

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-527366

(P2006-527366A)

(43) 公表日 平成18年11月30日(2006.11.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 13/00 (2006.01)	GO 1 N 13/00	2 GO 4 5
GO 1 N 11/00 (2006.01)	GO 1 N 11/00 A	2 GO 5 2
GO 1 N 15/08 (2006.01)	GO 1 N 15/08 C	2 GO 5 8
GO 1 N 35/02 (2006.01)	GO 1 N 35/02 A	
GO 1 N 1/10 (2006.01)	GO 1 N 1/10 N	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁) 最終頁に続く		

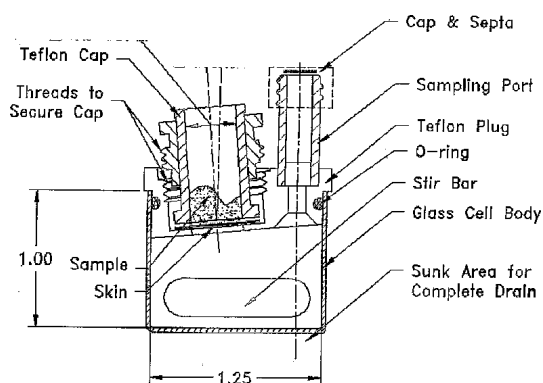
(21) 出願番号	特願2006-509305 (P2006-509305)	(71) 出願人	598158657 アルザ・コーポレーション アメリカ合衆国カリフォルニア州9403 9-7210, マウンテン・ビュー, チャ ールストン・ロード 1900
(86) (22) 出願日	平成16年3月27日 (2004.3.27)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成17年10月21日 (2005.10.21)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠武
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/009193	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02004/086004	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成16年10月7日 (2004.10.7)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	60/458, 905		
(32) 優先日	平成15年3月28日 (2003.3.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 拡散試料採取装置用の静止拡散セル

(57) 【要約】

【課題】

【解決手段】 拡散試料採取装置内にて使用される静止拡散セルである。該拡散セルは、単一チャンバのレセプタ室と、ドナー室と、拡散膜と、試料採取アームとを備えている。拡散膜は、レセプタ室とドナー室との間にレセプタ室の第一の出口の上方に位置決めされている。レセプタ室の第二の出口は、試料採取アームと、泡トラップとを形成する。泡を第二の出口まで除去するのを容易にするため、レセプタ室の頂面は傾斜させるか又は出口を泡通路と接続することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

レセプタ室と、ドナー室とを備える拡散セルにおいて、該レセプタ室は、試料採取アームと泡トラップとを内蔵する単一チャンバの室である、拡散セル。

【請求項 2】

レセプタ室と、ドナー室とを備える拡散セルにおいて、該レセプタ室は、第一の出口と、第二の出口とを有する単一チャンバの室であり、拡散膜及びドナー室は、第一の出口の上方に配置され、第二の出口は、泡トラップ及び試料採取アームを形成する、拡散セル。

【請求項 3】

請求項 2 の拡散セルにおいて、第一の出口がレセプタ室の一側部に形成され、第二の出口がレセプタ室の頂面に形成される、拡散セル。 10

【請求項 4】

請求項 2 の拡散セルにおいて、レセプタ室の頂面は、第二の開口部に向けて上方に傾斜する、拡散セル。

【請求項 5】

請求項 2 の拡散セルにおいて、拡散膜の底面は、レセプタ室の頂面の少なくとも一部分を形成し、レセプタチャンバの第一の出口は、拡散膜の底面により形成されたレセプタ室の頂面部分が第二の出口に向けて上方に傾斜するように形成される、拡散セル。

【請求項 6】

請求項 5 の拡散セルにおいて、第一の出口及び第二の出口は、レセプタ室の頂面に形成され、泡通路は第一の出口と第二の出口との間を伸びる、拡散セル。 20

【請求項 7】

請求項 2 の拡散セルにおいて、レセプタ室は頂面を有し、第一の出口及び第二の出口は、該頂面に形成され、泡通路は、第一の出口と第二の出口との間を伸びる、拡散セル。

【請求項 8】

請求項 1 又は 2 の拡散セルにおいて、分離可能である頂部分と底部分とから形成される、拡散セル。

【請求項 9】

請求項 8 の拡散セルにおいて、拡散セルの頂部分はレセプタ室の第一の出口を備える、拡散セル。 30

【請求項 10】

請求項 9 の拡散セルにおいて、拡散セルの頂部分は、レセプタ室の第一の出口と、第二の出口とを備える、拡散セル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、自動式及び手動式拡散試料採取システムにて有用な静止拡散セルに関し且つ、本発明に従った 1 つ又はより多くの当該拡散セルを含む拡散試料採取システムを利用する分析方法に関する。特に、本発明は、単一チャンバのレセプタ室を有する静止拡散セルであって、多数チャンバのレセプタ室を有する拡散セルに関連する不利益な点を軽減し又は解消し且つ、改良された試料採取システム及び分析方法を許容する上記静止拡散セルを提供するものである。 40

【背景技術】

【0002】

自動式試料採取機能を備える生体外膜拡散システムは、フロースロー拡散セルに対し広く利用可能である。しかし、当該出願人は、現在、静止拡散セル及び自動式試料採取機能の双方を提供する商業的システムは 2 つしか知らない。カリフォルニア州、チャッツワースのハンソンリサーチコーポレーション (Hanson Research Corp.) は、ハンソンマイクロエットプラス (Hanson Microette Plus) (登録商標名) 経皮的拡散システム (Transdermal Diffusion Sy 50

system)を販売し、また、バーモント州、サマーセットのローガンインスツルメンツコーポレーション(Logan Instruments Corp.)は、ローガンシステム(Logan System)-902及びローガンシステム-912自動式経皮的試料採取システム(Automated Transdermal Sampling System)を販売している。ローガンは、また、902-システムに類似したセル設計と、自動的に試料採取するためのXYZロボットとを有する上級型システムも販売している。ハンソンリサーチ及びローガンインスツルメンツから入手可能な拡散システムは、設計の点にて相違するが、両会社から入手可能なシステムは、多数の小径の管と、流体をシステム内の多数の室を通して動かすポンプ(蠕動ポンプ又は注射器)とを含む。

【0003】

10

図1に示したように、ローガンシステムにおいて、管は、セル設計の一部である。レセプタ室は、小径の管により互いに連結された3つのチャンバから成っている。拡散膜は、拡散チャンバの上方に配置されており、該拡散チャンバは、攪拌バーと、試料採取プローブを導入することを許容する試料採取ポートと、拡散チャンバの周りにて水を循環させ、拡散チャンバを所望の温度に維持するのを容易にする入口及び出力を有する水ジャケットとを備えている。測定すべき材料又はフォーミュレーションは、拡散膜の上方に配置され、また、試料は、適宜な収集装置を使用して収集チャンバ又はフローセルから採取される。第三のチャンバは、泡トラップとして使用される。蠕動ポンプは、レセプタ媒体を3つのチャンバの間にて連続的に循環させ、十分に混合した状態を維持する。レセプタ媒体が拡散チャンバから流れ出て且つ、採取チャンバ及び泡トラップの双方を通して流れた後、

20

【0004】

図2に示すように、ハンソンマイクロエットプラス(登録商標名)経皮的拡散システムにおいて、拡散セルは、単一のチャンバから成っているが、レセプタチャンバの入力アームは、管により注射器システム(マイクロエットユニット)に接続され、出力アームは、中央試料収集チャンバに接続される。レセプタチャンバからの試料は、注射器ユニットにより始動された定容積排出により中央試料収集チャンバ内に収集される。このため、マイクロエットプラス(登録商標名)経皮的拡散システムは、管によって相互に接続された多数チャンバをも利用する。

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上述したシステムの設計は、セルの組み立て、取り扱い及び洗浄を困難にし且つ、実験データを不正確にする可能性がある。特に、ローガンインスツルメンツコーポレーションから入手可能なシステムにて管を相対的に広く使用することは、幾つかの潜在的な問題点を招来する。例えば、管が詰まったり、漏れる可能性があり、また、管を使用する結果、セル容量の計算値が変動し又は不正確となる可能性がある。また、多分、一層より問題となるのは、分析すべき物質のような、媒体成分が管に粘着し又は化学物質が管からレセプタ媒体内に浸出することであろう。レセプタ媒体からの物質が管に粘着すること、及び物質が管からレセプタ媒体内に浸出することの双方は、拡散膜を通じてレセプタ媒体内に拡散する物質の量又は型式の分析を不正確にする可能性がある。

40

【0006】

更に、ローガンインスツルメンツコーポレーション及びハンソンリサーチコーポレーションから入手可能なものに従って設計されたシステムは、レセプタ媒体がガス抜きされた後でさえ、気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを許容する。気泡が拡散膜の下方に蓄積することは、レセプタ媒体と接触した拡散膜の面積を減少させ、これにより有効拡散面積を減少させることになる。一方、かかる拡散面積の減少の結果、実験データは不正確となる可能性がある。しかし、ローガンインスツルメンツコーポレーション及びハンソンリサーチコーポレーションのシステムから入手可能なシステムから気泡を除去することは、設定時に手間がかかり、また、一旦、拡散実験が開始したならば、極めて困難であり、又は実現

50

不可能でもある。従って、これらのシステムが使用されるとき、これらのシステムは、典型的に、気泡が拡散膜の下方に蓄積しないことを保証するため監視を必要とし、この監視は、自動式試料採取過程を実現するという目的を少なくとも部分的に損なうことになる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

1つの形態において、本発明は、自動式又は手動式試料採取システムと共に使用することのできる拡散セルの新たな設計に関するものである。特に、本発明は、拡散チャンバ、試料採取チャンバ及び泡トラップを単一のレセプタ室となるように一体化する拡散セルを提供する。本発明のセル設計は、管が全く無い拡散セルとすることを許容する。

【0008】

別の形態において、本発明は、本発明に従った1つ又はより多くの拡散セルを内蔵する拡散試料採取システムを含む。

更に別の形態において、本発明は、本発明に従った拡散試料採取システムを利用する分析方法を含む。

【0009】

1つの形態において、本発明は、自動式又は手動式試料採取システムと共に使用することのできる拡散セルの新たな設計に関する。特に、本発明は、拡散チャンバ、試料採取チャンバ及び気泡トラップを単一のレセプタ室となるように一体化する拡散セルを提供する。本発明のセルの設計は、管が全く無い拡散セルとすることを許容する。更に、本発明に従った拡散セルの設計は、流体を色々なチャンバ内にて循環させるポンプを不要にする。

【0010】

本発明の拡散セルの設計は、多数の室を備え、レセプタ媒体がこれらの室を流体的連通状態に置く管を通して異なる室内に流れるようにした、拡散セルの設計に優る幾つかの有利な点があると考えられる。例えば、長い管を介して多数の室を相互に接続することを必要とするシステムに比して、本発明の拡散セルは、拡散装置内にて容易に除去し且つ、交換することができ、このことは、実験の準備及び洗浄を容易にする。更に、管により相互に接続された多数のチャンバを有する拡散システムにおいて、セルの容積の計算は、管内のレセプタ流体を測定するステップを含み、このことは、セル容積の正確な測定を困難にする。これに反して、本発明の拡散セルは単一チャンバのレセプタ室を有するため、本発明の拡散セルは、セルの容積をより容易に且つ、より正確に測定することを可能にする。本発明に従った拡散セル内に管が存在しないことは、潜在的な管の漏洩及び詰まり並びにレセプタ媒体の物質が管の壁に粘着し又は、管から化学物質がレセプタ媒体内に浸出することも解消する。本発明に従って設計された拡散セルは、レセプタ媒体を補充し且つ、レセプタ媒体を拡散セル内にて一定の容積に保つという機能をも容易にする。

