

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61N 1/30 (2006.01)

A61N 1/20 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021261.6

[43] 公开日 2006年8月30日

[11] 公开号 CN 1826153A

[22] 申请日 2004.6.24

[21] 申请号 200480021261.6

[30] 优先权

[32] 2003.6.30 [33] US [31] 10/609,727

[32] 2003.10.14 [33] US [31] 10/685,282

[32] 2004.6.23 [33] US [31] 10/874,917

[86] 国际申请 PCT/US2004/020271 2004.6.24

[87] 国际公布 WO2005/004982 英 2005.1.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.23

[71] 申请人 强生消费者公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 Y·孙 J·吴 J·-C·刘

J·尚塔尔塔 A·奥默

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 余颖

权利要求书 2 页 说明书 34 页 附图 11 页

[54] 发明名称

用原电池产生的电流治疗痤疮和红斑痤疮的方法

[57] 摘要

本发明提供一种治疗皮肤痤疮或红斑痤疮的方法，该方法包括将电流施加到需要这种治疗的皮肤上，电流是由第一传导电极与第二传导电极电连通产生的，第一传导电极和第二传导电极与皮肤离子连通，第一传导电极和第二传导电极的标准电位差至少为0.2V，并且，第一传导电极和第二传导电极之间通过的电子是由此标准电位差产生的。

1. 一种治疗皮肤痤疮或红斑痤疮的方法，所述方法包括将电流施加在需要这种治疗的皮肤上，其中，所述电流是由第一传导电极与第二传导电极电连通产生的，所述第一传导电极和所述第二传导电极与所述皮肤离子连通，所述第一传导电极和所述第二传导电极的标准电位差至少为 0.2V，并且，所述第一传导电极和所述第二传导电极之间通过的电子是由所述标准电位差产生的。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述第一传导电极包含锌。
3. 如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述方法包括将一种装置施加在所述皮肤上，所述装置包括：
- 10 具有皮肤接触表面的外壳；
第一传导电极；
第二传导电极；和
载体；
- 15 其中，所述第一传导电极与所述载体离子连通，所述载体通过所述皮肤接触表面与所述皮肤连通。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述第一传导电极包含锌。
5. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述第二传导电极也与所述载体离子连通。
- 20 6. 如权利要求 4 所述的方法，其特征在于，所述第二传导电极也与所述载体离子连通。
7. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述外壳是无纺基材。
8. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，载体由使用者加至所述装置，然后再施加到所述皮肤。
- 25 9. 如权利要求 5 所述的方法，其特征在于，载体由使用者加至所述装置，然后再施加到所述皮肤。
10. 如权利要求 3 所述的方法，其特征在于，所述载体还包含选自下组的抗痤疮药：维甲酸、异维甲酸、莫维 A 胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、维生素 A、水杨酸、过氧化苯甲酰、间苯二酚、硫磺、磺胺醋酰、四环素、克林霉素、
30 双唑泰栓、红霉素以及它们的盐。

11. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所述方法包括将一种组合物局部施加到所述皮肤, 所述组合物包含颗粒形式的第一传导电极和颗粒形式的第二传导电极。

12. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极包含锌,
5 所述第二传导电极包含银。

13. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极与所述组合物在施加前分开储存。

14. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极和所述第二传导电极在相同的颗粒上。

10 15. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述组合物还包含选自下组的抗痤疮药: 维甲酸、异维甲酸、莫维 A 胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、维生素 A、水杨酸、过氧化苯甲酰、间苯二酚、硫磺、磺胺醋酰、四环素、克林霉素、双唑泰栓、红霉素以及它们的盐。

16. 一种推销产品的方法, 所述产品包含局部载体、颗粒形式的第一传导
15 电极以及含有颗粒形式的第二传导电极的第二组合物, 其中, 所述第一传导电极和所述第二传导电极的标准电位差至少为 0.2 V, 所述方法包括推销这种组合物在治疗痤疮或红斑痤疮中的局部应用。

17. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极包含锌, 所述第二传导电极包含银。

20 18. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极与所述载体分开储存。

19. 如权利要求 12 所述的方法, 其特征在于, 所述第一传导电极悬浮在所述载体中, 所述第二传导电极与所述载体分开保存。

25 20. 如权利要求 11 所述的方法, 其特征在于, 所述组合物还包含选自下组的抗痤疮药: 维甲酸、异维甲酸、莫维 A 胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸、维生素 A、水杨酸、过氧化苯甲酰、间苯二酚、硫磺、磺胺醋酰、四环素、克林霉素、双唑泰栓、红霉素以及它们的盐。

用原电池产生的电流治疗痤疮和红斑痤疮的方法

5 相关申请的交叉引用

本申请是与2003年10月14日提交的共同待批申请10/685,282的部分继续,该申请是与2003年6月30日提交的共同待批申请10/609,727的部分继续,这些申请的全部内容参考包括在此。

10 发明背景

在离子电渗装置中使用原电池电偶作为电源是本领域公知的。参见,例如,美国专利5,147,297、5,162,043、5,298,017、5,326,341、5,405,317、5,685,837、6,584,349、6,421,561和6,653,014。构成原电池电偶的典型材料包括锌供电子电极和氯化银对电极。这种组合产生约一伏的电位。不存在某种控制手段,当
15 身体组织和/或体液与该系统形成产生电流的完整电路时,这种原电池电偶所供电的离子电渗系统会自动激活。

发明概述

一方面,本发明提供一种治疗痤疮、红斑痤疮、和/或伤口和/或减少出现
20 色素沉着的方法,该方法包括将电施加在需要这种治疗的屏障膜,此时,电是由与第二传导电极电连通的第一传导电极产生的,第一传导电极和第二传导电极与屏障膜离子连通,第一传导电极和第二传导电极的标准电位差至少为0.2V,并且,第一传导电极和第二传导电极之间通过的电子是由这种标准电位差产生。

25 另一方面,本发明提供一种推销产品的方法,所述产品包括一个局部载体、颗粒形式的第一传导电极和以颗粒形式构成第二传导电极的第二组合物,其中,第一传导电极和第二传导电极的标准电位差至少为0.2V,该方法包括推销这种组合物的局部应用,用于治疗痤疮、红斑痤疮、和/或伤口、和/或降低色素沉着外观。

30 另一方面,本发明提供一种将活性剂给予人体屏障膜的方法,该方法包括

将一种装置施加在屏障膜上，所述装置包括具有屏障膜接触表面的外壳，第一传导电极，第二传导电极，和含有活性剂的载体；其中，第一传导电极与第二传导电极电连通，第一传导电极和第二传导电极与载体离子连通，载体通过屏障膜接触表面与屏障膜连通，第一传导电极和第二传导电极的标准电位差至少为 0.2V，并且，第一传导电极和第二传导电极之间通过的电子是由这种标准电位差产生。

另一方面，本发明提供一种将活性剂给予人体屏障膜的方法，该方法包括将一种组合物局部施加在该屏障膜上，所述组合物包含活性剂、颗粒形式的第一传导电极和颗粒形式的第二传导电极，第一传导电极和第二传导电极的标准电位差至少为 0.2V。

由本发明的详细描述和权利要求书，本发明的其它特征和优点将显而易见。

附图简要说明

图 1 是适合于实施本发明的原电池电偶供电的装置的一个实施例的截面图。传导电极 140 和 240 分别通过导线 110 和 210 连接至位于装置 500 背面的电绝缘连接线 350。

图 2 是适合于实施本发明的原电池电偶供电的装置的一个实施例的截面图。传导电极 140 和 240 分别通过导线 110 和 210 连接于嵌在装置 500 的载体层 120 中的电绝缘连接线 350

图 3 是适合于实施本发明的原电池电偶供电的装置的一个实施例的截面图。传导电极 140 和 240 分别通过导线 110 和 210 连接于嵌在载体层 120 中的电绝缘连接线 350。

图 4 是适合于实施本发明的原电池电偶供电的装置的一个实施例的截面图。传导电极 140 和 240 通过直接连接相互电连通。两个传导电极形成原电池电偶，原电池电偶与载体层 120 接触。

图 5 是本发明一个实施例的截面图。装置 800 包括两个电极组件 200 和 600。

图 6 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 通过嵌在载体层 120 中的电绝缘连接线 350 连接。传导电极 140 和 240 以相互交错构型排列。

图 7 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 通过嵌在载

体层 120 中的电绝缘连接线 350 连接。传导电极 140 和 240 以同心圆构型排列。

图 8 是本发明一个实施例的顶视图，显示多组传导电极 140 和 240 通过连接线 350 相互连接，形成多个原电池电偶电源，这些原电池电偶电源与载体层 120 接触。传导电极 140 和 240 以平行构型排列。

5 图 9 是本发明一个实施例的顶视图，显示多组传导电极 140 和 240 在交界处 370 处通过直接物理接触相互连接，形成多个原电池电偶电源，原电池电偶电源与载体层 120 接触。传导电极 140 和 240 以垂直构型排列。

图 10 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 通过嵌在载体层 120 中的电绝缘连接线 350 连接。

10 图 11 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 嵌在载体层 120 中。

发明详述

根据本说明书，相信本领域技术人员可充分利用本发明。以下一些具体实施方式应理解为仅是示例性的，而不是以任何方式限制本公开的其余部分。

除非另有说明，本文所用所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的具有相同的意义。而且，所有出版物、专利申请、专利及本文提及的其它参考通过引用包括在此。除非另有说明，百分比是指重量百分比(即重量%)。

20 “产品”指的是包含装置的最终包装形式的产品。在一个实施例中，产品包括指导使用者将装置施加在屏障膜上(例如治疗皮肤疾病)的说明。该说明可印刷在装置上、标签插片上或在任何附加的包装物上。

一方面，本发明提供推销本发明装置特定用途的方法。“推销”指的是宣传、广告或市场营销。推销的例子包括但不限于在产品上或商店中、杂志、报纸、电台、电视、互联网等上面的文字、图像或口述。

25 本文所用的“药学上可接受的”指的是该术语所描述的成分适用于与屏障膜接触(例如皮肤或粘膜)而没有不良毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等。

本文所用的“安全和有效量”指的是成分或组合物的量足以提供所需效果，但又足够低以避免严重的副反应。成分或组合物的安全和有效量将随着所治疗的部位、使用者的年龄和皮肤类型、治疗持续时间和性质、所用具体成分或组

合物、所用特定药学上可接受的载体等因素而改变。

本文所用的术语“处理”或“治疗”是指治疗(例如缓解或消除症状和/或治愈)和/或防止或抑制疾病(例如皮肤疾病)。“皮肤疾病”指的是皮肤病学疾病或病症(包括但不限于痤疮、红斑痤疮或皮肤感染)或皮肤特征(包括但不限于色素沉着、毛发生长调节、皮肤纹理、皮肤硬度、皮肤弹性、皮肤微管结构、黑点、脂肪团、皮质调节和皮肤光泽)。皮肤感染包括但不限于那些由于易感病原体如痤疮、红斑痤疮、脓疱病、毛囊炎、疖病、脓疱、湿疹、银屑病、特异性皮炎、疱疹、大疱性表皮松解、鳞癣和受感染的外伤性损伤(例如溃疡、轻度烧伤、割伤、擦伤、撕裂、创伤、活组织检查部位、外科切口和虫咬)导致的感染。

5 本发明涉及一种将电(例如,以引起所需生物响应)和/或活性剂传递进入屏障膜的装置。在一个实施例中,本发明装置是包括至少一对电连通的两个不同的传导电极作为电源的整套装置。“电连通”指的是电子可在装置元件间(例如在装置的传导电极之间)直接通过。在一个实施例中,两个传导电极通过直接相互接触而电连通。

15 “离子连通”指的是电子通过离子迁移作为与元件(例如传导电极、载体和/或传导电极和皮肤)接触的“电子动子”而在所述元件之间通过(例如通过与传导电极和皮肤接触的电解质(例如在载体中)的离子转运,电子在传导电极和皮肤之间通过)。

20 在一个实施例中,两个传导电极与含电解质的载体(例如载体中一种或多种离子与传导电极接触)离子连通,载体与皮肤离子连通。这种电极构造与常规离子电渗装置的电极构造不同,常规离子电渗装置中每个传导电极与各自隔开的载体接触(例如每个电极装在独立的室中,并贴在皮肤上,这两个电极之间是电绝缘的,使所有电连通过过皮肤完成电环路)。本发明该实施例的优点包括能够同时

25 将相反电荷的活性剂从相同载体传递进入传导电极下面基本上相同的皮肤部位。另一个优点是本发明装置比常规离子电渗装置制造更容易,因而能够大大节约成本。

装置包括施加在膜上的屏障膜接触表面(如皮肤接触表面)(如使用者施加在使用者的皮肤上)。装置的结构能使载体与屏障膜接触表面连通(例如能使给予的电流和/或活性剂从载体进入屏障膜)。在一个实施例中,载体是屏障膜接

30 触表面(例如载体是水凝胶)。在一个实施例中,装置包括发光二极管,使来自发光二极管的光与屏障膜接触表面连通(例如使得光能达到屏障膜)。

在一个实施例中，本发明装置将活性剂传递进入屏障膜。通过本发明装置要传递的活性剂包括原来包含在载体中的活性剂，或使用从传导电极到载体通过的电流电化学产生的活性剂。“电化学产生的”指的是，化学物质是通过流过电极的电流引起的电化学反应产生的，如从反应性电极释放的化学物质(例如电化学产生的锌离子)，在惰性电极的表面上电化学产生的化学物质，或是该电化学生成物质的后续反应产物的化学物质。

原电池电偶

在一个实施例中，本发明装置/组合物具有原电池电偶作为电源，其中，第一传导电极和第二传导电极之间流动的电子是由电极之间标准电位差产生的(即电不是由外部电池或其它电源如 AC 电源所产生的)。这种原电池电偶的例子包括但不限于：锌-铜、锌-铜/卤化铜、锌-铜/氧化铜、镁-铜、镁-铜/卤化铜、锌-银、锌-银/氧化银、锌-银/卤化银、锌-银/氯化银、锌-银/溴化银、锌-银/碘化银、锌-银/氟化银、锌-金、镁-金、铝-金、镁-银、镁-银/氧化银、镁-银/卤化银、镁-银/氯化银、镁-银/溴化银、镁-银/碘化银、镁-银/氟化银、镁-金、铝-铜、铝-银、铝-银/氧化银、铝-银/卤化银、铝-银/氯化银、铝-银/溴化银、铝-银/碘化银、铝-银/氟化银、铜-银/卤化银、铜-银/氯化银、铜-银/溴化银、铜-银/碘化银、铜-银/氟化银、铁-铜、铁-铜/氧化铜、铁-铜/卤化铜、铁-银、铁-银/氧化银、铁-银/卤化银、铁-银/氯化银、铁-银/溴化银、铁-银/碘化银、铁-银/氟化银、铁-金、铁-导电碳、锌-导电碳、铜-导电碳、镁-导电碳和铝-碳。构成原电池电偶的材料也可用作装置的传导电极，例如，锌作为传导阳极，银/氯化银作为传导阴极。可用作原电池电偶和传导电极的金属也可以是合金。合金非限制性的例子包括，锌、铜、铝、镁的合金作为阳极材料，银、铜、金的合金作为阴极材料。

在一个实施例中，构成原电池电偶的材料具有的标准电位差等于或大于约 0.1 伏，例如大于约 0.2 伏，例如大于约 0.5 伏。在一个实施例中，构成原电池电偶的材料具有的标准电位差等于或小于约 3 伏。

