



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004115498/14, 23.10.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.10.2002

(30) Конвенционный приоритет:
24.10.2001 (пп.1, 6-13, 18, 21-23, 26, 34-41,
44-45, 47-50, 56, 58, 60, 65, 67-69) US 60/330,526
08.08.2002 (пп.1-5, 14-17, 19-20, 22, 24-25,
27-33, 42-43, 46, 47-48, 51-55, 57, 59, 60-
64, 66, 67-69) US 60/401,771

(43) Дата публикации заявки: 10.03.2005

(45) Опубликовано: 27.04.2008 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 98/56458 A1, 17.12.1998. US 6238381
B1, 29.05.2001. WO 00/53256 A1, 14.09.2000.
СКРИПКИН Ю.К. Кожные и венерические
болезни, Москва, «Триада-Х», 2000, с.102-103.
RU 2166315 C2, 10.05.2001.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
24.05.2004

(86) Заявка РСТ:
IL 02/00849 (23.10.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/035167 (01.05.2003)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(72) Автор(ы):

МЭЙВОР Даниэла (IL),
НИТЗАН Зви (IL),
ТАМАРКИН Дов (IL),
АРБЕЛЬ Жора (IL),
ХАРЕЛ Нурит (IL),
ГРОСС Есси (IL)

(73) Патентообладатель(и):

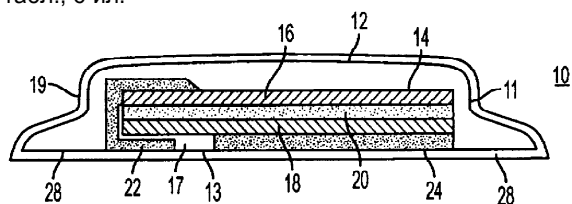
ПАУЭР ПЭЙПЕР ЛТД. (IL)

(54) УСТРОЙСТВО И СПОСОБ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В КОЖУ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицинской техники. Тонкий и гибкий пластырь включает по меньшей мере два электрода, источник питания и разделитель. Разделитель включает проводящий состав, нанесенный на один из электродов. По меньшей мере один переменный параметр источника питания, состава и разделителя предварительно определен и установлен. Пластырь предназначен для терапии заболеваний кожи и/или деривата кожи пациента. Изобретение

обеспечивает универсальность, простоту, а также эффективность доставки. 10 н. и 59 з.п. ф-лы, 2 табл., 6 ил.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004115498/14, 23.10.2002**

(24) Effective date for property rights: **23.10.2002**

(30) Priority:
24.10.2001 (cl.1, 6-13, 18, 21-23, 26, 34-41, 44-45, 47-50, 56, 58, 60, 65, 67-69) US 60/330,526
08.08.2002 (cl.1-5, 14-17, 19-20, 22, 24-25, 27-33, 42-43, 46, 47-48, 51-55, 57, 59, 60-64, 66, 67-69) US 60/401,771

(43) Application published: **10.03.2005**

(45) Date of publication: **27.04.2008 Bull. 12**

(85) Commencement of national phase: **24.05.2004**

(86) PCT application:
IL 02/00849 (23.10.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/035167 (01.05.2003)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. G.B. Egorovoj, reg.№ 513

(72) Inventor(s):
MEhJVOR Daniehla (IL),
NITZAN Zvi (IL),
TAMARKIN Dov (IL),
ARBEL' Zhora (IL),
KhAREL Nurit (IL),
GROSS Essi (IL)

(73) Proprietor(s):
PAUEhR PEhJPER LTD. (IL)

(54) METHOD AND DEVICE FOR CARRYING OUT CONTROLLED DELIVERY OF ACTIVE SUBSTANCES INTO SKIN

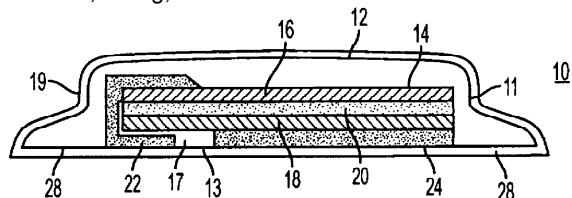
(57) Abstract:

FIELD: medicine; medical engineering.

SUBSTANCE: device has thin flexible plaster having at least two electrodes, power supply source and separator. The separator has conducting composition covering one of electrodes. At least one variable parameter of power supply source, composition and separator is predefined and preset. The plaster is used for treating skin diseases and/or patient skin derivate.

EFFECT: wide range of applications; drug delivery simplicity and effectiveness.

69 cl, 6 dwg, 2 tbl



Фиг. 1

Данная заявка имеет приоритет заявки на патент № 60/330,526, поданной 24 октября 2001г., и приоритет заявки на патент №60/401,771, поданной 8 августа 2002г., каждая из которых включена в данное описание во всей своей полноте в качестве исходной информации.

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к устройству и способу контролируемой доставки активных веществ в кожу пациента.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В последнее время в технической и патентной литературе большое внимание уделяется доставке веществ, как фармацевтических, так и косметических, таких как лекарства и другие полезные агенты, пациентам при помощи пассивных процессов, таких как диффузия и осмос, и при помощи активных процессов, таких как индуцируемый ионтофорез, электрофорез, электроосмос и/или электропорация (метод электрошоковой стимуляции мембранной проницаемости). В дальнейшем термин "ионтофорез" совокупно представляет любой из терминов: ионтофорез, электрофорез, электроосмос и/или электропорация и термин "ионтофоретический" охватывает соответствующие прилагательные. Универсальный никотиновый пластырь, разработанный для оказания помощи при прекращении курения, явился причиной того, что такие виды доставки лекарственных веществ стали широко известными. Конечно, в настоящее время существует чрезвычайно длинный список лекарственных веществ, которые традиционно применяются чрескожно, и настолько же длинный список устройств и способов, известных специалистам данной области техники, для их введения. Короткий, но разнообразный перечень примеров включают следующие: патент США №6294582, описывающий устройство для лечения астмы чрескожным способом; патент США №5899856, описывающий кожный пластырь для определения потребления алкоголя; патент США №6291677, который излагает чрескожное введение ингибиторов антивирусных протеаз; патент США №6266560, описывающий чрескожную терапию эректильной дисфункции; патент США №6238381, описывающий чрескожную доставку противовирусных, противобактериальных веществ и веществ, предупреждающих старение, и патент США №6288104, описывающий чрескожное введение веществ для терапии застойной сердечной недостаточности.

Большинство существующих кожных пластырей, включающих такие, которые действуют пассивно, и такие, которые действуют электрически, содержат активные вещества, предназначенные для доставки. Такие пластыри конкретно разработаны и/или сконструированы с возможностью доставки заранее установленной дозы определенного вещества и такое вещество составляет неотъемлемую часть обсуждаемого пластыря, например, "никотиновый пластырь". Одним из недостатков таких кожных пластырей, которые производятся с заранее определенным типом и количеством вещества в нем, является то, что как только вещество истощается, все устройство становится бесполезным и должно быть выброшено. Это является недостатком, поскольку пластыри, которые используют способы электрической доставки, должны иметь компоненты, например батареи, электроды, схемы и другие устройства, которые могут быть дорогостоящими или опасными с экологической точки зрения, если выбрасываются в больших количествах. К тому же для изменения дозировки должны предусматриваться пластыри с различными дозировками.

В ионтофорезе для перемещения ионов активного вещества в кожу пациента или через кожу используется электрический ток. Устройства, которые доставляют активные вещества, используя ионтофорез, разработаны для многих применений, большинство из которых включает в себя доставку лекарственных компонентов через кожу пациента в циркуляционную систему или другие органы тела пациента. Местное применение одного или нескольких активных ингредиентов в кожу путем использования устройства ионтофореза называется кожной терапией. Устройства ионтофореза применяются в двух основных видах:

Во-первых, существуют гибкие, пригодные для ношения устройства, такие как

трансдермальные пластыри. Большинство таких устройств включает небольшой источник питания (например, гальванический элемент), электроды для доставки активных веществ (т.е. рассеивающие электроды), другие электроды и схему, обеспечивающую слабый ток, протекающий через электроды и в ткани кожи пациента, подлежащей лечению. Схема замыкается при контакте с кожей пациента.

Преимуществом таких устройств является их удобство. Например, с трансдермальным пластырем пациент может перемещаться, в то же время используя пластырь, и может использовать пластырь дома. Недостатком таких устройств, помимо их высокой стоимости и потенциально объемных элементов управления, является ограниченный контроль доставки активных веществ, включая глубину, до которой проникают активные вещества в ткани пациента. Это не так важно, когда производится доставка лекарственных веществ, поскольку целью обычно является доставка активных веществ через кожу и в тело лежащего пациента. Однако точное регулирование глубины является наиболее важным при доставке веществ, используемых при косметических или дерматологических применениях, так как целью является доставка активных веществ в кожу, но не через кожу.

Второй основной формой устройств ионтофореза являются аппараты, которые включают отдельные основные элементы, к которым жесткие электроды присоединяются кабелями. Эти аппараты являются стационарными и включаются в электрическую розетку. При работе электроды, соединенные с такими аппаратами, размещаются на коже, в результате чего происходит доставка активных веществ согласно тем же принципам, которые описаны выше.

Преимуществом таких аппаратов является то, что они обеспечивают возможность некоторого контроля доставки активных веществ при помощи настройки параметров аппарата во время его работы. Например, скорость доставки может быть увеличена при помощи увеличения плотности тока, подаваемого аппаратом. Недостатком таких аппаратов является то, что они сравнительно неудобны. Пациент не может перемещаться во время использования данного аппарата. Более того, ввиду высокой стоимости аппарата они обычно не могут использоваться дома, а могут использоваться только в медицинском учреждении (в качестве устройств доставки лекарственных веществ), или на курортах, или в косметических кабинетах (в качестве устройств доставки косметических веществ).

Другим недостатком таких аппаратов является то, что активный электрод не контактирует с кожей пациента полностью, что может в результате приводить к тому, что в разные точки вдоль области контакта кожа/электрод доставляется различное количество активных веществ (например, наибольшие количества активных веществ подаются в те участки кожи в области контакта, которые находятся в непосредственном контакте с активным электродом в течение наибольшего количества времени). Такое явление усиливается в аппаратах указанного основного вида, которые используются для доставки косметических веществ ионтофорезом. Примером таких аппаратов является Ionzyme DF 1998. Такие аппараты могут иметь активные электроды, присоединенные к валику, который перекачивается назад и вперед по коже пациента, доставляя дерматологические и косметические ингредиенты в точку мгновенного контакта таких валиков с кожей.

Таким образом существует потребность в тонких, пластичных и простых электрически активных кожных пластырях, которые могут легко применяться пациентом, являются универсальными и выполнены с возможностью применения с рядом веществ и/или доз для различных целей, имеют простую конструкцию и дешевы в производстве. Также существует потребность в устройствах, с одной стороны, гибких и пригодных для ношения, но с другой стороны, которые обеспечивают контроль за однородностью и точностью глубины введения без использования дополнительных элементов управления. Такие устройства упростили бы доставку активных веществ (таких как косметические вещества), которые являются наиболее эффективными, если подаются в кожу при минимальной доставке через кожу, не принося в жертву основных удобств, присущих трансдермальному пластырю.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение в основном относится к устройству и способу доставки ионтофорезом активных веществ в кожу, причем в коже удерживается большее количество активных веществ, чем количество активных веществ, которые проникают через кожу. Изобретение включает гибкий, пригодный для ношения пластырь, который может

5 принимать форму кожи и приклеиваться к поверхности кожи пациента. Пластырь дополнительно включает первый и второй электроды, связанные с пригодным для ношения источником питания. Пластырь выполнен с возможностью доставки состава, включающего, по меньшей мере, одно активное вещество.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения предлагается набор

10 для подведения тока и/или приложения напряжения к участку кожи пациента, причем указанный набор содержит (а) кожный пластырь, который включает гальванический элемент, имеющий, по меньшей мере, два электрода, расположенные на одной стороне кожного пластыря для формирования электрического контакта с участком кожи пациента, и, (b) по меньшей мере, одно средство удержания для удерживания проводящей жидкости

15 для нанесения, по меньшей мере, на один из электродов и/или местного наложения на участок кожи пациента, где указанное средство удержания не встроено в пластырь (указанное средство удержания может быть электрическим изолятором [в дальнейшем "разделитель"]); указанный пластырь разработан и сконструирован с возможностью подачи электрического тока для подведения тока и/или приложения напряжения к участку кожи

20 пациента через проводящую жидкость.

Согласно другому аспекту изобретения состав может быть включен в разделитель, встроенный в пластырь.

Разделитель может представлять собой подложку, включающую пористый материал для удерживания состава. Такая подложка помещается между, по меньшей мере, одним из

25 электродов и кожей пациента и при подведении тока к электроду пластырь может доставлять некоторое количество активного вещества в кожу пациента. Одним из примеров такой подложки, удерживающей состав, включающий в себя активное вещество, может являться пропитанная прокладка.

Согласно другому аспекту изобретения глубина кожи, на которую проникает активное

30 вещество, управляется при помощи тщательного предварительного выбора основных параметров пластыря, состава и подложки, таких как (i) напряжение и/или ток, прилагаемые к электродам, (ii) pH, электропроводность, вязкость, адгезивность и концентрация активных веществ состава, и (iii) размер и плотность пор подложки. Путем предварительного выбора таких параметров пластырь настраивается для доставки

35 активных веществ состава на определенную глубину кожи пациента без необходимости подключения элементов управления, которые могут регулировать один или несколько указанных параметров во время действия пластыря. Для составов, в которых активное вещество является косметическим или дерматологическим агентом, параметры могут быть

40 выбраны заранее для увеличения количества косметического или дерматологического агента, доставляемого в кожу, но не через кожу.

Краткое описание чертежей

Различные отличительные признаки изобретения будут более поняты при одновременном обращении к следующему ниже описанию и прилагаемым чертежам, в

45 которых одинаковые ссылочные номера обозначают одни и те же элементы и в которых:

Фиг.1 представляет собой поперечное сечение одного из вариантов осуществления ионтофорезного пластыря настоящего изобретения; и

Фиг.2a-g представляют собой поперечное сечение одного из вариантов осуществления подложки.

