

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61N 1/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680044936.8

[43] 公开日 2008年12月3日

[11] 公开号 CN 101316623A

[22] 申请日 2006.9.29

[21] 申请号 200680044936.8

[30] 优先权

[32] 2005.9.30 [33] US [31] 60/722,136

[32] 2006.8.24 [33] US [31] 60/839,747

[86] 国际申请 PCT/US2006/038079 2006.9.29

[87] 国际公布 WO2007/041300 英 2007.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2008.5.30

[71] 申请人 TTI 优而美株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 达瑞克·卡特

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 韩克飞

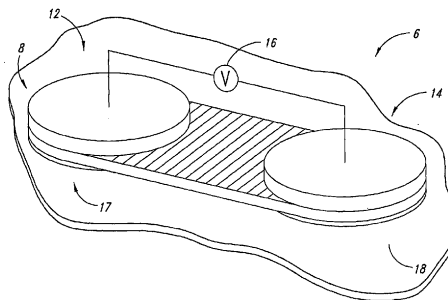
权利要求书 3 页 说明书 30 页 附图 3 页

[54] 发明名称

系统输送活性剂的离子电渗方法和装置

[57] 摘要

本文提供了经对象的循环系统将一种或多种活性剂输送至所述对象的疼痛位点的方法和离子电渗装置。在某些方面，系统输送活性剂可减轻对象位点的疼痛。活性剂可选自卡因类的麻醉剂或止痛剂。输送活性剂的所述装置可包括控制单元。



1. 通过将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点来减轻所述对象的疼痛位点处疼痛的方法，其包括：

确定所述对象的疼痛位点；

获得含有一种或多种活性剂的离子电渗输送装置；

将所述输送装置定位于所述对象的生物界面上的位置；

启动所述输送装置以便将所述一种或多种活性剂经所述对象的所述生物界面经皮运输至所述对象的循环系统；以及

通过所述对象的循环系统将所述一种或多种活性剂输送至所述对象的所述疼痛位点；

其中所述一种或多种活性剂是卡因类化合物。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其还包括：确定所述对象的所述生物界面上的位置，一种或多种活性剂可经所述位置被运输至供给所述对象的所述疼痛位点的循环系统。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其还包括：将所述离子电渗输送装置定位在所述生物界面上的所述位置，一种或多种活性剂可经所述位置运输。

4. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述疼痛是神经性疼痛。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述疼痛与癌症，化疗，酒精中毒，截肢(例如幻肢综合症)，背部、腿部或髋部问题(坐骨神经痛)，糖尿病，面神经问题(三叉神经痛)，HIV 感染或 AIDS，多发性硬化症，或脊椎手术有关。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述疼痛与带状疱疹(带状疱疹病毒感染、后疱疹疼痛)有关。

7. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述疼痛是伤害性疼痛。

8. 如权利要求 7 所述的方法，其中所述伤害性疼痛与所述疼痛位点的灼痛、受损的组织、感染、化学变化或压力有关。

9. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述活性剂选自氨基布卡因、丁卡因、阿莫卡因、阿米洛卡因、阿托卡因、阿替卡因、阿扎卡因、苯卡因、苯佐卡因、N,N-二甲基丙氨酰基苯佐卡因、N,N-二甲基甘氨酰基苯佐卡因、甘氨酰基苯佐卡因、贝托卡因、布美卡因、布比卡因、左旋布比卡因、布他卡因、布坦卡因、丁托西卡因、美布卡因、卡比唑卡因、甲哌卡因、卡铁卡因、cepacaine、西他卡因、氯普鲁卡因、可卡因、假可卡因、环美卡因、地布卡因、二甲卡因、依替卡因、福莫卡因、heptacaine、hexacaine、hexocaine、海克卡因、凯托卡因、亮氨卡因、洛土卡因、丁哌卡因、马比佛卡因、metacaine、麦替卡因、纳依卡因、奥他卡因、奥索卡因、奥昔卡因、oxethacaine、羟乙卡因、羟基普鲁卡因、parenthoxycaine、pentacaine、哌罗卡因、匹多卡因、泊利卡因、普莫卡因、丙胺卡因、普鲁卡因、羟普鲁卡因、丙泮卡因、丙美卡因、丙哌卡因、丙氧卡因、吡咯卡因、夸他卡因、rhinocaine、利索卡因、罗多卡因、罗哌卡因、水杨醇、丁卡因、羟丁卡因、托利卡因、曲喷卡因、三卡因、三甲卡因或卓柯卡因。

10. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述活性剂是 isicaine、利多卡因、利诺卡因或赛罗卡因。

11. 如权利要求 10 所述的方法，其中所述活性剂是利多卡因。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其中输送所述利多卡因以获得 100 ng/ml 至 500 ng/ml 的血浆浓度。

13. 如权利要求 11 所述的方法，其中输送所述利多卡因以获得 500

ng/ml 至 1000 ng/ml 的血浆浓度。

14. 如权利要求 11 所述的方法，其中输送所述利多卡因以获得 1000 ng/ml 至 1500 ng/ml 的血浆浓度。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一权利要求运行的离子电渗输送装置。

16. 如权利要求 15 所述的装置，其包括：

有源电极组件，所述有源电极组件至少包括可操作地提供第一极性电势的有源电极元件和内部活性剂贮存器；以及

对电极组件，所述对电极组件至少包括可操作地施加第二极性电势的对电极元件，

其中，开启所述输送装置包括向所述有源电极元件提供所述第一极性电势以及向对电极元件提供所述第二极性电势。

17. 如权利要求 16 所述的装置，其中所述装置还包括控制单元并且开启所述输送装置包括运行所述控制单元。

18. 如权利要求 17 所述的装置，其中所述控制单元包括至少一开关并且开启所述输送装置包括开启开关。

19. 如权利要求 17 所述的装置，其中所述控制单元是可编程的。

20. 如权利要求 16 所述的装置，其中所述装置还包括电源并且开启所述装置以运输活性剂包括电连接电源以闭合电路。

21. 如权利要求 1 所述的装置，其中所述装置是以衬片的形式。

22. 如权利要求 1 所述的装置，其中所述生物界面是皮肤的一部分或粘膜的一部分。

## 系统输送活性剂的离子电渗方法和装置

### 相关申请的引用

本申请根据 35 U. S. C. § 119(e)要求于 2005 年 9 月 30 日提交的、美国临时专利申请第 60/722,136 号；以及于 2006 年 8 月 24 日提交的、美国临时专利申请第 60/839,747 号的权益，其中，将这两个临时申请的全部内容通过参考的方式并入本文。

### 发明背景

#### 发明领域

本公开大体上涉及离子电渗，更具体地，涉及在电动势和/或电流的影响下，将活性剂经生物界面系统输送至对象的疼痛位点。

#### 相关技术描述

离子电渗通过对电极施加较小电势，利用电动势和/或电流将活性剂(例如带电物质、离子化合物、离子药物、治疗剂、生物活性剂等)转移至生物界面(例如皮肤、粘膜等)，所述电极靠近含有相同电性的活性剂和/或其赋形剂的离子电渗室。

离子电渗装置通常包括有源电极组件和对电极组件，每一组件都与电源的异性极或端子连接，所述电源例如化学电池或外电源。每一电极组件通常包括施加电动势和/或电流的相应电极元件。这样的电极元件通常包括牺牲元素或化合物，例如银或氯化银。所述活性剂可以是阳离子或阴离子，并且所述电源可设置为施加基于活性剂极性的适当的电压极性。离子电渗可有利地用于增强或控制活性剂的输送速率。所述活性剂可储存于诸如空腔的贮存器中。参见例如，美国专利第 5,395,310 号。或者，所述活性剂可储存于诸如多孔结构或凝胶的贮存器中。可设置离子交换膜以作为活性剂贮存器与生物界面之间的极性选择屏障。通常仅对一种具体类型的离子(例如带电的活性剂)可渗透的膜防止带相反电荷

的离子从皮肤或粘膜回流。

商业上接受离子电渗装置取决于多种因素，例如制造成本、储存期间的搁置寿命或稳定性、活性剂输送的效率和/或时间性、生物容量和/或处理的问题。期望解决一种或多种这些因素的离子电渗装置。此外，期望能够将活性剂输送至对象的位点和/或能够在对象的位点提供有利效果的装置，而不是在局部位点应用。

