の不織布パッチに比べて作用の継続時間はずっと長い。これは本明細書に記載した実施形態の固有の利点である。しかし、Sが増加するとこの効果が妨げられる。

30

【0056】

本開示において、 C_0 は溶解した及び溶解していない両方の活性物質を含む架橋ポリマー又はエラストマー中の活性物質の体積平均濃度であることを強調する。比 C_0/C_s は少なくとも約5、又は約10以上であってよい。最初の使用の時点においてマトリックス中に溶解している活性物質に対して結晶性材料が大量に存在することを考慮し、マトリックスは極めて「過飽和」になっていてよい(比 C_0/C_s が十分に大きくな場合には後者は誇大なバースト効果をもたらすことがある)。

40

【0057】

本開示の実施形態の実施において、特に最終のヤーンがオープンセグメントにおいてバルキー化されている実施形態においては、多くの場合文字通り数十ミクロンで測定される R_1 が極めて小さい値であることは、目標の継続時間Tに達するためにはSが小さい必要があるということを意味している。所望の長さSは100 μm と小さい。そのような場合には、コーティングを加えるための最良の加工方法は、環状のマスキング固体を物理的に留め付けること又は接着することである。ヤーンに接触しないスクリーンを単に適用するのみでは、コーティングの広がり(又はその変動)を必要な精度内で制御するためには十分でない。

50

【0058】

上述のように、本開示の実施形態は、延長された放出プロファイルの継続時間の主要な部分にわたって、皮膚接触エリアあたりほぼ一定の速度で放出するヤーン、ヤーン前駆体、及び基材を提供する。放出の一定性は放出メカニズムの溶解性律速の性質に起因し、これはまた以下の数学的条件との一致によるものである。ここでDは拡散速度、Kはコア中の活性物質の溶解度定数、u=1cmは長さの標準単位である。

1. 比 $D/(K \cdot u)$ は約10より大きく、約30より大きく、又は約100より大きい。
2. 比 $KLR_1/(SD) = (LR_1/S) \cdot (K/D)$ は約0.1未満、約0.025未満、又は約0.01未満である。
3. 比 $2L/S$ は約4～約30,000、約9～約10,000、又は約99～約3,000である。

【0059】

上記の3つの条件を参照して示されるように、本開示において次元は極めて驚くべき方法で扱うことができる。以前のパラグラフで議論した「閉塞が支配的な」手法によって主として直線的な放出を提供するために間欠的な又はパターン化されたコーティングを用いる場合に、以下のように2-Dと1-Dの場合を比較する。活性物質のためのマトリックスが織物でなく、たとえばゲル、液体、若しくは不織ポリマーフィルムである材料のパッチにおいては、本明細書に開示した「殆ど閉塞された」手法において、活性物質の拡散は全く一般的に主として2次元（「2-D」）であり、即ち薄膜の平面内である。閉塞/非閉塞領域のパターンは2種に分類することができる。

2-Dパターン：2次元で繰り返され、International Tables of Crystallographyにおける230の空間群とともに列挙された1つの平面群に適合するパターン。

1-Dパターン：唯一の1次元「線群」が存在する。本文脈におけるそのような唯一のパターンは、それぞれの幅が固定された交互の閉塞及び非閉塞セグメントからなる。

【0060】

いくつかの実施形態においては、2-Dパターンは本質的に下位である。たとえば、2-Dパターンの場合は、たとえば六角形として最もよく見られる基礎的な「セル」に単純化でき、ここで特定の六角形は他のいずれのノードよりも特定のノードに近い全ての点からできている。本文脈においては、それぞれのノードは非閉塞（又は「オープン」）領域の中心を表している。単一の代表的な六角形を解析することによって、その結果は平面全体に容易に拡張できる。次元の問題で重要なことは、非閉塞エリアの割合fがオープン領域のノード中心から外向きに測定した半径の二乗で変化することである。

$$f = (3/\pi)(R_o/R_H)^2$$

ここで R_o はオープン領域の半径、 R_H は六角形を取り囲む円の半径である。機能的には R_H はその上で濃度勾配によって活性粒子の運動が、たとえば閉塞領域における結晶からオープン領域における放出まで駆動される、拡散長さの尺度である。主として放出プロファイルの上でゼロ次放出速度を維持する観点からは、比 R_o/R_H は約0.2未満、又は約0.1以下であつてよい。しかしエリアカバレッジの観点からは、エリア分率 $(R_o/R_H)^2$ は約0.01～約0.04よりずっと大きくてよく、これはそれぞれ R_o/R_H の値の約0.1及び約0.2に相当する。

【0061】

したがって、この近似解析によれば、（放出プロファイルにおいて高度の直線性を維持するために望ましいように）ノードへのそれぞれの拡散経路がたとえば90%閉塞している2-Dパターンを用いるとすれば、「オープン」/非閉塞分率は1%未満となる。このように低い値は、皮膚への送達のためには一般に許容し難い。エリアの僅か1%が活性であることが所望の（強力な）薬剤と一致するとしても、最終使用者は所望のカバーエリアにわたって「点状の」送達を経験することになる。ある場合にはこれは許容できるかも知れないが、一般には皮膚は敏感であるので、この程度の点状のカバーは許容できない。比較的大量の薬剤がいくつかの小さな接触点に集中すると、かなりの割合の人においてある種の変色が起こることが予想される。

【0062】

その代わりに、単純な「1-Dパターン」手法、即ち閉塞と非閉塞の交互のストライプ（又はストリップ、列、その他）を用いれば、比 $2L/S$ によってオープン領域の実際の分率と拡

10

20

30

40

50

散/勾配長さのオーブン分率の両方が得られる。2-Dの場合のように比を二乗する必要はない。したがって、「ストライプ状」のパターンによってコーティングパターンを調節し、放出のためのオーブンエリアの分率を犠牲にする必要なしに擬似ゼロ次速度プロファイルを得ることができる。さらに、ストライプはヤーンの主長軸に直角に、若しくはこれに対して任意の角度で、又は両方の組み合わせで配置してよい。

【0063】

送達システムを作製し又は製造する2つの一般的な手法を本明細書に開示する。間欠的コーティングを用いる実施形態を本明細書では「インビビション/コート法」(又はI/C)及び押し出し系方法と称する。これはある程度、木綿の加工で例示される天然纖維系の方法と、ポリエステルで例示される合成フィラメント法との分類を反映している。

10

【0064】

本明細書に記載するコア-シース構成は、染色、(共)押し出し等の当技術で公知の既存の方法を参照して最もよく説明されるプロセスによって製造することができる。所望の寸法分布(たとえば結晶寸法分布)(湿潤若しくは乾燥粉碎、制御沈殿、噴霧乾燥等によって得られる)固体又は粉末形態の活性物質は、必要であればポリマーを軟化させるために高温で、初めにマトリックスポリマー(たとえばエラストマー)に混合される。いくつかの実施形態においては、マトリックスポリマーはこの時点で非架橋であるか、ごく僅か架橋している。所望であれば、この混合の後の任意の段階でさらなる架橋を行なうことができ、また混合中に单一の操作で(たとえば温度の上昇によって)架橋が起こるよう設計してもよい。強力な混合、ニーディング、或いは(たとえば高温での)対流混合又は均質化等の標準的なプロセスも適用できる。粉末の衝撃流を伴うメルトブローによって、粉末/ポリマー混合と同時に纖維を作製してもよい。それにも拘わらず、既に存在するヤーンの中及び/又は上に活性粒子(たとえば結晶)を担持させるステップについて述べる。

20

【0065】

インビビションは、フィラメント、纖維、糸、ヤーン、又は織物の幾何学的構成を有し、マトリックスポリマー(RTV、接着剤等)又はその前駆体(たとえば硬化前の又は部分硬化したマトリックスポリマー)を取り込むことができる既存の基材を、たとえば基材重量の約5%～約1,000%、基材重量の約10%～約200%、基材重量の約20%～約100%の顕著な又は閾値のインビビション担持物に接触させる行為(act)である。基材はたとえばヤーン、ヤーン前駆体、糸、纖維、又は他のいくつかの伸長した基材であってよい。

30

【0066】

マルチフィラメントヤーン、及び特に植物若しくは動物由来のヤーン又はバルキーヤーンをポリマー(たとえばエラストマー)、RTV、又はその他の(疎水性)マトリックスポリマー前駆体液を含む容器に通過させると、これらはこの液を自然に吸収又はインビビションする。さらに、この液に分散している活性粒子(たとえば活性結晶)も、この基材ヤーンに全く一般的にインビビションされる。

【0067】

基材として、多くの天然纖維は両親媒性及び疎水性材料を取り込むことができるが当技術で公知のキューティクルを有している。たとえば木綿は、たとえばしばしば元の纖維の重量の2倍を超える極めて大きな担持量のシリコーンをインビビションすることができる。

40

【0068】

インビビション/コーティング(I/C)製造手法において、以下の明確な参考ポイントによって最もよく描写される一連の処理スキームがある。

- ・「ヤーンレベルのインビビション」:個別のヤーンがこの手法によってインビビションされる。
- ・「経糸インビビション」:織物プロセスにおいて、「経糸」を構成するヤーン又は纖維がインビビションされる。
- ・「緯糸インビビション」:織物プロセスにおいて、「緯糸」を構成するヤーン又は纖維がインビビションされる。

50

・「テキスタイルレベルのインビビション」:2次元テキスタイル又はファブリックがインビビションされる。

【0069】

個別のヤーンについて処理を行なうことのテキスタイルに比べた利点については上に述べた。

【0070】

テキスタイルレベルのインビビションの利点は当業者にはよく知られている。1つの単位操作で2次元のテキスタイル及びファブリックの全体がインビビションすることができる。テキスタイルレベルでインビビションステップを行なうための極めて強い理由がある。

10

【0071】

しかし本開示においては、引き続いてコーティングステップを行なわなければならず、テキスタイルレベルでインビビションステップを行なうのであれば、コーティングステップもそうでなければならない。いくつかの実施形態においては、コーティングはそれぞれのヤーンの長さに沿って間欠的に行なわれ、コーティングは特に長さが数mm又はそれ以下の「オープン」エリアを有する。特定の実施形態においては、飽和インビビション(インビビションするRTV又はその他のエラストマーの中にテキスタイルを浸す)の後に、厳密に制御された間欠的コーティングを得るプロセスが続く。織物は幾何学的に十分複雑であるので、テキスタイルレベルの通常の飽和コーティングでは、本実施形態の所望の間欠的コーティングを得て所望の範囲のオープン分率を満足させるほど十分な差が生じない。それにも拘わらず、織物の経糸又は緯糸のいずれかに間隔を置いて小さなマスク片(クラスプ、マスキングテープ、コーティングに混和性のない液体等)を導入し、コーティング液中で「調製された」織物を飽和浸漬コーティングすることによって間欠コーティングを達成することができ、その後でマスク片を除去してよい。

20

【0072】

本開示のいくつかの実施形態は、最初に木綿又はマルチフィラメントポリエステル等のバルキーヤーンを、約10,000センチポイズ未満、又は約1,000センチポイズ未満の粘度を有する100%シリコーンに近いRTVシリコーン等のマトリックスポリマー/エラストマー中に活性物質を分散させて作製したペーストを通して延伸することによって製造される。

30

【0073】

特定の実施形態においては、ポリエステル又はナイロンヤーン等のバルキーヤーン又は加工ヤーンのインビビションは、比較的速い速度(たとえば約10m/秒のオーダー)で実施してよく、それによりポリマー・マトリックスの所望の担持が達成できる。たとえばいくつかの実施形態においては、バルキーヤーン又は加工ヤーンは長さ1cmのNovagard 200-260を通して約10m/秒で延伸され、それによりヤーンのデニール又は重量を約75%増大させることができる。そのような実施形態においては、ヤーンはNovagard中に約1ミリ秒の間、滞留し、それでもインビビションされるRTVから75重量%をさらに取り込むことになる。

【0074】

ペーストをインビビションした後、ヤーンは湿気、高温、又は照射に曝すことによって架橋、又は「硬化」させることができる。硬化の後、間欠的なコーティングを行なうことができ、それにより極めて低い非コート分率(<1%)、及びヤーン方向長さ(S)が1mm未満のオープンエリアが得られる。本開示において提供されるマトリックスポリマーを硬化させる方法は、Novagard(登録商標)RTVシリコーンによって例示される。Novagard 200-260は空気中の湿気と接触して、オキシム反応によって硬化する。このRTVと接触する空気の湿度を増加させることによって架橋時間を短くすることができる。多くの反応の場合のように、反応時間は温度を上げることによっても短縮されるが、当業者には公知のように、硬化中の温度は一般に高い値にまで、賦形剤、とりわけ活性物質の温度安定性に相当の注意を払いながら上げられることが、この議論においては既に仮定されている。

40

【0075】

Novagardのいくつかを含むその他の市販のポリマー又はモノマー製剤は、照射、最も都

50

合よくは紫外光によって硬化する。Novagardのいくつかは十分に強力なUV光の下では2秒という短い時間で硬化する。

【 0 0 7 6 】

硬化時間、又は指触乾燥時間は1時間未満、5分未満、又は20秒未満であってよい。一つには多くの場合にインビビションしたヤーンは硬化完了前には極めて接着性が高く、硬化の程度とともににより粘着するようになるので、これは本開示の実施形態を実行するにあたって特に有用である。本開示のある実施形態においては、インビビションしているが未硬化のヤーンは、インビビションした、硬化した、又はその他のいずれの状態でも他のヤーン等の他の固体材料とはできるだけ接触させるべきではない。未硬化とは、硬化の程度が低く、外表面の粘弾性、即ち「表皮」が十分に発達しておらず、まだ粘着性のある材料が硬化の初期における糊が接着するように他の固体表面に強く接着することを妨げることができない状態を意味する。

