

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-534013

(P2018-534013A)

(43) 公表日 平成30年11月22日(2018.11.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61M 37/00 (2006.01)	A 61 M 37/00	4 C 076
A61N 7/00 (2006.01)	A 61 N 7/00	4 C 083
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A61P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/04	4 C 086
A61P 29/00 (2006.01)	A 61 P 29/00	4 C 160

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-515025 (P2018-515025)
(86) (22) 出願日	平成28年9月21日 (2016.9.21)
(85) 翻訳文提出日	平成30年5月2日 (2018.5.2)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/052919
(87) 國際公開番号	W02017/053453
(87) 國際公開日	平成29年3月30日 (2017.3.30)
(31) 優先権主張番号	62/221,889
(32) 優先日	平成27年9月22日 (2015.9.22)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	15/271,294
(32) 優先日	平成28年9月21日 (2016.9.21)
(33) 優先権主張国	米国(US)

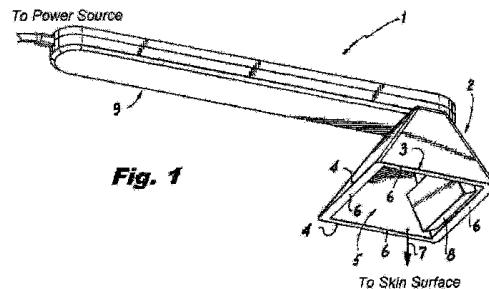
(71) 出願人 515233487
 ジョンソン・アンド・ジョンソン・コンシ
 ュマー・インコーポレイテッド
 Johnson & Johnson C
 onsumer Inc.
 アメリカ合衆国、08558 ニュージャ
 ージー州、スキルマン、グランドビュー・
 ロード 199
 199 Grandview Road,
 Skillman, NJ 0855
 8, United States of
 America
 (74) 代理人 100088605
 弁理士 加藤 公延

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有益剤の局所適用を高めるための装置及び方法

(57) 【要約】

本発明は、有害な皮膚 / 頭皮疾患を治療、低減、及び予防し、かつ有益剤の局所適用を強化するための装置及び方法に関する。方法は、装置を提供して配向する工程を含み、装置は、超音波が適用される表面に対して 90 度以外の角度に配置されたトランステューサを備える超音波式である。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- 活性有益剤の浸透を高めるための方法であって、
a . 活性有益剤を含む局所用組成物を提供する工程と、
b . 前記局所用組成物を、前記活性有益剤による処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、
c . 電源、及び前記電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、前記トランスデューサは、約 20 kHz ~ 約 3000 kHz の範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、
d . 前記トランスデューサによって生成される全ての超音波が、前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、前記装置を配向する工程と、
e . 前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外で前記投射角を維持しながら、前記局所用組成物が適用された前記領域に前記超音波を送達する工程と、を含む、方法。

【請求項 2】

前記超音波は、約 5 秒 ~ 約 1 分の範囲の時間にわたって送達されている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記超音波は、約 20 秒 ~ 約 40 秒の範囲の時間にわたって送達されている、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記角度は、患部の皮膚表面に対して 5 度 ~ 75 度の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記角度は、患部の皮膚表面に対して 10 度 ~ 75 度の範囲である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記角度は、患部の皮膚表面に対して 10 度 ~ 60 度の範囲である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記角度は、患部の皮膚表面に対して 10 度 ~ 45 度、又は 135 度 ~ 170 度の範囲である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記角度は、患部の皮膚表面に対して 15 度 ~ 30 度、又は 150 度 ~ 165 度の範囲である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記周波数は、約 100 kHz ~ 約 1000 kHz の範囲である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記周波数は、約 250 kHz ~ 約 750 kHz の範囲である、請求項 9 に記載の方法。

。

【請求項 11】

前記有益活性物質は、育毛又は発毛活性有益剤、鎮痛活性有益剤、又はこれらの混合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記鎮痛活性有益剤はイブプロフェンである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記育毛又は発毛活性有益剤はミノキシジルである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記局所用組成物は、皮脂混和性化合物を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記超音波によって生成される超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成されるいかなる超音波圧力よりも小さい、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 5 倍小さい、請求項 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 10 倍小さい、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 15 倍小さい、請求項 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

活性有益剤を適用するために皮膚を調整しあつ / 又は整えるための方法であつて、
a . 超音波装置に、及び該超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

b . 前記局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c . 電源、及び前記電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であつて、前記トランスデューサは、約 20 kHz ~ 約 3000 kHz の範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d . 前記トランスデューサによって生成される全ての超音波が、前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、前記装置を配向する工程と、

e . 前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外で前記投射角を維持しながら、前記局所用組成物が適用された前記領域に前記超音波を送達する工程と、を含む、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有害な皮膚 / 頭皮疾患を治療、低減、及び予防し、かつ有益剤の局所適用を強化するための装置及び方法に関する。装置は、超音波が適用される表面に対して 90 度以外の角度に配置されたトランスデューサを備える超音波式である。

40

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2015 年 9 月 22 日に出願された、先の出願日の米国特許仮出願第 62 / 221,889 号の利益を主張するものであり、その出願全体があたかも本明細書に完全に記載されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

有益剤を送達するための組成物は、周知のものである。局所用製剤としては、溶液、エマルジョン、懸濁液、及びゲルが挙げられる。粘度は、用途、意図される使用 (リープオン又はリンスオフ) 、又は消費者の好みに対する意図される領域に基づいて、変わり得る

50

。皮膚に適用すると、有益剤は薬剤及び製剤に応じてある程度皮膚に浸透する。

【0004】

有益剤の皮膚浸透を制御する装置及び方法に対するニーズが存在する。米国特許第6,419,913号は、皮膚浸透を高めるミセル組成物に関する。しかしながら、これらの組成物は、製造が困難である場合があり、製品コストが比較的高い。また、皮膚浸透の程度を制御する手段も存在しない。筋肉痛などを抑えるのに役立つ鎮痛剤組成物及び抗炎症剤が皮膚に浸透するのを助けるために、超音波装置が用いられてきた。その出願が参照により本願に組み込まれる米国特許出願第2009/0318852号は、薬剤を皮膚に適用するための超音波装置を教示している。説明される装置のトランスデューサは、こうした装置のハウジング内で、超音波を適用する対象の表面（例えばユーザの皮膚表面）に対して、生成された超音波を90度（垂直）以外の角度で投射するようには配向されていない。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

出願人らは、超音波を適用する角度を制御することによって、特定の皮膚効果、及び有益剤の改善された皮膚への浸透性が達成され得ることを今や発見した。本発明による方法及び装置は、超音波が適用される表面に対して、角度（図3に示す）が5度～75度の範囲、例えば15度、45度、又は60度となるような角度で配向された超音波トランスデューサを含む。所望される角度は、特定の皮膚効果、又は皮膚有益剤に所望される皮膚浸透度に所望される超音波強度に基づいて変化する。

20

【0006】

超音波エネルギーを送達するための装置及び方法は、育毛又は発毛、化粧品、スキンケア、創部ケア、皮膚科学、及びその他のパーソナルケア用途、並びにその他の用途及び産業のために、単独で、又は活性有益剤と共に用いられ得る。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】本発明による装置の底面斜視図である。

【図2】図1の装置のハンドル及びハウジングの一部の上面斜視図である。

30

【図3】断面標識3-3に沿って取られた、図1の装置の断面図である。

【図4a】超音波の伝播／方向がシリコーンスキン22と垂直であるようにトランスデューサが配置された、本明細書に記載された超音波圧力測定試験のための装置／機器を示す。

【図4b】超音波の伝播／方向が、シリコーンスキン22の平坦面に対して約15度の角度を形成するようにトランスデューサが配置された、本明細書に記載された超音波圧力測定試験のための装置／機器を示す。

【0008】

（発明の概要）

一実施形態では、本発明は、活性有益剤の浸透を改善するための方法であって、

40

a. 活性有益剤を含む局所用組成物を提供する工程と、

b. 局所用組成物を、活性有益剤による処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c. 電源、及び電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、トランスデューサは、約20kHz～約3000kHzの範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d. トランスデューサによって生成される全ての超音波が、局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、装置を配向する工程と、

e. 局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外で投射角を維持しながら、局所用組成物が適用された領域に超音波を送達する工程と、を含む、方法に

50

関する。

【0009】

別の実施形態では、本発明は、活性有益剤を適用するために皮膚を調整し�かつ／又は整えるための方法であって、

a．超音波装置に、及び超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

b．局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c．電源、及び電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、トランスデューサは、約20kHz～約3000kHzの範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d．トランスデューサによって生成される全ての超音波が、局所用組成物が適用された領域の皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、装置を配向する工程と、

e．局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外で投射角を維持しながら、局所用組成物が適用された領域に超音波を送達する工程と、を含む、方法に関する。

【0010】

特定の実施形態では、本発明は、結合組織の治癒を促進するための方法であって、

a．超音波装置に、及び超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

b．局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c．電源、及び電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、トランスデューサは、約20kHz～約3000kHzの範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d．トランスデューサによって生成される全ての超音波が、局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、装置を配向する工程と、

e．局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外で投射角を維持しながら、局所用組成物が適用された領域に超音波を送達する工程と、を含む、方法に関する。

【0011】

特定の実施形態では、本発明は、メラニン顆粒を分解するための方法であって、

a．超音波装置に、及び超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

b．局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c．電源、及び電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、トランスデューサは、約20kHz～約3000kHzの範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d．トランスデューサによって生成される全ての超音波が、局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、装置を配向する工程と、

e．局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外で投射角を維持しながら、局所用組成物が適用された領域に超音波を送達する工程と、を含む、方法に関する。

【0012】

特定の実施形態では、本発明は、育毛遅滞、減毛症、脱毛症、皮膚創傷の治癒、皮膚尾の瘢痕化、皮膚の皺形成から選択される皮膚及び／又は頭皮疾患を治療、予防、及び低減するための方法であって、

a．超音波装置に、かつ超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

b．局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

10

20

30

40

50

c . 電源、及び電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、トランスデューサは、約 20 k H z ~ 約 3000 k H z の範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d . トランスデューサによって生成される全ての超音波が、局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、装置を配向する工程と、

e . 局所用組成物が適用された領域において皮膚表面に対して垂直以外で投射角を維持しながら、局所用組成物が適用された領域に超音波を送達する工程と、を含む、方法に関する。

【発明を実施するための形態】

10

【0013】

本発明の物品は、本明細書に記載される本発明の必須要素及び制限事項、並びに本明細書に記載される追加若しくは任意の特徴、構成要素、又は制限事項のいずれかを含むか、これらからなるか、又はこれらから本質的になり得る。

【0014】

本明細書で使用するとき、用語「備える (comprising)」(及びその文法的変形)は、「有する (having)」又は「含む (including)」を包含する意味で(かつこれらの用語と互換的に)用いられ、「のみからなる (consisting only of)」の排他的な意味では用いられない。本明細書で使用するとき、用語「a」及び「the」は、単数に加えて複数も包含すると理解される。

20

【0015】

本明細書において参照により組み込まれる文献は全て、本明細書において、それらが本明細書と不整合ではない範囲において組み込まれる。

【0016】

本明細書で使用するとき、「活性有益剤」は、治療用薬物又は化粧剤など、組織に対する美容又は治療効果を有する化合物(例えば、人体又は哺乳動物体に生物学的作用を及ぼすことのできる物質)(例えば、合成化合物、又は天然源から単離された化合物)である。有益剤の例としては、低分子、ペプチド、タンパク質、核酸物質、及びミネラルなどの栄養素、及び抽出物が挙げられる。有益剤の量は、有益剤及び/又は最終製品の使用目的に依存するであろう。有益剤は、液体、固体、又は半固体であってもよい。