本公开涉及克服一种或多种上述不足并且涉及提供其它相关的优点。

## 发明概述

提供了通过使用离子电渗输送装置，将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点的方法。在某些实施方案中，该方法可包括：确定对象的疼痛位点；获得含有一种或多种活性剂的离子电渗输送装置；启动所述输送装置以便将所述一种或多种活性剂经所述对象的生物界面经皮运输至所述对象的循环系统；以及允许所述对象的循环系统将所述一种或多种活性剂输送至所述对象的疼痛位点。在某些方面，活性剂可选自“卡因”类化合物。在其它方面，系统输送的方法可包括选择对象生物界面上的位置，一种或多种活性剂可经所述位置被运输至供给对象的疼痛位点的循环系统。在某些这样的方面，所述系统输送的方法可包括将所述对象生物界面上的所选择的位置与所述输送装置接触。

提供了通过使用将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点的离子电渗装置来缓解对象的疼痛位点处疼痛的方法。在这样的方面，将一种或多种活性剂输送足以缓解疼痛的一段时间。

提供了在将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点的方法中使用的离子电渗装置。在某些这样的方面，提供在缓解对象的疼痛位点的疼痛的方法中使用的所述装置。在某些实施方案中，使用离子电渗装置的方法可包括：确定对象的疼痛位点；获得含有一种或多种活性剂的离子电渗装置；将所述对象生物界面上的位置与所述装置接触；启动所述装置以便将所述一种或多种活性剂经所述对象的生物界

面经皮运输至所述对象的循环系统；以及允许所述对象的循环系统将所述一种或多种活性剂输送至所述对象的疼痛位点。在某些方面，活性剂可选自“卡因”类化合物。

在某些方面，对象的疼痛位点可以是神经性疼痛的位点。在某些其它实施方案中，疼痛位点可以是伤害性疼痛的位点。

在某些实施方案中，将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点的离子电渗装置是至少包括有源电极组件和对电极组件的装置。在某些这样的实施方案中，所述有源电极组件至少包括可操作地供应第一极性电势的有源电极元件和内部活性剂贮存器，并且所述对电极组件至少包括可操作地施加第二极性电势的对电极元件。在至少一实施方案中，将一种或多种活性剂输送至对象的疼痛位点包括向有源电极元件供给第一极性电势并向对电极元件供给第二极性的电势。

在某些实施方案中，实施本文所述方法的输送装置可包括控制单元。在某些这样的实施方案中，启动输送装置可包括运行所述控制单元。在至少一实施方案中，控制单元可包括至少一开关。在某些这样的实施方案中，将活性剂输送至对象位点的方法可包括启动该开关。在至少一其它的实施方案中，控制单元可以是可编程的。在某些这样的实施方案中，将活性剂输送至对象位点的方法可包括对所述控制单元编程。

在某些实施方案中，实施本文所述方法的输送装置可包括电源。在某些方面，启动离子电渗装置可包括电连接电源以闭合包括对象的电路。

在某些实施方案中，如本文所述的系统输送活性剂的方法可包括使用粘结剂将输送装置粘附在生物界面或生物界面的一部分。在某些实施方案中，实施本文所述方法的输送装置可以是衬片的形式。

在某些实施方案中，生物界面可以是皮肤、皮肤的一部分、粘膜、或粘膜的一部分。

## 附图说明

附图中，相同的标号表示相似的元件或动作。附图中元件的尺寸和相对位置不必按比例绘制。例如不同元件的形状和角度不是按比例绘制的，并且这些元件中的某些是随意放大和放置的以提高附图的易

读性。此外，所绘制的元件的具体形状并不意味着传达任何关于具体元件的实际形状的信息，而是为了容易识别附图而单独选择元件的具体形状。

图 1A 是一示例性实施方案的经皮药物输送系统的顶视正视图。

图 1B 是一示例性实施方案的经皮药物输送系统的顶视平面视图。

图 2A 是一示例性实施方案中包括有源电极组件和对电极组件的图 1A 和图 1B 的离子电渗装置的示意图。

图 2B 是另一示例性实施方案中定位在生物界面上的图 2A 的离子电渗装置的示意图，所述离子电渗装置具有任选的、拆下以暴露所述活性剂的外侧释放衬垫。

## 发明详述

在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。在其它情况下，未详细说明或描述包括但不限于电压和/或电流调节器在内的与离子电渗装置有关的公知结构以避免多余的使实施方案难于理解描述。

除非文中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“另一实施方案”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包括“电子元件”的离子电渗装置包括单个

电极元件，或两个或多个电极元件。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

在本文和权利要求书中用到的术语“膜”是指可渗透的或不可渗透的边界、层、屏障或材料。术语“膜”可进一步指界面。除非另外规定，膜可采取固体、液体或凝胶的形式，并可具有或不具有明显的网格、非交联结构或交联结构。

在本文和权利要求书中用到的术语“离子选择性膜”是指基本上对离子具有选择性的、传递某些离子而阻止其它离子通过的膜。离子选择性膜，例如可采取电荷选择性膜的形式，或可采取半透膜的形式。

在本文和权利要求书中用到的术语“电荷选择性膜”是指主要基于离子带有的极性或电荷、基本上传递和/或基本上阻止离子的膜。电荷选择性膜通常指离子交换膜，并且在本文和权利要求书中可互换使用此术语。电荷选择性膜或离子交换膜可采取阳离子交换膜、阴离子交换膜和/或双极性膜的形式。阳离子交换膜基本上允许阳离子通过而基本上阻止阴离子。市售的阳离子交换膜的实例包括来自 Tokuyama Co., Ltd 的、名为 NEOSEPTA、CM-1、CM-2、CMX、CMS 和 CMB 的现有的阳离子交换膜。相反地，阴离子交换膜基本上允许阴离子通过而基本上阻止阳离子。市售的阴离子交换膜的实例包括也来自 Tokuyama Co., Ltd 的、名为 NEOSEPTA、AM-1、AM-3、AMX、AHA、ACH 和 ACS 的现有的阴离子交换膜。

在本文和权利要求书中用到的术语“双极性膜”是指对两种不同电荷或极性有选择性的膜。除非另外规定，双极性膜可采取单一膜结构 (unitary membrane structure)、多层膜结构 (multiple membrane structure) 或层压膜 (laminated) 的形式。所述单一膜结构可包含含有阳离子交换材料或基团的第一部分以及与第一部分相对的、包含阴离子交换材料或基团的第二部分。所述多层膜结构 (例如两层膜结构) 可包含与阴离子交换膜层压或以其它方式连接的阳离子交换膜。阳离子交换膜与阴离子交换膜最初以不同结构开始，并且在所得的双极性膜结构中保持或不保持其特殊性。

在本文和权利要求书中用到的术语“半透膜”是指基于离子尺寸

或分子量的基本上具有选择性的膜。因此，半透膜基本上传递第一分子量或尺寸的离子，而基本上阻止大于第一分子量或尺寸的第二分子量或尺寸的离子的通过。在某些实施方案中，半透膜可允许某些分子以第一速率通过，并允许某些其它分子以不同于第一速率的第二速率通过。在其它实施方案中，所述“半透膜”可采取仅允许某些选择性分子通过的选择性渗透膜的形式。

在本文和权利要求书中用到的术语“多孔膜”是指对所讨论的离子基本上不具有选择性的膜。例如，多孔膜是基于极性基本上不具有选择性的膜，并且是基于对象的相关元素或化合物的分子量或尺寸基本上不具有选择性的膜。

在本文和权利要求书中用到的术语“凝胶基质”是指某种类型的贮存器，其采取以下的形式：三维网状物、液体在固体中的胶悬体、半固体、交联凝胶、非交联凝胶、冻胶样状态等。在某些实施方案中，所述凝胶基质可以由缠绕的大分子(例如圆柱状微团)的三维网状物形成。在某些实施方案中，凝胶基质可包括水凝胶、有机凝胶等。水凝胶是指诸如凝胶形式并且基本上由水组成的交联亲水聚合物的三维网状物。水凝胶可带有净正电荷或净负电荷，或可以是中性的。

在本文和权利要求书中用到的术语“贮存器”是指保存液态、固态、气态、混合态和/或过渡态的元素、化合物、药物组合物、诊断组合物、活性剂等的任何形式或机构。例如，除非另外规定，贮存器可包含由结构形成的一个或多个空腔，并且可包含一个或多个离子交换膜、半透膜、多孔膜和/或凝胶，如果其能够至少临时保存元素或化合物。通常，贮存器用来保存在通过电动势和/或电流将生物活性剂排至生物界面之前的所述生物活性剂。贮存器还可保存电解质溶液。