【 0 0 7 7 】

インビビションステップ、並びに硬化ステップは、マストアキュムレーター(mast accumulator)を用いて実施することができる。たとえば1つの実施形態においては、ヤーンはクリールからインビビションチャンバーを経てアキュムレーターへと走行する。Belmont AC50等の長さ6~10フィート又はそれ以上の大きなマストアキュムレーターを用いて、3~5分の滞留時間を有し、殆ど接触点がない処理済みヤーンを作製する手段が得られる。これにより、それ自体と接触すること、又は装置と長時間接触すること及びそれ自体に粘着することなしに、インビビション直後のヤーンを5分又はそれ以上、硬化させることができる。ヤーンはロープ又はゴムコートベルト(テフロンコート)を介して移送される。ヤーンはこれらの機械化されたベルトと約10%の接触を有するのみである。マストアキュムレーターの入り口にあるフライヤーアーム(flyer arm)は、ロープに沿って制御可能な間隔でヤーンを配置するように制御できる。180°又は120°の間隔のマルチプルフライヤーアームを用いることによって、ヤーンの複数の末端のインプットを1つのマストアキュムレーターへと走行させることができる。1つ又は複数のコーンワインダー(cone winder)が、マストアキュムレーターの末端から引出し、ヤーンをコーン(又は複数のコーン)に巻き付ける。これらのアキュムレーターは広範囲に利用可能で、工業用スケールの製造に理想的である。これらは600ヤード/分で走行可能で、必要に応じて速度を変化させる制御が可能である。所望であればヤーンは同じ速度でアキュムレーターに、及びそれから走行させることができる。装置上の試験走行では100デニールのヤーンを扱うことができた。小さなIro緯糸アキュムレーター、又はヤーン経路を用いて、いくつかの追加的な硬化時間を生成することもでき、いったんヤーンがアキュムレーターから出てくれば、アキュムレーターは次の間欠的(噴霧コーティング)ステップを容易にするために用いることができる。ヤーン経路は、ヤーンをその周りに及びそれを通して走行させるための設備にわたって垂直に又は水平に広がった金属又はテフロンコートバーを用いて構成してもよい。

【 0 0 7 8 】

本開示の実施形態のコーティング及びシースは、2つの一般的プロセスの1つを介して、インビビションしたヤーンに適用できる。コーティング液は連続的又は間欠的にヤーンに適用でき、又はコーティングの前にヤーンに適用されてその後除去されるマスク小片(クラスプ又はテープ、その他)で間欠的に「マスク」することができる。

【 0 0 7 9 】

さらに、ヤーンへの「インビビション」(imbibing)の速度を制御するために計量デバイスを用いてもよい。ウィッキングデバイスはイージースクリューを有していてヤーンにかかる張力を制御し、それによりヤーンにインビビションされるマトリックスの量をさらによく制御する。ヤーンに薬剤/マトリックスを適用するために、ウィッキング/オイリングデバイス、セラミックガイド及び仕上げアプリケーターも用いることができる。

【 0 0 8 0 】

たとえば、間欠的コーティングは、ヤーンにコーティングを施す前に、比較的小な又

10

20

30

40

50

は極小のクランプをたとえれば規則的な間隔でヤーンに取り付けることによって達成できる。ヤーンの特定の広がり(究極的には最終ヤーンの「オープン」領域)にわたってコーティングからヤーンをブロック又は「マスク」する別の方法は、引き続いて適用されるコーティングを実質的に弾くか、又はそれが除去されるときにコーティングを実質的に除去するポリマー又は粉末でこれらの領域をコートすることである。除去はたとえば水又は溶媒への溶解、空気による衝撃、又はある場合には単純な曲げ若しくは捻じりによって行なわれる。

【0081】

本明細書において議論するように、溶解度律速で放出する本実施形態のポリマーヤーン及びテキスタイルは、本明細書において「A」(又は「B」、「C」等)、「コーティング」、又は「閉塞ポリマー」と呼ばれる1つ以上の活性物質非透過性ポリマーで部分的にコートされ、又は「シースに覆われて」いる。いくつかの実施形態においては、特に引き続いて適用されるコーティングが下地のインビビションしたヤーンに共有結合する様式で、インビビションしたヤーンの表面に反応性基を配置し、それにより最終ヤーンからの一部のコーティングの解離を防止することが有利である。一般的に言えば、コーティングの1つ以上の成分と共有結合を形成する反応性基は、インビビションしたヤーンの表面に3つの一般的な手法の1つで組み込まれる。1つの手法においては、ヤーンの中又は上にインビビションされたマトリックス材料はこれらの反応性基を含み、これらの反応性基はポリマーの架橋に用いられるインビビションされたポリマーの中に既に存在する同じ反応性基であってもよく、架橋が100%完全に達する前にコーティングが適用され、或いは好ましくはインビビションされた主なポリマーとともに架橋する別のポリマー等の、インビビションされた混合物中の別の材料の上に存在してもよい。第2の手法においては、インビビションステップの後に中間層材料が適用され、中間層材料は(必ずしもポリマーでなくてよく)インビビションされたマトリックスとコーティングの両方に共有結合する。シリコーンマトリックスの場合には、特に有用な中間層材料はたとえばISurTec, Inc.から商品群名「Photoprime」として提供されており、UV光によって都合よく活性化される。第3の手法ではインビビションしたヤーンを照射して表面に反応性基を形成する。たとえば、グロー放電、コロナ放電、ガス雰囲気プラズマ、火炎プラズマ、大気圧プラズマ、低圧プラズマ、真空プラズマ、グロー放電プラズマ、及びプラズマエッティングを用いて表面に反応性基を導入することができる。他の方法としては、強酸又は強塩基の溶液、又は過酸化物等の反応物の溶液、又はジアゾメタン、グリニヤール試薬及びウイッティッヒ試薬、1級及び2級アミン、ジリチオオキシム、アルキニドナトリウム、及びヒドリド等の、ポリマー中に遍在するカルボニル基と反応する化合物に基材材料を曝露することが挙げられる。基材がセルロース等の多糖類である場合には、そのようなポリマーと反応する反応物は、ホウ素系反応物等、当業者には公知である。その代わりに、所望の反応性基を含むように基材材料を処方してもよい。例示的な反応性基としては、これだけに限らないが、イソシアネート、アルコール(ヒドロキシル)、オキシム、シラノール、エポキシド、アミノ酸及びカルボン酸基等が挙げられる。

【0082】

2つ以上のポリマーを含む交互コーティングの製造は、上述の方法及びプロセスを変化させることによって達成できる。たとえば、2つのポリマーを供給する点在するセクターを有するロールコーティングを用いることができる。或いは、別のポリマーを装入した2つのスプレーガンを交互に噴霧し又はマスクすることができる。別の可能性としては、単一のノズルから噴霧されるエマルジョン又は液体懸濁液があり、これにより(エマルジョンの液滴由来の)第1のポリマーがエマルジョン又は懸濁液の連続相由来の第2のポリマーとともに点在した非混和性で、したがって相分離した堆積物が得られる。これは、極めて短い(たとえば長さ100 μm未満)が典型的な衣服用加工ヤーンのフィブリル直径よりは大きな第1のポリマーのセグメントが作られる可能性を有している。

【0083】

既に議論したように、いくつかの実施形態においては、本明細書に開示したヤーンの製

10

20

30

40

50

造において押し出し法を用いることができる。たとえば、押し出し法は、活性化合物、ポリマー(たとえばエラストマー)マトリックス材料、及びヤーン前駆体(たとえばポリマー)を含む混合物を押し出して、ヤーンの中に組み込まれる纖維、フィブリル、又はフィラメントを形成させるステップを含んでよい。特定の実施形態においては、高温では事実上、液体中固体分散液、又は活性物質の融点が低い場合にはエマルジョンであってもよいポリマー/活性物質分散液を所望の形状、典型的にはフィラメント状に押し出し、共押し出しに付隨して同時に、又は押し出された纖維にスプレーコーティング、スプレー乾燥、電気スプレー、流動床コーティング、蒸着等の標準的なコーティング法によって、コーティング又は「シース」を適用してもよい。コーティングの後に引き続いて破壊し又はセグメントに切断して所望の長さにする(織った又は不織の)ウェブとして纖維を製造する場合には、ロールコーティングプロセスが有利であろう。

【0084】

モノフィラメントで連続した纖維を押し出した後、モノフィラメントを加工(たとえばポリエステルのように)すれば、ヤーンによる「感触」を与えることができる。たとえば、モノフィラメントを切断して収集し、「ステープル」のバルキーな纖維に加工することができる。

【0085】

本明細書に開示する送達システムは種々の用途に用いることができる。以下に議論する用途は代表的かつ例示的なものであるが、明らかに全てを包含するものではない。種々の用途に用いられる好適な活性物質も、以下に提供する。

【0086】

ある実施形態においては、ヤーンを含むテキスタイルは、医薬を持持しない通常のヤーンとともに、医薬を持持した本開示のヤーンの両方を含んでよい。たとえば織物においては、経糸は従来のヤーンで、緯糸は本実施形態のヤーンであってよい。他の実施形態においては、医薬を持持したヤーンのみを用いてよい。

【0087】

本開示によれば、錠剤又はその他の投与形態で送達することが難しい1用量あたり数グラム以上という大量の用量を、便利、私的、及びファッショナブルでさえある様式で皮膚接觸材料(たとえば衣服)を通して投与することができる。また、統合失調症、小児、高齢者、アルツハイマー若しくはプレアルツハイマー患者等の記憶力が乏しい患者でも、単に夜間、枕の上に横たわること、又は靴下若しくは他の衣類を着用して医薬を持持した材料と接觸することによって、医薬を確実に取り込むことができる(即ちコンプライアンスの向上)。本開示のヤーンを編む前に滑剤(たとえば2%~3%の滑剤)で処理することによって、そのような材料を編むことが容易になる。

【0088】

重要なことに、閉塞及び/若しくは接着パッチ又はバンデージのリスク又は欠点を引き起こすことなしに長期にわたって経皮手法を用いることができる。身体のあるエリアは衣服を介して活性物質を送達することによく適しているが、より伝統的な送達方法には適していない。たとえば、足又は手は靴下又は手袋を介して送達することに特に適している一方、当技術で公知の他の局所的な送達方法では、擦ることによって剥がれるリスク等のために、効率的な送達が得られない。さらに、たとえば医薬としての価値があるとされている糖尿病用靴下等の現在のファブリック系製品は、洗濯が必要するために明確な医薬とともに提供されていないが、これらも今や医薬を持持することができ、しかも完全に洗濯可能である。

【0089】

活性物質として組み込まれ、送達される特定の化合物の種類としては、鎮痛剤、軟化剤、滑剤、血管収縮剤、抗生素及び防腐剤、抗ヒスタミン剤、免疫抑制剤、局所麻酔剤、抗アレルギー剤、抗真菌剤、血管保護剤、抗凝血剤、粘液溶解及びタンパク質分解化合物、抗線虫障剤、並びに抗炎症剤、麻酔剤、駆虫剤、鎮痛剤、ステロイド、炎症カスケードの非ステロイド阻害剤、抗新生生物剤、抗血管新生剤、カルシニューリン阻害剤、眼圧降下剤

10

20

30

40

50

、抗ウイルス剤、抗菌剤、神経保護剤、抗アポトーシス剤、ドライアイ用医薬、瞳孔拡張剤(散瞳剤及び毛様筋調節剤)、眼うっ血除去剤、抗酸化剤、光増感剤、光力学治療剤、肥満細胞安定剤、モノクローナル抗体、キノロン抗生物質、並びに眼内圧降下剤が挙げられる。上記の他、本開示の実施形態に組み込まれる特定の眼科用薬学的活性物質としては、アセタゾールアミド(acetazolamide)、アミカシン(amikacin)、アネコルターブ(anecortave)、アンタゾリン(antazoline)、アプラクロニジン(apraclonidine)、アトロピン硫酸(a tropine sulfate)、アゼラスチン(azelastine)、アジスロマイシン(azithromycin)、バシトラシン(bacitracin)、バシトラシン亜鉛(bacitracin zinc)、ベタキソロール塩酸(beta xolol hydrochloride)、ビマトプロスト(bimatoprost)、ブリモニジン(brimonidine)、ブリンゾールアミド(brinzolamide)、ブピビカイン(bupivacaine)、カルプバコール(carpbachol)、カルテオロール塩酸(carteolol hydrochloride)、セフタジジム(ceftazidime)、シプロフロキサシン塩酸(ciprofloxacin hydrochloride)、クリンダマイシン(clindamycin)、クロムリン(cromlyn)、シクロペントレート塩酸(cyclopentolate hydrochloride)、デヌフォソール(denufosol)、デキサメタゾン(dexamethasone)、デキサメタゾンナトリウムホスフェート(dexamethasone sodium phosphate)、ジクロフェネックナトリウム(diclofenac sodium)、ジピベフリン塩酸(dipivefrin hydrochloride)、ジクアフォソール(diquafosol)、ドルゾールアミド(dorzolamide)、ドキシサイクリン(doxycycline)、エデテートナトリウム(edetate sodium)、エマダスチン(emadastine)、エピナスチン塩酸(epinastine hydrochloride)、エピネフリン(epinephrine)、エリスロマイシン(erythromycin)、フルオシノロン(fluocinolone)、5フルオロウラシル(5 fluoruracil)、フルオロメタロン(fluoromethalone)、フルオロメタロンアセテート(fluoromethalone acetate)、フルルビプロフェンナトリウム(flurbiprofen sodium)、フォミビルセン(fomivirsen)、ガンシクロビル(ganciclovir)、ガチフロキサシン(gatifloxacin)、ゲンチマイシン(gentimycin)、グラミシジン(gramicidin)、イモペネム(imopenem)、ケトチフィン(ketotifin)、ケトロラックトロメタミン(ketrolac tromethamine)、ラタノプロスト(latanoprost)、レルデリムマブ(lerdelimumab)、レボカバストン(levocabastine)、レボフロキサシン(levofloxacin)、レブブノロ-ル塩酸(levubunolol hydrochloride)、リドカイン(lidocaine)、ロドキサミド(odoxamide)、ロトプレドノールエタボネート(lotoprednol etabonate)、メドリソン(medrysone)、メタゾールアミド(methazolamide)、メチプラノロール(metipranolol)、マイトイシン(mitomycin)、モキシフロキサシン(moxifloxacin)、ナファゾリン(naphazoline)、ネドクロミル(nedocromil)、ネオマイシン(neomycin)、オフロキサシン(ofloxacin)、オロパタジン(olopatadine)、オキサシリソ(oxacillin)、オキシメタゾリン塩酸(oxymetazoline hydrochloride)、ペガブタニブ(pegaptanib)、ペミロラスト(pemirolast)、フェニラミン(pheniramine)、フェニレフリン塩酸(phenylephrine hydrochloride)、ホトフリンPIR335(photofrin PIR 335)、ピロカルピン塩酸(pilocarpine hydrochloride)、ポリミキシンB(polymixin B)、プレドニソロンアセテート(prednisolone acetate)、プレドニソロンナトリウムホスフェート(prednisolone sodium phosphate)、プロパラカイン(proparacaine)、ラニビズマブ(ranibizumab)、リメキソロン(rimexolone)、スコポラミン臭酸(scopolamine hydrobromide)、スルファセタミドナトリウム(sulfacetamide sodium)、テトラカイン(tetracaine)、テトラヒドロゾリン塩酸(tetrahydrozoline hydrochloride)、チモロール(timolol)、チモロールマエテート(timolol maeate)、トブラマイシン硫酸(tobramycin sulfate)、トラボプロスト(travoprost)、トリアムシノロンアセトニド(trimcinolone acetonide)、トリメトブリム(trimethoprim)、トロピカミド(tropicamide)、ウノプロストン(unoprostone)、尿素(urea)、バンコマイシン(vancomycin)、及びベルテポルフィン(verteporfin)がある。誘導体、類似体、及びプロドラッグ、並びにそれらの混合物及び組み合わせも好適である。