Фиг.3a-d иллюстрируют первый вариант осуществления согласно настоящему

50 изобретению;

Фиг.4a-d иллюстрируют второй вариант осуществления согласно настоящему изобретению;

Фиг.5a-c иллюстрируют третий вариант осуществления согласно настоящему

изобретению; и

Фиг.6 представляет собой поперечный разрез другой конфигурации кожного пластыря согласно настоящему изобретению.

Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения

5 На Фиг.1 показан кожный пластырь согласно настоящему изобретению, который в настоящем описании ниже называется пластырь 10. Пластырь 10 включает верхнюю поверхность 12 и нижнюю поверхность 13, контактирующую с кожей, которые вместе образуют тело 11 пластыря. Пластырь 10 предпочтительно изготавливается из гибкого материала, что позволяет его поверхности 12 и/или 13 соответствовать профилю участка
10 кожи пациента, на который накладывается пластырь 10. Ясно, что тело 11 пластыря может иметь при необходимости специфические размеры и форму в зависимости от соответствующего применения.

Предпочтительно, пластырь 10 дополнительно включает приспособление для прикрепления к коже, которое, предпочтительно, представляет собой клейкий слой 28,
15 который служит для прикрепления пластыря 10 к участку кожи пациента. Клейкий слой 28 покрывает, по меньшей мере, часть нижней поверхности 13 пластыря 10. Клейкий слой 28, предпочтительно, включает биосовместимый проницаемый самоклеющийся адгезив, такой как Bio-SPA от Dow Corning. Другие примеры биосовместимого адгезива являются очевидными для специалистов в данной области техники. Клейкий слой 28 может быть
20 пригодным как для разового прикрепления, так и для повторных прикреплений.

Пластырь 10 включает гальванический элемент 14, который, предпочтительно, представляет собой гибкий, тонкий гальванический элемент, более предпочтительно, открытый жидкостный гальванический элемент. Следует понимать, что в пластыре 10 может использоваться любой другой гальванический элемент или источник питания,
25 который служит для обеспечения необходимого электрического тока для соответствующего применения. В данной области техники хорошо известны многочисленные типы миниатюрных источников питания, как одноразовых, так и перезаряжаемых, которые могут быть встроены в тело 11 пластыря.

Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения
30 гальванический элемент 14 представляет собой гибкий тонкий гальванический элемент, который занимает большую часть всего объема тела 11 пластыря. В данном предпочтительном варианте осуществления гальванический элемент 14 включает положительный полюсной слой 16, отрицательный полюсной слой 18 и слой 20 электролита, расположенный между ними. Примеры подходящих тонких и гибких
35 гальванических элементов описываются, например, в патентах США №№ 5652043, 5897522 и 5811204, которые включены в данное описание во всей своей полноте в качестве ссылки. Короче, гальванический элемент, описанный в вышеуказанных патентах США, представляет собой открытый жидкостный гальванический элемент, который может применяться в качестве как одноразового, так и перезаряжаемого источника питания для
40 различных миниатюрных и портативных устройств с электрическим питанием в компактном исполнении. Элемент содержит первый нерастворимый отрицательный полюсной слой, второй нерастворимый положительный полюсной слой и третий слой водного электролита, расположенного между первым и вторым слоями, и включающий (а) вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, для непрерывного поддержания
45 открытого элемента во влажном состоянии; (b) электроактивное растворимое вещество для получения требуемой ионной проводимости и (c) водорастворимый полимер для получения требуемой вязкости для склеивания первого и второго слоев.

Несколько предпочтительных вариантов осуществления описанных гальванических элементов включают (i) электролитический слой, расположенный в пористом веществе,
50 таком как фильтровальная бумага, пластмассовая мембрана, целлюлозная мембрана и ткань, без ограничения только ими; (ii) первый нерастворимый положительный полюсный слой, включающий порошок диоксид марганца, и второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, включающий порошок цинка; (iii) первый нерастворимый отрицательный

полюсный слой и/или второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, дополнительно включающий угольный порошок; (iv) электроактивный растворимый компонент, выбранный из хлорида цинка, бромид цинка, фторида цинка и гидроксида калия; (v) первый нерастворимый положительный полюсный слой, включающий порошок оксида серебра, и второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, включающий порошок цинка, и электроактивное растворимое вещество, представляющее собой гидроксид калия; (vi) первый нерастворимый положительный полюсный слой, включающий порошок кадмия, и второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, включающий порошок оксида никеля, и электроактивное растворимое вещество, представляющее собой гидроксид калия; (vii) первый нерастворимый положительный полюсный слой, включающий порошок железа, и второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, включающий порошок оксида никеля, и электроактивное растворимое вещество, представляющее собой гидроксид калия; (viii) первый нерастворимый положительный полюсный слой и второй нерастворимый отрицательный полюсный слой, включающий порошок оксида свинца, причем элемент заряжается при подаче напряжения на полюса, и электроактивное растворимое вещество в данном случае представляет собой серную кислоту; (ix) вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, и электроактивное растворимое вещество могут быть одним и тем же веществом, таким как хлорид цинка, бромид цинка, фторид цинка и гидроксид калия; (x) вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, выбирается из группы, состоящей из хлорида кальция, бромида кальция, бифосфата калия и ацетата калия; (xi) водорастворимый полимер может представлять собой поливиниловый спирт, полиакриламид, полиакриловую кислоту, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид, агар, агарозу, крахмал, гидроксиэтилцеллюлозу и их сочетания и сополимеры, (xii) водорастворимый полимер и вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, могут быть одним и тем же веществом, таким как декстран, сульфат декстрана и их сочетания и сополимеры. Предпочтительно, гальванический элемент 14 подразумевает один или несколько вариантов осуществления, описанных выше. Предпочтительные конструкции гальванического элемента 14 согласно настоящему изобретению включают такие сочетания, которые не содержат ядовитых соединений.

Гальванический элемент 14 включает полюсные наконечники, служащие в качестве электродов, называемые ниже положительным электродом 22 и отрицательным электродом 24, каждый из которых соответственно находится в электрическом контакте с положительным полюсным слоем 16 и отрицательным полюсным слоем 18. Электроды 22 и 24 электрически связаны с гальваническим элементом 14 посредством хорошо известных средств, например гибких печатных схем, металлической фольги, проволоочных соединений, токопроводящих адгезивов, или посредством непосредственного контакта. Понятно, что принимаются меры, позволяющие избежать контакта между электродами и между каждым из электродов и противоположенным полюсным слоем. На Фиг.1 принятая мера представляет собой введение изолирующего элемента 17, образованного диэлектрическим материалом.

Электроды 22 и 24 являются электропроводящими и могут быть изготовлены из металла, например металлической фольги, или металла, осажденного или нанесенного на подходящую основу. Примеры подходящего металла включают алюминий, платину, нержавеющую сталь, золото и титан. В качестве альтернативы электроды 22 и 24 могут быть сформированы из гидрофобной полимерной матрицы, содержащей проводящий наполнитель, такой как металлический порошок/чешуйки, порошкообразный графит, углеродные волокна или другой известный электропроводящий материал-наполнитель.

Электроды 22 и 24 могут быть приложены к элементу, а весь элемент может быть изготовлен, например, при помощи подходящего способа печати, но не ограничиваясь только ими, такого как шелкография, офсетная печать, струйная печать, ламинирование, испарение материалов или распыление порошка. Следовательно, гальванический элемент 14, подобный описанному выше, представляет собой один из простейших источников

питания.

Очевидно, что каждый из электродов 22 и 24 может иметь любой размер и форму и располагаться относительно друг друга в любом положении, как это может потребоваться для покрытия части кожи при терапии. На самом деле согласно предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения гальванический элемент 14 вместе с электродами 22 и 24 является единственным внутренним элементом пластыря 10. Следовательно, пластырь 10 является одним из самых маленьких тонких рабочих средств и обеспечивает доставку максимальной энергии на единицу площади поверхности.

Пластырь по Фиг.1 предпочтительно поставляется в защитной удаляемой или многоразовой упаковке, или вкладыше, или чехле 19 для обеспечения физической защиты и продления срока хранения до момента использования. Пластырь 10 разработан и выполнен с возможностью использования, по меньшей мере, с одним, а предпочтительно со многими внешними веществами. Такие вещества, более подробно описанные ниже, разработаны с возможностью их содержания в проводящей жидкости, также более подробно описанной ниже. Проводящая жидкость разработана с возможностью ее удержания, по меньшей мере, одним, предпочтительно многими средствами удержания. Сочетание пластыря 10 и средства удержания образует набор, который может удерживаться пациентом для использования при различных применениях.

На Фиг.2a-g показан ряд иллюстративных средств удержания для удерживания проводящей жидкости. Такая проводящая жидкость в общем случае может представлять собой "фармацевтически приемлемые" или "физиологически приемлемые" составы для косметического или терапевтического применения. Как используется в данном описании, термины "фармацевтически приемлемый" или "физиологически приемлемый" означают вещества, которые могут вводиться пациенту, предпочтительно, без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (например, для составов местного применения, таковыми являются сыпь на коже, раздражение и т.д.). Конкретные составы включают водные гели, кремы, пасты, лосьоны, суспензии, эмульсии и растворы или другие жидкие составы, подходящие для местного применения, известные в данной области техники. В одном из вариантов осуществления проводящая жидкость представляет собой токопроводящий и клейкий гидрогель, пригодный для применения в качестве адгезива, контактирующего с кожей, и в особенности пригодный для применения в качестве электрического интерфейса для электродов медицинских устройств. Гидрогели представляют собой катионоактивные акрилаты и предпочтительно могут быть приготовлены, например, из акриловых эфиров четвертичных хлоридов и/или сульфатов или акриловых амидов четвертичных хлоридов. Они могут быть образованы путем полимеризации свободных радикалов в присутствии воды, предпочтительно, при помощи отверждения под воздействием ультрафиолета в присутствии инициатора и многофункционального агента, образующего поперечные сшивки. Предпочтительно гидрогель может включать буферную систему для предотвращения обесцвечивания гидрогелей, и/или гидролиза гидрогелей, и/или для увеличения сроков хранения.

Другие добавки могут быть включены в настоящие гидрогели либо до, либо после отверждения (например, усилители проводимости, лекарственные вещества, увлажнители, пластификаторы и т.п.), в зависимости от планируемого конечного применения. Добавка, которая предпочтительно добавляется в гидрогели, представляет собой проводящее клейкое вещество, которое служит для обеспечения возможности проводящей жидкости - как прикреплять пластырь 10 к коже пациента, так и служить в качестве проводящего интерфейса между электродом и кожей. Адгезивная добавка, предпочтительно, представляет собой полимерный адгезив и может быть активируемой давлением или температурой или она может активироваться при воздействии атмосферы окружающей среды.

В одном из вариантов осуществления гидрогель является в достаточной мере способным к сцеплению, но остается легко отделяемым. Дополнительные детали, свойственные гидрогелям, пригодным для применения в контексте настоящего

изобретения, описаны, например, в патенте США №5800685, который включен в данное описание во всей своей полноте в качестве ссылки. В любом случае водная проводящая жидкость согласно методике настоящего изобретения обычно представляет собой воду, спиртовые/водные растворы, по меньшей мере, одной соли или другие заряженные агенты и, предпочтительно, буферной среды. Очевидно, что также могут быть применимы неводные проводящие жидкости. Проводящие жидкости, используемые совместно с пластырем 10, предпочтительно применяются путем нанесения на один или оба электрода. Очевидно, что проводящая жидкость в качестве альтернативы или дополнения может применяться путем местного нанесения на кожу. Термин "местный" в данном описании используется для обозначения применения вещества на поверхности кожи или ткани слизистой оболочки, которое может быть нанесено непосредственным нанесением (например, намазыванием), при помощи пропитанного пористого материала или предмета или при помощи распыления или аэрозольного орошения. Очевидно, что местное нанесение жидкости на кожу пациента обычно является менее точным и не произведенное тщательно может неумышленно привести к электрическому контакту между электродами непосредственно через проводящую жидкость таким образом, что электрический ток и подвижные ионы не будут проходить через кожу.

Следовательно, средства удержания должны различаться по форме, размерам и способу распределения согласно количеству, применению и расположению, релевантному для терапии. Показанные на Фиг.2b-g средства удержания имеют форму сосуда 31, тубы 32, банки 33, контейнера 34, дозатора 35 и ампулы 36. Очевидно, что настоящее изобретение рассматривает все такие средства удержания так же, как другие, любой формы, размера и конфигурации, которые служат для удержания проводящей жидкости и распределяют ее для применения, по необходимости, либо на электроды, либо на поверхности кожи пациента. Показанное на Фиг.4a средство удержания 30 представляет собой разделитель. Применение термина "разделитель" подразумевает средство удержания, изготовленное из пористого непроводящего вещества, такого как губка, бумага и т.п., которое служит для удержания в нем проводящей жидкости. Разделители имеют преимущества перед другими средствами удержания в том, что они обеспечивают точное позиционирование проводящей жидкости, они не пачкаются и они обеспечивают точную дозировку для применения. Следует отметить, что разделитель может одновременно выполнять роль электрического разделителя, разделяя электроды 22 и 24 устройства.

Жидкость удерживается в разделителе таким образом, что предмет, который находится в контакте с разделителем, также находится в контакте с содержащейся в нем жидкостью. Следовательно, может быть создан электрический контакт с проводящей жидкостью, содержащейся внутри разделителя, путем создания физического контакта между электродом и разделителем. Предпочтительно, разделители разработаны и выполнены с возможностью их размещения между одним или обоими электродами 22 и 24 (Фиг.1) и кожей пациента, тем самым обеспечивая простой, чистый и удобный интерфейс электрод/кожа, через который может протекать ток через проводящую жидкость к области терапии. Как указывалось выше, разделители выполнены таким образом, что их непроводящие структуры не препятствуют электрическому контакту между электродами 22 или 24 и проводящей жидкостью в них. Понятно, что разделитель не должен располагаться таким образом, чтобы он или его содержимое создавали электрический контакт между электродами 22 и 24. При таком размещении будет формироваться электрическая цепь, которая не включает в себя кожу пациента, что будет мешать целям наложения электрического потенциала. Напротив, как указывалось выше, непроводящий разделитель может действовать в качестве электрического разделителя путем электрического разделения электродов.