对象的疼痛通常是对所述对象组织的损伤的自然结果。这样的疼痛通常是急性的并且是由称作伤害性感受器的特殊神经末梢的刺激引起的。正如本文和所附的权利要求书中用到的，这样的疼痛称为“伤害性疼痛”。伤害性感受器对包括烧伤、切口、感染、化学变化、压力以及很多其它感觉在内的多种刺激做出响应，其中每种刺激均被所述对象认为是疼痛。对这样的伤害性疼痛，一旦起因被消除并进行复原过程，

那么与所述损伤或其它刺激有关的压痛和疼痛通常将开始消散。

或者，对象在没有明显的损伤或其它刺激情况下可经历疼痛或慢性疼痛，因为其可以持续几个月、几年、或甚至几十年。这样的疼痛主要是由周围神经系统或中枢神经系统中的损伤导致的。尽管神经性疼痛的确是真实的，但起因可能是难以确定的。通常将神经性疼痛描述为刺痛(shooting)、伤痛(stabbing)、烫痛(burning)或灼痛(searing)。如在本文和所附的权利要求书中用到的，这样的疼痛被称为“神经性疼痛”。通常可与神经性疼痛相关的疾病状态包括但不限于带状疱疹(带状疱疹病毒感染、后疱疹疼痛)，癌症，化疗，酒精中毒，截肢(例如幻肢综合症)，背部、腿部或髋部问题(坐骨神经痛)，糖尿病，面神经问题(三叉神经痛)，HIV感染或AIDS，多发性硬化症，以及脊椎手术。慢性疼痛还可在不知道损伤或疾病的情况下发生。

在本文和所附的权利要求书中用到的“体循环”通常是指经心血管系统部分的血液运动，所述心血管系统将氧合血由心脏携带至躯干并将乏氧血由躯干带回至心脏。在该心血管系统部分中，血液可流经包括但不必限于动脉、微动脉、毛细管、微静脉及静脉的脉管。所述心血管系统也称为循环系统。在本文和权利要求书中用到的体循环还可指经淋巴系统的流体运动，所述淋巴系统由组织中收集淋巴并将其返回至心血管循环系统。淋巴通常来源于由心血管系统渗漏至组织内空间的血浆。在本文和权利要求书中用到的“系统输送”是指诸如活性剂的化合物经体循环由一处至另一处的运动。

在本文和权利要求书中用到的“活性剂”是指从包括诸如鱼类、哺乳动物、两栖动物、爬行动物、鸟类和人类在内的任何宿主，动物，脊椎动物或无脊椎动物，引起生物反应的化合物、分子或处理方法。活性剂的实例包括治疗剂、药剂、药品(例如药物、治疗化合物、药物盐等)、非药品(例如化妆用物质等)、诊断剂、疫苗、免疫剂、局部或全身麻醉剂或止痛剂、抗原或蛋白质或肽，例如胰岛素、化疗剂、抗肿瘤剂。

在某些实施方案中，术语“活性剂”还指活性剂自身及其药理学活性的盐、药物或诊断可接受的盐、前药、代谢物、类似物等。在某

些其它实施方案中，所述活性剂包括至少一种离子的、阳离子的、可离子化的和/或中性的治疗药物和/或其药物可接受的盐。在其它实施方案中，活性剂可包括一种或多种带正电荷的和/或在水性介质中能够形成正电荷的“阳离子活性剂”。例如，许多生物活性剂具有容易转化为正离子的官能团或具有在水介质中可离解为带正电离子及反离子的官能团。例如，具有氨基基团的活性剂通常可采取固态铵盐的形式并在适当 pH 值的水性介质中离解为游离的铵离子(NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。其它活性剂可具有容易转化为负离子的官能团或具有在水性介质中可离解为带负电的离子及反离子的官能团。其它活性剂可以是极化的或可极化的，即在相对于另一部分的一部分处具有极性。

术语“活性剂”还可指能够通过电渗流输送的电中性试剂、分子或化合物。所述电中性试剂通常由例如电泳时的溶剂流进行携带。因此，选择合适的活性剂是在相关领域技术人员知识范围内的。

在某些实施方案中，一种或多种活性剂可选自止痛剂、麻醉剂、疫苗、抗生素、佐剂、免疫佐剂、免疫原、耐受原、变应原、toll 样受体激动剂、toll 样受体拮抗剂、免疫佐药、免疫调节剂、免疫应答剂、免疫刺激剂、特异性免疫刺激剂、非特异性免疫刺激剂和免疫抑制剂或其组合。

活性剂的其它非限制性实例包括利多卡因、阿替卡因以及其它卡因类；吗啡、氢吗啡酮、芬太奴、羟考酮、氢可酮、丁丙诺啡、美沙酮以及类似的类鸦片激动剂；琥珀酸舒马曲坦、佐米曲坦、盐酸那拉曲坦、苯甲酸利扎曲坦、苹果酸阿莫曲坦、琥珀酸夫罗曲普坦、以及其它的 5-羟色胺 1 受体亚型激动剂；瑞喹莫德、咪喹莫特以及类似的 TLR 7 和 8 激动剂和拮抗剂；多潘立酮、盐酸格拉司琼、昂丹司琼以及其它这样的止吐药；酒石酸唑吡坦以及类似的睡眠诱导剂；左旋多巴以及其它抗帕金森药物；阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、利培酮、氯氮平和齐拉西酮以及其它精神抑制剂；糖尿病药物例如艾塞那肽；以及治疗肥胖症和其它疾病的肽和蛋白质。

麻醉活性剂或止痛剂的其它非限定性实例包括氨布卡因、丁卡因、对氨基苯酸异丁酯、阿莫拉酮、阿莫卡因、阿米洛卡因、阿托卡因、阿扎卡因(azacaine)、苯卡因(bencaine)、表麻滴瞳液、苯佐卡因、N,N-二甲基

丙氨酰基苯佐卡因、N,N-二甲基甘氨酰基苯佐卡因、甘氨酰基苯佐卡因、 $\beta$ -肾上腺素受体拮抗剂、贝托卡因、布美卡因、布比卡因、左旋布比卡因、布他卡因、氨苯丁酯、布坦卡因、丁胺卡因、丁托西卡因、美布卡因、卡比唑卡因、卡铁卡因、centbucridine、cepacaine、西他卡因、氯普鲁卡因、己基苯酰爱康因、可卡因、假可卡因、环美卡因、地布卡因、异喹卡因、二甲卡因、地哌冬、达克罗宁、爱康宁、ecogonidine、苯佐卡因、依替卡因、优库平、非那可明、福莫卡因、heptacaine、hexacaine、hexocaine、海克卡因、凯托卡因、亮氨卡因、左沙屈尔、利多卡因、洛土卡因、丁哌卡因、马比佛卡因、metacaine、甲基氯、麦替卡因、纳依卡因、奥他卡因、奥索卡因、奥昔卡因、parenthoxycaine、pentacaine、phenacine、苯酚、哌罗卡因、匹多卡因、聚乙二醇单十二醚、泊利卡因、丙胺卡因、丙吗卡因、普鲁卡因(Novocaine<sup>®</sup>)、羟普鲁卡因、丙泮卡因、丙美卡因、丙哌卡因、丙氧卡因、吡咯卡因、夸他卡因、rhinocaine、利索卡因、罗多卡因、罗哌卡因、水杨醇、丁卡因、羟丁卡因、托利卡因、曲喷卡因、三卡因、三甲卡因、卓柯卡因、佐拉敏、其药物可接受的盐及其混合物。

在本文和权利要求书中用到的“抗原”或“抗原的”或“抗原性”是指被机体认为是异质的并刺激免疫系统产生抗体的蛋白、多肽或碳水化合物等；在本文和权利要求书中用到的“抗原决定簇”，通常还称为“表位”，是指在抗原表面上的特定区域或结构(即“抗原位点”)，其可引起免疫应答，从而刺激能够识别并与抗原位点或结构相关的抗原位点结合的抗体的产生。在本文和权利要求书中用到的抗原的“抗原部分”是能够与从个体获得的血清发生反应的部分，所述个体被来自抗原的生物或抗原自身感染。

在本文和权利要求书中用到的包含与位于肺结核(*M. tuberculosis*)抗原上的抗原决定簇“相似”的抗原决定簇的多肽是指引起免疫应答的多肽，所述免疫应答与肺结核抗原引起的免疫应答相当。