【 0 0 9 0 】

ある実施形態においては、染色又は着色した活性物質が利用できる。着色した活性物質には、使用者が活性を視覚で確認できること、皮膚の色やトーンを好都合に変化させ得ること、及び製造のQA/QCにおいて助けとなること等のいくつかの可能な利点がある。本実

10

20

30

40

50

施形態のヤーンに組み込むことができる着色した活性物質としては、これだけに限らないが、クルクミン(Curcumin)、メチレンブルー(Methylene Blue)、ゲンチアンバイオレット(Gentian Violet)、ダントロレンナトリウム(Dantrolene sodium)、及びオイルレッドO(Oil Red O)が挙げられる。これらの活性物質は、抗がん、抗菌、抗真菌、抗痙攣、抗酸化及び抗炎症作用等の様々な治療効果をカバーしている。

【0091】

本開示の種々の実施形態を利用できる種々の種類の病状及び治療の概論を以下に説明する。

【0092】

異常になった皮膚の部分に活性物質を適用するため、又は美容上の改善のために、本実施形態では皮膚への直接接触、局所化可能なカバー、洗濯機への適合性(「洗濯可能性」)、急速な放出速度、所望であれば夜間の又はパッチとしては日夜にわたる、連続的なカバーが提供される。特定の皮膚の病状のための活性物質としては、にきび、湿疹、乾癬等のための茶油が挙げられる。にきびの他、本明細書に記載した実施形態が特に有用な他の皮膚病状としては、発疹、皮膚アレルギー、毛囊炎、膿瘍炎、丹毒、蜂巣炎及び皮膚炎が挙げられる。

10

【0093】

治療用、薬用化粧品用、化粧品用等として考えられる用途において、本開示の実施形態により、たとえば血管拡張剤、発赤剤、セラミド、軟化剤、皮膚保護剤、脂肪分解剤、又は上皮化化合物の放出を介して皮膚の病状及び外観を改善することができる。

20

【0094】

本明細書に記載した実施形態は、医薬又は抗微生物剤を放出する靴下において特に有用である。それは、靴下は頻繁に洗濯する必要があり、不快な悪臭及び感染(細菌のみならず真菌及びウイルスの)に伴うリスク、並びに糖尿病の罹患率の増加によって直面するより重大なリスク等の、比較的高い割合の足及び靴下に関連する疾患、リスク、及び不便さのために、本質的にニーズが高いからである。

【0095】

にきび、湿疹及び乾癬の他、本開示の実施形態によって、以下の病状を治療し又は予防することができる。強皮症(しばしばレイノー症候群に繋があることがある)、好中球性皮膚症、蕁麻疹、色素性乾皮症、ゴルツ症候群、劣性栄養障害性表皮水疱症、ハーレクイン魚鱗癬、多毛症、モルゲロンス病、隆起性皮膚線維肉腫、及びヒトパピローマウイルス(HPV)等の感染症。強皮症は非全身型及び全身型の両方で起こることがあり、本開示の送達システムは(たとえばサルビアミルチオリザ(Salvia miltiorrhiza)(タンジン)(Danshen)及び/又はカバリススピノサ(Capparis spinosa)由来の活性油抽出物を放出するファブリックによって)非全身型を治療するために適しているが、全身型に対しても同様に効果がある。サルビアミルチオリザ(Salvia miltiorrhiza)及びカバリススピノサ(Capparis spinosa)は2つの異なる機序で強皮症に対して作用するので、本開示の送達システムを介して2種の油の組み合わせを送達することは特に効果的である。

30

【0096】

さらに、本開示の送達システムは、非付着性、酸素の輸送に関して非閉塞性、及び非刺激性である創傷被覆材を提供することができる。システムを用いることができる創傷としては、悪性腫瘍、持続感染(たとえば壊疽)、褥瘡及び糖尿病性潰瘍等の慢性創傷、並びに外傷性、静脈性、又は虚血性から生じる他の潰瘍が挙げられる。送達システムは一次被覆材として用いることができるが、一次被覆材を通して医薬を送達する二次被覆材としても効果的である。

40

【0097】

創傷被覆材に関する1つの実施形態においては、本開示の送達システムはキャスト、スプリント、スリング又はブレースのインサート又はライニングとして用いられる。米国のみで毎年680万件を超える骨折があり、その多くは治療のためにキャスト、スプリント、スリング又はブレースの使用を必要としている。たとえば脊柱側弯症の治療を受ける個

50

人の場合には、患者は全身キャストを着用して3~6か月間、ベッドに横たわっている必要がある。キャストを長期間着用することに関連して、これだけに限らないが、アレルギー反応、皮膚潰瘍、感染、関節の強張り、筋肉の喪失、不快な臭気、熱傷、及び血流を大きく制限するコンパートメント症候群等の、普遍的で不都合な問題が多い。これらの不都合な副作用の多く又は全ては、本開示のシステムを介して適切な活性物質を送達することによって効果的に処置し又は軽減することができる。そのような用途には、開示したシステムをキャスト、スプリント、スリング又はブレースのインサート又はライニングの形態で利用することができる。キャスト/インサートシステムは、インサートがキャスト又はブレースの支持及び保護機能に影響することなく、必要ならば毎日、洗濯のために除去できるように設計することができる。インサートは抗微生物剤、成長因子、鎮痛剤、及び皮膚の色合い/薬用化粧品用の活性物質を放出し、また血液の循環を促進するために設計された医薬又は精油を放出する。これだけには限らないが、成長因子、凝血因子、局所麻酔剤、ステロイド、ビタミン、ミネラル、抗微生物剤、又は軽度の創傷の場合には防腐剤及び静菌剤等の数種類の活性物質が創傷の治療に有益であり、本開示のシステムとともに用いられる。10

【 0 0 9 8 】

本開示の送達システムは、皮膚への放出を通して血流に、及び経鼻吸入を介して三叉神経経路を通して脳に、睡眠/緩和補助活性物質を送達することができる。緩和を含む天然由来の多くの化合物及び油は、鎮痛作用をも有していることが多い。したがって、1つ以上のオピオイドレセプターにおけるこれらの物質の作用により、本開示の実施形態はこれらの活性物質を放出し、(おそらく経皮及び三叉神経系(吸入)送達ルートと組み合わせて)抗不安作用及び鎮痛作用の相乗的な組み合わせを達成するために適用することができる。2つの活性物質の組み合わせを含む1つの実施形態は、ラベンダーとメリッサ精油との組み合わせである。鎮痛作用を意図する植物精油としては、ラベンダー、ウインターチーリング、ローマンカモミール、マージョラム、ペパーミント、ローズマリー、タイム、ベチバー、ヘリクリサム、ジンジャー、レモングラス、コパイバ(コペル)、及びバルサムファーが挙げられる。メントール等のこれらの油の特定の分画又は成分も、特にこれらが実質的に揮発性であれば用いられる。いくつかの実施形態においては、吸入/三叉神経系経路送達のために、35における活性物質の蒸気圧は約0.01Torr以上、約0.1Torr超、又は約0.5Torr超である。カルフェンタニル(carfentanil)のように医薬の効果が極めて高い場合には、これより低い蒸気圧を有する薬剤も実用的である。30

【 0 0 9 9 】

以下の植物由来の抽出物及び純化化合物は、中枢性鎮痛活性を有していることが文献に報告されており、これらは鎮痛及び多くの場合に緩和のためにも、本開示の種々の実施形態に組み込むことができる。アブチロンインジクム(*Abutilon indicum*)、アカシアフェルギニア(*Acacia ferruginea*)、アカシアニロチカ(*Acacia nilotica*)、アキレアアゲラツム(*Achillea ageratum*)、アシカルファトリプロイデス(*Acicarpha tribuloides*)、アコニツムカルミカエリイ(*Aconitum carmichaelii*)、アコニツムフラブム(*Aconitum flavum*)、アコニツムジャポニクム(*Aconitum japonicum*)、アコルスカラムス(*Acorus calamus*)、アダンソニアジギタタ(*Adansonia digitata*)、アフロルモシアラキシフロラ(*Afrormosia laxiflora*)、アガスタクシネンス(*Agastache sinense*)、アゲラツムコニゾイデス(*Ageratum conyzoides*)、アルビジアレッベク(*Albizia lebbek*)、アルハギマウロルム(*Alhagi maurorum*)、アロベラ(*Aloe vera*)、アメランキエルオバリス(*Amelanchier ovalis*)、アナカルジウムオッジデンタル(*Anacardium occidentale*)、アンコマネスジホルムス(*Anchomanes difformis*)、アンノナスクアモサール(*Annona squamosa*)、アピウムグラベオレンス(*Apium graveolens*)、アラウジアセリシフェラ(*Araujia sericifera*)、アストラガルスシクルス(*Astragalus siculus*)、バフィアニチダ(*Baphia nitida*)、ベルリニアグランジフロラ(*Berlinia grandiflora*)、ブラッシカラバ(*Brassica rapa*)、ブッドレジャコルダタ(*Buddleja cordata*)、ブプロイルムキネンス(*Bupleurum chinense*)、カジアルプラ(*Cadia rubra*)、セサルピニアフェレア(*Caesalpinia ferrea*)、カロトロピスプロセラ(*Calotropis procera*)4050