【0011】

更に、既存の試料採取システム（例えば、上述したハンソン及びローガンシステム）と異なり、本発明の拡散セルの設計は、実験過程中、拡散膜の表面の下方に現れる泡を相対的に容易に除去することを可能にする。好ましい実施の形態において、本発明の静止拡散セルは、レセプタ室に露呈される拡散膜の表面に気泡が蓄積する可能性を自動的に減少させる設計とされている。

【0012】

本明細書に示した本発明の拡散セルに対する実施の形態の各々は、水ジャケット無しにて示されている。既存の拡散セルは、水ジャケットを含む設計とされることがしばしばであり、この水ジャケットは、所望の温度の水をレセプタ室の少なくとも一部分の周りにて循環させることにより拡散セルの温度を制御する働きをする。本発明の拡散セルは、所望であるならば、水ジャケットを含む設計としてもよいが、現在の好ましい実施の形態は、かかる造作構造物を含まない。水ジャケットを省くことは、拡散セルの設計を更に簡略化し、特に、管及び保持具がかかる温度調節システムを支えることを不要にする。更に、本発明の拡散セル内にて温度を制御することは、代替的な手段を通じて実現することができる。例えば、本発明に従った拡散セルの温度を制御することは、所望の温度に調節され且

10

20

30

40

50

つ、1つ又はより多数の拡散セルを受容する設計とされた取り付けブロック内に拡散セルを配置することで実現することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本発明による拡散セルの第一の実施の形態は図3に示されている。本発明の拡散セルは、単一チャンバのレセプタ室と、ドナー室と、拡散膜と、試料採取アームとを有している。図3にて理解し得るように、拡散膜は、第一の出口の上方に配置され、拡散セルが組み立てられたならば、拡散膜の頂面はドナー室の底面の少なくとも一部分を形成し、拡散膜の底面はレセプタ室の頂面の少なくとも一部分を形成する。本発明に従った拡散セル内にて使用される拡散膜は、拡散セルにて適用するのに適した任意の天然材料又は合成材料と

10

【0014】

拡散膜がドナー室とレセプタ室との間の所要位置にて適正に保持されることを保証するため、拡散膜は、拡散膜を強化し且つ、膜に対して望ましくない損傷を与えることなく拡散膜を所要位置にて確実に保持することを許容する装置又は構成要素の上方に配置し又はこれらの間に配置することができる。図13に示すように、好ましい実施の形態において、座金又はガasketのような補強リングが拡散膜の下方に又は拡散膜の上方に配置され

20

【0015】

試験材料は、拡散膜の頂面と接触する状態にてドナー室内に配置する。該試験材料は、拡散膜を互る透過率又は流動性に関して試験すべき1つ又は2つ以上の薬剤のような1つ又は2つ以上の構成物質を含む。好ましい実施の形態において、本発明の拡散セルは、試験材料中に含まれた1つ又はより多くの薬剤の拡散膜を互る流動性を評価するために使用されるが、本発明に従った拡散セルはこのような用途にのみ限定されるものではない。本

30

【0016】

本発明の拡散セルのレセプタ室は、任意の所望の寸法又は形状に従って設計することができる。しかし、レセプタ室の幾何学的形態は、レセプタ媒体を効率良く攪拌し得る設計とされることが好ましい。レセプタ室は、典型的に、拡散セルの全体を互ってレセプタ媒体を適正に攪拌することを保証する磁気攪拌バー又はその他の適宜な手段を備え、これらは、拡散膜の付近に停留する拡散層を形成する可能性を減少させる。本発明に従った拡散セルのレセプタ室は、また第一の出口及び第二の出口も有している。

40

【0017】

第一の出口は、拡散膜を第一の開口部の上方に配置することを許容する任意の寸法及び形状にて形成することができる。例えば、レセプタ室が5ないし30mlの容積のレセプタ媒体を受容し得る設計とされた場合、第一の開口部は、約0.7ないし約5cm²の範

50

囲の寸法とされることが好ましい。しかし、第一の開口部の形状及び寸法は、所望に応じて変更し異なる寸法の拡散膜を使用することを許容し且つ、任意の特定の試験条件に適するようにすることができる。図3にて理解し得るように、第一の開口部は、拡散膜の配置を容易にし且つ、ドナー室がレセプタ室と関係するのを容易にし得るようにすることもできる。図3に示した拡散セルの第一の出口及びドナー室は、ドナー室を拡散膜及びレセプタ室の第一の開口部の上方にて締め止めするのを容易にするフランジを備える設計とされている。勿論、ドナー室は、締め止め具に限らず、任意の適宜な機構を使用してレセプタ室と関係付けることが可能であることを理解すべきである。例えば、ドナー室は、ねじ式接続部、雄 - 雌接続部、スナップ嵌め接続部、又は摩擦嵌め又は締め込み嵌めを通じてレセプタ室と関係付けることが可能である。第一の開口部を有する、ドナー室及びレセプタ室の双方は、必要に応じて、ドナー室をレセプタ室と関係付け得るよう所望の機構を使用することを容易にし得るようにすることも可能である。

10

20

30

40

50

【0018】

レセプタ室の第二の出口は、試料採取アーム及び泡トラップとして機能する。該第二の出口は、適宜な試料採取アームを提供する任意の所望の形態に従った寸法及び形状とすることができる。典型的に、第二の出口の開口部は、第一の出口の開口部よりも小さい。該第二の出口は、試料採取針にて侵入可能な隔膜を有するキャップ又はシールを備えている。典型的に、第二の出口の開口部は、円形の形状であり且つ、直径約0.5cmであろう。好ましい実施の形態において、第二の出口は、隔膜を有するHPLCバイアルキャップを使用して第二の出口に蓋をすることが可能な寸法及び形状とされている。

【0019】

第二の出口に形成された試料採取アームは、また、泡トラップとしても機能し、拡散膜の下方に形成される泡を除去することを許容する。本発明の拡散セルの設計に依存して、セルを傾け且つ、泡を拡散膜の下方から試料採取アーム内に強制的に供給することにより、泡は除去され、又は、拡散セルは、セル内にて形成される泡が第二の出口により形成された試料採取アーム内に自動的に移動するような設計とすることができる。大きい泡が試料採取アーム内に蓄積し且つ、レセプタ媒体全体の量が減少するならば、より多くのレセプタ媒体を試料採取アームを通じて容易に追加し、レセプタ媒体の全体量を一定に保つことができる。

【0020】

本発明に従った拡散セルのドナー室は、レセプタ室の第一の開口部の上方に配置され且つ、任意の実験の必要性に適合するよう所望の寸法及び形状とすることができる。ドナー室は、試験材料を収容する設計とされている。ねじキャップ、隔膜、又は同様のもののようなキャップ又はシールを、ドナー室の上方に提供し且つ、試験材料が液体又は低粘度であるか、又は、試験材料の蒸発又は汚れを減少し又は解消すべき場合に、必要であろう。上述したように、ドナー室は、任意の適宜な機構を使用してレセプタ室と関係付けることができる。例えば、ドナー室は、レセプタ室に締め止めするか、又は、これと代替的に、ドナー室は、ねじ式接続部、雄 - 雌接続部、スナップ嵌め接続部、又は摩擦嵌め或いは締め込み嵌めを使用してレセプタ室と関係付けることができる。このため、ドナー室を形成する1つ又はより多くの構成要素の設計は、任意の所望の機構に従ってドナー室とレセプタ室との関係付けを容易にし得るようにすることができる。各実施の形態において、ドナー室をレセプタ室と関係付ける機構は、ドナー室を拡散膜又はレセプタ室の第一の開口部と密着する関係を維持する。ドナー室をレセプタ室と関係付ける手段は、2つの室と拡散膜との間に十分なシールを形成するが、拡散膜、ドナー室又はレセプタ室が拡散セルの1つ又はより多くの他の構成要素と相互に接触する場合、1つ又はより多くのリング又はガスケットのような、1つ又はより多くの追加的な密封要素を使用することができる。

【0021】

図4、図5及び図8には、レセプタ室の第一の出口に配置された拡散膜の下側からレセプタ室の第二の出口に形成された泡トラップまで泡が自動的に移動するのを容易にする、本発明の拡散セルの実施の形態が示されている。これらの設計は、拡散セルを拡散装置か

ら除去したり、又は、人間の操作者が拡散セルを操作する（例えば、拡散セルを傾けて泡を泡トラップ内に動かす）ことを必要とせずに、拡散膜付近に形成されるであろう泡が第二の出口により形成された泡トラップに向けて動くのを許容する。

【0022】

図4に示すように、レセプタ室の第一の出口は、頂部に代えてレセプタ室の側部に配置することができる。この要領にて拡散セルを設計することは、拡散膜の装置をほぼ水平の位置からほぼ垂直の位置まで効果的に回転させることになる。拡散膜は、レセプタ室の一側部にて水平に配置されるため、レセプタ室内に形成された全ての泡は、拡散膜の表面から第二の出口及び泡トラップが配置されたレセプタ室の頂部まで上昇する傾向となる。更に、所望であるならば、レセプタチャンバの頂面は、第二の出口に向けて上昇する傾斜を形成し、これにより、レセプタ室内にて形成された全ての泡が自動的に、第二の出口により形成された泡トラップ内に移動する可能性を増すことができる。第一の出口が拡散セルの一側部に配置された場合、拡散膜、ドナー室及びレセプタ室が関係することは、レセプタ媒体がレセプタ室内から漏洩するのを防止するシールを形成することになる。ドナー室とレセプタ室とを関係付ける任意の適宜な機構を使用することができる。拡散膜、ドナー室及びレセプタ室内の境界面における必要なシールは、構成要素を関係付ける機構によってのみ形成することができ、又は、これと代替的に、所望のシールを提供し得るよう1つ又はより多くの追加的な密封部材を含めることができる。ドナー室とレセプタ室とを関係付ける既に説明した機構、及び本明細書に記載した追加的な密封部材は、図4に示した実施の形態に従って設計された拡散セル内にて使用するのにも適している。

10

20

【0023】

図5及び図8には、本発明に従った拡散セルが示されており、ここにおいて、レセプタ室の第一及び第二の出口は、レセプタ室の頂部に配置されているが、第一の出口は、拡散膜の底面により形成されたレセプタ室の頂面が第二の出口に向けて上方に傾斜するような設計とされている。このレセプタ室の頂面がレセプタ室の第二の出口に向けて傾き又は傾斜していることは、拡散膜の底面に形成され又は安着する全ての泡を第二の出口により形成された泡トラップに向けて自動的に導く働きをする。

【0024】

特に好ましい実施の形態において、本発明の拡散セルは、第二の開口部に向けて上方に傾斜する頂面を有するレセプタ室を備える設計とされるのみならず、拡散セルは、第一の出口と第二の出口とを接続する通路も有している。該通路は、単に、第一の出口と第二の出口との間を伸びるレセプタ室の頂面に形成された凹所としてもよい。かかる通路の図は、図9に示されている。典型的に、レセプタ室の第一の出口は、拡散膜の底面がレセプタ室の頂面の他の部分と面一となるような設計とはされない。このため、泡は、拡散膜の底面がレセプタ室の頂面の他の部分と相互接触する箇所に形成された段部分に取り込まれる。通路を第一の出口と第二の出口との間に形成することは、この境界面に形成された全ての段部分を減少させ、これにより、泡が拡散膜の底面から第二の出口により形成された泡トラップまで自動的に移動するのを更に容易にすることになる。