在本文和权利要求书中用到的术语“免疫原”或“免疫原性”是指任何引起免疫应答的试剂。免疫原的实例包括但不限于天然的或合成的(包括修饰的)肽、蛋白、碳水化合物、脂类、低聚核苷酸(RNA、DNA等)、化学品或其它试剂。

在本文和权利要求书中用到的术语“多肽”包括任何长度的氨基酸链，包括全长的蛋白，其中所述氨基酸残基由共价肽键连接。

在本文和权利要求书中用到的“变体”是指仅在存性置换和/或修饰方面不同于天然抗原的多肽，由此保留了所述天然抗原的抗原性质。通常，可通过修饰多肽序列和评价该修饰的多肽的抗原性质来鉴别这样的变体。“保存性置换”是指氨基酸被另一具有相似性质的氨基酸置换。通常，以下氨基酸基团表示存性变化：(1) ala、pro、gly、glu、asp、gln、asn、ser、thr；(2) cys、ser、tyr、thr；(3) val、ile、leu、met、ala、phe；(4) lys、arg、his；以及(5) phe、tyr、trp、his。还可以或或者通过例如，对所述多肽的抗原性质或结构特性具有最小影响的氨基酸的删除或添加来修饰变体。

在本文和权利要求书中用到的“融合蛋白”或“融合多肽”包括经肽键连接到单个氨基酸链中的两种或多种蛋白/多肽序列。所述序列可无需介入氨基酸而直接连接，或通过氨基酸序列接头而连接。

在本文和权利要求书中用到的术语“变应原”是指引起变应响应的任何试剂。变应原的某些实例包括但不限于化学药品和植物、药物(例如抗生素、血清)、食物(例如牛奶、小麦、蛋类等)、细菌、病毒、其它寄生虫、吸入物(灰尘、花粉、香水、烟尘)和/或物理因素(热、光、摩擦、辐射)。如本文用到的，变应原可以是免疫原。

在本文和权利要求书中用到的术语“佐剂”及其任何衍生是指修饰另一试剂的效应而当单独给予时几乎没有(如果有的话)直接效果的试剂。例如，佐剂可增强药物的效力或效能，或者佐剂可改变或影响免疫应答。

在本文和权利要求书中用到的术语“激动剂”是指能够与受体(例如 Toll 样受体等)结合以产生细胞响应的化合物。激动剂可以是与受体直接结合的配体。任选地，激动剂可通过与另一直接结合受体的分子形成配合物而与受体间接结合，或者通过产生化合物的修饰而直接与受体结合。

在本文和权利要求书中用到的术语“拮抗剂”是指能够与受体(例如 Toll 样受体等)结合以抑制细胞响应的化合物。拮抗剂可以是与受体

直接结合的配体。任选地，拮抗剂可通过与另一直接结合受体的分子形成配合物而与受体间接结合，或者通过产生化合物的修饰而直接与受体结合。

在本文和权利要求书中用到的术语“止痛剂”是指减少(lessen)、减轻(alleviate)、减少(reduce)、解除(relieve)或根除(extinguish)对象身体区域的神经感觉的试剂。在某些实施方案中，所述神经感觉涉及疼痛，在其它方面，所述神经感觉涉及不适、瘙痒、灼痛、发炎、麻刺感、“蠕动”、紧张、温度波动(例如发烧)、炎症、疼痛或其它神经感觉。

相关领域的技术人员会认识到，某些试剂既可作为止痛剂又可作为麻醉剂，这取决于境况和其它包括但不限于剂量、输送方法、医疗条件或医疗方法以及单个对象基因组成的变量。此外，通常用于其它目的的试剂可在某些境况下或在特定条件下具有局部麻醉或稳定膜的性能。

在本文和权利要求书中用到的术语“有效量”或“治疗有效量”包括剂量上和在必需要时间段内有效以获得所需结果的量。包含药物制剂的组合物的有效量可根据诸如对象的疾病状态、年龄、性别及体重等因素而变化。

在本文和权利要求书中用到的术语“赋形剂(vehicle)”、“载体(carrier)”、“药物赋形剂”、“药物载体”、“药物可接受的赋形剂”、“药物可接受的载体”、“诊断赋形剂”、“诊断载体”、“诊断可接受的赋形剂”或“诊断可接受的载体”可互换使用，这取决于用途是医物还是诊断，并且是指药物可接受的或诊断可接受的固体或液体、稀释剂或封装剂、填充剂或携带剂，其通常用于制药业或诊断业以制备药物组合物或诊断组合物。赋形剂的实例包括适合用于与对象接触的任何液体、凝胶、药膏、乳剂、溶剂、稀释剂、流质软膏基质、泡囊、脂质体、nisome、ethasome、转铁体、病毒颗粒、环状低聚糖、非离子型表面活性剂泡囊、磷脂表面活性剂囊泡、胶束等。

在某些实施方案中，药物赋形剂可指包含和/或输送药理学活性剂、但通常被视为药理学非活性的组分。在某些其它的实施方案中，当施用于诸如粘膜或皮肤位点时，药物赋形剂可通过提供例如对施用位点的保护使之免受诸如损伤、进一步的损伤或暴露于自然环境等疾病状态而具

有一定的治疗效果。因此，在某些实施方案中，所述药物赋形剂可在制剂中不采用药理学试剂的情况下用于保护。

在本文和权利要求书中用到的术语“环糊精”是指任何环状低聚糖家族。有时也被称为环状淀粉的环糊精是由，但不必限于，如淀粉酶中的 $\alpha$ -(1,4)糖苷键连接的五个或更多个D-葡萄糖苷单元组成的。已很好地表征了具有32个1,4-吡喃型葡萄糖单元之多的环糊精。通常，环糊精在一个环中包含，但不必限于，6个至8个吡喃型葡萄糖单元，通常命名为 $\alpha$ -环糊精(6个单元)、 $\beta$ -环糊精(7个单元)和 $\gamma$ -环糊精(8个单元)。这些可以是天然存在的或合成产生的。

在本文和权利要求书中用到的“连同”及其任何变体是指给予活性剂、赋形剂、载体等的同时、之前或随后给予其它的活性剂、赋形剂、载体等。

在本文和权利要求书中用到的术语“对象”通常指任何宿主、动物、脊椎动物或无脊椎动物，并包括鱼类、哺乳动物、两栖动物、爬行动物、鸟类以及尤其是人类。

在本文和权利要求书中用到的“控制器”可视为“控制单元”。

本文提供的标题仅为了方便而不是解释实施方案的范围或含义。

图1A和图1B示出了用于将一种或多种活性剂输送至对象的示例性的经皮药物输送系统6。系统6包括离子电渗装置8，以及电源16，离子电渗装置8包括有源电极组件12和对电极组件14。所述有源电极组件12和对电极组件14与电源16电连接以便通过离子电渗将包含于所述有源电极组件12中的活性剂提供给生物界面18(例如皮肤或粘膜的一部分)。在某些实施方案中，所述离子电渗装置8可任选地包括外侧粘合表面19以便将离子电渗装置8与所述对象的生物界面18物理连接。

如图2A和2B所示，从有源电极组件12的内部20至外侧22，所述有源电极组件12包括：有源电极元件24、储存电解质28的电解质贮存器26、内部离子选择性膜30、储存活性剂36的内部活性剂贮存器34、任选地贮藏额外的活性剂40的任选的最外侧离子选择性膜38、被最外侧离子选择性膜38的外表面44携带的任选的其它活性剂42、以及任

选的外侧释放衬垫 46。

有源电极组件 12 还可包括在有源电极组件 12 的两层之间的任选的内部密封衬垫 32 (未示出), 例如, 在内部离子选择性膜 30 与内部活性剂贮存器 34 之间。所述内部密封衬垫, 如果存在, 将会在对生物界面 18 应用所述离子电渗装置之前被移去。将在下文详细讨论每一上述元件或结构。

有源电极元件 24 与电源 16 的第一电极 16a 电连接并置于有源电极组件 12 中, 以便经由有源电极组件 12 的多个其它部件施加电动势以运输活性剂 36、40、42。在通常的使用条件下, 施加电动势的大小通常为根据治疗或诊断有效剂量方案输送一种或多种活性剂所需的大小。在某些实施方案中, 选择该大小使其满足或可超过通常使用的运行所述离子电渗输送装置 8 的电化学势。