30

【0017】

本明細書で使用するとき、「薬学的に許容される」、「化粧上許容される」、又は「皮膚科学的に許容される」とは、組織(例えば、皮膚(頭皮を含む)、毛髪、粘膜、上皮など)と接触して使用するのに好適であり、過度の毒性、不適応性、不安定性、刺激又はアレルギー反応がないことを意味する。

【0018】

本明細書で使用するとき、「安全かつ有効な量」は、所望のレベルで所望の利益をもたらすのに十分であるが、重篤な副作用を回避するのに十分少ない量を意味する。成分又は組成物の安全かつ有効な量は、治療される領域、最終使用者の年齢、処置の期間及び性質、用いられる特定の成分又は組成物、利用される具体的な担体、及び同様の要因によって変化するであろう。

40

【0019】

本明細書で使用するとき、「標的化送達」は、有効性及び安全性を改善するために有益剤の皮膚浸透の深さが制御されることを意味する。

【0020】

本明細書で使用するとき、用語「治療する (treating)」又は「治療 (treatment)」は、症状の緩和若しくは排除、疾患若しくは病状の治癒、予防、若しくは抑制、又は皮膚の皺/小皺、目の下のたるみ、セルライト、皮膚のしみ/色素沈着過度、若しくは不均一な色調などの組織の成長/回復、若しくは美容的状態の改善、育毛若しくは発毛の促進、又は疼痛若しくは炎症の低減を意味する。

50

【0021】

本明細書で使用するとき、用語「目視検査」は、約0.25メートルの距離における標準75ワットの白熱光を発する白熱電球の照度に少なくとも等しい照明において、観察するヒトが肉眼で（近視、遠視、若しくは乱視を補うように適応した標準的な補正レンズ、又は他の矯正視力を除く）毛髪又は育毛の存在を視覚的に識別することができることを意味する。

【0022】

特定の実施形態では、本明細書で開示される本発明は、本明細書に具体的に開示されていないいかなる成分、要素（又は、成分若しくは要素の群）、又は方法工程が存在しなくても実施することができる。

10

【0023】

特定の実施形態では、装置1は、底部3を有するハウジング2を含み、底部3は、ハウジング開口部5を画定する周辺部4を有し、周辺部4の縁部は、平坦な（又は実質的に平坦な）適用面6を形成する。任意に、ハンドル9はハウジング2に取り付けられる。平坦な適用面6の外側は、方向7に（即ち、ユーザの皮膚などの適用面に向かって）面している。いくつかの実施形態では、適用面6は、ユーザの皮膚表面によって形成された平坦面上に置かれるか、それと平行に（又は実質的に平行に）なるように適合される。特定の実施形態では、装置は、トランスデューサ8、及び電気式駆動回路（図示せず）を介して電力をトランスデューサ8に供給するための電源（図示せず）を備える。電源は、超音波伝播媒体内でキャビテーション気泡（後述）を生成するように選択されるべきである。特定の実施形態では、約0.1W～約100W、好ましくは約1W～約20Wの電気信号電力を供給可能な電源。特定の実施形態では、ケーブル／配線12を用いて、装置1の様々な構成要素が接続される。一実施形態では、トランスデューサ8、電源、及び電気式駆動回路はハウジング2内に配設される。その他の実施形態では、トランスデューサ8はハウジング2内に配設され、電源及び任意の電気式駆動回路はハンドル9内に配設される。コードレス装置の場合では、電源は電池（充電式リチウムイオン電池又は再充電不能電池などの）であり、あるいは、コード式装置の場合では、電源は電源電圧（例えば壁コンセント）から電力線コードを通して供給されるAC電流である。特定の実施形態では、整流器又はその他の手段を用いてAC電流をDCに変換してもよい。

20

【0024】

特定の実施形態では、電力は、電気式駆動回路の前に、任意のタイミング制御装置（図示せず）を通して更に流れてもよい。電力はまた、任意の振動モータ（図示せず）に流れてもよい。使用時には、タイミング制御装置は、タイミング、モータ制御、及び装置1のための様々な制御機能を提供し、これは任意に、必要な電気駆動をトランスデューサ8に提供するように音響モジュール駆動回路を含む電気式駆動回路に接続される。存在する場合、電気式駆動回路は、モータに電力を供給するモータドライブに更に接続され得る。モータは厳密には必要ではなく、これは治療ヘッド（即ちトランスデューサ8）を振動させて心地よいマッサージ効果を提供するために提供される。更に、ヘッドの振動は、製品を皮膚上に分散させるのに役立ち得る。電気式駆動回路は、取り外し可能なトランスデューサコンパートメントに接続してトランスデューサと電気式駆動回路との間に電気接触を提供する電気接点に更に接続される。ハウジング2（又は上記の構成要素の任意のコンパートメント）は、当該技術分野で既知の従来型のプラスチックから成形されてもよい。好適なプラスチックとしては、ポリエチレン、ナイロン、ポリプロピレンなどが挙げられる。

40

【0025】

本明細書で有用なトランスデューサ8は当該技術分野で周知である。本発明の装置内で用いるための好適なトランスデューサは、音響エネルギーを生成する。用いられる音響エネルギーは、20kHz又は（約20kHz）～3000kHz（又は約3000kHz）、任意に100kHz（又は約100kHz）～1000kHz（又は約1000kHz）、又は任意に250kHz（又は約250kHz）～750kHz（又は約750kHz）の範囲の周波数を有する。トランスデューサは、超音波11を生成するか又は発生

50

させるための電源及び任意の電気式駆動回路と電気通信しているハウジング2内に配置され、またトランスデューサ8は、超音波11がトランスデューサ8から開口部5を介して、適用面6に対して90度以外の（即ち垂直以外の）、又は90度未満の角度（図3に示す）で投射されるように配向される。超音波11が投射される／向けられる好適な角度

は、適用面に対して5度～75度、任意に10度～75度、任意に10度～60度、任意に10度～45度、任意に15度～30度の範囲である。特定の実施形態では、超音波11が投射される／向けられる角度は、15度、45度、60度、及び75度からなる群から選択される。

【0026】

特定の実施形態では、トランスデューサ8は、超音波11がトランスデューサ8から開口部5を介して、適用面6に対して90度以外（即ち垂直以外）、又は90度未満の角度

（図3に示す）で投射されるように配向され、また、超音波が適用される期間の少なくとも50%（又は約50%）、任意に60%（又は約60%）、任意に70%（又は約70%）、任意に80%（又は約80%）、任意に90%（又は約90%）、又は任意に95%（又は約95%）から、いずれの場合にも、100%（又は約100%）までの間、超音波11のかかる投射のためにかかる配向に維持される。特定の実施形態では、トランスデューサ8は、超音波11がトランスデューサ8から開口部5を介して、適用面6に対して90度以外（即ち垂直以外）、又は90度未満の角度（図3に示す）で投射されるように配向され、また、超音波が適用される全ての時間、超音波11のかかる投射のためにかかる配向に維持される。

【0027】

特定の実施形態では、生成された超音波11が、表面に対して90度以外の角度で投射されるように、トランスデューサが表面（例えば哺乳類の皮膚及び／又は頭皮の表面など）に対して配向される限り、本発明の使用方法を実施するために、参照により本願に既に組み込まれた米国特許出願第2009/0318852号で説明されるものなどの従来の超音波装置を用いてもよい。

【0028】

超音波は、座瘡の治療、瘢痕の減少、皮膚剥離、及び皮膚を前調整するか又は整えることを含む様々な皮膚効果を提供して、局所的活性物質を適切な周波数範囲で皮膚内に送達するのに有用である。これは、超音波が伝播される局所用組成物中で超音波がキャビテーション気泡を生成することによるものである。上記のキャビテーション気泡が一旦形成されると、これらは皮膚表面に向かって移動し、またこれらの不安定な性質のために、内側に破裂して、流体のマイクロニードルとして作用する「マイクロジェット」を生成し、これは活性有益剤の皮膚表面への浸透を高める。低周波数では、キャビテーション気泡の寸法が増大して、内側に破裂した時に組織に伝達されるエネルギーをより大量に充填するという事実により、超音波の周波数が低下するとこれらのマイクロジェットの浸透深さは増加する。このキャビテーション効果は、微小な損傷を生成することにより皮膚表面均一性の割れを引き起こし得る。本明細書で使用するとき、用語「微小な損傷」とは、キャビテーション気泡の内破によって生じる離散した損傷を意味し、広範囲な表面の損傷は意味しない。本発明者らは、キャビテーション気泡の体積及び表面密度は周波数及び出力密度のみに依存するため、皮膚に対する（viz-a-viz）超音波トランスデューサの位置は、超音波導入法の効率及び出力に限定的な影響を有することを見出した。したがって、トランスデューサは生成された超音波エネルギーを皮膚に垂直に方向付けするのを回避する（また、ひいては、垂直に方向付けされたこうしたエネルギーに付随するあらゆる悪影響を低減する）ように配置することができる。本発明者らは、キャビテーション気泡の体積及び表面密度は周波数及び出力密度のみに依存するため、皮膚に対する（viz-a-viz）超音波トランスデューサの位置は、超音波導入法の効率及び出力に限定的な影響を有することを見出した。したがって、トランスデューサは、生成された超音波エネルギーを皮膚に対して垂直に方向付けするのを回避（また、ひいては、垂直に方向付けされたこうしたエネルギーに付随するあらゆる悪影響を低減）するように配置することができる。

10

20

30

40

50

【0029】

また、超音波は、非常に長期間の結合組織の治癒を促進するために治療上用いられており、細胞外基質及び細胞増殖に対するその直接的な効果も評価されている。前臨床試験は、超音波が、結合組織基質の損傷を模倣するインビトロ条件に反応して腱線維芽細胞中のコラーゲン及びエラスチン合成を刺激し得ることを示している。更に、超音波は急速な細胞増殖の期間中に細胞分裂を刺激するということが示されており、また、超音波による線維芽細胞中の細胞増殖の増加を発見したその他の研究によって確認されている。

【0030】

パルス低強度超音波（PLIUS）は、線維芽細胞中でコラーゲン及びエラスチンの生成を誘発し、またグリコサミノグリカンの濃度を上昇させるということが示されている。更に、低強度超音波は、マトリックスメタロプロテアーゼMMP-3, 7, 13の発現を減少させることにより、損傷した軟骨の修復を助け、NOの分泌を阻害し、かつ軟骨中でコラーゲン及びプロテオグリカンの合成を促進し得る。累積的に取れば、これらの結果は、超音波が細胞外基質の生成を改善し得ることを示す。

10

【0031】

超音波と共に界面活性剤を用いることによって更なる効果が達成され得る。この相乗作用は、おそらく、界面活性剤による角質層の破壊、及び超音波により提供されるキャビテーション効果の二重の効果によるものである。

【0032】

特に、過酷な界面活性剤又は高エネルギーのプローブの使用は、皮膚を不可逆的に損傷して、治療後にそれ自体を安定化又は治癒する能力を失わせる場合がある。本発明の装置は、皮下に送達されるエネルギー量を大幅に低減させるアルコール、界面活性剤、及びその他の乳化剤を含有する配合物と共に（又はそれなしに）、超音波エネルギーを皮膚に対して一方向かつ垂直に送達する超音波装置及び方法に対して改善された安全性を提供する。

20

【0033】

更に、超音波はメラニン顆粒を分解するのに有用である。皮膚内に存在するメラニンはUV及び可視光線を減衰させるのに役立つ。メラニンは、光散乱性としてのこうした皮膚の光学的特性に関連し、こうした皮膚光学は、皮膚の健康、生理機能、及び色素沈着を理解する上で役立つ。色素沈着過度は、ホルモン変化、過度の太陽光曝露などによるメラニンの過剰生成によって起こる皮膚疾患である。色素沈着過度を治療するには、典型的には、色素沈着を低減するために、剥離剤（peels）、マスク剤、又はローションとしてヒドロキシ酸、レチノイドなどの局所的治療が用いられてきた。メラニン顆粒をより小さな粒子に分解することで、皮膚剥脱によるより容易な除去が可能となり、これは皮膚の光学的特性を改良し、色素沈着過度を減衰させる可能性があり得る。

