

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第4394444号
(P4394444)

(45) 発行日 平成22年1月6日(2010.1.6)

(24) 登録日 平成21年10月23日(2009.10.23)

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

F I
A 6 1 N 1/30

請求項の数 38 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2003-537729 (P2003-537729)	(73) 特許権者	504164642
(86) (22) 出願日	平成14年10月23日(2002.10.23)		パワー ペーパー リミティド
(65) 公表番号	特表2005-506159 (P2005-506159A)		イスラエル国, 4 9 1 3 0 ペター ティ
(43) 公表日	平成17年3月3日(2005.3.3)		クバ, キルヤト アルエー, エギア カパ
(86) 国際出願番号	PCT/IL2002/000849		イム ストリート 2 1
(87) 国際公開番号	W02003/035167	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成15年5月1日(2003.5.1)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成17年10月24日(2005.10.24)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	60/330, 526		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成13年10月24日(2001.10.24)	(74) 代理人	100087413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 古賀 哲次
(31) 優先権主張番号	60/401, 771	(74) 代理人	100108903
(32) 優先日	平成14年8月8日(2002.8.8)		弁理士 中村 和広
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性物質の制御された皮膚内デリバリーのためのデバイス及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の：

(a) 電源、並びに患者の皮膚部及び / もしくは皮膚付属器と電気的に結合するための、電源と電気的に接続している少なくとも 2 つの電極を含み、上部表面及び皮膚と接触する下部表面を有し、少なくとも 2 つの電極が皮膚に接触する下部表面上に配置されている薄く柔軟な皮膚パッチ；並びに

(b) 前記少なくとも 2 つの電極の少なくとも 1 つへの付着のための、及び / または患者の皮膚部及び / もしくは皮膚付属器上への局所適用のための導電性流体を保持するための少なくとも 1 つのリテナであって、少なくとも 2 つの電極の少なくとも 1 つと皮膚部との間の接触を妨げるためのリテナ；

を含むキットであって、上記パッチが上記皮膚及び上記導電性流体を介して、上記皮膚部及び / もしくは皮膚付属器への電流及び / 又は電圧の導入、及び / または少なくとも 1 つの物質の経皮又は皮内デリバリーのための電流をデリバリーするために設計及び構成されており、以下の：年齢を重ねた肌、乾燥肌、太陽で痛んだ肌、しわ、シミ、様々な色素沈着点、肝斑、膨れた目、にきび、皮膚の赤み、毛細血管拡張症、セルライト、肥満、皮膚炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、手及び足の慢性皮膚炎、汎発性剥離性皮膚炎、鬱血性皮膚炎、皮膚の細菌感染症、蜂巣炎、急性リンパ管炎、リンパ節炎、丹毒、皮膚の腫瘍、壊死性皮下感染症、ブドウ球菌性皮膚症候群、毛包炎、フルンケル、汗腺腫瘍、カルブンケル、爪周辺炎感染症、紅色陰癬、ウイルス性皮膚感

染症、ヘルペス、毛包及び皮脂腺の障害、酒さ、口囲皮膚炎、多毛症、脱毛、偽性毛嚢炎、ケラチン嚢腫、落屑性丘疹疾患、乾癬、バラ色秕糠疹、扁平苔癬、秕糠疹、毛孔性紅色秕糠疹、色素異常症、低色素沈着、高色素沈着、いぼ、傷跡、良性腫瘍、ほくろ、形成異常母斑、軟性線維腫、脂肪腫、血管腫、化膿性肉芽腫、脂漏性角化症、皮膚線維腫、角化棘細胞腫、ケロイド、悪性腫瘍、光線性角化症、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、乳首のページェット病、カボジ肉腫、及び真菌感染症から成る群選ばれる皮膚障害の治療のための治療のためのものである前記キット。

【請求項 2】

以下の：

皮膚に接触する下部表面上に配置されている、患者の皮膚部及び／もしくは皮膚付属器への電氣的結合のための少なくとも 1 つの陰極及び少なくとも 1 つの陽極；

当該パッチに動力を供給し、また当該パッチ中もしくは上に配置される、上記少なくとも 1 つの陰極及び上記少なくとも 1 つの陽極に電氣的に結合した薄く柔軟な内部電源；並びに

上記少なくとも 1 つの陰極及び少なくとも 1 つの陽極の少なくとも一方に付着した導電性流体／組成物を含む、多孔質の非導電性材料を含むセパレータであって、少なくとも 1 つの陰極及び少なくとも 1 つの陽極の少なくとも 1 つと皮膚部との間の接触を妨げるためのセパレータ

を含み、上部表面及び皮膚と接触する下部表面を有する薄く柔軟な皮膚パッチであって、前記薄く柔軟な皮膚パッチが、以下の：年齢を重ねた肌、乾燥肌、太陽で痛んだ肌、しわ、シミ、様々な色素沈着点、肝斑、膨れた目、にきび、皮膚の赤み、毛細血管拡張症、セルライト、肥満、皮膚炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状皮膚炎、手及び足の慢性皮膚炎、汎発性剥離性皮膚炎、鬱血性皮膚炎、皮膚の細菌感染症、蜂巣炎、急性リンパ管炎、リンパ節炎、丹毒、皮膚の腫瘍、壊死性皮下感染症、ブドウ球菌性皮膚症候群、毛包炎、フルンケル、汗腺腫瘍、カルブンケル、爪周辺炎感染症、紅色陰癬、ウイルス性皮膚感染症、ヘルペス、毛包及び皮脂腺の障害、酒さ、口囲皮膚炎、多毛症、脱毛、偽性毛嚢炎、ケラチン嚢腫、落屑性丘疹疾患、乾癬、バラ色秕糠疹、扁平苔癬、秕糠疹、毛孔性紅色秕糠疹、色素異常症、低色素沈着、高色素沈着、いぼ、傷跡、良性腫瘍、ほくろ、形成異常母斑、軟性線維腫、脂肪腫、血管腫、化膿性肉芽腫、脂漏性角化症、皮膚線維腫、角化棘細胞腫、ケロイド、悪性腫瘍、光線性角化症、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、乳首のページェット病、カボジ肉腫、及び真菌感染症から成る群から選ばれた疾患の治療のためのものである前記薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3】

前記患者の皮膚部に接着させるためのアタッチメント機構をさらに含む、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 4】

前記電流を制御するための回路をさらに含む、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 5】

前記電源が、柔軟な薄層電気化学セルを含む、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 6】

前記電気化学セルが、不溶性陰極の第 1 層、不溶性陽極の第 2 層、及び水性電解質の第 3 層を含む、柔軟な薄層開放型液状電気化学セルであり、上記第 3 層が上記第 1 層と上記第 2 層の間に配置され、かつ、以下の：

(a) 上記開放型セルをつねに湿潤状態に保つための潮解性材料；

(b) 必要とされるイオン導電性を得るための可溶性の電気活性材料；及び

(c) 上記第 1 及び第 2 層を、上記第 3 層に接着させるために必要とされる粘度を得るための水溶性重合体、

を含む、請求項 5 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 7】

前記薄く柔軟な電源が所定の一定のレベルの電流を供給するために構成される、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの陰極、前記少なくとも 1 つの陽極、及び前記薄く柔軟な電源が、各々の電極間の接触を避けるために互いに対して隔離してパッチ本体上に並べられる、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 9】

しわの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 10】

にきびの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 11】

年を重ねた肌の治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 12】

乾燥肌の治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 13】

色素異常症の治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 14】

シミの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 15】

酒さの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 16】

膨れた目の治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 17】

セルライトの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 18】

いぼの治療のための、請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 19】

セパレータが支持体であり、また該支持体がハイドロゲルである請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 20】

パッチが患者の爪の真菌感染症の治療のためのものであり、また前記の導電性流体 / 組成物が抗真菌剤を含む請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 21】

薄く柔軟な皮膚パッチが患者の皮膚および / もしくは爪上に配置されたときに、少なくとも 2 つの電極が、互いに対して隔離して配置され、また少なくとも 1 つの陰極と少なくとも 1 つの陽極の少なくとも 1 つと皮膚および / もしくは爪との間の界面として作用する導電性流体 / 組成物で、皮膚および / もしくは爪と電気的に結合され、並びに薄く柔軟な電源が真菌感染症を治療するために、皮膚および / または爪に抗真菌剤をデリバリーするための電気を供給することができる、請求項 20 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 22】

少なくとも 1 つの陰極および少なくとも 1 つの陽極並びに薄く柔軟な電源が、パッチ本体上に互いに対して隔離して配置される請求項 20 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 23】

治療が物質の患者へのデリバリーを含み、また真菌感染症が、皮膚糸状菌皮膚感染症、皮膚の付属器の皮膚糸状菌感染症、皮膚の死滅した組織の皮膚糸状菌感染症、皮膚の角質層の皮膚糸状菌感染症、爪の皮膚糸状菌感染症、髪の毛の皮膚糸状菌感染症、カンジダ皮膚感染症、皮膚の付属器のカンジダ感染症、閉ざされた部分および / または間擦部の皮膚のカンジダ感染症、および湿った部分の皮膚のカンジダ感染症からなる群から選ばれた患者の感染症である請求項 2 に記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

10

20

30

40

50

【請求項 2 4】

薄く柔軟な電源が、所定の一定レベルの電流を供給するように構成される請求項 2 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 2 5】

セパレータが使用前にパッチに付着されているように構成される請求項 2 0 記載の薄く柔軟な皮膚パッチを含む、患者の皮膚および / または皮膚付属器の真菌感染症の治療のためのキット。

【請求項 2 6】

セパレータが付着可能である請求項 2 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 2 7】

患者の皮膚部及び / または皮膚付属器と電氣的に結合するための、少なくとも 1 つの陰極及び少なくとも 1 つの陽極、および

当該パッチに動力を供給し、上記少なくとも 1 つの陰極及び上記少なくとも 1 つの陽極に電氣的に結合した薄く柔軟な電源、を含む薄く柔軟な皮膚パッチであって、

該パッチが折畳み可能であり、前記電極が皮膚および / または皮膚付属器に折り畳まれて設置されていてもよく、または皮膚および / または皮膚付属器上に平坦化されていてもよく、そして前記のパッチは疾患の治療のためのものである薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 2 8】

前記パッチが 2 本の隣接する線に沿って折り畳み可能である請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 2 9】

美容上の又は医学的疾患の治療のために皮膚部および / または皮膚付属器へ活性物質をデリバリーするのに適している請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 0】

陰極および陽極の少なくとも一方に付着した導電性流体を含むセパレータを更に含む請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 1】

前記のセパレータが、陰極および陽極の少なくとも一方と皮膚部の間に介在させられている請求項 3 0 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 2】

少なくとも 1 つの陰極と少なくとも 1 つの陽極および薄く柔軟な電源が、それぞれの電極間の接触を避けるために、パッチ本体上に互いに対して隔離して配置されている請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 3】

抗真菌剤を更に含み、また、薄く柔軟な皮膚パッチが患者の皮膚および / もしくは皮膚付属器上に配置されたときに、少なくとも 1 つの陰極および少なくとも 1 つの陽極が、互いに対して隔離して配置され、また少なくとも 1 つの陰極と少なくとも 1 つの陽極の少なくとも 1 つと皮膚および / もしくは皮膚付属器との間の界面として作用する導電性組成物で、皮膚および / もしくは皮膚付属器と電氣的に結合され、並びに薄く柔軟な電源が真菌感染症を治療するために、皮膚および / または皮膚付属器に抗真菌剤をデリバリーするための電気を供給する、請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 4】

疾患が、皮膚系状菌皮膚感染症、皮膚の付属器の皮膚系状菌感染症、皮膚の死滅した組織の皮膚系状菌感染症、皮膚の角質層の皮膚系状菌感染症、爪の皮膚系状菌感染症、髪の毛の皮膚系状菌感染症、カンジダ皮膚感染症、皮膚の付属器のカンジダ感染症、閉ざされた部分および / または間擦部の皮膚のカンジダ感染症、および湿った部分の皮膚のカンジダ感染症からなるからなる群から選ばれた感染症である請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 3 5】