30

【0025】

本発明に従った拡散セル内に収容されたレセプタ媒体の容積は、拡散性に関する典型例を設計するとき、考慮しなければならない。一般に、拡散セルに対するレセプタ室の容積は、約5ないし30mlの範囲にある。しかし、レセプタ媒体の実質的に任意の容積を有する拡散セルを設計することができる。レセプタ媒体から分析すべき材料は、拡散媒体を互って低透過率又は流動性を示すと予想されるとき、レセプタ媒体内の分析すべき材料の濃度が妥当な時間内にて使用される分析方法の検出限界値以上であるようにするため、レセプタ媒体が相対的に少量であることが望ましく且つ、必要である。しかし、レセプタ媒体から分析すべき材料は、拡散膜を互って高透過率又は流動性を示すと予想されるとき、拡散性に関する典型例の全体を互ってレセプタ室内での沈澱状態を維持するため、レセプタ媒体が相対的に多量であることが望ましく且つ、必要である。このため、レセプタ室の容積は、選んだ拡散性に関する典型例に対し有用な任意の特定の容積のレセプタ媒体を提

40

50

供し得るよう変更することができる。

【0026】

レセプタ室の容積を選んだ拡散性に関する典型例に合うように調節することを更に容易にするため、本発明の拡散セルは、分離可能な頂部分と底部分（図6ないし図8に図示）とを有するものとして設計することができる。かかる1つの実施の形態の頂部分は、キャップ又はプラグとして形成され、また、レセプタ室の第一の出口を有し、ドナー室をレセプタ室と関係付ける領域を一体化する。頂部分の底面は、レセプタ室の頂面の少なくとも一部分も形成する。好ましくは、頂部分は、レセプタ室の第二の出口を組み込み、その結果、試料アーム及び拡散セルの泡トラップを組み込むようにもする。底部分は、典型的に、拡散セルの頂部分から除去可能であるカップ、ウェル又は管形状のリザーバである。底部分の形状又は幾何学的形状は、レセプタ媒体を効率良く攪拌する設計とされることが好ましい。所定の容積の密封したレセプタ室は、拡散セルの頂部分と底部分とが適正に関係付けられたときに形成される。分離可能な頂部分と底部分とを有する拡散セルの底部分の容積を変化させることにより、レセプタ室の容積は、所望の拡散性に関する典型例の必要性に適合するように容易に調節することができる。

10

【0027】

本発明の拡散セルが分離可能な頂部分と底部分とを有する設計とされる場合、拡散セルの2つの部分は、任意の適宜な手段を使用して関係付けることができる。1つの好ましい実施の形態（図8に図示）において、頂部分と底部分は、摩擦嵌め又は締め込み嵌めによって互いに嵌合する設計とされている。かかる実施の形態において、頂部分は、該頂部分が底部分内に所望の深さまで挿入され、所望の容積を有するレセプタ室を提供することを保証するリップ、フランジ又はその他の造作構造部を有することができる。更に、頂部分と底部分との間に十分なシールが形成されることを保証するため、頂部分又は底部分は、1つ又はより多くのリング又はガスケットのような、1つ又はより多くの密封部材を組み込むことができる。本発明の拡散セルの頂部分と底部分とが摩擦嵌め又は締め込み嵌めによって関係付けられる設計とされる場合、頂部分と底部分とを関係付け且つ、関係を切り離すのに必要な力は、拡散試験の間、2つの部分を互いに維持し且つ、頂部分及び底部分が相互接触する箇所である十分なシールを形成するのに少なくとも十分でなければならない。

20

【0028】

本発明の拡散セルの頂部分と底部分とは、任意の他の適宜な機構を使用して関係付けてもよいことを理解すべきである。例えば、本発明による拡散セルの頂部分と底部分とは締め止め具を使用して関係付けることができる。これと代替的に、例えば、ねじ式接続部、雄—雌接続部、又はスナップ嵌め接続部を使用して本発明の拡散セルの頂部分及び底部分を関係付けてもよい。本発明の拡散セルの頂部分と底部分の設計はフレキシブルであり、実質的に任意の適宜な接続機構の使用に対応し得るよう変更を加えることができる。

30

【0029】

本発明の拡散セルの色々な異なる構成要素は、当該技術分野にて周知の材料を使用して製造することが可能である。しかし、好ましい実施の形態において、レセプタ室の少なくとも一部分は、ガラス材料にて形成される。本発明に従った拡散セルが頂部分と底部分とを有する場合、頂部分をテフロン（TEFLON）（登録商標名）にて形成し、底部分をガラスにて形成することが好ましい。しかし、本発明の拡散セルにて適用するのに適した任意の他の材料を使用することもできる。例えば、テフロン（登録商標名）に代えて、本発明の拡散セルの頂部分は、金属又は金属合金、ポリマー材料又はガラスにて形成してもよい。更に、ガラスに代えて、本発明の拡散セルの底部分は、金属又は金属合金或いはポリマー材料にて形成してもよい。レセプタ媒体を物理的に破損したり、汚さずに、又は分析すべき望ましくない量の材料を保持することなく、予想される試験条件への露呈に耐えることができることを条件として、ある材料は、本発明の拡散セルを製造するのに使用するのに適している。

40

【0030】

50

本発明の拡散セルは、当該技術分野にて使用される多岐に亙る分析を行うため使用することができる。例えば、本発明の拡散セルは、経皮的投与形態、経口投与形態、経皮的又は経粘膜パッチのような眼球投与形態、錠剤、半固体投与形態、ゲルフォーミュレーション、ペースト、軟膏、エマルジョン、懸濁液、液滴及び同様のものを含む、色々な薬剤投与形態を試験するため使用することができる。

【0031】

例えば、担体効果、イオン強度、マーカ及び同様のものののような、種々なパラメータに重点を置いた、上皮を通じての輸送の典型例に対しても、本発明に従った拡散セルを使用することもできる。本発明の拡散セルは、イオン導入法、超音波導入法及び同様のものを含む、能動的な輸送機構を含む非受動的拡散評価のため使用することもできる。

10

【0032】

本発明の拡散セルは、拡散試料採取システムを形成するため使用することができる。本発明の拡散試料採取システムは、拡散セル内にてレセプタ媒体を攪拌することを許容し且つ、拡散セルを所望の温度に維持する働きをする取り付けブロックのような、取り付け装置内に配置された本発明に従った1つ又はより多くの拡散セルを有している。取り付けブロックが使用される場合、該取り付けブロックは、該取り付けブロックの全体を互って実質的に均一な温度を維持することができ且つ、レセプタ室内にて磁気攪拌バーを使用することを許容する、アルミニウム合金又はステンレス鋼のような、導電性金属にて形成されることが好ましい。本発明の拡散試料採取システム内に含まれた拡散セルは、各拡散セルの試料採取ポートが容易にアクセス可能であるように取り付け装置内に配置されている。

好ましい実施の形態において、拡散セルは、試料ポートが容易な試料採取を促進する形態にて整合されるように、拡散セルを取り付け装置内に配置することを必要とするキー止め構造部を有している。取り付け装置内にて配置されたならば、拡散セルは、手動にて又は自動的に試料採取することができる。

20

【0033】

多数拡散セルの自動的な試料採取が所望である場合、本発明の拡散試料採取システムは、例えば、XYZロボットのような多方向自由度を備えるロボットを含むことができる。XYZロボットは、高処理能力のスクリーニングの用途にてしばしば使用され且つ、XYZ軸に沿って全方向に制御されたプログラマブルな動きをすることができる。XYZロボットには、幾つかのセルを同時に試料採取することを許容する（全体として6ないし12のセルを同時に）試料採取ヘッドを設けることもできる。取り付け装置内の拡散セルの配置位置に依存して、異なるロボット試料採取ヘッドを使用することができる。ブロック及び適合する試料採取ヘッドに対する2つの設計の例が図10ないし図12に示されている。本発明の静止拡散セルは手動式の試料採取も行い得るようにされている。

30

【0034】

上述した一例としての実施の形態は、全ての点にて本発明の限定的ではなく、単に一例であることを目的とする。このため、本発明は、当該技術分野の当業者が本明細書に記載した説明から誘導することのできる細部の実施の形態にて多数の変更が具体化可能である。かかる全ての変更例及び形態変更は、本発明の範囲及び精神に属するものと見なされる。

40

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】3チャンバ拡散セルを示す、ローガンシステム-902経皮的試料採取システムの概略図である。

【図2】ハンソンマイクロエットプラス（登録商標名）経皮的拡散システムの概略図である。

【図3】試料採取アーム及び泡トラップがレセプタ室の一部である、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図4】レセプタ室の第一の開口部がセルの側部に配置されて気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを防止する、本発明に従った拡散セルの概略図である。

50

【図 5】第一の開口部は第二の開口部に向けて上方に傾き、気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを防止する作用を果たす拡散領域を形成する、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図 6】拡散セルが頂部分と底部分とを有し、底部分が除去可能であり且つ異なる容積のレセプタ室を提供し得るよう異なる寸法で出来た、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図 7】拡散セルが頂部分と底部分とを有し、底部分が除去可能であり且つ異なる容積のレセプタ室を提供し得るよう異なる寸法で出来た、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図 8】頂部分と、底部分とを有する本発明に従った拡散セルの 1 つの代替的な実施の形態の概略図である。

【図 9】本発明に従った拡散セルのレセプタ室における第一の開口部と第二の開口部との間に形成することのできる泡通路の概略図である。

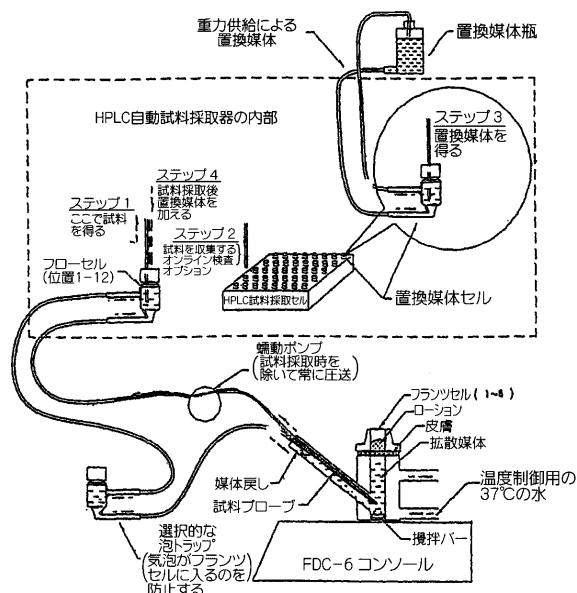
【図 10】試料採取ポートが多数の平行な列にて並べられた、取り付け装置における静止拡散セルの配置の一例を示す図である。

【図 1 1】試料採取ポートが一行に並べられた取り付け装置内の静止拡散セルの配置の別の例を示す図である。

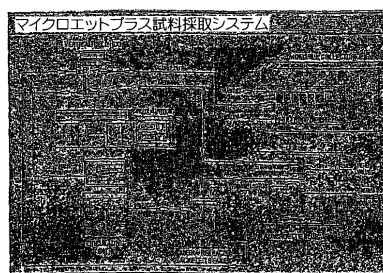
【図 12】図 10 及び図 11 にそれぞれ示した取り付け装置に適合する試料採取ヘッドの図である。