在一个实施例中，本发明装置或组合物产生和/或能够产生进入屏障膜的电流约为 1 nA/cm^2 - $400 \mu \text{ A/cm}^2$ ，例如约 100 A/cm^2 - $50 \mu \text{ A/cm}^2$ 。

在一个实施例中，传导电极中的一个金属片、金属线、或基材上镀的金属，另一个传导电极连接于或沉积于第一传导电极。在另一个实施例中，金属

片是打了孔的。在一个实施例中，这种有孔的金属片具有筛网形式，例如锌、镁、铝、铜或其合金的网。在一个实施例中，第二传导电极是涂布有金属、及其氧化物、卤化物、硫化物的织物，例如涂布有银、银/氧化银、银/卤化银、锌、镁、铜、铜/卤化铜、铜/氧化铜的织物。在另一个实施例中，通过化学或

5 电化学沉积，例如本领域已知的无电电镀用于化学沉积、电镀用于电化学沉积，使第二传导电极沉积在第一传导电极上。在另一个实施例中，通过物理沉积如喷涂、等离子镀层、导电墨涂层、丝网印刷、浸渍涂布或真空淀积，将第二传导电极沉积在第一传导电极上。

10 在一个实施例中，装置是单室治疗装置。“单室治疗装置”指的是，装置的两个传导电极都与同一载体接触的装置。这种装置的例子如图 1-4 和 6-11 所示。

载体

15 本发明载体是在使用时能够从传导电极导电(例如，载体含有一种或多种电解质、有机溶剂或水)的液体(例如，固定在吸收材料如纱布或无纺垫中的溶液、悬浮液或乳液)，半固体(例如凝胶、乳膏、洗剂、微乳或水凝胶)，或固体(例如，含有活性剂的冻干组合物，使用前加入液体以重新形成)。在一个实施例中，在使用者将该装置施加在屏障膜上之前，将载体(例如，液体或半固体)加到装置中。

20 电解质的例子包括但不限于，药学上可接受的载体的有机或有机盐和缓冲剂。盐的例子包括但不限于，盐酸盐(如氯化钠、氯化钾、氯化锂、氯化钙、氯化锶、氯化镁或其它盐酸盐)以及钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、镁盐、锶盐、氢氟酸盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐。缓冲剂的例子包括但不限于，磷酸盐、柠檬酸盐、醋酸盐、乳酸盐和硼酸盐。

25 在一个实施例中，电解质是活性剂，或电连通过载体以后成为的活性剂。这种电解质-活性剂的例子包括但不限于，水杨酸，水杨酸盐和其它弱酸或弱碱活性剂。

30 在一个实施例中，载体含水。在另一个实施例中，载体还可含有一种或多种有机溶剂。有机溶剂的例子包括但不限于：二甲基异山梨醇酯；肉豆蔻酸异丙酯；阳离子、阴离子和非离子表面活性剂；植物油；矿物油；蜡；树胶；合成和天然胶凝剂；链烷醇；二醇和多元醇。

二醇的例子包括但不限于，甘油、丙二醇、丁二醇、戊二醇、己二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二甘醇、三甘醇、丙三醇、己三醇及其共聚物或混合物。链烷醇的例子包括但不限于，具有约 2-12 个碳原子（例如约 2-4 个碳原子）的烷醇，如异丙醇和乙醇。多元醇的例子包括但不限于，具有约 2-15 个碳原子(例如约 2-10 个碳原子)的多元醇，如丙二醇。

以载体的总重量计，载体中可存在的有机溶剂的量约为 1%-90%(例如约 5%-50%)。以载体的总重量计，载体中存在的水(使用前)的量可约为 5%-95%(例如约 50%-90%)。

载体还可含有：防腐剂(如甲酚、氯甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯酚、硫柳汞、苯扎氯铵、氯化苄乙氧索氯铵和硝酸苯汞)；稳定剂或抗氧化剂(如抗坏血酸、抗坏血酸酯、丁羟基茴香醚、丁羟基甲苯、半胱氨酸、N-乙酰半胱氨酸、焦亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、甲醛合次硫酸氢钠、丙酮亚硫酸氢钠、生育酚和去甲二氢愈创木酸)；螯合剂(如乙二胺四乙酸及其盐)；缓冲剂(如醋酸、柠檬酸、磷酸、谷氨酸及其盐)；和张力调节剂(如氯化钠、硫酸钠、葡萄糖和甘油)。

在一个实施例中，载体还可含有悬浮材料和/或液体吸收材料(例如，用来物理稳定载体的成分)。悬浮材料的例子包括但不限于：基于棉花的纱布；人造丝或人造丝、聚酯和/或其它聚合物纤维的混合物制成的无纺垫；含聚氨酯、聚酯和/或其它聚合物的开孔泡沫材料和海绵样材料；以及交联和非交联凝胶材料，如聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、明胶、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素。

液体吸收材料的例子包括但不限于：交联和非交联的聚合物；可溶胀聚合物如水-溶胀纤维素衍生物(例如，甲基纤维素(MC)、羟乙基甲基纤维素(HEMA)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羧甲基纤维素(CMC)以及它们的盐)；聚乙烯醇(PVA)；聚乙烯吡咯烷酮(PVP)；聚环氧乙烷(PEO)；单体如甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸羟乙氧基乙酯(HEEMA)、甲基丙烯酸羟乙基二乙氧基乙酯(HDEEMA)、甲基丙烯酸甲氧基乙酯(MEMA)、甲基丙烯酸甲氧基乙氧基乙酯(MEEMA)、甲基丙烯酸甲基二乙氧基乙酯(MDEEMA)、二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)、n-乙基-2-吡咯烷酮(NVP)、甲基丙烯酸(MA)和醋酸乙烯酯(VAC)的共聚物；聚丙烯酰胺；明胶；树胶和多糖如阿拉伯胶、卡拉牙胶、西黄蓍胶、

瓜尔胶、安息香树胶、海藻酸及其盐；聚乙二醇(PEG)；聚丙二醇(PPG)；粘土和其它可溶胀矿材料如膨润土和蒙脱土。载体中液体可吸收材料的量约为载体的0.1%-95重量%，例如约1%-20重量%。

5 本发明另一个实施例涉及将一个或多个惰性传导电极配对，以在载体中原位从电化学反应性物质电化学地产生氧化剂或还原剂。氧化剂或还原剂可用作活性剂，以治疗屏障膜疾病。

本发明载体中电化学反应性物质的例子包括但不限于：水和含有选自元素周期表 VIB 和 VIIB 族的元素(例如氧、硫、氟、氯、溴和碘)的化合物。

10 在一个实施例中，反应性物质与惰性阳极反应，形成氧化剂。这种反应性物质的例子包括但不限于：离子 OH^- 、 Cl^- 、 I^- 、 Br^- 、 SO_3^{2-} 和 HCO_3^- 。因而，本发明装置能够产生氧化剂如新生态氧(即单线态氧)、氯气和二氧化氯气体，这在常规局部用产品中难以配制。

15 在一个实施例中，反应性物质与惰性阴极反应，形成还原剂。这种反应性物质的例子包括但不限于：具有一个或多个巯基官能团的硫代化合物的氧化或二硫化形式、含硫氨基酸及其盐或酯以及硫化物。这种硫代化合物的例子包括但不限于：巯基乙酸及其盐，如巯基乙酸的钙、钠、锶、钾、铵、锂、镁和其它金属盐；硫代乙二醇；硫代甘油；硫代乙醇；硫代醋酸；和硫代水杨酸；以及它们的盐。含硫氨基酸的例子包括但不限于，L-半胱氨酸、D-半胱氨酸、DL-半胱氨酸、N-乙酰基-L-半胱氨酸、DL-高半胱氨酸、L-半胱氨酸甲酯、L-半胱氨酸乙
20 酯、N-氨甲酰基半胱氨酸、谷胱甘肽和半胱胺。硫化物的例子包括但不限于，硫化钙、硫化钠、硫化钾、硫化锂和硫化锶和二硫化谷胱甘肽。惰性阴极将上述反应性含硫化合物的氧化或二硫化形式转化为含硫化合物，或含巯基的化合物。这种转化的例子有胱氨酸转化为半胱氨酸，谷胱甘肽的氧化形式转化为谷胱甘肽。

25 在一个实施例中，载体中反应性物质的浓度可为载体的约0.01重量%-25重量%，例如约0.1重量%-10重量%。载体的pH值可约为pH 1.5-pH 9，优选pH 2-pH 7，最优选约pH 3-pH 5。

30 在一个实施例中，载体含有粘合剂。使用粘合剂将装置粘附在屏障膜上。疏水粘合剂的例子包括但不限于：硅氧烷、聚异丁烯及其衍生物、丙烯酸类、天然橡胶以及它们的组合。硅氧烷粘合剂的例子包括但不限于：得自Dow Corning of Midland, MI的Dow Corning 355；Dow Corning X7-2920；Dow Corning

X7-2960; 和得自 General Electric Company of Waterford, NY 的 GE 6574。丙烯酸类粘合剂的例子包括但不限于, 乙烯基(D 醋酸酯-丙烯酸酯)多聚物如 Gelva 7371, 得自 Monsanto Company, St. Louis, MO; Gelvao 7881; Gelva 2943; 和得自 Avery Dennison of Painesville, OH 的 1-780 医用级粘合剂。亲水粘合剂的例子包括但不限于, 木瓜胶和其它天然树胶、MC、HEMA、HPMC、EHEC、HEC、HPC、CMC、PVA、PVP、PEO、HEMA、HEEMA、HDEEMA、MEMA、MEEMA、MDEEMA、EGDMA、NVP MA、VAC、聚丙烯酰胺、明胶、阿拉伯胶、卡拉牙胶、西黄蓍胶、瓜尔胶、安息香树胶、海藻酸及其盐、聚乙二醇(PEG)和聚丙二醇(PPG)。

10 在一个实施例中, 载体中粘合剂的浓度可约占载体的 0.1 重量%-95 重量%, 例如约 1 重量%-20 重量%。

电极

本发明传导电极可是反应性传导电极或惰性传导电极。“反应性传导电极”是指, 在电极化学反应发生过程中, 传导电极本身的化学组成发生改变, 电流在该过程中通过电极。在一个实施例中, 反应性传导电极由反应性物质如纯金属或金属合金构成的阳极, 包括但不限于, 锌、铝、铜、镁、锰、银、钛、锡、铁及其合金。构成上述原电池电偶的材料也可用作反应性传导电极。电连通过时, 从阳极释放金属离子如锌、铜、镁、锰和/或铝阳离子进入载体并传递至屏障膜。这些离子可具有治疗效果, 如抗菌作用、免疫调节、酶调节和/或抗炎作用。

25 在一个实施例中, 反应性传导电极由反应性物质如金属卤化物(例如, 银-氯化银 (Ag/AgCl)、银-溴化银和银-碘化银)构成。这种情况下, 阴极表面的原电化学反应是固体卤化银转化为金属银, 阳极产生的氧化剂的不需要消耗很少。释放的氯离子可接着氧化为氧化剂, 如氯气 (Cl₂)、次氯酸(HClO)、次氯酸根(ClO⁻), 碘离子则转化为碘。

30 “惰性传导电极”是指, 传导电极本身的化学组成不发生改变。在一个实施例中, 阳极由惰性传导电极构成, 使得在阳极表面的电化学反应产生氧化剂如新生态氧(例如, 通过电解水)和/或含氯氧化剂如氯气、次氯酸根、氯酸根和高氯酸根, 和二氧化氯。新生态氧是抑制痤疮丙酸杆菌(*P. acnes*)的氧化剂, 含氯氧化剂是具有杀菌活性的强效抗菌剂。

在一个实施例中，传导电极由惰性材料构成或在表面上镀有惰性材料，例如，贵金属(例如，金、铂或镀金导电金属)、导电碳(例如，玻璃态碳或石墨)、嵌碳聚合物(例如，碳硅酮橡胶)、导电碳聚合物泡沫材料或海绵、镀卤化银的银(例如，镀氯化银的银，镀溴化银的银和镀碘化银的银)以及耐腐蚀性合金。

- 5 在一个实施例中，装置的阳极，既用作传导电极又是原电池电偶电源的一部分，是由上述反应性传导可氧化的金属如锌、钙、镁、铝、铁、锡、铜或其合金构成，而也用作传导电极又作为原电池电偶电源一部分的阴极则由上述反应性可还原的导电材料构成，例如更加化学稳定的金属及其金属卤化物、氧化物、硫化物或其它金属盐，如银和卤化银(例如，氯化银、溴化银、碘化银、氟化银)、氧化银、硫化银。在一个实施例中，可还原的导电材料与优良导体直接接触，例如：金属银上的氯化银、氧化银或硫化薄层；含粘合剂的氯化银粉(例如，氯化银墨)；和/或在基质中混合通过粘合剂结合在一起的银或导电碳粉与氯化银粉(例如、银-氯化银墨和氯化银-碳墨)。
- 10

- 在另一个实施例中，本发明装置的阳极由上述反应性可氧化的导电金属构成，而阴极由上述更加化学稳定的电极材料如导电碳、金属银、金或铂、或导电碳和贵金属的粉末混合成基质形成的混合物构成，如美国专利 5,162,043 所述。
- 15

- 在一个实施例中，本发明装置能使有益的锌通过毛囊靶向传递至毛囊皮脂腺单元(例如，皮脂腺和相关毛囊)，用以治疗痤疮或红斑痤疮。锌是人体必需金属，因为它参与人体的许多生物活动(例如，70 公斤的人含有约 2.3 克锌)。已知，人体中锌的缺乏可导致皮肤疾病如痤疮。
- 20

- 在另一个实施例中，使用由含少量其它有益金属的锌合金构成的阳极，本发明装置能使其它有益的金属靶向传递进入毛囊和毛囊皮脂腺。这些有益金属包括但不限于，某些人体必需的金属如铁、铜、镁、锰、钙、钾、铝和硒。当锌合金阳极发生氧化时，其释放锌离子和锌合金中的其它有益金属进入载体，在皮肤上施加的电位作用下，这些成分接着转移进入毛囊。在一个实施例中，阳极中锌合金的含量大于约 50 重量%，例如大于约 90 重量%。
- 25

- 在一个实施例中，(i)载体和(ii)该载体水化的皮肤所测定的第一传导电极和第二传导电极之间的电导(其中，电极之间通过的基本上所有电连通过皮肤)之比约为 10000: 1- 1: 100。也就是说， $I_{\text{载体}}$ 和 $I_{\text{皮肤}}$ 间的电流分布能使 $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 的值约为 10,000-0.01。 $I_{\text{载体}}$ 是通过装置的总电流($I_{\text{总}}$)的仅通过阳极和阴极间的载
- 30

体层而不通过皮肤的部分，而 $I_{\text{皮肤}}$ 是 $I_{\text{总}}$ 的通过皮肤的部分，即 $I_{\text{总}} = I_{\text{载体}} + I_{\text{皮肤}}$ 。