皮膚パッチが、装用型である請求項 2 7 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

パッチを皮膚に付着するためのアタッチメント機構を更に含んでいる請求項 27 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

【請求項 37】

前記薄く柔軟な電源が、不溶性陰極の第 1 層、不溶性陽極の第 2 層、及び水性電解質の第 3 層を含む、柔軟な薄層開放型液状電気化学セルを含み、上記第 3 層が上記第 1 層と上記第 2 層の間に配置され、かつ、以下の：

- (a) 上記開放型セルをつねに湿潤状態に保つための潮解性材料；
 - (b) 必要とされるイオン導電性を得るための可溶性の電気活性材料；及び
 - (c) 上記第 1 及び第 2 層を、上記第 3 層に接着させるために必要とされる粘度を得るための水溶性重合体、
- を含む、請求項 27 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ。

10

【請求項 38】

疾患が、しわ、にきび、年を重ねた肌、乾燥肌、色素異常症、シミ、酒さ、膨れた目、セルライトおよびいぼ、の少なくとも 1 種である請求項 27 記載の薄く柔軟な皮膚パッチ

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、各々本書に背景情報としてその全体が内含されている 2001 年 10 月 24 日付けの出願第 60 / 330 , 526 号及び 2002 年 8 月 8 日付けの出願第 60 / 401 , 771 号の出願日優先権の恩恵を主張するものである。

20

【0002】

発明の分野

本発明は、患者の皮膚に対する活性物質の制御されたデリバリーのためのデバイス及び方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

技術及び特許文献において、薬物及びその他の有益な作用物質といったような薬剤及び化粧品の両方の物質を拡散及び浸透作用といったような受動的プロセスによって及び電気的に誘発されたイオン導入、電気泳動、電気浸透及び／又は電気穿孔といった能動的プロセスによって患者の体内にデリバリーすることに対し、近年大きな関心が寄せられている。以下では、「イオン導入」という語は、イオン導入、電気泳動、電気浸透及び／又は電気穿孔という語のうちの任意のものを集合的に表わすものとし、又「イオン導入の」という語は、各語の形容詞を包含するものとする。禁煙を補助するために設計されたどこにでも見られるニコチンパッチは、このような薬剤デリバリー形態を広く知らしめることになった。実際現在、日常的に経皮投与される医薬物質そしてそれを投与するための当該技術分野において既知のデバイス及び方法も同様に非常に数多く存在している。短いものの変化に富むその見本としては、以下のものが含まれる。すなわち、経皮式喘息治療デバイスを開示する米国特許第 6 , 294 , 582 号；アルコール消費を検出するための皮膚パッチを開示する米国特許第 5 , 899 , 856 号；抗ウイルスプロテアーゼ阻害物質の経皮投与を教示する米国特許第 6 , 291 , 677 号；勃起不全の経皮治療を開示する米国特許第 6 , 266 , 560 号；抗ウイルス、抗菌及び老化防止物質の経皮デリバリーを開示する米国特許第 6 , 238 , 381 号；及びうつ血性心不全を治療するための物質の経皮投与を開示する米国特許第 6 , 288 , 104 号、である。

30

40

【0004】

受動的に機能するもの及び電気的に機能するものを含めた大部分の現在の皮膚パッチは、デリバリーされるべき活性物質を取込んでいる。このようなパッチは、特定の物質を所定の用量だけデリバリーするように特異的に設計されかつ／又は構成されており、その物

50

質は問題のパッチすなわち「ニコチンパッチ」の一部を成している。所定のタイプ及び量の物質を内部に伴って製造されているこのような皮膚パッチの1つの欠点は、物質がひとたび使い果たされた時点で、デバイス全体が無用となり廃棄しなくてはならないという点にある。これは、電氣的に誘導されるデリバリー技術を利用するパッチが必然的に、大量に廃棄されたときに費用がかさみかつ/又は環境上危険でありうる例えば蓄電池、電極、回路及びその他のアセンブリといったコンポーネントを有するという理由から欠点なのである。同様に、用量を変更するためには、異なる用量のパッチを提供しなければならない。

【0005】

イオン導入においては、活性物質のイオンを患者の皮膚内へ又は皮膚を貫通して駆動するために、電流が用いられる。イオン導入を用いて活性物質をデリバリーするデバイスが、数多くの用途のために開発されてきたが、その大部分に、患者の皮膚を貫通して患者の体の循環系又はその他の器官の中に薬学化合物をデリバリーすることが関与している。単数又は複数の活性成分をイオン導入デバイスを用いて皮膚へと局所適用することは、皮膚治療と呼ばれている。イオン導入デバイスは、次の2つの基本形態をとってきた：

第1に、経皮パッチといったような柔軟な装用型デバイスが存在する。このようなデバイスの大部分が、小さな電源（例えば電気化学セル）、活性物質をデリバリーするための電極（すなわち分散用電極）、もう1つの電極及び電極を通して治療すべき患者の組織の皮膚内に小さい電流を提供する回路、を内含している。回路は、患者の皮膚と接触することによって閉じられる。

【0006】

かかるデバイスの長所は、その利便性にある。例えば、経皮パッチの場合、患者はパッチを使用しながらもなお動きまわることができ、パッチを家で使用することができる。このようなデバイスの欠点は、高価でかさ高くなり得る制御要素が内含されている場合を除いて、活性物質が患者の体内にデリバリーされる深度を含む活性物質のデリバリーに対する制限が存在するという点にある。薬学化合物のデリバリーが関与している場合、その目的は一般に活性物質を皮膚を貫通してかつ患者の体の残りの部分の中にデリバリーすることにあるため、これはさほど重要なことではない。しかしながら、化粧品又は皮膚科的用途のために使用される化合物のデリバリーについては、目的は皮膚を貫通してではなく皮膚内へと活性物質をデリバリーすることにあるため、精確な深度制御がより重要である。

【0007】

イオン導入デバイスの第2の基本形態は、ケーブルにより剛性電極が取り付けられている分離したベースユニットを含む機械である。これらの機械は定置式であり、コンセントに差し込まれる。作動中、これらの機械に接続された電極は、皮膚の上に置かれ、その結果、上述の同じ原理に従って活性物質がデリバリーされることになる。

【0008】

これらの機械の1つの利点は、作動中に機械のパラメータを調整することにより活性物質のデリバリーを幾分か制御できる可能性があるという点にある。例えば、機械によって供給される電流密度を増大させることによりデリバリー速度を増加することができる。かかる機械の欠点は、それらが比較的不便であるという点にある。患者はこのような機械を使用している間動きまわることができない。さらに、機械のコストに起因して、これらは一般に家庭内で使用できず、医療施設（薬学化合物をデリバリーする機械の場合）又はエステティックサロン又は美容室（化粧品をデリバリーする機械の場合）で使用するしかできない。

【0009】

これらの機械のもう1つの欠点は、活性電極全体が患者の皮膚と接触しておらず、その結果、皮膚と電極の界面に沿ったさまざまな場所でデリバリー中の活性物質の量の変動し得るという点にある（例えば、活性電極と最も長い時間接触している界面上の皮膚の場所で、比較的大量の活性物質がデリバリーされる）。この現象は、イオン導入により化粧品をデリバリーするのに使用されるこの基本形態の機械においては、深刻なものとなる。か

かる機械の一例としては、Ionzyme D F 1 9 9 8 がある。かかる機械は患者の皮膚全体の上を前後に転動され、皮膚との瞬間的接触点で皮膚科的及び／又は化粧品成分をデリバリーするローラーに取付けられた活性電極を有することができる。

【 0 0 1 0 】

それにより、さまざまな目的のため一定の物質及び／又は用量範囲で応用でき、設計が単純で製造が安価な、患者による投与が容易で汎用性のある薄く柔軟な単純な電氣的に活性な皮膚パッチに対するニーズが存在している。同様に、一方では柔軟性をもち装用が可能であり、かつ他方では付加的な制御要素を含むことなく均等で精確な深度制御を可能にするデバイスに対するニーズも存在している。このようなデバイスは、経皮パッチの基本的利便性を犠牲にすることなく、皮膚を貫通するデリバリーを最小限にしながら皮膚内にデリバリーされた場合に最も有効である活性物質（例えば化粧品）のデリバリーを容易にすることになる。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 1 】

発明の概要

本発明は一般に、皮膚を貫通して浸透する活性物質の量よりも多くの量の活性物質が皮膚内に保持される、皮膚内に活性物質をイオン導入によりデリバリーするためのデバイス及び方法に向けられている。本発明は、人間の皮膚表面に順応し接着することのできる柔軟な装用型パッチを含む。このパッチはさらに、装用型電源に接続された第 1 及び第 2 の電極を含む。パッチは、少なくとも 1 つの活性物質を含む製剤をデリバリーするように適合されている。

【 0 0 1 2 】

本発明の 1 実施形態に従うと、患者の皮膚部に対して電流及び／又は電圧を導入するためのキットにおいて、(a) 患者の皮膚部との電気接点を形成することを目的としている皮膚パッチの片面上に配置された少なくとも 2 つの電極をもつ電気化学セルを含む皮膚パッチ；及び(b) 前記電極のうちの少なくとも 1 つの上への付着及び／又は患者の皮膚部上への局所適用を目的としている導電性流体を保持するための少なくとも 1 つのリテナ[なおここで、このリテナは、パッチに内蔵されていない(このリテナは以下「セパレータ」と呼ぶ電気セパレータであってよい)]を含んで成り、パッチが、この導電性流体を通して患者の皮膚部に対して電流及び／又は電圧を導入するためのものである、電流をデリバリーするように設計され構成されているキットが提供されている。

【 0 0 1 3 】

本発明のもう 1 つの態様に従うと、パッチに内蔵されるセパレータの中に製剤を含み入れることができる。

セパレータは、製剤を保持するための多孔質材料を含む支持体であり得る。かかる支持体は、電極の少なくとも 1 つと患者の皮膚の間に介在させられ、電極に対する電流の適用時点で、パッチは患者の皮膚に対し一定量の活性物質をデリバリーすることができる。活性物質を含む製剤を保持するこのような支持体の 1 例としては、浸漬パッドが考えられる。

【 0 0 1 4 】

発明のもう 1 つの態様に従うと、活性物質が浸透する皮膚内の深度は、(i) 電極に適用される電圧及び／又は電流、(i i) 製剤の pH、導電性、粘度、接着性及び活性物質濃度、そして(i i i) 支持体の孔径及び孔密度といったようなパッチ、製剤及び支持体の特定のパラメータを入念に予め選択することによって制御される。これらのパラメータを予め選択することにより、パッチは、その作動中これらのパラメータのうちの単数又は複数のものを調整できる制御要素を含む必要なく、患者の体内の或る一定の深度まで製剤の活性物質をデリバリーするようにカスタマイズされる。活性物質が化粧品又は皮膚科的作物質である製剤においては、皮膚を貫通してではなく皮膚内にデリバリーされる化粧品又は皮膚科的作物質の量を増強させるためにパラメータを予め選択することができる。

【 0 0 1 5 】

発明の実施形態の詳細な説明

本書でパッチ（１０）として以下で言及する本発明の教示に従った皮膚パッチを示す図１を、ここで参照する。パッチ（１０）は、共にパッチ本体１を形成する、上部表面（１２）及び皮膚と接触する下部表面（１３）を内含している。パッチ（１０）は好ましくは、上にパッチ（１０）が貼付された時点で患者の皮膚部の凹凸に表面（１２）及び／又は（１３）が適合できるようにする柔軟な材料で製造される。パッチ本体（１１）は、関連用途に応じて必要とされる如何なるサイズ及び形状のものであってもよい。