30

【0034】

理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、超音波を皮膚表面に対して90度以外の角度に方向付けすることによって、20kHz若しくは（約20kHz）～3000kHz（若しくは約3000kHz）、任意に100kHz（若しくは約100kHz）～1000kHz（若しくは約1000kHz）、又は任意に250kHz（若しくは約250kHz）～750kHz（若しくは約750kHz）の範囲のトランスデューサ周波数を用いて、上記の超音波皮膚効果を強化又は改善しながら、同時にユーザの皮膚（超音波の適用が生じた場所）にいかなる負の、不利益な、又はその他の有害な影響をも予防しきつ／又は低減することができると考えている。

40

【0035】

特定の実施形態では、本発明の装置及び方法によって、適用面に対して90度以外、又は90度未満の角度（図3に示す）で適用面（例えば皮膚表面）に投射／方向付けされた超音波又はエネルギーは、いずれの場合にも、下記の超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して90度（即ち垂直）の角度で適用面に投射／方向付けされた超音波又はエネルギーによって生成された超音波圧力よりも低い、任意に少なくとも5倍

50

低い、任意に10倍低い、任意に15倍低い超音波圧力を生成する。皮下の超音波圧力が高いほど、皮下でより多くの組織損傷が起こる。

【0036】

特定の実施形態では、有益剤の皮膚浸透を改善するために本発明の装置及び方法を用いられる。

【0037】

超音波装置に、かつ超音波装置から超音波を伝播するために有用な局所用組成物は、好ましくは、装置と皮膚表面との間の超音波エネルギーの伝達を促進するために超音波装置と共に使用される。局所用組成物は、従来のリープオン製品（水、液体、ローション、クリーム、ジェル、スティック、スプレー、及び軟膏など）、皮膚洗浄製品（液体洗浄剤、固体石鹼、及び拭き取り用品など）、毛髪用製品（シャンプー、コンディショナー、スプレー、及びムースなど）、皮膜形成製品（マスクなど）などが挙げられるがこれらに限定されない、多種多様な水製品又は水系製品の形態を取り得る。これらの製品の種類は、溶液、懸濁液、マイクロエマルション及びナノエマルションなどのエマルション、ゲル、並びに固体担体形態が挙げられるがこれらに限定されない、化粧上又は薬学的に許容されるいくつかの担体形態のいずれかを含有してもよい。当業者は他の製品形態を配合することができる。特定の実施形態では、局所用組成物は、良好な超音波の伝達を確実にするために気泡を実質的に含まない（又は含まない）。局所用組成物は、活性有益剤を含んでも含まなくてもよい（即ち活性有益剤フリーである）。

10

20

【0038】

特定の実施形態では、局所用組成物は、こうした活性有益剤によって治療可能な疾病若しくは疾患の治療が必要な被験体（例えばヒト）に局所投与するため、又はその他の方法で活性有益剤に関連する治療効果を提供するための活性有益剤を更に含む。こうした治療効果としては、抗菌効果（例えば、抗菌、抗真菌、抗ウイルス、及び抗寄生虫効果）；表面組織又は深部組織における効果を含む抗炎症効果（例えば、軟組織の浮腫若しくは発赤の低減又は除去）；疼痛、かゆみ、又は他の不快感の除去又は低減；硬組織の再生若しくは治癒の強化（例えば、爪の成長速度の向上、又は脱毛症による抜け毛の再成長）又は軟組織の体積の増加（例えば、皮膚又は唇におけるコラーゲン又はエラスチンの増加）；脂肪細胞代謝の改善又は身体の外観の向上（例えば、身体の輪郭又は形状に対する効果、及びセルライトの低減）；及び血液又はリンパ球の循環の増加が挙げられるが、これらに限定されない。局所用組成物（有益剤の有無を問わず）は、指で直接塗られてよく、続いて本発明による装置によって、有益剤の標的化送達を提供するのに十分な時間、超音波が適用されてよい。時間は、約5秒～約1分、又は任意に約20秒～約40秒で変化してよい。あるいは、本発明による装置との接触及び装置の塗り動作によって、組成物を皮膚の1つの領域に適用して塗ってもよい。

30

【0039】

一実施形態では、組成物は、安全かつ有効量の活性有益剤、例えば、組成物の約0.01重量%～約20重量%、例えば、約0.01重量%～約10重量%などの活性有益剤を含有する。

40

【0040】

一実施形態では、局所用組成物は、皮膚疾患（頭皮疾患を含む）の治療に有用な少なくとも1つの有益剤を含有する。皮膚疾患の例としては、座瘡（例えば黒にきび及び白にきび）、酒さ、結節囊腫（nodule-cystic）、及び他の皮膚の微生物感染症；皮膚老化の目に見える兆候（例えば、しわ、たるみ、黄ばみ、及び老年性斑点）；弛緩性皮膚又は緩んだ皮膚、毛囊炎及び偽鬚毛囊炎；皮脂の過剰（例えば、皮脂の減少又は脂性／てかりのある皮膚の外観の抑制又は制御）；色素沈着（例えば、そばかす、黒皮症、紫外線性及び老人性黒子、加齢によるしみ、炎症後メラニン増加症、ベッカー母斑、並びに顔の黑色症などの色素沈着過度の低減、又は色白の皮膚における色素沈着の強化）；過剰な育毛（例えば、足の皮膚）、又は不十分な発毛（例えば減毛症〔例えば頭皮疾患の脱毛症〕などにおける頭皮上の）；皮膚炎（例えば、アトピー性、接触性、又は脂漏性皮膚炎）、目の下

50

のくま、伸展線、セルライト、多汗症（例えば、発汗過多症）、及び／又は乾癬が挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

(a) 局所用抗座瘡 / 抗酒さ組成物

一実施形態では、局所用組成物はまた、抗座瘡及び／又は抗酒さ活性有益剤を含有する。抗座瘡及び抗酒さ活性有益剤の例としては、過酸化ベンゾイル；硫黄；トレチノイン、イソトレチノイン、モトレチニド、アダパレン、タザロテン、アゼライン酸、及びレチノールなどのレチノイド；サリチル酸；レゾルシノール；スルファセタミド、ウレア、テトラサイクリン、クリンダマイシン、メトロニダゾール、及びエリトロマイシンなどの抗生素質；コルチコステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン）、イブプロフェン、ナプロキセン、及びヘトプロフェンなどの抗炎症剤；並びにケトコナゾール及びエルビオールなどのイミダゾール、並びにこれらの塩及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。抗座瘡活性有益剤の他の例としては、エッセンシャルオイル、-ビサボロール、グリチルリチン酸二カリウム、樟脑、-グルカン、アラントイン、ナツシロギク、ダイズイソフラボンなどのフラボノイド、ノコギリパルメット、EDTAなどのキレート化剤、銀及び銅イオンなどのリバーゼ阻害剤、加水分解された植物蛋白質、塩化物、ヨウ化物、フッ化物の無機イオン、及びこれらの非イオン性誘導体の塩素、ヨウ素、フッ素、並びにArlasilk（商標）リン脂質CDM、SV、EFA、PLN、及びGLA（Crodad，Edison（USA）から商業的に入手可能）などの合成リン脂質及び天然リン脂質が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0042】

(b) 局所用老化防止組成物

一実施形態では、局所用組成物はまた、老化防止活性有益剤を含有する。好適な老化防止活性有益剤の例としては、架橋ヒアルロン酸；レチノイド；ジメチルアミノエタノール（DMAE）、銅含有ペプチド、ビタミンE、ビタミンA（レチノール及びその誘導体、例えばレチニルパルミテート）、ビタミンC（アスコルビン酸及びその誘導体、例えばアスコルビン酸2-グルコシド/AA2G）、及びビタミンB（例えばナイアシンアミド、ナイアシン）などのビタミン、並びにアスコルビン酸ジ-グルコシド及びビタミンEアセテート又はパルミテートなどのビタミン塩又は誘導体；グリコール酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、-ヒドロキシ酪酸、-ヒドロキシイソ酪酸、-ヒドロキシイソカプロン酸、アトロ乳酸(atrolactic acid)、-ヒドロキシイソ吉草酸、ビルビン酸エチル、ガラクトロン酸、グルコヘプトン酸(glucoheptonic acid)、グルコヘプトノ1,4-ラクトン、グルコン酸、グルコノラクトン、グルクロン酸、グルクロノラクトン、ビルビン酸イソプロピル、ビルビン酸メチル、ムチン酸、ビルビン酸、サッカリン酸、サッカリン酸1,4-ラクトン、酒石酸、及びタルトロン酸などの-ヒドロキシ酸及びこれらの前駆体；-ヒドロキシ酪酸、-フェニル-乳酸、及び-フェニルビルビン酸などの-ヒドロキシ酸；テトラヒドロキシプロピルエチレン-ジアミン、N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン(THPED)；並びに緑茶、大豆、オオアザミ、藻類、アロエ、アンゼリカ、ビターオレンジ、コーヒー、オウレン、グレープフルーツ、ブクリヨウ(hoellen)、スイカズラ、ジュズダマ、リソスパーーマム、クワ、ボタン、プエラリア(pueraria)、コメ(nice)、及びベニバナなどの植物抽出物；並びにこれらの塩及びプロドラッグ並びに混合物）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

(c) 局所用色素脱失組成物

一実施形態では、局所用組成物は、色素脱失活性有益剤を含有する。好適な色素脱失活性有益剤の例としては、大豆抽出物；大豆イソフラボン：レチノールなどのレチノイド；コウジ酸；コウジ酸ジパルミテート；ヒドロキノン；アルブチン；トラネキサム酸；ナイアシンアミド、ナイアシン及びビタミンC（アスコルビン酸及びAA2G）などのビタミン；アゼライン酸；リノレン酸及びリノール酸；プラセルティア；カンゾウ、並びにカモ

ミール及び緑茶などの抽出物；天然活性成分（例えば非変性大豆、クワ、カジノキ（クワ科、コウゾ（*Broussonetia kazinoki* × *B papyrifera*））、イソフラボン、ナツシロギク、ゴジベリー（goji berry）、オオアザミ抽出物、アマランス油、ザクロ（pomegranate）、マテ（yerbe mate）、白百合花抽出物、オリーブ葉抽出物、フロレチン、及びこれらの混合物）、並びにこれらの塩及びプロドラッグ並びに混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

(d) 局所用抗乾癬組成物

一実施形態では、局所用組成物は、抗乾癬活性有益剤を含有する。抗乾癬活性有益剤（例えば、脂漏性皮膚炎治療薬として使用するため）の例としては、コルチコステロイド（例えば、ジプロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフルラゾン、プロピオン酸ハロベタゾール、トリアムシノニド、デキサメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ハルシノニド、酢酸トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン（hydrocortisone verlerate）、酪酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン（aclometasone dipropionate）、フルランドレノリド、フロ酸モメタゾン、酢酸メチルプレドニゾロン）、メトレキサート、シクロスボリン、カルシポトリエン、アントラリン（anthraline）、シェール油及びその誘導体、エルビオール、ケトコナゾール、コールタール、サリチル酸、ジンクピリチオン、硫化セレン、硫黄、メントール、及び塩酸プラモキシン、並びにこれらの塩及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0045】