【図 13】本発明の拡散セル内にて拡散膜とともに使用される補強リングの図である。 20

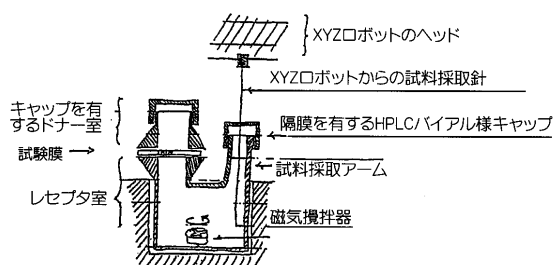
【圖 1】



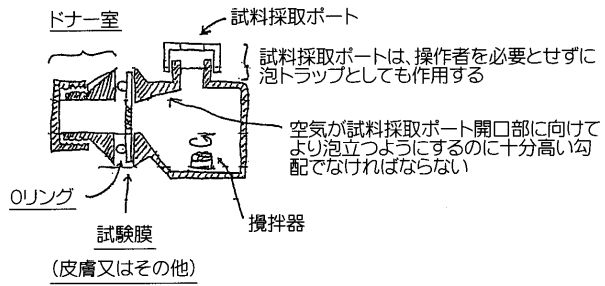
【圖 2】



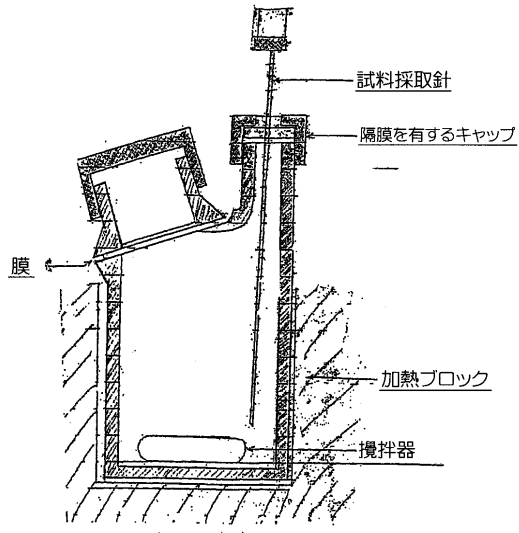
【 ㄣ 3 】



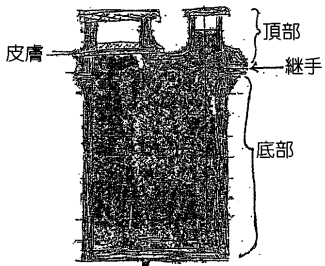
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】

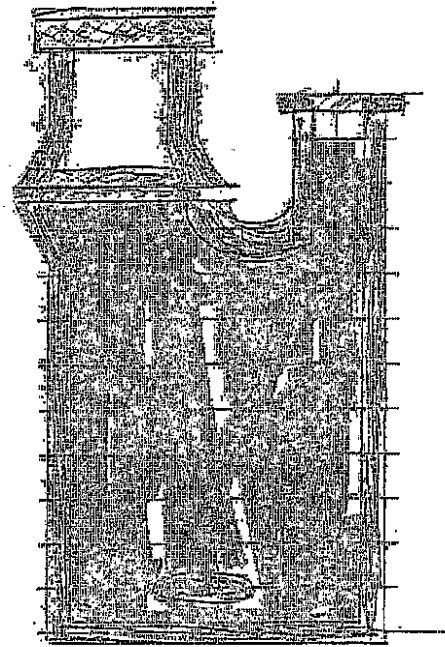
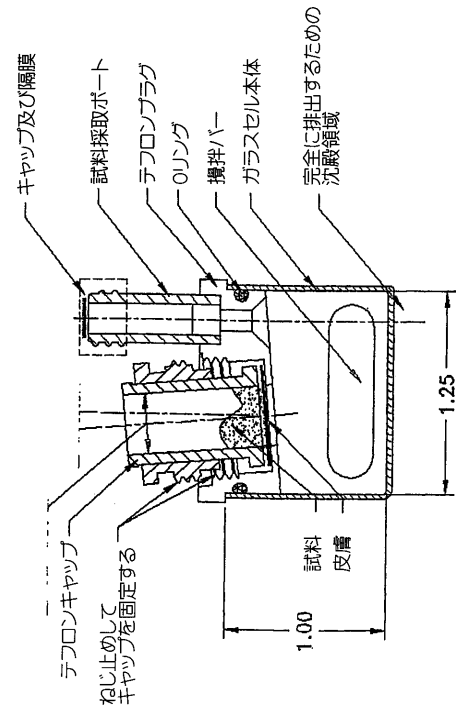
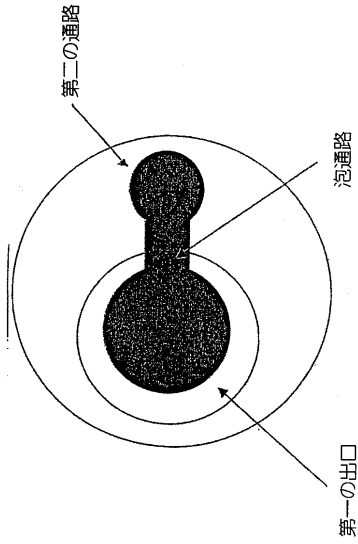


FIG. 6

【 図 8 】



【図 9】



【図 10】

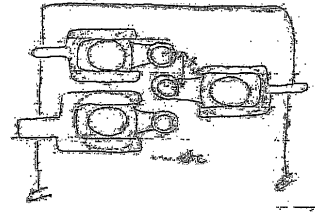
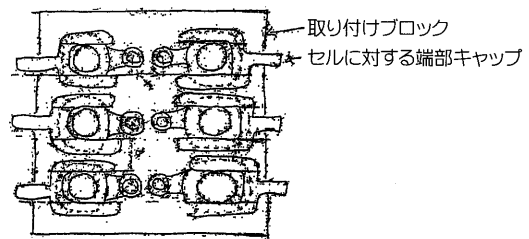


FIG. 10

【図 11】



【図 12】

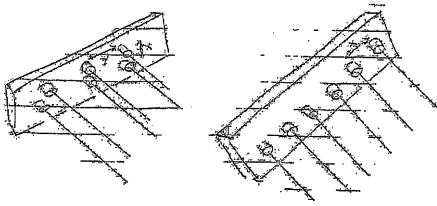
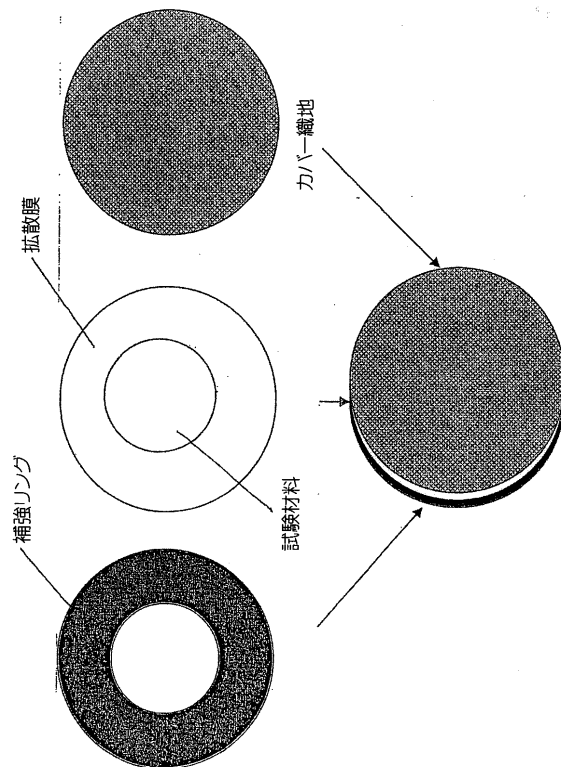


FIG. 12

【図 13】



【手続補正書】

【提出日】平成18年7月3日(2006.7.3)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

レセプタ室と、ドナー室とを備える拡散セルにおいて、該レセプタ室は、第一の出口と、第二の出口とを有する単一チャンバの室であり、拡散膜及びドナー室が、前記第一の出口の上方に配置され、前記第二の出口は、泡トラップ及び試料採取アームを形成し、前記拡散膜の底面は、前記レセプタ室の頂面の少なくとも一部分を形成し、前記レセプタ室の前記第一の出口は、前記拡散膜の底面により形成された前記レセプタ室の頂面が前記第二の出口に向けて上方に傾斜するように形成される、拡散セル。

【請求項2】

請求項1に記載の拡散セルにおいて、前記第一の出口及び前記第二の出口は、前記レセプタ室の頂面に形成され、前記泡通路は、前記第一の出口と前記第二の出口の間を伸びる、拡散セル。

【請求項3】

請求項1に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルは、分離可能である頂部分と底部分とから形成される、拡散セル。

【請求項4】

請求項3に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルの前記頂部分は、前記レセプタ室の前記第一の出口を備える、拡散セル。

【請求項5】

請求項4に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルの前記頂部分は、前記レセプタ室の前記第一の出口と前記第二の出口とを備える、拡散セル。

【請求項6】

レセプタ室と、ドナー室とを備える拡散セルにおいて、該レセプタ室は、第一の出口と、第二の出口とを有する単一チャンバの室であり、拡散膜及びドナー室が、前記第一の出口の上方に配置され、前記第二の出口は、泡トラップ及び試料採取アームを形成し、前記レセプタ室は、頂面を有し、前記第一の出口及び前記第二の出口は、前記頂面に形成され、泡通路が、前記第一の出口と前記第二の出口の間を伸びる、拡散セル。

【請求項7】

請求項6に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルは、分離可能である頂部分と底部分とから形成される、拡散セル。

【請求項8】

請求項7に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルの前記頂部分は、前記レセプタ室の前記第一の出口を備える、拡散セル。

【請求項9】

請求項8に記載の拡散セルにおいて、前記拡散セルの前記頂部分は、前記レセプタ室の前記第一の出口と前記第二の出口とを備える、拡散セル。

【請求項10】

第一の出口と第二の出口とを備えた単一チャンバの室であるレセプタ室と、
前記第一の出口上に配置された拡散膜及びドナー室と、
前記第一の出口と前記第二の出口の間に配置された、泡を除去する手段と
を備えた、拡散セル。

【請求項11】

請求項10に記載の拡散セルにおいて、前記泡を除去する手段は通路である、拡散セル

°

【請求項 1 2】

請求項 1 0 に記載の拡散セルにおいて、前記泡を除去する手段は、第二の開口部に向かう上向きの傾斜を有している、拡散セル。

【請求項 1 3】

請求項 1 0 に記載の拡散セルにおいて、前記レセプタ室は、頂面を有し、前記第一の出口及び前記第二の出口は、前記頂面に配置される、拡散セル。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の拡散セルにおいて、前記泡を除去する手段は通路である、拡散セル

°

【請求項 1 5】

請求項 1 3 に記載の拡散セルにおいて、前記泡を除去する手段は、第二の開口部に向かう上向きの傾斜を有している、拡散セル。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、自動式及び手動式拡散試料採取システムにて有用な静止拡散セルに関し且つ、本発明に従った 1 つ又はより多くの当該拡散セルを含む拡散試料採取システムを利用する分析方法に関する。特に、本発明は、単一チャンバのレセプタ室を有する静止拡散セルであって、多数チャンバのレセプタ室を有する拡散セルに関連する不利益な点を軽減し又は解消し且つ、改良された試料採取システム及び分析方法を許容する上記静止拡散セルを提供するものである。