【 0 0 1 6 】

パッチ（１０）は好ましくはさらに、患者の皮膚部にパッチ（１０）を付着させるのに役立つ接着剤層（２８）である皮膚アタッチメント機構を内含している。接着剤層（２８）は、パッチ（１０）の下部表面（１３）の少なくとも一部分をカバーする。接着剤層（２８）は好ましくは、Dow Corning製のB i o - P S Aといったような生体適合性の透水性感圧テープを含む。生体適合性接着剤のその他の例は、当業者には直ちに明らかとなるだろう。接着剤層（２８）は、一回の付着又は反復的付着のいずれにでも有用であってよい。

【 0 0 1 7 】

パッチ（１０）の中には、柔軟な薄い電気化学セル、最も好ましくは開放した液体状態・電気化学セルである１つの電気化学セル（１４）が含まれている。パッチ（１０）には、関連する用途のために必要な電流を提供するのに役立つその他の任意の電気化学セル又は発電デバイスを利用することができるということがわかる。パッチ本体（１１）に内蔵可能な、使い捨て型及び充電型の両方の数多くのタイプの小型電源が、当該技術分野において既知である。

【 0 0 1 8 】

本発明の好ましい実施形態に従うと、電気化学セル（１４）は、パッチ本体（１１）の全体積の大部分と係合する、薄く柔軟な電気化学セルである。現在好まれている実施形態においては、電気化学セル（１４）は、陽極層（１６）、陰極層（１８）及びその間に介在させられた電解質層（２０）を含む。適切な薄い柔軟な電気化学セルの１例は、例えば、本書に参考として内含されている米国特許第５，６５２，０４３号、５，８９７，５２２号及び５，８１１，２０４号の中で記載されている。簡単に言うと、上述の米国特許中で記載されている電気化学セルは、コンパクト設計のさまざまな小型及び携帯型電動デバイス用の一次又は充電式電源として使用できる開放型液状の電気化学セルである。セルは、不溶性陰極の第１層、不溶性陽極の第２層、そして第１及び第２層の間に配置されかつ（a）つねに開放型セルを湿潤状態に保つための潮解性材料；（b）所要イオン伝導度を得るための可溶性の電気活性材料；及び（c）第１及び第２の層を第１層に接着するべく、所要粘度を得るための水溶性重合体を含んでいる水性電解質の第３層を含む。

【 0 0 1 9 】

開示されている電気化学セルのいくつかの好ましい実施形態には、（i）制限的な意味なくろ紙、プラスチック膜、セルロース膜及び布といった多孔質物質内に電解質層を係合すること；（i i）不溶性陽極の第１層が二酸化マンガ粉末を内含し、不溶性陰極の第２層に亜鉛粉末を含むこと；（i i i）不溶性陰極の第１層及び／又は不溶性陰極の第２層はさらに炭素粉末を含むこと；（i v）塩化亜鉛、臭化亜鉛、フッ化亜鉛及び水酸化カリウムの中から可溶性の電気活性材料を選択すること；

【 0 0 2 0 】

（v）不溶性陰極の第１層が酸化銀粉末を内含し、不溶性陰極の第２層が亜鉛粉末を内含し、可溶性の電気活性材料が水酸化カリウムであること；（v i）不溶性陰極の第１層がカドミウム粉末を内含し、不溶性陰極の第２層が酸化ニッケル粉末を内含し、可溶性の電気活性材料として水酸化カリウムを選択すること；（v i i）不溶性陰極の第１層が鉄粉末を内含し、不溶性陰極の第２層が酸化ニッケル粉末を内含し、可溶性の電気活性材料として水酸化カリウムを選択すること；（v i i i）不溶性陰極の第１層及び不溶性陰極の

10

20

30

40

50

第2層が酸化鉛粉末を内含し、次に前記のセルが極に適用された電圧により充電され可溶性の電気活性材料としてこの場合硫酸が選択されること；(ix)潮解性材料及び可溶性の電気活性材料は、塩化亜鉛、臭化亜鉛、フッ化亜鉛及び水酸化カリウムであり得ること；

【0021】

(x)潮解性材料が塩化カルシウム、臭化カルシウム、ニリン酸カリウム及び酢酸カリウムから成る群から選択されること；(xi)水溶性重合体がポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシド、寒天、アガロース、でんぷん、ヒドロキシエチルセルロース及びその組合せ及び共重合体であり得ること；(xii)水溶性重合体及び潮解性材料がデキストラン、硫酸デキストラン及びその組合せ及び共重合体であり得ること、が含まれている。電気化学セル(14)は好ましくは、上述の実施形態のうちの任意の単数又は複数のものを包含している。本発明に従った電気化学セル(14)のための好ましい構成としては、有毒な化合物を含まない組合せが関与する。

【0022】

電気化学セル(14)には、各々が陽極層(16)及び陰極層(18)とそれぞれ電氣的に接触した状態にある以下陽極(22)及び陰極(24)と呼ぶ電極として役立つ端子が内含されている。電極(22)及び(24)は、例えば柔軟なプリント回路、金属ホイル、電線、導電性接着剤といった周知の手段を用いてか又は直接的接触によって電気化学セル(14)に電気接続される。電極間及び各電極と反対側の極層の間の接触を回避するように措置が構じられているということがわかる。図1では、構じられている措置は、誘電材料で形成された絶縁要素(17)の介在である。

【0023】

電極(22)及び(24)は導電性であり、例えば適切な裏張りの上に付着されたか又は塗布された金属又は金属ホイルといった金属で形成され得る。代替的には、電極(22)及び(24)は、金属粉末/フレーク、粉末黒鉛、カーボンファイバ、又はその他の既知の導電性充てん材料を含有する疎水性重合体マトリクスで形成され得る。

【0024】

電極(22)及び(24)はセルに貼付することが可能であり、セル全体は、例えば制限的な意味なく、シルク印刷、オフセット印刷、ジェット印刷、積層、材料蒸発又は粉末分散といった適切な印刷技術により製造することができる。従って、上述の通りの電気化学セル(14)は、電源の中でも最も単純なものの1つである。

【0025】

各々の電極(22)及び(24)は任意のサイズ及び形状のものであり得、又、治療中の皮膚部をカバーするのに必要とされうるようなあらゆる配置で互いとの関係において位置設定され得るということがわかる。実際、本発明の好ましい実施形態に従うと、電気化学セル(14)は電極(22)及び(24)と併せてパッチ(10)の唯一の内部要素を構成する。従って、パッチ(10)は最も小さく最も薄い能動パッチであり、単位表面積あたり最大のパワーを供給する。

【0026】

図1のパッチ(10)は好ましくは、物理的保護を提供しかつ使用前の保管寿命を延ばすべく、保護用の取外し可能な又は再利用可能なパッケージの中に入って供給される。パッチ(10)は、少なくとも1つそして好ましくは数多くの外部物質と共に使用されるように設計及び構成されている。以下で詳細に記載するような物質は、同様に以下で詳細に記載する導電性流体の中に含有されるように設計される。導電性流体は、少なくとも1つ、好ましくは数多くのリテナの中に保持されるように設計されている。パッチ(10)とリテナの組合せは、さまざまな用途のために使用するよう患者が保持することのできるキットを形成する。

【0027】

ここで、導電性流体を保持するための一範囲のリテナ例を示す。図2a-gを参照す

10

20

30

40

50

る。かかる導電性液体は一般に化粧品又は治療向けの「医薬として許容される」又は「生理学的に許容される」製剤となる。本書で使用されている「医薬として許容される」及び「生理学に許容される」という語は、好ましくは過度な副作用なく（例えば局所適用される製剤については、皮膚発疹、過敏など）患者に投与できる物質を意味する。特定の製剤としては、水性ジェル、クリーム、ペースト、ローション、懸濁液、エマルジョン及び溶液、又は当該技術分野において既知の局所適用に適したその他の液体製剤が含まれる。1実施形態においては、導電性液体は、皮膚接触接着剤としての使用に適し、特に医療デバイスの電極のための電氣的界面として使用するのに適した、導電性及び接着性のハイドロゲルである。ハイドロゲルは、カチオン性アクリル酸塩であり、例えば、好ましくは第4級塩化物のアクリルエステル及び／又は第4級塩化物の硫酸塩又はアクリルアミドから作ることができる。これらは、好ましくは、水の存在下での遊離ラジカル重合によって、特に多機能性架橋剤及び重合開始剤での紫外線硬化によって形成され得る。ハイドロゲルは好ましくは、その脱色及び／又はその加水分解を防ぐ一助となるように及び／又は保管寿命を改善するために緩衝物質系を内含できる。

【0028】

意図された最終用途に応じて、硬化の前後いずれかに、このハイドロゲルの中にその他の添加剤（例えば導電性増強剤、pH、保湿剤、可塑化剤など）を内蔵することもできる。ハイドロゲルに好んで添加される添加剤は、導電性液体がパッチ（10）を患者の皮膚に付着させると同時に電極と皮膚の間の導電性界面として役立つことができるようにするために役立つ導電性接着剤物質である。接着剤添加物は好ましくは、重合体接着剤であり、圧力又は温度で活性化可能であるか又は大気に露呈させることで活性化可能である。

【0029】

1実施形態においては、ハイドロゲルは十分な凝集力をもちながら、なおも容易に分離可能な状態にとどまっている。本発明の状況下で使用するのに適したハイドロゲルに関するさらなる詳細は、本書に参考として内含されている米国特許第5,800,685号の中で記載されている。いずれの場合でも、本発明の教示に従った水性導電性液体は、標準的に水、アルコール／水溶液、少なくとも1つの塩又はその他のあらゆる荷電作用物質そして好ましくは緩衝用媒質を含むことができる。非水性導電性液体も同様に利用できるといことがわっている。導電性液体は、好ましくは1つ又は両方の電極上に付着させることによって投与されるパッチ（10）と併用される。導電性液体は、代替的に又は付加的に、皮膚に対し局所適用することで投与することもできる。「局所」という語はここでは、直接的塗布（例えば展延）、含浸された多孔質材料又は物体を介して又は噴霧又はミスト化によって適用できる、皮膚又は粘膜組織の表面への物質の投与を意味するものとして使用される。患者の皮膚に対する流体の局所適用は標準的にさほど精確ではなく、入念に行なわれなかった場合、電流及び移動させられたイオンが皮膚を通過しないような形で導電性液体を通して直接電極間の電氣的接続を不利にひき起こす可能性がある、ということがわかるだろう。

【0030】

従って、リテイナは、数量、用途及び治療に関わる場所に応じて、形状、サイズ及び送出し方法が変動することになる。図2b-gに示されているのは、容器（31）、管（32）、広口瓶（23）、コンテナ（34）、ディスペンサー（35）及びアンプル（36）の形をしたリテイナである。本発明では、導電性液体を保持し、電極上又は患者の皮膚上のいずれかで必要に応じて使用するべくそれを送り出すのに役立つあらゆる形状、サイズ又は構成でこのようなリテイナその他の全てが考慮されている、ということがわかるだろう。図2aに示されているのは、セパレータであるリテイナ（30）である。「セパレータ」という語の使用は、スポンジ、紙などといった、内部に導電性液体を保持するのに役立つ多孔質の非導電性材料で作られたリテイナを記載するために意図されている。セパレータは、導電性液体の精確な配置を可能にする、扱いにくくない、投与すべき精確な用量決定を可能にするという点でその他のリテイナに比べた利点を提供する。セパレータは、デバイスの電極（22）及び（24）を分離することによって電気セパレータとしても