Разделители могут быть изготовлены в виде вставок, картриджей или таблеток и им подобных, которые разработаны совместимыми с различными формами, размерами и конфигурациями электродов 22 и/или 24. Согласно одному из вариантов осуществления

средство 30 удержания, предпочтительно, представляет собой тонкий контейнер в виде пластины, который может иметь требуемую форму, для совместимости как с областью терапии, так и с применяемым электродом. Такие разделители предпочтительно могут быть защищены при помощи слоя тонкой пленки, удаляемого непосредственно перед применением.

Разделители могут быть упакованы для хранения или использования, так чтобы это было совместимо с предпочтительным вариантом осуществления набора настоящего изобретения. Разделители также могут быть упакованы индивидуально для того, чтобы продлить срок хранения и избежать испарения проводящей жидкости и/или вещества, содержащегося в них.

Применение вышеописанных средств удержания, в частности разделителя 30 (Фиг.2а), служит для того, чтобы сделать пластырь 10 чрезвычайно полезным для пользователя и практически защищенным от неправильного использования при его применении. Большое разнообразие в конструкции и конфигурации показных средств удержания имеет своей целью точное нанесение проводящей жидкости либо на соответствующий электрод, либо местно на кожу пациента. Например, средство удержания в форме баллона 32 обеспечивает простое нанесение мазков проводящей жидкости точно на электроды. Средство удержания в форме ампулы 36 гарантирует правильную дозировку лекарственного вещества. Дозатор 35 позволяет осторожно и аккуратно наносить проводящую жидкость на точно определенный участок кожи пациента. Предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения в качестве носителя проводящей жидкости включает разделитель 30, который может быть точно размещен либо на электроде, либо на коже пациента.

Очевидно, что точное размещение проводящей жидкости либо на соответствующем электроде, либо на коже пациента является критичным для эффективного пропускания электрического тока через кожу пациента. Следовательно, набор, содержащий пластырь 10 и одно или несколько средств удержания с 30 по 36, также предпочтительно содержит любые другие приспособления, инструкцию, маркировки, вспомогательные средства или устройства, которые могут помочь пользователю правильно нанести и расположить проводящую жидкость, как это требуется.

Несколько вариантов осуществления, относящихся к пластырю 10 настоящего изобретения, представлены на Фиг.3, 4 и 5. В вариантах осуществления на Фиг.3а-d на коже 102 размещается полоска 100 и на кожу 102 накладывается проводящий лосьон, гель, крем или им подобное 104 таким образом, что после удаления полоски 100 формируются две неконтактирующие зоны 106, соответствующие пластырю 108, сконструированному и действующему согласно принципам настоящего изобретения, и пластырь 108 накладывается на кожу 102 таким образом, что его электроды 110 находятся в контакте с одной из зон 106, каждый таким образом, чтобы исключить короткое замыкание.

В варианте осуществления по Фиг.4а-d на коже 202 размещается трафаретное устройство 200, имеющее два отверстия 201, и на кожу 202 накладывается проводящий лосьон, гель, крем или тому подобное 204 таким образом, что после удаления трафаретного устройства 200 формируются две неконтактирующие зоны 206, соответствующие пластырю 208, сконструированному и действующему согласно принципам настоящего изобретения, и пластырь 208 накладывается на кожу 202 таким образом, что его электроды 210 находятся в контакте с одной из зон 206, каждый таким образом, чтобы исключить короткое замыкание.

В варианте осуществления по Фиг.5а-с на коже 302 размещается складной пластырь 308 в своей сложенной конфигурации и на кожу 302 накладывается проводящий лосьон, гель, крем или тому подобное 304 с двух сторон от него таким образом, что после распрямления пластыря 308, формируются две неконтактирующие зоны 306, соответствующие пластырю 308, и пластырь 308 контактирует с кожей 302 таким образом, что его электроды 310 находятся в контакте с одной из зон 306, каждый таким образом, чтобы исключить короткое замыкание.

Обратимся к Фиг.6, на которой показан вариант осуществления пластыря 10 настоящего изобретения, в котором электроды 22 не являются единым целым с гальваническим элементом 14, но соединяются посредством проводящего соединителя, далее называемого соединителем 21. Компоненты пластыря 10 согласно данному варианту осуществления настоящего изобретения, которые являются подобными описанным выше, дополнительно не описаны и обозначаются теми же ссылочными номерами, что и описанные выше. Соединитель 21 может быть печатным или может быть любым другим проводящим материалом, известным в данной области техники. Согласно иллюстративному варианту осуществления средство удержания, представляющее собой разделитель, располагается на электроде 24 гальванического элемента 14. Таким образом, в данной конфигурации электрод 24 может называться терапевтическим электродом, а электрод 22 проводящим адгезивным электродом. Согласно данному варианту осуществления при одновременном контакте с кожей пациента электрода 22 и разделителя 30 образуется электрическая цепь, которая включает в себя кожу пациента как часть проводящего контура. В этой конфигурации гальванический элемент 14 вырабатывает электрический ток, который подается через проводящую жидкость, удерживаемую в средстве удержания 30, которое находится в контакте с кожей. Электрический ток проходит через кожу, таким образом перемещая соответственно заряженные ионы или молекулы в проводящей жидкости, находящейся в средстве удержания, для прохождения через кожу.

Одной из задач пластыря 10 (Фиг.1) является доставка чрескожно или внутрикожно лекарственных веществ, косметических веществ или космецевтических веществ. Как применяется в данном описании, термины "чрескожно" и "внутрикожно" и их грамматические вариации соответственно относятся к доставке композиции через/сквозь кожу или в кожу. Следует понимать, что вещество, предназначенное для доставки, должно быть заряженным до или во время его доставки.

Как указывалось, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения доставка вещества чрескожно или внутрикожно предпочтительно происходит в процессе ионтофореза, электроосмоса и/или электрофореза. Ионтофорезом называется перемещение ионов, вызванное посредством наложения электрического потенциала. Электроосмосом называется конвективное перемещение растворителя, которое происходит через заряженные "поры", в ответ на избирательное прохождение противоионов при наложенном электрическом поле. Применяется, например, в качестве средства для увеличения анодной доставки (в особенности) больших, положительно заряженных соединений и для ускорения внутрикожного и чрескожного проникновения незаряженных, но полярных молекул. Электрофорезом называется движение заряженных коллоидных частиц или макромолекул, вызванное наложенным электрическим полем. Электрический ток, вызванный электрическим потенциалом между электродами 22 и 24, служит для высвобождения заряженного вещества из проводящей жидкости и для доставки молекул/ионов заряженного вещества из проводящей жидкости и доставки молекул в примыкающие ткани кожи. Заряженные частицы внутри проводящей жидкости, которая расположена между одним или двумя электродами 22 и 24 и кожей пациента, будут притягиваться или отталкиваться электродом 22 и электродом 24 согласно их зарядам. Например, если вещество заряжено положительно, электрод 22 будет отталкивать вещество, таким образом создавая движение вещества в кожу или через кожу. В такой конфигурации, если ток течет от положительного электрода 22 в направлении к коже, заряженное вещество переносится в кожу через проводящий интерфейс жидкость/кожа.

Необходимо отметить, что обратный ионтофорез также может применяться в процессе чрескожного или внутрикожного извлечения веществ из тела. Такие способы используют те же самые электрические законы, применяемые в обратном порядке. Методики чрескожного или внутрикожного извлечения веществ хорошо известны в данной области техники.

Движение веществ чрескожно или внутрикожно также может происходить в процессе электропорации. Электропорация обычно осуществляется при помощи импульсов высокого

напряжения, прикладываемых к паре электродов, которые накладываются на поверхность ткани. Электрические импульсы заставляют проходящие ионы проникать в слой ткани, обеспечивая новые пути для прохождения вещества, как заряженного, так и незаряженного. Необходимо отметить, что при электропорации не выполняется доставка

5 заряженных веществ, но скорее уменьшается сопротивление для прохода вещества в смежную ткань. Поскольку при этом не обеспечивается необходимая движущая сила, для достижения хорошего проникновения желательно, чтобы электропорация сочеталась с методиками доставки, такими как ионтофорез или электрофорез.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения пластырь разработан

10 таким образом, чтобы упростить доставку активного вещества на требуемую глубину в тело пациента. В частности, пластырь разработан для упрощения доставки активного вещества в кожу при минимальной доставке через кожу.

Если состав, включающий активное вещество, вносится в кожу пациента при помощи ионтофореза, глубина, на которую проникает активное вещество в тело человека, зависит

15 от многих различных параметров. Во-первых, на глубину проникновения влияет плотность тока и напряжения, используемых для ионтофореза. Во-вторых, на глубину проникновения влияют свойства состава, такие как pH, вязкость, проводимость, адгезивность, концентрация буфера и концентрация электролита и, наиболее важно, концентрация активного вещества в композиции. В-третьих, если для удержания состава применяется

20 подложка, имеющая пористую структуру (т.е. если используется разделитель в виде такой подложки), на глубину проникновения влияет размер и плотность пор такой подложки и физические размеры этой подложки. Наконец, на глубину проникновения влияет время, в течение которого происходит процесс ионтофореза. Для каждого из этих параметров может быть определена область рабочих значений и в каждой области рабочих значений может

25 быть установлена предпочтительная, более узкая область значений. Дополнительные факторы, которые могут воздействовать на глубину проникновения активного вещества в кожу (но не через кожу), включают форму тока, импульс и двухфазное приложение. То есть ток может применяться в виде импульсов как многофазный ток или просто в виде волн различной формы для проникновения активного вещества в кожу при минимальной

30 доставке через кожу.

Один из способов настройки указанных параметров для достижения управления глубиной проникновения является настройка одного или нескольких из них во время самого процесса ионтофореза. Например, если соответствующий элемент управления

35 присутствует в устройстве ионтофореза, плотность тока или напряжение могут регулироваться во время работы устройства. Это имеет несколько недостатков.

Во-первых, как указывалось выше, такие элементы управления могут быть дорогостоящими и потенциально громоздкими, что компрометирует задачу гибкого и пригодного для ношения пластыря.

Во-вторых, для пользователя такого устройства было бы затруднительно точно знать,

40 какой уровень плотности тока или напряжения увеличивает доставку активного вещества на заданную глубину. Другими словами, пользователь не знает, доставляется ли активное вещество в кожу или через кожу, и, следовательно, не знает как регулировать плотность тока или напряжение для получения требуемого результата.

Было установлено, что эти недостатки могут быть преодолены для любого конкретного

45 активного вещества при помощи определения сочетания параметров, которые дают в результате максимальную доставку такого активного вещества на заданную глубину, как части процесса разработки самого пластыря и последующей реализации такого сочетания параметров в пластыре, составе и подложке, предназначенных для совместного применения. В этом случае для данного активного вещества может быть разработан

50 специализированный пластырь, такой что активное вещество будет доставляться на заданную глубину без необходимости в отдельных элементах управления.

В одном из способов применения изобретения плотность тока и напряжение, подаваемые гальваническим элементом пластыря, выбираются для обеспечения

требуемой глубины проникновения для заранее выбранного конкретного состава, включающего в себя конкретное активное вещество, а также для заранее выбранной подложки. Состав имеет известные pH, вязкость, адгезивность, проводимость и концентрацию активного вещества, тогда как размер пор, плотность пор и другие

5 свойства подложки также хорошо известны. Композиции, предназначенные для использования с такой подложки, могут представлять различные формы, включающие, но не ограничивающиеся только ими, жидкости, растворы, лосьоны, кремы, пасты, эмульсии, гели, куски мыла, спреи и аэрозоли. Для специалистов в области косметики и фармацевтики очевидно, что добавки в такие смеси могут выбираться, не ограничиваясь
10 только ими, из группы, состоящей из воды, поверхностно-активных веществ, эмульгаторов, диглицеридов, триглицеридов, стабилизирующих агентов, загустителей, альфа-гидроксикарбоновых кислот, антиоксидантов, консервантов, увлажнителей, нефти, минеральных масел, глицерина, этанола, пропанола, изопропанола, бутанола, полимерных желатинирующих средств, вкусовых добавок, красителей и отдушек и других составных
15 компонентов, используемых в области косметики и фармацевтики. Такие композиции могут наноситься на подложку или непосредственно на электрод согласно их физическим свойствам вручную или с использованием различных устройств для нанесения.

В другом способе применения изобретения активное вещество может быть включено в проводящий гидрогель, связанный с одним из электродов. Такой гидрогель имеет
20 способность прилипать к поверхности кожи, проводить электрический ток и может высвобождать в кожу активное вещество. Как указывалось выше, плотность тока и напряжение, подаваемые гальваническим элементом пластыря, выбираются для обеспечения требуемой глубины проникновения для заранее выбранного конкретного состава, включающего в себя конкретное активное вещество, а также для заранее
25 выбранного гидрогеля. Гидрогель имеет известные pH, вязкость, адгезивность и концентрацию активного вещества.

Затем экспериментально определяется оптимальное напряжение и/или плотность тока (т.е. напряжение или плотность тока, при которых достигается требуемое проникновение
30 активного вещества), которые должны использоваться в комбинации с данным составом и данной подложкой (см. ниже). Такие напряжение и плотность тока затем реализуются в специализированном пластыре, предназначенном для использования в сочетании с составом и подложкой/гидрогелем, путем тщательного подбора компонентов гальванического элемента, включаемых в состав пластыря.

В этом случае требуемое напряжение и/или ток, приложенные к каждому электроду,
35 могут быть подогнаны для обеспечения проникновения любого конкретного активного вещества на требуемую глубину, если пластырь применяется в течение стандартного промежутка времени. Хотя некоторая часть активного вещества может проникать за пределы требуемой глубины (т.е. проникать через кожу), выбор подходящего гальванического элемента с требуемым напряжением/током при известных свойствах
40 косметического состава и подложки/гидрогеля в результате приводит к тому, что основная часть активного вещества останется в коже.

В другом способе применения изобретения все параметры, которые могут влиять на глубину, на которую доставляется активное вещество, подбираются в процессе разработки (вместо простого подбора напряжения и плотности тока для определения сочетания этих
45 двух параметров, которые лучше работают с заранее выбранным составом и подложкой/гелем) таким образом, что пластырь, состав, включающий в себя активное вещество, и подложка/гидрогель реализуют такое сочетание параметров, при котором максимизируется доставка активного вещества на требуемую глубину, если пластырь используется в течение стандартного промежутка времени.