(e) 局所用育毛又は再生活性物質

一実施形態では、局所用組成物は、頭皮の毛髪、眉毛又はまつげを成長させる又は濃くするための育毛又は発毛活性有益剤を含み、毛髪の症状（減毛症などの）を局所的に治療するために用いられ得る。こうした育毛／発毛剤は育毛を刺激し、かつ／又は抜け毛を防ぐ。育毛又は発毛活性有益剤の例としては、カリウムチャネル開口剤、ATP感受性カリウムチャネル、ミノキシジル、ジアゾキシド又はフェニトイイン、5'-還元酵素阻害剤、フィナステリド、デュタステリド（例えばAvodart）、テュロステリド（turosteride）、ベクスロステリド（bexlosteride）、イゾンステリド（izonsteride）、エプリステリド、エピガロカテキン、5'-還元酵素タイプ1阻害剤、アゼライン酸、及びSKF 105、111、ケトコナゾール、フルコナゾール、スピロノラクトン、フルタミド、ジアゾキシド、17'-ヒドロキシプロゲステロン、11'-ヒドロキシプロゲステロン、RU 58841、フルリジル（fluridil）、又はQLT-7704、抗アンドロゲンオリゴスクレオチド、プロスタグラニンF2アナログ、プロスタグラニンアナログ、プロスタグラニン、Latissse及びLumigan（RTM：ビマトプロスト）、Xalatan（RTMラタノプロスト）、Travatan（RTM：トラボプロスト）、タフルプロスト、ウノプロストン、Prostigin F2（RTM：ジノプロスト）、(2S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イルスルホニル)-N-((R)-フェニル(2-ピリジニル)メチル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボキサミド、BOL303259X、PF3187207、Hemabate（RTM：カルボプロスト）、Keranique（RTM：コペキシル（Kopexil））、塩化カルシウム、ボツリヌス（botulinum）トキシンA、アデノシン、DoxoRx（RTM：未定義）、ドセタキセル、タクロリムス、GP11046、GP11511、LGD1331、ICX-TRC、メタンチオスルホン酸01（MTS-01）、NEOSH101、HYG-102440、HYG-410、HYG-420、HYG-430、HYG-440、スピロノラクトン、コルテキソロン17a-プロピオネット、RK-023、アバタセプト、Viviscal（RTM：天然栄養補助食品）、morrF、ASC-J9（RTM：(3Z,5E)-6-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシヘキサ-3,5-ジエン-2-オン）、NP-619、トリクロロ（ジオキソエチレン-o,o'）テルル酸アンモニウム、metron-F1、PSK3841、targetretin（RTM

:ベキサロテン)、MedinGel(RTM:生分解性薬物)、PF3187207、BOL303259X、(2S)-3-((1,1'-ビフェニル)-4-イルスルホニル)-N-((R)-フェニル(2-ピリジニル)メチル)-1,3-チアゾリジン-2-カルボキサミド、THG11331、PF-277343、PF-3004459、ラプティバ、カフェイン、コーヒー、薬草(例えば、ノコギリパルメット、ツルマメ、朝鮮人参、ヨーロッパグリ、アルニカ、セイヨウキズタ、及びワイルドゼラニウム(Geranium maculatum))、トリアムシノロンアセトニド、局所的刺激薬(例えばアントラリン)又は増感剤(例えばスクアリン酸ジブチルエステル又はジフェニルシクロプロペノン)、クロミプラミン、不飽和脂肪酸(例えばガンマリノレン酸)、脂肪酸誘導体、これらの塩、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0046】

(e) 非ステロイド性抗炎症剤

一実施形態では、局所用組成物は、ある種の鎮痛活性有益剤を含有することができ、よって、背中若しくはそこに由来する疼痛、肩、関節、筋肉の痛み/疼痛、月経痛、又はヘルペス若しくは口内炎に由来する疼痛などの疼痛を局所処置するために調製することができる。疼痛を緩和するためのかかる有益剤としては、イブプロフェン、ナプロキセン、サリチル酸、ケトプロフェン、及びジクロフェナク、並びに薬学的に許容されるそれらの塩などの、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が挙げられるが、これらに限定されない。疼痛及びかゆみを処置するための他の局所鎮痛活性有益剤としては、サリチル酸メチル、メントール、サリチル酸トロラミン、カプサイシン、リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プラモキシン、及びヒドロコルチゾンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0047】

(f) 他の局所用成分

一実施形態では、局所用組成物は、活性有益剤として植物抽出物を含有する。植物抽出物の例としては、ナツシロギク、ダイズ、グリシンソヤ、オート麦、小麦、アロエベラ、クランベリー、マンサク、ハンノキ、アルニカ、カワラヨモギ、細辛の根、カバノキ、キンセンカ、カモミール、シンジウム、ヒレハリソウ、ウイキョウ、ガラロイス(galla rh ois)、サンザシ、ドクダミ、オトギリソウ、ナツメ、キウイ、カンゾウ、モクレン、オリーブ、ペパーミント、フィロデンドロン、サルビア、クマザサ(sasa albo-marginata)、天然のイソフラボノイド、ダイズイソフラボン、及び天然のエッセンシャルオイルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0048】

特定の実施形態では、上記の活性有益剤のうちのいずれかを組み合わせて用いてよい。

【0049】

特定の実施形態では、本発明の局所用組成物はまた、皮脂を通した活性有益剤の移動を改善し、かつ/又は毛包の洗浄を助けるために、皮脂混和性化合物を含む。好適な皮脂混和性化合物としては、C10~C35(任意にC10~C22)乳酸アルキル、例えば以下のC10~C18乳酸アルキル:乳酸セチル、乳酸ミリスチル、乳酸グリセリルステアレート又はC12~C15乳酸アルキルなど、及びこれらの混合物;Dow Corningの345流体、DC200流体などの揮発性シリコーン、及び米国特許第5,084,577号に記載されているもの、脂肪酸エステル(例えばオクチルイソノナノエート、オクチルパルミテート、イソデシルオレアート、プロピレンジカプリレート)、液体脂肪アルコール(例えばオレイルアルコール)、化学構造C₆H₅-R(OH)を有するフェニルアルコールなどの芳香族アルコール(式中Rは、ベンジルアルコール及びフェネチルアルコールなどの脂肪族ラジカルである);エチレングリコールフェニルエーテルなどの芳香族グリコールエーテル;プロピレングリコールメチルエーテル、及び参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第5,133,967号に開示されているものなどのプロピレンオキシド又はブチレンオキシド系のグリコールエーテル;リノール酸、リノレン酸、ステアリドン酸、ヴァシニアム・ミリティラス(vaccinium myrtillus)(ビル

40

50

ベリー)種子油、ヴァシニアム・マクロカーポン(vaccinium macrocarpon)(クランベリー)種子油、ヴァシニアム・ヴァイティス・イデア(vaccinium vitis-idaea)(コケモモ)種子油、ルブス・イダエウス(rubus idaeus)(ラズベリー)種子油、ルブス・チャマエモルス(rubus chamaemorus)(クラウドベリー)種子油、リベス・ニグロム(Ribes nigrum)(クロフサスグリ)種子油、ヒッポファエ・ラムノイデス(hippophae rhamnoides)(シーバックソーン)種子油、エキウム・プランタギネウム(echium plantagineum)(エキウム)種子油、ホーデウム・ブルガレ(hordeum vulgare)(オオムギ)種子油、ベチュラ・アルバ芽抽出物、ノコギリパルメット抽出物、ルリヂサ油、マツヨイグサ油、大豆油などであるがこれらに限定されない必須脂肪酸又は多不飽和脂肪酸に豊富な植物、果実、又は水産物(marine)由来抽出物などの脂肪酸、多不飽和脂肪酸；セチルオセネート(cetyl ocenate)；安息香酸イソステアリル；ペンタエリチオールテラオクテネート(pentaerythiol teraoctenate)、安息香酸イソステアリル；並びにこれらの組み合わせから選択される化合物が挙げられる。特定の実施形態では、本発明の皮脂混和性化合物は、C12～C15アルキルラクテート、ミリスチルラクテート、セチルラクテート、グリセリルステアレートラクテート、エチレングリコールフェニルエーテル；プロピレン又はブチレンオキシド系グリコールエーテル、揮発性シリコーン、及びこれらの混合物からなる群から選択される。特定の実施形態では、本発明の皮脂混和性化合物は、C12～C15アルキルラクテート、セチルラクテート、ミリスチルラクテート、又はこれらの混合物からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0050】

特定の実施形態では、皮脂混和性化合物は局所用組成物中に、組成物の0.5重量%(又は約0.5重量%)～5重量%(又は約5重量%)、任意に1.0重量%(又は約1.0重量%)～4重量%(又は約4重量%)、又は任意に1.5重量%(又は約1.5重量%)～3重量%(又は約3重量%)の量で存在する。

【0051】

特定の実施形態では、皮脂混和性化合物は、皮膚細孔、毛包、又は皮膚の他の開口部/裂け目を洗浄する、又は洗浄を補助する目的で活性有益剤を更に組み込むことなく、超音波を伝播する局所用組成物中に組み込まれる。あるいは、皮脂混和性化合物は、皮膚開口部を洗浄し、かつ活性有益剤の皮膚表面への(かつ皮膚表面を貫く)移動を改善するための活性有益剤と共に、超音波を伝播する局所用組成物中に組み込まれる。

【0052】

本発明の一実施形態では、活性有益剤と皮脂混和性化合物との比は、10:1(又は約10:1)～1:1(又は約1:1)、任意に5:1(又は約5:1)～1:1(又は約1:1)、任意に3:1(又は約3:1)～1:1(又は約1:1)、又は任意に2:1(又は約2:1)である。

【0053】

一実施形態では、局所用組成物は、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、乳酸緩衝剤、グルコン酸緩衝剤などの1種又は複数の緩衝化剤、又はゲル化剤、増粘剤、又はポリマーを含有する。

【0054】

一実施形態では、組成物又は製品は、ラベンダー及びカモミールなどの、ストレス緩和、鎮静、及び/又は睡眠への影響に有効な芳香剤を含有する。

【0055】

一実施形態では、組成物は、治癒の促進又は傷の予防をもたらすために創傷内に適用される。処置され得る創傷又は病変としては、急性創傷、並びに糖尿病性潰瘍、静脈性潰瘍、及び床ずれを含む慢性創傷が挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

組成物は、活性有益剤として抗真菌薬又は抗生物質を含み得る。抗真菌薬の例としては、ミコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、セルタコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール、クリオキノール、ビフォコナゾール、テルコナゾー

ル、ブトコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、サペルコナゾール、クロトリマゾール、ウンデシレン酸、ハロプロジン、ブテナфин、トルナフテート、ナイスタチン、シクロピロクスオラミン、テルビナфин、アモロルфин、ナフチфин、エルビオール、グリセオフルビン、並びにそれらの薬学的に許容される塩及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、抗真菌薬は、アゾール、アリルアミン又はそれらの混合物である。

【0057】

抗生素質（又は消毒剤）の例としては、ムピロシン、硫酸ネオマイシン、バシトラシン、ポリミキシンB、1-オフロキサシン、テトラサイクリン（クロルテトラサイクリン塩酸塩、オキシテトラサイクリン-10塩酸塩及びテトラサイクリン塩酸）、リン酸クリンダマイシン、硫酸ゲンタマイシン、メトロニダゾール、ヘキシリレゾルシノール、塩化メチルベンゼトニウム、フェノール、第四級アンモニウム化合物、ティーツリー油、並びにそれらの薬学的に許容される塩及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0058】

組成物中で有用となり得る抗菌剤の例としては、ヨードプロピニルブチルカルバメート、ジアゾリジニルウレア、クロルヘキシデン（chlorhexidene）ジグルコネート、クロルヘキシデンアセテート、クロルヘキシデンイセチオネート、及び塩酸クロルヘキシデンなどの、クロルヘキシジンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、トリクロカルボン、ポリヘキサメチレンビグアニド、塩化セチルピリジウム、塩化メチル及び塩化ベンゼトニウムなどの、他の陽イオン性抗微生物薬を用いることもできる。その他の抗菌剤としては、2,4,4',-トリクロロ-2-ヒドロキシジフェニルエーテル（トリクロサン）などのハロゲン化フェノール化合物；パラクロロメタキシレノール（PCM-X）；及びエタノール、プロパンノールなどの短鎖アルコールが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、アルコールは、隔膜の過度の乾燥を引き起こさないよう、低濃度（例えば、担体の5重量%未満など、担体の約10重量%未満）である。