同時に作用できるということを指摘しておくべきである。

【 0 0 3 1 】

流体は、セパレータと接触している物体が内部に収納された流体とも接触するような形でセパレータ内に保持されている。従って、電極とセパレータの間の物理的接触を樹立することによって、セパレータの内部に保たれた導電性液体との電氣的接触を作り出すことができる。セパレータは好ましくは、電極（ 2 2 ）及び（ 2 4 ）（ 図 1 ）の 1 つ又は両方と患者の皮膚の間にフィットするように設計され構成されており、それにより、治療領域まで導電性液体を介して中を電氣が流れ得る単純かつ清潔で便利な電極 / 皮膚界面を提供する。前述のように、セパレータは、その非導電性構造が電極（ 2 2 ）又は（ 2 4 ）とその中の導電性液体の間の電氣的接触を妨害しないように作られている。セパレータはそれ又はその中味が電極（ 2 2 ）及び（ 2 4 ）の間に電氣的接触を作り出すような形では配置されないということがわかる。このような配置は、患者の皮膚を含まない電氣回路を形成することになり、電氣的用途の目的を台無しにすることになる。その代り、上述のように、非導電性セパレータは、電極を電氣的に分離することによって電氣的セパレータとして作用することができる。

10

【 0 0 3 2 】

セパレータは、電極（ 2 2 ）及び / 又は（ 2 4 ）の異なる形状、サイズ及び構成と相容性をもつように設計されたプラグ、カートリッジ又はタブレットなどの形で製造することもできる。 1 実施形態に従うと、リテナ（ 3 0 ）は、好ましくは、使用中の電極及び治療領域の両方と相容性ある所望の形状のものであり得る薄くウェーハ様のコンテナである。このようなセパレータは、好ましくは使用の直前に剥ぎ取ることになる薄膜層により保護され得る。

20

【 0 0 3 3 】

セパレータは、本発明のキットの好ましい実施形態と相容性があるように、保管又は使用のために包装されていてよい。セパレータは又、保管寿命を保ち、導電性液体及び / 又は中に収納されている物質の蒸発を避けるように個別包装されていてよい。

【 0 0 3 4 】

上述のリテナ、特にセパレータ（ 3 0 ）（ 図 2 a ）の使用は、パッチ（ 1 0 ）をきわめて使いやすくかつその利用中ほぼ防水性のもとなるようにするべく意図されている。図示されているリテナの設計及び構成の幅広い変動は、適切な電極上又は局所的に患者の皮膚上のいずれかへの導電性液体の精確な塗布を目的としたものである。例えば管（ 3 2 ）の形をしたリテナは、電極上に精確に導電性液体のひと塗りを単純に付着させることを可能にする。アンプル（ 3 6 ）形のリテナは、医薬品の正確な秤量を確保することになる。ディスペンサ（ 3 5 ）は、患者の正確な皮膚部への導電性液体の入念かつ精確な塗布を可能にするだろう。本発明の好ましい実施形態は、電極上か又は患者の皮膚上のいずれかに精確に配置可能な導電性液体のための溶媒としてセパレータ（ 3 0 ）を有することになる。

30

【 0 0 3 5 】

該当する電極上か又は患者の皮膚上のいずれかでの導電性液体の精確な配置は、患者の皮膚を貫通した電流の有効な伝導にとってきわめて重要である。従って、パッチ（ 1 0 ）及びリテナ（ 3 0 ~ 3 6 ）のうちの単数又は複数を含むキットは、好ましくは、必要に応じて導電性液体を適切に塗布し配置する上でユーザーを補助するのに役立つことになるその他のあらゆる用具、説明書、マーキング、補助具又はデバイスをも収納していることになる。

40

【 0 0 3 6 】

本発明のパッチ（ 1 0 ）に関するいくつかの実施形態が図 3、 4 及び 5 の中に示されている。図 3 a - d の実施形態においては、皮膚（ 1 0 2 ）の上にストリップ（ 1 0 0 ）が設置され、皮膚（ 1 0 2 ）上に導電性ローション、ジェル、クリームなど（ 1 0 4 ）が塗布され、それによりストリップ（ 1 0 0 ）の除去の時点で、本発明の教示に従って製造され作動するパッチ（ 1 0 8 ）を受入れる 2 つの非接触ゾーン（ 1 0 6 ）が形成され、パッ

50

チ(108)は皮膚(102)上に貼られ、それによりその電極(110)は各々ゾーン(106)のうちの1つと接触して短絡を回避するようになっている。

【0037】

図4a-dの実施形態においては、2つの開口部(201)をもつパターン化デバイス(200)が皮膚(202)上に設置され、皮膚(202)上に導電性ローション、ジェル、クリームなど(204)が塗布され、それによりパターン化デバイス(200)の除去の時点で、本発明の教示に従って製造され作動するパッチ(208)を受入れる2つの非接触ゾーン(206)が形成され、パッチ(208)は皮膚(202)上に貼られ、それによりその電極(210)は各々ゾーン(206)のうちの1つと接触して短絡を回避するようになっている。

10

【0038】

図5a-cの実施形態においては、皮膚(302)全体の上に、その折畳んだ形態で折畳み可能なパッチ(308)が設置され、皮膚(302)上に導電性ローション、ジェル、クリームなど(304)がその両側に塗布され、それによりパッチ(308)を平坦化した時点で、パッチ(308)を受入れる2つの非接触ゾーン(306)が形成され、パッチ(308)は皮膚(302)と接触しており、それによりその電極(310)は各々ゾーン(306)のうちの1つと接触して短絡を回避するようになっている。

【0039】

ここで、電極(22)が電気化学セル(14)の一部を成しておらず以下コネクタ(21)と呼ばれる導電性コネクタによって接続されている本発明のパッチ(10)の実施形態を示す図6を参照されたい。本発明のこの実施形態に従ったパッチ(10)の上述のものと類似した構成要素は、さらに記載されておらず、以上と同じ参照番号によって識別されている。コネクタ(21)は、印刷されていてもよいし、或いは又当該技術分野において既知の任意の導電性材料で作られていてもよい。例示された実施形態に従うと、セパレータであるリテナは、電気化学セル(14)の電極(24)上に付着されている。それにより、この形態においては、電極(24)を医療用電極と、電極(22)を導電性接着性電極と呼ぶことができる。この実施形態に従うと、電極(22)及びセパレータ(30)による患者の皮膚との同時接触は、導電性経路の一部として患者の皮膚を含む1つの電気回路を形成することになる。この形態では、電気化学セル(14)は、皮膚と接触状態にあるリテナ(30)により保持された導電性液体を通してデリバリーされることになる電流を生成する。この電流は皮膚内を通り、それにより、皮膚内を通るため中に含まれた導電性液体内で適切に荷電されたイオン又は分子を移動させることになる。

20

30

【0040】

パッチ(10)の1つの目的(図1)は、医薬物質、化粧用物質又は美容用物質を経皮的又は皮内でデリバリーすることにある。本書で使用されている「経皮」及び「皮内」という語ならびにその文法的派生物は、それぞれ皮膚を貫通して/横断して又は皮膚内に1組成物をデリバリーすることを意味する。デリバリーされるべき物質は、そのデリバリーに先立って又はそれと同時に荷電され得ることを理解すべきである。

【0041】

前述の通り、本発明の1実施形態においては、経皮的又は皮内での物質のデリバリーは、イオン導入、電気浸透及び/又は電気泳動のプロセスにより起こる。イオン導入というのは、電位の適用によって引き起こされるイオンの動きを意味する。電気浸透というのは、電界が加えられた時点で対イオンの優先的通過に応えて、荷電した「孔」を通して発生する溶媒の対流運動を意味する。例えば、それは、(特に)大きい正荷電化合物の陽極デリバリーを増大し未荷電さらには極性分子の皮内及び経皮浸透を促進するための手段として使用される。電気泳動というのは、電界を適用することによって引き起こされる荷電コロイド粒子又は高分子の動きを意味する。電極(22)及び(24)の間の電位によって引き起こされる電流は、導電性液体から荷電物質を放出し導電性液体から荷電物質の分子/イオンをデリバリーしかつ隣接する皮膚組織内に分子をデリバリーするのに役立つ。電極(22)及び(24)の一方又は両方と患者の皮膚の間に付着される導電性液体内の荷

40

50

電物質は、その荷電に応じて適切に電極（２２）及び電極（２４）に引きつけられるかはね返されることになる。例えば、物質が正に荷電しているとすると、電極（２２）が物質をはね返し、それによりそれを皮膚内へ又は皮膚を貫通して移動させることになる。この形態では、電流が皮膚に向かう方向に正の電極（２２）から流れる場合、荷電物質は導電性液体／皮膚の界面を横断して皮膚の内部に駆動される。

【００４２】

体からの物質の経皮的又は皮内回収のプロセスにおいては、逆イオン導入も使用できるという点を指摘しておかなくてはならない。かかる技術は、逆に適用された同じ電気的原理を利用する。物質の経皮又は皮内回収技術は、当該技術分野において周知である。

【００４３】

物質の経皮的又は皮内の運動は、電気穿孔プロセスによっても補助されうる。電気穿孔は標準的に、組織表面に適用される一対の電極に適用された高電圧パルスによって実施される。電気パルスは、通過イオンに組織層を穿孔させ、荷電した又は荷電していない両方の状態で物質を通過させるための新しい経路を提供する。電気穿孔が荷電物質をデリバリーせずむしろ物質の隣接組織への通過に対する抵抗を低減させる。それは必要とされる駆動力を提供しないことから、電気穿孔をイオン導入又は電気泳動といったデリバリー技術と組合わせて優れた浸透を達成することが望ましい。

【００４４】

発明の１実施形態においては、パッチは、患者の体内に所望の深度まで活性物質を容易にデリバリーするべく設計されている。特に、パッチは、皮膚を貫通したデリバリーを最小限におさえながら、皮膚内への活性物質のデリバリーを容易にするように設計されている。

【００４５】

活性物質を含む製剤がイオン導入による患者の皮膚内に適用される場合、活性物質が患者の体内に浸透する深度は、一定数の異なるパラメータによって影響される。まず第１に、それはイオン導入をひき起こすのに用いられる電圧及び電流密度により影響される。第２に、それは、そのｐＨ、粘度、導電率、接着性、緩衝物質の濃度及び電解質の濃度そして最も重要なものとして、組成物中の活性物質の濃度といった製剤の物性によって影響される。第３に、製剤を保持するのに孔を含む支持体が使用される場合（すなわち、かかる支持体の形をしたセパレータが利用される場合）、それは、かかる支持体の孔径と孔密度、及び支持体の物理的寸法によって影響される。最終的に、イオン導入プロセスを遂行できる時間量によって影響される。これらの変数の各々について、一定範囲の操作可能な値を決定することができ、各々の操作可能な値の範囲内で、好ましいさらに狭い範囲の値を得ることができる。活性物質の皮膚内（皮膚を貫通してではなく）への活性物質の浸透深度に影響を及ぼす可能性のあるさらなる要因としては、電流の波形、パルス及び２相適用が含まれる。すなわち、電流は、皮膚を貫通するデリバリーを最小限におさえながら皮膚内へのその浸透を可能にするべく、パルスの形で、又は多相電流として、又は単純に異なる波形で適用されうる。

【００４６】

深度制御を達成するべくこれらのパラメータを調整しようとする１つの方法は、イオン導入プロセス自体の間にそれらのうちの単数又は複数のものを修正することにある。例えば、イオン導入デバイス内に適切な制御要素が存在する場合、デバイスの動作中に電流密度又は電圧を調整することができるだろう。これには、いくつかの欠点がある。

【００４７】

第１に、前述した通り、かかる制御要素は高価でかつ潜在的にかさ高いものであり得、それにより柔軟な装用型パッチの目的を無効にする可能性がある。

【００４８】

第２に、かかるデバイスのユーザーにとって、どんなレベルの電流密度又は電圧が標的の深度までの活性物質のデリバリーを増強することになるかを正確に知るのは困難であろう。換言すると、ユーザーは、活性物質が皮膚内にデリバリーされているか又は皮膚を貫通