50 Может быть разработано устройство для исследования проникновения в кожу *in vitro*, предназначенное для доставки активного вещества в основном в кожу и определяющее, больше ли активного вещества подано в кожу, чем через кожу. Такое исследование позволяет определить, какое сочетание параметров приведет в результате к

максимальному количеству активного вещества, доставляемого в кожу, при минимальной доставке через кожу.

Один тип теста проникновения в кожу может быть выполнен *in vitro* при помощи использования мембраны, вырезанной из свиной кожи, с размещенными на ней двумя электродами, причем один из них связан с составом, включающим в себя активное вещество, доставляемое при помощи ионтофореза, как описано, например, в P.Glikfeld, C.Cullander, R.S.Hinz и R.H.Guy, A new system for *in vitro* studies of iontophoresis, Pharm.Res.5:443-446 (1988) (ниже "тест *in vitro* в двойной камере"). Описание экспериментальной разработки теста проникновения в кожу *in vitro* представлено в Примере №1. Любой из следующих параметров, которые не должны рассматриваться как ограничивающие, может изменяться и тестироваться с этой моделью: напряжение, ток или плотность тока, концентрация активного вещества, pH, вязкость, концентрация буфера, концентрация электролита, концентрация полимерного вещества, которые используются для изменения определенных реологических свойств, проводимости, вязкости и адгезивности. Влияние размера пор и плотности подложки также можно оценить в модифицированном тесте проникновения в кожу *in vitro*. Доставка активного вещества в кожу и через кожу определяется как функция времени прохождения тока.

Для того чтобы получить улучшенный выбор указанных выше параметров, может быть применена система тестирования проникновения в кожу *in vitro* (ниже "тест в запечатанной пластырем камере"). Установка для проведения теста в запечатанной пластырем камере включает приемный отсек, заполненный принимающим носителем, способным растворять активное вещество, покрытый пластинкой, иссеченной из кожи человека или свиной кожи и запечатанной сверху рабочим полюсом пластыря (либо анодом, либо катодом), имеющим определенные параметры конфигурации, находящейся в тесном контакте с составом, содержащим активное вещество. Полюс пластыря соединяется с источником питания, имеющим внешнее управление и контроль, который также соединяется с приемной камерой электрическим проводом. Затем подается электрический ток в течение установленного времени, которое является приемлемым временем терапии для данного косметического или медицинского расстройства. После завершения указанного периода времени кожа экстрагируется и экстракт анализируется с использованием подходящих аналитических средств, таких как ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или газовая хроматография, для определения концентрации активного вещества. Если в составе используются активные ингредиенты с радиоактивной меткой, анализ может быть выполнен с использованием радиологических проб. Также анализируется концентрация активного агента в приемном отсеке и вычисляется соотношение между количеством, удержанным в коже, и количеством, определенным в приемном отсеке. Оптимальная система терапии согласно настоящему изобретению является такой, при которой соотношение между количеством, удержанным в коже, и количеством, определенным в приемном отсеке, является максимальным.

Таким образом, система тестирования проникновения в кожу *in vitro* обеспечивает возможность выбора как параметров состава (например, концентрация активного вещества, pH, вязкость, концентрация буфера, концентрация электролита, концентрация полимерного вещества, которое используется для изменения определенных реологических свойств, проводимости, вязкости и адгезивности), так и параметров пластыря (например, величина и направление электрического тока, напряжение, размер пор и плотность) одновременно.

Основываясь на результатах исследования для данного состава (или группы составов с различной концентрацией активных веществ), можно определить соответствующие параметры таких составов и подложки. Таким образом, путем предварительного выбора управляемых параметров, используя тесты, предназначенные для определения оптимального сочетания параметров, в настоящем изобретении обеспечивается проникновение в кожу на управляемую глубину без необходимости в элементах управления.

В еще одном варианте осуществления разработан дополнительный способ увеличения доставки активного вещества в кожу в количестве, превышающем доставляемое через кожу. Известно, что основным препятствием при прохождении электрического тока через кожу являются слои отмерших кератинов рогового слоя (РС). Такие слои, которые

являются относительно сухими, имеют низкую электрическую проводимость и, следовательно, блокируют электродвижущую силу ионтофоретического устройства. Как иллюстрируется во всех справочных руководствах, вследствие высокого полного сопротивления рогового слоя электрический ток проходит через более глубокие слои кожи, т.е. более глубокий эпидермис и дерму, таким образом перенося активные агенты в глубокие слои и затем в системную циркуляцию. Таким образом понятно, что улучшение проводимости рогового слоя может дать в результате больший электрический ток, проходящий через роговой слой, и, следовательно, более высокую доставку активного агента в кожу, а не через кожу. Возможно индуцирование проводимости при помощи воздействия на кожу раствором электролита. Однако это приведет к повышению концентрации катионов и анионов, которые, в свою очередь, будут конкурировать с активным агентом, и в конечном счете будут подавлять его биодоступность в отношении кожи. Было обнаружено, что основные агенты гидратирования в коже способны индуцировать роговой слой проводимость без добавления высоких концентраций электролита. Такие агенты включают мочевины, глицерин, пропиленгликоль, фосфолипиды, альфа-гидроксикарбоновые кислоты (например, молочную кислоту, гликолевую кислоту) и бета-гидроксикарбоновые кислоты (например, салициловую кислоту), и их смеси, и их сочетание. Также могут применяться и другие агенты гидратирования РС, известные в области косметологии. Агенты гидратирования РС (единичные или их комбинация) могут быть включены в состав в концентрации от 2 до 25 мас.% от конечного состава. В исследованиях продемонстрировано, например, что добавление 4% мочевины и 5% пропиленгликоля в значительной степени индуцировало прохождение электрического тока через кожу при установленном напряжении в сравнении с контрольным составом при использовании такого же напряжения. Является важным, что также было продемонстрировано, что более высокий результирующий электрический ток не сопровождался более высоким уровнем раздражения кожи, что является достоверным свидетельством в пользу того, что избыточный электрический ток проходил через верхние слои кожи, а не через более глубокие слои эпидермиса или дермы.

Варианты осуществления настоящего изобретения особенно полезны для доставки косметических или дерматологических активных веществ, которые предназначены для терапии кожи и, следовательно, должны доставляться в кожу, но не через нее. Пример №2 демонстрирует, что при помощи предварительного выбора параметров пластыря, состава и других компонентов согласно настоящему изобретению большая часть активного вещества может доставляться в кожу, а не через кожу и что в кожу может доставляться больше активных веществ, чем в случае пассивной диффузии.

Свойство гибкости пластыря настоящего изобретения способствует решению задачи управления глубиной (проникновения). Более конкретно, свойство гибкости пластыря гарантирует, что все области рабочего электрода будут оставаться в контакте с кожей в течение всего периода времени, в течение которого используется пластырь. Это является отличием от гибких электродов ионтофоретических устройств, в которых весь рабочий электрод никогда не может находиться в контакте с кожей в любой момент времени (например, если рабочий электрод находится на валике) и в которых различные области на рабочем электроде неизбежно находятся в контакте с кожей в течение различных периодов времени. Это может привести к тому, что активное вещество будет доставляться в кожу на различную глубину при различных положениях вдоль интерфейса кожа/электрод в зависимости от того, как долго каждое место на коже находилось в контакте с рабочим электродом.

Поскольку при применении пластыря настоящего изобретения каждая область рабочего электрода контактирует с кожей в течение одного и того же времени, глубина, до

которой активное вещество доставляется в кожу при различных положениях на интерфейсе кожа/пластырь, является более равномерной. Конечно, если глубина, на которую доставляется активное вещество в кожу, является более равномерной, то обеспечивается лучшее управление глубиной проникновения по всему интерфейсу.

5 Пластырь настоящего изобретения может применяться для доставки любого активного вещества на требуемую глубину, но его применение является наиболее подходящим при доставке активных веществ, которые более эффективны, если доставляются в кожу, при минимальной доставке через кожу. Доставка активных веществ в кожу является особенно важной при терапии заболеваний кожи либо косметической, либо дерматологической природы. Такая терапия, также в данном описании называемая "кожная терапия", позволяет эффективно воздействовать на такие заболевания кожи без чрезмерного систематического воздействия активными веществами.

Пластырь настоящего изобретения может применяться для доставки практически любого активного вещества. Такие активные вещества включают терапевтические вещества всех основных областей терапии, включающих, но не ограничивающихся ими, 15 противомикробные средства, такие как антибиотики и противовирусные агенты, анальгетики, включая фентанил, суфентанил, бупренорфин, и сочетания анальгетиков, анестетики, средства снижения аппетита, противовоспалительные средства, противоастматические средства, такие как тербуталин, противосудорожные средства, антидепрессанты, антидиабетические средства, противодиабетические средства, 20 антигистамины, противовоспалительные средства, средства против мигрени, препараты против укачивания, такие как скополамин и ондансетрон, противорвотные средства, противоопухолевые средства, лекарства против болезни Паркинсона, кардиологические препараты, такие как добутамин, противозудные средства, антипсихотические средства, жаропонижающие средства, противосудорожные средства, включая гастроинтестинальные формы и мочевины, антихолинэргические средства, симпатомиметические средства, производные ксантина, сердечно-сосудистые препараты, включая блокаторы кальциевого канала, такие как нифедипин, бета-блокаторы, бета-агонисты, такие как сальбутамол и ритодрин, противоаритмические средства, противогипертонические средства, такие как 30 атенолол, ингибиторы АСЕ, диуретики, сосудорасширяющие средства, включающие основные, коронарные, периферийные и церебральные сосуды, стимуляторы центральной нервной системы, препараты от кашля и простуды, противоотечные средства, диагностические средства, гормоны, такие как паратиреоидный гормон, гормон роста и инсулин, снотворные, иммунодепрессанты, мышечные релаксанты, парасимпатолитические вещества, антиоксиданты; никотин, простагландины, психостимуляторы, седативные средства и транквилизаторы. Пластырь настоящего изобретения особо применим для доставки косметических и космецевтических веществ, поскольку они более эффективны, если подаются в кожу, но не через кожу. Такие вещества включают, например, антиоксиданты, активизирующие кожу, такие как 40 каротиноиды, аскорбиновая кислота (витамин С) и витамин Е, также как другие витаминные препараты и другие антиоксиданты; агенты против морщин, такие как ретиноиды, включая ретинол (витамин А-спирт), альфа-гидроксикислоты, бета-гидроксикислота, лучше известная как салициловая кислота, сочетание гидроксикислот и полигидроксикислоты и гидролизованные и растворимые коллагены и другие вещества; 45 увлажнители, такие как гиалуроновая кислота и другие вещества; агенты против целлюлита.

Понятно, что изобретение может применяться для доставки доз вышеперечисленных и других веществ в широких пределах в течение требуемого промежутка времени.

Активные вещества для терапии заболеваний кожи дерматологической природы могут 50 быть выбраны из группы, состоящей из антибиотиков, противобактериальных средств, противогрибковых средств, противовирусных средств, обезболивающих средств, анальгетиков, противоаллергических средств, кортикостероидов, ретиноида, антигистамина, серы, иммунодепрессанта и антипролиферативных препаратов и их смесей

в любых соотношениях. Концентрация указанных активных веществ принимается как достаточная для оказания терапевтического эффекта на заболевание, если прикладывается к пораженной области.

Примеры заболеваний кожи косметического характера даны в нижеследующем списке:

5 стареющая кожа, сухая кожа, солнечный ожог кожи, морщины, возрастные пятна, различные пятна гиперпигментации, меланоз кожи, отек глаз, угри, покраснение кожи, телеангиэктазия, целлюлит и ожирение. Это также является полезным при наложении декоративной косметики путем применения действующих агентов, таких как дубильные вещества и состав грима, и закреплении чернил для татуировки внутри слоев кожи.

10 Примеры заболеваний кожи дерматологического характера так же, как активные вещества, которые могут применяться для их лечения, приведены далее в Таблице 1.

Таблица 1	
Краткий список дерматологических заболеваний, для терапии которых пригодна ионтофоретическая система настоящего изобретения, и примеры лекарственных средств для таких заболеваний	
	Дерматологические заболевания Примеры активных веществ
15	Дерматит Контактный дерматит Атопический дерматит Себорейная экзема Монетовидный дерматит Хронический дерматит рук и ног Генерализованный эксфолиативный дерматит Стаз-дерматит Стероидные и нестероидные противовоспалительные Агенты
20	
25	Бактериальные инфекции кожи Целлюлит Острый лимфангит Лимфаденит Рожистое воспаление Кожный абсцесс Некротизирующая подкожная инфекция Антибиотики и противовоспалительные Агенты
30	Стафилококковый синдром ошпаренной кожи Фолликулит Фурункул Гнойный гидраденит Карбункул Паронихиальная инфекция Эритразма
35	Грибковые кожные инфекции. Инфекции, вызванные дерматофитами - грибами, которые поражают только мертвые ткани кожи или ее дериваты (роговой слой, ногти, волосы). Инфекции кожи (обычно влажные, закрытые, опрелые области), дериватов кожи, или слизистых оболочек, вызываемые дрожжами рода <i>Candida</i>. Противогрибковые агенты
	Вирусные инфекции кожи Бородавки Герпес Противовирусные агенты
	Заболевания волосных фолликулов и сальных желез Кератолитические агенты
40	Уплотнения Угри Розовые угри Периоральный дерматит Гипертрихоз Аллопеция Воспаление кожи после бритья Роговая киста Антибиотики, противовоспалительные агенты, сера
45	Чешуйчатые папулезные заболевания Псориаз Розовый лишай Красный плоский лишай Красный отрубевидный волосной лишай Стероидные и нестероидные противовоспалительные агенты Антипролиферативные агенты
50	Заболевания, сопровождающиеся нарушением пигментации Гипопигментация Гиперпигментация Ингибиторы и стимуляторы синтеза меланина
	Рубцы Ретиноиды (например, ретиноевая кислота) Альфа- и бета-гидроксикислоты
	Бородавки Кератолитические агенты

5	Доброкачественные опухоли Родимые пятна Диспластический невус Папилломы Липомы Ангиомы Пиогенная гранулема Себорейный кератоз Фиброма кожи Кератоакантома Келоид	Кератолитические агенты Антибиотики Противовоспалительные агенты
10	Злокачественные опухоли Актинический кератоз (предраковое состояние) Базально-клеточная карцинома Сквамозно-клеточная карцинома Злокачественная меланома Рак соска молочной железы Педжета Саркома Капоши	Различные противораковые агенты Агенты фотодинамической терапии и предшественники (например, порфирины и ALA (5-аминолевулиновая кислота)) Нестероидные противовоспалительные лекарства (NSAID)

Терапия согласно настоящему изобретению может быть успешна на всех участках тела.