20

【0059】

ヘルペス及び肝炎などのウイルス感染症のための局所用組成物中の活性有益剤として有用であり得る抗ウイルス剤の例としては、イミキモド及びその誘導体、ポドフィロックス、ポドフィリン、インターフェロンアルファ、アシクロビル、ファムシクロビル（famcyclovir）、バラシクロビル（valcyclovir）、レチキュロス（reticulos）及びシドフォビル、並びにこれらの塩及びプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0060】

局所用組成物中でこれもまた活性有益剤として有用となり得る抗炎症剤の例としては、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシルトリアムシノロン、アルファメチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン（fluadrenolone）、フルクラロロンアセトニド（flucarolone acetonide）、フルドロコルチゾン、フルメタゾンピバレート、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル（flucortine butylester）、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン（フルプレドニリデン）（fluprednidene（fluprednylidene）acetate）、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド（flucetonide）、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロゾン（difluorosone diacetate）、フルラドレナロンアセトニド（fluradrenalone acetonide）、メドリゾン、アムシアフェル（amciafel）、アムシナファイド（amcinafide）、ベタメタゾン、クロロブレドニゾン（chlorprednisone）、酢酸クロロブレドニゾン（chlorprednisone）、クロコルテロン（clocortelone）、クレスシノロン（clescinolone）、ジクロリゾン、ジフルプレドナート、フル

40

50

クロロニド (flucloronide)、フルニソリド、フルオロメタロン (fluoromethalone)、フルペロロン、フルプレドニソロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、シクロペンチルプロピオノ酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ジブロピオン酸ベクロメタゾン、ジブロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンなどのコルチコステロイド、並びにこれらの塩及びプロドラッグなどの好適なステロイド抗炎症剤が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、本発明において使用するためのステロイド性抗炎症薬はヒドロコルチゾンである。本発明の組成物で有用な抗炎症剤の第2の部類としては、非ステロイド性抗炎症剤が挙げられる。

【0061】

局所用組成物中の活性有益剤として有用となり得る創傷治癒増強剤の例としては、血小板豊富な血漿（即ち1マイクロリットル当たり少なくとも100万の血小板濃度を有する血漿）、リコンビナントヒト血小板由来成長因子（PDGF）、及びその他の成長因子、ケタンセリン、イロプロスト、プロスタグランジンE1及びヒアルロン酸、マンノース-6-ホスフェートなどの傷跡軽減剤、鎮痛剤、麻酔剤、塩酸エフロルニチンなどの育毛遅延剤、降圧剤、冠動脈疾患治療薬、抗がん剤、内分泌及び代謝薬、神経薬、化学添加物（chemical additions）の中止のための薬物、酔い止め薬、たんぱく質、並びにペプチド薬が挙げられる。本発明の特定の実施形態では、血小板豊富な血漿、遺伝子組み換え型ヒト血小板由来成長因子（PDGF）、及びその他の成長因子は、育毛又は再生剤としても有用である。

【0062】

一実施形態では、組成物は、爪甲真菌症、スポロトリクム症、爪白癬、足白癬（水虫）、股部白癬（いんきんたむし）、体部白癬（白癬）、頭部白癬、癪風、並びにおむつかぶれ、口腔カンジダ（oral thrush）、皮膚及び膣カンジダなどのカンジダ酵母感染関連疾患（例えば、カンジダ・アルビカンス（candida albicans））、生殖器の発疹、癪風などの癪風菌感染関連疾患、秕糠疹毛囊炎（Pityriasis folliculitis）、脂漏性皮膚炎、及びふけを含むがこれらに限定されない真菌感染（例えば、毛瘡白癬菌などの皮膚糸状菌）を処置又は予防するために、他の抗真菌活性剤を含んで又は含まずに用いられる。

【0063】

別の実施形態では、局所用組成物は、座瘡、蜂窩織炎、丹毒、膿瘍疹、毛囊炎、並びにフルンケル及び癰、並びに急性創傷及び慢性創傷（静脈性潰瘍、糖尿病性潰瘍、及び褥瘍性潰瘍）が挙げられるがこれらに限定されない細菌感染を処置及び予防するために、他の抗細菌活性剤を含んで又は含まずに用いられる。

【0064】

別の実施形態では、局所用組成物は、伝染性軟属腫及びいぼが挙げられるがこれらに限定されない皮膚のウイルス感染を治療及び予防するために、他の抗ウイルス活性剤を含んで又は含まずに用いられる。

【0065】

別の実施形態では、局所用組成物は、鉤虫感染、シラミ、疥癬、海水浴皮膚炎及び水泳者かゆみ症が挙げられるがこれらに限定されない寄生虫感染を処置及び予防するために、他の抗寄生性活性剤を含んで又は含まずに用いられる。

【0066】

組成物を用いて、爪の成長を刺激し、爪の強度を高め、爪感染又は変色を低減することもできる。組成物は、ミコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、セルタコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコリアゾール（voriconazole）、クリオキノール、ビフォコナゾール（bifonazole）、テルコナゾール、ブトコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、サペルコナゾール、クロトリマゾール、ウンデシレン酸、ハロプロジン、ブテナフィン、トルナフテート、ナイスタチン、シクロピロクスオラミン、テルビナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、エルビオール、グリセオフルビン、並びにそれらの薬学的に許容される塩及びプロドラッグなどが挙げられるがこれらに限定されない活性有益剤と共に、爪甲真菌症治療用組成物に組み込むことが

10

20

30

40

50

できる。組成物は、ビオチン、パントテン酸カルシウム (calcium panthotenate) 、酢酸トコフェリル、パンテノール、フィタントリオール、コレカルシフェロール、塩化カルシウム、アロエバルバデンシス (Aloe Barbadensis) (葉汁) 、絹タンパク質、ダイズタンパク質、過酸化水素、過酸化カルバミド、緑茶抽出物、アセチルシステイン、及びシステインなどが挙げられるがこれらに限定されない成分と共に、爪の見た目及び感触を改善するための組成物に組み込むことができる。

【0067】

実施方法

より具体的には、特定の実施形態では、本発明による活性有益剤を含む局所用組成物は、局所用組成物の適用領域に超音波を適用した後に、皮膚又は頭皮の患部（即ち、活性有益剤による治療を要する領域）に適用される。超音波装置は約 20 kHz ~ 約 3000 kHz の範囲の周波数で音響エネルギーを提供するように較正され、トランスデューサを含む超音波ヘッドは、超音波が患部表面に対して 90 度（垂直）以外の角度で患部に向かって方向付けされるように（又は本明細書の上記で更に説明する通りに）、適用領域上に配置される。また、局所用組成物（活性有益剤を含む又は含まない）は、超音波装置のトランスデューサに、かつ超音波装置のトランスデューサから超音波を効率的に伝播するために、通常は、被験体の皮膚の間に適用される。超音波音響エネルギーの各適用時間は、約 5 秒 ~ 約 1 分の範囲である。上記の方法を、少なくとも 2 回の連続適用で、任意に、少なくとも 1 日に 1 回の頻度で、少なくとも 2 回の連続適用で繰り返す。

10

【0068】

特定の実施形態では、超音波装置 (devise) は、「キャップ」、「バンド」、「取り付け可能端部付きラップ」、又は「パッチ」を用いるなどして、皮膚に固定して適用するように構成されかつ / 又は寸法決めされてよい。

20

【0069】

本発明の性質及びその実施方法を更に説明するために幾つかの実施例を以下に記載する。しかし、本発明がこれらの詳細に限定されると見なすべきではない。

【実施例】

【0070】

本発明の性質及び本発明を実施する方法を更に例示するため、実施例が以下に説明されている。しかし、本発明がこれらの詳細に限定されると見なすべきではない。

30

【0071】

実施例 1.

イブプロフェンゲルの調製

局所用イブプロフェンゲル組成物を、下記の表 1 の成分を用いて、下記の手順に従い調製した。

【0072】

【表 1】

表 1.

番号	成分	成分源	イブプロフェンゲルの配合(重量%)
1	エチルアルコール		20
2	イブプロフェン、USP		5
3	プロピレングリコール		2
4	ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)		0.1
5	水、USP		69.1
6	Carbopol(Ultrez 30)		1
7	トリエチルアミン		2.8
	合計		100

40

50

【0073】

手順：成分番号 1 ~ 4 を容器に量り入れして、均質になるまで混合した。成分番号 5 及び 6 を計量して添加し、続いて混合して、均質な懸濁液を形成した。成分 7 を、最終 pH が 6 . 8 の均質な透明のゲルが形成されるまで混合下で添加した。

【0074】

実施例 2 .

フランツセル拡散セルを用いた超音波導入（超音波）調査を実施するための実験装置は、20 kHz ~ 2 MHz の範囲で、最大 60 W の電力（電圧 + / - 30 V、電流：2 A、使用率 50 %）で、方形波で、超音波トランスデューサを駆動する能力のある特注製汎用発電機で構成された。トランスデューサに送達される実電力は、特定の実験条件に依存し、実験ごとに指定された。駆動波形は、一方の端部に BNC コネクタと、トランスデューサ側の端部に特別注文の非同軸コネクタと、を有する同軸ケーブルを経由してトランスデューサに送達された。

10

【0075】

トランスデューサ（transducer）は圧電式であり、ディスク状の形状（直径 20 又は 25 mm のいずれか）又は $10 \times 20 \text{ mm}^2$ の矩形のいずれかを有した。トランスデューサの厚さは、トランスデューサの厚さと反比例するその基本（fundamental）周波数に依存した。液体又はゲルが電気接点を摂動することを防ぐために、各トランスデューサはプラスチックケースに封入され、トランスデューサの一方の面のみを局所用組成物に曝露させたままにした。ケースは硬質プラスチックから製造され、トランスデューサは多少自由に振動（oscillate）できるようにシリコーン接着剤で封止された。ケースはまた、電気接続を局所用組成物から隔離することを可能にした。

20

【0076】

超音波エネルギーが皮膚に垂直に送達された超音波導入実験では、上記のカプセル化装置にディスク形状のトランスデューサが用いられた。斜めに超音波を適用するために、超音波トランスデューサを封入するケースを、ヒンジ構成で組み立て、15 ~ 90 度（垂直）の角度を可能にした。注記：0 度の角度は、超音波を皮膚表面と平行に送信する。

30

【0077】

実験条件を厳密に制御するために、全ての調査で以下の順序が用いられた。

【0078】

1 . 封入されたトランスデューサのインピーダンス / 周波数パラメータを、
本産業及び研究における全ての超音波材料及び装置のための最適なテスタである、Agilent 4294A インピーダンステスタを用いて試験する。調査を実施する前後に必ず、測定されるトランスデューサの総寿命の間にパラメータを記録及びトレースした。

40

【0079】

対象のパラメータは、直列共振値（これは所与のトランスデューサの場合に可能な限り最小であるべきである）、直列抵抗前後の位相角（これは直列共振周波数の - 90 度前かつ + 90 度上に可能な限り近くあるべきであり、またドライバの捕捉帯中に寄生共振が存在すべきではない）（ドライバはその周波数を特定の調査パラメータに調節することができ、「滑らかな」相転移が必要である）であった。

【0080】

2 . 特定の量の水に送達される超音波エネルギーを音圧法によって試験する。試験装置は、スケールに載せられたプラスチック皿を用い、トランスデューサはスケール中で、底部から一定の距離を維持し、かつ外部支持具（スケールとは接触しない）によって一定の高さを保持されながら、水中に降ろされる。汎用ドライバを用いてトランスデューサを共振周波数で駆動し、音圧によってもたらされた追加的重量を電力と対応させて記録した。方法は、トランスデューサが繰り返し作動しているかどうかを特性分析するように意図された定性的なものである。