10

20

30

40

50

してデリバリーされているかがわからず、それにより、所望の結果を達成するために電流密度又は電圧をいかに調整するべきか判断することができないと考えられる。

【 0 0 4 9 】

発明者らは、任意の特定の活性物質について、パッチ自体を設計するプロセスの一部として標的深度まで活性物質を最大限にデリバリーする結果となるパラメータの組合せを決定し、次にそのパラメータの組合せを、一緒に使用することが意図されたパッチ、製剤及び支持体に内蔵することによって、これらの欠点を克服することができる、ということを発見した。このようにして、その活性物質について、別々の制御要素を必要とすることなく、標的深度まで活性物質をデリバリーすることになるカスタマイズされたパッチを設計することが可能である。

10

【 0 0 5 0 】

発明の1つの実施形態においては、パッチの電気化学セルによって供給されるべき電流密度及び電圧は、特定の活性物質を含む以前に選択された特定の製剤ならびに以前に選択された支持体のための所望の浸透深度を提供するように選択される。製剤は、支持体の孔径、孔密度及びその他の物性も同様にわかっている一方で、既知のpH、粘度、接着性、導電性及び活性物質濃度を有する。かかる支持体上に塗布されるべき組成物は、制限的な意味なく液体、溶液、ローション、クリーム、ペースト、エマルジョン、ジェル、棒状石けん、スプレー又はエアゾルを含めた数多くの形をとり得る。化粧品及び皮膚科学の当業者にとっては、かかる組成物に対する添加物を、水、界面活性剤、乳化剤、ジグリセリド、トリグリセリド、安定化剤、増粘剤、アルファヒドロキシカルボン酸、酸化防止剤、防腐剤、保湿剤、石油、鉱油、グリセロール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、重合体ゲル化剤、着香剤、着色料、及び着臭剤及び薬学及び化粧品の処方技術において使用されるその他の製剤成分から成る群から選択することができる、ということは明らかであろう。かかる組成物は、その物理的特性に従って、手で、又はさまざまな塗布デバイスを用いて、電極上に直接又は支持体上に塗布することができる。

20

【 0 0 5 1 】

発明のもう1つの実施形態においては、活性物質を、電極の一方に付着された導電性ハイドロゲルの中に含み入れることができる。かかるハイドロゲルは、皮膚の表面に接着し、電流を伝導し、皮膚内に活性物質を放出することができる。上述のように、パッチの電気化学セルにより供給されるべき電流密度及び電圧は、特定の活性物質を含む事前に選択された特定の製剤ならびに事前に選択されたハイドロゲルについての所望の浸透深度を提供するように選択される。ハイドロゲル製剤は、既知のpH、粘度、接着性、導電率及び活性物質濃度を有する。

30

【 0 0 5 2 】

その製剤及びその支持体と組合わせた形で使用すべき理想的電圧及び/又は電流密度(すなわち、活性物質の所望の浸透を達成する電圧及び電流密度)は、このとき経験的に決定される(以下参照)。この電圧及び電流密度は、このとき、パッチに内含すべき電気化学セルの構成要素を入念に選ぶことによって、支持体/ハイドロゲル及び製剤と組合せて使用されるべき、カスタマイズされたパッチに内蔵される。

【 0 0 5 3 】

このようにして、標準的期間の間パッチが使用された場合に所望の深度までの任意の特定の活性物質の浸透を可能にするように、各電極に適用される所望の電圧及び/又は電流を調整することができる。活性物質の一部分が所望の深度を超えて浸透しうる(すなわち皮膚を貫通して浸透する)ものの、化粧品製剤及び支持体/ハイドロゲルの特性がわかっているものとして所望の電圧/電流をもつ適切な電気化学セルの選択は、皮膚内に活性物質の実質的部分が残るという結果をもたらす。

40

【 0 0 5 4 】

本発明のもう1つの実施形態においては、活性物質がデリバリーされる深度に影響を及ぼしうるパラメータの全てを設計プロセス中に調整し(事前に選択された製剤及び支持体/ハイドロゲルと最もうまく働く2つのパラメータの組合せを決定するべく電圧及び電流

50

密度を単に調整する代りに)、それにより、パッチ、活性物質を含む製剤、及び支持体/ハイドロゲルは、パッチが標準的な時間で使用される場合に所望の深度までの活性物質のデリバリーが最大限行われるような形で、そのパラメータの組合せを内蔵するようになっている。

【0055】

主として皮膚内に活性物質をデリバリーするように導かれたデバイスを設計し、インビトロ皮膚浸透研究で、皮膚を貫通してよりもさらに大量に活性物質が皮膚内にデリバリーされたか否かを決定することが可能である。かかる研究により、どのパラメータ組合せによって、皮膚を貫通するデリバリーを最小限にしながら皮膚内に最大量の活性物質がデリバリーされるという結果がもたらされるかを決定することが可能となる。

10

【0056】

例えばGlikfeld, C. Cullander, R.S. Hinz及びR.H. Guy、イオン導入のインビトロ研究用の新規システム、Pharm. Res. 5:443-446 (1988) 中に記載されているように、イオン導入によりデリバリーされるべき活性物質を含む製剤と一方の電極が結びつけられている状態で、2つの電極が上に設置された切除されたブタの皮膚膜を使用することによって、1つのタイプの皮膚浸透試験をインビトロで実現することができる(以下「デュアル・チャンバ・インビトロ試験」と呼ぶ)。インビトロ皮膚浸透試験の実験的設計についての記載は、実施例1に提供されている。非制限的な形で、電圧、電流及び電流密度、活性物質濃度、pH、粘度、緩衝物質濃度、電解質濃度、特定のレオロジー特性、導電性、粘度及び接着性をもたらしに使用される重合体物質の濃度といったパラメータのうちのいずれかを変動させ、このモデルでテストすることができる。支持体の孔径及び密度の影響も同様に、修正型インビトロ皮膚浸透試験の中で査定されうる。皮膚内へ及び皮膚を貫通する活性物質のデリバリーは、電流通過時間の関数として決定されることになる。

20

【0057】

上述のパラメータの選択を改善するためには、(以下「パッチシール型チャンバテスト」と呼ぶ)専用のパッチシール型単セル皮膚浸透試験システムを利用することができる。パッチシール型チャンバテストには、活性物質を含有する製剤と密に接触した状態で、規定の形態パラメータを有し、切除されたヒト又はブタの1枚のシート状の皮膚でカバーされ、実際のパッチ極(陽極又は陰極)により上から密封された、活性物質を溶解させる能力をもつ収容溶媒で満たされた収容区画が含まれている。パッチ極は、同じく電気コードを介して収容区画に接続されている外部から制御され監視された電源に対し、接続されている。電流はこのとき、意図された美容上の又は医学的疾患についての許容される治療時間である設定された期間適用される。この期間の終結時点で、皮膚は抽出され、抽出物は、活性物質濃度を決定するため、HPLC又はガスクロマトグラフィといったような適切な分析手段を用いて分析される。製剤中に、放射性標識づけされた有効成分が使用される場合、放射線検定を用いて分析を実施することができる。収容区画内の活性作用物質の濃度も同様に分析され、皮膚内に保持された量と収容区画内で検出された量の間の比が計算される。本発明に従った最適な治療システムは、皮膚内に保持された量と収容区画の中で検出された量の間の比が最大になるようなものである。

30

【0058】

それにより、専用パッチシール型チャンバテストは、製剤パラメータ(例えば活性物質濃度、pH、粘度、緩衝物質濃度、電解質濃度、特定のレオロジー特性、導電率、粘度及び接着性をもたらしのために使用される重合体物質の濃度)及びパッチパラメータ(例えば電流の方向及びサイズ、電圧、孔径及び孔密度)の両方を同時に選択することを可能にする。

40

【0059】

一定の与えられた製剤(又は異なる活性物質濃度をもつ一群の製剤)についての研究の結果に基づいて、その製剤及び支持体についての適切なパラメータを決定することができる。それにより、理想的な変数組合せを決定するように設計されたテストを用いて制御可能な変数を予め選択することを通して、本発明は、制御要素の必要性無く皮膚内への深度

50

制御型浸透を達成する。

【 0 0 6 0 】

さらなる実施形態においては、経皮デリバリーを最小限におさえながら、皮膚の浸透を増大させる付加的な方法が開発されてきた。皮膚を貫通した電流の通過における主要な疾患は、角質層（SC）の死枯したケラチン層にあるということがわかっている。比較的乾燥しているこれらの層は、低い導電率を有し、その結果、イオン導入デバイスの起電力を阻害する。全ての教本に例示されているように、角質層はインピーダンスが高いため、電流は皮膚のより深い層、すなわち下部表皮及び真皮を通過しなくてはならず、それにより、活性作用物質をより深い層内へそしてその後体循環内へと運ぶことになる。それにより、SC導電率を改善させることの結果として、より多くの電流がSCの中を通り、その結果皮膚内への活性作用物質のデリバリーは皮膚を貫通するデリバリーよりも高くなるということがわかる。電解質溶液に皮膚を露呈することによる導電率が誘発が可能である。ただし、その結果カチオン及びアニオンの濃度は高くなり、それ自体が今度は活性作用物質と競合し、最終的にその皮膚生物学的利用能を阻害することになる。我々は、いくつかの皮膚補湿剤が、高濃度の電解質を添加することなくSC導電率を誘発する能力をもつことを発見した。かかる作用物質には、尿素、グリセロール、プロピレングリコール、リン脂質、アルファヒドロキシカルボン酸（例えば乳酸及びグリコール酸）及びベータヒドロキシカルボン酸（例えばサリチル酸）及びその混合物及び組合せが含まれる。化粧品技術において既知のその他のSC補湿剤も同様に使用可能である。SC補湿剤（単一のもの又はその組合せ）は、最終製剤の2～25重量%の濃度で製剤内に内含され得る。例えば、人間の研究において、4%の尿素及び5%のプロピレングリコールの添加が、同じ電圧を用いたブランク製剤と比べて、設定された電圧について皮膚を貫通する電流の通過を著しく誘発したということが実証されてきた。重要なことに、結果として得られたより高い電流にはより高いレベルの皮膚の過敏が伴っていないことも同様に実証され、このことは、余剰の電流が、表皮及び真皮のより深い層の中よりもむしろ皮膚の上部層の中を通過したことを強く示唆している。

10

20

【 0 0 6 1 】

本発明の実施形態は、皮膚の治療用として意図されそれにより皮膚を貫通してではなく皮膚内へとデリバリーされるべきである化粧品及び皮膚科学向けの活性物質のデリバリーのために特に有用である。実施例2は、本発明に従ったパッチ、製剤及びその他の構成要素のパラメータを予め選択することによって、皮膚を貫通してよりも皮膚内へとより多くの活性物質がデリバリーされうることを、そして受動的拡散を通してよりも多くの活性物質を皮膚内にデリバリーできることを実証している。

30

【 0 0 6 2 】

本発明のパッチの柔軟性は、深度制御を達成するという最終目的を推進する。より特定のには、パッチの柔軟性は、パッチが使用されている期間全体にわたり活性電極上の全ての領域が皮膚と接触した状態にとどまることになることを保証する。これは、活性電極全体が任意の一時点（例えば活性電極が瞬間的にローラー上にある時点）で皮膚と決して接触状態にあり得ず、活性電極上の異なる領域が異なる期間不可避免的に皮膚と接触状態にあるイオン導入機の剛性電極と好対照を成している。こうして、皮膚上の各々の場所がどれほど長く活性電極と接触状態にあるかに応じて、皮膚／電極界面に沿った異なる場所で異なる深度まで活性物質が皮膚内に駆動されることになる可能性がある。

40

【 0 0 6 3 】

活性電極の各領域は、本発明のパッチが使用されているのと同じ時間量だけ皮膚と接触状態にあることから、活性物質が皮膚／パッチ界面上の異なる場所で皮膚内に駆動される深度はより均等である。当然のことながら、活性物質が皮膚内に駆動される深度はより均等であることから、界面全体を横断したより大きな深度制御が容易になる。