Будучи тонкими и изменяемыми по форме и виду устройства настоящего изобретения могут быть разработаны с возможностью соответствия любой области тела и могут иметь любой требуемый размер, соответствующий области с заболеванием.

Хотя принципы настоящего изобретения были обсуждены в отношении иллюстративных вариантов осуществления, изложенных в настоящем описании, очевидно, что они не ограничивают принципы настоящего изобретения.

Пример 1

"Тест in vitro в двойной камере"

Пример №1 разработан для определения в предклинических исследованиях оптимальных ионтофоретических параметров доставки активного вещества, содержащегося в косметическом носителе, в кожу, тем самым минимизируя системное воздействие.

В общем случае активное вещество является составной частью буферного проводящего раствора, геля, крема или любого другого необязательного косметически приемлемого носителя. Конкурирующие ионы поддерживаются на минимальном уровне. Ионтофорез осуществляли в вертикальных диффузионных ячейках [1], в которых мембрана из кожи отделяет физически и электрически изолированные анодные и катодные камеры от рецепторной фазы, или в модифицированных, расположенных бок о бок камерах последней разработки. Отсеки анода и рецептора содержали буферный физиологический раствор, имеющий pH 7, в то время как катодный отсек заполнили гелем, содержащим активный агент.

Мембрана из кожи была изготовлена из свиного уха (в случае альтернативы может применяться кожа человека (трупная) или голая кожа мыши). Кожу иссекали с дерматомой до глубины от 500 мкм. Участок кожи, экспонируемый в каждом отсеке электрода, составлял 0,64 см².

Токопроводящие электроды изготовили из Ag/AgCl или графита, приготовленного обычным способом. Постоянный ток проходил между электродами и управлялся источником питания, изготовленным по заказу (Professional Design Development Services, Berkley, CA).

В каждом исследовании препарат тестировали с применением электрического тока ("Ионтофоретическая Система") и без электрического тока ("Контроль"). Период экспозиции составлял 20-30 минут. В каждом эксперименте выполняли по шесть повторов. Предварительно перед каждым экспериментом проверяли жизнеспособность и целостность функции кожного барьера при помощи измерения потери воды через эпидермис (TEWL).

В конце периода экспозиции весь отсек рецептора осушали и раствор сохраняли для последующего анализа активного вещества (веществ) ("Активный агент"). Кожу извлекали и поверхности аккуратно очищали и высушивали. Затем роговой слой ("PC") под отсеком катода удаляли при помощи 15 повторных отдирааний клейкой ленты (ОЛ). Активный агент экстрагировали из соответствующих лент и оценивали результат общего накопления смеси

в РС. Затем оставшуюся кожу с удаленным РС из-под катода обрабатывали соответствующим образом с тем, чтобы извлечь активный агент, который во время ионтофореза пересек барьер РС и достиг подлежащего слоя эпидермиса/верхней дермы. Активный агент определяли количественно с использованием обычных аналитических процедур (например, ВЭЖХ, УФ-метод, ГХ (газовая хроматография), метод радиоизотопной метки и т.п.), в качестве подходящих.

Пример 2

Результаты теста *in vitro* проникновения в кожу для водного раствора аскорбил фосфата магния (АФМ) с использованием "Теста *in vitro* в двойной камере "

Параметры:

Активное вещество: аскорбил фосфата магния (АФМ) (производное витамина С)

Концентрация 3%

Носитель: дистиллированная вода

Применяемое количество: 25 мг

pH: 7,0-7,4

Электрический ток: 0,150 мА/см²

Время экспозиции: 30 минут

Кожа: свиная, ухо

Определение: ВЭЖХ

Таблица 2 Ионтофоретическая система А							
Ячейка	Количество активного агента, мкг					Суммарная таблица	
	ОЛ #1,2	ОЛ #3-15	ОЛ общий	Жизнеспособная кожа	Рецептор	Общий ОЛ #3-15+ Жизнеспособная кожа (мкг)	Общий ОЛ #3-15+ Жизнеспособная кожа (мкг/см ²)
№	(мкг)	(мкг)	(мкг)	(мкг)	(мкг)	-	-
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
Среднее значение	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

ОЛ = отдираания липкой ленты

В. Пассивный контроль

В параллельном эксперименте пассивного контроля среднее общее количество, обнаруженное в ленточных отслойках #1-15, имело один и тот же порядок величины, что и обнаруженное в приведенном выше исследовании (анализы TS#1,2 и TS#3-15 отдельно не выполнялись). Однако среднее количество, обнаруженное в жизнеспособной коже, которая является органом-мишенью биологической активности, составило только 1 мкг, что значительно ниже, чем для ионтофоретической системы. Среднее количество, обнаруженное в рецепторе, составило 2 мкг.

Заключение

(1) Для ионтофоретической системы среднее количество активного агента в жизнеспособной коже находится на биологически соответствующем уровне в противоположность соответствующему количеству в системе пассивного контроля (23 мкг против 1 мкг соответственно).

(2) Для ионтофоретической системы количество в коже (TS#3-15 + жизнеспособная кожа) выше, чем количество, перемещенное через кожу с использованием выбранных электрических параметров и носителя (65 мкг против 43 мкг соответственно).

(3) Для ионтофоретической системы общее среднее количество, обнаруженное в коже (TS#1-15 + жизнеспособная кожа), выше, чем количество, перемещенное через кожу с использованием выбранных электрических параметров и носителя (139 мкг против 43 мкг

соответственно).

Другим назначением пластыря 10 является ускорение заживления ран, рассасывание рубцов, предотвращение появления рубцов, восстановление тканей и/или регенерация тканей путем непосредственного пропускания тока через кожу. Электрический ток давно известен и применяется при терапии для оказания воздействия на возбудимые клетки (нервы, мышцы и рецепторы нервных окончаний) тела пациента при помощи электрической стимуляции в виде электрических импульсов, подаваемых извне, для генерации электрических ответов, также называемых потенциалами действия. Такие потенциалы действия представляют собой внутренние присущие клеткам электрические импульсы с определенной амплитудой и длительностью, соответствующими типу клетки. Для одной нервной клетки, например, является характерным импульс длительностью 1 мс и с амплитудой примерно от 80 до 100 мВ. Клетка возвращается к своему клеточному мембранному потенциалу, который во время покоя в зависимости от типа клетки составляет от 60 и 120 мВ. Такое напряжение вызывается разницей концентрации ионов во внешнем и внутреннем пространствах, разделенных клеточной мембраной. С внешней стороны клетки находится больше положительных ионов. По определению, с внешней стороны клетки потенциал принимается за 0 В, поэтому клетка приобретает отрицательный потенциал.

У здорового пациента потенциалы действия генерируются непосредственно телом и используются для переноса информации и для запуска клеточных процессов. При электротерапии терапевтические эффекты индуцируются при помощи специфической генерации потенциалов действия (определенное количество и в определенных местах).

Устройства электротерапии используют набор различных электрических токов или форм импульсов. Желая выбрать электротерапию, наиболее подходящую для специфических показаний, физиотерапевт должен иметь возможность обратиться к максимально ясно определенным критериям. Указанные критерии выводятся из ответа на вопрос об эффективности и переносимости различных видов тока.

Спектр эффектов включает в себя, например, область облегчения боли, стимуляции поперечно-полосатых и гладких мышц, воздействия на перфузию механизмов уменьшения припухлостей, областей ограничения воспалительных процессов и ускорения регенерации (ран, ускоренного заживления костей и т.д.). Целью применения всегда должно быть достижение требуемого эффекта в пораженной области при помощи верного выбора вида тока, либо дистального, либо проксимального, к электроду или вглубь тела.

В основном электротерапевтические устройства основаны на двух способах токовой стимуляции: способе, зависящем от полярности "полярном принципе стимуляции", и способе, не зависящем от полярности "неполярном принципе стимуляции".

В "полярном принципе стимуляции" применяются низкочастотные переменные токи (НЧ-ток) в пределах от 0 до 200 Гц. Гиперполяризация (увеличение напряжения на мембране) происходит под положительным электродом, анодом, увеличивая промежуток между потенциалом в клетке и пороговым значением стимула. Напротив, напряжение мембраны падает под отрицательным электродом, катодом. Поскольку пороговое значение стимула увеличивается, клетка автоматически запускает потенциал действия.

Устройства токовой стимуляции используют различные формы импульсов низкочастотного спектра примерно от 0 до 200 Гц (НЧ-ток). В качестве некоторых примеров можно привести, например, так называемые линейные токи (разность фазных токов), прямоугольные токи, диадинамические токи, высоковольтные токи, ультрастимулирующие токи, токи Фарадея. Некоторые переменные токи имеют постоянную составляющую, которая дополнительно усиливает эффекты полярности. Существует два частотно-зависимых способа терапевтического применения потенциалов действия.

Первый принцип функциональной имитации. Устанавливается количество потенциалов действия, генерируемых легковозбудимой клеткой (например, нервной или мышечной) для выполнения своих задач. Затем при терапии в релевантной клетке генерируется такое же количество импульсов путем стимуляции, таким образом возвращая клетку к выполнению

своих задач. Например, частота стимуляции до 6 Гц применяется, чтобы генерировать до 6 отдельных сокращений в секунду.

Второе - принцип утомления. Напротив, если вынуждать клетку (нервную или мышечную) генерировать потенциал действия путем стимуляции на высокой частоте и
5 ощущимо более часто, чем требуется клетке для выполнения своих задач, она утомляется после короткого промежутка времени. Происходит противоположный эффект. Утомление клетки можно объяснить процессами, расходующими энергию, при формировании потенциалов действия. Например, склерозированная мышца может расслабляться
10 согласно этому принципу при стимуляции при "более высокой" частоте, например 100 или 200 Гц.

Для генерации любых потенциалов действия интенсивность должна быть выбрана достаточно высокой для превышения порога стимула. Уровень устанавливаемой
интенсивности зависит от следующих факторов: положения (глубины) клетки, подлежащей
стимулированию, в ткани (расстояние от электродов), размера электродов и
15 сопротивления ткани в области проникновения электрического потенциала, на что, в свою очередь, влияют параметры формы тока.

На практике форма тока и размер электродов являются заданными. Поэтому для стимуляции группы клеток на определенном расстоянии от электрода (например, глубоко в
ткани) интенсивность тока и/или напряжения продолжают увеличивать до достижения
20 потенциала действия.

При увеличении интенсивности последовательно стимулируются клетки, локализованные глубже и глубже, или клетки более дистальные от электродов. При использовании неполярного принципа стимуляции применяются только так называемые
переменные токи средней частоты (СЧ-токи) без какого-либо компонента постоянного
25 тока. Под СЧ-токами подразумеваются синусоидальные переменные токи с частотой >5 Гц и до 100000 Гц. Единичный цикл (переменный импульс) с достаточной интенсивностью обладает эффектом полярности, способным запустить потенциал действия в нервной или мышечной клетке.

Часто имеет место "эффект суммирования". При увеличении частоты также необходимы
30 даже более высокие интенсивности для запуска потенциала действия клеток. Wyss однозначно установил, что генерация потенциалов действия СЧ-импульсами происходит совершенно независимо от эффектов полярности. Это означает, что при условии, что интенсивность и количество колебаний являются достаточно большими, потенциалы действия будут генерироваться независимо от мгновенной полярности СЧ-тока (Wyss,
35 Oscar A.M.: Prinzipien der elektrischen Reizung [Principle of Electrical Stimulation] Neujahrs-Blatt, опубликованный Natural Research Society in Zürich, 1976, Kommissionsverlag Leeman AG, Zürich, 1976, 28-34).

СЧ-импульсы применяются при низких частотах повторения от 0 до примерно 200 Гц и СЧ несущей частоте от > 5 до 100,000 Гц. В действительности это может быть
40 синусоидальный, прямоугольный, треугольный или другой амплитудно-модулированный СЧ-ток (АМ-СЧ-ток). Приведенные ниже принципы согласуются с описанными в связи с "полярным принципом стимуляции."

Принцип функциональной имитации: синхронно с СЧ-импульсами (амплитудная модуляция), в возбудимых клетках появляются потенциалы действия. Тем самым клетки
45 индуцируются для выполнения их естественных функций, что является следствием данной частоты.

Принцип утомления: для утомления возбудимых клеток используются СЧ-импульсы с более высокой амплитудой. При возрастании интенсивности тока последовательно стимулируются клетки, расположенные все глубже и глубже (более дистально от
50 электродов). С увеличением частоты требуется большая интенсивность для генерации потенциалов действия.

Основываясь на переменном токе средней частоты, даются следующие дополнительные терапевтические опции: при стимуляции СЧ-током достаточной интенсивности (с

постоянной амплитудой) сначала генерируется потенциал действия. Если СЧ-ток протекает в течение длительного времени, нисходящий фронт потенциала действия остается на уровне деполяризации (постоянная деполяризация), равном примерно одной второй равновесного потенциала. При отключении СЧ-тока потенциал мембраны падает с

5 некоторой задержкой до уровня равновесного потенциала.

Следующие ниже разделы описывают терапевтическое применение постоянной деполяризации.

Облегчение боли и воздействие на перфузию: высокие интенсивности, которые в зависимости от свойств области, подвергаемой воздействию, ограничены пределом

10 переносимости, вызывают блокирование проводящих нервных путей вследствие постоянной деполяризации. Такая истинная блокировка нервов (установлена BOWMAN, Bruce R., 1981, диссертация E.K. University of Ljubljana, Rancho Los Amigos Hospital, Downey, Calif, U.S.A.) используется, например, для блокировки боли при фантомных болях в ампутированных конечностях или для блокады звездчатого ганглия при

15 расстройствах кровообращения.

Мышечные сокращения: Тренировка мышц при недостаточной произвольной иннервации и растяжении мышц. При сохраненной иннервации мышц поперечно-полосатые мышцы (скелетные мышцы) стимулируются непосредственно посредством

20 постоянной деполяризации. Это приводит к мышечным сокращениям, что используется, например, при недостаточной произвольной иннервации мышц или для расслабления антагонистов спастических мышц. В процессе терапии воздействие следует прерывать короткими интервалами. Также интенсивность может быть увеличена и уменьшена в пределах от 100 до 50% от выбранного уровня.