a)、カンナビスサチバ(*Cannabis sativa*)、カンチウムパルビフロルム(*Canthium parviflorum*)、カラルマツベルクラタ(*Caralluma tuberculate*)、カルタムスチンクトリウス(*Carthamus tinctorius*)、セドルスデオダラ(*Cedrus deodara*)、セラストルスパニクラツス(*Celastrus paniculatus*)、センテラアシアチカ(*Centella asiatica*)、カスマンテラデpendens(*Chasmanthera dependens*)、ケリドニウムマジュス(*Chelidonium majus*)、クロゾホラベルバシホリア(*Chrozophora verbascifolia*)、シンナモムムゼイルニアクム(*Cinnamomum zeylanicum*)、シトルルスコロシンチス(*Citrullus colocynthis*)、クレマチスキネンシス(*Clematis chinensis*)、クレオムビスコース(*Cleome viscosa*)、クレロデンンドルムインホルツナツム(*Clerodendrum infortunatum*)、クリトリアルテルナテア(*Clitoria ternatea*)、コックルスペンズルス(*Cocculus pendulus*)、コンミホラモルモール(*Commiphora molmol*)、コルジアフランシシ(*Cordia francisci*)、コルジアマルチセンシス(*Cordia mertinicensis*)、コルジアミキサ(*Cordia myxa*)、コルジアウルミホリア(*Cordia ulmifolia*)、ククミストリゴヌス(*Cucumis trigonus*)、クルシチウムカナセンス(*Culcitium canascens*)、クルクマゼドアリア(*Curcuma zedoaria*)、クスクタキネンシス(*Cuscuta chinensis*)、シアテアニルギレンシス(*Cyathea nilgirensis*)、シンボポゴンスコエナンツス(*Cytopogon schoenanthus*)、シストセイラウスネオイデス(*Cystoseira usneoides*)、ダチス力カンナビナ(*Datisca cannabina*)、デスマジウムカナデンス(*Desmodium canadense*)、ジオクレアグランジフロラ(*Dioclea grandiflora*)、ジオジアスカンデンス(*Diodia scandens*)、ドリコスファルカツス(*Dolichos falcatus*)、ズクロシアイスマエリス(*Ducrosia ismaealis*)、エグレテスピスコサ(*Egletes viscosa*)、エラエアグヌスコロガ(*Elaeagnus kologa*)、エラエオカルпусカニトルス(*Elaeocarpus canitrus*)、エリオボトリアベンガレンシス(*Eriobotrya bengalensis*)、エルバタミアコロナリア(*Ervatamia coronaria*)、エリンギウムホエチズム(*Eryngium foetidum*)、オイカルプツスカマルズレンシス(*Eucalyptus camaldulensis*)、オイホルビアヒルタ(*Euphorbia hirta*)、ファグラエアラセモサ(*Fagraea racemosa*)、フィクスグロメラタ(*Ficus glomerata*)、ホエニクルムブルガル(*Foeniculum vulgare*)、ガノデルマルシズム(*Ganoderma lucidum*)、ゲニスタパテンス(*Genista pates*)、グラウシウムフラブム(*Glaucium flavum*)、ハルパゴフィツムプロクンベンス(*Harpagophytum procumbens*)、ヘデラロンベア(*Hedera rhombea*)、ヘラクロイムヘムスレヤヌム(*Heracleum hemsleyanum*)、ヒビスクスサブダリファ(*Hibiscus sabdariffa*)、ヒマンタリアヘロンガタ(*Himanthalia helongata*)、ヒムルスルブルス(*Himulus lupulus*)、ヒペリクムカリシヌム(*Hypericum calycinum*)、ヒペリクムペルホラツム(*Hypericum perforatum*)、イヌラクリトモイデス(*Inula crithmoides*)、イヌラビスコサ(*Inula viscosa*)、イボモエアレアリ(*Ipomoea leari*)、イルビンギアガボネンシス(*Irvingia gabonensis*)、ジュニペルスオキシセドルス(*Juniperus oxycedrus*)、ラミナリアアクロロイカ(*Laminaria acrileuca*)、ランタナカマラ(*Lantana camara*)、ラウソニアインエルミス(*Lawsonia inermis*)、レデボウリエラセセロイデス(*Ledebouriella seseloides*)、レピジウムサチブム(*Lepidium sativum*)、ロイカスアスペラ(*Leucas aspera*)、ロイコジュムアエスチブム(*Leucojum aestivum*)、リグスチクムシネンス(*Ligusticum sinense*)、リッピアアルバ(*Lippia alba*)、リッピアゲミニート(*Lippia geminata*)、ルブンガスカンデンス(*Luvunga scandens*)、リコポジウムクラバツム(*Lycopodium clavatum*)、リシマキアクリスチナ(*Lysimachia christinae*)、マエサラメンタセア(*Maesa ramentacea*)、メラロイカエリプチカ(*Melaleuca elliptica*)、メラロイカスチフェリオイデス(*Melaleuca stypheioides*)、メンタピペリタ(*Mentha piperita*)、ミカニアコルダタ(*Mikania cordata*)、モリンダシトリホリア(*Morinda citrifolia*)、モルスアルバ(*Morus alba*)、ムクナブルリエンス(*Mucuna pruriens*)、ミリカナギ(*Myrica nagi*)、ミルツスコンムニス(*Myrtus communis*)、ネペタセサレア(*Nepeta caesarea*)、ネペタイタリカ(*Nepeta italic*)、ニューロラエナロバタ(*Neuroleena lobata*)、ニゲラサチバ(*Nigella sativa*)、ニクタンテスアルボル-トリスチス(*Nyctanthes arbor-tristis*)、オシムムサンクツム(*Ocimum sanctum*)、オプロパナキスエラツス(*Oplopanax elatus*)、オリガヌムオニテス(*Origanum onites*)、パエオニアモウタン(*Paeonia montana*)、パナキスギンセング(*Panax ginseng*)、パンクラチウムマリチムム(*Pancratium maritimum*)

ritimum)、パウリニアクバナ(*Paullinia cupana*)、ペガヌムハルマラ(*Peganum harmala*)、ペルセアアメリカナ(*Persea Americana*)、ホチニアセルラタ(*Photinia serrulata*)、フィルアノジフロラ(*Phyla nodiflora*)、フィランツスニルリ(*Phyllanthus niruri*)、フィランツスセロウイアヌス(*Phyllanthus sellowianus*)、フィランツステネルス(*Phyllanthus tenellus*)、フィランツスウリナリア(*Phyllanthus urinaria*)、ピンピネラアニスム(*Pimpinella anisum*)、ピヌスコライエンシス(*Pinus koraiensis*)、ピペルアブチロイデス(*Piper abutiloides*)、ピペルシンシンナトリス(*Piper cincinnatoris*)、ピペルリンドベルギイ(*Piper lindbergii*)、ピペルロンゴム(*Piper longum*)、ピペルメチスチクム(*Piper methysticum*)、ピペルウンベラツム(*Piper umbellatum*)、ピシジアエリトナ(*Piscidia erythrina*)、プラチコドングランジフロルム(*Platycodon grandiflorum*)、ポリガラシバリッシアス(*Polygala cyparissias*)、ポリポジウムブルガル(*Polypodium vulgare*)、ポンガミアピンナタ(*Pongamia pinnata*)、ポルツラカグランジフロラ(*Portulaca grandiflora*)、ポルツラカオレラセア(*Portulaca oleracea*)、フルヌススピノサ(*Prunus spinosa*)、ブサンモシレンツニコイデス(*Psammosilene tunicoides*)、ブシジウムボーリアヌム(*Psidium pohlianum*)、ブシコトリアブラキポジア(*Psychotria brachypodia*)、ブシコトリアコロラタ(*Psychotria colorata*)、ブテロカルプスインジクス(*Pterocarpus indicus*)、ブチコペタルムオラコイデス(*Ptychopetalum olacoides*)、ピクノコモンルタエホリア(*Pycnocomon rutaefolia*)、クエルクスインフェクトリア(*Quercus infectoria*)、クエルクスリネアタ(*Quercus lineata*)、ランジアシアメンシス(*Randia siamensis*)、ラヌンクルスジャボニカス(*Ranunculus japonicas*)、ラムヌスプロクンベンス(*Rhamnus procumbens*)、ラジアストリクタ(*Rhazya stricta*)、リシヌスコンムニス(*Ricinus communis*)、ロイルエアエレガンス(*Roylea elegans*)、サルビアハエマトデス(*Salvia haematodes*)、サントリナカマエシバリッスス(*Santolina chamaecyparissus*)、サウッスレアインボルクラート(*Saussurea involucrate*)、スカビオサアトロブルブレア(*Scabiosa atropurpurea*)、センナイタリク(*Senna italic*)、セルジャニアコンムニス(*Serjania communis*)、シダコルジホリア(*Sida cordifolia*)、シデリチスマグロネンシス(*Sideritis mugronensis*)、シホカンピルウスペルチシラツス(*Siphocampylus verticillatus*)、ステファニアジンクラゲイ(*Stephania dinklagei*)、ステファニアウェイグトリ(*Stefania wightii*)、ストリキノスヌクス-ボミカ(*Strychnos nux-vomica*)、シネドレラノジフロラ(*Synedrella nodiflora*)、タベブイアクリソトリカ(*Tabebuia chrysotricha*)、タベルナエモンタナパンダカキ(*Tabernaemontana pandacaqui*)、タマリキスミロチカ(*Tamarix milotica*)、タラキサクムオフィシナル(*Taxacum officinale*)、テクレアノビリス(*Teclea nobilis*)、テコメラウンズラート(*Tecomella undulate*)、トイクリウムカルタギネンス(*Teucrium carthaginense*)、テオブロマレイオカルバ(*Theobroma leiocarpa*)、チムスブルガリス(*Thymus vulgaris*)、チランドシアウスネオイデス(*Tillandsia usneoides*)、チノスボラコルジホリア(*Tinospora cordifolia*)、チノスボラクリスピバ(*Tinospora crispa*)、トレセアセアレーンシス(*Torresea cearensis*)、トラケロスペルムムジャスミノイデス(*Trachelospermum jasminoides*)、トレマグイネエンシス(*Trema guineensis*)、トリアンテマポルツラカストルム(*Trianthema portulacastrum*)、トリブルステルレストリス(*Tribulus terrestris*)、トリキリアカチグア(*Trichilia catigua*)、トリゴネラアンゲイナ(*Trigonella anguina*)、トリゴネラホエヌム-グラエクム(*Trigonella foenum-graecum*)、チホニウムギガントイム(*Typhonium giganteum*)、ウルチカジオイカ(*Urtica dioica*)、バレリアナジャタマンシ(*Valeriana jatamansi*)、ベルノニアコンデンサート(*Vernonia condensate*)、ビオラマンドシュリカ(*Viola mandshurica*)、ビテキスネグンド(*Vitex negundo*)、ジンギベルオフィシナル(*Zingiber officinale*)及びジジフスジュジュブ(*Ziziphus jujube*)。

【0100】

本開示の溶解性律速の実施形態は、活性化合物としての固体活性成分の使用を含む。当業者は多くの場合に精油の個別の精製された成分が周囲温度(室温)で固体であることを認識している。たとえば、ペパーミント精油として知られている液体はその主成分としてメントールを有しており、これは室温で固体である。メントールは典型的にはペパーミント

油の50%~80%を占める。さらなる例として、ペパーミント油が70%のメントールを含む場合、メントール成分には30%の「他の成分」が伴っている。当業者は、これらの他の成分が一般的にはメントールと極めて類似した分子構造を有するが、これらの微量成分がメントールの融点を低下させるのに十分な相違があることを理解する。当業者はさらに、これらの融点降下効果が植物油には一般的であること、及び本開示で議論した精油から得られる利点の多くが實際上、本明細書に開示したヤーン及びその他の基材に適した固体活性物質によって得られることを意味していると理解する。

【0101】

皮膚の真菌感染は長く続くことが悪い意味で有名であり、抗真菌スプレーは、たとえば忙しい早朝の時間帯に毎日適用しなければならないので、コンプライアンスが十分でない。抗真菌医薬を持った洗濯できる衣類の一片は、いずれにしても必要なファブリックの通常の洗濯以上に使用者の側に何らコンプライアンスを求める事なく、感染部位に長期に適用することができる。たとえば医薬を持った4~5足の靴下があれば、指定された靴下を毎朝履く以外の意識的な努力を何ら必要とせずに、毎日の歩いている時間、及び所望であれば夜間でも、活性物質を感染部位に連続的に適用し続けることができる。

10

【0102】

蒸気放出型軟膏は作用時間が短いことが悪い意味で有名であり、放出の恒常性には適していない。一方、従来から知られているパッチは見苦しく、美観を損ないさえする。本開示の実施形態は、スカーフ、帽子、ベール、織物のネックレス、チヨーカー、ネックバンド、イヤーマフ、又はその他のヘッドウェア等の完全に機能的な(たとえば洗濯可能な)衣料品の形態であるにも関わらず恒常的な放出のための十分に高性能の送達システムを提供することによって、これらの欠点を克服することができる。蒸気の放出によって利点が得られるその他の応用としては、それが引き起こす耐え難い痛みのために「自殺病」としても知られている三叉神経ニューロパシーが挙げられる。この病状は、例えば数時間ごとに繰り返して適用することを必要とせずに、軟膏よりも一定の速度でメントール等の鎮痛性蒸気を放出する、本明細書に開示した送達システムを用いることによって治療することができる。そのような手法で治療が可能と思われる他の病状としては、鼻閉、肺気腫、サルコイドーシス、胸水、肺浮腫、肺高血圧、肺炎、結核、種々の感染症、呼吸器刺激(たとえば汚染された空気の吸入による)、及び喀痰を伴わない咳が挙げられる。

20

【0103】

栄養及び栄養補助のための化合物も、本開示の実施形態により、経皮的に送達することができる。そのような化合物は、たとえば経皮パッチを介して、又は日常使用及びその他のファブリックを介して、送達することができる。さらに、本明細書に開示した送達システムによって可能になった経皮送達のための広い表面積により、従来の経皮パッチで可能であった量よりも多い用量の送達が可能である。

30

【0104】

多くの薬剤とともに全身性送達に変換できる(即ち血流への経皮送達)、皮膚への薬剤の送達のための洗濯可能な医薬担持材料を製造するための重要な指示が本明細書に提供されている。ニコチン(Nicotine)、フェンタニル(fentanyl)、メチルフェニデート(methylphenidate)、スコポラミン(scopolamine)、ニトログリセリン(nitroglycerine)、リバストグミン(rivastigmine)、クロニジン(clonidine)、ビタミンB12(Vitamin B12)、エストロゲン(estrogen)及びテストステロン(testosterone)は、もちろん洗濯可能でなく、したがって汚れたら廃棄しなければならない医薬担持パッチを通して現在、経皮的に送達されている薬剤の数例である。毎日(又はほぼ毎日)の適用が必要な薬剤は、本明細書に記載した実施形態から恩恵が得られる。例えば小児のADHDに関して、(活動性が高い)小児があらゆる形態の汚れに曝されることがもちろん予想され、洗濯可能で再使用可能なパッチは有利である。さらに、本開示が衣料品、特に靴下又は帽子のような、かなりタイトにフィットするものの形態で用いられる場合には、従来の経皮パッチについて本質的に要求され、広範囲の実際的問題点を提起する接着剤の必要性を排除できる可能性がある。本明細書に記載した実施形態は、粘膜(経粘膜として知られているルート)を通して全身的に薬剤を送達す

40

50

るためにも用いることができる。

【0105】

いくつかの実施形態においては、レジニフェラトキシン(resiniferatoxin)及びオイホルビアレジニフェラ(Euphorbia resinifera)又はオイホルビアポイッソニイ(Euphorbia poissonii)等のオイホルビア(Euphorbia)種の抽出物等の、10億Scoville単位を超える成分を含む関連材料を活性化合物として用いることができる。そのような化合物は、疼痛及び/又はその他の病状の治療に用いることができる。

【0106】

「活性物質」が、多数回洗濯してもフェロモン等の心地よい社交用の芳香を着実に放出することによって生活の質を高めるものであることは、本開示の範囲内である。空気中への放出を促進するために本明細書の他の箇所で議論した(吸入による送達に関連して上で議論した)設計は、そのような応用に用いることができる。本明細書に列挙し議論した精油の多くは、心地良い芳香として又は香氣成分としても確立されている。ほぼ一定の放出速度が得られる本明細書で議論したいくつかの実施形態は、ドレス及びスカーフ等のテキスタイルを作製するために用いることができる。これらは香料の単一の適用(スプレー)では作用が比較的短いという問題がなく、実際上、顧客又は使用者の側での動作を全く必要としない。