降低载体电导与皮肤电导的比例将导致更大比例的电连通过皮肤，而促进这样传递进入皮肤的任何活性剂的离子电渗传递。将导电性较小的物质加入到载体中，可非排他地降低载体的导电性。这种导电性较小的物质的例子包括但不限于，油如硅油或烃油、在半固体载体，或聚合物或粘土中的气囊如气泡或气袋。在一个主要目的是在载体中电化学生产物质的实施例中， $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 值约为 10,000 -1。在一个主要目的是将电流和/或活性剂传递进入皮肤的实施例中， $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 值约为 10-0.01。对于特定用途，也可通过改变第一和第二电极之间的距离，或第二传导电极和皮肤间的减小，调节 $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 值。例如，随着两个传导电极间距离的降低，两个电极间测定的电导增加， $I_{\text{载体}}$ 也增大，导致 $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 值增加。另一方面，如果两个传导电极和皮肤间的距离增加， $I_{\text{皮肤}}$ 增加，导致 $I_{\text{载体}}/I_{\text{皮肤}}$ 值降低。

15 活性剂

在一个实施例中，载体含有一种或多种活性剂。“活性剂”是指在屏障膜及其周围组织上具有美容或治疗效果(例如，能够对人体产生生物效应的物质)的化合物(例如，合成化合物或从天然来源分离的化合物)，如治疗药物，包括但不限于，有机和大分子化合物。这种治疗药物的例子包括肽、多肽、蛋白质、核苷酸包括 DNA 及滋养素。多肽和蛋白质活性剂的例子包括：促甲状腺激素释放激素(TRH)、加压素、促性腺激素释放激素(GnRH or LHRH)、促黑激素(MSH)、降钙素、生长激素释放因子(GRF)、胰岛素、红细胞生成素(EPO)、干扰素 α 、干扰素 β 、催产素、卡托普利、缓激肽、心房肽、胆囊收缩素、内啡肽、神经生长因子、黑素细胞抑制剂-I、胃泌素拮抗剂、生长抑素(somatostatin)、脑磷脂、褪黑激素、疫苗、A 型肉毒毒素制剂(肉毒杆菌神经毒素)、环孢菌素及其衍生物(例如，生物活性片段或类似物)。其它活性剂包括：麻醉剂；镇痛药(例如，芬太尼及其盐如枸橼酸芬太尼)；治疗精神病、癫痫症和偏头痛的药物；停止药物成瘾和药物滥用的药物；抗炎药；治疗高血压、心血管疾病、胃酸和溃疡的药物；用于激素替代疗法和避孕的药物如雌激素和雄激素；抗生素、抗真菌药、抗病毒药及其它抗微生物剂；抗肿瘤药、免疫抑制剂和免疫兴奋剂；以及作用于血液和造血器官的药物，包括造血药和抗凝血药、溶栓剂和抗血小板

药。可使用本发明剪切装置传递入体内的其它活性剂包括多种疾病的疫苗，例如流行性感疫苗、AIDS 疫苗、肝炎疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、狂犬病疫苗、风疹疫苗、*avercella* 疫苗、破伤风疫苗、低丙球蛋白血症疫苗、Rh 疾病疫苗、白喉疫苗、肉毒中毒疫苗、蛇咬疫苗、黑寡妇咬伤和其它昆虫咬伤/ 5 螫伤的疫苗、特发性血小板减少性紫癜(ITP) 疫苗、慢性淋巴细胞性白血病疫苗、巨细胞病毒(CMV)感染的疫苗、急性肾排斥反应的疫苗、口服脊髓灰质炎疫苗、结核病疫苗、百日咳疫苗、b 型嗜血杆菌疫苗、肺炎球菌疫苗和金黄色葡萄球菌的疫苗。

在一个实施例中，载体包含抗痤疮和/或抗红斑痤疮试剂。抗痤疮和抗红斑 10 痤疮试剂的例子包括但不限于：维甲酸类，如维甲酸、异维甲酸、莫维 A 胺、阿达帕林、他扎罗汀、壬二酸和维生素 A；水杨酸；过氧化苯甲酰；间苯二酚；硫磺；磺胺醋酰；尿素；抗生素如四环素、克林霉素、甲硝唑和红霉素；抗炎药如皮质激素(例如，氢化可的松)、布洛芬、萘普生和 *hetprofen*；咪唑类如酮康唑和 *elubiol*；其盐及其前药。抗痤疮活性剂的其它例子包括精油， α -甜没药萜醇，甘 15 草酸二钾，樟脑， β -葡聚糖，尿囊素，野春黄菊，黄酮类如大豆异黄酮、沙巴棕，螯合剂如 EDTA，脂肪酶抑制剂如银和铜离子，水解植物蛋白，无机离子氯离子、碘离子、氟离子以及含氯、碘、氟和其它价的非离子衍生物，合成磷脂和天然磷脂如 *Arlasilk*TM 磷脂 CDM、SV、EFA、PLN 和 GLA (*Uniqema*、ICI Group of Companies、Wilton、UK)。

20 在一个实施例中，本发明装置包含抗衰老剂。合适的抗衰老剂的例子包括但不限于：无机防晒剂如二氧化钛和氧化锌；有机防晒剂如肉桂酸辛基-甲氧基酯；维甲酸类；二甲氨基乙醇(DMAE)、含铜的肽、维生素类如维生素 E、维生素 A、维生素 C、维生素 B 及其盐或衍生物如抗坏血酸二葡萄糖苷和维生素 E 醋酸酯或棕榈酸酯； α 羟基酸及其前体如乙醇酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、扁 25 桃酸、抗坏血酸、 α -羟基丁酸、 α -羟基异丁酸、 α -羟基异己酸、阿卓乳酸、 α -羟基异戊酸、丙酮酸乙酯、半乳糖醛酸、葡庚糖酸、葡庚糖酸 1,4-内酯、葡糖酸、葡糖酸内酯、葡糖醛酸、葡糖醛酸内酯、丙酮酸异丙酯、丙酮酸甲酯、粘酸、丙酮酸、葡糖二酸、葡糖二酸 1,4-内酯、酒石酸和羟基丙二酸； β 羟基酸如 β -羟基丁酸、 β -苯基-乳酸和 β -苯基丙酮酸；锌和含锌化合物如氧化锌；植物提取物如 30 绿茶、大豆、水飞蓟素、藻类、芦荟、当归、枳壳、咖啡、黄连、葡萄柚、茯苓、忍冬、薏苡仁、紫草、桑椹、芍药、葛根(*pueraria*)、*nice* 和红花；及其盐和前

药。

在一个实施例中，载体含有脱色剂。合适的脱色剂的例子包括但不限于：大豆提取物；大豆异黄酮；维甲酸类如维生素 A；曲酸；二棕榈酰曲酸酯；氢醌；熊果苷；transexamic acid；维生素类如烟酸和维生素 C；壬二酸；亚麻酸和亚油酸；placertia；甘草；提取物如春黄菊和绿茶；及其盐和前药。

在一个实施例中，载体含有植物提取物。植物提取物的例子包括但不限于：野春黄菊、大豆、大豆甘氨酸、燕麦粉、小麦、库拉索芦荟、红莓、金缕梅、赤杨、山金车花、茵陈、细辛根、白桦、金盏花、春黄菊、日本芍草穷、雏菊、茴香、五倍子、山楂、蕺菜、金丝桃、枣、猕猴桃(kiwi)、甘草、木兰、橄榄、胡椒薄荷、喜林芋、洋苏草、sasa albo-marginata、天然异黄酮类、大豆异黄酮和天然精油。

在一个实施例中，载体含有金属，如金属离子、金属盐、金属络合物、细金属粉末、金属涂覆的合成或天然来源的细纤维和织物、或细金属纤维。这种金属的例子包括但不限于：锌、铜、铝、金、银、钛。金属离子提供诸如抗菌、抗炎和/或降低皮脂的效果。这种有益的金属离子可由金属阳极发生电化学氧化反应而释放(例如，锌离子从锌阳极电化学地产生)，此时伴随着电流的通过。

在另一个实施例中，这种有益的离子可间接来自电极表面的电化学反应，例如在惰性电极产生的氢气和氢氧根离子，然后进行产生有益离子的过程。例如，本发明装置可含有电源，惰性电极(例如，铂、铂涂覆的传导电极、金或金涂覆的传导电极)、反应性阴极(例如，银/氯化银电极)、在其它活性剂中含有氧化物(例如氧化锌颗粒)的水性载体组合物。当施加在皮肤上时，在惰性阳极水电解产生的过量的氢离子将载体酸化至较低的 pH 值，而在反应性电极的电化学反应(例如氯化银到银离子的转化)则不影响 pH。随着溶液的酸性越来越大，氧化物开始溶解释放离子(例如锌离子)，对屏障膜产生有益作用。

其它活性剂包括那些通常用作皮肤组织的局部治疗和美容处理的物质，例如伤口的局部用抗生素、治疗皮肤和指甲的真菌感染的局部用抗真菌药、治疗皮肤牛皮癣损伤和牛皮癣指甲的抗牛皮癣药。

抗真菌药的例子包括但不限于：咪康唑、益康唑、酮康唑、舍他康唑、伊曲康唑、氟康唑、伏立康唑、氯碘羟唑、bifonazole、特康唑、布康唑、噻康唑、奥昔康唑、硫康唑、沙康唑、克霉唑、十一烯酸、卤普罗近、布替萘芬、托萘酯、制霉菌素、环吡酮胺、特比萘芬、阿莫罗芬、萘替芬、elubiol、灰黄霉素及其药

学上可接受的盐和前药。在一个实施例中，抗真菌药是唑、烯丙胺或它们的混合物。

5 抗生素(或消毒剂)的例子包括但不限于：莫匹罗星、硫酸新霉素杆菌肽、多粘菌素 B、1-氧氟沙星、四环素类 (盐酸金霉素、盐酸土霉素-10 和盐酸四环素)、磷酸克林霉素、硫酸庆大霉素、甲硝唑、己雷琐辛、甲苄索氯铵、苯酚、季铵类化合物、茶树油及其药学上可接受的盐和前药。

10 抗菌剂的例子包括但不限于氯己定的盐，例如洛多丙炔基(Iodopropynyl)丁基氨甲酯、尿素醛(diazolidinyl urea)、二葡萄糖氯己定酯、醋酸氯己定、羟乙基磺酸氯己定和盐酸氯己定。也可使用其它阳离子抗菌剂，例如苯扎氯铵、苄索氯铵、三氯卡班(tricarbon)、聚亚己基双胍、西吡氯铵、甲苄索氯铵(methyl and benzothonium chloride)。其它抗菌剂包括但不限于：卤代酚类化合物，例如 2,4,4'-三氯-2-羟基二苯醚(三氯生)；对氯间二甲苯酚(PCMX)；短链的醇，例如乙醇、丙醇等。在一个实施例中，醇优选在低浓度(例如，例如小于载体重量的约 10%，例如小于载体重量的 5%)使其不导致屏障膜的过分干燥。

15 抗牛皮癣药物或用于治疗脂溢性皮炎的药物包括但不限于：皮质激素 (例如、二丙酸倍他米松、戊酸倍他米松、丙酸氯倍他索、双醋二氟拉松、丙酸卤倍他索、曲安西龙、地塞米松、醋酸氟轻松、氟轻松、哈西奈德、醋酸去炎松、氢化可的松、戊酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、双丙酸阿氯米松、氟羟氢可松、糠酸莫米他松、醋酸甲基氢化泼尼松)、甲氨蝶呤、环孢霉素 A、卡泊三烯、蒽林、页岩油及其衍生物、elubiol、酮康唑、煤焦油、水杨酸、吡啶硫酮锌、二硫化硒、氢化可的松、硫磺、薄荷脑和盐酸丙吗卡因及其盐和前药。

用于病毒感染如疱疹和肝炎的抗病毒剂的例子包括但不限于：咪喹莫特及其衍生物、普达非洛、鬼臼树脂、干扰素 α 、阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、reticulos 和西多福韦以及它们的盐和前药。

25 抗炎剂的例子包括但不限于合适的甾体抗炎剂，例如皮质激素如氢化可的松、羟基去炎松 α 甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去氧米松、醋酸脱氧皮质酮、地塞米松、二氯松、双醋二氟拉松、戊酸二氟米松、fludrenolone、氟氯奈德、氟氢可的松、特戊酸二氟美松、氟轻松、醋酸氟轻松、flucortine butylester、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氟羟可舒松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、flucetonide、氟氢可的松、双醋酸二氟松、氟氢缩松、甲羟松、安西法

尔(amciafel)、安西非特、倍他米松、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、clescincione、二氯松、二氟泼尼酯、氟二氯松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、环戊基丙酸氢化可的松、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、二丙酸倍他米松、曲安西龙及其盐和前药。本发明中使用的优选甾体抗炎剂是氢化可的松。可用于本发明组合物的第二类抗炎剂包括非甾体抗炎剂。

其它活性剂包括但不限于：伤口愈合促进剂，如重组人血小板衍生生长因子(PDGF)和其它生长因子、酮色林、伊洛前列素、前列地尔 E1 和透明质酸；疤痕淡化剂，如甘露糖-6-磷酸酯、镇痛药、麻醉剂、毛发生长增强剂如米诺地尔；毛发生长阻滞剂如盐酸依氟鸟氨酸；抗高血压药；治疗冠状动脉疾病的药物；抗癌药；内分泌和代谢药物；神经病药物；阻断化学加合作用、运动病的药物；蛋白质和肽药物。

在一个实施例中，载体含有可有效降低压力、镇静和/或促进睡眠的芳香剂，如薰衣草和春黄菊。

载体中活性剂的量将取决于活性剂和/或装置的特定用途。在一个实施例中，载体含有安全有效量的活性剂，例如约为载体重量的 0.001%-20%，例如约为载体重量的 0.01%-5%。

发光二极管

在一个实施例中，装置含有一个或多个发光二极管。装置中可包含某种波谱的发光二极管(LED)，以便发射光到屏障膜上(例如，治疗皮肤疾病如痤疮和红斑痤疮)。发光二极管也可提供给使用者表明装置运作正常的信号。

在一个实施例中，LED 发射周期性的光(即闪烁 LED)。在另一个实施例中，这种 LED 还调节通过屏障膜的电流，形成脉动的 DC 电流。这种脉动的 DC 电流可促进活性剂传递入屏障膜，在屏障膜中刺激生物响应，例如促进伤口(如在痤疮损伤中)的愈合和/或强化皮肤感觉以提供给使用者装置正在运作的信号。使用闪烁 LED 的另一个潜在优点是提供脉动的 DC 电流而不需要复杂的电路。

本发明 LED 的波谱约为 300 nm-1500 nm，例如约为 350 nm-1000 nm。在一个实施例中，LED 的范围包括紫-蓝、绿、红和红外范围，例如约为 400 nm-450 nm，例如约为 407 nm-420 nm；约为 510 nm-550 nm；约为 600 nm-700 nm；约为 1300 nm-1500 nm。在一个实施例中，装置具有两个 LED，一个发射波长约

为 400 nm-500 nm 的光，一个发射约为 700 nm-1000 nm 的光。载体中可包含光敏剂，例如 5-氨基乙酰丙酸(ALA)、金丝桃素、圣约翰麦芽粉或提取物、或其它合成或天然的光敏剂作为活性剂，通过本发明带有 LED 的装置传递并辐射该活性剂。来自 LED 的光辐射，以及光敏剂和其它上述活性剂、电化学产生的氧化剂(例如过氧化物、新生氧、二氧化氯和氯气)、和/或屏障膜的电刺激可协同作用，以在治疗膜的疾病如痤疮和红斑痤疮中达到改善的效果。