所述有源电极元件 24 可采取多种形式。在一实施方案中, 所述有源电极元件 24 可有利地采取基于碳的有源电极元件。这样的有源电极元件可以例如包含多层, 例如含碳的聚合物基质和含有碳纤维或碳纤维纸的导电片, 如 2004 年 10 月 29 日提交的、共同转让的、待审的日本专利申请 2004/317317 所述。所述基于碳的电极是惰性电极, 因为其自身不经历或参与电化学反应。因此, 惰性电极通过在施加于系统的电势下能够接受或贡献电子的化学物质的氧化或还原(例如通过水的还原或氧化产生离子)来分配电流。惰性电极另外的实例包括不锈钢、金、铂、电容性碳或石墨。

或者, 还可使用牺牲导电材料的有源电极, 例如化合物或汞齐。牺牲电极不引起水的电解, 但其自身将被氧化或还原。通常, 对于阳极, 可使用金属/金属盐。这种情况下, 所述金属将氧化为金属离子, 然后将作为不可溶的盐而沉淀。这样的阳极的实例包括 Ag/AgCl 电极。在阴极发生逆反应, 其中金属离子被还原并且相应的阴离子由该电极的表面释放。

电解质贮存器 26 可采取多种形式, 包括能够保存电解质 28 的任何结构, 并且在某些实施方案中, 甚至可以是电解质 28 自身, 例如, 当电解质 28 是凝胶、半固体或固体形式时。例如, 电解质贮存器 26 可采取

袋或其它容器，具有孔隙、空腔或间隙的膜的形式，尤其是当电解质 28 是液体时。

在一实施方案中，电解质 28 在水性介质中包含离子或可离子化的组分，所述组分可将电流传导至所述有源电极元件或由所述有源电极元件传导出电流。合适的电解质包括，例如盐的水溶液。优选地，所述电解质 28 包括生理离子的盐，例如，钠、钾、氯和磷酸盐。

当使用惰性电极时，一旦施加电势，在所述有源电极组件和所述对电极组件处的水都被电解。在某些实施方案中，例如当所述有源电极组件是阳极时，水被氧化。因此，从水中除去氧气而产生质子( $H^+$ )。在一实施方案中，电解质 28 还可包含抗氧化剂。在某些实施方案中，所述抗氧化剂选自具有比例如水的电势低的抗氧化剂。在这样的实施方案中，所选抗氧化剂被消耗而不是出现水的水解。在某些其它实施方案中，在阴极处使用氧化形式的抗氧化剂而在阳极处使用还原形式的抗氧化剂。生物相容的抗氧化剂的实例包括但不限于抗坏血酸(维生素 C)、生育酚(维生素 E)或柠檬酸钠。

如上所述，电解质 28 可采取贮藏在贮存器 26 中的水溶液的形式，或分散在能够保存大量水的水凝胶或亲水聚合物中的形式。例如，合适的电解质可采取 0.5 M 富马酸二钠盐: 0.5 M 聚丙烯酸: 0.15 M 抗氧化剂的溶液的形式。替代的或额外的组分可包括抗坏血酸盐、乳酸盐等。

如果装置内包括内部离子选择性膜 30，则通常设置该膜以便分隔电解质 28 与内部活性剂贮存器 34。内部离子选择性膜 30 可采取电荷选择性膜的形式。例如，当活性剂 36、40、42 包含阳离子活性剂时，内部离子选择性膜 30 可采取阴离子交换膜，选择性地基本上传递阴离子而基本上阻止阳离子。内部离子选择性膜 30 可有利地防止在电解质 28 和内部活性剂贮存器 34 之间不希望的元素或化合物的转移。例如，内部离子选择性膜 30 可防止或抑制钠离子( $Na^+$ )从电解质 28 的转移，这可增加离子电渗装置 8 的转移速率和/或生物相容性。

内部活性剂贮存器 34 通常设置在内部离子选择性膜 30 和最外侧的离子选择性膜 38 之间。内部活性剂贮存器 34 可采取多种形式，包括能够临时保存活性剂 36 的任何结构。例如，内部活性剂贮存器 34 可采取

袋或其它容器，具有孔隙、空腔或间隙的膜的形式，尤其是当活性剂 36 是液体时。内部活性剂贮存器 34 还可包括凝胶基质。

任选地，最外侧的离子选择性膜 38 通常设置在有源电极组件 12 的有源电极元件 24 的对面。如图 2A 和图 2B 是示出的实施方案中，最外侧的膜 38 可采取离子交换膜的形式，离子交换膜 38 的孔 48 (为了说明的清晰，在图 1 和图 2 中仅示出了一个)包含离子交换材料或基团 50 (为了说明的清晰，在图 1 和图 2 中仅示出了三个)。在电动势或电流的影响下，离子交换材料或基团 50 基本上选择性地传递与活性剂 36、40 相同极性的离子，而基本上阻止相反极性的离子。因此，最外侧的离子交换膜 38 是电荷选择性的。当活性剂 36、40、42 是阳离子(例如利多卡因)时，最外侧的离子选择性膜 38 可采取阳离子交换膜的形式，因此允许阳离子活性剂通过而阻止存在于生物界面如皮肤中的阴离子的回流。或者，当活性剂 36、40、42 是阴离子时，最外侧的离子选择性膜 38 可采取阴离子交换膜的形式，因此允许阴离子活性剂通过。

最外侧的离子选择性膜 38 可任选地贮藏活性剂 40。不被理论限制，在没有电动势或电流的情况下，离子交换基团或材料 50 临时保存与活性剂极性相同的离子，并且当在电动势或电流的影响下被相似极性或电荷的替代离子取代时，基本上释放那些离子。

或者，最外侧的离子选择性膜 38 可采取尺寸选择性的半透膜或微孔膜的形式。在某些实施方案中，这样的半透膜可有利地贮藏活性剂 40，例如通过使用可拆卸地释放的外侧释放衬垫 46 来保存活性剂 40，直至外侧释放衬垫 46 在使用前被拆下。

最外侧的离子选择性膜 38 可任选地预载额外的活性剂 40，例如离子化的或可离子化的药物或治疗剂或诊断剂和/或极化的或可极化的药物或治疗剂或诊断剂。当最外侧的离子选择性膜 38 是离子交换膜时，大量的活性剂 40 可与离子交换基团 50 在最外侧的离子选择性膜 38 的孔隙、空腔或间隙 48 中结合。

未与材料的离子交换基团 50 结合的活性剂 42 可作为另外的活性剂 42 附着在最外侧的离子选择性膜 38 的外表面 44。或者或此外，所述另外的活性剂 42 可完全沉积在和/或附着在最外侧的离子选择性膜 38 的外

表面 44 的至少一部分上,例如通过喷雾、液泛、喷涂、气相沉积和/或其它方式。在某些实施方案中,所述另外的活性剂 42 可充分地覆盖外表面 44 和/或具有足够的厚度以形成明显的层 52。在其它实施方案中,所述另外的活性剂 42 根据术语的常规含义在体积、厚度或覆盖率方面可能不足以形成层。

活性剂 42 可以多种高度浓缩的形式沉积,例如固体形式、接近饱和溶液的形式或凝胶的形式。如果是固体形式,可提供水合作用的来源,或者将其集成到有源电极组件 12 中,或在使用前从其外部使用。

在某些实施方案中,活性剂 36、额外的活性剂 40 和/或另外的活性剂 42 可以是相同或相似的组分或元素。在其它实施方案中,活性剂 36、额外的活性剂 40 和/或另外的活性剂 42 可互为不同的组分或元素。因此,第一类型的活性剂可储存于内部活性剂贮存器 34 中,而第二类型的活性剂可贮藏于最外侧的离子选择性膜 38 中。在此实施方案中,第一类型或第二类型的活性剂可作为所述另外的活性剂 42 沉积在最外侧的离子选择性膜 38 的外表面 44 上。作为其它选择,第三类型的活性剂组分或元素可作为所述另外的活性剂 42 沉积在最外侧的离子选择性膜 38 的外表面 44 上。在另一实施方案中,第一类型的活性剂可作为活性剂 36 储存于内部活性剂贮存器 34 中,并且作为额外的活性剂 40 贮藏在最外侧的离子选择性膜 38 中,而第二类型的活性剂可作为所述另外的活性剂 42 沉积在最外侧的离子选择性膜 38 的外表面 44 上。通常,在使用一种或多种不同活性剂的实施方案中,活性剂 36、40、42 具有共同的极性以防止活性剂 36、40、42 互相竞争。其它组合是可能的。