3 . 特定の出力及び試験条件で拡散フランツセルを用いて調査する。

4 . 超音波エネルギーを用いて試験を繰り返し、初期値と照らし合わせてチェックする

50

。 5. インピーダンステスターを用いて試験を繰り返し、初期値と照らし合わせてチェックする。

【0081】

インピトロ皮膚浸透調査

超音波を用いる、又は超音波を用いないイブプロフェン皮膚浸透調査の手順：

超音波を用いない（受動拡散）、又は超音波の適用により促進された（超音波導入）、ヒト死体の皮膚による、5%イブプロフェンゲル組成物のインピトロ皮膚浸透調査を以下の通りに実施した：

皮膚浸透調査は、実施例1に開示された通りに調製された本発明の試料に対して、イブプロフェンのヒト皮膚への浸透を評価した。市販のイブプロフェンゲル製品、IBULE VEイブプロフェンゲル(DDD 1td (Watford, Herts, WD18 7JJ, UK製)を基準として使用し、これは、そのパッケージの製品ラベルによれば、5w/w%のイブプロフェン、更に、IMS（工業用変性アルコール）、カルボマー、プロピレングリコール、ジエチルアミン、及び精製水を含む。周知されるフランツ拡散セル法（参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20020006418A1号に教示される）を用いた。フランツセルはドナー細胞用が3.0cmの直径及び7.07cm²の表面積を有し、レセプタコンパートメントの容積は25mlであった。ドナー用区画に磁気攪拌子を加えた。液体受容器を、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）溶液で満たした。ドナー用区画内の気泡を除去した。システムは、実験中の液体受容器の均一性を確実とするよう、37超で、磁気攪拌器で恒温にした。商業的組織バンクからのヒト死体皮膚試料（Ohio Valley Tissue and Skin Center（Cincinnati, OH）、約0.4mmに皮膚採取）をガラス製拡散セルに適合するよう裁断し、皮膚をフランツセル上に載せた。

【0082】

受動拡散を試験するように指定された拡散セルの場合は、0.2mlの試験ゲル試料を皮膚表面上に適用した。超音波導入を試験するように指定された拡散セルの場合、超音波治療の間に、超音波トランスデューサ先端部の全部、又は少なくとも大部分が試験ゲルによって浸漬されることを確実にするために、追加の試験試料（2~5ml）を添加した。超音波治療後、過剰なゲルを直ちにドナー細胞から除去して、残留試験ゲルを約0.2mlとした。

【0083】

以下の試験条件を用いて超音波治療を実施した。

【0084】

- a) 超音波方向と皮膚表面との間で90度の角度（°）を用いた従来の超音波治療；
- b) 超音波方向と皮膚表面との間で90度未満の角度を用いた斜め超音波治療。

【0085】

所定の時点（例えば、0、0.5、1、2、4、6、及び最大24時間）で、試料をレセプタコンパートメントから収集した。調査の最後に、高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）システムを用いてフランツセルのレセプタコンパートメントから収集された試料のイブプロフェン濃度を分析し、皮膚層を超えて浸透したイブプロフェン量を算出した。

【0086】

イブプロフェン皮膚浸透の結果：

結果を表2~4に示す。異なる3つの複製に関して、異なる皮膚層における算出されたイブプロフェン濃度の最終平均をマイクログラム（μg）で報告する。

【0087】

表2は、超音波トランスデューサが周波数700kHzで超音波エネルギーを、3つの拡散セルの1群に対して45度の角度で皮膚表面に送達するように、信号電力3Wで超音波治療（UT）を適用した、調査1からのイブプロフェン皮膚浸透の結果を示す。比較の

10

20

30

40

50

ために、3つの拡散セルの別の群を、超音波治療を全く用いない受動拡散によって実行した。

【0088】

【表2】

表2.

時間(hr)	イブプロフェン拡散(μg)		
	UT(ゲル1及び45度の超音波導入を用いて拡散)	非UT _{ゲル1} (ゲル1を用いた受動拡散)	非UT _{ゲル2} (ゲル2、IBULEVEを用いた受動拡散)
0.5	653±949	25±20	1*
1	1073±1321	85±29	16±4
2	1918±1945	254±21	71±17
3	2744±2652	425±17	134±36
4	3253±3009	563±34	193±49
6	4017±3377	927±231	333±66
20	6450±4294	2185±776	1237±70
22	6511±4235	2224±654	1372±95
24	6833±4147	2483±891	1472±67
UT _{ゲル2} /非UT _{ゲル1}		UT _{45度} /非UT _{ゲル2}	
6時間	4.3		12.1
24時間	2.8		4.6

【0089】

表2の結果は、角度45度での超音波導入は、ヒト皮膚を通るイブプロフェン浸透を顕著に高めてレセプタコンパートメントに到達させたことを示す。例えば、イブプロフェンのイブプロフェン皮膚浸透強化因子は、実施例1のイブプロフェンゲルからの45度のUT超音波導入により皮膚を横断し、同じイブプロフェンゲルから超音波を用いなかった場合と比較して、それぞれ、6時間目で約4.3倍、24時間目で約2.8倍であった。市販のイブプロフェンゲル、IBULEVEからのイブプロフェン受動拡散と比較すると、イブプロフェン皮膚浸透強化因子は、それぞれ、6時間目で12.1倍、24時間目で4.6倍であった。

【0090】

表3は、超音波トランスデューサが周波数700kHzで超音波エネルギーを、3つの拡散セルの1群に対して60度の角度で皮膚表面に送達するように、信号電力3Wで超音波治療(UT)を適用した、調査2からのイブプロフェン皮膚浸透の結果を示す(中央のカラム又はカラム2)。比較のために、3つの拡散セルの別の群を、超音波治療を全く用いない受動拡散によって実行した(最後のカラム又はカラム3)。第1のカラム(カラム1)は、超音波治療も対象とした。しかしながら、超音波治療後の超音波トランスデューサに対する試験においてトランスデューサ先端部から超音波圧力が出ておらず、そのため、拡散セルのこの群は、実際は最後のカラム(カラム3)の試験条件と同様に超音波治療を全く用いない受動拡散であったことが明らかになったため、超音波トランスデューサは超音波治療中に動作しなかったことが判明した。

【0091】

10

20

30

40

【表3】

表3.

時間(hr)	イブプロフェン拡散(μg)		
	非UT(超音波トランステューサの失敗のため)	UT _{60度} (ゲル1及び60度の超音波導入を用いて拡散)	非UT _{ゲル1} (ゲル1を用いた受動拡散)
0.5	14±12	128±154	4±4
1	81±29	358±186	39±8
2	285±56	980±313	184±16
4	633±145	1802±765	496±27
6	1078±281	2687±1266	939±17
24	2374±704	5506±3307	2736±215
UT _{60度} /非UT _{ゲル1}			
6時間	—	2.9	—
24時間		2.0	—

【0092】

表3の結果は、カラム1及び3の結果を比較すると、超音波治療を全く用いない場合、イブプロフェンの受動拡散は、皮膚全体から同様にイブプロフェンが浸透してレセプタコンパートメントに到達する結果となったことを示す。対照的に、60度の角度を付けた超音波導入はヒト皮膚を通じてレセプタコンパートメントに到達するイブプロフェン浸透を顕著に高めた。超音波を用いない場合(カラム3)の6時間目及び24時間目に対して、60度のUT超音波導入によるイブプロフェンの浸透強化因子は、6時間目で約2.9倍、24時間目で約2.0倍であった。

【0093】

表4は、超音波トランステューサが、周波数700kHzで超音波エネルギーを、3つの拡散セルの1群(カラム1)に対しては15度の角度で、また3つの拡散セルの別の群に対しては、大半の超音波導入調査で超音波治療が適用された方法である90度の角度で皮膚表面に送達するように、信号電力3Wで超音波治療(UT)を適用した、調査3からのイブプロフェン皮膚浸透の結果を示す。比較のために、3つの拡散セルの別の群を、超音波治療を全く用いない受動拡散によって実行した(最後のカラム又はカラム3)。

【0094】

【表4】

表4.

時間(hr)	イブプロフェン拡散(μg)		
	UT _{15度} (ゲル1及び15度の超音波導入を用いて拡散)	UT _{90度} (ゲル1及び90度の超音波導入を用いて拡散)	非UT _{ゲル1} (ゲル1を用いた受動拡散)
0.5	173±112	43±34	6±4
1	654±457	410±169	31±39
2	2589±1610	2086±1008	477±561
4	6512±3688	5379±2540	1931±1910
6	11058±6446	8379±4147	3640±3518
24	54073±35886	35725±12187	18051±18485
UT _{15度} /非UT _{ゲル1}			
6時間	3.0	2.3	—
24時間	3.0	2.0	—

【0095】

表4の結果は、超音波治療を用いないもの(カラム3)と対照的に、15度(カラム1)及び90度の超音波(カラム2)治療の両方が、ヒト皮膚を通るイブプロフェン浸透を顕著に強化したことを示す。超音波治療を用いない場合(カラム3)の6時間目及び24時間目に対して、15度のUT超音波導入の浸透強化因子は、6時間目及び24時間目で約3.0倍であり、超音波を用いない場合(カラム3)の6時間目及び24時間目に対して、90度のUT超音波導入(カラム3)の強化因子は、6時間目で約2.3倍、24時

10

20

30

40

50

間目で約2.0倍であった。驚くべきことに、15度の角度を付けた超音波治療は、深部組織に不意な超音波曝露を受けさせない上記の顕著な安全効果に加えて、従来の90度の超音波治療のものと同様、又はおそらくそれを更に超える薬剤の皮膚浸透の強化をもたらし得た。

【0096】

超音波圧力測定試験

超音波が角度（本明細書に記載の通り）で適用部位（複数可）（即ち皮膚表面）に方向付けされるようにトランスデューサを配向することの改善された安全性を実証するために、インピトロで超音波圧力測定試験を実施した。超音波圧力測定試験は、30kHz～10MHzの範囲に較正されたOnda製ハイドロホンを使用して、超音波エネルギーを90度（垂直）～15度の範囲の変更可能な角度で送達した時に本発明の装置及び方法によって生成された超音波圧力を測定する。超音波圧力測定試験は、図4a及び4bに例示される装置を用いる。図4a及び4bは、その内部にシリコーンスキン22から形成された底部（Skin daver（Floidida）製）を有する内側容器30が配置された外側容器20を示す。図4a及び4bに例示される容器20及び30のそれぞれに水を添加して、局所区域23（即ち、トランスデューサ8とシリコーンスキン22との間の区域）、及び「スキン下方（又は直下）」区域24（即ちシリコーンスキン22の下方）を形成する。こうして形成された「スキン下方」区域24は、生物の天然の皮膚の下にある組織区域を模倣する。局所区域23は、超音波生成トランスデューサ8と共に用いられる局所用組成物を模倣する。ハイドロホン21（AH-1100増幅器を通してTektronix製オシロスコープに接続されるOnda製HNR-1000）を「スキン下方」区域24内に配置して、トランスデューサ8からシリコーンスキン22を通して投射される超音波によって生成される電圧を測定し；測定された電圧は、「スキン下方」区域24で超音波によって生成されたものの音圧と正比例する。