一般用途

在一个实施例中，本装置用于治疗屏障膜疾病(例如传递活性剂光和/或电进入膜如皮肤、眼(角质层、视网膜等)、口、颊、鼻、阴道、胃肠道或直肠粘膜屏障膜)。在一个实施例中，装置用于治疗皮肤疾病。这种治疗的例子包括但不限于：治疗痤疮、红斑痤疮、或其它皮肤微生物感染；减轻皮肤老化的可见特征(例如，皱纹、下垂和老年斑)；毛囊炎和须部假性毛囊炎；治疗伤口和创伤(例如，促进治愈和淡化疤痕)；皮脂调节(例如，减轻皮脂或者抑制或控制油性/光亮的皮肤外观的减轻)；色素调节(例如，减轻浅色皮肤的过度色素沉着或色素沉着)；毛发生长阻滞剂(例如，腿上的皮肤)或毛发刺激(例如，头皮)；以及治疗皮炎(例如，特异性皮炎、接触性皮炎或脂溢性皮炎)和/或牛皮癣。

在另一个实施例中，装置用于治疗粘膜(例如口腔粘膜或阴道腔粘膜)疾病。这种治疗的例子包括但不限于：治疗阴道念珠菌病和阴道病、生殖器和口腔疱疹、唇疱疹、口疮、口腔卫生、牙周病和其它粘膜的微生物感染。

本发明的另一个实施例是可引起某种所需生物响应的装置，所需生物响应可促进屏障膜疾病的治疗。这种所需生物响应可由电连通过屏障膜，和/或电化学产生的氧化物引起，与活性剂一起从载体通过离自渗透传递，用于治疗屏障膜疾病。屏障膜的所需反应的例子包括但不限于：皮脂调节(例如，降低皮脂腺活动)，抑制厌氧微生物的生长并建立较健康的膜微生物群或(例如降低痤疮丙酸杆菌的生长和降低刺激性脂肪酸的产生)，血管收缩(因而促进活性剂的局部累积或除去由于去氧血红蛋白的黑眼圈)，组织免疫活性增强(例如，组织自身防御系统上致病微生物清除的增加)，组织修复改善(例如，增强治愈并淡化损伤的疤痕如痤疮疤痕)，以及载体的角质层分离活力的改善(例如，软化痤疮粟粒疹和黑头粉刺中的粉刺角质栓，并促进它们的清除)。

另一方面，本发明还提供通过惰性电极的氧化或还原，使活性剂从活性较

低的形式转化为活性较高形式(例如, 胱氨酸转化为半胱氨酸, 二硫化乙酰-半胱氨酸转化为乙酰-半胱氨酸和维生素 A 转化为维 A 酸)的方法。因此, 不稳定的试剂可以较稳定的形式储存并在给予前转化为其活性形式。再一方面, 本发明装置产生的还原剂可用于稳定氧-敏感活性剂。这种氧-敏感活性剂的例子包括但不限于, 维甲酸类, 抗坏血酸和过氧化苯甲酰。

5 在一个实施例中, 本发明还提供通过反应性阳极, 例如由锌、镁、铜、铝、这些金属的合金或混合物构成的阳极, 进行氧化, 使活性剂从活性较低形式转化为活性较高形式的方法。例如, 随着电连通过电极, 锌构成的阳极释放锌离子。然后, 通过正电荷电排斥将由这种电化学反应产生的锌离子传递进入屏障膜。在一个实施例中, 这种离子沉积于毛囊和/或皮脂腺, 从而抑制痤疮丙酸杆菌生长和/或在治疗前抑制由于痤疮丙酸杆菌过度生长导致的皮肤组织感染。类似地, 锌-铜合金阳极或另一种锌-有益金属合金分别释放锌离子和铜离子或锌离子和另一种有益离子进入毛囊和皮脂腺, 用于痤疮的治疗和预防。

15 皮肤疾病

在一个实施例中, 使用本发明装置治疗皮肤疾病, 例如: 痤疮和痤疮(例如, 黑头粉刺和粟粒疹)和痤疮相关的皮肤疾病如红斑痤疮和结节-囊肿; 过度色素沉着如雀斑、黑斑、光化色斑和老年色斑、老年斑、炎症后过度黑素沉着、Becker 痣、黑眼圈、面部黑变病; 应力斑痕; 对皮肤的皮肤老化作用(例如由于光损伤导致的)包括皱纹、粗糙、色素改变、苍白、细纹和松弛, 将包含在载体中的预配制的活性剂和电化学生成的活性剂(例如有益金属离子)通过电极, 和/或通过提供电刺激传递至皮肤组织。

20 在一个实施例中, 本发明装置提供多种作用机制治疗上述疾病: 即, (a) 通过离子电渗和电渗透, 将预配制的活性剂靶向传递入毛囊皮脂腺单元; (b) 电化学生成新的活性剂(例如, 来自反应性阳极的有益金属离子)并将新鲜产生的活性剂靶向传递至毛囊皮脂腺单元 (例如, 已知有益离子如锌和铜可增强皮肤自身免疫系统); 和/或(c)提供毛囊皮脂腺单元及其周围皮肤组织以电刺激, 以增加血液循环, 并通过减轻炎症、促进伤口愈合和/或增加皮肤剥落来治疗皮肤疾病。

30

伤口和疤痕

在一个实施例中，本发明装置可包含在创伤敷料和伤口包扎物中，提供用于增强治愈和防止疤痕的电疗法。在一个实施例中，伤口渗出液和/或伤口洗液用于活化电创伤敷料/包扎物，将预包含在创伤敷料/包扎物中的活性剂和/或电

5 化学产生的有益金属离子传递入伤口。装置也可用于治疗电流来处理伤口，治疗电流可增加血液循环、刺激组织免疫反应和/或抑制组织炎症，从而加速治愈和疤痕的淡化。

增强的化学脱皮

化学脱皮治疗是一种正在使用的方法，该方法是将化学试剂施加在皮肤

10 上，引起控制的老皮破坏或剥落并刺激黑色素分布更均匀的新表皮生长。当脱皮试剂达到真皮层时，产生重要的伤口愈合活性，导致皮肤再塑和皮肤光滑，两者都有抗衰老作用。在许多皮肤病的治疗中，包括但不限于痤疮、炎症后色素沉着过度、黑斑、疤痕、光损害、老年斑、皱纹、应力斑痕、胎记、不均匀纹理和色调、疣和须部假性毛囊炎，可使用传递包含在电发生装置/组合物中的化学

15 脱皮剂。装置/组合物还具有附加的优点，可降低皮肤刺激并减少脸上光老化皮肤的癌变前和早期癌损伤的风险，因为离子电渗给予化学脱皮剂与不使用这种装置的标准化学脱皮方法相比，能够使用低得多的化学脱皮剂浓度。所需化学脱皮剂的减少也可使来自化学脱皮的持续脱皮后红斑、炎症和疤痕的风险最小，同时达到所需效果。

20 化学脱皮剂的例子包括但不限于：羧基酸如 α -羧基酸，例如乳酸、苹果酸、乙醇酸、乙醇酸精氨酸，乙醇酸铵和乙醇酸钠； β -羧基酸如水杨酸；多羧基酸(PHA)如葡糖酸内酯；和非羧基酸如醋酸、三氯醋酸(TCA)、丙酮酸和 α -酮-酸、苯酚以及它们的衍生物或混合物。它们也可与硫磺、间苯二酚、维甲酸类或其它活性剂如 Jessner 溶液脱皮剂(它含有乳酸、水杨酸、间苯二酚和乙醇)组合。

25 本发明化学脱皮剂也可包括但不限于：蛋白酶试剂或其衍生物，例如脱辅基蛋白酶、全酶、艾杜蛋白酶(idoenzyme)、或酶原形式的酸性蛋白酶。例子包括胃蛋白酶、菠萝蛋白酶、木瓜酶和组织蛋白酶。例子还包括天然提取的化学脱皮剂如水果提取物、蘑菇提取物和其它植物提取物。

在一个实施例中，装置在皮肤上的应用时间约为 2-10 分钟，视个体皮肤状况而定。在一个实施例中，载体含有约 0.1 重量%-70 重量%的化学脱皮剂，例如约 0.5%-20%，例如约 2%-10%。

30

形状

装置包括外壳，外壳可构造成各种形状和大小，以匹配屏障膜的多种组织表面的外形。例如，外壳可是一种基材，形状为带有开口/孔以露出眼、眉、鼻和口的整个面膜；仅覆盖脸的上半部或下半部的部分面膜；或仅覆盖前额、或在眼区下、下巴和下颌区、颈、背、伤口、痤疮损伤或脓疱或其它需要治疗的特定屏障膜区域的贴片。

在本发明的一个实施例中，外壳是水不溶性基材，它含有原电池电偶例如细锌线或锌涂覆的细纤维(例如，锌涂覆的聚合物纤维)连接于细铜线或铜涂覆的细纤维(例如，铜涂覆的聚合物纤维)。基材中可包含一个或多个这种细原电池电偶线或纤维以产生一种装置，该装置与载体(例如自来水或含有活性剂的液体或半液体组合物)接触时可产生电流。在一个实施例中，含原电池电偶的基材可由多层构成，例如一层含锌基材(例如，机织织物或无纺布物中的细锌线或锌涂覆的细纤维)在一层含铜基材(例如，机织织物或无纺布物中的细铜线或铜涂覆的细纤维)上面。使用时，各层相互接触形成原电池电偶。在另一个实施例中，装置释放有益离子(例如，锌离子或铝离子)，当使用者应用该基材时(例如，用作擦拭布以清洁皮肤或用作面贴或面膜以治疗皮肤)，这些有益离子传递至屏障膜(例如皮肤)。活性剂也可生产过程中加入到基材中，或者在施加于屏障膜之前施加于基材中(例如，以电解液或含活性剂的液体喷雾形式润湿基材)。在一个实施例中，织物用作干的擦拭布或干的全部或部分面膜，刚好在使用前进行润湿，此时要先将水加到干的擦拭布或面膜以预润湿皮肤(例如，通过用自来水洗)。

“水不溶性”是指在 25°C 下将基材浸没在蒸馏水中，基材不易溶解或不易分解。然而，水不溶性基材可崩解或慢慢溶解，例如在几小时到几天的时间内。许多材料可用作水不溶性基材。合适的基材的例子包括但不限于：无纺基材、机织基材、水缠结基材、气流缠结基材、天然海绵、合成海绵和聚合物筛网。

水不溶性基材可冲去。本文所用的“可冲去”是指在两次厕所冲洗中，基材可通过至少 10 英尺的排污管。材料也可以是可生物降解的。

在一个实施例中，基材含有无纺材料。“无纺”是指基材或一层基材是由不编织成织物而是形成片、毡、或垫层的纤维构成。纤维可是无规的(即无规排列)或是梳顺的(即机梳至主要以一个方向取向。而且，无纺基材可由无规纤维

层和梳顺纤维层的组合构成)。

无纺基材可由多种天然和/或合成材料构成。“天然”是指材料来源于植物、动物和昆虫或植物、动物、昆虫的副产物。“合成”是指材料主要是由各种人工材料得到或从天然材料进一步加工得到。本发明中使用的天然材料的非限制性例子是丝纤维素、角蛋白纤维(如羊毛纤维、骆驼毛纤维)和纤维素纤维(如木纸浆纤维、棉纤维、大麻纤维、黄麻纤维和亚麻纤维)。

合成材料的例子包括但不限于：醋酸酯纤维、丙烯酸纤维、纤维素酯纤维、棉纤维、改性聚丙烯酸纤维、聚酰胺纤维、聚酯纤维、聚烯烃纤维、聚乙烯醇纤维、人造丝纤维、聚氨酯泡沫材料以及它们的混合物。

10 可用于本发明的由一种或多种天然和合成材料构成的基材可由多种商业来源得到，例如 Freudenberg & Co. (Durham, NC USA)、BBA Nonwovens (Nashville, TN USA)、PGI Nonwovens (North Charleston, SC USA)、Buckeye Technologies/Walkisoft (Memphis, TN USA)和 Fort James Corporation (Deerfield, IL USA)。

15 本领域也熟知制备无纺基材的方法。这些方法包括但不限于：气流成网、水流成网、熔喷、纺丝粘合或梳理方法。然后，不管制备方法或组成，对所得基材进行几种粘合方法中的至少一种，以使各纤维固定在一起形成自撑式网。无纺基材可由多种方法制备，包括水缠结、热粘结以及这些方法的组合。而且，基材可具有单层或多层。此外，多层基材可包括膜层(例如，有孔或无孔膜层)和其它非纤维材料。

20 无纺材料的强度和坚实度可能是所需特性。这可通过(例如)加入粘结材料如湿强度树脂来达到，或由聚合物粘合涂层、如基于棉花、羊毛、亚麻等稳定纤维构成的材料来达到。湿强度树脂包括但不限于：醋酸乙酯-乙烯(VAE)和乙烯-氯乙烯(EVCL) Airflex 乳液(Air Products, Lehigh, PA)，Flexbond 丙烯酸聚合物(Air Products, Lehigh, PA)，Rhoplex ST-954 丙烯酸粘合剂(Rohm 和 Haas, Philadelphia, PA)和乙烯-醋酸乙烯(EVA)乳液(DUR-O-SET®， National Starch Chemicals, Bridgewater, NJ)。基材中粘合材料的量可约为基材重量的 5%-20%。

25 也可使用所谓射流喷网(spunlace)或水缠结技术得到强度来增大无纺材料的强度。在这种技术中，各纤维纽结在一起，得到可接受的强度和坚实度而不需要使用粘合材料。后一种技术的优点在于无纺材料优异的柔软性。

30 在一个实施例中，无纺材料由超吸收聚合物构成。对于本发明来说，术语

“超吸收聚合物”是指，在 0.5 psi 压力下，能够吸收和保留至少约 10 倍于其重量的体液的材料。本发明超吸收聚合物颗粒可是无机或有机交联的亲水聚合物，例如聚乙烯醇、聚环氧乙烷、交联淀粉、瓜尔胶、黄原胶和吸收制品制造领域已知的其它材料。

- 5 也可加入添加剂以增加基材的柔软性。这种添加剂的例子包括但不限于：多元醇如丙三醇、丙二醇和聚乙二醇，邻苯二甲酸酯衍生物，柠檬酸酯，表面活性剂如聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇酯以及乙酰化甘油单酸酯。

不溶性无纺基材中也可包括感觉特征。这种感觉特征的例子包括但不限于：颜色、质地、样式和压花。

- 10 在一个实施例中，本发明装置用作擦拭布和毛巾(例如，具有表面积约为 20 cm^2 - $10,000\text{ cm}^2$)。在另一个实施例中，本发明装置用作治疗贴片或面膜，施加在一部分或基本上全部的面部(例如，具有表面积约为 1 cm^2 - 600 cm^2)。

- 在一个实施例中，使用前，存在的载体至少约为水不溶性基材总重量的 50%，例如至少约为 75%。在另一个实施例中，(i)存在的液体载体至少约为水不溶性基材总重量的 10%，例如小于约 1%(例如，使用前装置可不含有载体)。
15 在另一个实施例中，产品包含使用说明，指导使用者在应用前用水和/或另一种液体(i)润湿基材或(ii)润湿屏障膜(例如，皮肤)。

装置

- 20 本发明的一个实施例示意性地表示为图 1。装置 500 包括：可除去的剥离衬垫(release liner)100、载体层 120、第一传导电极 140、第二传导电极 240、将电绝缘连接线 350 的两端连接于两个不同的传导电极的导线 110 和 210、位于导线 210 上任选的电开关 330、背衬层 160 和覆盖层 340。