【背景技術】

【0002】

自動式試料採取機能を備える生体外膜拡散システムは、フロースロー拡散セルに対し広く利用可能である。しかし、当該出願人は、現在、静止拡散セル及び自動式試料採取機能の双方を提供する商業的システムは 2 つしか知らない。カリフォルニア州、チャッツワースのハンソンリサーチコーポレーション (Hanson Research Corp.) は、ハンソンマイクロエットプラス (Hanson Microette Plus) (登録商標名) 経皮的拡散システム (Transdermal Diffusion System) を販売し、また、ニュージャージー州、サマーセットのローガンインスツルメンツコーポレーション (Logan Instruments Corp.) は、ローガンシステム (Logan System) - 902 及びローガンシステム - 912 自動式経皮的試料採取システム (Automated Transdermal Sampling System) を販売している。ローガンは、また、902 - システムに類似したセル設計と、自動的に試料採取するための XYZ ロボットとを有する上級型システムも販売している。ハンソンリサーチ及びローガンインスツルメンツから入手可能な拡散システムは、設計の点にて相違するが、両会社から入手可能なシステムは、多数の小径の管と、流体をシステム内の多数の室を通して動かすポンプ (蠕動ポンプ又は注射器) とを含む。

【0003】

図 1 に示したように、ローガンシステム 1 0 において、管は、セル設計の一部である。レセプタ室は、小径の管により互いに連結された 3 つのチャンバから成っている。拡散膜 1 1 は、拡散チャンバ 1 2 の上方に配置されており、該拡散チャンバ 1 2 は、攪拌バー 1 4 と、試料採取プローブ 1 8 を導入することを許容する試料採取ポート 1 6 と、拡散チャンバ 1 2 の周りにて水を循環させ、拡散チャンバ 1 2 を所望の温度 (例えば、3 7) に

維持するのを容易にする入口及び出力を有する水ジャケット 20 とを備えている。測定すべき材料又はフォーミュレーション 22 は、拡散膜 11 の上方に配置され、また、試料は、適宜な収集装置を使用して収集チャンバ又はフローセル 28 から採取される。第三のチャンバ 24 は、泡トラップとして使用される。蠕動ポンプ 26 は、試料採取時を除いて、レセプタ媒体 30 を3つのチャンバの間にて連続的に循環させ、十分に混合した状態を維持する。レセプタ媒体 30 が拡散チャンバ 12 から流れ出て且つ、採取チャンバ 28 及び泡トラップ 24 の双方を通して流れた後、レセプタ媒体 30 は、媒体戻り管 32 を通って拡散チャンバ 12 に戻る。ローガンシステム 10 の処理工程は、1) フローセル 28 から試料を得る工程と、2) オンライン検査を随時実行して、HPLC 試料採取セル 34 内の試料を収集する工程と、3) 置換媒体瓶 38 からの重力による流れ 40 を用いて、置換媒体を、HPLC 試料採取セル 34 から得られた置換媒体セル 36 内に供給する工程と、4) 試料採取後に、フローセル 28 内の置換媒体を加える工程とを含む。

【0004】

図2に示すように、ハンソンマイクロエットプラス（登録商標名）経皮的拡散システム 50 において、拡散セル 54 は、単一のチャンバから成っているが、レセプタチャンバの入力アームは、管により注射器システム 52（マイクロエットユニット）に接続され、出力アームは、中央試料収集チャンバ 56 に接続される。レセプタチャンバからの試料は、注射器ユニット 52 により始動された定容積排出により中央試料収集チャンバ 56 内に収集される。このため、マイクロエットプラス（登録商標名）経皮的拡散システム 50 は、管によって相互に接続された多数チャンバをも利用する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上述したシステムの設計は、セルの組み立て、取り扱い及び洗浄を困難にし且つ、実験データを不正確にする可能性がある。特に、ローガンインスツルメンツコーポレーションから入手可能なシステムにて管を相対的に広く使用することは、幾つかの潜在的な問題点を招来する。例えば、管が詰まったり、漏れる可能性があり、また、管を使用する結果、セル容量の計算値が変動し又は不正確となる可能性がある。また、多分、一層より問題となるのは、分析すべき物質のような、媒体成分が管に粘着し又は化学物質が管からレセプタ媒体内に浸出することであろう。レセプタ媒体からの物質が管に粘着すること、及び物質が管からレセプタ媒体内に浸出することの双方は、拡散膜を通じてレセプタ媒体内に拡散する物質の量又は型式の分析を不正確にする可能性がある。

【0006】

更に、ローガンインスツルメンツコーポレーション及びハンソンリサーチコーポレーションから入手可能なものに従って設計されたシステムは、レセプタ媒体がガス抜きされた後でさえ、気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを許容する。気泡が拡散膜の下方に蓄積することは、レセプタ媒体と接触した拡散膜の面積を減少させ、これにより有効拡散面積を減少させることになる。一方、かかる拡散面積の減少の結果、実験データは不正確となる可能性がある。しかし、ローガンインスツルメンツコーポレーション及びハンソンリサーチコーポレーションのシステムから入手可能なシステムから気泡を除去することは、設定時に手間がかかり、また、一旦、拡散実験が開始したならば、極めて困難であり、又は実現不可能でもある。従って、これらのシステムが使用されるとき、これらのシステムは、典型的に、気泡が拡散膜の下方に蓄積しないことを保証するため監視を必要とし、この監視は、自動式試料採取過程を実現するという目的を少なくとも部分的に損なうことになる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

1つの形態において、本発明は、自動式又は手動式試料採取システムと共に使用することのできる拡散セルの新たな設計に関するものである。特に、本発明は、拡散チャンバ、試料採取チャンバ及び泡トラップを単一のレセプタ室となるように一体化する拡散セルを提供する。本発明のセル設計は、管が全く無い拡散セルとすることを許容する。

【 0 0 0 8 】

別の形態において、本発明は、本発明に従った1つ又はより多くの拡散セルを内蔵する拡散試料採取システムを含む。

更に別の形態において、本発明は、本発明に従った拡散試料採取システムを利用する分析方法を含む。

【 0 0 0 9 】

1つの形態において、本発明は、自動式又は手動式試料採取システムと共に使用することのできる拡散セルの新たな設計に関する。特に、本発明は、拡散チャンバ、試料採取チャンバ及び気泡トラップを単一のレセプタ室となるように一体化する拡散セルを提供する。本発明のセルの設計は、管が全く無い拡散セルとすることを許容する。更に、本発明に従った拡散セルの設計は、流体を色々なチャンバ内にて循環させるポンプを不要にする。

【 0 0 1 0 】

本発明の拡散セルの設計は、多数の室を備え、レセプタ媒体がこれらの室を流体的連通状態に置く管を通して異なる室内に流れるようにした、拡散セルの設計に優る幾つかの有利な点があると考えられる。例えば、長い管を介して多数の室を相互に接続することを必要とするシステムに比して、本発明の拡散セルは、拡散装置内にて容易に除去し且つ、交換することができ、このことは、実験の準備及び洗浄を容易にする。更に、管により相互に接続された多数のチャンバを有する拡散システムにおいて、セルの容積の計算は、管内のレセプタ流体を測定するステップを含み、このことは、セル容積の正確な測定を困難にする。これに反して、本発明の拡散セルは単一チャンバのレセプタ室を有するため、本発明の拡散セルは、セルの容積をより容易に且つ、より正確に測定することを可能にする。本発明に従った拡散セル内に管が存在しないことは、潜在的な管の漏洩及び詰まり並びにレセプタ媒体の物質が管の壁に粘着し又は、管から化学物質がレセプタ媒体内に浸出することも解消する。本発明に従って設計された拡散セルは、レセプタ媒体を補充し且つ、レセプタ媒体を拡散セル内にて一定の容積に保つという機能をも容易にする。

【 0 0 1 1 】

更に、既存の試料採取システム（例えば、上述したハンソン及びローガンシステム）と異なり、本発明の拡散セルの設計は、実験過程中、拡散膜の表面の下方に現れる泡を相対的に容易に除去することを可能にする。好ましい実施の形態において、本発明の静止拡散セルは、レセプタ室に露呈される拡散膜の表面に気泡が蓄積する可能性を自動的に減少させる設計とされている。

【 0 0 1 2 】

本明細書に示した本発明の拡散セルに対する実施の形態の各々は、水ジャケット無しにて示されている。既存の拡散セルは、水ジャケットを含む設計とされることがしばしばであり、この水ジャケットは、所望の温度の水をレセプタ室の少なくとも一部分の周りにて循環させることにより拡散セルの温度を制御する働きをする。本発明の拡散セルは、所望であるならば、水ジャケットを含む設計としてもよいが、現在の好ましい実施の形態は、かかる造作構造物を含まない。水ジャケットを省くことは、拡散セルの設計を更に簡略化し、特に、管及び保持具がかかる温度調節システムを支えることを不要にする。更に、本発明の拡散セル内にて温度を制御することは、代替的な手段を通じて実現することができる。例えば、本発明に従った拡散セルの温度を制御することは、所望の温度に調節され且つ、1つ又はより多数の拡散セルを受容する設計とされた取り付けブロック内に拡散セルを配置することで実現することができる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 3 】

本発明による拡散セル 1 0 0 の第一の実施の形態は図 3 に示されている。本発明の拡散セル 1 0 0 は、単一チャンバのレセプタ室 1 0 2 と、ドナー室 1 1 0 と、拡散膜 1 0 4 と、試料採取アーム 1 0 6 とを有している。図 3 にて理解し得るように、拡散膜 1 0 4 は、第一の出口 1 0 8 の上方に配置され、拡散セル 1 0 0 が組み立てられたならば、拡散膜 1 0 4 の頂面はドナー室 1 1 0 の底面の少なくとも一部分を形成し、拡散膜 1 0 4 の底面は

レセプタ室 102 の頂面の少なくとも一部分を形成する。本発明に従った拡散セル 100 内にて使用される拡散膜 104 は、拡散セルにて適用するのに適した任意の天然材料又は合成材料とすることができる。本発明に従った拡散セル 100 内にて使用可能な天然膜は、皮膚、粘膜薄膜、角膜及び上皮膜（例えば、腸、結腸又は鼻の上皮膜）を含むが、これらにのみ限定されるものではない。1つの好ましい実施の形態において、拡散膜 104 は、動物又は人間の皮膚にて形成される。

【0014】

拡散膜がドナー室 110 とレセプタ室 102 との間の所要位置にて適正に保持されることを保証するため、拡散膜 104 は、拡散膜 104 を強化し且つ、膜に対して望ましくない損傷を与えることなく拡散膜 104 を所要位置にて確実に保持することを許容する装置又は構成要素の上方に配置し又はこれらの間に配置することができる。図13に示すように、好ましい実施の形態において、座金又はガスケットのような補強リング 120 が拡散膜 104 の下方に又は拡散膜 104 の上方に配置される。これと代替的に、2つの補強リング 120 を拡散膜の上方に且つ拡散膜の下方の双方に配置してもよい。本発明の拡散セル 100 内にて使用される補強リング 120 は、ポリマー材料のような任意の適宜な材料にて形成することができる。更に、カバー織地（図13に図示）のようなカバー材料 122 を拡散膜 104 及び試験材料 112 の上方に配置することができる。