【 0 0 6 4 】

本発明のパッチは、所望の深さまであらゆる活性物質をデリバリーするために使用可能であるが、それは、皮膚を貫通するデリバリーを最小限におさえながら皮膚内にデリバリ

50

ーされた場合により有効である活性物質をデリバリーするために使用するのが最も適切である。皮膚内への活性物質のデリバリーは、美容上又は皮膚科的な皮膚疾患の治療において特に重要である。本書では「皮膚治療」とも呼んでいるこのような治療は、活性物質に対する過度の全身的露呈無く、かかる皮膚疾患に有効に影響を及ぼすことができる。

【0065】

本発明のパッチは、ほぼどんな活性物質をデリバリーするためにでも使用可能である。これには、抗生物質及び抗ウイルス剤といった抗感染薬；フェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィン及び鎮痛剤組合せを含む鎮痛剤；麻酔薬；食欲抑制薬；抗関節炎薬；テルブタリンといった抗ぜん息薬；抗けいれん薬；抗うつ薬；抗糖尿病薬；下痢止め薬；抗ヒスタミン剤；抗炎症薬；抗片頭痛調製物；スコポラミン及びオンダンセトロンといった抗運動機能亢進調製物；抗嘔吐薬；抗新生物薬；抗パーキンソン薬；ドブタミンといった共振剤；止痒塗布薬；抗精神病薬、胃腸及び泌尿器を含む鎮痙薬；抗コリン作用薬；

10

【0066】

交感神経刺激薬；キサンチン誘導体；ニフェジピンといったカルシウムチャンネル遮断薬を含む心血管調製物；ベータ遮断薬；サルブタモール及びリトドリンといったようなベータアンタゴニスト；抗不整脈薬；アテノロールといった抗圧剤；ACE阻害物質；利尿剤；全身、冠動脈、末梢及び脳のものを含む血管拡張剤；中枢神経系刺激薬；せき及び風邪用調製物；うっ血除去剤；診断薬；副甲状腺ホルモン、成長ホルモン及びインシュリンといったホルモン；睡眠薬；免疫抑制薬、筋肉弛緩剤；副交感神経遮断薬；副交感神経興奮薬；酸化防止剤；ニコチン；プロスタグランジン；精神刺激薬；鎮静剤及び精神安定剤を含む（ただしこれらに制限されるわけではない）主要治療分野の全てにおける治療用物質が含まれる。

20

【0067】

本発明のパッチは、皮膚を貫通してではなく皮膚内にデリバリーされた場合にさらに有効であることから、化粧品用及び美容用物質のデリバリーのために特に有用である。かかる物質には、例えば、カロチノイド、アスコルビン酸（ビタミンC）及びビタミンEならびにその他のビタミン調製物及びその他の酸化防止剤といったような皮膚作用性酸化防止剤；レチノール（ビタミンAアルコール）を含めたレチノイド、アルファヒドロキシ酸、ベータヒドロキシ酸（サリチル酸としての方が良く知られている）、組合せ型ヒドロキシ酸及びポリヒドロキシ酸、及び加水分解された及び可溶性のコラーゲンその他といったシワトリ剤；ヒアルロン酸及びその他といった保湿剤；セルライト防止剤が含まれる。

30

【0068】

本発明は、所望の時間にわたり上述の及びその他の物質の広範囲の用量をデリバリーするために使用することができるということがわかる。

【0069】

皮膚科的皮膚疾患のための活性物質は、任意の割合での抗生物質、抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、麻酔薬、鎮痛薬、抗アレルギー性物質、コルチコステロイド、レチノイド、抗ヒスタミン剤、硫黄、免疫抑制剤、及び抗増殖性医薬品及びそれらの混合物を含む群の中から選択可能である。前記活性物質の濃度は、罹患部域に適用した時点で疾病に対する治療効果をもたらすように採用することができる。

40

【0070】

化粧品による皮膚疾患の例は、加齢肌、太陽で痛んだ肌、しわ、しみ、さまざまな色素沈着過多斑、肝斑、睡れた目、にきび、皮膚の赤み、毛細血管拡張症及び肥満症といったリストの中に記されている。タンニング剤及びメーキャップ製剤といったような効果作用物質を与えることにより装飾的化粧を誘発する上で、及び皮膚の層内に入れ墨を定着させる上でも有用である。

【0071】

皮膚科的な皮膚障割ならびにそれを治療するために用いることのできる活性物質の実施例が、表1に記されている。

【0072】

50

【表 1】

表 1－本発明のイオン導入システムの使用に適した皮膚科的疾患、及びかかる疾患向けの薬物の例に関する非包括的リスト

皮膚科的疾患	活性物質例
皮膚炎 接触性皮膚炎 アトピー性皮膚炎 肥満性皮膚炎 貨幣状皮膚炎 手及び足の慢性皮膚炎 全身性剥脱性皮膚炎 鬱滞性皮膚炎	ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬
皮膚の細菌感染症 蜂巣炎 急性リンパ管炎 リンパ節炎 丹毒 皮膚膿瘍 壊死性皮下感染 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 毛包炎 せつ腫 化膿性汗腺炎 癰 爪周囲炎感染 紅色陰癬	抗生物質及び抗炎症薬
真菌皮膚感染症 ・ 皮膚の死滅した組織又はその付属器（角質層、つめ、毛髪）のみに侵入する真菌である皮膚糸状菌によって引き起こされる感染症。 ・ カンジダ属の酵母によって引き起こされる皮膚（通常は湿った、閉ざされた間擦部）、皮膚付属器又は粘膜の感染症。	抗真菌薬
ウイルス皮膚感染症 いぼ ヘルペス	抗ウイルス薬

10

20

30

40

【表 2】

皮膚科的疾患	活性物質例
毛包及び脂腺の疾患 にきび 酒さ 口囲包ふ炎 多毛症 脱毛症 偽毛嚢包炎 角質嚢腫	角質溶解薬 抗生物質 抗炎症薬 硫黄
落屑丘疹性疾患 乾癬 バラ色粒糠疹 扁平苔癬 毛孔性紅色粒糠疹	ステロイド及び非ステロイド系抗炎症薬 抗増殖剤

10

【 0 0 7 4 】

20

【表 3】

皮膚科的疾患	活性物質例
色素沈着疾患 低色素沈着 色素沈着過多	メラニン合成阻害物質及び増強剤
瘢痕	レチノイド（例えばレチノイン酸） アルファ及びベータヒドロキシ酸
疣贅	角質溶解薬
良性腫瘍 ほくろ ディスプラスチック・ニーバス 糸状線維腫 脂肪腫 血管腫 化膿性肉芽腫 脂漏性角化症 皮膚線維腫 角化棘細胞腫 ケロイド	角質溶解薬 抗生物質 抗炎症薬
悪性腫瘍 光線性角化症（前ガン状態） 基底細胞ガン 扁平上皮細胞ガン 悪性黒色腫 乳頭のパジェット病 カポジ肉腫	さまざまな抗ガン剤 光線力学療法剤及び前駆物質（例えばポ ルフィン及びALA） 非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）

30

40

50

【 0 0 7 5 】

本発明に従った治療は、全ての身体部域において有益であり得る。形状及び形態の融通性があり薄く柔軟なため、本発明のデバイスは、身体のどの部域にもフィットし、疾患のある部域に従って任意の望ましいサイズを有するように設計することができる。

【 0 0 7 6 】

発明の原理を本書に論述された実施例に関係づけて論述してきたが、発明の原理がそれに制限されるわけではないということがわかる。

【 0 0 7 7 】

実施例 1

「デュアル・チャンバ・インビトロ・テスト」

10

実施例 1 は、前臨床研究において、化粧品担体内に含有された活性物質を全身的露呈を最小限におさえながら皮膚内にデリバリーするための最適なイオン導入パラメータを画定するために考案された。

【 0 0 7 8 】

一般に、活性作用物質は、緩衝された導電性溶液、ジェル、クリーム、又はその他のあらゆる任意の化粧品として許容される担体中に処方される。競合するイオンは最小限に保たれる。皮膚膜が、物理的（及び電氣的）に隔離された陽極及び陰極チャンバをレセプタ相から分離している垂直拡散セル〔 1 〕の中か又はより新しい設計の修正型並置セルの中で、イオン導入が実施される。陽極及びレセプタ区画には pH 7 の生理学的緩衝食塩水が入っているのに対して、陰極区画には活性物質を含有するジェルが充てんされている。

20

【 0 0 7 9 】

皮膚膜はブタの耳由来のものである（代替的にはヒト（死体）又はヌードマウスの皮膚を使用することもできる）。皮膚は、 $500\mu\text{m}$ のおおよその深さまで、植皮カセットで切除される。各々の電極区画内で露呈された皮膚の部域は 0.64cm^2 である。

【 0 0 8 0 】

電流をデリバリーする電極は、通例通りに調製された Ag / AgCl 又は黒鉛で作られている。恒常な電流が電極間に通され、特注電源（Professional Design and Development Service, Berkeley, (A)）によって制御される。

【 0 0 8 1 】

各々の研究において、電流を伴う（「イオン導入システム」）及び電流を伴わない（「対照」）調製物がテストされる。露呈時間は 20 ～ 30 分である。実験 1 つにつき 6 回の反復試験が実施される。各実験に先立ち、経表皮水分損失（TEWL）の測定を介して、皮膚バリア機能の存続可能性及び無欠性をチェックする。

30

【 0 0 8 2 】

露呈時間の終りで、レセプタ区画全体をドレンし、溶液を活性作用物質（単複）（「Active」）のその後の分析のために取っておく。皮膚を除去し、表面を入念に清浄し乾燥させる。その後、粘着テープを 15 回くり返し剥取ること（「TS」）によって、陰極チャンバの下の方質層（「SC」）を除去する。Active をそれぞれのテープから抽出し検定して、SC 内への化合物の合計摂取量を得る。陰極の下から取り出された SC 剥取りされた残りの皮膚を次に適切に処理して、イオン導入の間に SC バリヤを横断し下にある表皮 / 上部真皮内に達した Active を回収する。該当する場合、慣習的な分析手順（例えば HPLC、UV スペクトル、GC、放射性標識づけ検出など）を用いて Active の量を決定する。

40

【 0 0 8 3 】

実施例 2

「デュアル・チャンバ・インビトロ・テスト」を用いたアスコルビン酸リン酸マグネシウム（MAP）水溶液についてのインビトロ皮膚浸透試験の結果。

【 0 0 8 4 】

パラメータ：

活性物質：アスコルビン酸リン酸マグネシウム（MAP）（ビタミン C 誘導体）

濃度：3%

50

担体：精製水
 適用量：25 mg
 pH：7.0～7.4
 電流：0.150 mA / cm²
 露呈時間：30分
 皮膚：ブタの耳
 検出：HPLC

【0085】

【表4】

10

表2－イオン導入システムA

セル	Activeの量 (μg 単位)					集計表	
	TS 番号1, 2	TS 番号3～15	TS 合計	生きた皮膚	レセプタ	合計TS番号 3～15 + 生きた皮膚 (μg)	合計TS番号 3～15 + 生きた皮膚 (μg/cm ²)
No.	(μg)	(μg)	(μg)	(μg)	(μg)	-	-
1	92.41	89.22	181.63	33.94	47.66	123.16	183.82
2	50.37	2.94	53.31	4.55	122.75	7.49	11.18
3	103.88	115.27	219.15	56.67	14.62	171.94	256.63
4	132.28	43.90	176.18	8.44	23.47	52.34	78.12
5	48.43	8.71	57.14	19.24	24.99	27.95	41.72
6	89.89	50.43	140.32	10.30	25.43	60.73	10.89
平均	73.77	42.06	115.82	23.07	43.15	65.13	97.21
S.D.	37.16	41.40	72.03	16.96	40.51	58.36	87.10