外侧释放衬垫 46 通常可设置为叠加或覆盖由最外侧的离子选择性膜 38 的外表面 44 携带的另外的活性剂 42。外侧释放衬垫 46 可在施加电动势或电流之前的储存期间保护所述另外的活性剂 42 和/或最外侧的离子选择性膜 38。外侧释放衬垫 46 可以是由防水材料制成的可选择性地可释放的衬垫,例如通常与压敏粘合剂结合的释放衬垫。

在电极组件和生物界面 18 之间可使用界面耦合媒质(未示出)。界面耦合媒质可以,例如采取粘合剂和/或凝胶的形式。所述凝胶可以,例如采取水凝胶的形式。选择适合的生物粘附凝胶剂在相关领域技术人员的

知识范围内。

在图 2A 和图 2B 示出的实施方案中，由对电极组件 14 的内部 64 至外侧 66，对电极部件 14 包括：对电极元件 68、储存电解质 72 的电解质贮存器 70、内部离子选择性膜 74、储存缓冲材料 78 的任选的缓冲贮存器 76、任选的最外侧的离子选择性膜 80、以及任选的外侧释放衬垫 82。

对电极元件 68 与电源 16 的第二电极 16b 电连接，第二电极 16b 具有与第一电极 16a 相反的极性。在一实施方案中，对电极元件 68 是惰性电极。例如，对电极元件 68 可采取以上讨论的基于碳的电极元件。

电解质贮存器 70 可采取多种形式，包括能够保存电解质 72 的任何结构，并且在某些实施方案中，甚至可以是电解质 72 自身，例如当电解质 72 是凝胶、半固体或固体形式时。例如，电解质贮存器 70 可采取袋或其它容器、或带有孔隙、空腔或间隙的膜的形式，尤其是当电解质 72 是液体时。

电解质 72 通常置于对电极元件 68 与最外侧的离子选择性膜 80 之间，与对电极元件 68 最接近。如上所述，电解质 72 可提供离子或贡献电荷以防止或抑制在对电极元件 68 上形成气泡(例如氢气或氧气，这取决于电极的极性)，并且可防止或抑制酸和/或碱的形成或者将其中和，这可提高效率 and/或降低对生物界面 18 产生刺激的电势。

内部离子选择性膜 74 置于电解质 72 与缓冲材料 78 之间和/或将电解质 72 与缓冲材料 78 分开。内部离子选择性膜 74 可采取电荷选择性膜的形式，例如，已说明的基本上允许第一极性或电荷的离子通过而基本上阻止第二、相反极性的离子通过的离子交换膜。内部离子选择性膜 74 通常传递与经过最外侧的离子选择性膜 80 的离子的极性或电荷相反的离子而基本上阻止相同极性或电荷的离子。或者，内部离子选择性膜 74 可采取尺寸选择性的半透膜或微孔膜的形式。

内部离子选择性膜 74 可防止不希望的元素或化合物转移至缓冲材料 78。例如，内部离子选择性膜 74 可防止或抑制氢氧根(OH<sup>-</sup>)或氯离子(Cl<sup>-</sup>)由电解质 72 转移至缓冲材料 78。

任选的缓冲贮存器 76 通常设置在电解质贮存器与最外侧的离子选择性膜 80 之间。缓冲贮存器 76 可采取能够临时保存缓冲材料 78 的多种形

式。例如，缓冲贮存器 76 可采取空腔、多孔膜或凝胶的形式。

缓冲材料 78 可提供由最外侧的离子选择性膜 42 向生物界面 18 转移的离子。因此，缓冲材料 78 可以例如包括盐(例如 NaCl)。

对电极组件 14 的最外侧的离子选择性膜 80 可采取多种形式。例如，最外侧的离子选择性膜 80 可采取电荷选择性离子交换膜的形式。通常，对电极部组 14 的最外侧的离子选择性膜 80 对带有与有源电极组件 12 的最外侧的离子选择性膜 38 的电荷或极性相反的电荷或极性的离子具有选择性。因此，最外侧的离子选择性膜 80 是阴离子交换膜，其基本上传递阴离子并阻止阳离子，从而防止阳离子由生物界面的回流。合适的离子交换膜的实例如上所述。

或者，最外侧的离子选择性膜 80 可采取半透膜的形式，基于离子尺寸或分子量，其基本上传递和/或阻止离子。

外侧释放衬垫 82 通常可设置为叠加或覆盖最外侧的离子选择性膜 80 的外表面 84。外侧释放衬垫 82 在图 2A 的适当位置示出而在图 2B 中移去。外侧释放衬垫 82 可在施加电动势或电流之前的储存期间保护最外侧的离子选择性膜 80。外侧释放衬垫 82 可以是由防水材料制成的可选择性地可释放的衬垫，例如通常与压敏粘合剂结合的释放衬垫。在某些实施方案中，外侧释放衬垫 82 可以是与有源电极组件 12 的外侧释放衬垫 46 同延的。

离子电渗装置 8 还可包括与形成有源电极组件和对电极组件 12、14 的各种其它结构的暴露面相邻的惰性造型材料 186。造型材料 86 可有利地对有源电极组件和对电极组件 12、14 的各种结构提供环境保护。封套有源电极组件和对电极组件 12、14 的是护罩材料 90。

从图 2B 中最好地看出，有源电极组件和对电极组件 12、14 设置在生物界面 18 上。设置在生物界面上可闭合电路，允许施加电动势和/或允许电流从电源 16 的一电极 16a 经有源电极组件、生物界面 18 和对电极组件 14 向另一电极 16b 流动。

使用中，最外侧的有源电极离子选择性膜 38 可设置为直接与生物界面 18 接触。或者，可在最外侧的有源电极离子选择性膜 22 和生物界面 18 之间使用界面耦合媒质(未示出)。界面耦合媒质可以例如采取粘合剂

和/或凝胶的形式。所述凝胶可以例如采取吸水凝胶(hydrating gel)或水凝胶(hydrogel)的形式。如果使用,所述界面耦合媒质应对活性剂 36、40、42 是可渗透的。

在某些实施方案中,选择电源 16 以提供足够的电压、电流和/或持续时间以保证由所述贮存器 34 并经生物界面(例如膜)输送一种或多种活性剂 36、40、42 以赋予期望的生理效应。电源 16 可采取一种或多种化学电池、超级电容器(super-or ultra-capacitor)、燃料电池、二次电池、薄膜二次电池、纽扣电池、锂离子电池、锌空气电池、镍金属氢化物电池等形式。电源 16 可以例如提供 12.8 V DC 的电压,0.8 V DC 的公差以及 0.3 mA 的电流。电源 16 可与有源电极组件 12 和对电极组件 14 通过控制电路如碳纤维带选择性地电连接。离子电渗装置 8 可包括分立电路元件和/或集成电路元件以控制输送至电极组件 12、14 的电压、电流和/或功率。例如,离子电渗装置 8 可包括二极管以向电极元件 24、68 提供恒定电流。

正如以上的建议,一种或多种活性剂 36、40、42 可采取一种或多种阳离子或阴离子药物或其它治疗剂或诊断剂的形式。因此,相应地选择电源 16 的电极或端子以及最外侧的离子选择性膜 38、80 和内部离子选择性膜 30、74 的选择性。

在电渗期间,经过如上所述的电极组件,电动势导致带电活性剂分子以及离子和其它带电组分从生物界面迁移至生物组织。该迁移可导致活性剂、离子和/或其它带电组分在超出所述界面以外的生物组织内的积聚。在电渗期间,除了带电分子响应排斥力的迁移以外,还有经过电极和生物界面至组织的溶剂(例如水)的电渗流。在某些实施方案中,电渗溶剂流增强了带电的和不带电的分子的迁移。经过电渗溶剂流增强的迁移尤其会随分子大小的增加而出现。

在某些实施方案中,活性剂可以是较高分子量的分子。在某些方面,分子可以是极性聚合电解质。在某些其它方面,分子可以是亲脂性的。在某些实施方案中,这样的分子可以是带电的,可具有较少静电荷,或在有源电极内的情况下可以是不带电的。在某些方面,这样的活性剂在离子电渗排斥力下迁移较差,与在这样的力影响下小的、带更多电荷的活性剂的迁移形成对照。因此,这些更高分子量的活性剂可主要通过电