【0015】

試験材料 112 は、拡散膜 104 の頂面と接触する状態にてドナー室 110 内に配置する。該試験材料 112 は、拡散膜 104 を互る透過率又は流動性に関して試験すべき1つ又は2つ以上の薬剤のような1つ又は2つ以上の構成物質を含む。好ましい実施の形態において、本発明の拡散セル 100 は、試験材料 112 中に含まれた1つ又はより多くの薬剤の拡散膜 104 を互る流動性を評価するために使用されるが、本発明に従った拡散セル 100 はこのような用途にのみ限定されるものではない。本発明に従った拡散セル 100 は、実質的に任意の所望の物質が選んだ拡散膜 104 を互る透過率及び流動性を評価するため使用することができる。このため、試験材料 112 は、広範囲に互る物質又はフォーミュレーションを含むことができる。例えば、試験材料 112 は、単に、選んだ純度を有する所定の量による特定のコンパウンドとすることができる。これと代替的に、試験材料 112 は、液体フォーミュレーション（例えば、溶液、懸濁液、エマルジョン等）又はローション、クリーム、ゲル又はその他の半固体フォーミュレーションのような2つ又はより多くの材料のフォーミュレーションを含むものでもよい。更に、試験材料 112 は、1つ又はより多くの治療剤のような選んだ物質を送り出す設計とされた経皮的治療装置のような薬剤送り出し装置を含むこともできる。

【0016】

本発明の拡散セル 100 のレセプタ室 102 は、任意の所望の寸法又は形状に従って設計することができる。しかし、レセプタ室 102 の幾何学的形態は、レセプタ媒体を効率良く攪拌し得る設計とされることが好ましい。レセプタ室 102 は、典型的に、拡散セル 100 の全体を互ってレセプタ媒体を適正に攪拌することを保証する磁気攪拌バー 114 又はその他の適宜な手段を備え、これらは、拡散膜 104 の付近に停留する拡散層を形成する可能性を減少させる。本発明に従った拡散セル 100 のレセプタ室 102 は、また第一の出口 108 及び第二の出口 118 も有している。

【0017】

第一の出口 108 は、拡散膜 104 を第一の開口部 108 の上方に配置することを許容する任意の寸法及び形状にて形成することができる。例えば、レセプタ室 102 が5ないし30mlの容積のレセプタ媒体を受容し得る設計とされた場合、第一の開口部 108 は、約0.7ないし約5cm²の範囲の寸法とされることが好ましい。しかし、第一の開口部 108 の形状及び寸法は、所望に応じて変更し異なる寸法の拡散膜 104 を使用することを許容し且つ、任意の特定の試験条件に適するようにすることができる。図3にて理解し得るように、第一の開口部 108 は、拡散膜 104 の配置を容易にし且つ、ドナー室 110 がレセプタ室 102 と関係するのを容易にし得るようにすることもできる。図3に示

した拡散セルの第一の出口 108 及びドナー室 110 は、ドナー室 110 を拡散膜及びレセプタ室 102 の第一の開口部 108 の上方にて締め止めするのを容易にするフランジを備える設計とされている。勿論、ドナー室 110 は、締め止め具に限らず、任意の適宜な機構を使用してレセプタ室 102 と関係付けることが可能であることを理解すべきである。例えば、ドナー室 110 は、ねじ式接続部、雄 - 雌接続部、スナップ嵌め接続部、又は摩擦嵌め又は締め込み嵌めを通じてレセプタ室 102 と関係付けることが可能である。第一の開口部 108 を有する、ドナー室 110 及びレセプタ室 102 の双方は、必要に応じて、ドナー室 110 をレセプタ室 102 と関係付け得るよう所望の機構を使用することを容易にし得るようにすることも可能である。

【0018】

レセプタ室 102 の第二の出口 118 は、試料採取アーム 106 及び泡トラップとして機能する。該第二の出口 118 は、適宜な試料採取アーム 106 を提供する任意の所望の形態に従った寸法及び形状とすることができる。典型的に、第二の出口 118 の開口部は、第一の出口 108 の開口部よりも小さい。該第二の出口 118 は、試料採取針 117 にて侵入可能な隔膜を有するキャップ又はシール 115 を備えている。典型的に、第二の出口 118 の開口部は、円形の形状であり且つ、直径約 0.5 cm であろう。好ましい実施の形態において、第二の出口 118 は、隔膜を有する HPLC バイアルキャップ 115 を使用して第二の出口 118 に蓋をすることが可能な寸法及び形状とされている。

【0019】

第二の出口 118 に形成された試料採取アーム 106 は、また、泡トラップとしても機能し、拡散膜 104 の下方に形成される泡を除去することを許容する。本発明の拡散セル 100 の設計に依存して、セル 100 を傾け且つ、泡を拡散膜 104 の下方から試料採取アーム 106 内に強制的に供給することにより、泡は除去され、又は、拡散セル 100 は、セル 100 内にて形成される泡が第二の出口 118 により形成された試料採取アーム 106 内に自動的に移動するような設計とすることができる。大きい泡が試料採取アーム 106 内に蓄積し且つ、レセプタ媒体全体の量が減少するならば、より多くのレセプタ媒体を試料採取アーム 106 を通じて容易に追加し、レセプタ媒体の全体量を一定に保つことができる。

【0020】

本発明に従った拡散セル 100 のドナー室 110 は、レセプタ室 102 の第一の開口部 108 の上方に配置され且つ、任意の実験の必要性に適合するよう所望の寸法及び形状とすることができる。ドナー室 110 は、試験材料 112 を収容する設計とされている。ねじキャップ、隔膜、又は同様のもののようなキャップ又はシール 105 を、ドナー室 110 の上方に提供し且つ、試験材料 112 が液体又は低粘度であるか、又は、試験材料 112 の蒸発又は汚れを減少し又は解消すべき場合に、必要であろう。上述したように、ドナー室 110 は、任意の適宜な機構を使用してレセプタ室 102 と関係付けることができる。例えば、ドナー室 110 は、レセプタ室 102 に締め止めするか、又は、これと代替的に、ドナー室 110 は、ねじ式接続部、雄 - 雌接続部、スナップ嵌め接続部、又は摩擦嵌め或いは締め込み嵌めを使用してレセプタ室 102 と関係付けることができる。このため、ドナー室 110 を形成する 1 つ又はより多くの構成要素の設計は、任意の所望の機構に従ってドナー室 110 とレセプタ室 102 との関係付けを容易にし得るようにすることができる。各実施の形態において、ドナー室 110 をレセプタ室 102 と関係付ける機構は、ドナー室 110 を拡散膜 104 又はレセプタ室 102 の第一の開口部 108 と密着する関係を維持する。ドナー室 110 をレセプタ室 102 と関係付ける手段は、2 つの室 102、110 と拡散膜 104 との間に十分なシールを形成するが、拡散膜 104、ドナー室 110 又はレセプタ室 102 が拡散セル 100 の 1 つ又はより多くの他の構成要素と相互に接触する場合、1 つ又はより多くのリング又はガスケットのような、1 つ又はより多くの追加的な密封要素を使用することができる。

【0021】

図 4、図 5 及び図 8 には、レセプタ室の第一の出口に配置された拡散膜の下側からレセ

ブタ室の第二の出口に形成された泡トラップまで泡が自動的に移動するのを容易にする、本発明の拡散セル200、300、400の実施の形態が示されている。これらの設計は、拡散セルを拡散装置から除去したり、又は、人間の操作者が拡散セルを操作する（例えば、拡散セルを傾けて泡を泡トラップ内に動かす）ことを必要とせずに、拡散膜付近に形成されるであろう泡が第二の出口により形成された泡トラップに向けて動くのを許容する。

【0022】

図4に示すように、レセプタ室202の第一の出口208は、頂部に代えてレセプタ室202の側部に配置することができる。この要領にて拡散セル200を設計することは、拡散膜204の装置をほぼ水平の位置からほぼ垂直の位置まで効果的に回転させることになる。拡散膜204は、レセプタ室202の一側部にて水平に配置されるため、レセプタ室202内に形成された全ての泡は、拡散膜204の表面から第二の出口218及び泡トラップが配置されたレセプタ室202の頂部まで上昇する傾向となる。更に、所望であるならば、レセプタチャンバ202の頂面は、第二の出口218に向けて上昇する傾斜203を形成し、これにより、操作者を必要とせずに、レセプタ室202内にて形成された全ての泡が自動的に、第二の出口218により形成された泡トラップ内に移動する可能性を増すことができる。傾斜（勾配）203は、空気が試料採取ポート206の開口部に向けて泡立つようにするために、十分高いものとする。第一の出口208が拡散セル200の一側部に配置された場合、拡散膜204、ドナー室210及びレセプタ室202が関係することは、レセプタ媒体がレセプタ室202内から漏洩するのを防止するシールを形成することになる。ドナー室210とレセプタ室202とを関係付ける任意の適宜な機構を使用することができる。拡散膜204、ドナー室210及びレセプタ室202内の境界面における必要なシールは、構成要素を関係付ける機構によってのみ形成することができ、又は、これと代替的に、所望のシールを提供し得るよう1つ又はより多くの追加的な密封部材215を含めることができる。ドナー室とレセプタ室とを関係付ける既に説明した機構、及び本明細書に記載した追加的な密封部材は、図4に示した実施の形態に従って設計された拡散セル内にて使用するのにも適している。また、レセプタ室は、攪拌器214を備えてもよい。

【0023】

図5及び図8には、本発明に従った拡散セル300、400が示されており、ここにおいて、レセプタ室302、402の第一の出口308、408及び第二の出口318、418は、レセプタ室302、402の頂部に配置されているが、第一の出口308、408は、拡散膜304、404の底面により形成されたレセプタ室302、402の頂面が第二の出口318、418に向けて上方に傾斜するような設計とされている。このレセプタ室302、402の頂面がレセプタ室302、402の第二の出口318、418に向けて傾き又は傾斜していることは、拡散膜304、404の底面に形成され又は安着する全ての泡を第二の出口318、418により形成された泡トラップに向けて自動的に導く働きをする。また、図5に示すように、レセプタ室302は、攪拌器314を備えるもので、加熱ブロック319内に配置されてもよい。第二の出口318の頂部は、隔膜を有するキャップ315を備えてもよく、試料採取針301が、キャップ315を貫通して配置されるようにしてもよい。

【0024】

特に好ましい実施の形態において、本発明の拡散セルは、第二の開口部に向けて上方に傾斜する頂面を有するレセプタ室を備える設計とされるのみならず、拡散セルは、第一の出口と第二の出口とを接続する通路も有している。該通路は、単に、第一の出口と第二の出口との間を伸びるレセプタ室の頂面に形成された凹所としてもよい。かかる通路の図は、図9に示されている。典型的に、レセプタ室502の第一の出口508は、拡散膜の底面がレセプタ室の頂面の他の部分と面一となるような設計とはされない。このため、泡は、拡散膜の底面がレセプタ室の頂面の他の部分と相互接触する箇所に形成された段部分に取り込まれる。泡通路509を第一の出口508と第二の出口518との間に形成するこ

とは、この境界面に形成された全ての段部分を減少させ、これにより、泡が拡散膜の底面から第二の出口 5 1 8 により形成された泡トラップまで自動的に移動するのを更に容易にすることになる。