Генерация больших усилий при мышечном сокращении: Могут быть индуцированы

25 очень сильные мышечные сокращения без явления утомления. При тонической судороге, которая может быть индуцирована стимулирующим током около 50 Гц или выше, наоборот, происходит быстрое уменьшения силы мышечного сокращения вследствие утомления миокинетических элементов.

Клеточное деление: Заживление ран и ускоренное заживление костей. Постоянная

30 деполяризация индуцирует деление здоровых клеток. Таким образом можно вызвать заживление ран и ускоренное заживление костей при переломах. Более того, СЧ-токи индуцируют под действием переменного электрического поля возвратно-поступательное перемещение (эффект перемешивания) заряженных молекул в тканях, через которые проходит ток, сопровождаемое вращательным движением заряженных частей молекул.

35 Тем самым достигается повышение вероятности "правильного" положения при встрече энзима и субстрата, которые в метаболических реакциях взаимодействуют химически (метаболическое облегчение). Указанный эффект перемешивания приводит к выравниванию различий в концентрациях, при этом процессы диффузии, которые при наличии градиента концентрации протекают в определенном направлении, ускоряются

40 благодаря внесению дополнительной кинетической энергии (СЧ-ионтофорез, подавление воспаления, облегчение боли). Эффект перемешивания особенно действенен при высоких интенсивностях.

Распределение воспалительных и болевых медиаторов: Подавление воспаления и облегчение боли. При болезненных воспалительных процессах в пораженных тканях

45 обычно обнаруживают высокие концентрации воспалительных и болевых медиаторов. Указанная высокая концентрация уменьшается (распределяется) под действием эффекта перемешивания. Вызывание токами высокой интенсивности "перемешивающей интенсивности", так же как и частоты, является очень важным для терапевтического эффекта (Hans-Jurgens, May, Electricische Differential-Therapie [Дифференциальная

50 электротерапия], Karlsruhe, 1990).

Воздействие на метаболизм (диффузия, митохондрии, циклический АМФ): Облегчение и инициация метаболических процессов. Как описывалось выше, облегчаются биохимические метаболические процессы. Также было установлено, что при

проникновении СЧ-токов (частота >5 и до 100000 Гц) в клеточные культуры значительно возрастают количество митохондрий ("энергетических фабрик" клетки) и их размер. Концентрация важного клеточного медиатора, циклического АМФ, также может быть подвержена влиянию переменного тока, зависящего от СЧ-тока и/или напряжения (Dertinger, 1989, Kemforschungszenrum Karlsruhe, Nagy Nemectron GmbH Karlsruhe).

Помимо этого, СЧ-токами могут быть индуцированы болезненные и сильные мускульные сокращения. Так называемая "пороговая диссоциация", происходящая при 8 кГц, то есть пороговая сила тока мускульного сокращения падает ниже порога чувствительности для этого тока (Edel, H.: Fibel der Elektrodiagnostik and Elektrotherapie [Primer of Electrodiagnostics and Electrotherapy, Muller & Steinicke München 1983, p. 193). Сильные мускульные сокращения могут быть индуцированы безболезненно. С терапевтической точки зрения, пороговая диссоциация представляет особый интерес при использовании обратимого процесса мускульного сокращения, вызванного постоянной деполяризацией СЧ-током.

Вследствие высоких интенсивностей СЧ-токов в тканях, в которые проникают токи, генерируется тепло. Но необходимым условием является отсутствие дискомфорта у пациента при превышении порогов (чувствительности, мускульного, переносимости, болевого).

Аналогично улучшению метаболических процессов также с СЧ-токами может выполняться ионтофорез, т.е. введение лекарственных средств при помощи тока через кожу внутрь тела. По физическим причинам ионтофорез с СЧ-током требует большего времени терапии по сравнению с гальваническим током.

Как описывалось выше и обнаружено в изданной литературе (см. "Elektrische Differential-Therapie" [Electrical Differential Therapy] by A. Hansjuorgens and H. U. May, 1990; Nemectron GmbH, Karlsruhe), в электротерапевтических устройствах предшествующего уровня техники применяются в зависимости от диагноза низкочастотные токи или амплитудно-модулированные токи средней частоты с частотой от 0 до 200 Гц или токи средней частоты с частотой от >5 до 100000 Гц с постоянной амплитудой (интенсивностью).

Поскольку каждое из приведенных выше применений предусмотрено для кожного пластыря настоящего изобретения, пластырь 10 предпочтительно включает электрическую схему для управления уровнем или продолжительностью тока, генерируемого гальваническим элементом 14. Такая схема может иметь форму переключателя включено-выключено для доставки лекарства "по требованию" (например, пациент управляет доставкой анальгетика для облегчения боли), форму таймера, постоянного или переменного электрического сопротивления, контроллера, автоматически включающего и выключающего устройство с некоторой требуемой периодичностью, совпадающей с естественными или циркадными паттернами тела, или другого более сложного электронного управляющего устройства, известного в данной области техники. Например, может быть желательной подача электрического тока заранее определенного постоянного уровня, поскольку постоянный ток гарантирует постоянную скорость доставки вещества. Уровень тока может управляться при помощи различных известных средств, например резистора или простой схемы, использующей резистор и полевой транзистор. Схема также может включать интегральную схему, выполненную с возможностью управления дозированием доставляемого активного агента, или даже реагировать на сигналы датчиков, регулируя дозировку для поддержания заранее определенного режима дозировки. Относительно простая схема может управлять током в виде функции времени и, если требуется, генерировать сложные формы тока, такие как импульсы или синусоидальные волны, как более подробно описывалось выше. Дополнительно схема может использовать систему биологической обратной связи, которая отслеживает биосигналы, обеспечивая оценку терапии и регулируя соответственно доставку активного агента. Типичным примером является отслеживание уровня сахара крови для управления введением инсулина пациенту-диабетику. Простым, но важным применением управляющей

схемы является недопущение возрастания выделения тепла, приводящего к поражению тканей. Понятно, что доставка ионов сопровождается выделением тепла вследствие движения ионов, и чем выше доставка, тем выше будет выделение тепла в месте доставки. В этом случае ток, применяемый для терапии, может управляться пациентом таким образом, что будет установлен баланс между максимизацией доставки вещества и минимизацией дискомфорта вследствие повышения температуры.

Пример 4. Ниже приведен пример, который дополнительно иллюстрирует настоящее изобретение неограничивающим образом.

Терапия розовых угрей в начальной стадии - розовые угри в начальной стадии характеризуются покраснением участков лица и телеангиэктазией и являются распространенным заболеванием, поражающим многих людей, в основном представителей пожилого населения. К несчастью, терапия розовых угрей в начальной стадии является ограниченной. В пилотное исследование были включены пять пациентов с розовыми угрями в начальной стадии, которые удовлетворяли следующим критериям: Пациент имел покраснение, от малого до среднего, на обеих сторонах лица; возраст пациента составлял от 20 до 65 лет.

Задача исследования заключалась в наблюдении терапевтического эффекта в отношении феномена покраснения во время и после терапии и наблюдении побочных эффектов. Каждый субъект исследования получал терапию на обеих сторонах лица. На одной стороне лица ионтофоретический пластырь, соединенный с тонким и гибким источником питания, таким образом, что большая часть пластыря (основной пластырь) была соединена с положительным полюсом источника питания и небольшая часть пластыря (противопластырь) была соединена с отрицательным полюсом источника питания. На другой стороне лица каждого исследуемого субъекта находился "пассивный пластырь" такой же формы, не подсоединенный к источнику питания.

Каждый пластырь покрывали тестовым препаратом (гидрогель, содержащий вяжущий растительный экстракт). 0,4 мл тестового препарата равномерно наложили на основной пластырь и 0,1 мл на противопластырь, используя лопаточку. Затем пластыри наложили на кожу исследуемых субъектов на период 20 минут (период терапии). Наблюдение было осуществлено немедленно после удаления пластырей и 10, 25 и 40 минут спустя, в том числе используя субъективную оценку пациента и слепую оценку квалифицированного наблюдателя. Были сделаны фотографии до терапии и во всех точках наблюдения.

Для всех исследуемых субъектов в местах расположения активного пластыря имело место выраженное уменьшение степени покраснения и уровня телеангиэктазии. Указанное улучшение наблюдалось немедленно после удаления пластыря и дополнительно фиксировалось документально в течение периода наблюдения. Участки под пластырем пассивного контроля показали очень слабое улучшение, которое не рассматривалось пациентами и наблюдателями как значительное.

Специалисты в данной области техники признают, что настоящее изобретение не ограничивается показанным и описанным выше. Напротив, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения и включает в себя как комбинации, так и частичные комбинации различных отличительных признаков, описанных выше, а также их изменения и модификации, которые очевидны для специалистов в данной области техники при чтении приведенного выше описания. Соответственно, охватываются все указанные альтернативы, модификации и изменения, которые соответствуют сущности и объему прилагаемой формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Устройство для кожной терапии составом, имеющим определенные физические свойства и включающим активное вещество, причем указанное устройство представляет собой адаптируемый тонкий, гибкий и пригодный для ношения пластырь, способный принимать форму профиля поверхности кожи, включающий первый электрод, выполненный с возможностью доставки активного вещества в кожу при помощи пропускания

электрического тока через поверхность кожи, тонкий разделитель, соединенный с первым электродом, при этом указанный разделитель приспособлен для включения состава, второй электрод, выполненный с возможностью замыкания электрической цепи через поверхность кожи, тонкий и гибкий источник питания, обеспечивающий электрический ток и напряжение, связанный через проводящую среду с первым и вторым электродами, и где по меньшей мере один переменный параметр источника питания, состава или разделителя предварительно определен и предварительно установлен с целью облегчения контролируемой доставки активного вещества на необходимую глубину в кожу, и где гибкость пластыря облегчает контроль глубины и однородности глубины доставки активного вещества.

2. Устройство по п.1, в котором по меньшей мере один переменный параметр выбирается из группы, состоящей из напряжения, тока, плотности тока, формы волны тока, импульса тока и фазы тока в источнике питания; концентрации активного вещества, pH, вязкости, концентрации буфера, концентрации электролита, концентрации полимерного вещества, которое применяется для изменения некоторых реологических свойств, проводимости, вязкости и адгезивности состава; и размера пор и плотности пор разделителя.

3. Устройство по п.1, в котором указанное устройство предназначено для управления глубиной проникновения активного вещества, доставляемого при помощи ионтофореза.

4. Устройство по п.1, в котором разделитель является полутвердым слоем.

5. Устройство по п.1, в котором по меньшей мере один переменный параметр предварительно определен и предварительно установлен так, чтобы обеспечить доставку активного вещества в кожу в количестве, превышающем количество, доставляемое через кожу.

6. Устройство по п.1, в котором указанный пластырь, по существу, состоит из гальванического элемента, имеющего по меньшей мере два электрода, расположенных на одной стороне кожного пластыря, причем указанные электроды предназначены для образования электрического контакта с участком кожи пациента, указанный кожный пластырь разработан и выполнен с возможностью подачи электрического тока через проводящую жидкость, нанесенную по меньшей мере на один из указанных двух электродов и/или нанесенную местно на участок кожи пациента, и через кожу.

7. Устройство по п.6, в котором по меньшей мере указанные два электрода образуют единое целое с гальваническим элементом.

8. Устройство по п.6, в котором указанный гальванический элемент и указанные по меньшей мере два электрода являются единственными компонентами указанного пластыря.

9. Устройство по п.6, дополнительно включающее приспособление для прикрепления к участку кожи пациента.

10. Устройство по п.6, дополнительно включающее схему управления указанным электрическим током.

11. Устройство по п.6, в котором указанный гальванический элемент представляет собой гибкий тонкослойный гальванический элемент.

12. Устройство по п.6, упакованное и идентифицированное для применения, выбранного из группы, включающей применение для заживления ран, применение для восстановления тканей, применения для регенерации тканей, применение для чрескожной доставки, применение для внутрикожной доставки и применение для электрической стимуляции.

13. Устройство по п.6, где указанный гальванический элемент представляет собой гибкий тонкослойный открытый гальванический элемент, который включает первый нерастворимый отрицательный полюсной слой, второй нерастворимый положительный полюсной слой и третий слой водного электролита, причем указанный третий слой размещается между указанными первым и вторым слоями, и включает:

(а) вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, для постоянного поддержания открытого элемента во влажном состоянии;

(b) электроактивное растворимое вещество для получения требуемой ионной проводимости и

(c) водорастворимый полимер для получения требуемой вязкости для приклеивания указанных первого и второго слоев к указанному третьему слою.

5 14. Устройство по п.1, в котором разделитель представляет собой гидрогель для хранения состава.

15. Устройство по п.1, в котором разделитель дополнительно включает агент гидратации рогового слоя, способствующий проникновению активного вещества.

10 16. Устройство по п.1, в котором время использования устройства предварительно определено.

17. Устройство по п.1, в котором по меньшей мере один переменный параметр разделителя выбирается из группы, состоящей из pH состава гидрогеля, вязкости состава гидрогеля, адгезивности состава гидрогеля, проводимости состава гидрогеля, концентрации активного вещества в составе гидрогеля.

15 18. Устройство по п.1, в котором разделитель и пластырь составляют набор и в котором разделитель выполнен с возможностью прикрепления к пластырю перед использованием.

19. Устройство по любому из пп.1-3 и 5 для терапии грибковой инфекции кожи и/или деривата кожи пациента, в котором активное вещество представляет собой противогрибковое средство.

20 20. Устройство по п.19, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей инфекцию кожи, вызванную дерматофитами, инфекцию деривата кожи, вызванную дерматофитами, инфекцию кожи, вызванную Candida, и инфекцию деривата кожи, вызванную Candida.