- 间隔“b”表示两个传导电极 140 和 240 与剥离衬垫(或应用装置后的膜)之间的
25 之间的距离，间隔“a”表示两个带相反电荷的传导电极之间的距离。在一个实施例中，间隔“a”约为 0-20 厘米，间隔“b”约为 0-1 厘米。在另一个实施例中，间隔“a”与间隔“b”的比例约为 0-20。

- 背衬层 160 对包含在载体层 120 中的活性剂可以是不可渗透的，并且，优选对载体层 120 中的水和其它溶剂不渗透。背衬层 160 和覆盖层 340 可由水不
30 可渗透且电绝缘的柔性材料构成，例如聚合物，如聚乙烯、聚丙烯、聚醋酸乙烯、聚氨酯、硅酮橡胶或聚氯乙烯。

在另一个实施例中，背衬层 160 可透过电化学反应产生的气体(例如氧气、氯气和氢气)，用以限制载体中气体的过度累积，因为气体的这种过度累积可导致对人体组织刺激和/或不希望发生的装置变形。这种“透气背衬”材料的例子包括但不限于，棉花或合成机织织物和无纺织物层，例如绷带和运动绷带中常用的
5 织物材料。

载体层 120 是含有活性剂的胶粘性水凝胶。载体层 120 中包含的活性剂可以是溶解的分子或离子，分散的固体颗粒，或液滴如霜剂、洗剂、乳剂、多相乳剂、微乳和/或脂质体组合物。载体层 120 也可含有固体支撑基质(例如，纱布、无纺材料或海绵样材料)。

10 可除去的衬垫层 100 覆盖载体层 120。可除去的剥离衬垫 100 的选择取决于载体层 120 中使用的胶粘性水凝胶的类型。剥离衬垫层 100 典型地是聚合物层或纸或涂布有聚合物的织物，它对胶粘性水凝胶层 120 具有弱胶粘性，因而使其在使用前可容易地从载体层 120 除去而不损坏载体层 120。通常用作剥离衬垫 100 的聚合物的例子是硅酮和聚乙烯。或者，可用蜡代替聚合物来涂布剥
15 离衬垫 100。

除在载体层 120 中使用粘合剂外，或代替在载体层 120 中使用的粘合剂，可用胶带、弹性带、带扣的带子(类似于皮表带)或 Velcro®带将装置 500 固定在屏障膜上。

使用装置 500 时，剥去可除去的剥离衬垫层 100，将装置 500 的载体水凝胶层固定在使用者的屏障膜，例如皮肤或粘膜如阴道、口、颊、鼻、胃肠道或
20 直肠粘膜屏障膜上。如果载体层 120 含有胶粘性水凝胶，则可将装置直接固定于屏障膜。打开电源开关 330 在传导电极 140 和 240 间施加电位差。

本发明的另一个实施例示意性地表示为图 2。电绝缘连接线 350 位于载体层 120 内。这种结构的优点是减小体积、增加美观和使用舒适。

25 LED 122 的发光部分优选位于紧贴皮肤的载体层 120 内。将光源放置在固定于屏障膜的载体层 120 内，其优点是使得由于皮肤表面反射导致的光能损失最小。此外，使用光反射层(例如，金属化聚合物膜)作为背衬层 160 能进一步提高光疗效力，并达到更加均匀的照射。可任选地对背衬层 160 打孔，作为某些使光对使用者可见的点，用作装置运作正常的指示。

30 本发明的另一个实施例示意性地表示为图 3。背衬层 160 (例如，外壳)包含涂布在背衬层 160 的外缘上的胶粘剂层 130，用来在使用时将装置固定在屏

障膜上。粘合层 130 中的粘合剂可以是聚合的、压敏的和/或不导电的。合适的胶粘剂材料包括但不限于：硅氧烷、聚异丁烯及其衍生物、丙烯酸树脂、天然橡胶以及它们的组合。合适的硅氧烷粘合剂包括但不限于，Dow Corning 355 (得自 Dow Corning of Midland, MI); Dow Corning X7-2920; Dow Corning 0

5 X7-2960; GE 6574 (得自 General Electric Company of Waterford, NY); 硅酮压敏胶。合适的丙烯酸粘合剂包括但不限于，醋酸乙烯酯-丙烯酸酯多聚物，包括例如 Gelva-7371 (得自 Monsanto Company of St. Louis, MO); Gelva T 7881; Gelvac 2943; 1-780 医用级粘合剂，得自 Avery Dennison of Painesville, OH; 和丙烯酸压敏胶。

10 本发明的一个实施例是双包装系统，其中，电装置和载体(或部分载体)独立包装。一部分载体层 120 可以是固定无水液体的基质，如干的机织织物或无纺布、海绵或脱水的水凝胶层(例如，冻干水凝胶)，而载体的液体部分，如含有活性剂的溶液、凝胶、或霜剂包装在独立的含液体的室中(图中未示出)，例如单位剂量小袋、透气容器或小瓶中。使用前，打开含液体室，将载体的液
15 体或半固体部分施加在固定液体的基质上，以激活用于皮肤应用的电流发生。活性剂包含在固定液体的基质或液体/半固体组合物中。

本发明的一个实施例示意性地表示为图 4。传导电极 140 和 240 通过直接连接相互电连通，即间隔“a”(两带相反电荷的传导电极之间的距离)等于零。两传导电极形成原电池电偶，原电池电偶接触载体层 120，载体层 120 包封在
20 背衬层 160 中，开口用粘合层 130 固定于剥离衬垫 100。这种构造的一个主要优点是生产简单容易。

本发明的另一个实施例示意性地表示为图 5。电运输装置 800 包括两个电极组件 200 和 600，各自的粘合层 230 和 630，各自的载体层 220 和 620，各自的传导电极 240 和 640，各自的背衬层 270 和 670，各自的电引线 210 和 610，
25 电绝缘连接线 350 和任选的电开关 330。类似于上述典型的离子电渗装置，使用前除去剥离衬垫 100 后，两个电极组件 200 和 600 分别固定在屏障膜上。

在一个实施例中，载体层 120 包含至少两种带相反电荷的活性剂。这种组合物
30 的一个例子是含有约 0.5-2%水杨酸和约 0.01-0.2%阳离子季铵抗微生物剂(例如，苯扎氯铵、苜索氯铵、甲基苜索氯铵和西吡氯铵)、苯酚和/或葡萄糖酸洗必太的组合物。本发明装置 500 可同时
将相反电荷的活性剂传递进入屏障膜中。

图 6 和 7 显示了不同的传导电极 140(双线表示)和 240(单线表示)在载体层

120 中的两个不同构型的实施例，这两个传导电极通过电绝缘线 350(三线表示)连接形成原电池电偶电源。图 6 显示传导电极 140 和 240 以相互交错构型排列。图 7 显示传导电极为同心圆构型。

图 8 和 9 显示不同的传导电极 140 和 240 在载体层 120 中的两个不同构型的实施例，通过如图 8 所示的连接线 350 或通过如图 9 所示在交界处 370 直接的物理接触而相互连接，形成多个原电池电偶电源，这些原电池电偶电源与载体层 120 接触。图 8 和 9 中的传导电极 140 和 240 分别为平行构型和垂直构型。

图 8 中，传导电极 140 和 240 的交替平行排列使得整个载体层 120 和下面的皮肤组织的电流分布更加均匀，因而有助于将活性剂更均匀地传递入皮肤。图 8 所示形成原电池装置的一个示例性制造方法是，将银-涂覆的聚合物织物和锌-涂覆的聚合物织物(或锌线)根据平行电极样式编结成液体吸收织物层，然后，通过在银区域和锌区域上用导电墨(例如，导电银墨或碳墨)印刷，连接锌电极和银电极。将另一层电绝缘墨覆盖在导电墨上，产生电绝缘连接线 350。

图 8 装置的另一个制造方法是通过印刷：在不导电聚合基材层(例如，由背衬层 160 构成的聚合物材料)上用导电的银或银-氯化银墨进行印刷，产生第一传导电极；用导电的锌墨印刷出第二传导电极。然后，用导电的银墨或锌墨(或不同的导电墨如碳墨)印刷穿过两个不同的传导电极，使它们连接。然后，任选地在连接线上印刷上覆盖墨，以在连接线上产生电绝缘聚合物层。如果制造不用电绝缘覆盖层进行绝缘的装置，所得装置是图 9 所示装置的变化形式。

图 9 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 在交界处 370 处通过直接物理接触而相互连接，以形成多个原电池电偶电源，这些原电池电偶电源与载体层 120 接触。传导电极 140 和 240 以垂直构型排列。上述图 8 装置的制造方法也适用于制造这种装置。

图 10 是本发明一个实施例的顶视图，显示具有传导电极 140(粗线表示)和传导电极 240(双线表示)的由锌网构成的装置，两个传导电极通过嵌在载体层 120 中的电绝缘连接线 350(单线表示)连接。传导电极 140 是锌网的未涂布区域。传导电极 240 是通过用银-氯化银墨涂布锌网的指定部分制备的。电绝缘连接线 350 是通过用电绝缘涂料、墨或聚合物溶液涂布锌网的指定部分制备的。

图 11 是本发明一个实施例的顶视图，显示传导电极 140 和 240 嵌在载体层 120 中。传导电极 140 由一片锌网构成。传导电极 240 是通过用银-氯化银墨或银墨，或其它银沉积方法如无电沉积(化学还原沉积)、电镀、等离子喷镀、

或真空淀积，涂布锌网的指定部分制备的。在此结构中除去电绝缘连接线 350 可简化生产过程。金属银、银-氯化银或银-氧化银电极的位置、样式、形状和大小可根据特定产品的需要而改变。

可用机械穿孔然后扩展成网状样式，从薄层锌箔制备锌网(或电池和抗腐蚀 5 领域通常称为“网形锌”)。本发明原电池装置中锌网阳极的主要优点是，使用者可形成并保留所需面膜/贴片形状的能力，使用者可向任何方向拉伸以形成所需大小的面膜/贴片的能力；并且透气。

应注意的是，虽然本文描述了使用锌网作为电极样式的一个实施例，适用于原电池电偶形成和适用于传导电极的其它上述材料也可制成网或多孔形式， 10 以提供相同的功能。

轻轻按压锌网，它还能够贴合膜表面的形状(例如个体面部的形状)并保持该形状。这种能力使其独特地适合于用作面膜或某些皮肤贴片，以更好地匹配面部(例如鼻贴)或身体区域某些解剖特征外形。这种独特的性质也有助于更好的电接触，还可减少对使用粘合剂将装置固定于皮肤的依赖。

如果面膜或贴片可延展成为不同大小以覆盖特定皮肤区域而不损害其电 15 性能的话，这对消费者将非常方便而且合乎需要。锌网阳极(或其它网状传导电极)独特地能够满足这一消费者需要。在另一个实施例中，使用前，网并不扩展使装置较小且较密实，以方便储存和携带。而是在使用时由消费者延展打开至所需大小。

良好的透气性对于较大尺寸的面膜或贴片是重要的，尤其是当设计的装置 20 要由使用者配戴较长的时间(例如大于半小时如过夜)。为了使上述装置可延展和/或可透气，载体层 120 和背衬层 160 也应可延展和可透气，例如可延展的机织织物和无纺织物材料。

在另一个实施例中，对于面膜和贴片装置，图 3-5 中的背衬层 160 可打孔 25 或完全去除，尤其适合于短时间应用，例如约 5-30 分钟。随着载体组合物中的水分蒸发，电导电和电流降低。最终，电流将显著减小，实质上提供一种自终止的装置，作为对使用者的安全措施以防止皮肤受电流的任何无意的过度作用和潜在的最终皮肤损伤。

这种自终止装置的一个实施例是部分用银-氯化银墨涂覆的锌网构成的原 30 电池织物面膜，使用基于加热、超声或其它机制的粘合方法将其置于背衬膜/外壳(例如，穿孔或不穿孔的聚乙烯膜)和无纺织物((例如聚酯和/或人造丝无纺

布)之间。使用前,将含离子和非离子活性剂和其它任选电解质的液体或半液体载体组合物施加在装置的无纺布物面上以活化原电池电源。然后将原电池装置按压在使用者的脸上,无纺面直接接触皮肤。或者,活性剂或其它任选电解质可在生产过程中以无水状态包含在无纺层中。使用时,可将装置施加在水润湿的面部,水将溶解活性剂和电解质从而激活原电池电流。无水活性剂可以是固定在无纺纤维上的干粉,或是产生先溶解在有机溶剂(例如,聚乙二醇、丙二醇、丙三醇和/或醇)中形成不导电或导电性非常低的溶液形式,然后吸收在无纺布物层中。

可用许多制造方法生产锌阳极材料,包括但不限于,金属加工、无电沉积、10 电镀、等离子喷镀、真空淀积、印刷方法如使用锌导电墨的丝网印刷、纺织或无纺技术。类似地,使用上述制造方法可将其它导电金属材料,如银-氯化银、银-氧化银、铜、镁、锌的镁、铜、铝合金、和铝可制造成上述电极形式。

含原电池对的局部组合物

15 在一个实施例中,本发明提供一种局部组合物,该局部组合物含有选自锌、铝、铜及其合金的第一导电金属颗粒(例如,薄片、线/纤维或金属涂覆的纤维);和选自银、铜、金及其合金的第二导电金属颗粒(例如,薄片、线/纤维或金属涂覆的纤维)。第一和第二金属颗粒可选自上述电极材料,形成原电池电偶。接触后,第一导电金属和第二导电金属形成原电池对,产生电流,并电化学地产生离子。在又一个实施例中,第一导电金属和第二导电金属的标准电位差至少20 约为0.1 V,例如至少约为0.5 V。例如,通过与含有锌(例如细锌线、锌片或锌涂覆的聚合物纤维)的第一导电金属和含有银(例如细银线/纤维、银片或银涂覆的聚合物纤维)的第二导电金属接触,组合物产生电流和在局部组合物中的锌离子。

25 组合物还可含有活性剂,例如抗-痤疮剂(例如水杨酸、过氧化苯甲酰、维A酸和/或维生素A)。含第一金属和第二金属的局部组合物优选是半固体剂型(例如,凝胶、水凝胶、油包水乳剂、水包油乳剂、霜剂、洗剂、软膏剂、多相乳剂、脂质体和/或微囊制剂),可含有上述液体助悬材料或液体吸收材料。将一种导电金属配制在与其它导电金属独立的相中,制备局部组合物,例如,将第30 一导电金属(例如锌片)配制在水包油乳剂(例如霜剂)的不连续油相中,而将第二导电金属(例如银片)配制在乳剂的连续水相中。本发明局部组合物还可含有润

湿剂(例如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇和/或尿素)和上述电解质,以维持皮肤的一定润湿程度和导电性。

5 在一个实施例中,在这种局部组合物的储存过程中,第一导电金属和第二导电金属基本上独立地悬浮在半固体组合物中(即相互不接触)。当施加在屏障膜(例如皮肤或粘膜)上且液体载体部分干燥后,第一导电金属的第二导电金属接触,使得形成原电池电偶并产生电流和第一导电金属的金属离子,对膜产生有益作用,例如抗微生物、抗炎、治愈伤口、活性剂的离子渗透递送、组织刺激和/或皮脂降低。