【 0 0 2 5 】

本発明に従った拡散セル内に収容されたレセプタ媒体の容積は、拡散性に関する典型例を設計するとき、考慮しなければならない。一般に、拡散セルに対するレセプタ室の容積は、約 5 ないし 3 0 m l の範囲にある。しかし、レセプタ媒体の実質的に任意の容積を有する拡散セルを設計することができる。レセプタ媒体から分析すべき材料は、拡散媒体を互って低透過率又は流動性を示すと予想されるとき、レセプタ媒体内の分析すべき材料の濃度が妥当な時間内に使用される分析方法の検出限界値以上であるようにするため、レセプタ媒体が相対的に少量であることが望ましく且つ、必要である。しかし、レセプタ媒体から分析すべき材料は、拡散膜を互って高透過率又は流動性を示すと予想されるとき、拡散性に関する典型例の全体を互ってレセプタ室内での沈澱状態を維持するため、レセプタ媒体が相対的に多量であることが望ましく且つ、必要である。このため、レセプタ室の容積は、選んだ拡散性に関する典型例に対し有用な任意の特定の容積のレセプタ媒体を提供し得るよう変更することができる。

【 0 0 2 6 】

レセプタ室の容積を選んだ拡散性に関する典型例に合うように調節することを更に容易にするため、本発明の拡散セル 4 0 0 は、分離可能な頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 (図 6 ないし図 8 に図示) と、頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 の間の継手 4 9 1 とを有するものとして設計することができる。かかる 1 つの実施の形態の頂部分 4 9 9 は、キャップ及び隔膜 4 9 6 又はプラグ 4 9 5 として形成され、また、レセプタ室 4 0 2 の第一の出口 4 0 8 を有し、例えばねじ 4 9 2 を用いて、ドナー室 4 1 0 をレセプタ室 4 0 2 と関係付ける領域を一体化する。頂部分 4 9 9 の底面は、レセプタ室 4 0 2 の頂面の少なくとも一部分も形成する。好ましくは、頂部分 4 9 9 は、レセプタ室 4 0 2 の第二の出口 4 1 8 を組み込み、その結果、試料アーム 4 0 6 及び拡散セル 4 0 0 の泡トラップを組み込むようにもする。底部分 4 9 8 は、典型的に、拡散セルの頂部分から除去可能である、ガラス製であり得る、カップ、ウェル又は管形状のリザーバである。底部分の形状又は幾何学的形状は、攪拌バー 4 1 4 を用いてレセプタ媒体を効率良く攪拌する設計とされることが好ましい。所定の容積の密封したレセプタ室 4 0 2 は、拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とが適正に関係付けられたときに形成される。分離可能な頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とを有する拡散セルの底部分 4 9 8 の容積を変化させることにより、レセプタ室 4 0 2 の容積は、所望の拡散性に関する典型例の必要性に適合するように容易に調節することができる。

【 0 0 2 7 】

本発明の拡散セル 4 0 0 が分離可能な頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とを有する設計とされる場合、拡散セル 4 0 0 の 2 つの部分 4 9 9、4 9 8 は、任意の適宜な手段を使用して関係付けることができる。1 つの好ましい実施の形態 (図 8 に図示) において、頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 は、摩擦嵌め又は締まり嵌めによって互いに嵌合する設計とされている。かかる実施の形態において、頂部分 4 9 9 は、該頂部分 4 9 9 が底部分 4 9 8 内に所望の深さまで挿入され、所望の容積を有するレセプタ室 4 0 2 を提供することを保証するリップ、フランジ又はその他の造作構造部を有することができる。更に、頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 との間に十分なシールが形成されることを保証するため、頂部分 4 9 9 又は底部分 4 9 8 は、1 つ又はより多くのリング又はガasketのような、1 つ又はより多くの密封部材 4 2 5 を組み込むことができる。本発明の拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とが摩擦嵌め又は締まり嵌めによって関係付けられる設計とされる場合、頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とを関係付け且つ、関係を切り離すのに必要な力は、拡散試験の間、2 つの部分 4 9 9、4 9 8 を互いに維持し且つ、頂部分 4 9 9 及び底部分 4 9 8 が相互接触する箇所である十分なシールを形成するのに少なくとも十分でなければならない。また、拡散セル 4 0 0 には、完全な排出のための沈殿領域 4 9 0 が組み込まれてもよい。

°

【 0 0 2 8 】

本発明の拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とは、任意の他の適宜な機構を使用して関係付けてもよいことを理解すべきである。例えば、本発明による拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 とは締め止め具を使用して関係付けることができる。これと代替的に、例えば、ねじ式接続部、雄—雌接続部、又はスナップ嵌め接続部を使用して本発明の拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 及び底部分 4 9 8 を関係付けてもよい。本発明の拡散セル 4 0 0 の頂部分 4 9 9 と底部分 4 9 8 の設計はフレキシブルであり、実質的に任意の適宜な接続機構の使用に対応し得るよう変更を加えることができる。

【 0 0 2 9 】

本発明の拡散セルの色々な異なる構成要素は、当該技術分野にて周知の材料を使用して製造することが可能である。しかし、好ましい実施の形態において、レセプタ室の少なくとも一部分は、ガラス材料にて形成される。本発明に従った拡散セルが頂部分と底部分とを有する場合、頂部分をテフロン (T E F L O N) (登録商標名) にて形成し、底部分をガラスにて形成することが好ましい。しかし、本発明の拡散セルにて適用するのに適した任意の他の材料を使用することもできる。例えば、テフロン (登録商標名) に代えて、本発明の拡散セルの頂部分は、金属又は金属合金、ポリマー材料又はガラスにて形成してもよいことができる。更に、ガラスに代えて、本発明の拡散セルの底部分は、金属又は金属合金或いはポリマー材料にて形成してもよい。レセプタ媒体を物理的に破損したり、汚さずに、又は分析すべき望ましくない量の材料を保持することなく、予想される試験条件への露呈に耐えることができることを条件として、ある材料は、本発明の拡散セルを製造するのに使用するのに適している。

【 0 0 3 0 】

本発明の拡散セルは、当該技術分野にて使用される多岐に互る分析を行うため使用することができる。例えば、本発明の拡散セルは、経皮的投与形態、経口投与形態、経皮的又は経粘膜パッチのような眼球投与形態、錠剤、半固体投与形態、ゲルフォーミュレーション、ペースト、軟膏、エマルジョン、懸濁液、液滴及び同様のものを含む、色々な薬剤投与形態を試験するため使用することができる。

【 0 0 3 1 】

例えば、担体効果、イオン強度、マーカ及び同様のもののような、種々なパラメータに重点を置いた、上皮を通じての輸送の典型例に対しても、本発明に従った拡散セルを使用することもできる。本発明の拡散セルは、イオン導入法、超音波導入法及び同様のものを含む、能動的な輸送機構を含む非受動的拡散評価のため使用することもできる。

【 0 0 3 2 】

本発明の拡散セルは、拡散試料採取システムを形成するため使用することができる。本発明の拡散試料採取システムは、拡散セル内にてレセプタ媒体を攪拌することを許容し且つ、拡散セルを所望の温度に維持する働きをする取り付けブロックのような、取り付け装置内に配置された本発明に従った 1 つ又はより多くの拡散セルを有している。取り付けブロックが使用される場合、該取り付けブロックは、該取り付けブロックの全体を互って実質的に均一な温度を維持することができ且つ、レセプタ室内にて磁気攪拌バーを使用することを許容する、アルミニウム合金又はステンレス鋼のような、導電性金属にて形成されることが好ましい。本発明の拡散試料採取システム内に含まれた拡散セルは、各拡散セルの試料採取ポートが容易にアクセス可能であるように取り付け装置内に配置されている。好ましい実施の形態において、拡散セルは、試料ポートが容易な試料採取を促進する形態にて整合されるように、拡散セルを取り付け装置内に配置することを必要とするキー止め造作構造部を有している。取り付け装置内にて配置されたならば、拡散セルは、手動にて又は自動的に試料採取することができる。

【 0 0 3 3 】

多数拡散セルの自動的な試料採取が所望である場合、本発明の拡散試料採取システムは、例えば、X Y Z ロボットのような多方向自由度を備えるロボットを含むことができる。

X Y Z ロボットは、高処理能力のスクリーニングの用途にてしばしば使用され且つ、X Y Z 軸に沿って全方向に制御されたプログラマブルな動きをすることができる。X Y Z ロボットには、幾つかのセルを同時に試料採取することを許容する（全体として6ないし12のセルを同時に）試料採取ヘッドを設けることもできる。取り付け装置内の拡散セルの配置位置に依存して、異なるロボット試料採取ヘッドを使用することができる。ブロック及び適合する試料採取ヘッドに対する2つの設計の例が図10ないし図12に示されている。本発明の静止拡散セルは手動式の試料採取も行い得るようにされている。図11には、アルミニウム製であり得る、ブロック699内に配置された多数のクランプ及びセル600を示す。図3に示すように、X Y Z ロボットのヘッド199は、本発明のセル100と関係している。

【0034】

上述した一例としての実施の形態は、全ての点にて本発明の限定的ではなく、単に一例であることを目的とする。このため、本発明は、当該技術分野の当業者が本明細書に記載した説明から誘導することのできる細部の実施の形態にて多数の変更が具体化可能である。かかる全ての変更例及び形態変更は、本発明の範囲及び精神に属するものと見なされる。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1】3チャンバ拡散セルを示す、ローガンシステム-902経皮的試料採取システムの概略図である。

【図2】ハンソンマイクロエットプラス（登録商標名）経皮的拡散システムの概略図である。

【図3】試料採取アーム及び泡トラップがレセプタ室の一部である、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図4】レセプタ室の第一の開口部がセルの側部に配置されて気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを防止する、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図5】第一の開口部は第二の開口部に向けて上方に傾き、気泡が拡散膜の下方に蓄積するのを防止する作用を果たす拡散領域を形成する、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図6】拡散セルが頂部分と底部分とを有し、底部分が除去可能であり且つ異なる容積のレセプタ室を提供し得るよう異なる寸法で出来た、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図7】拡散セルが頂部分と底部分とを有し、底部分が除去可能であり且つ異なる容積のレセプタ室を提供し得るよう異なる寸法で出来た、本発明に従った拡散セルの概略図である。

【図8】頂部分と、底部分とを有する本発明に従った拡散セルの1つの代替的な実施の形態の概略図である。

【図9】本発明に従った拡散セルのレセプタ室における第一の開口部と第二の開口部との間に形成することのできる泡通路の概略図である。

【図10】試料採取ポートが多数の平行な列にて並べられた、取り付け装置における静止拡散セルの配置の一例を示す図である。

【図11】試料採取ポートが一行に並べられた取り付け装置内の静止拡散セルの配置の別の例を示す図である。

【図12】図10及び図11にそれぞれ示した取り付け装置に適合する試料採取ヘッドの図である。

【図13】本発明の拡散セル内にて拡散膜とともに使用される補強リングの図である。

【手続補正3】

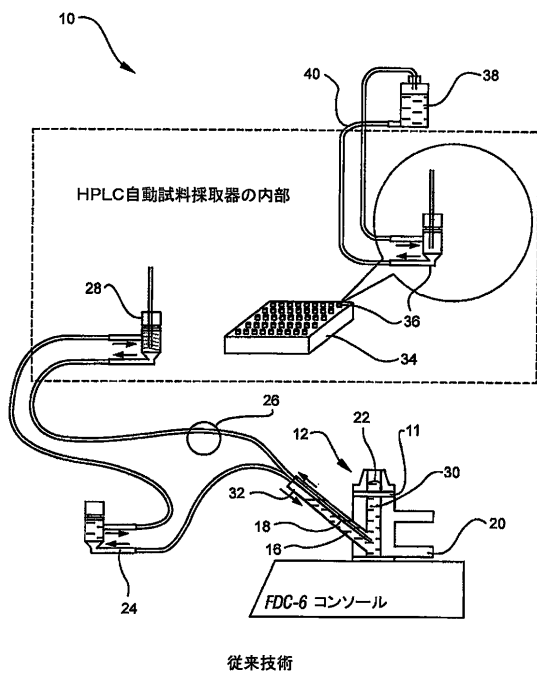
【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