21. Устройство по любому из пп.1-18 для терапии заболеваний, выбранных из группы, включающей стареющую кожу, сухую кожу, солнечный ожог кожи, морщины, возрастные пятна, различные пятна гиперпигментации, меланоз кожи, отек глаз, угри, покраснение кожи, телеангиэктазию, целлюлит, ожирение, дерматит, контактный дерматит, atopический дерматит, себорейный дерматит, монетовидный дерматит, хронический дерматит рук и ног, генерализованный эксфолиативный дерматит, стаз-дерматит, бактериальные инфекции
25 кожи, целлюлит, острый лимфангит, лимфаденит, рожистое воспаление, кожный абсцесс, некротизирующие подкожные инфекции, стафилококковый синдром ошпаренной кожи, фолликулит, фурункулы, гнойный гидраденит, карбункулы, паронихиальные инфекции, эритразму, вирусные инфекции кожи, герпес, заболевания волосяных фолликулов и сальных желез, розовые угри, периоральный дерматит, гипертрихоз, аллопецию,
30 воспаление кожи после бритья, роговую кисту, чешуйчатые папулезные заболевания, псориаз, розовый лишай, красный плоский лишай, красный отрубевидный волосистой лишай, заболевания, сопровождающиеся нарушением пигментации, гипопигментацию, гиперпигментацию, бородавки, рубцы, доброкачественные опухоли, родимые пятна, диспластические невусы, папилломы, липомы, ангиомы, пиогенную гранулему, себорейный
35 кератоз, фиброму кожи, кератоакантому, келоид, злокачественные опухоли, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, сквамозно-клеточную карциному, злокачественную меланому, рак соска молочной железы Педжета, саркому Капоши и их сочетание.

22. Кожный пластырь для терапии грибковой инфекции кожи и/или деривата кожи
45 пациента, включающий по меньшей мере два электрода для электрической связи с кожей и/или дериватом кожи пациента, тонкий и гибкий источник питания, включающий отрицательный полюс и положительный полюс, где отрицательный полюс электрически соединен с по меньшей мере одним из указанных по меньшей мере двух электродов и положительный полюс электрически соединен с по меньшей мере одним другим из
50 указанных по меньшей мере двух электродов, и разделитель, включающий проводящий состав, включающий противогрибковое средство, расположенный на поверхности по меньшей мере одного из указанных по меньшей мере двух электродов так, чтобы при наложении кожного пластыря на пациента создавалась связь указанных по меньшей мере

двух электродов с кожей и/или дериватом кожи, причем проводящий состав служит границей раздела между по меньшей мере одним из указанных по меньшей мере двух электродов и кожей и/или дериватом кожи, и указанный разделитель предотвращает контакт между по меньшей мере одним из указанных по меньшей мере двух электродов с кожей, причем когда указанный кожный пластырь помещают на кожу и/или дериват кожи

пациента указанные по меньшей мере два электрода располагаются на расстоянии по отношению друг к другу, и тонкий и гибкий источник питания может обеспечивать электрический ток для доставки противогрибкового средства в кожу и/или дериват кожи для терапии грибковой инфекции.

23. Кожный пластырь по п.22, в котором по меньшей мере два электрода и тонкий и гибкий источник питания расположены на расстоянии по отношению друг к другу в составе пластыря.

24. Кожный пластырь по п.22, в котором проводящий состав дополнительно включает гелеобразующий агент с минимальным количеством конкурирующих ионов.

25. Кожный пластырь по п.22, в котором проводящий состав дополнительно включает агент гидратации рогового слоя.

26. Кожный пластырь по п.22, в котором по меньшей мере два электрода включают вещество, выбранное из группы, состоящей из платины, нержавеющей стали, золота, титана, графита, углеродных волокон.

27. Кожный пластырь по п.22, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей инфекцию кожи, вызванную дерматофитами, инфекцию деривата кожи, вызванную дерматофитами, инфекцию кожи, вызванную Candida, и инфекцию деривата кожи, вызванную Candida.

28. Кожный пластырь по п.27, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей инфекцию кожи, вызванную дерматофитами, и инфекцию деривата кожи, вызванную дерматофитами.

29. Кожный пластырь по п.28, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей инфекцию омертвевшей ткани кожи, вызванную дерматофитами, и инфекцию деривата кожи, вызванную дерматофитами.

30. Кожный пластырь по п.29, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей вызванную дерматофитами инфекцию рогового слоя кожи, вызванное дерматофитами инфекционное поражение ногтя и вызванное дерматофитами инфекционное поражение волос.

31. Кожный пластырь по п.30, где грибковая инфекция представляет собой вызванное дерматофитами инфекционное поражение ногтя.

32. Кожный пластырь по п.27, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, выбранную из группы, включающей инфекцию кожи, вызванную Candida, и инфекцию деривата кожи, вызванную Candida.

33. Кожный пластырь по п.32, где грибковая инфекция представляет собой инфекцию, вызванную Candida, во влажной области, закрытой области и/или опрелой области.

34. Кожный пластырь по п.22, соединенный со схемой управления электрическим током для контроля уровня тока или длительности сообщения электрического тока тонким и гибким источником питания.

35. Кожный пластырь по п.34, где электрическая схема включает интегральную схему, обеспечивающую контроль доставляемой дозы противогрибкового средства.

36. Кожный пластырь по п.22, где кожный пластырь является пригодным для ношения.

37. Кожный пластырь по п.22, где кожный пластырь является гибким.

38. Кожный пластырь по п.22, дополнительно включающий приспособление для прикрепления к коже.

39. Кожный пластырь по п.22, где тонкий и гибкий источник питания включает гальванический элемент.

40. Кожный пластырь по п.39, где гальванический элемент представляет собой тонкий и гибкий гальванический элемент.

41. Кожный пластырь по п.22, дополнительно включающий защитный слой, покрывающий кожный пластырь.

42. Кожный пластырь по п.22, где противогрибковое средство доставляется посредством механизма, выбранного из группы, включающей ионтофорез, электрофорез,

5 электропорацию, электроосмос и их сочетание.

43. Кожный пластырь по п.42, где электропорация снижает сопротивление к прониканию противогрибкового средства в кожу.

44. Кожный пластырь по п.22, где тонкий и гибкий источник питания выполнен с возможностью обеспечения предварительно определенного постоянного уровня

10 электрического тока.

45. Кожный пластырь по п.40, где указанный тонкий и гибкий гальванический элемент включает гибкий тонкослойный открытый жидкостной гальванический элемент, который включает первый нерастворимый отрицательный полюсной слой, второй нерастворимый положительный полюсной слой и третий слой водного электролита, причем указанный

15 третий слой размещается между указанными первым и вторым слоями, и включает:

(а) вещество, растворяющееся за счет поглощения влаги из атмосферы, для постоянного поддержания открытого элемента во влажном состоянии;

(b) электроактивное растворимое вещество для получения требуемой ионной проводимости и

20 (с) водорастворимый полимер для получения требуемой вязкости для приклеивания указанных первого и второго слоев к указанному третьему слою.

46. Кожный пластырь по п.22, где разделитель представляет собой подложку, которая представляет собой гидрогель.

47. Тонкий и гибкий кожный пластырь для терапии грибковой инфекции ногтя пациента, включающий по меньшей мере два электрода для электрической связи с ногтем пациента, тонкий и гибкий источник питания, включающий отрицательный полюс и положительный полюс, где отрицательный полюс электрически соединен с по меньшей мере одним из указанных по меньшей мере двух электродов и положительный полюс электрически соединен с по меньшей мере одним другим из указанных по меньшей мере двух

30 электродов, и проводящий состав, включающий противогрибковое средство,

расположенный на поверхности по меньшей мере одного из указанных по меньшей мере двух электродов так, чтобы при наложении кожного пластыря на пациента создавалась

электрическая связь указанных по меньшей мере двух электродов с ногтем, причем проводящий состав служит границей раздела между по меньшей мере одним из указанных

35 по меньшей мере двух электродов и ногтем, причем когда указанный кожный пластырь помещают на ноготь пациента, указанные по меньшей мере два электрода располагаются

на расстоянии по отношению друг к другу, и тонкий и гибкий источник питания может обеспечивать электрический ток для доставки противогрибкового средства в ноготь для терапии грибковой инфекции.

40 48. Тонкий и гибкий кожный пластырь, включающий по меньшей мере один

отрицательный электрод и по меньшей мере один положительный электрод для электрической связи с участком кожи и/или дериватом кожи пациента, тонкий и гибкий источник питания, электрически соединенный с указанным по меньшей мере одним отрицательным электродом и указанным по меньшей мере одним положительным

45 электродом, и разделитель, включающий проводящую жидкость/композицию, нанесенную

на один из указанного по меньшей мере одного отрицательного электрода и указанного по меньшей мере одного положительного электрода, где указанная проводящая

жидкость/композиция образует единое целое с указанным пластырем, где указанный разделитель предназначен для предотвращения контакта между по меньшей мере одним

50 отрицательным электродом и по меньшей мере одним положительным электродом и

участком кожи, где указанный пластырь предназначен для терапии заболевания,

выбранного из группы, включающей стареющую кожу, сухую кожу, солнечный ожог кожи,

морщины, возрастные пятна, различные пятна гиперпигментации, меланоз кожи, отек глаз,

угри, покраснение кожи, телеангиэктазию, целлюлит, ожирение, дерматит, контактный дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит, монетовидный дерматит, хронический дерматит рук и ног, генерализованный эксфолиативный дерматит, стаз-дерматит, бактериальные инфекции кожи, целлюлит, острый лимфангит, лимфаденит, 5 рожистое воспаление, кожный абсцесс, некротизирующие подкожные инфекции, стафилококковый синдром ошпаренной кожи, фолликулит, фурункулы, гнойный гидраденит, карбункулы, паронихиальные инфекции, эритразму, вирусные инфекции кожи, герпес, заболевания волосяных фолликулов и сальных желез, розовые угри, периоральный дерматит, гипертрихоз, аллопецию, воспаление кожи после бритья, роговую кисту, 10 чешуйчатые папулезные заболевания, псориаз, розовый лишай, красный плоский лишай, красный отрубевидный волосистой лишай, заболевания, сопровождающиеся нарушением пигментации, гипопигментацию, гиперпигментацию, бородавки, рубцы, доброкачественные опухоли, родимые пятна, диспластические невусы, папилломы, липомы, ангиомы, пиогенную гранулему, себорейный кератоз, фиброму кожи, кератоакантому, келоид, 15 злокачественные опухоли, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, сквамозно-клеточную карциному, злокачественную меланому, рак соска молочной железы Педжета, саркому Капоши и их сочетание.

49. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48, где указанный по меньшей мере один отрицательный электрод, указанный по меньшей мере один положительный электрод и 20 указанный тонкий и гибкий источник питания расположены в составе пластыря на расстоянии друг от друга, чтобы избежать контакта между всеми электродами.

50. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии морщин.

51. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии угрей.

52. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии стареющей кожи.

25 53. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии сухой кожи.

54. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии заболеваний, сопровождающихся нарушением пигментации.

55. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии возрастных пятен.

56. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии розовых угрей.

30 57. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии отека глаз.

58. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии целлюлита.

59. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48 для терапии бородавок.

60. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.48, где разделитель представляет собой гидрогель.

35 61. Тонкий и гибкий кожный пластырь, включающий по меньшей мере один отрицательный электрод и по меньшей мере один положительный электрод для электрической связи с участком кожи и/или дериватом кожи пациента, тонкий и гибкий источник питания, электрически соединенный с указанным по меньшей мере одним отрицательным электродом и указанным по меньшей мере одним положительным 40 электродом, где указанный тонкий и гибкий источник питания питает пластырь, проводящую жидкость/композицию, нанесенную на один из указанного по меньшей мере одного отрицательного электрода и указанного по меньшей мере одного положительного электрода, где указанная проводящая жидкость/композиция включает по меньшей мере одно декоративное косметическое вещество и образует единое целое с указанным 45 пластырем, где указанный пластырь предназначен для усиления эффекта по меньшей мере одного декоративного косметического вещества.

62. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.61, где указанное декоративное косметическое вещество выбрано из группы, включающей дубильные вещества, составы грима и чернила для татуировки.

50 63. Тонкий и гибкий кожный пластырь, включающий по меньшей мере один отрицательный электрод и по меньшей мере один положительный электрод для электрической связи с участком кожи и/или дериватом кожи пациента, тонкий и гибкий источник питания, электрически соединенный с указанным по меньшей мере одним

отрицательным электродом и указанным по меньшей мере одним положительным электродом, где указанный тонкий и гибкий источник питания питает пластырь, и разделитель, включающий проводящую жидкость/композицию, нанесенную на один из указанного по меньшей мере одного отрицательного электрода и указанного по меньшей мере одного положительного электрода, где указанная проводящая жидкость/композиция включает по меньшей мере одно декоративное косметическое вещество и образует единое целое с указанным пластырем, где указанный разделитель предназначен для предотвращения контакта между по меньшей мере одним отрицательным электродом и по меньшей мере одним положительным электродом и участком кожи или дериватом кожи, где указанный пластырь предназначен для усиления эффекта по меньшей мере одного декоративного косметического вещества.

64. Тонкий и гибкий кожный пластырь по п.63, где разделитель представляет собой гидрогель.

65. Набор для кожной терапии пациента, включающий устройство по п.1 и по меньшей мере одно удерживающее средство для удержания проводящего состава.

66. Набор для лечения грибковой инфекции кожи и/или деривата кожи пациента, включающий кожный пластырь по п.22 и по меньшей мере одно удерживающее средство для удержания проводящего состава.

67. Набор, включающий

(а) тонкий и гибкий кожный пластырь, который включает источник питания и по меньшей мере два электрода, электрически соединенных с источником питания, причем указанные электроды предназначены для электрической связи с участком кожи и/или дериватом кожи пациента, и

(б) по меньшей мере одно удерживающее средство для удержания проводящей жидкости, которая предназначена для нанесения по меньшей мере на один из указанного по меньшей мере одного отрицательного электрода и указанного по меньшей мере двух электродов и/или местного нанесения на участок кожи и/или дериват кожи пациента, причем указанный пластырь разработан и выполнен с возможностью подачи электрического тока через кожу и указанную проводящую жидкость для подведения тока и/или напряжения к указанному участку кожи и/или деривату кожи и/или чрескожной или внутрικοжной доставки по меньшей мере одного вещества, где указанный набор предназначен для терапии заболевания, выбранного из группы, включающей стареющую кожу, сухую кожу, солнечный ожог кожи, морщины, возрастные пятна, различные пятна гиперпигментации, меланоз кожи, отек глаз, угри, покраснение кожи, телеангиэктазию, целлюлит, ожирение, дерматит, контактный дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит, монетовидный дерматит, хронический дерматит рук и ног, генерализованный эксфолиативный дерматит, стаз-дерматит, бактериальные инфекции кожи, целлюлит, острый лимфангит, лимфаденит, рожистое воспаление, кожный абсцесс, некротизирующие подкожные инфекции, стафилококковый синдром ошпаренной кожи, фолликулит, фурункулы, гнойный гидраденит, карбункулы, паронихиальные инфекции, эритразму, вирусные инфекции кожи, герпес, заболевания волосяных фолликулов и сальных желез, розовые угри, периоральный дерматит, гипертрихоз, аллопецию, воспаление кожи после бритья, роговую кисту, чешуйчатые папулезные заболевания, псориаз, розовый лишай, красный плоский лишай, красный отрубевидный волосистой лишай, заболевания, сопровождающиеся нарушением пигментации, гипопигментацию, гиперпигментацию, бородавки, рубцы, доброкачественные опухоли, родимые пятна, диспластические невусы, папилломы, липомы, ангиомы, пиогенную гранулему, себорейный кератоз, фиброму кожи, кератоакантому, келоид, злокачественные опухоли, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, сквамозно-клеточную карциному, злокачественную меланому, рак соска молочной железы Педжета, саркому Капоши.