TS＝テープの剥取り

20

【0086】

B．受動対照

30

並行した受動対照実験において、テープ剥取り#1-15に見られる平均合計量は、以上の研究において見られたものと同規模であった(TS#1, 2及びTS#3-15についての別途分析は実施されなかった)。それでも、生物活性についての標的器官である生きた皮膚内に見られる平均量は、1 μgにすぎず、これはイオン導入システムの場合よりも著しく低いものである。レセプタ内で発見された平均量は2 μgであった。

【0087】

結論

(1) イオン導入システムについては、生きた皮膚内のActiveの平均量は、受動対照システム中のそれぞれの量(それぞれ23 μg対1 μg)とは異なり、生物学的に適切なレベルにある。

40

(2) イオン導入システムについては、皮膚内の量(TS#3-15+生きた皮膚)は、選択された電気パラメータ及び担体を用いて、皮膚を貫通して移送される量よりも多い(それぞれ65 μg対43 μg)。

(3) イオン導入システムについては、皮膚内に発見された合計量(組織#1-15+生きた皮膚)は、選択された電気パラメータ及び担体を用いて、皮膚を貫通して移送される量よりも多い(それぞれ139 μg対43 μg)。

【0088】

パッチ10のもう1つの目的は、皮膚を貫通した電流の直接的適用により、創傷の治癒、瘢痕の低減、瘢痕の予防、組織修復及び/又は組織再生を促進することにある。電流は、長い間、1つの電氣的応答であるいわゆる活動電位を生成するべく電気パルスの形で外

50

部で供給された電氣的刺激により、人体の興奮性細胞（神経、筋肉及び神経末端の受容体）を強制するものとして知られ治療用に利用されてきた。これらの活動電位は、関連する細胞型について規定された振幅と持続時間をもつ細胞固有の電気パルスである。例えば1本の神経については、約1msのパルス幅及び約80mV～100mVの振幅が標準的である。細胞は、細胞型に応じて休止状態で60mV～120mVの値をもつその細胞膜電圧まで戻る。この電圧は、細胞膜によって分離されている細胞外及び細胞内空間内の異なるイオン濃度によって引き起こされる。細胞の外側には、より多くの陽イオンが見い出される。定義づけに従うと、細胞の外側の電位は0Vに設定され、それにより細胞内に負の電位が与えられるようになっている。

【0089】

10

健康なヒトにおいては、活動電位は体自体によって生成され、情報転送のため及び細胞プロセスを開始させるために利用される。電気療法では、活動電位の特異的生成（規定の数及び特定の遺伝子座で）により、治療効果が誘発される。

【0090】

電気療法向けの器具では、複数のさまざまな電流又はパルス形が使用される。特定の適応に最も適した電気療法を選択することを目的として、セラピストは最大限に明確に定義づけされた基準に立ち戻ることができなくてはならない。これらの基準は、さまざまな電流形の有効性及び許容誤差についての問いかけに対する回答から導出される。

【0091】

効果範囲には、例えば、疼痛の軽減、横紋筋及び非横紋筋の刺激、灌流への影響、腫張減退メカニズム、炎症プロセスの検査及び再生促進（創傷、骨の治癒の促進など）の分野が含まれる。適用のねらいは、つねに、電極に遠位又は近位のいずれか又は身体の深いところでの電流の形の適切な選択により、患部における所望の効果を達成することにあるべきである。

20

【0092】

基本的に、電気療法器具は、2つの刺激電流方法つまり、極性依存型「極性刺激原理」及び極性独立型「無極刺激原理」に基づいている。

【0093】

0～200Hzの範囲内の低周波交流電流（LF電流）が「極性刺激原理」において使用される。過分極（膜電圧の上昇）は、正の電極つまり陽極の下で発生し、細胞内の電位と刺激閾値の間の間隔どりをより大きくする。これとは対照的に、膜電圧は負の電極つまり陰極の下で降下する。刺激閾値に達すると、細胞は自動的に活動電位を引起す。

30

【0094】

刺激性電流器具は、約0～200Hzの低周波数スペクトル（LF電流）内で異なるパルス形状を利用する。適用可能であるものとしては、いくつか挙げるだけでも、例えばいわゆるデルタ電流、矩形電流、単電界中周波数（ジアダイナミック）電流、高圧電流、超刺激性電流、ファラデー電流などがある。一部の交流電流は、付加的に極性効果をバックアップする直流電流成分を有する。治療用に活動電位を用いる周波数独立型の方法としては次の2つがある：

まず第1のものは、機能的制限原理である。そのタスクの遂行のために興奮性細胞（例えば神経又は筋肉）により生成される活動電位の数が確定される。治療中、同じ数のパルスがこのとき刺激により関連する細胞内で生成され、それにより細胞がそのタスクを遂行するのをバックアップする。例えば、最高6Hzの刺激周波数が、秒あたり最高6回の個々の収縮を生成するために適用される。

40

【0095】

第2のものは、疲労原理である。対照的に、細胞（神経又は筋肉）を強制して活動電位を生成させる場合、細胞がそのタスクを遂行する上で所要のものよりも著しく頻繁でかつより高い周波数での刺激により、それは短時間で疲労する。反対の効果が起こる。細胞の疲労は、活動電位の形成におけるエネルギー消費プロセスによって説明がつく。例えば、硬化症にかかった筋肉は、例えば100Hz又は200Hzの「より高い」周波数でそれ

50

を刺激することによりこの原理に従って弛緩され得る。

【 0 0 9 6 】

何らかの活動電位を生成するためには、強度は、刺激閾値を上回るよう充分高く選択されなくてはならない。設定されるべき強度レベルは以下の要因により左右される：すなわち、組織内の刺激されるべき細胞の位置（深度）（電極からの距離）、電極のサイズ及び、それ自体電流の形のパラメータにより影響される電位が侵入した領域内の組織抵抗。

【 0 0 9 7 】

実際には、電流の形及び電極サイズが規定される。ここで電極から一定の距離のところ
で一群の細胞を今刺激するためには（例えば組織の深いところで）、電流及び / 又は電圧
の強度は、活動電位が発生するまで高められ増大され続ける。

10

【 0 0 9 8 】

強度が増大するにつれて、より一層深いところにある細胞又は電極からさらに一層遠位
にある細胞が連続して刺激されていく。無極刺激原理の場合、いかなる直流電流成分も無
いいわゆる中波交流電流（MF電流）のみが利用される。MF電流というのは、周波数範
囲が $5\text{ Hz} \sim 100,000\text{ Hz}$ より大きい正弦波交流電流を意味する。充分な強度の単
一サイクル（交流パルス）は、神経及び筋肉細胞内で活動電位をひき起こすことのできる
極性効果をもつ。

【 0 0 9 9 】

往々にして「加重効果」が起こる。増大する周波数で、細胞内に活動電位を引起すこと
ができるためには、さらに高い強度も必要とされる。Wyssは、疑う余地もなく、MF
パルスでの活動電位の生成が極性効果と全く独立して進行するということを証明した。こ
のことはすなわち、振動の数及び強度が十分に大きい場合にはつねに、MF電流の瞬間的
極性とは無関係に活動電位が生成されるということを意味する（Wyss, Oscar A.M. : Pri
nzipien der elektrischen Reizung, [電気的刺激的原理], 1976年度チューリッヒにてNat
ural Research Societyにより刊行されたNeujahrs-Blatt, Kommissionsverlag Leeman AG
, Zurich, 1976, 28~34）。

20

【 0 1 0 0 】

MFパルスは、 $0 \sim 200\text{ Hz}$ の低周波数反復速度及び $5\text{ Hz} \sim 100,000\text{ Hz}$
を超えるMF搬送周波数で適用される。実際には、これは正弦波、方形波、三角波又はそ
の他の振幅変調されたMF電流（AM-MF電流）であってよい。以下の原理は、「極性
刺激原理」に関連して記載されたものと一致している。

30

【 0 1 0 1 】

機能的制限原理：MFパルス（振幅変調）と同期的に、活動電位が興奮性細胞で起こる
。それにより、細胞はこの周波数から生じるその本来の機能を発揮するべく誘発される。

【 0 1 0 2 】

疲労原理：疲労興奮性細胞に対し、より高い振幅をもつMFパルスが使用される。電流
強度が上昇するにつれて、細胞は、より奥深いところにある（電極からより遠位にある）
細胞が連続して刺激される。周波数の増加に伴って、活動電位を生成するのに必要とされ
る強度は高くなる。

【 0 1 0 3 】

40

中周波数交流電流に基づいて、以下の付加的な療法選択肢が得られる。すなわち、充分
な強度の（定振幅）MF電流で刺激する場合、活動電位がまず最初に生成される。より長
い時間流れるMF電流の場合、活動電位の減衰側面は、減極レベル（永久減極）にとどま
り、これは平衡電位の約半分になる。NM電流を遮断した時点で、膜電圧は下降し、次に
平衡電位レベルまで減衰する。

【 0 1 0 4 】

以下の小項目は、永久減極の治療上の利用について記載している。

【 0 1 0 5 】

疼痛の軽減及び灌流への影響：治療中の領域の特性に応じて、許容誤差限界の範囲にあ
る高い強度は、永久減極に起因して、神経伝達経路の遮断を引き起こす。この真の神経ブ

50

ロック (BOWMAN により立証された証拠、Bruce R., 1981, E.K. University of Ljubljana 学位論文、Rancho Los Amigos 病院、Downey, Calif, U.S.A) は、例えば四肢切断後遺痛における疼痛遮断又は血流疾患における星状神経ブロックのために利用される。

【0106】

筋肉収縮：随意神経支配不全及び筋肉拡張における筋肉トレーニング。神経筋器官が無欠の状態、横紋筋（骨格筋）は永久減極により直接刺激される。この結果、例えば筋肉の随意神経支配不全において又はけいれん性筋肉のアンタゴニストを伸張させるために使用される筋肉収縮がもたらされる。治療中、強度は、短かい間隔で一時中止により中断されるべきである。強度も同様に、調整された値の 100% ~ 約 50% の間で増減され得る。

10

【0107】

強い筋肉収縮力の生成：疲労現象無く非常に強い筋肉収縮を誘発することができる。約 50 Hz 以上の刺激電流で誘発され得るテタヌス様収縮においては、反対に、筋肉収縮力の急速な減少が、筋運動単位の疲労に起因して起こる。

【0108】

細胞分裂：創傷の治癒及び骨の治癒の促進。永久減極は、健康な細胞の中で細胞分裂を誘発する。これによって、創傷治癒を促進し、骨折における骨の治癒を早めることができる。その上、MF 電流は、荷電分子割当て分の回転運動を伴う電流侵入を受けた組織内の荷電分子の往復運動（振とう効果）を、交流電場の効果の下で誘発する。これによって代謝プロセスにおいて化学的に相互作用する酵素と支持体の「正しい」出会い位置のさらに大きな確率が達成される（代謝による円滑化）。この振とう効果は、存在する濃度勾配のために或る方向で進捗する拡散プロセスが、付加的に付与される運動エネルギー（MF イオン導入、炎症の阻害、疼痛の軽減）に起因して加速されるといふ点で、濃度の差をならす傾向をもつ。該振とう効果は、高強度で特に有効である。

20

【0109】

炎症及び疼痛の媒介物質の分布：炎症の阻害及び疼痛の軽減。疼痛のある炎症プロセスにおいては、罹患組織内に規則的に高濃度の炎症及び疼痛媒介物質が発見される。この高い濃度は、振とう効果によって低減（分散）される。高い電流強度によって引き起こされる「振とう強度」（周波数と同じ）は、治療効果にとって大きな意味をもつ（Hans-Jurgens, 5 月、Elektrische Differential-Therapie [電気差療法], Karlsruhe 1990）。