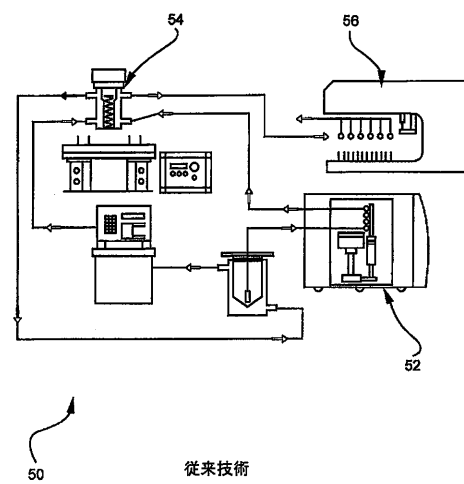
【補正方法】変更

【補正の内容】

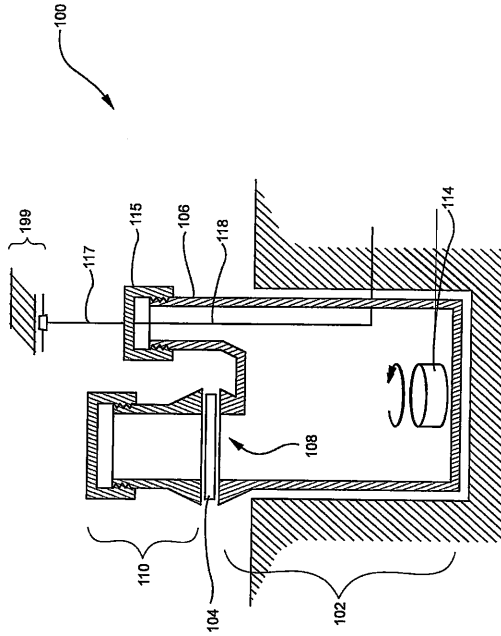
【図 1】



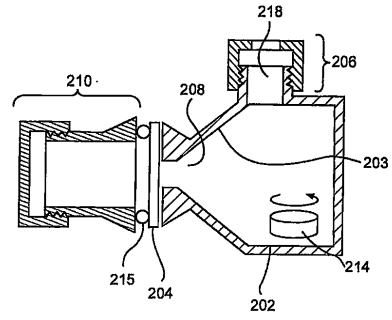
【図 2】



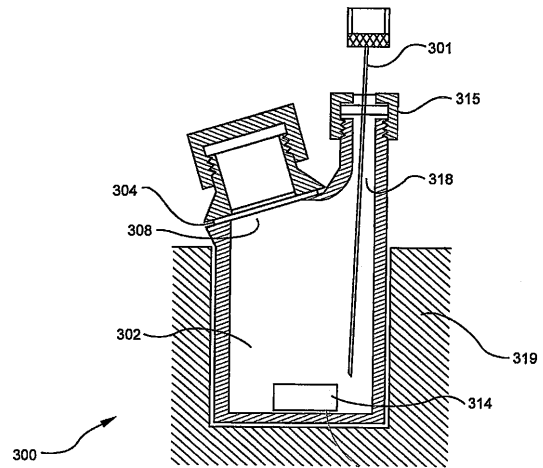
【図 3】



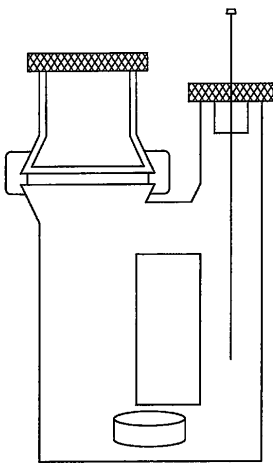
【図 4】



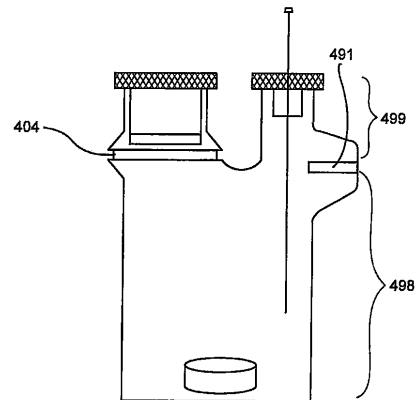
【図 5】



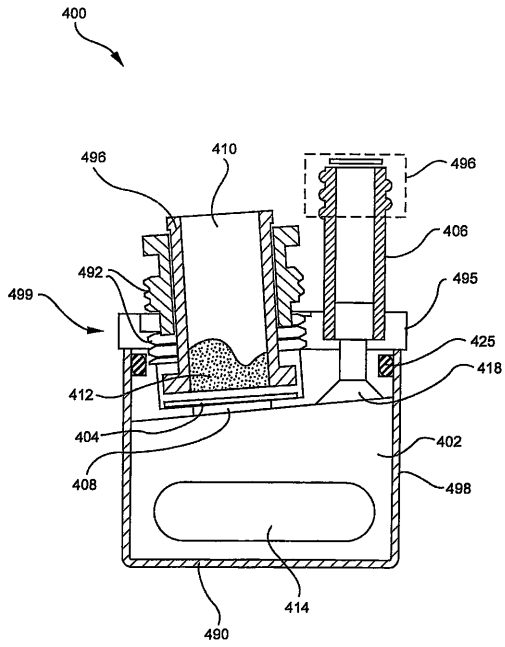
【図 6】



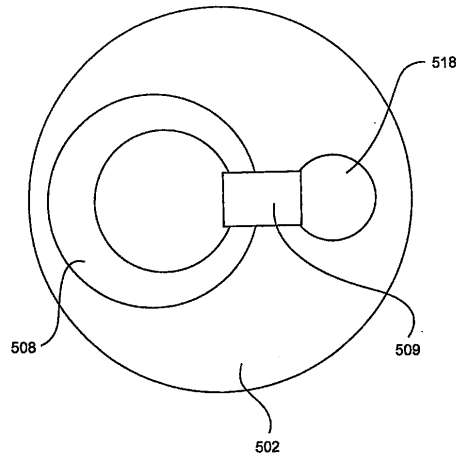
【図 7】



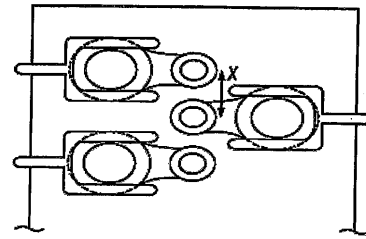
【図 8】



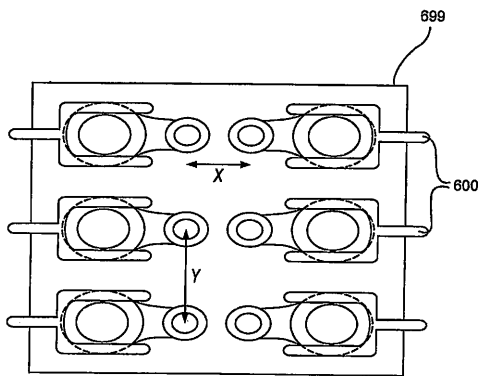
【図 9】



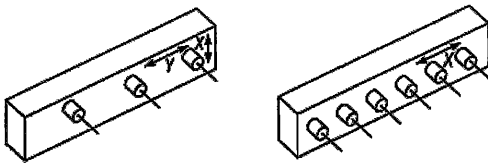
【図 10】



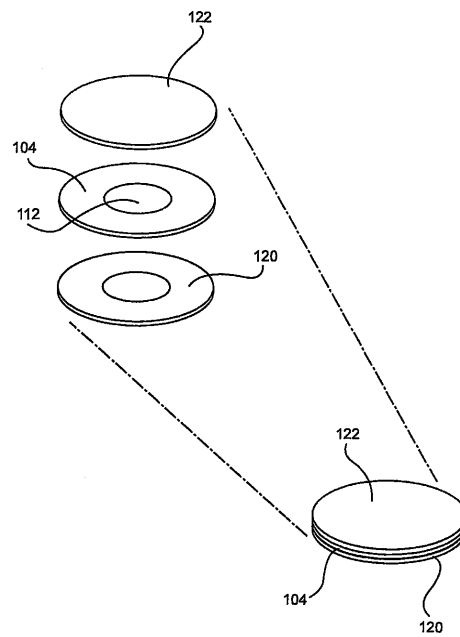
【図 11】



【図 12】



【図 13】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
T/US2004/009193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 G01N13/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 G01N B01L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, IBM-TDB		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 521 191 B1 (SCHENK DIRK ET AL) 18 February 2003 (2003-02-18)	1-3,8-10
Y	column 1, line 46 - line 52 column 2, line 35 - line 51 column 2, line 58 - column 3, line 4 column 3, line 10 - line 26 column 4, line 3 - line 11 figures 2,6	4
Y	US 4 667 504 A (HOBSON DAVID W) 26 May 1987 (1987-05-26) column 3, line 7 - line 35 column 3, line 45 - line 50 figure 3	4
	-/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 July 2004		Date of mailing of the international search report 03/08/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Timonen, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2004/009193

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 740 309 A (HIGUCHI TAKERU) 26 April 1988 (1988-04-26) column 3, line 29 - line 60 figure 2	1-10
A	US 5 198 109 A (HANSON WILLIAM A ET AL) 30 March 1993 (1993-03-30) column 3, line 57 -column 4, line 45 figure 2	1-10
A	US 4 594 884 A (GRABOWSKI LUCILLE A ET AL) 17 June 1986 (1986-06-17) the whole document	1-10
A	I.J. BOSMAN ET AL.: "Novel diffusion cell for in vitro transdermal permeation, compatible with automated dynamic sampling" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 14, no. 8-10, June 1996 (1996-06), pages 1015-1023, XP002288878 the whole document	1-10
A	S.C. CHATTARAJ ET AL.: "A simple diffusion cell to monitor drug release from semi-solid dosage forms" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 120, no. 1, June 1995 (1995-06), pages 119-124, XP002288879 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/009193

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6521191	B1	18-02-2003	DE 29911790 U1 30-09-1999 EP 1067382 A2 10-01-2001 US 6294134 B1 25-09-2001
US 4667504	A	26-05-1987	NONE
US 4740309	A	26-04-1988	NONE
US 5198109	A	30-03-1993	NONE
US 4594884	A	17-06-1986	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Q
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/15	Z

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100106644

弁理士 戸塚 清貴

(72) 発明者 ヤン, ファ

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 4 0 4, フォスター・シティ, マーリン・アベニュー 1 3 5 4

(72) 発明者 インバート, デルフィン・キャロライン

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 5 0 1 4, クーパーティーノ, ロックウッド・ドライブ 1 0 3 4 0

F ターム(参考) 2G045 CB09 HA02

2G052 CA03 CA12 DA12 DA13 DA15 DA21 EB12

2G058 CC18 CC19 FA02 GA01