68. Набор, включающий

(а) кожный пластырь, который включает источник питания и по меньшей мере два электрода, электрически соединенных с источником питания, причем указанные электроды

предназначены для электрической связи с участком кожи и/или дериватом кожи пациента, и

(b) по меньшей мере одно удерживающее средство для удержания проводящей жидкости, которая предназначена для нанесения по меньшей мере на один из указанного по меньшей мере одного отрицательного электрода и указанного по меньшей мере двух

5 электродов и/или местного нанесения на участок кожи и/или дериват кожи пациента,

(c) средство для обеспечения физической защиты и продления срока хранения пластыря,

и указанный пластырь разработан и выполнен с возможностью подачи электрического тока через кожу и указанную проводящую жидкость для подведения тока и/или напряжения

10 к указанному участку кожи и/или деривату кожи и/или чрескожной или внутрикожной

доставки по меньшей мере одного вещества, где указанный набор предназначен для терапии заболевания, выбранного из группы, включающей стареющую кожу, сухую кожу,

солнечный ожог кожи, морщины, возрастные пятна, различные пятна гиперпигментации, меланоз кожи, отек глаз, угри, покраснение кожи, телеангиэктазию, целлюлит, ожирение,

15 дерматит, контактный дерматит, атопический дерматит, себорейный дерматит,

монетовидный дерматит, хронический дерматит рук и ног, генерализованный эксфолиативный дерматит, стаз-дерматит, бактериальные инфекции кожи, целлюлит,

острый лимфангит, лимфаденит, рожистое воспаление, кожный абсцесс, некротизирующие подкожные инфекции, стафилококковый синдром ошпаренной кожи, фолликулит,

20 фурункулы, гнойный гидраденит, карбункулы, паронихиальные инфекции, эритразму,

вирусные инфекции кожи, герпес, заболевания волосяных фолликулов и сальных желез, розовые угри, периоральный дерматит, гипертрихоз, аллопецию, воспаление кожи после

бритья, роговую кисту, чешуйчатые папулезные заболевания, псориаз, розовый лишай, красный плоский лишай, красный отрубевидный волосистой лишай, заболевания,

25 сопровождающиеся нарушением пигментации, гипопигментацию, гиперпигментацию,

бородавки, рубцы, доброкачественные опухоли, родимые пятна, диспластические невусы, папилломы, липомы, ангиомы, пиогенную гранулему, себорейный кератоз, фиброму кожи,

кератоакантому, келоид, злокачественные опухоли, актинический кератоз, базально-клеточную карциному, сквамозно-клеточную карциному, злокачественную меланому, рак

30 соска молочной железы Педжета, саркому Капоши.

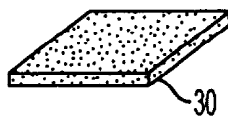
69. Набор по п.68, где средство для обеспечения физической защиты и продления срока хранения пластыря выбрано из группы, состоящей из удаляемой упаковки, многоразовой упаковки, вкладыша или чехла.

35

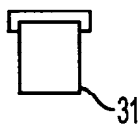
40

45

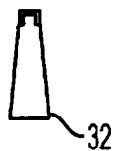
50



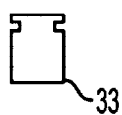
Фиг. 2а



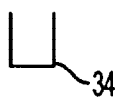
Фиг. 2b



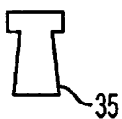
Фиг. 2с



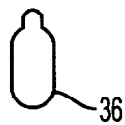
Фиг. 2d



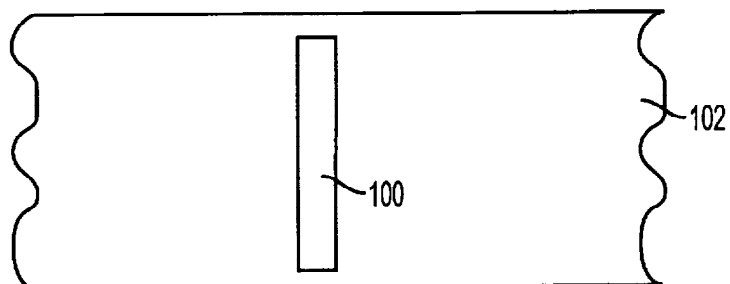
Фиг. 2е



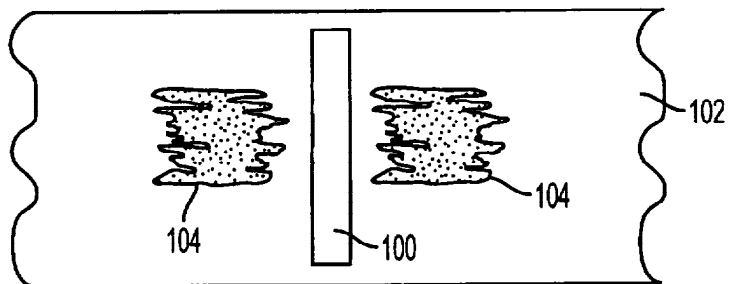
Фиг. 2f



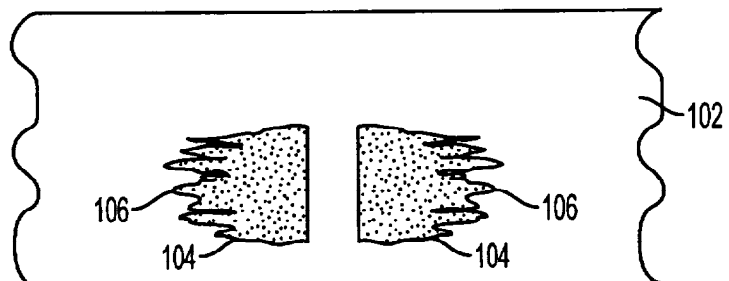
Фиг. 2g



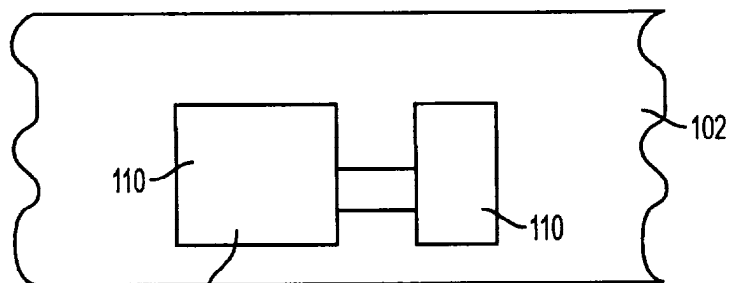
Фиг. 3а



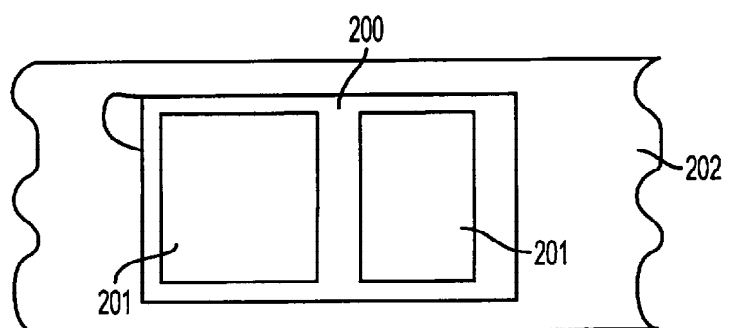
Фиг. 3b



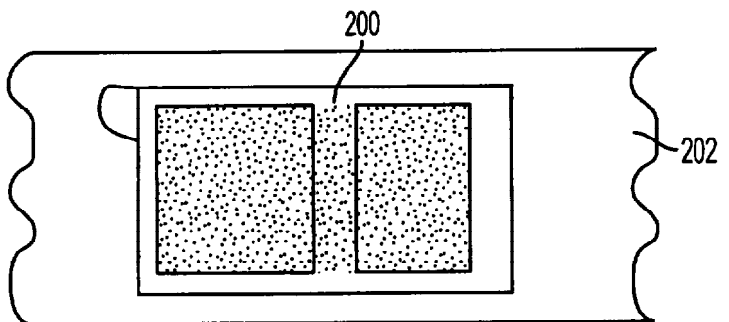
Фиг. 3c



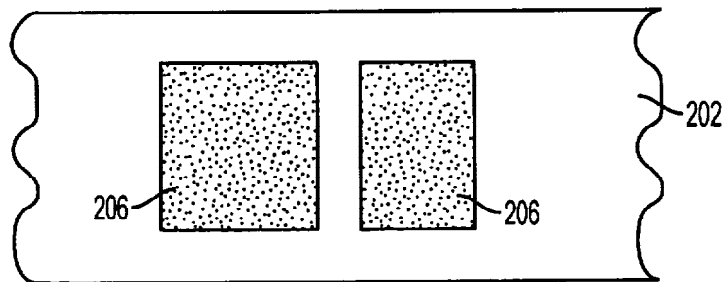
Фиг. 3d



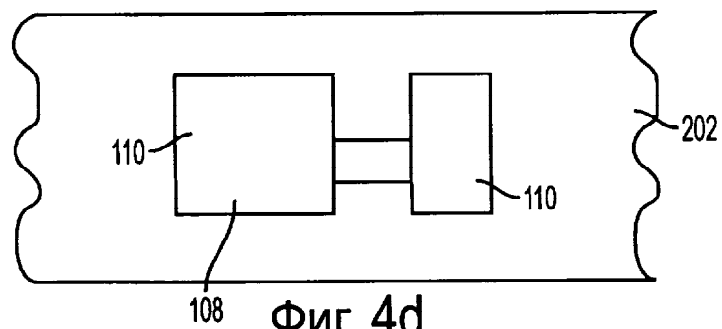
Фиг. 4a



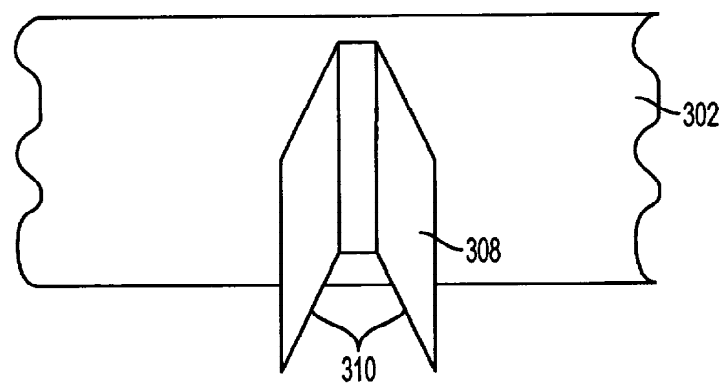
Фиг. 4b



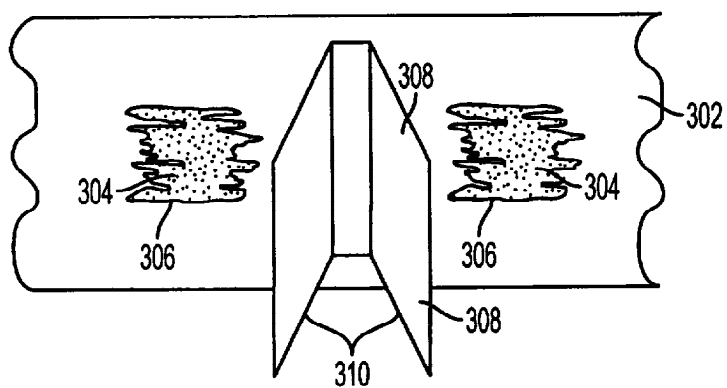
Фиг. 4с



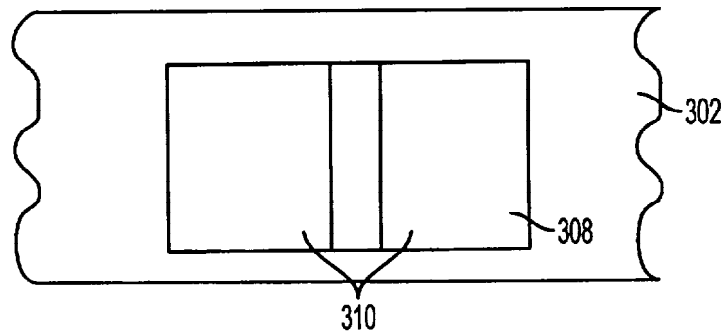
Фиг. 4d



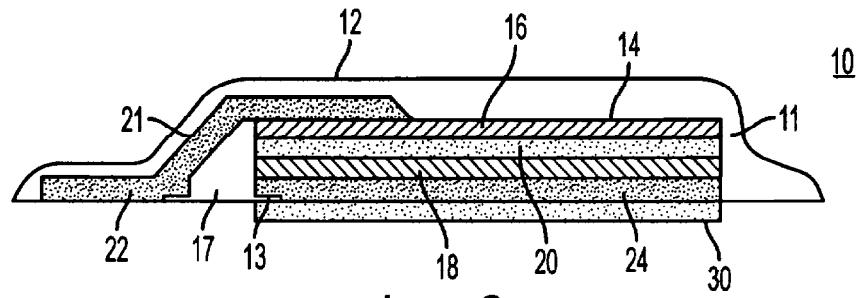
Фиг. 5а



Фиг. 5b



Фиг. 5с



Фиг. 6