10

【0107】

幼児及び小児への薬剤及びいくつかの栄養補助剤の送達も、嚥下/協調の制限及び味覚の不寛容性のために困難であることがある。本明細書に開示した送達システムによって、おしゃぶり、ミルク/製剤ボトル、動物の縫いぐるみ等の一般に用いられる(そして洗濯の機会が多い)物品の中又は上に本開示の医薬又は補助食品を放出する実施形態を組み込むことによって、送達に関するこれらの困難を克服するための都合の良い製品及び方法が提供される。特に疎水性の活性物質は一般に水中よりもミルク又は製剤中に速く放出され、ミルク、特にフレーバーミルクは医薬の味を隠蔽することができ、流体取り込みの総量を増加させることなく比較的大きな希釈が可能である。

20

【0108】

別の実施形態においては、レイノー病及び関連病状を治療又は予防するための循環改善化合物又は油(たとえば血管拡張、発赤)及び/又は局所麻酔化合物を放出する手袋が提供される。

30

【0109】

ある実施形態は、以下の1つ以上を放出するスポーツ用の衣類及び下着、並びにその他のスポーツウェア/活動用ウェアをも提供する。能力向上用活性物質、疼痛又は風邪の緩和のためのアスピリン(aspirin)、局所麻酔剤及び/又はカブサイシン、筋肉回復又は筋肉刺激のためのクレアチン、グルタミン、シトルリンマレート、ベータアラニン、分枝アミノ酸、並びにコロン若しくは香料、抗微生物剤、及び/又はビタミンを放出するハンカチ。

。

【0110】

[実施例]

以下の実施例により本発明を説明するが、実施例は本発明を限定すると解釈すべきではない。

40

【0111】

[実施例1]

この第1の実験の目的は、本明細書のいくつかの実施形態及び実施例においてポリマー又はエラストマーマトリックスを形成するために用いるシリコーンの表面を湿潤化させるコーティングが発見できるかを決定することであった。具体的には、Novagard 200-260として販売されている室温加硫(RTV)シリコーンポリマーが、粘度が低く(約400センチポイズ)、加工が簡単でインビビション取り込みが良好なので、これをインビビションのために選択した。Novagard 200-260は100%シリコーンであり、空気との接触により架橋が始まり、指触乾燥時間は35分であると表記されている。

50

【0112】

シリコーンは、液体状態で、ほぼいかなる種類の他の固体材料の上でも濡れて拡散する流体である。これは、既存のヤーン又はその他の基材材料の中又は上へのインビビションのために好都合である。

【0113】

しかし、実質的に同じ理由で、架橋シリコーンは、均一にコートすることが極めて難しい、表面エネルギーが非常に低い材料であり、コーティングはワックスを塗った直後のフロントガラスの上の雨のように「ビーズ状になる」傾向がある。簡単に言えば、シリコーンは典型的には他の材料の上で拡散し、他の材料は典型的にはシリコーンの上で拡散しない。たとえば、塗料関係者は一般にシリコーンを「塗装できない」材料と考えている。

10

【0114】

したがって、スプレー及びブラシ塗布の両方で、広範囲の市販のコーティングを、硬化したNovagard 200-260の上で拡散する能力について検討した。RTVのフィルムを一片のボール紙の上に載せて硬化させ、その後、種々のコーティングをその指示書及び通常の使用法に従って適用した。10倍拡大のルーペを用いてコーティングを検討したところ、その大部分はビーズ状になっており連続的でないことが容易に分かった。実施可能でないコーティングとしては、シアノアクリレート(「スーパーグルー」)、エポキシ、天然ゴム、アクリル化シリコーン、種々のアクリル樹脂、及び化学組成が明らかでないいくつかの接着剤があった。

【0115】

20

2つのコーティングによって連続的で平滑なコーティングが得られることが分かった。

1. 「High Performance Zinc Spray」という製品名でClearco Corp. から市販されている亜鉛系スプレー適用コーティング。スプレーは90%を超える酸化亜鉛であるコーティングを形成する。

2. 以下のいくつかの他の実施例で用いたビニルコーティングであるRust-Oleum(登録商標) Specialty Vinyl Spray等の、いくつかのメーカーから出ているビニルコーティング。

【0116】

二種のコーティングはスプレーとして適用したときにNovagard 200-260シリコーンの上で驚くほど拡散し、シリコーンの表面を均一かつ連続的にコートした。ビニルコーティングの場合には、容器の中にスプレーし、次いでブラシ塗布用液体として適用した際にも、均一なコーティングが得られた。

30

【0117】

[実施例2]

ウスニン酸は鎮痛性、抗ウイルス性、抗有糸分裂性、及び抗炎症性の活性物質として機能する(地衣類からの)天然由来の化合物であり、人々の体重減少を助ける明白な活性のために用いられてきた。微粉末として得られたこの活性物質をNovagard 200-260RTVシリコーンポリマーの試料の中に2重量%(20mg/g)の充填量で懸濁した。ウスニン酸は個人の健康に極めて有用であることに加えて300nm付近の波長に強い吸収を有するので、放出実験には良い活性物質である。

【0118】

40

次いでNovagard 200-260中のウスニン酸の懸濁液を30重量(30-weight)の木綿糸(マーセル化、100%木綿)の中及び/又は上に、約10インチの長さにわたって木綿をRTV中ウスニン酸懸濁液の中を通過させることによってインビビションした。同一の長さをインビビションの前後に秤量することによって、糸の重量が2倍になったこと、即ち単位長さあたりの重量増加が約100%、即ち =1.0であることが分かった。

【0119】

硬化(架橋)プロセスの間にヤーンのセグメントが相互に接触すれば、これらを分離することが難しくなり、有用なヤーンを回収することは極めて困難なプロセスとなることが分かった。このため、9インチごとの小さな(約0.5インチの)接触点以外はヤーンの各セグメントを他のヤーン及び他のいずれの材料からも隔離できるように、インビビション直後の

50

ヤーンを収集する特別の装置を設計した。これらの接触点では、インビビションしたヤーンはねじ山が付いた鋼棒の上に乗っており、6本の鋼棒は直径18インチの六角形状に垂直に配置されていた。硬化したヤーンは金属に強くは接着しなかった。簡単に言えば、これら6本の長さ3フィートの棒を含むカルーセルがモーター駆動によって回転すると、インビビション直後のヤーンが鋼棒のねじ(1インチあたり13本)の中に向けられ、カルーセルが1回転するごとにねじ1つ分を落とした。これにより、インビビションされた流体が乾燥され及び/又は硬化される間に、インビビションしたヤーンの約95%が空気以外の何物とも接触しないことが保証された。

【0120】

室温で24時間硬化させた後、インビビション及び硬化された糸に、酸化亜鉛系コーティングをスプレー缶から適用した。用いたコーティングは実施例1に述べた「High Performance Zinc Spray」であった。インビビションしたヤーンの一部は、本開示のある実施形態に従って間欠的にコートした。インビビションしたヤーンの他の部分は完全にコートされており、コーティング特性を試験するためのオープンエリアは0%であった。間欠コートとは逆の完全コートヤーンは適切な時間スケールで最小の放出を示すはずである。これは次の実施例で試験した。

10

【0121】

[実施例3]

実施例2の完全コートヤーンを、コーティングとしては極端な条件によってコーティングの閉塞性について試験した。活性物質であるウスニン酸を可溶化(溶解)するだけでなく、溶媒粘度及び分子量が低いためにそれが極めて速く、かつそれが接触するほぼいかなる材料をも膨潤し又は可溶化さえする傾向がある有機溶媒である1-プロパノールの中にヤーンを入れた。

20

【0122】

非捲縮長さ44cmで種々の量のコーティングを有する実施例2のヤーンの部分を20mlの1-ペンタノールに浸漬し、0、30、120分及び24時間後の試料の、ウスニン酸の主吸光度ピークに近い290nmにおける吸光度を解析した。5つの試料を解析した。ヤーンに沿った活性物質の担持量は本明細書に記載した実施形態において制御すべき高感度のパラメーターであるので、この変動が極めて大きいことは注目すべきである。

試料A:100%で適用した「プライマー」コーティング

30

試料B:非コート対照#1

試料C:100%で適用したClearco亜鉛/バインダー系スプレー

試料D:非コート対照#2

試料E:非インビビション対照、活性物質なし

【0123】

【表1】

表1は30分、120分、24時間の時点におけるミリ吸光度単位での吸光度を示す。

ID	説明	30 分	120 分	24 時間
A	100%プライマー	18	60	74
B	非コート	18	35	69
C	100%酸化亜鉛コート	2	0	17
D	非コート	8	46	47
E	対照、活性物質なし	0	9	21

40

表 1

【0124】

表1のデータはまず、酸化亜鉛コート試料はコーティング前の同じ構造の非コート又は「プライマーコート」ヤーンよりもはるかに少ない量を放出したことを示している。

【0125】

50

より詳細な解析も正当化されるであろう。データは、ウスニン酸以外の何かがマトリックスから可溶化されて吸光度に寄与したことを見ている。試料Eは、24時間における吸光度には約20ミリ吸光度単位のウスニン酸でない寄与があったことを示唆している。この近似により、試料Cはこの実験において放出していないように思われた。これは、非コート対照と同程度の吸光度を有する試料Aのコーティングの効果がないことと著しい相違を示している。

【0126】

架橋シリコーンからの活性物質の放出を(無視できるレベルにまで低減するのでは無いにせよ)強く阻害する能力を有するClearco亜鉛系コーティング等のコーティングが利用可能であることは、特にシリコーンが「コートできない」又は「塗装できない」材料であるとの一般的な考えに同意している者にとって驚くべき結果である。10

【0127】

本実施例は、活性物質を担持したシリコーンをインビビションしたヤーンからの活性物質の放出を100%コーティングにおいて閉塞することができるコーティングが存在することをも示している。

【0128】

[実施例4]

上述の同じウスニン酸/Novagard 200-260懸濁液をインビビションした80mgの木綿糸の片を40mgずつの2つの片に切り分けた。次いでその一片をValsparの「Rustoleum Vinyl」と呼ばれるコーティングによって完全に(100%、オープン率0%)コートした。20mlのペンタノールに22時間浸漬した後、290nmにおける吸光度を測定した。吸光度は以下の通りであった(吸光度を装置の測定範囲内に保つために10倍希釈し、最終結果を得るために係数を掛けて元に戻した)。非コート:6.780、コート(Vinyl Rustoleumによる):2.230。20

【0129】

したがって本実施例からも、糸全体を溶媒液(ペンタノール)中に浸漬した場合でさえも活性物質が強く保持されていることが示された。

【0130】

[実施例5]

本実施例は、活性物質としてウスニン酸を担持し、部分的にしかし主としてコートされたシリコーンコアを用いたゼロ次放出を示した。ナイロンの細かい中空チューブを取り、これにWhite Lightning製の「Silicone Ultra」として知られている100%シリコーンであるシリコーンRTV中のウスニン酸の懸濁液を担持させることによって試料を調製した。30

【0131】

試料「A」:ウスニン酸0.117g+Silicone Ultra 0.953g、その全てをナイロンチューブ内に担持させた。

【0132】

試料「B」:ウスニン酸0.101g+Silicone Ultra 1.023g、その0.593gをチューブ内に担持させた。

【0133】

ウスニン酸/シリコーンの約99%がナイロンチューブに囲まれた(即ちコートされた)が、硬化後、ウスニン酸/シリコーンの約1%がチューブから押し出され、したがってコートされなかった。次いで各試料の非コート端部を、以下の組成を有する溶媒混合物100mlの中に浸漬した。アセトニトリル(ACN)56.1%、水17.5%、tert-ブチルアセテート14.2%、及びテトラヒドロフラン(THF)12.2%。次いで2つの溶液を2か月間にわたって定期的に、混合溶媒中のウスニン酸の濃度によってほぼ全面的に決まる310nmの吸光度について解析した。各サンプリングの前に、混合溶媒を穏和に攪拌した。

【0134】

図4に、試料A及びBについて日で表した時間の平方根に対してプロットした310nmにおけるUV吸光度を示す。拡散律速のプロセスにおいては、時間の平方根に伴って変化する累積放出曲線が得られる。ここでもそうであれば、図4のプロットは直線になる。しかし、デ40

ータについてベストフィットの直線近似を行なうと、Y切片(直線近似を用いて計算した時間ゼロにおける濃度)は大きく負であり、即ち-0.801であった。これはあり得ず、本実験の精度から遠く離れるだけでなく、二次式による近似は2組のデータ(Y軸に関して鏡映し、したがって直線項がない純粋の二次近似にならざるを得ない)が極めて高い回帰係数、即ちR=0.980及び0.994に適合することを示した。さらに、Y切片(時間ゼロ)は正であり、実際に、0.5という値は同様の実験におけるバックグラウンド吸光度と一致している。吸光度を時間の平方根に対してプロットした場合の二次近似は、吸光度が時間とともに直線的に変化することを示している。また濃度は吸光度を定数(モル吸光度)で除したものに関するので、この実施例は(放出された活性物質の累積量が時間に比例し、放出速度が一定である)ゼロ次放出速度が、部分的にしかし主としてコートされた構造において、まさに観察されることを示している。

10

【0135】

同様ではあるが、ポリマー又はエラストマーマトリックス材料として(ソフトセグメントの)ポリウレタンを用い、上記の場合の僅か半分の濃度のウスニン酸を用いた別の試料は、シリコーン系材料の放出速度とほぼ同じ放出速度を示した。

【0136】

[実施例6]

実施例3に記載したインビビション及び収集装置を用い、いくつかの化学物質を用いて、本開示の実施形態に従ってヤーンを調製した。それぞれの例で少なくとも100ヤード、多くの例では300ヤードを超えるヤーンを作製した。化学物質は表2にまとめた。それぞれの例で、ポリマー又はエラストマーマトリックス中に活性物質を1%のレベルで担持させた。表2の「酸化亜鉛」コーティングは、上で議論したClearcoの「High Performance Zinc Spray」を意味する。