30

【0110】

代謝への影響（拡散、ミトコンドリア、環状AMP）：代謝プロセスの円滑化と促進。上述のように、生化学的代謝プロセスは円滑化される。同様に、MF 電流（周波数 > 5 ~ 100, 000 Hz）で細胞培養に侵入する際に、ミトコンドリア（細胞の「エネルギー工場」）の数及びそのサイズが著しく増大することが発見された。細胞の重要なメッセンジャー物質である環状AMPの濃度も同様に、MF 電流及び/又は電圧に応じて交流電流によって影響され得る。（Dertinger, 1989, Kemforschungszentrum Karlsruhe, Nagy Neutron GmbH Karlsruhe）。

【0111】

さらに、MF 電流を用いて、無痛でかつ強い筋肉収縮を誘発することができる。いわゆる「閾値解離」は、8 kHz から発生する。すなわち、筋肉収縮についての閾値アンペア数は、知覚できる閾値のものよりも低くなる。（EdeI, H.: Fibel der Elektrodiagnostik and Elektrotherapie [電気の診断及び電気療法のブライマ], Muller & Steinicke München 1983, p. 193）強い筋肉収縮が無痛で誘発できる。治療的に見ると、閾値解離は、MF 電流の永久減極によって引き起こされる、筋肉収縮の可逆的過程を利用する上で特に有利である。

40

【0112】

MF 電流の高い強度に起因して、電流浸透組織内に熱が発生する。しかしながら、前提条件は、閾値を超えることにより患者が不快を感じないということである（感覚、筋肉、寛容、疼痛）。

50

【0113】

代謝プロセスの改善と類似して、MF電流を用いて、すなわち体内への皮膚を通した電流の助けを借りた医薬品の投与によりイオン導入が同様に達成できる。身体的状況のせいで、MF電流でのイオン導入は、ガルバニ電流と比べて長い治療時間と高い強度を必要とする。

【0114】

上述のように、又は関連業界5分献(A. Hansjorgens及びH Uによる「Elektrische Differential-Therapie」[電気差療法]、1990年5月:Nemectron GmbH, Karlsruhe 参照)の中でもこれまでに見られるように、これまでの電気療法器具は、診断に応じて、各々定振幅(強度)で5Hz~100,000Hzを上回る周波数での中周波電流又は、0~200Hzの周波数での低周波電流又は振幅変調された中周波電流を利用する。

【0115】

以上の使用のうちのいずれか1つ又は複数のものが本発明の皮膚パッチについて予想されることから、パッチ10は好ましくは、電気化学セル14によって生成される電流のレベル又は持続時間を制御するための電気回路を内含している。かかる回路は、「要望に応じた」薬物デリバリー(例えば疼痛緩和用鎮痛剤の、患者により制御されるデリバリー)のためのオン・オフスイッチ、タイマー、固定型又は可変型電気抵抗器、身体の自然の又は約24時間周期のパターンと整合するように或る所望の周期性でデバイスを自動的にオンオフ切換えするコントローラ、又はその他の当該技術分野において既知より精巧な電子制御デバイスの形をとりうる。例えば、恒常な電流レベルが物質デリバリー速度を恒常に保つことから、所定のレベルの電流をデリバリーすることが望まれる可能性がある。電流レベルは、例えば抵抗器又は、抵抗器や電界効果トランジスタを利用する単純な回路といった、さまざまな既知の手段によって制御され得る。

【0116】

回路は同じく、デリバリーされる活性作用物質の用量を制御するように、又さらにはセンサー信号に応答して用量を調節し所定の用法・用量を維持するように設計することのできる集積回路をも含むことができる。比較的単純な回路が時間の関数として電流を制御でき、望まれる場合には、以上でさらに詳述されるようにパルス又は正弦波といったような複雑な電流波形を生成できる。さらに、該回路は、生体信号を監視し、療法の査定を提供し、それに依りて活性作用物質のデリバリーを調整するバイオフィードバックシステムを利用することができる。典型的な例としては、糖尿病患者に対してインシュリンを制御しながら投与するための、血糖レベルの監視がある。制御回路の単純ではあるもののそれでも重要な用途は、発熱及びその結果としての組織損傷の回避にある。イオンのデリバリーがイオンの運動に起因して熱をひき起すこと、そしてデリバリーが大きくなればなるほど、デリバリーの部位における熱蓄積が大きくなることがわかる。従って、治療のために用いられる電流は、物質のデリバリーを最大限にすることと熱増大の不快さを最小限にするとの間に平衡を見い出すことができるように患者によって制御されうる。

【0117】

実施例4 - ここで、本発明を制限的な意味なくさらに例示する以下の実施例を参照する。

【0118】

軽微な酒さの治療 - 顔面の一部の赤み及び毛細血管拡張症により特徴づけられる軽微な酒さは、人口の高齢化を主たる理由として数多くの人々を悩ませている一般的な疾患である。残念なことに、軽微な酒さのための治療には制限がある。顔の両側に軽度乃至中度の赤みを有しており年齢が20~65歳であるという内含基準を満たした軽微な酒さを患う5人の患者がパイロット研究に登録された。

【0119】

研究の目的は、治療中及び治療後の赤味現象に対する治療効果を検出し副作用を検出することにあった。各々の研究患者は、顔面両側に治療を受けた。顔面の片側には、パッチの大部分(主要パッチ)が電源の陽極に接続されパッチの小部分(対パッチ)が電源の陰

極に接続されるような形で薄く柔軟な電源に「イオン導入パッチ」が接続された。同じ形状をもち電源に接続されていない「受動パッチ」が、各研究患者の顔面のもう一方の側に使用された。

【0120】

各パッチは、テスト調製物（収れん性ハーブエキスを含む水性ゲル）によりコーティングされた。テスト調製物 0.4 ml をスパチュラを用いて主要パッチ上に均等に塗布し、0.1 ml を対パッチに塗布した。その後パッチを、20 分間（治療期間）研究患者の皮膚上に適用した。パッチの除去の直後、25 分後及び 40 分後に、患者による主観的査定及び訓練を受けた観察者による盲検査定を含む観察を行なった。治療の前に全ての観察箇所写真撮影した。

10

【0121】

5 人の研究患者の全てにおいて、能動パッチ部位で赤み度及び毛細血管拡張症の範囲の顕著な減少が存在した。この改善は、まず第 1 にパッチ除去の直後に観察され、観察期間の残りの部分についてさらに記録された。受動対照パッチ部位は、きわめてわずかな改善を示し、患者又は観察者はこれを有意であるとはみなさなかった。

【0122】

当業者であれば、本発明が以上で特定的に示され記載されたものに制限されないということがわかるだろう。むしろ、本発明の範囲は、添付のクレームによって画定され、本書で以上に記載したさまざまな特長の組合せと同時に下位組合せをも内含し、さらには、以上の記載を読んで当業者が考えつくと思われる変形形態及び修正形態をも含むものである。従って、添付のクレームの精神及び広い範囲内に入るこのような代替物、修正及び変形形態の全てを包含することが意図されている。

20

【0123】

本発明のさまざまな特長は、同じ番号が同じ要素を表わしている添付図面及び以下の記載を同時に参照することによって、最も良く理解されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0124】

【図 1】 発明のイオン導入パッチの 1 実施形態の横断面図である。

【図 2】 a ~ g は、支持体の 1 実施形態の横断面図である。

【図 3】 a ~ d は、本発明による第 1 の実施形態を例示している。

【図 4】 a ~ d は、本発明による第 2 の実施形態を例示している。

【図 5】 a ~ c は、本発明による第 3 の実施形態を例示している。

【図 6】 本発明による皮膚パッチのもう 1 つの構成の断面図である。

30

【図 1】

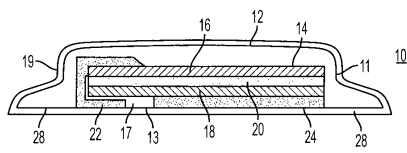


FIG. 1

【図 2】

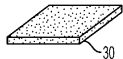


FIG. 2a



FIG. 2b



FIG. 2c



FIG. 2d



FIG. 2e



FIG. 2f



FIG. 2g

【図 3】

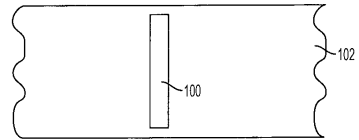


FIG. 3a

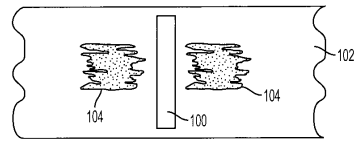


FIG. 3b

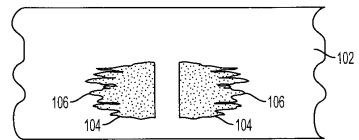


FIG. 3c

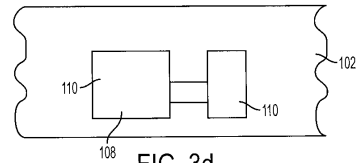


FIG. 3d

【図 4】

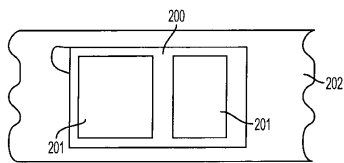


FIG. 4a

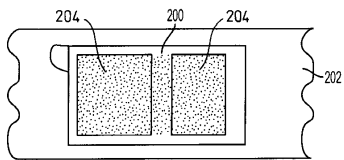


FIG. 4b

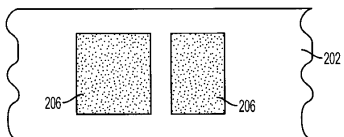


FIG. 4c

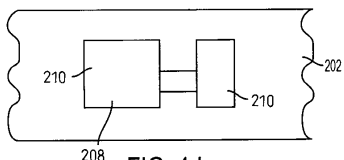


FIG. 4d

【図 5】

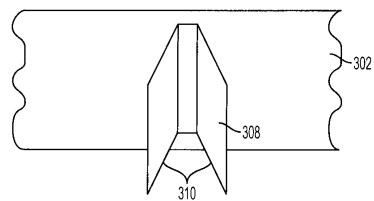


FIG. 5a

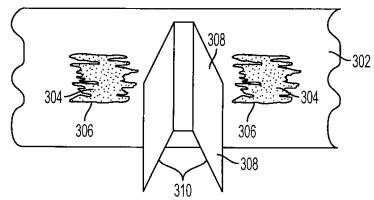


FIG. 5b

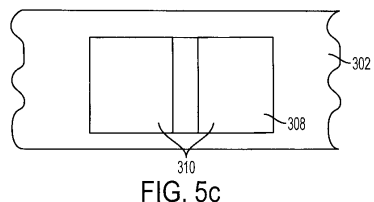


FIG. 5c

【図 6】

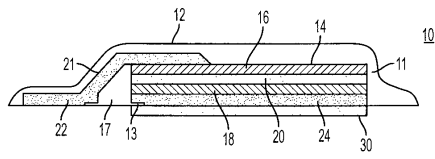


FIG. 6

フロントページの続き

- (72)発明者 マバー, ダニエラ
イスラエル国, 6 2 0 0 6 テル アビブ, ストライカー ストリート 3 6
- (72)発明者 ニッツァン, ズビ
イスラエル国, 4 4 9 2 5 ゴフィット, ハイラノット ストリート 7 0
- (72)発明者 タマーキン, ダブ
イスラエル国, 9 1 7 0 8 マカビム, ハー ハイラ ストリート 5 3 7
- (72)発明者 アーベル, ギオラ
イスラエル国, 4 4 4 3 0 クファール サバ, デイビッド ハメレッチ ストリート 5
- (72)発明者 ハレル, ヌリット
イスラエル国, 6 9 0 8 4 テル アビブ, ベナヤフ ストリート 5
- (72)発明者 グロス, ヨッシ
イスラエル国, 7 3 1 6 0 モシャブ マザー, モシャブ マザー 2 0 5

審査官 川端 修

- (56)参考文献 国際公開第00/053256 (WO, A1)
国際公開第98/056458 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61N 1/30