10 在一个实施例中,导电金属的线/纤维、片或导电金属涂覆的聚合物纤维足够细或薄以使其在储存期间悬浮在半固体组合物中。在另一个实施例中,它们是细长形状。导电金属(例如,纯金属线/纤维、薄片和导电金属涂覆的聚合物纤维)细长形状的优点包括:表观密度较小,因而在局部组合物中漂浮/悬浮能力较好;当使用低浓度导电金属时,相互接触的可能性较高;和电流穿透并提供疗效的屏障膜(例如皮肤)组织的范围较宽较深。

15 在一个实施例中,将第一和第二导电金属颗粒配制在两种不同的组合物中并储存在双室分量包装的独立室中。例如,化学稳定性较低的(即氧化性较高)锌或其合金颗粒可配制在无水、基本上不导电的含有机溶剂如聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、液态硅氧烷、和/或醇或其它药学上可接受的有机溶剂的组合物中。化学稳定性较高的(即氧化性较低)银和氯化银颗粒配制在水性组合物中。根据
20 活性剂的化学稳定性和溶解性,可将其配制在任一种组合物中。使用时,这两种组合物从双室包装扩散(例如,双室泵、管、袋、瓶等)流出,在施加在皮肤上以前或施加过程中混合,原位形成原电池电偶以产生电流,从而治疗皮肤疾病。

25 在另一个实施例中,以颗粒形式包含在局部组合物中,产生上述原电池电偶。颗粒可以是任何形状,包括但不限于,球形或非球形颗粒或细长或扁平形状(例如,金属或金属涂覆的球形、空心金属或金属涂覆的球形、短的金属涂覆的短纤维或织物和薄片),规则形状(例如金属晶体)和不规则形状(例如,聚集的球形)。在一个实施例中,颗粒的平均粒径约为1微米-2厘米。粒径是指至少一个方向的最大尺寸。在一个实施例中,对于非细长形状,颗粒的平均粒径约为
30 1微米-2毫米。在另一个实施例中,细长形状的颗粒的平均粒径约为10微米-2厘米,例如约为100微米-50毫米。例如,约100微米-10毫米长的聚合物纤维

在一端上(或仅在纤维的某些部分上)可部分涂覆有银或银-氯化银,另一端(或剩下的部分)涂覆锌。在另一个实施例中,聚合物纤维完全涂覆有第一导电金属(例如,银-氧化银或银-氯化银),一端(或纤维的某些部分)涂覆有第二导电金属(例如锌或镁)。

- 5 实施中,使用诸如导电锌墨印刷、电镀、无电沉积、真空淀积和喷镀金属的方法,可用锌涂覆 Noble Fiber Technologies, Inc. (Clarks Summit, PA)生产的银涂覆的聚合物纤维。或者,可在一端或某些部分用银-氧化银或银-氯化银涂覆金属锌或镁颗粒(例如,珠或细线)。可以相似的方式用第一和第二导电金属涂料部分得涂覆平均粒径约为 1 微米-5 毫米的球形或非球形颗粒。
- 10 在制备原电池电偶中,第一和第二导电金属的涂布方法可以是无电沉积、电镀、真空汽相沉积、电弧喷镀、导电金属墨和在电子和医用装置的制造过程中常用的其它已知金属涂布方法。原电池电偶颗粒优选以上述无水形式储存,例如,作为干粉或用粘合剂固定在织物中,或作为基本上无水的不导电有机溶剂组合物(例如,溶解在聚乙二醇、丙二醇、丙三醇、液态硅氧烷和/或醇)。原
- 15 电池颗粒具有巨大的施加普适性,可用于许多消费和医疗产品中如贴片、绷带、面膜、衣服、布料、短袜、床单(例如,通过固定在载体或织物中)、铺在上面的面膜组合物(例如膏、霜剂和凝胶)、霜剂、洗剂、凝胶、香波、清洁剂、粉末、或包含在个人和医疗产品如牙刷、牙线、创伤敷料、尿布、卫生巾、干的擦拭布、预润湿的擦拭布(含上述无水溶剂)、棉塞、以及直肠和阴道栓剂 zh2。
- 20 原电池颗粒也可包含在经皮药物传递贴片中,促进药物通过离子渗透进入皮肤并降低因电刺激和电产生的有益离子如锌离子而造成的皮肤刺激性。

实施例 1: 载体

一些载体的例子,包括这些载体的成分的重量百分比范围,如表 1 所示。

表 1

成分	载体的重量百分比					
	编号 1	编号 2	编号 3	编号 4	编号 5	编号 6
水杨酸	0.1-10	2	2	0	0	0.1-10
苄基过氧化物	0	0	0	0.5-10	0	0
硫磺	0	0	0	0	3	3
间苯二酚	0	0	0	1	1	1
苯扎氯铵	0-2	0.1	0.1	0-2	0-2	0-2
苄索氯铵或甲苄索 氯铵	0-2	0	0	0-2	0-2	0-2
西吡氯铵	0-2	0.1	0.1	0-2	0-2	0-2
磷脂 CDM	0-40	5	5	0-40	0-40	0-40
过氧化氢	0-30	0	3	0-30	0-30	0-30
缓冲剂(钠、钾或锂 的柠檬酸盐、乳酸 盐或磷酸盐)	0-10	2	2	0-10	0-10	0-10
胶凝剂(如聚丙烯 酸盐、纤维素、天 然或合成树胶、或 聚丙烯酰胺)	0-20	5	5	0-20	0-20	0-20
螯合剂(如 EDTA)	0-2	0.1	0.1	0-2	0-2	0-2
丙二醇	0-30	20	15	0-30	0-30	0-30
聚乙二醇	0-50	0	0	0-50	0-50	0-50
聚丙二醇	0-40	0	0	0-40	0-40	0-40
乙醇	0-50	0	15	0-50	0-50	0-50
异丙醇	0-50	0	0	0-50	0-50	0-50
二甲基异山梨醇酯	0-20	2	0	0-20	0-20	0-20
肉豆蔻酸异丙酯	0-30	1	1	0-30	0-30	0-30
纯水	定量至 100	定量至 100	定量至 100	定量至 100	定量至 100	定量至 100

为了评价电化学产生的有益试剂的可能作用机制，在某种电化学系统中进行了体外微生物试验，研究电解对痤疮丙酸杆菌的抑制作用；并在志愿者中使用市售离子渗透装置进行了体内试验。

实施例 2：电解对痤疮丙酸杆菌的体外抑制作用

在痤疮丙酸杆菌抑制试验中使用 BacT/ALERT 系统(BioMerieux, Inc., Durham, NC)。简单地说，在培养瓶(BacT/ALERT SN, Organon Teknics Corp., Durham, NC)中，使 40 ml 厌氧的基于酪蛋白和大豆的肉汤培养基接种上痤疮

丙酸杆菌。35°C下，通过使用光比色传感系统连续监测CO₂的产生，在14-天的试验中使用完全自动化BacT/ALERT系统监测痤疮丙酸杆菌的生长。用70%异丙醇消毒一对选定的电极(表2，列2和3)，并使它们通过橡胶塞插入氮气手套操作箱的培养基中。一些电极连接至电池(1.5或3V，如表2，列3所示)的极点，持续30分钟。然后，立即从BacT/ALERT瓶除去电极，将瓶置于自动培养和监测系统中两周。其它电极(即表2中的编号3和5)不是连接于外部电池，而是在BacT/ALERT瓶外在电极的端点直接相互连接形成原电池电偶。在14天的试验中，这些原电池电偶的电极(即编号3和5)保持与瓶中的培养基接触。

由试验条件1-7(列1中的编号1-7)，评价锌作为正极(阳极)，而各种材料作为负极(阴极)。列4显示了通过外部电池施加在传导电极上的电压。然而，通过简单连接两种传导电极材料，从原电池对也可产生电压。例如，锌-银/氯化银原电池电偶的电压为0.9849V或大约1V($Zn^{2+} + 2e^{-} = Zn$ ，标准电位：-0.7626V， $AgCl + e^{-} = Ag + Cl^{-}$ ，标准电位：0.2223V)，锌-铜原电池电偶的电压约为1.1-1.3V($Cu^{2+} + 2e^{-} = Cu$ ，标准电位：0.340V， $Cu^{+} + e^{-} = Cu$ ，标准电位：0.520V)参考：电化学手册(Electrochemistry Handbook)，1995，表14.1，McGraw-Hill, Inc. New York, NY)。

在试验条件7中，两个电极(即锌-银/氯化银原电池电偶)取自市售离子渗透装置(IontoPatch, SP, Birch Point Medical, Inc., Oakdale, MN)。IontoPatch是一种离子渗透装置，它由在绷带样装置中的锌和银/氯化银构成的原电池电偶“电池带”供电。在此试验中，将IontoPatch中的“电池带”从绷带样装置中取出，置于BacT/ALERT瓶中。在整个两周实验中，市售锌-银/氯化银原电池电偶电极(编号7)保持在BacT/ALERT瓶中。试验条件15-17是阳性对照(即没有电极)：试验条件15使用浓缩的痤疮丙酸杆菌培养物，用于培养每个BacT/ALERT瓶中剩下的培养基至痤疮丙酸杆菌计数为 10^6 /ml；试验条件16和17使用痤疮丙酸杆菌计数为 10^6 /ml的孵育培养基(还以类似于剩下的电极试验条件的方式刺穿编号16的橡胶塞，以消除任何由于潜在的环境氧进入试验瓶并影响厌氧痤疮丙酸杆菌生长导致的错误痤疮丙酸杆菌抑制作用结果)。

表 2

编号	正极	负极	通过连接到 电池或电池 组而施加的 电压	阳性痤疮 丙酸杆菌 生长的平 均时间	阳性数量/ 试验数量
1	锌	银/氯化银	3V	-	0/3
2	锌	锌	3V	-	0/1
3	锌	铜	无 a	-	0/2
4	锌	铜	1.5V	-	0/1
5	锌	银/氯化银	无 a	-	0/2
6	锌	银/氯化银	1.5V	-	0/2
7	锌	银/氯化银	无 a	-b	2/6
8	铜	银/氯化银	3V	-	0/3
9	铜	铜	3V	-	0/2
10	铂	银/氯化银	3V	1.6	2/2
11	铂	铂	3V	1.1	1/1
12	银	银/氯化银	3V	5.7c	2/3
13	银	银	3V	2.8d	2/2
14	银/氯化银	银/氯化银	3V	3.0	2/2
15	无	无	无	0.8	2/2
16	无	无	无	1.4	2/2
17	无	无	无	1.3	2/2

a. 导电金属电极不连接任何电池，而是相互连接。因此，存在由原电池对控制的两个电极上的电压。

b. 总共试验了 6 个样品；4 个阴性 2 个阳性(0.6d, 0.8d)；阳性结果很可能是由于细菌污染所致，因为测定它们比阳性对照样品(编号 16 和 17)更快，所以省去。

c. 3 个样品中，两个阳性结果(4. 1d, 7.3d)取平均值。

意外地发现，在所有试验电压条件下(编号 1-7；编号 7 中，六个市售原电池电偶中的两个显示阳性痤疮丙酸杆菌生长，很可能是由于细菌污染，见表 2 的备注 c)，在 14-天孵育试验中，锌阳极几乎可完全抑制痤疮丙酸杆菌的生长。发现铜阳极也可显著抑制痤疮丙酸杆菌生长(编号 8-9)。在这种实验条件下，铂阳极很少有痤疮丙酸杆菌抑制作用，银或银/氯化银阳极仅具有弱的痤疮丙酸杆菌抑制作用。实验开始后，由于所有阳性对照条件(编号 15-17)的阳性痤疮丙酸杆菌生长都小于两天，阴性痤疮丙酸杆菌生长可归功于电化学物质或电连
15 通过培养基的抑制作用。因为编号 10-14 中通过的电流不具有如编号 1-9 的强

痤疮抑制作用，所以编号 1-9 中观察到的细菌抑制可能是由于在阳极发生的某种电化学反应，即，当使用锌和铜作为阳极时。还意外地发现，在这些实验条件下，从银或银/氯化银阳极释放的银离子不具有相同的痤疮丙酸杆菌抑制作用(编号 12-14)，因为银离子是众所周知的抗微生物物质。例如，参见 Spacciapoli 等，“硝酸银对牙周病病原体的抗微生物活性”(“Antimicrobial activity of silver nitrate against periodontal pathogens.”), J Periodontal Res 36: 2,108-13, Apr, 2001)。意外的是，在整个两周的实验中，在不存在外部电池(编号 3、5 和 7)的情况下，以锌作为阳极的原电池电偶的一对电极足以抑制痤疮丙酸杆菌的生长。

10

实施例 3：电极-水杨酸的体外相容性试验

进行以下试验，测定电极与水杨酸的相容性。将一对试验电极浸入 5 ml 1.5% 水杨酸溶液(溶剂是 50%乙醇/50%水)中。将一预定电压施加在两个电极上(将电极连接于外加电池或电池组)，持续一段时间，如表 3 所示。观察试验溶液的颜色变化。

15

锌作为阳极的溶液不变色，表明电连通过期间其与水杨酸良好的相容性。使用铂阳极意外地导致变色，表明在此实验条件下与水杨酸不相容。

表 3

电极材料		电压(V)	试验持续时间(min)	观察 溶液颜色变化
阳极(+)	阴极(-)			
铂	铂	3	10	无色→黄色
铂	铂	9	10	无色→褐色
锌	铂	1.5	10	无颜色变化
锌	铂	3	10	无颜色变化
锌	铂	9	30	无颜色变化

20

实施例 4：人体离子电渗体内试验

在志愿者中使用市售离子渗透装置(IontoPatch[®]，型号: SP, Birch Point Medical Inc., North Oakdale, MN)。试验招募油性皮肤，年龄 20-45 岁的健康女性志愿者。每位受试对象前额的皮脂读数至少大于 150 mg/cm²/hr。进行双盲试验和对照试验。简单的说，将电压 1 伏，操作电流 0.06 mA，活性治疗面积 1.25 cm² 的 IontoPatch[®]施加在人体受试对象的治疗部位(例如前额)。正极和负

25

极分别由锌和银/氯化银(Ag/AgCl)材料构成。两个电极中都充满盐水(0.9% NaCl)。在将盐水溶液加入到不同电极的同时,电贴片开始起作用。将贴片留在治疗区域上过夜(例如约 8 小时)。

进行以下评价:(i)使用常规照相术监测电解对皮肤疾病的作用,和(ii)通过分析配戴贴片之前和配戴过夜之后治疗部位的杯洗溶液,确定痤疮丙酸杆菌数量的改变。杯洗微量取样过程如下:将具有两个开口端的圆柱形杯子(直径 2.1cm,高 2.5 cm)固定在治疗区域上。然后用 2 ml 清洁缓冲液(含有 0.1% Triton X-100 的无菌 0.075M 磷酸缓冲液)洗涤圆柱形杯子体内的处理区域。同样的区域用于无菌抛光玻璃。收集洗涤溶液。然后重复该洗涤过程。合并两次收集的样品,用于痤疮丙酸杆菌分析。

通过将厌氧洗涤样品旋转平板接种于放线菌琼脂中 5 天,测定痤疮丙酸杆菌的数量,革兰氏染色并使用 VITEK 系统测定旋转平板上的主要污染物。使用自动化集落计数器,测定每毫升的各样品缓冲液的痤疮丙酸杆菌计数。