10

20

30

40

【0097】

超音波エネルギーを、3Wの信号電力を用いて714kHzで適用する（0.15AでPPが40V）。図4a及び4bの装置を用いて、最初に、図4aのように位置決め要素26によって超音波がシリコーンスキン22に垂直に方向付けされるように、位置決め要素26によって位置決めされるトランスデューサ8からシリコーンスキン22に超音波エネルギーを適用する。図4bの装置を用いて、超音波エネルギー波の伝播方向が、図4bのようにシリコーンスキンの平坦面に対して約15度の角度を形成するように、位置決め要素26によって位置決めされるトランスデューサ8からシリコーンスキン22に超音波エネルギーを再び適用する。超音波がシリコーンスキン22に垂直であるように配向されるトランスデューサ8は、10Vの振幅を生成した。超音波がシリコーンスキン22に向かってシリコーンスキンの平坦面に対して約15度の角度（即ち、図3に示す角度の場合と同様）で方向付けされるように配向されたトランスデューサ8は、0.9Vの振幅しか生成しなかった。振幅電圧のおおよそ10倍の低下は、皮下組織の超音波圧力のおおよそ10倍の低下と相関しており、これは、斜めの超音波投射（皮膚表面に向かった）は、垂直の超音波投射（皮膚表面に向かった）と比較して組織の安全性が向上したことを示す。

【0098】

マウス育毛調査

実験計画

調査期間

本調査の生存段階部分の期間は60日であった。生存段階は、3日目の臨床観察の開始から始まり、56日目の剖検で終了した。初回投与日は0日目と指定された。

【0099】

群の配分

マウスが施設に持ち込まれてケージ内に配置されると、これを11の群に配分した。各群は5匹のマウスで構成された。最後の5匹の動物は、交換用動物と見なされ、必要に応じて0日目に加入させた。

50

【 0 1 0 0 】**試験物品及び投与経路**

試験ゲルの経皮投与のため、0日目にマウスを剃毛してから用量を適用した。技術者がマウスを手で拘束し、注射器又はピペットを用いて試験ゲルの用量を吸い上げ、試験ゲルを動物の背部に適用した。

【 0 1 0 1 】**投与の頻度及び期間**

試験ゲルを、56日間1日1回投与した。用量投与の回数を記録した。経皮適用手順の変わりやすい性質のため、また投与前に様々な評価を実施する必要があるため、各動物の投与時間は日ごとに変化した。

10

【 0 1 0 2 】**観察、測定、及び試験体****検診**

調査を開始する前に、獣医、認定動物看護士、又は認可を受けた研究技術者が完成させた医療記録によって各動物が健康であることを確認した。健康の判定基準には、初回投与前の3日間、及び通常の検診の間に異常な臨床的徴候がないことが含まれた。全ての調査動物は良好な健康状態であった。

【 0 1 0 3 】**臨床観察**

動物を、初回投与前の3日間、少なくとも1日に1回観察した（健康評価のための事前調査）。最後の臨床観察は、安楽死前の56日目の朝であった。全ての観察は、その発生時に記録された。生存段階評価としては、活動、姿勢、呼吸、水分補給状態、及び全体的身体状態の評価が挙げられたが、これらに限定されなかった。

20

【 0 1 0 4 】**用量群、濃度、及び適用手順**

投与溶液の概要を下記の表5に記す。

【 0 1 0 5 】

【表5】

表5：試験ゲル（TG）の調査群の設計

試験物品	適用量(mL)	適用手順	投与日
群1－未治療	0	なし	なし
群2－試験ゲル1	0.4	背面皮膚に穏やかな圧力を加えながら試験ゲルを30回擦りつけて擦り込む(約30秒間)	0～55
群3－試験ゲル2	0.4	1) 背面皮膚に試験ゲルを30回擦りつけて擦り込む(約30秒)	0～55
群4－試験ゲル1及びUT1	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	10 0～55
群5－試験ゲル2及びUT1	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群6－試験ゲル1及びUT2	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群7－試験ゲル2及びUT2	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群8－試験ゲル1及びUT3	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群9－試験ゲル2及びUT3	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群10－試験ゲル1及びUT4	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55
群11－試験ゲル2及びUT4	0.4	1) 試験ゲルを背面皮膚に不均一に適用する 2) 週3回、超音波装置のヘッドをマウスの皮膚の試験ゲル層に30回の循環運動で(約30秒)押し当てて背面皮膚全体を被覆することによって、背面皮膚に超音波治療を適用する	0～55

* 超音波治療の場合、装置（超音波トランスデューサ）のヘッドは、空隙を作ることなくマウスの皮膚のゲル配合層全体に押し付けてから、循環運動で移動するべきであり、本手順を動物の背面皮膚全体を被覆するまで繰り返す。群3～11の場合、動物は1週目の投与として0日目及び3日目に超音波装置で治療され、続いてその後は月曜日・水曜日・金曜日のスケジュールで治療される。超音波治療が指示されていない日には、試験ゲルのみを治療対象の皮膚領域に適用する。

【0106】

試験群

- 1) 未治療（陰性対照）
- 2) プラシーボゲル、毎日（試験ゲル1）

10

20

30

40

50

- 3) 5 % ミノキシジルゲル、毎日（試験ゲル 2 ）
- 4) U T 1 + プラシー ボゲル（試験ゲル 1 + U T 1 、週 3 回）
- 5) U T 1 + 5 % ミノキシジルゲル（試験ゲル 2 + U T 1 、週 3 回）
- 6) U T 2 + プラシー ボゲル（試験ゲル 1 + U T 2 、週 3 回）
- 7) U T 2 + 5 % ミノキシジルゲル（試験ゲル 2 + U T 2 、週 3 回）
- 8) U T 3 + プラシー ボゲル（試験ゲル 1 + U T 3 、週 3 回）
- 9) U T 3 + 5 % ミノキシジルゲル（試験ゲル 2 + U T 3 、週 3 回）
- 10) U T 4 + プラシー ボゲル（試験ゲル 1 + U T 4 、週 3 回）
- 11) U T 4 + 5 % ミノキシジルゲル（試験ゲル 2 + U T 4 、週 3 回）

【 0 1 0 7 】

10

超音波治療（ U T ） 1 ~ 4 は、装置設定及び / 又は治療先端部を変更することにより以下のパラメータを生成するように調整した（ i . トランステューサ周波数、 i i . 超音波投射角、及び i i i . 超音波適用時間）：

- U T 1 - 超音波治療 1 (5 0 k H z 、 9 0 度、 3 0 秒)
- U T 2 - 超音波治療 2 (5 0 k H z 、 1 5 度、 3 0 秒)
- U T 3 - 超音波治療 3 (7 0 0 k H z 、 9 0 度、 3 0 秒)
- U T 4 - 超音波治療 4 (7 0 0 k H z 、 1 5 度、 3 0 秒)

【 0 1 0 8 】

20

表 6 に示す成分を従来の混合技術を用いて混合することにより、上記の試験群で試験ゲル 2 として用いられる 5 % ミノキシジルゲルを調製した。 1 % K l u c e 1 ミノキシジルゲルを形成するために従来の混合技術を用いて K l u c e 1 (ヒドロキシプロピルセルロース) を市販の W a l g r e e n 製 5 % ミノキシジル局所用溶液に混合することにより、試験ゲル 1 として用いられる、 1 % K l u c e 1 で増粘した市販の 5 % ミノキシジル溶液ゲルを調製した。

【 0 1 0 9 】

【 表 6 】

表 6 .

化学名	商品名	% (w / w)	
エチルアルコール	SDAアルコール40B 190プルーフ	21.00	30
ペンチレングリコール	Symrise(Teterboro, NJ)から供給されるHydrolite 5	4.00	
グリセリン	グリセリンUSP	12.00	
クエン酸	クエン酸	0.20	
乳酸	Purac HiPure 90	3.00	
ミノキシジル	ミノキシジルUSP	5.00	
ブチル化ヒドロキシトルエン	BHT	0.10	
水	精製水	44.20	40
ピルビン酸ナトリウム	ピルビン酸ナトリウム	1.00	
ポリクオタニウム-37	BASF(Florham Park, N. J.)から供給されるCosmedia Ultrigel 300	2.50	
ステアレス-2	Brij S2	1.50	
ステアレス-10	Croda(Edison, NJ)から供給されるBrij S10	2.00	
乳酸セチル	Ceraphyl 28	3.00	
酢酸トコフェリル	dL-a酢酸トコフェロール	0.50	
pH=5.69		100.00	

【 0 1 1 0 】

50

表7は、異なる時点で撮られた画像に基づく、群1～11のそれぞれにおける5匹のマウスの硬毛被覆度の平均である。0週目（マウスを剃毛した日）に撮られた画像の目視観察は、研究のこの段階において、試験群の全てのマウスの全ての硬毛が除去されていたことを示した。

【0111】

【表7】

表7

群	平均マウス毛髪被覆スコア						
	0日目	17日目	24日目	31日目	38日目	45日目	52日目
1(未治療)	0	0	0	0	0.2	1	1.2
2(試験ゲル1)	0	1.4	3.8	4.2	4.4	4.8	5
3(試験ゲル2)	0	0	3.4	4.6	4.8	5	5
4(試験ゲル1+UT1)	0	1.2	3.2	4.2	4.4	5	5
5(試験ゲル2+UT1)	0	0	2.8	4.4	4.8	5	5
6(試験ゲル1+UT2)	0	0	0.6	3	4	4.8	5
7(試験ゲル2+UT2)	0	0	1.8	2.8	4	4.4	4.8
8(試験ゲル1+UT3)	0	0.6	1.6	3.4	3	4.2	4.6
9(試験ゲル2+UT3)	0	3.8	4.8	4.6	4.8	5	5
10(試験ゲル1+UT4)	0	1.2	2.6	4	4.8	5	5
11(試験ゲル2+UT4)	0	0	4.8	4.8	5	5	5

【0112】

後に、群4～7の試験中、超音波装置内のトランデューサ（Tranducers）が故障していたことが断定された。

【0113】

群9：5匹のマウスのうち3匹は、調査第1週目の3回の超音波治療から2日後に、皮膚に組織損傷（tissue damage lesions）が生じた。この群に対する超音波治療は継続しなかったが、毎日のミノキシジルゲルの局所適用は継続した。全ての組織損傷は、超音波治療を中止した後に治癒した。

【0114】

群10：5匹のマウスのうち2匹は、2週間（6回のUT治療）後に皮膚損傷が生じた。UTは継続しなかった。

【0115】

群11：調査中に組織損傷は生じなかった。

【0116】

表7に示す群ごとの平均マウス毛髪被覆スコアは、試験ゲル2及び周波数700kHz及び角度15度での超音波治療で30秒間治療したマウスの皮膚（群11）は、組織損傷を形成することなく、24日目で群1～10の治療計画のいずれよりもより速い硬毛被覆度を達成したことを示す。とりわけ、群11の治療計画は、24日目で試験ゲル2のみで治療された（即ち超音波治療なしの）マウスよりもより速い硬毛被覆度を達成した。

【0117】

対照的に、45日の期間で達成された硬毛被覆の全体的な度合い及び速度に焦点を当てると、試験ゲル1のみ（群2）に対する群10の治療計画（試験ゲル1+超音波治療3[700kHz、90度、30秒]）は、試験ゲル2のみ（群3）による治療に対する群9及び11の試験ゲル2と超音波との組み合わせ（700kHz、それぞれ90度及び15度、30秒）について示されたものと同じ毛髪成長被覆の改善は示さなかった。これは、試験ゲル2の処方は、超音波（700kHz、それぞれ90度及び15度、30秒間）と組み合わせられた試験ゲル2の、組み合わせ治療効果を改善する成分を含有していることを教示する。

【0118】

また、群10と群6との治療計画の比較、及び群11と7との比較によって分かるようには、表7は、試験ゲル1又は試験ゲル2のいずれかと組み合わせて周波数50kHz及び

10

20

30

40

50

15度のグレージング角で超音波を使用することは、試験ゲル1又は試験ゲル2と組み合わせて周波数700kHz及び15度のグレージング角で超音波を使用することと比較して、毛髪の再生効果がより少ないことを更に示す。群6と群2と、及び群7と群3とを比較することによって示される通り、周波数50kHzの超音波(15度のグレージング角)を試験ゲル1及び2と組み合わせると、試験ゲル1又は試験ゲル2のみそれぞれを使用することの毛髪再生効果が実際に減少した。