渗溶剂流经生物界面被携带至下面的组织中。在某些实施方案中，高分子量的聚合电解质活性剂可以是蛋白、多肽或核酸。在其它实施方案中，活性剂可以与另一试剂混合以形成能够通过上述主题方法之一运输跨过生物界面的配合物。

在某些实施方案中，经皮输送系统 6 包括用于提供将一种或多种治疗活性剂或诊断活性剂 36、40、42 经皮输送至生物界面 18 的离子电渗输送装置 8。所述输送装置 8 包括含有至少一活性剂贮存器和至少一有源电极元件的有源电极组件 12，所述至少一有源电极元件可操作地提供电动势以从所述至少一活性剂贮存器驱动活性剂。所述输送装置 8 可包括含有至少一对电极元件 68 的对电极组件 14，以及与所述至少一有源电极元件 24 和所述至少一对电极元件 68 电连接的电源 16。在某些实施方案中，离子电渗输送装置 8 还可包括装载于所述至少一活性剂贮存器 34 的一种或多种活性剂 36、40、42。

提供将一种或多种活性剂系统输送至对象位点的离子电渗装置及方法。在某些方面，活性剂被输送至的位点可以是疼痛被鉴别出或诊断出的位点。在某些这样的方面，该方法可包括首先鉴别疼痛位点。在某些实施方案中，将一种或多种活性剂输送至这样的位点可以是为了减轻该位点处的疼痛。

正如本文其它地方所公开的，疼痛可以是神经性的或伤害性的。神经性疼痛可以是慢性的，这需要长期治疗。由于神经性疼痛的起因可能是未知的或是不可控的，所以在一实施方案中，处理可包括长期给予改善疼痛的药物，例如本文确定的麻醉活性剂或止痛剂。这样的试剂可通过将一种或多种装置应用于生物界面 18 (例如皮肤或粘膜)而被动给予，所述生物界面 18 是在对象经历神经性疼痛处或其附近区域。一旦所述装置与所述界面接触，试剂便可由所述装置扩散至所述界面上或所述界面内以发挥其减轻疼痛的作用。或者，通过装置经生物界面和组织主动可以将试剂有利地给予至体循环，藉此所述试剂可局部地并较广泛地发挥其治疗作用。例如，在一实施方案中，经生物界面的区域部分给予活性剂，所述活性剂可由所述生物界面的区域部分进入血流中并且可被系统地携带至毛细血管床或其它正经历神经性疼痛的区域中的脉管系统中。

在某些实施方案中，正如本文更详细的描述，所述主动给予麻醉剂或止痛剂的装置是离子电渗装置。

在某些实施方案中，如本文所公开的，根据用于系统输送活性剂的任一方法所使用的输送装置可选自本文其它地方描述并公开的任何离子电渗装置。在某些方面，为了使用，可以选择输送装置。在某些这样的方面，所选择的输送装置可从包装中移去并为使用做好准备。在其它这样的方面，所述输送装置可通过移去释放衬垫而为使用做好准备。

在某些实施方案中，如本文公开的方法可包括使用离子电渗输送装置将离子电渗输送装置与对象的生物界面物理连接，以及启动所述装置以便将活性剂经所述生物界面并进入或通过组织而运输进入对象的循环系统中。在某些方面，可在接触生物界面之前启动装置。在某些实施方案中，活性剂可选自卡因类的麻醉化合物或止痛剂。

在某些方面，可在特定的持续时间内输送活性剂。在某些这样的实施方案中，可选择输送持续时间以便足以减轻疼痛。在某些方面，输送持续时间可根据经验而定。例如，持续时间可基于减轻由所述对象识别的疼痛而确定。在其它方面，输送持续时间可建立在由例如离子电渗装置输送活性剂的速率而确定的输送剂量的基础上。通过装置输送的持续时间可取决于多种因素，其包括例如在有源电极结构内的活性剂的浓度、施加电势的大小以及经过生物界面和组织的活性剂的通量。可以例如基于临床研究结果来容易地建立输送持续时间和活性剂有效剂量的方法方案。

在某些方面，可由对象人工控制输送持续时间。例如，对象可通过人工启动开关来开始输送活性剂。然后该对象可通过人工复原开关而结束输送。在某些这样的实施方案中，所述对象可在预定的持续时间后结束输送。在其它这样的实施方案中，所述对象可在一旦注意到生理效应时，例如疼痛降低至该对象可接受的水平时，就结束输送。在其它这样的实施方案中，可根据测量和监测对象血流中的活性剂或某些其它相关化合物的水平来复原所述装置以结束输送。可采用适合的监测仪器自动进行这样的检测，或者通过对周期性采集的并用于分析所述活性剂或相关化合物的血样进行检测来进行所述监测。

在某些实施方案中，输送持续时间可自动控制。例如，具有可编程控制单元的离子电渗输送装置可在生物界面接触该装置前进行编程。在接触生物界面后的某个时间，该装置可自动启动以开始输送活性剂，并且在编程设定的预定持续时间后复原以结束输送活性剂。或者，所述装置可人工启动以开始输送并自动复原以结束输送。在某些方面，编程设定的输送持续时间可由先前建立的输送具体活性剂的条件而确定。例如，可以确定为对象提供所需生理效应的剂量水平。在某些实施方案中，输送装置可制成具有当使用该装置时不能改变的固定程序。在某些这样的实施方案中，由于所述装置与生物界面接触，该程序和该装置的启动可自动进行。或者，可人工开始所述固定程序并启动所述装置。

在某些实施方案中，如本文公开的方法和装置可以脉冲方式进行，其中输送脉冲之间的间隔可编程为具有很大不同，取决于该装置的具体用途和/或治疗需要。在这样的实施方案中，例如，设定的活性剂的脉冲输送可提供活性剂正在进行的循环水平。循环水平可如此选择，例如，在一定条件下治疗慢性疾病而不显示毒性，一定水平的毒性在该条件下可能是不利的副作用。

在某些方面，可将一种或多种活性剂离子电渗地给予对象用于系统输送至所述对象的神经性疼痛的位点。在某些这样的方面，神经性疼痛会减轻。本文公开的方法和装置可有利地应用于治疗这样的疾病状态，尤其是其中这样的疾病状态是慢性的并且因此可从正在进行的、长期的给药和输送中受益。例如，在某些实施方案中，活性剂例如卡因类的麻醉剂和止痛剂，可在足以维持减缓慢性疼痛的治疗水平上离子电渗地给予并系统输送。在某些其它的实施方案中，活性剂可以脉冲的方式给予以维持减缓疼痛。在某些实施方案中，神经性疼痛例如可与诸如以下的疾病状态有关：癌症，化疗，酒精中毒，截肢(例如幻肢综合症)，背部、腿部或腕部问题(坐骨神经痛)，糖尿病，面神经问题(三叉神经痛)，HIV感染或AIDS，多发性硬化症，或脊椎手术。在某些其它的实施方案中，神经性疼痛可与带状疱疹(带状疱疹病毒感染、后疱疹疼痛)有关。

在某些方面，本文公开的方法和装置可应用于减轻伤害性疼痛。虽然伤害性疼痛通常是急性的疾病状态，其中疼痛出现到起因已被成功处

理并且已出现复原为止，但是疼痛减缓仍然可能在几天或甚至几周的时期内是必要的。在这样的情况下，使用本文公开的方法和装置可能是有利的。在某些实施方案中，待减轻的伤害性疼痛可以例如与以下境况有关和/或由以下境况产生：疼痛位点处的灼痛、受损的组织、感染、化学变化或压力。

在本文公开的方法的某些实施方案中，活性剂可优选输送至特定位点或区域。例如，即使损伤位置可能是未知的，但是神经损伤可导致局部化的疼痛。在某些这样的实施方案中，诸如卡因类的麻醉剂或止痛剂的活性剂可优选通过接触生物界面而直接定向于疼痛位点，经所述生物界面可给予活性剂以进入所述对象正经历疼痛的位点的血管。在某些这样的实施方案中，例如，卡因类的麻醉剂或止痛剂可离子电渗地给予以进入对象经历慢性疼痛的区域中的毛细血管床的微动脉中。在某些这样的方面，在提供血液并因此提供活性剂的循环中，以升高的治疗水平将活性剂输送至需要减缓疼痛的特定区域。在这样的方面，升高的活性剂水平可在该活性剂经循环系统远离疼痛区域时变稀，因此限制或消除了活性剂的这种升高的治疗水平所带来的任何可能的全身毒性作用。