仅一次过夜贴片应用后,治疗部位上痤疮丙酸杆菌的定量测定结果表明,相对于基线,锌阳极下痤疮丙酸杆菌降低 45%,Ag/AgCl 阴极下降低 30%。四次连续的过夜贴片应用后,照片清楚地表明锌电极下痤疮后色素沉着过度斑点的颜色和大小都显著降低。该受试对象在受试皮肤部位具有痤疮后色素沉着过度斑点。色素过度沉积斑点的外观从非常深的颜色改善至较浅的颜色。

并且,四次连续的过夜贴片应用后,照片还显示 Ag/AgCl 电极下痤疮脓疱的颜色和大小显著降低。该受试对象在受试皮肤位点具有痤疮脓疱。脓疱的红色从非常红的颜色快速减轻到几乎看不到,而未治疗皮肤区域的脓疱没有很大改变。

实施例 5: 使用盐酸组胺作为标记物的人离子渗透的体内研究

在三位志愿者中用原电池锌-银/氧化银装置将标记物盐酸组胺传递入皮肤,进行体内研究。试验时和试验后记录组胺引起的皮肤红斑和瘙痒。试验招募年龄为 41-49 岁的两位健康男性志愿者和一位女性志愿者。将薄铝箔切割成(厚 0.25mm, Alfa Aesar, Word Hill, MA)矩形片(宽 2.5cm,长 3cm),制备原电池装置。将银墨(Silver Print, M. G. Chemicals, Toronto, Ontario, Canada)印刷在铝箔的一面上,作为在中心沿长轴宽 0.5cm 的条带。空气干燥银墨,产生在铝箔上的银电极条带。将两个宽 0.5cm 长 3cm 的矩形 Scotch®胶带置于银电极

条带的两侧上,在表面上产生电绝缘间隔(电极间隔=0.5cm)。将宽 3cm 长 3.5cm 的无纺布物矩形片(50% 人造丝/50% PET, 75 gsm, PGI Polymer Group Inc., Landisville, NJ)放置在铝箔的锌-银电极面上。使宽 4cm 长 5cm 的矩形胶粘剂背衬膜固定于铝箔的背面以完成锌-银原电池装置。

- 5 通过仅省去加入 Scotch®胶带的步骤,制备了第二种表面上没有电绝缘间隔(电极间隔=0cm)的锌-银原电池装置。通过仅使用铝箔,无纺衬垫和胶粘剂背衬膜以构建装置,制备了第三种(对照)贴片。

10 将 0.8ml 0.1%盐酸组胺(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)水溶液加入到每个装置中,然后固定于每位志愿者的前臂皮肤上 30 分钟,开始组胺离子渗透试验。

试验结束时,红色斑点(组胺引起的红斑)出现在锌-银电贴片装置下,约半小时内斑点消失。仔细检查表明红色斑点在毛囊周围。贴片应用期间在电贴片部位还存在瘙痒现象。与此不同,在对照贴片装置下,不存在皮肤颜色改变或任何瘙痒现象。

15

实施例 6: 用含有锌网的原电池鼻贴进行盐酸组胺的人体离子电渗的体内研究

- 20 作为前述实施例的人体体内研究的继续,用与实施例 5 中的原电池装置(间隔电极=0)相同的尺寸和方法制备了含有锌网(长 1cm, 宽 0.4cm 的菱形开口, Exmet Corporation, Naugatuck, CT)代替铝箔的电贴片装置(此处称为“试验装置 D”)。这样制备的装置类似于图 11 所示的结构,具有三个平行电极:中心的银电极和两侧的锌电极。采用类似于实施例 5 的试验条件,对两位男性志愿者进行了研究。将含有 0.8 ml 0.1%盐酸组胺的试验装置施加在每位志愿者的鼻子上 30 分钟。鼻贴应用的 5 分钟内出现瘙痒,提示组胺快速传递进入鼻子上较大的皮肤毛孔中。对于两位受试对象,与在前臂皮肤上进行的试验相比,试验结束除去鼻贴后,鼻贴下的皮肤部位观察到明显的红斑。

25

虽然结合详细说明描述了本发明,但是应理解上述说明是为了阐明本发明而不是限制本发明的范围,本发明的范围是由所附权利要求书的范围限定的。其它方面、优点和改进都在权利要求书内。

30

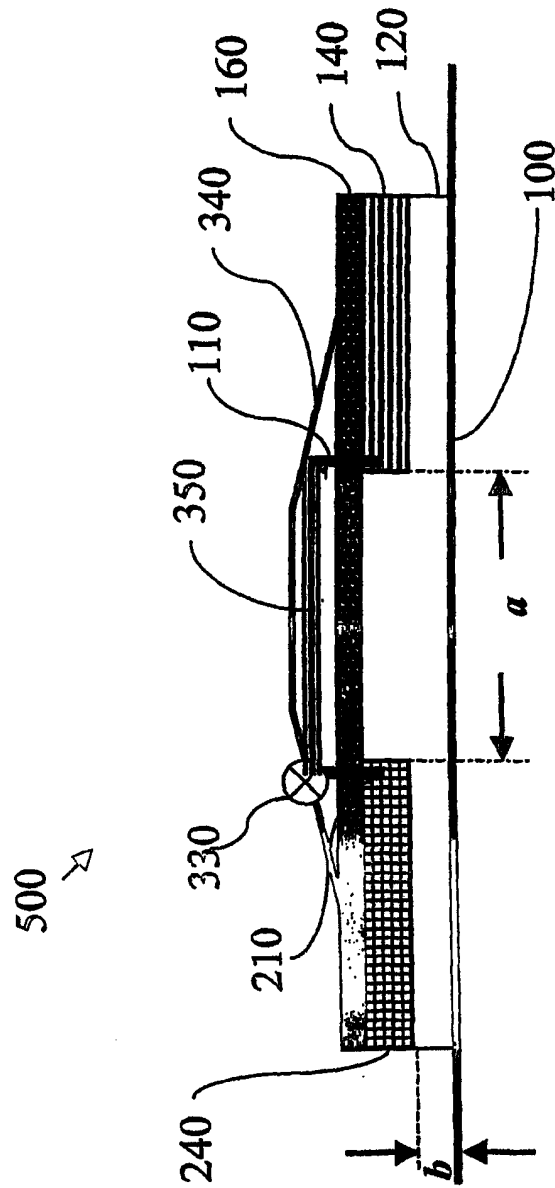


图 1

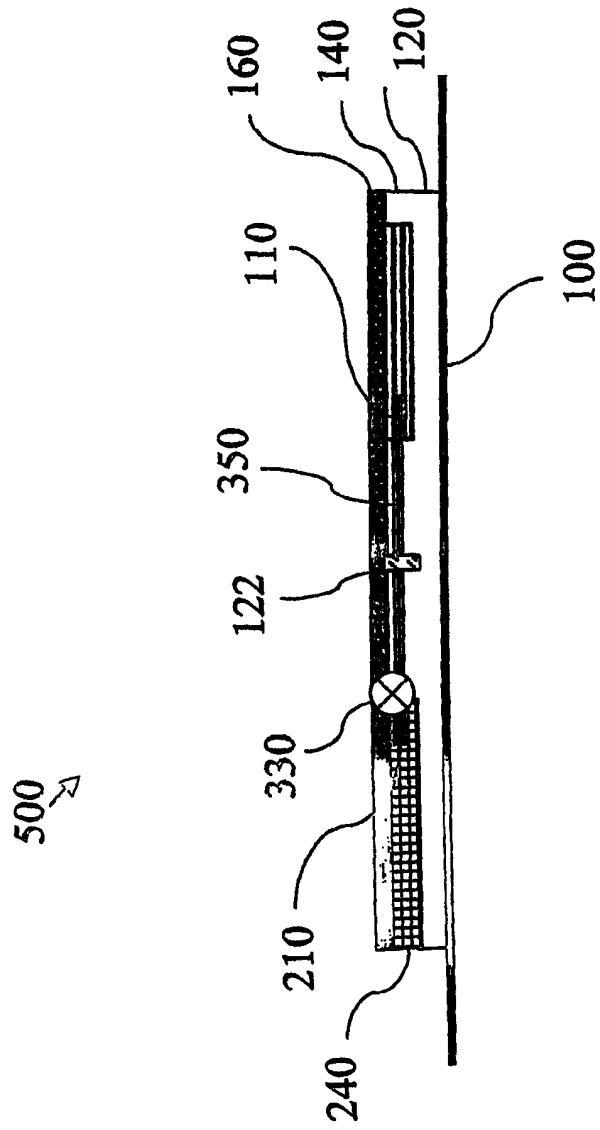


图 2

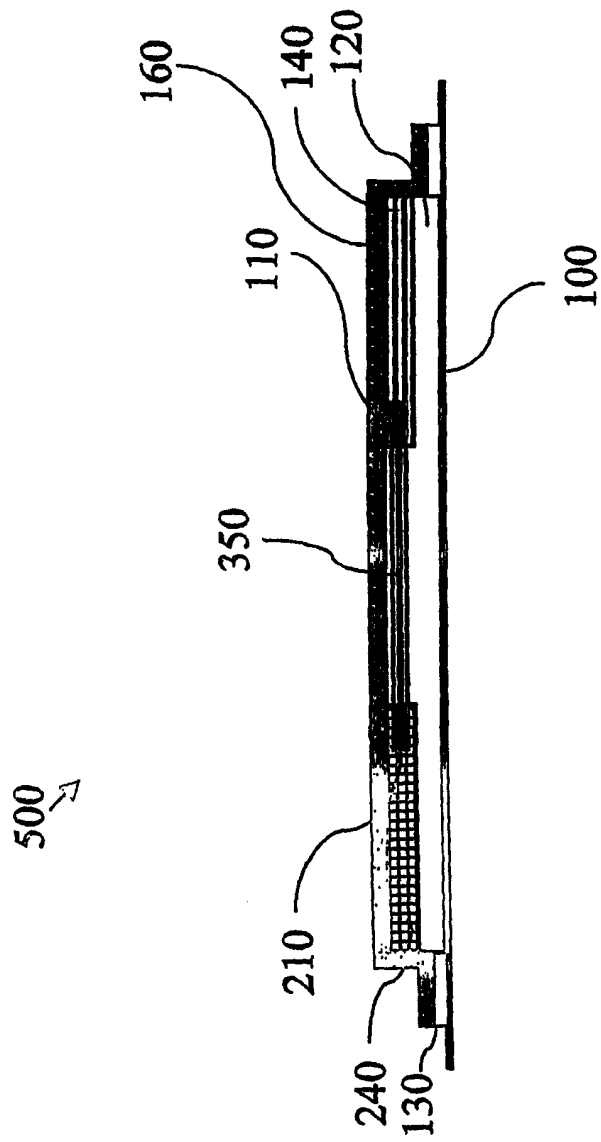


图 3

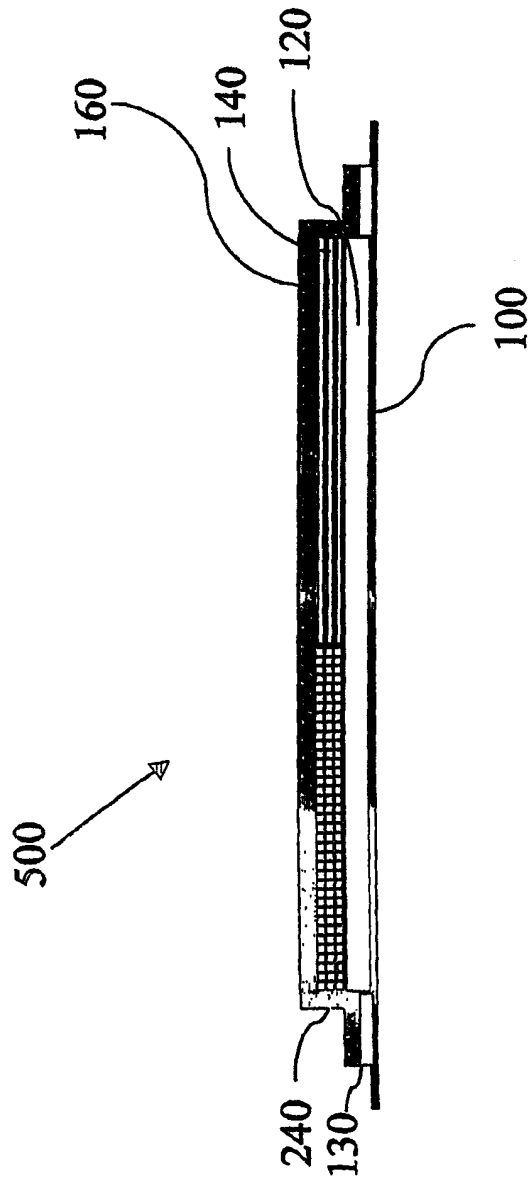


图 4

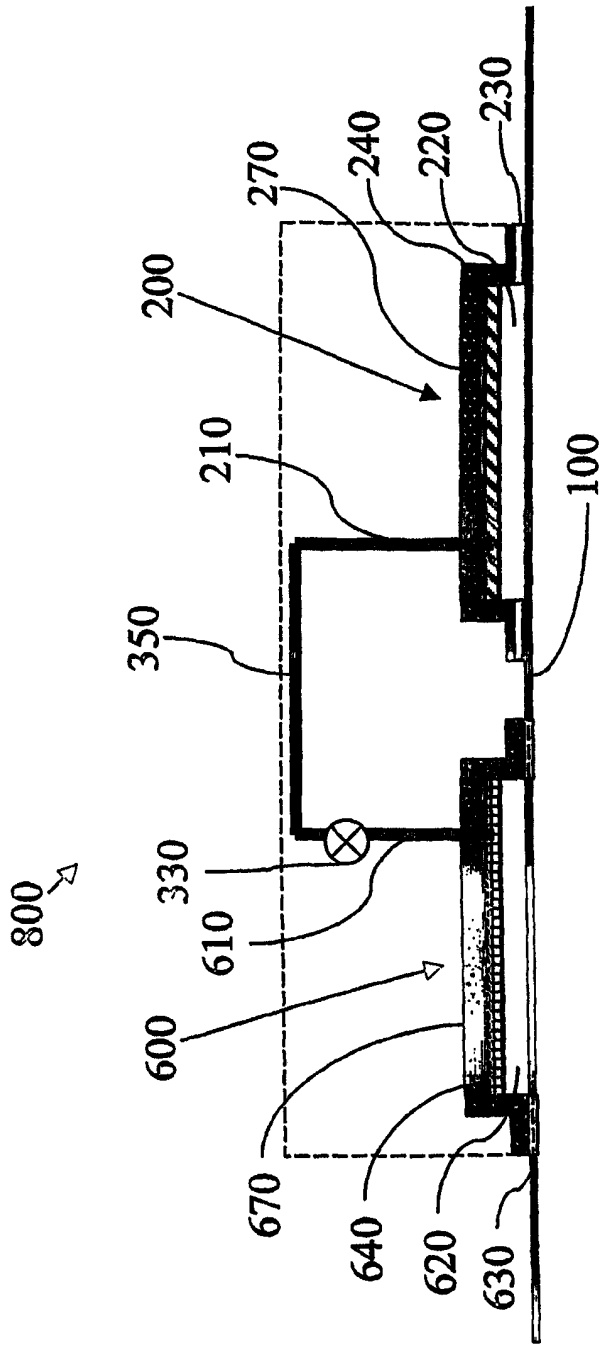
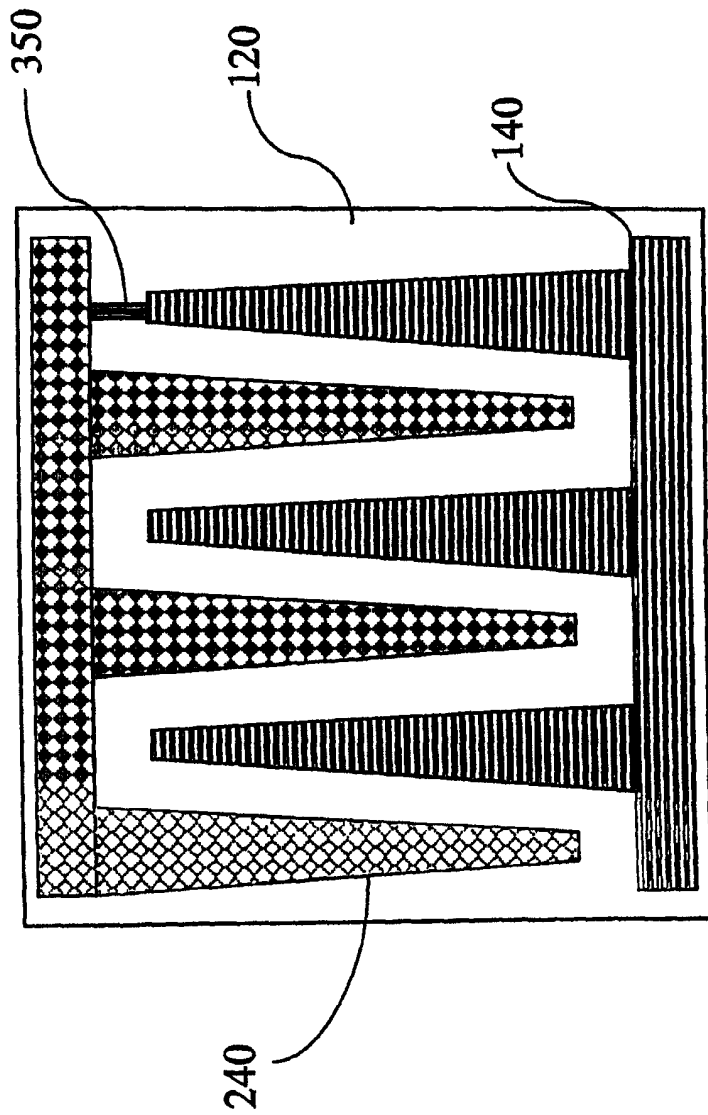