20

【0137】

【表2】

活性化合物	ポリマーマトリックス	コーティング	基材ヤーン
ヒドロコルチゾン (Hydrocortisone)	ポリイソブレンエマルジョン*	酸化亜鉛	1/150/34 ポリエステル
ウスニン酸	Novagard 200-260	Rustoleum Vinyl	30-wt 木綿
ピリチオン亜鉛	Novagard 200-260	Rustoleum Vinyl	1/150/34 ポリエステル
レチノイン酸	Novagard 200-260	酸化亜鉛	1/150/34 ポリエステル
コエンザイム Q10	Novagard 200-260	酸化亜鉛	30-wt 木綿
クルクミン	ポリイソブレンエマルジョン*	酸化亜鉛	1/150/34 ポリエステル
クルクミン	Novagard 200-260	酸化亜鉛	1/150/34 ポリエステル
アレコリン	Novagard 200-260	酸化亜鉛	1/150/34 ポリエステル

30

表2(*Kraton IR401)

【0138】

上記の2つの場合(1行目及び6行目)でポリイソブレンを架橋するため、ヤーンを300 °F のオープンに1時間入れた。

40

【0139】

[実施例7]

非コートのインビビションしたヤーンを、Novagard 200-260中のアレコリン臭酸(arecoline hydrobromide)の10重量%懸濁液をインビビションしたポリエステル基材ヤーンと織つて、このヤーン100%からなるファブリックの小片とした。次いでこれをFranzセル装置(Zyleris Pharmatech)により、活性物質(アレコリン(arecoline))を経皮的に送達する能力について試験した。インビビションしたヤーンの別の部分を本開示の実施形態に従って間欠的にコートした(表2の最下行参照)が、経皮送達を示すために非コートが最良であることが結論された。

【0140】

50

当業者であればFranzセルのデザインについては熟知している。試験物品、この例では上記のアレコリン(arecoline)担持ファブリックを、この例ではブタの耳から新たに切除した皮膚の小片の上に載せた。皮膚の下には血漿を模擬するためのウシ血清アルブミン緩衝液を含む容器を置いた。容器に達するために活性物質は皮膚の層を通して拡散しなければならない。このようなFranzセルを3個用いて、3回の実験を行なった。24時間の時点できれいな溶液を各容器から取り出し、ここに説明するようにアレコリン(arecoline)について試験した。

【 0 1 4 1 】

約0.5mlのウシ血清アルブミン緩衝液に約3mgのアレコリン臭酸(arecoline hydrobromide)(ScienceLab.com)を溶解することによって、濃度約6mg/mlの参考アレコリン(arecoline)溶液を調製した。TLCプレートの開始点に、参考溶液を3つの試料全て(R7、R8及びR9とラベルした)と平行してスポットした。加熱してスポットから水を追い出した後、スポットしたTLCプレートを放冷し、次いで展開タンク内で、100%メタノールで展開した。展開後、1)プレートを0.02M硝酸銅水溶液に浸漬し、2)ホットプレート上で加熱し、3)放冷し、4)0.05Mヨウ化カリウム水溶液に浸漬し、5)ホットプレート上で加熱することによって、スポットを可視化した。参考溶液は溶媒先端の直後を走る淡褐色のスポットを示した。3つの試料溶液全ては、6mg/mlの参考溶液と同程度の強度の褐色のスポットを、参考溶液の褐色のスポットと同じ保持係数で示した。得られたTLCプレートの写真は図5を参照されたい。

【 0 1 4 2 】

およその保持係数は0.88であった。参考と比較した試料の同程度、又はそれより大きいスポット強度の観察に基づくと、容器中のアレコリン(arecoline)の濃度は5mg/ml程度であった。したがって、この標準化されたブタの耳の皮膚を用いたFranzセルモデルによれば、インビビションしたヤーンはアレコリン(arecoline)の経皮送達に効果がある。

【 0 1 4 3 】

[実施例8]

本開示の実施形態による例示的な薬剤放出プロファイルを図6~8に示す。これらの薬剤放出プロファイルは間欠的にコートしたヤーンから測定されたもので、略ゼロ次放出速度と一致する。

【 0 1 4 4 】

まず図6を参照して、これらの結果はUV-可視スペクトルから得られたもので、天然由来の抗真菌及び抗微生物化合物であるウスニン酸の放出を表している。試料C~Eはそれぞれ、分散したウスニン酸を含むマトリックスポリマーをインビビションした30重量の木綿ヤーン1ヤードを含んでいた。マトリックスポリマーを硬化させた後、試料C~Eのそれぞれを、Rustoleum Vinylとして市販されているエアロゾル製品で間欠的にスプレー コートした(約80%がコートされた)。試料Cはポリウレタンマトリックスポリマー(Rovene 4021)を含んでおり、ヤーンの上又は中に組み込まれたマトリックスポリマーの量はヤーンの重量のほぼ2倍、即ち重量増加は100%程度であった。試料D及びEはそれぞれ、ポリシロキサンマトリックスポリマー(Novagard 200-260)を含んでおり、ヤーンの上又は中に組み込まれたマトリックスポリマーの量はヤーンの重量のほぼ2倍、即ち重量増加は100%程度であった。次いで試料をペンタノール溶液中に入れて穏やかに振盪し、その間に290nmの吸光度としてウスニン酸の放出を測定した。その結果は図6に示すように略ゼロ次の放出を示した。

【 0 1 4 5 】

図7はテルビナフィン塩酸(terbinafine hydrochloride)の略ゼロ次放出を示す。試料Fは分散したテルビナフィン塩酸(terbinafine hydrochloride)を含むポリウレタン(Rovene 4021)のマトリックスポリマーをインビビションしたポリエステルヤーン(150デニール)1ヤードを含んでいた。ヤーンの上又は中に組み込まれたマトリックスポリマーの量はヤーンの重量のほぼ2倍、即ち重量増加は100%程度であった。「ZAR Exterior Polyurethane」という名称で市販されているポリウレタンコーティングを間欠的に適用して、ヤーンの約

10

20

30

40

50

90%をコートした。水中へのテルビナфин塩酸(terbinafine hydrochloride)の放出は273nmの吸光度として測定し、その結果を図7に示す。これもデータ点の直線近似を含んでいる。

【0146】

図8は、抗痙攣薬ダントロレンナトリウム(dantrolene sodium)水溶液の公知の吸光度ピークである380nmで測定した吸光度を用いて、弱く緩衝した水溶液中にpH約11.0で放出する、本開示による間欠的コートヤーン(150デニールポリエステルヤーン)の長さ1ヤードの部分(試料G)からのダントロレンナトリウム(dantrolene sodium)の3か月にわたる略ゼロ次放出を示す。図8は吸光度測定及びデータ点の直線近似をも示す。ダントロレン(dantrolene)を分散させるポリマーマトリックスとしてNovagard 200-260 RTVを用いた。ヤーンの上又は中に組み込まれたマトリックスポリマーの量はヤーンの重量のほぼ2倍、即ち重量増加は100%程度であった。この強い吸収を有する(したがって正確に測定できる)薬剤の放出速度は完全なゼロ次に近く、即ち放出速度は一定である。適用したコーティングは、品名「Aliphatic Polyurethane Dispersion U-933」と指定してAlberdingk-Boleyから購入した水性分散液として供給される「硬い」ポリウレタンコーティングであった。コーティングはブラシ塗装操作によって適用され、約2.5cmの非塗装(非コート)ストライプで分離された10cm幅のストライプをコートするように指示された当業者によって実施された(したがって約80%がコートされたヤーンとなった)。ストライプは垂直に配置したバッチモードアキュムレーターの上で垂直であった。

【0147】

[実施例9]

本実施例は、本開示の実施形態による例示的なコーティング法を示す。モデルAA10000J JAU-03スプレーガン、PFJ2050流体キャップ、及びPAJ45350-40-SSエアキャップ(それぞれSpraying Systems Co.製)を用いて、スプレーコーティングを行なった。それぞれの試験セグメントの後、アクリル樹脂が硬化しないようにスプレーチップを水に浸漬し、数回焼いた。

【0148】

最初にバルキー又は加工した150デニールのヤーンにNovagard 200-265「迅速硬化」RTVをインビビションし、その後、バルキー及び/又はテクスチャーを維持した。乾燥後、インビビションした約3ヤードのヤーンを5インチのオープンフレームに巻き付け、コーティングを目視できるように食用緑色色素を混合したAlberdingk AC2523自己架橋アクリルコーティングをスプレーガンに装填した。ノズルとヤーンの距離を約5インチとし、装填したスプレーシステムを1パルスあたり20ミリ秒で15回パルスしてスプレーした。これにより、かなり均一なコーティングが得られ、図9の拡大写真に見られるように、ヤーンのバルキー又はテクスチャーは維持されていた。換言すれば、それぞれの個別のフィブリルが別々にコートされていた。これにより、心地よさが増大すること、ヤーンを撫る必要がないこと、皮膚接触表面積が増大すること、並びに標準的なヤーン及びテキスタイルの加工に適合すること等の、フィブリルを互いに「糊付け」してヤーンを「平坦」にする他のコーティングプロセスに比べて多くの利点が得られる。また図9に見られるように、ヤーンの試料(501、502、503、504、505)と平行に物差しを置いてバルキー又はテクスチャーが維持されていることを示した。即ち、このデニールの平坦なヤーンは幅が64分の1インチ未満であるのに対し、このヤーンのバルキー又はテクスチャーは16分の1インチを超える拡張された幅を有していた。別の同様のコーティング法において、柔軟なフォームの1.5インチ幅のストリップを直径7インチのドラムに糊付けし、その間に4分の1インチの間隙を残した。

【0149】

[実施例10]

Alberdingkアクリル分散液「AC2523」等の水性コーティングを用いた経験から、ヤーンにRTVをインビビションしてもしなくても、20%以上の水を含む処方でバルキー又は加工ヤーンをコーティングした場合にはテクスチャーを維持することは難しいことが分かった。

10

20

30

40

50

ヤーンにかかる張力を10g未満に維持した場合でも、コーティングを乾燥/硬化した後はバルキー又はテクスチャーは失われ、「平坦な」ヤーンとなった。バルキー又はテクスチャーが維持できるか否かを試験するため、この実施例では水及び溶媒のないコーティングを用いた。

【0150】

予めNovagard 200-265超低粘度RTV中のアスピリン(aspirin)粉末(25重量%)の分散液をインビビションしたヤーンをコートするため、シアノアクリレート接着剤、Gorillaスーパーグルーを適用した。まだバルキーでテクスチャーを保ち、測定したデニールが約90Dのインビビション及び硬化したヤーンを、次いで滞留長さ約2mm、滞留時間10ミリ秒程度で、Gorillaスーパーグルーの小容器に通過させた。ラインの張力は測定していないが高く、10gを十分に超えていた。ヤーンは大量のスーパーグルーを取り込んだので、デニールは300Dを超えて増大した。それにも拘わらず、スーパーグルーが硬化した後、最終のヤーンはまだバルキー又はテクスチャーを保っていた。図10に、RTV/アスピリン(aspirin)をインビビションし、引き続いてシアノアクリレートでコーティングした本発明の最終ヤーン506の写真を示す。写真は詳細な構造の全てを捉えてはいないが、バルキー及びテクスチャーは明らかである。

10

【0151】

[実施例11]

本実施例は大スケールのヤーンの製造の例示的な方法を提供する。本発明者らの実験室における試験は、本明細書において議論したそれぞれのステップの実施可能性を示し、当業者は説明した方法を理解する。クリールから出たバルキー又は加工ヤーンは最初に、ヤーン中にインビビションされるために十分に低い粘度を有し、おそらくより正確にはそれぞれのフィブリルをカバーすると説明されるRTV又は他のマトリックス源の容器を通過する。もし粘度が高すぎれば、インビビションのデボラ数が高すぎてマトリックスの連続膜が得られない。ヤーンは10m/秒程度の典型的なヤーン速度で、4分の1インチ程度の厚みを有するマトリックスを含むチャンバー又は袋を通過するので、滞留時間は4分の1インチ/10m/秒、即ち約1ミリ秒となる。少なくともシリコーン系マトリックスの場合には、結果はこれがヤーン(加工ポリエステル及びナイロンヤーンについて)のそれぞれのフィブリルの上にシリコーンの連続膜を残すために十分な時間であることを一貫して示し、デニールは約50%増加する。活性物質をより多く担持させが必要な場合には、滞留時間は数ミリ秒に増加させてよい。しかし、デニールが100%以上増加すると(即ち単位長さあたりの重量が2倍を超えると)、ヤーンが平坦になり、テクスチャーを失うリスクが増大し、これは一般に望ましくない。RTVの早すぎる硬化を制限し又は除去するために、チャンバー内を不活性で乾燥した雰囲気に保つことが有利である。

20

【0152】

チャンバーを通過し、RTV(又は他のマトリックス源)をインビビションした後、コーティング段階に進む前にRTVを実質的に硬化させるべきである。さもないとマトリックスの表面エネルギーが低いので意図したコーティングの上での湿潤したRTVの移動が促進される可能性がある。強力な紫外光はある種のRTV(Novagard 200-260等)を数秒で硬化させ得るが、これはコストをある程度増大させ、露光による障害も起こす。架橋反応を引き起こし又は開始させるために加温加湿空気を用いることができ、Novagard 200-265の場合には、これは実質的に3~5分で完了する。次いでシングルエンド又はマルチエンドスラッシャー(slasher)を用いて、インビビションし乾燥するヤーンを一時的に巻き取り、乾燥するヤーンの小部分(10%未満)のみが3~5分の硬化時間の間に固体と接触し、ヤーン同士の接触が避けられるようにゆっくりとヤーンを動かす。約10m/秒の生産時間では、固体との接触を含む次のステップに移行する前に適切な乾燥時間を提供するために、スラッシャーは1エンドあたり約2,500ヤードのヤーンを保持する必要がある。ヤーンは約16分の1インチ離れているべきであり、特に多くの市販のスラッシャーは16分の1インチよりもかなり大きな間隔をもってヤーンを分離し、多数のヤーン末端に十分なスペースを残す一方、隣接するヤーンの巻物の間の接触を避けるか少なくとも最小化できるので、マルチエンドスラッシャー