【0119】

[実施の態様]

(1) 活性有益剤の浸透を高めるための方法であって、

a. 活性有益剤を含む局所用組成物を提供する工程と、

b. 前記局所用組成物を、前記活性有益剤による処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c. 電源、及び前記電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であって、前記トランスデューサは、約20kHz～約3000kHzの範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

d. 前記トランスデューサによって生成される全ての超音波が、前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、前記装置を配向する工程と、

e. 前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外で前記投射角を維持しながら、前記局所用組成物が適用された前記領域に前記超音波を送達する工程と、を含む、方法。

(2) 前記超音波は、約5秒～約1分の範囲の時間にわたって送達されている、実施態様1に記載の方法。

(3) 前記超音波は、約20秒～約40秒の範囲の時間にわたって送達されている、実施態様2に記載の方法。

(4) 前記角度は、患部の皮膚表面に対して5度～75度の範囲である、実施態様1に記載の方法。

(5) 前記角度は、患部の皮膚表面に対して10度～75度の範囲である、実施態様4に記載の方法。

【0120】

(6) 前記角度は、患部の皮膚表面に対して10度～60度の範囲である、実施態様5に記載の方法。

(7) 前記角度は、患部の皮膚表面に対して10度～45度、又は135度～170度の範囲である、実施態様6に記載の方法。

(8) 前記角度は、患部の皮膚表面に対して15度～30度、又は150度～165度の範囲である、実施態様7に記載の方法。

(9) 前記周波数は、約100kHz～約1000kHzの範囲である、実施態様1に記載の方法。

(10) 前記周波数は、約250kHz～約750kHzの範囲である、実施態様9に記載の方法。

【0121】

(11) 前記有益活性物質は、育毛又は発毛活性有益剤、鎮痛活性有益剤、又はこれらの混合物である、実施態様1に記載の方法。

(12) 前記鎮痛活性有益剤はイブプロフェンである、実施態様11に記載の方法。

(13) 前記育毛又は発毛活性有益剤はミノキシジルである、実施態様11に記載の方法。

(14) 前記局所用組成物は、皮脂混和性化合物を更に含む、実施態様1に記載の方法。

(15) 前記超音波によって生成される超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で

10

20

30

40

50

適用面に向かって投射される超音波によって生成されるいかなる超音波圧力よりも小さい、実施態様 1 に記載の方法。

【 0 1 2 2 】

(1 6) 前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 5 倍小さい、実施態様 1 5 に記載の方法。

(1 7) 前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 10 倍小さい、実施態様 1 6 に記載の方法。 10

(1 8) 前記超音波圧力は、いずれの場合にも、本明細書で説明される超音波圧力測定試験を用いて測定した時に、適用面に対して垂直である角度で適用面に向かって投射される超音波によって生成される超音波圧力よりも少なくとも 15 倍小さい、実施態様 1 7 に記載の方法。

(1 9) 活性有益剤を適用するために皮膚を調整しつゝ又は整えるための方法であつて、

a . 超音波装置に、及び該超音波装置から超音波を伝播するために局所用組成物を提供する工程と、

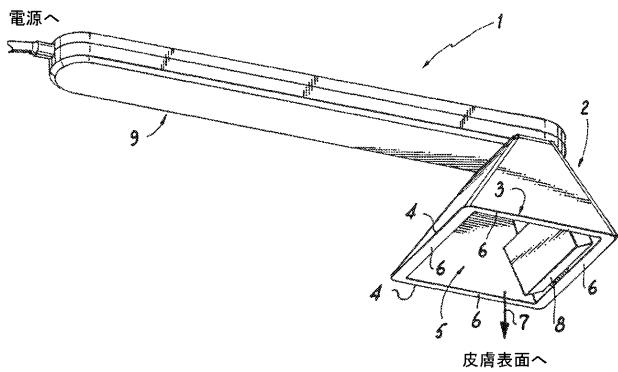
b . 前記局所用組成物を、処置が必要な皮膚又は頭皮の領域に適用する工程と、

c . 電源、及び前記電源に電気的に接続される音響トランスデューサを有する装置を提供する工程であつて、前記トランスデューサは、約 20 kHz ~ 約 3000 kHz の範囲の周波数で音響エネルギーを生成するように較正されている、工程と、

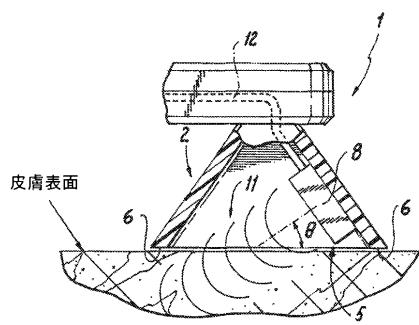
d . 前記トランスデューサによって生成される全ての超音波が、前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外の角度で投射されるように、前記装置を配向する工程と、

e . 前記局所用組成物が適用された前記領域において皮膚表面に対して垂直以外で前記投射角 を維持しながら、前記局所用組成物が適用された前記領域に前記超音波を送達する工程と、を含む、方法。 20

【図 1】



【図 3】



【図 2】

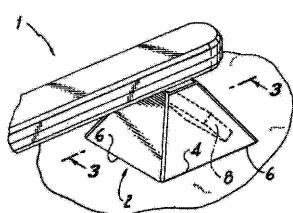


Fig. 2

【図 4 a】

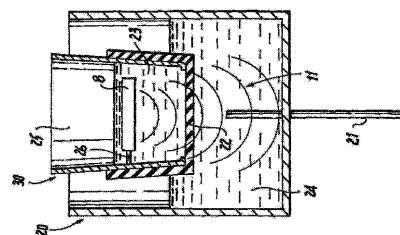


Fig. 4a

【図 4 b】

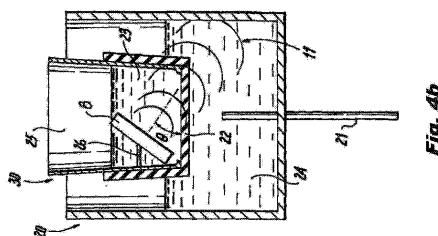


Fig. 4b

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2016/052919						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61M37/00 A61N7/00 ADD.								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M A61N A61K A61B								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> WO 00/15300 A1 (ULTRA CURE LTD [IL]; IGER YONI [IL]; SHALHEVET DAVID [IL]; ALBALAK ARI) 23 March 2000 (2000-03-23) page 4, lines 21-22 page 8, lines 27-29 page 10, lines 9-12 page 12, lines 10-12 page 14, line 29 - page 15, line 12 page 28, line 28 - page 29, line 7 page 30, lines 9-18 figure 7 ----- -/-/ </td> <td style="padding: 2px;">1-19</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 00/15300 A1 (ULTRA CURE LTD [IL]; IGER YONI [IL]; SHALHEVET DAVID [IL]; ALBALAK ARI) 23 March 2000 (2000-03-23) page 4, lines 21-22 page 8, lines 27-29 page 10, lines 9-12 page 12, lines 10-12 page 14, line 29 - page 15, line 12 page 28, line 28 - page 29, line 7 page 30, lines 9-18 figure 7 ----- -/-/	1-19
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 00/15300 A1 (ULTRA CURE LTD [IL]; IGER YONI [IL]; SHALHEVET DAVID [IL]; ALBALAK ARI) 23 March 2000 (2000-03-23) page 4, lines 21-22 page 8, lines 27-29 page 10, lines 9-12 page 12, lines 10-12 page 14, line 29 - page 15, line 12 page 28, line 28 - page 29, line 7 page 30, lines 9-18 figure 7 ----- -/-/	1-19						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but added to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search 2 December 2016		Date of mailing of the international search report 09/12/2016						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rosander, Frida						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/052919

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/081011 A1 (SLENDER MEDICAL LTD [IL]; AZHARI HAIM [IL]; TSOREF LIAT [IL]; KRASNOV) 21 June 2012 (2012-06-21) page 13, line 1 - page 14, line 20 page 5, lines 7-9 page 8, lines 13-18 figures 6, 7 -----	1-19
A	WO 2005/004972 A1 (PROCTER & GAMBLE [US]; MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD [JP]) 20 January 2005 (2005-01-20) abstract -----	1-19
A	US 2014/066837 A1 (MOY RONALD L [US]) 6 March 2014 (2014-03-06) paragraphs [0120] - [0170] -----	1-19
A	WO 99/39763 A1 (CHILDRENS MEDICAL CENTER [US]) 12 August 1999 (1999-08-12) page 2, line 30 - page 10, line 31 -----	1-19
A	WO 03/013654 A1 (EXOGEN INC [US]) 20 February 2003 (2003-02-20) page 1, lines 6-11, 14-20 page 2, lines 21-23, 29-31 page 6, line 29 - page 8, line 4 page 11 page 14, lines 3-8 page 15, lines 20-26 page 16, lines 2-3 figures 1, 5 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2016/052919

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0015300	A1 23-03-2000	AU 5881899 A		03-04-2000
		EP 1113844 A1		11-07-2001
		WO 0015300 A1		23-03-2000
WO 2012081011	A1 21-06-2012	US 2013338545 A1		19-12-2013
		WO 2012081011 A1		21-06-2012
WO 2005004972	A1 20-01-2005	AT 468149 T		15-06-2010
		AU 2003243571 A1		28-01-2005
		BR 0318353 A		25-07-2006
		CA 2525980 A1		20-01-2005
		CA 2680675 A1		20-01-2005
		CN 1787849 A		14-06-2006
		EP 1663381 A1		07-06-2006
		ES 2346306 T3		14-10-2010
		HK 1092079 A1		12-11-2010
		JP 4387356 B2		16-12-2009
		JP 2006527008 A		30-11-2006
		WO 2005004972 A1		20-01-2005
US 2014066837	A1 06-03-2014	NONE		
WO 9939763	A1 12-08-1999	AU 3287699 A		23-08-1999
		EP 1061989 A1		27-12-2000
		US 2002055702 A1		09-05-2002
		US 2005283110 A1		22-12-2005
		WO 9939763 A1		12-08-1999
WO 03013654	A1 20-02-2003	AT 306969 T		15-11-2005
		AU 2002329676 B2		02-11-2006
		CA 2456734 A1		20-02-2003
		DE 60206773 D1		24-11-2005
		DE 60206773 T2		06-07-2006
		DK 1414521 T3		06-03-2006
		EP 1414521 A1		06-05-2004
		ES 2249617 T3		01-04-2006
		JP 4299128 B2		22-07-2009
		JP 2004537383 A		16-12-2004
		KR 20040048887 A		10-06-2004
		US 7429248 B1		30-09-2008
		WO 03013654 A1		20-02-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 1 6 7
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 C 2 0 6
A 6 1 Q 7/00 (2006.01)	A 6 1 Q 7/00	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG

(74)代理人 100130384

弁理士 大島 孝文

(72)発明者 パトウリ・ジョートサナ

アメリカ合衆国、0 8 5 5 8 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 1 9
9

(72)発明者 パウネスク・アレクサンドル

アメリカ合衆国、0 8 5 5 8 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 1 9
9

(72)発明者 スン・イン

アメリカ合衆国、0 8 5 5 8 ニュージャージー州、スキルマン、グランドビュー・ロード 1 9
9

F ターム(参考) 4C076 AA09 BB31 CC01 CC18 DD37 DD38 DD39 DD43 DD45N DD59

EE32 FF34

4C083 AC102 AC112 AC122 AC182 AC302 AC342 AC851 AC852 AD132 AD662
CC37 DD41 EE22

4C084 AA17 MA63 NA05 ZA081 ZA082 ZA921 ZA922

4C086 AA01 AA02 BC42 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 MA05 MA63
NA05 ZA92

4C160 MM22

4C167 AA71 BB23 BB40 BB45 CC01 CC02 GG16 HH19

4C206 AA01 AA02 DA24 MA01 MA04 MA83 NA05 ZA08