图 5



6

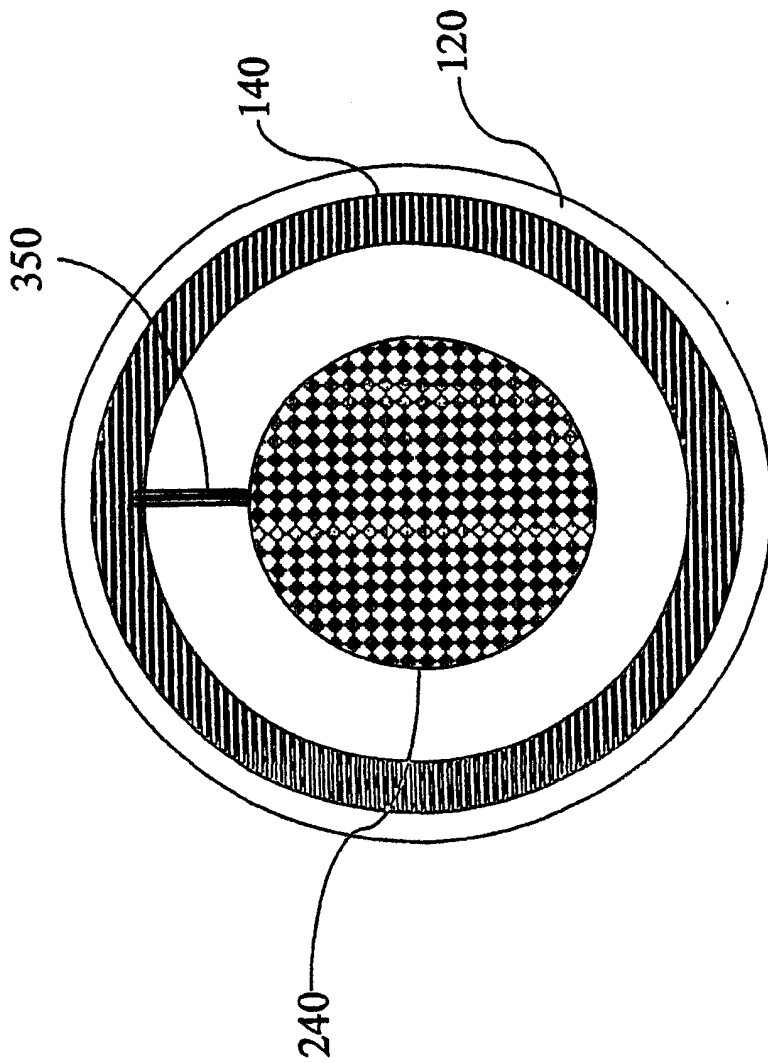
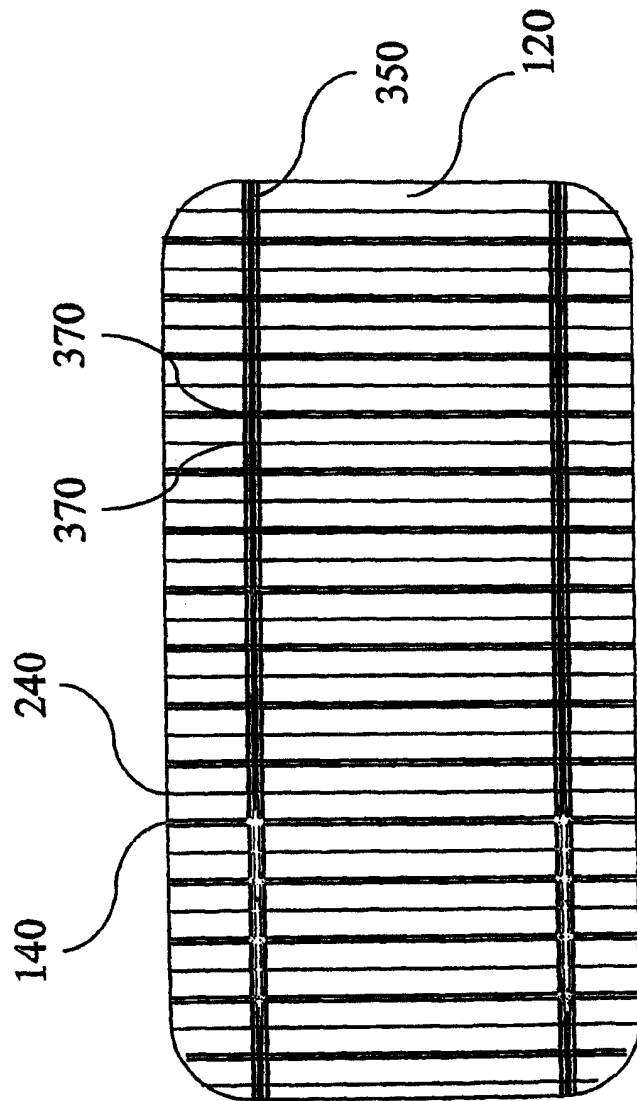
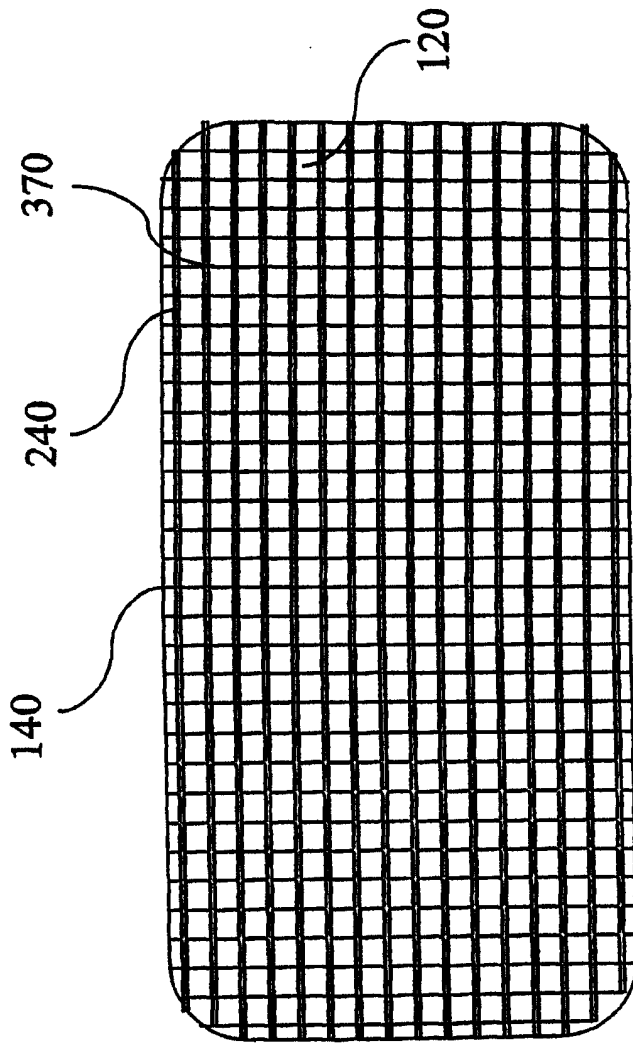


图 7



8



9

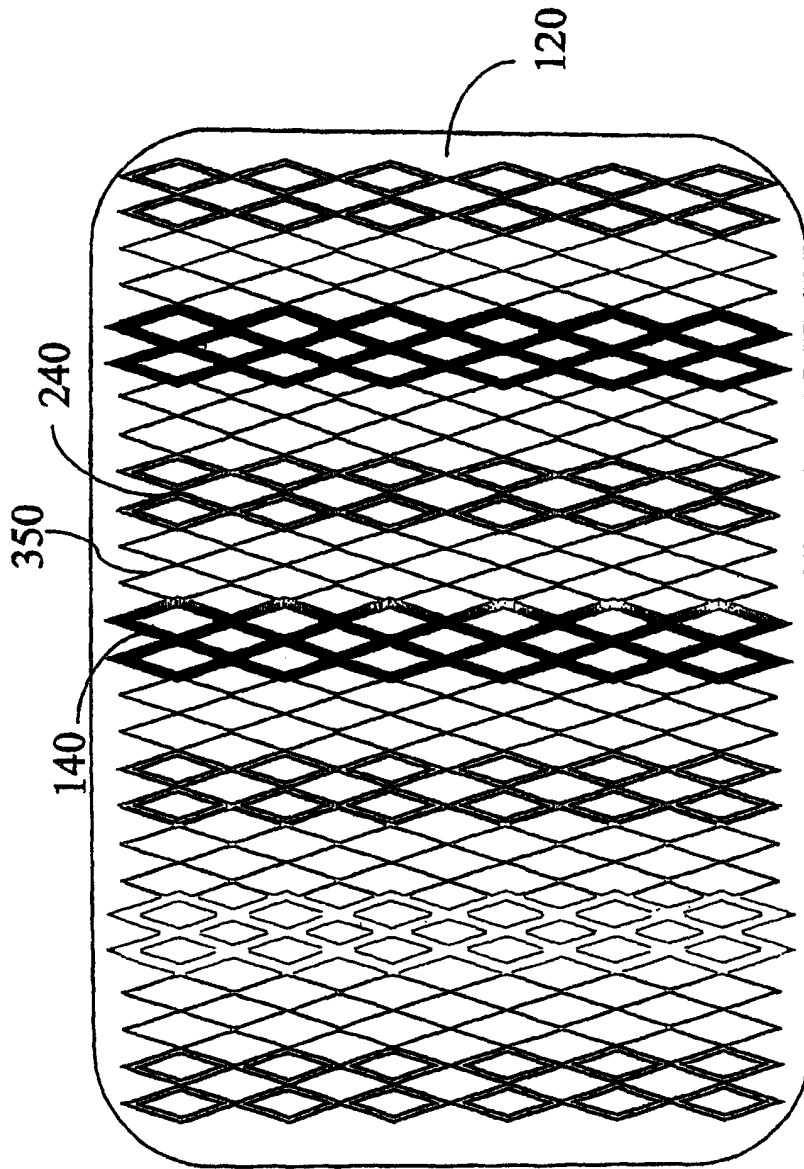


图 10

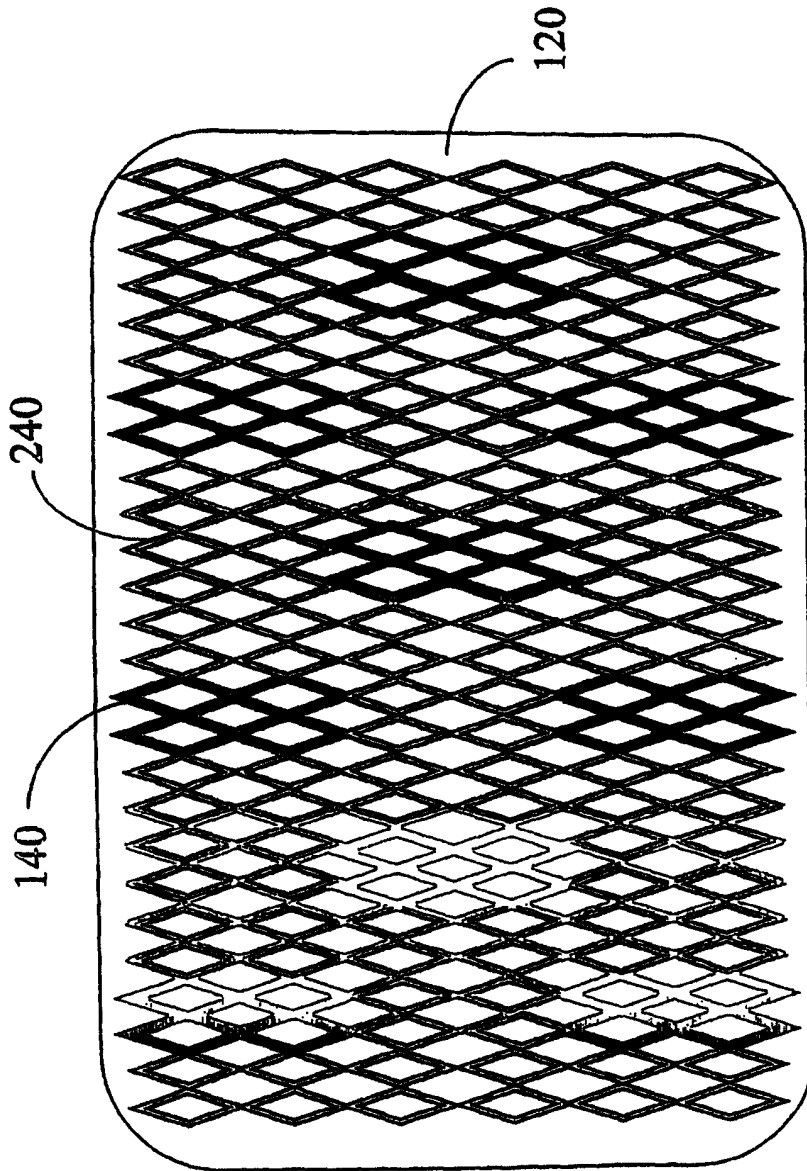


图 11