30

40

50

シャーが望ましい。

【0153】

スラッシャーを出てここでは実質的に乾燥したヤーンはドラムの周囲を通過する。このドラムはコーティングチャンバーの出口側にある第2のドラムより僅かに速い速度で回転しており、それによりヤーンを「緩和」させ、ヤーンを構成するフィブリルはコーティングプロセスにおいて「バルキー」になり、言い換ればより広がった構造で互いに実質的に分離している。連続モードの生産ステップにおいてヤーンを緩和させるため、当技術ではインボーキングアキュムレーター等の他の方法が知られている。インビビションステップは一般に張力を全く打ち消す。即ち、平坦化は張力によるよりもむしろRTVの過剰適用によって起こる。したがってインビビションチャンバーを通過する速度が速い回転のドラムに影響されるとしても、それは一般に問題ではない。10

【0154】

第1の(速く回転する)ドラムの周囲を通過した後、ヤーンはコーティングチャンバーに入る。コーティングチャンバーには、プラント/運転者の状態及び詳細なコーティングの化学に応じて、ヤーンの出入りのための極めて狭い開口部を有する筐体があると有利な場合がある。(ここで緩和した)ヤーンは次いでスプレーノズル、たとえばヤーンの「左側」と「右側」の2つのノズルの列の前を通過する。スプレーガンのパルスも可能であるが、マスクを用いれば間欠的なコーティングがより明確になる。したがって開口部を切り欠いたベルトをプレーのシステムの周りに駆動し、ベルトがノズルとヤーンとの間に来る領域でベルトの速度がヤーンの速度(約10m/秒)と一致するようにする(2ノズルシステムでは2つのベルトが必要であることを意味している)。ベルト/マスクの開口部の間はスプレーをロックし又は迂回させる中実領域で、それによりヤーンに所望の長さのコートされていないセグメントが残る。一般にこれはヤーンの10%程度を構成し、90%がコートされる。したがってスプレーのこの「ロックされた」分画の無駄は少ない。或いは、このマスクのタイミングをスプレーのパルスと合わせることにより、ロックングによる無駄の大部分を解消しつつ、捲縮した、明確な、間欠的なパターンをヤーンに付与することができる。20

【0155】

複数の末端をコーティングチャンバーに入れることによって、生産速度を上げができるだけでなく、(再循環することが困難又は高価であり得る)コーティングをより有効に使用することができる。スプレーの幅を16分の1インチに制限することが可能なスプレーノズルは入手が難しいので、たとえば12本のヤーンがコーティングを適用する点で16分の1インチ離れているならば、この4分の3インチはスプレーパターンの典型的な幅により近い。30

【0156】

コーティングチャンバー(及び存在する場合には筐体)を通過した後、コーティングを乾燥するために数分を要する場合には、第2のスラッシャーの上にヤーンを保存する必要があるかもしれない。しかし、たとえばアクリルコーティングAlberdingk AC2523を用いた試験で、特にコーティングとコーンとの間でヤーンが数十フィート移送される場合には、ヤーンのデニールが約200未満である限り(これより太いヤーンは自分自身に粘着する傾向が大きい)、スラッシャー又はアキュムレーターを省略してヤーンをコーティングチャンバーから直接コーンに巻き取ることができることが示された。この距離を移送する間に、ヤーンに空気を吹き付けるような単純な乾燥法を適用することができる。40

【0157】

次いで必要に応じて多くの後加工ステップを適用することができる。1つ以上の他のヤーンと撚ることによってヤーンが利点を得られる状態であれば、「手触り」、色、伸び、若しくは加工性を変化させるため、又は2つ以上のヤーンの特性を組み合わせるために、ヤーンを撚ってもよい。

【0158】

[実施例12]

本実施例は、本開示のヤーンから得られたファブリックにおける例示的な放出試験を提供する。この放出測定は、本開示のヤーンから製造し、放出試験の前に洗濯し又は他の方法でストレスを与えたファブリックの小見本について実施した。ストレスの後でどれだけの量の活性物質が変化せずに保持されたかを放出試験によって定量した。この試験にはコーティングは必要でなかった。洗濯及び研磨等のストレスを受けても活性物質が保持されることとは、本開示のヤーンの重要で顕著な利点であり、商品として存続するために洗濯可能性が要求される広範囲の用途に適用される医薬担持ファブリックを可能にするものである。

【0159】

アスピリン(aspirin)(アセチルサリチル酸)を粉碎して微粉末とし、Novagard 200-260中に25%wt/wtで分散した。加工した70デニールのナイロンヤーンにこれをインビビションし、加工した70デニールのナイロンヤーンと撚り合わせた。次いでヤーンを編んでいくつかのスリープを作った。非公式な試験で、肘又は膝に着用すれば、スリープの着用は顕著な鎮痛作用を得るのに十分であった。

【0160】

次いで洗剤入りの熱水で1回(見本No.2)、5回(見本No.3)、又は10回(見本No.4)洗濯した。見本No.1は洗濯をしない対照であった。固定された1インチ四方の各見本を放出のために水中に入れ、2日後に280nmで吸光度を測定した。

【0161】

【表3】

	対照 (洗濯0回)	洗濯1回	洗濯5回	洗濯10回	染色
吸光度 (280nmにおける)	0.097	0.077	0.038	0.045	0.051

表3

【0162】

これらのデータは、10回の洗濯の後、約45%の活性物質が保持されていることを示す。

【0163】

別のスリープを標準的な染色プロセスによって染色した。この中で染色における通常の温度範囲の上限、即ち220°Fで45分間、研磨した。その結果を上の表の最後の欄に示す。この強力なプロセスにおいても50%を超える効力が保持されていた。

【0164】

[実施例13]

皮膚用クリーム中の活性物質として用いられることが多いアラントイン(allantoin)を、RTV中に25%で分散し、このマトリックスを40デニールのナイロン加工ヤーンにインビビションした。その数本を40デニールのナイロンヤーンと撚り合わせた。別の部分をスパンデックスヤーンとともにエアカバーした。試験の結果、使用すれば少なくとも部分的に湿潤化効果によって皮膚を穏和にし、軟化させる効果があることが分かった。

【0165】

[実施例14]

カフェイン(caffeine)、イブuprophen(ibuprofen)、アセトアミノフェン(acetaminophen)、セチルパルミテート、カプサイシン、及びメントール等の他の活性物質を、本開示に従ってヤーンの中又は上に組み込んだ。それぞれの場合に、活性物質はポリマーマトリックスとともにヤーン基材の中又は上に組み込むことができた。

【0166】

本明細書を通して、「1つの(one)実施形態」、「1つの(a)実施形態」、又は「実施形態」についてのいかなる言及も、その実施形態に関して述べた特定の特徴、構造、又は特性が少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味している。したがって、本明細書を通して述べた、引用した語句又はその変形は、必ずしも同一の実施形態を参照する全て

10

20

30

40

50

ではない。

【 0 1 6 7 】

同様に、上記の実施形態の記述において、開示を簡潔にする目的で種々の特徴が併せて単一の実施形態、図面、又はその説明にグループ化されていることがあることを理解すべきである。しかしこの開示方法は、いずれの請求項もその請求項に明示的に引用したもの以外の特徴を要求しているという意図を反映しているものと解釈すべきではない。むしろ、以下の請求項が反映しているように、発明的視点は上に開示したいずれか1つの実施形態の全ての特徴より少ない組み合わせの中に存在している。

【 0 1 6 8 】

この記載した開示に続く特許請求の範囲は、本明細書においてこの記載した開示に明示的に組み込まれ、各請求項は個別の実施形態として独立している。本開示は独立請求項をその従属請求項によって置き換えたもの全てを含む。さらに、独立請求項及びそれに続く従属請求項から誘導される追加的な実施形態も、この記載した明細書に明示的に組み込まれる。

10

【 0 1 6 9 】

さらなる努力を必要とせずに、当業者であれば本発明を最大限に利用するために上記の説明を用いることができると考えられる。本明細書に開示した特許請求の範囲及び実施形態は、単に説明的及び例示的なものであり、いかなる意味でも本開示の範囲を限定しないと解釈すべきである。本開示の助けを借りて、本開示の基本原理から逸脱することなく上記の実施形態の詳細に変更を加えることができることは、当業者には明白である。換言すれば、上記の明細書に具体的に開示した実施形態の種々の改変及び改善は、添付した特許請求の範囲の範囲内である。したがって本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲及びその等価物によって定義される。

20

(付記)

(付記1)

ヤーン、

架橋された疎水性エラストマー、及び

活性化合物

を含み、活性化合物が架橋された疎水性エラストマー中に分散している、薬剤送達システム。

30

(付記2)

エラストマーがポリシロキサン、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリイソブチレン、エラスチン、ポリイソブレン、クロロブレン、ネオブレン、ブチルゴム、スチレンブタジエンゴム(SBR)、ニトリルゴム、エピクロロヒドリンゴム、フルオロエラストマー、ポリエーテルプロックアミド、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、ポリ(スチレン-b-イソブチレン-b-スチレン)、スチレン系プロックコポリマー、ポリオレフィンブレンド、エラストマーアロイ、熱可塑性ポリウレタン(TPU)、熱可塑性コポリエステル、及び熱可塑性ポリアミドからなる群から選択される、付記1に記載の薬剤送達システム。

(付記3)

活性化合物が抗微生物剤、抗生素、抗真菌剤、防腐剤、収斂剤、血管収縮剤、発赤剤、セラミド、軟化剤、皮膚保護剤、脂肪分解剤、上皮化合物、局所麻酔剤、抗炎症剤、栄養補助剤、レジニフェラトキシン、及びそれらの組み合わせから選択される、付記1又は2に記載の薬剤送達システム。

40

(付記4)

ヤーンが金属、セラミック、ポリマー、コンポジット、糸及びファブリックから選択される基材を含む、付記1から3のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記5)

ヤーンの1つ以上のセグメントをコートするコーティングをさらに含み、コーティングが活性化合物を実質的に透過しない、付記1から4のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記6)

50

活性化合物のゼロ次又は略ゼロ次放出を示す、付記5に記載の薬剤送達システム。

(付記 7)

ヤーンが1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントを含み、1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が1より大きい、付記5から6のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記 8)

ヤーンが1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントを含み、1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が4より大きい、付記5から6のいずれかに記載の薬剤送達システム。

10

(付記 9)

ヤーンが1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントを含み、1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が9より大きい、付記5から8のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記 10)

1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントがヤーンの長さに沿って交互にある、付記5から9のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記 11)

20

コーティングがポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、PTFE、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)、PMMA、シェラック、ポリカーボネート、ポリブチレンテレフタレート、エポキシ、ポリエチレンテレフタレート(PET)、高密度ポリエチレン、セルロイド、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)、ポリイミド、ナイロン、フェノールホルムアルデヒド樹脂、及びポリスチレンから選択される材料を含む、付記5から10のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記 12)

コーティングが第1のコーティング材料を含む1つ以上のコートされたセグメント及び第2のコーティング材料を含む1つ以上のコートされたセグメントを含む、付記5から11のいずれかに記載の薬剤送達システム。

30

(付記 13)

1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントの少なくとも1つの上に配置された外部シースをさらに含む、付記5から12のいずれかに記載の薬剤送達システム。

(付記 14)

外部シースが水溶性である材料を含む、付記13に記載の薬剤送達システム。

(付記 15)

架橋された疎水性エラストマー及び活性化合物が、ヤーンとともに押し出される、付記1から14のいずれかに記載の薬剤送達システム。

40

(付記 16)

付記1から15のいずれかに記載の薬剤送達システムを含む衣料品。

(付記 17)

付記1から15のいずれかに記載の薬剤送達システムを含む寝具。

(付記 18)

付記1から15のいずれかに記載の薬剤送達システムを含む包帯又は創傷被覆材。

(付記 19)

哺乳動物の皮膚のエリアを付記1から15のいずれかに記載の薬剤送達システムと接触させるステップを含む、哺乳動物における疾患又は状態を治療する方法。

(付記 20)

50

疾患又は状態が皮膚の状態、創傷、不眠、不安、疼痛、真菌感染、及び呼吸器障害から

選択される、付記19に記載の方法。

(付記21)

哺乳動物の皮膚を付記1から15のいずれかに記載の薬剤送達システムと接触させるステップを含む、哺乳動物の皮膚に活性化合物を投与する方法。

(付記22)

活性化合物が抗微生物剤、抗生素、抗真菌剤、防腐剤、収斂剤、血管収縮剤、発赤剤、セラミド、軟化剤、皮膚保護剤、脂肪分解剤、上皮化化合物、局所麻酔剤、抗炎症剤、栄養補助剤、レジニフェラトキシン、及びそれらの組み合わせから選択される、付記21に記載の方法。

(付記23)

10

活性化合物の送達のためのシステムを製造する方法であって、エラストマー及び活性化合物を含む溶液にヤーンをインビビションするステップ、活性化合物の存在下にエラストマーを架橋するステップ、及びシステムが1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントを含むように、インビビションしたヤーンの1つ以上のセグメントにコーティングを適用するステップ

を含み、コーティングが活性化合物を実質的に透過しない、方法。

(付記24)

エラストマーが湿気、高温又は照射によって架橋される、付記23に記載の方法。

(付記25)

20

エラストマーがポリシロキサン、ポリウレタン、ポリ無水物、ポリイソブチレン、エラスチン、ポリイソブレン、クロロブレン、ネオブレン、ブチルゴム、スチレンブタジエンゴム(SBR)、ニトリルゴム、エピクロロヒドリンゴム、フルオロエラストマー、ポリエーテルプロックアミド、エチレン-酢酸ビニル(EVA)、ポリ(スチレン-b-イソブチレン-b-スチレン)、スチレン系プロックコポリマー、ポリオレフィンブレンド、エラストマーアロイ、熱可塑性ポリウレタン(TPU)、熱可塑性コポリエステル、及び熱可塑性ポリアミドからなる群から選択される、付記23又は24に記載の方法。

(付記26)

活性化合物が抗微生物剤、抗生素、抗真菌剤、防腐剤、収斂剤、血管収縮剤、発赤剤、セラミド、軟化剤、皮膚保護剤、脂肪分解剤、上皮化化合物、局所麻酔剤、抗炎症剤、栄養補助剤、レジニフェラトキシン、及びそれらの組み合わせから選択される、付記23から25のいずれかに記載の方法。

30

(付記27)

1つ以上のコートされたセグメント及び1つ以上のコートされていないセグメントがヤーンの長さに沿って交互にある、付記23から26のいずれかに記載の方法。

(付記28)

システムが活性化合物のゼロ次又は略ゼロ次放出を示す、付記23から27のいずれかに記載の方法。

(付記29)

40

1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が1より大きい、付記23から28のいずれかに記載の方法。

(付記30)

1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が4より大きい、付記23から29のいずれかに記載の方法。

(付記31)

1つ以上のコートされたセグメントの長さの、1つ以上のコートされていないセグメントの長さに対する比が9より大きい、付記23から30のいずれかに記載の方法。

(付記32)

コーティングがポリ塩化ビニル(PVC)、ポリプロピレン、PTFE、ポリフッ化ビニリデン(PVDF)、PMMA、シェラック、ポリカーボネート、ポリブチレンテレフタレート、エポキシ

50

、ポリエチレンテレフタレート(PET)、高密度ポリエチレン、セルロイド、アクリロニト
リルブタジエンスチレン(ABS)、ポリイミド、ナイロン、フェノールホルムアルデヒド樹
脂、及びポリスチレンから選択される材料を含む、付記23から31のいずれかに記載の方法
。

(付記33)

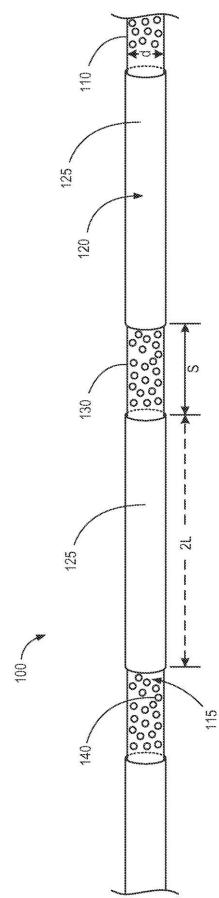
インビビションしたヤーンの1つ以上のセグメントに第2のコーティングを適用するステ
ップをさらに含む、付記23から32のいずれかに記載の方法。

(付記34)

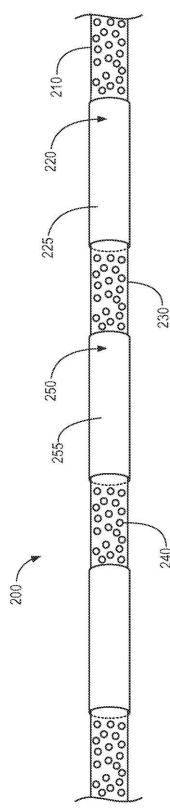
外部シースを適用するステップをさらに含み、外部シースが1つ以上のコートされたセ
グメント及び1つ以上のコートされていないセグメントの少なくとも1つの上に配置され
る、付記23から33のいずれかに記載の方法。

10

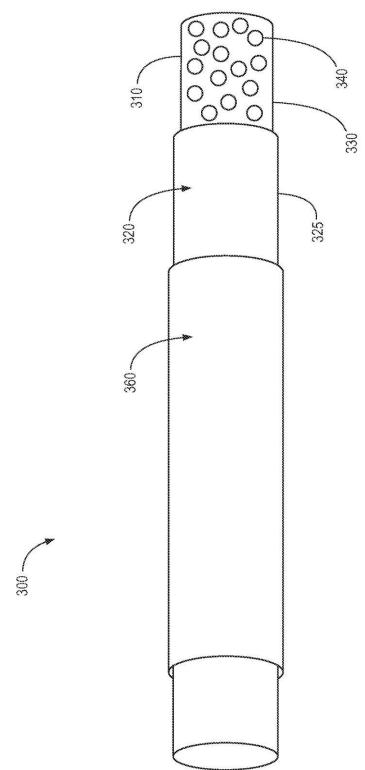
【図1】



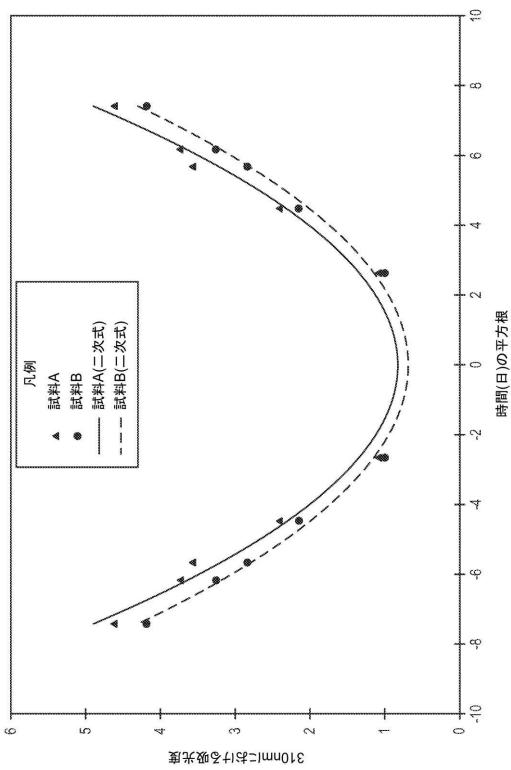
【図2】



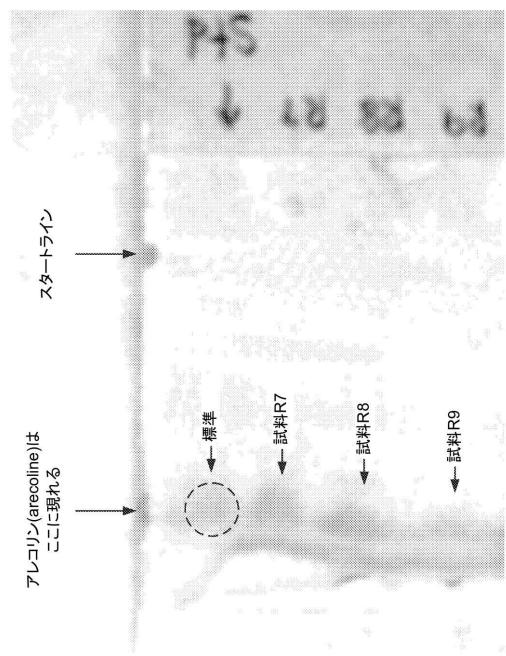
【図3】



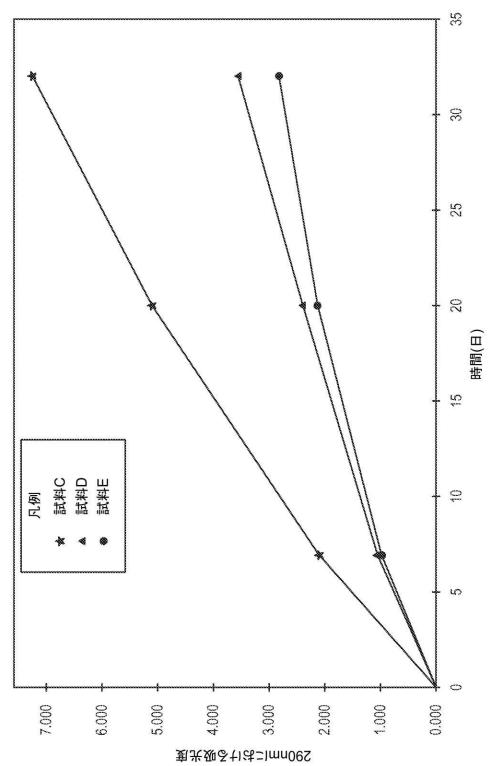
【図4】



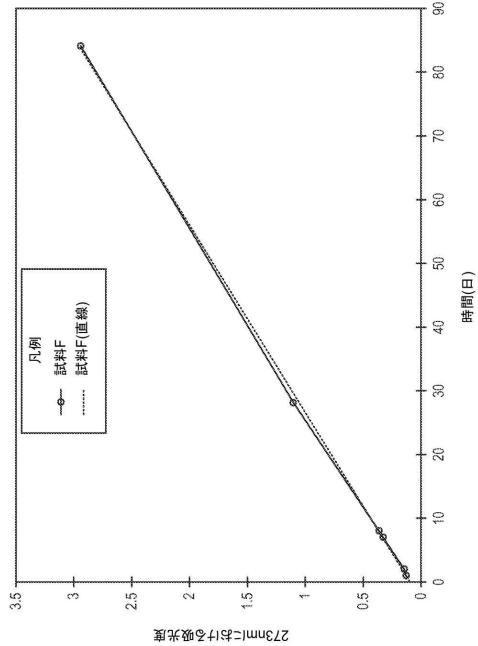
【図5】



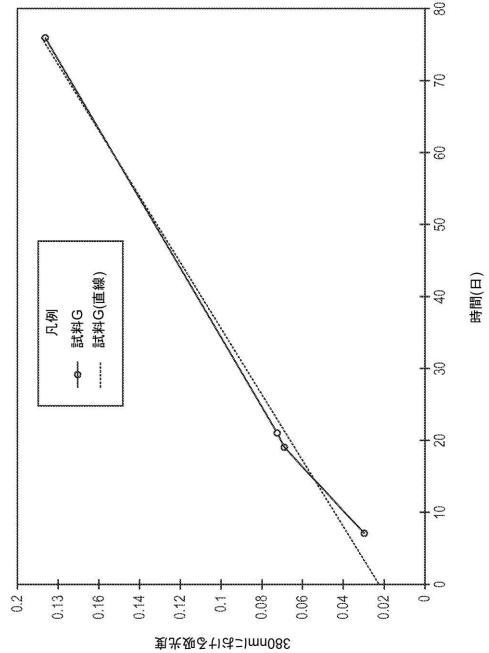
【図6】



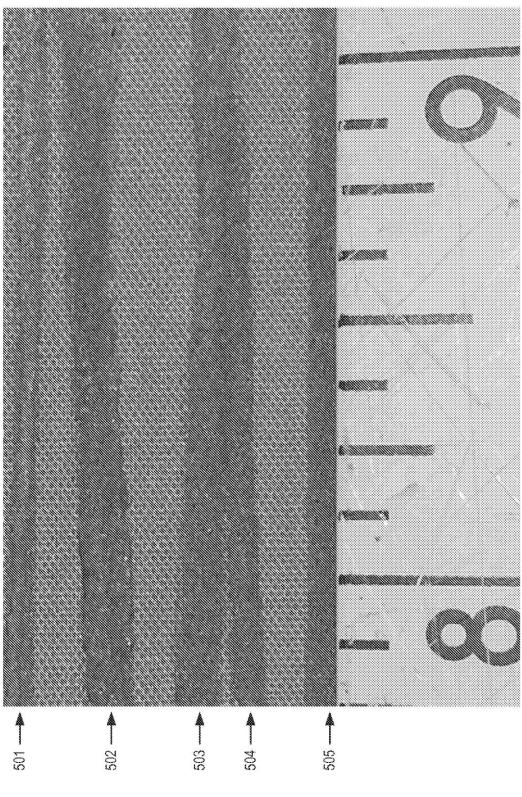
【図7】



【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/44	(2017.01)
D 0 6 M	15/643	(2006.01)
D 0 6 M	15/248	(2006.01)
A 6 1 F	13/00	(2006.01)
A 6 1 F	13/02	(2006.01)
A 6 1 K	31/343	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/07	(2006.01)
A 6 1 K	31/122	(2006.01)
A 6 1 K	31/121	(2006.01)
A 6 1 K	31/4406	(2006.01)
A 6 1 K	31/137	(2006.01)
A 6 1 K	31/4178	(2006.01)
A 6 1 K	31/616	(2006.01)
A 6 1 K	31/522	(2006.01)
A 6 1 K	31/192	(2006.01)
A 6 1 K	31/167	(2006.01)
A 6 1 K	31/22	(2006.01)
A 6 1 K	31/165	(2006.01)
A 6 1 K	31/045	(2006.01)
A 6 1 K	31/4425	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/10	(2006.01)
A 6 1 L	15/44	(2006.01)
A 6 1 L	15/24	(2006.01)
A 6 1 L	15/18	(2006.01)
A 6 1 L	15/34	(2006.01)
A 6 1 L	15/26	(2006.01)
A 6 1 M	35/00	(2006.01)
		Z

(72)発明者 シンドラー, ジョーダン

アメリカ合衆国 85718 アリゾナ州, トゥーソン, ノース カミノ アルトウーロ 590
1

(72)発明者 ゲーベル, エリック スコット

アメリカ合衆国 55127 ミネソタ州, バドネ ハイツ, ヘリテイジ コート イー. 952

審査官 横田 優子

(56)参考文献 特開2000-096443 (JP, A)

特開平03-069668 (JP, A)

特開2001-097839 (JP, A)

特表2008-508444 (JP, A)

特開2000-212873 (JP, A)

特開昭48-040924 (JP, A)

特表2009-518105 (JP, A)

特開平04-234322(JP,A)
特表2004-536799(JP,A)
特表2011-511103(JP,A)
特開昭60-072550(JP,A)
特開平11-256113(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00
A61K 47/00
D06M 13/00 - 15/715
A41D 13/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
Caplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)