本文公开的任一离子电渗装置可用于实现系统输送活性剂的方法，所述活性剂尤其是本文公开的卡因类的麻醉剂或止痛剂。在至少一实施方案中，装置可至少包括具有有源电极元件的有源电极组件以提供第一极性电势以及具有对电极元件的对电极组件以提供第二极性电势。在至少一实施方案中，有源电极组件可包括储存第一活性剂的内部活性剂贮存器。在至少一这样的实施方案中，所述储存的第一活性剂可以是所述卡因类的麻醉剂或止痛剂。在至少一实施方案中，有源电极组件还可包括第二活性剂，其中所述第二活性剂可以是或可以不是卡因类的麻醉剂或止痛剂。在至少一这样的实施方案中，所述第二活性剂可与所述第一活性剂一起储存。或者，所述第二活性剂可与所述第一活性剂分别储存。本文公开了用于在所述有源电极组件中储存第一活性剂和第二活性剂的一个或多个可能的位置。

在某些实施方案中，根据本文公开的方法并为了本文公开的用途可系统输送单一活性剂。在某些其它的实施方案中，根据本文公开的方法

并为了本文公开的用途可系统输送多于一种的活性剂。在某些实施方案中，根据本文公开的方法并为了本文公开的用途系统输送的活性剂选自卡因类的麻醉剂或止痛剂。在某些其它的实施方案中，根据本文公开的方法并为了本文公开的用途系统输送的活性剂可包括不同于选自卡因类的麻醉剂或止痛剂的活性剂。

如本领域中公知的，利多卡因通常与血管收缩剂如肾上腺素等结合以表面离子电渗地给予利多卡因作为局部麻醉剂。相反地，在用于系统输送活性剂的组合物、装置和方法中不含血管收缩剂或甚至含有血管扩张剂可以是尤其有利的。可用于本文公开的装置和方法中的血管扩张剂在本领域是公知的。

在某些实施方案中，将活性剂系统输送至对象的位点的方法可包括向输送装置的有源电极元件提供第一极性电势以及向装置的对电极元件提供第二极性电势。在某些方面，可连续地并以固定水平提供向有源电极元件和对电极元件提供的电势。在某些其它的方面，可连续地并以可变的水平提供电势。在其它方面，可以非连续的脉冲且所有脉冲都是相同水平的方式提供电势。在其它方面，可以非连续的脉冲且脉冲水平互不相同的方式提供电势。

在某些实施方案中，实施本文所述方法的输送装置可包括控制单元。在某些这样的实施方案中，启动输送装置可包括运行所述控制单元。在某些方面，控制单元可包括至少一开关。在某些这样的方面，将活性剂输送至对象位点的方法可包括启动所述开关。在某些其它的方面，控制单元可以是可编程的。在某些这样的方面，如本文所述系统输送活性剂的方法可包括对所述控制单元编程。在某些方面，可编程控制单元可在将输送装置与生物界面接触之前编程。在其它方面，可编程控制单元可在将装置与生物界面接触之后编程。在某些实施方案中，控制单元可以是装置的组成部分。在其它实施方案中，控制单元可以是装置外部的且与装置电连接。

在某些实施方案中，实施本文所述方法的输送装置可包括电源。在某些这样的方面中，启动输送装置可包括电连接电源以闭合包括对象的电路。

在某些实施方案中，实施本文所述方法的离子电渗装置可以是衬片的形式。在某些方面，如本文所述系统输送活性剂的方法可包括使用运行所述装置所需的粘结剂、凝胶基质或其它适合将装置与生物界面的粘附、导电性材料，将输送装置与生物界面或生物界面的一部分粘附。

在某些方面，根据本公开，离子电渗输送装置及其使用方法可以特定血清治疗水平输送用于体循环的活性剂。在某些实施方案中，例如，可输送利多卡因以产生 100 ng/ml 至 500 ng/ml 的血浆浓度。在某些其它实施方案中，可输送利多卡因以产生 500 ng/ml 至 1000 ng/ml 的血浆浓度。还在其它的实施方案中，可输送利多卡因以产生 1000 ng/ml 至 1500 ng/ml 的血浆浓度。

在某些实施方案中，与本领域公知的离子电渗装置的表面相比，如本文公开的用于系统输送活性剂的离子电渗装置可具有超大的表面。在这样的实施方案中，尺寸增加的表面在所述对象的循环中输送足以产生有效治疗水平的活性剂水平可以是特别有利的。

在某些实施方案中，提供如本文所述的离子电渗输送装置以用于通过如本文所述的将一种或多种活性剂系统输送至对象的疼痛位点以减轻所述对象的疼痛位点处疼痛的方法。

在某些实施方案中，提供如本文所述的离子电渗输送装置以将赛罗卡因(利多卡因<sup>®</sup>)系统输送至对象的疼痛位点。

在用于系统输送方法中使用的离子电渗装置的至少一实施方案中，根据本公开，有源电极组件包括利多卡因<sup>®</sup>散装药物溶液，并且对电极组件包括盐水反溶液。在其它实施方案中，所述装置可包括控制器和电源。

在某些实施方案中，生物界面可以是皮肤、皮肤的一部分、粘膜、或粘膜的一部分。

在电渗期间，经过如上所述的电极组件，电动势导致带电活性剂分子以及离子和其它带电组分从生物界面迁移至生物组织。该迁移可导致活性剂、离子和/或其它带电组分在超出所述界面以外的生物组织内的积聚。在电渗期间，除了带电活性剂响应排斥力的迁移以外或代替带电活性剂响应排斥力的迁移，还可由通过电极和生物界面进入组织的溶剂(例如水)的电渗流来运输活性剂。在某些实施方案中，电渗溶剂流增强了带

电的和不带电的分子的迁移。经过电渗溶剂流动增强的迁移尤其会随活性剂分子大小的增加而出现。

在某些实施方案中，活性剂可以是较高分子量的分子。在某些方面，分子可以是极性聚合电解质。在某些其它方面，分子可以是亲脂性的。在某些实施方案中，分子可以是带电的，可具有较少静电荷，或在有源电极内的情况下可以是不带电的。在某些方面，活性剂在离子电渗排斥力下迁移较差，与在这样的力影响下小的、带更多电荷的活性剂的迁移形成对照。在这样的方面，较高分子量的活性剂因此可主要通过电渗溶剂流经生物界面被携带至下面的组织中。在某些实施方案中，高分子量的聚合电解质活性剂可以是蛋白、多肽或核酸。

包括摘要中所描述的，以上说明性实施方案的描述并不意味着无遗漏的或将权利要求限于所公开的确切形式。尽管本文为了例证的目的描述了具体的实施方案和实施例，但正如相关领域技术人员所认识的，在不偏离本发明的精神和范围的情况下可作出多种等同的修改。本文提供的教导可应用于其它试剂输送系统和装置，不必是以上大体描述的示例性的离子电渗活性剂系统和装置。例如，某些实施方案可省略一个或多个贮存器、膜或其它结构。在其它情况下，某些实施方案可包括额外的结构。例如，某些实施方案可包括控制电路或子系统以控制施加于有源电极元件 24 和对电极元件 68 的电压、电流或功率。再例如，某些实施方案可包括插入在最外侧的有源电极离子选择性膜 38 与生物界面 18 之间的中间层。某些实施方案可包括额外的离子选择性膜、离子交换膜、半渗透膜和/或多孔膜，以及用于电解质和/或缓冲物的额外的贮存器。

多种导电水凝胶是公知的并用于医疗领域以为对象的皮肤提供电界面或在装置内将电刺激与对象连接。水凝胶与皮肤水合，因此保护其免受由于经过水凝胶的电刺激的烧伤，并使皮肤膨胀且允许活性组分更有效的转移。这类水凝胶的实例在以下专利中公开：美国专利第 6,803,420、6,576,712、6,908,681、6,596,401、6,329,488、6,197,324、5,290,585、6,797,276、5,800,685、5,660,178、5,573,668、5,536,768、5,489,624、5,362,420、5,338,490 以及 5,240,995 号，其全部内容以参考的形式并入本文。这类水凝胶更多的实例在美国专利申请第 2004/166147、2004/105834

和 2004/247655 号中公开，其全部内容以参考的形式并入本文。多种水凝胶和水凝胶片的产品商标名包括 Corium 的 Corplex™、3M 的 Tegagel™、BD 的 PuraMatrix™、Bard 的 Vigilon™、Conmed Corporation 的 ClearSite™、Smith & Nephew 的 FlexiGel™、Medline 的 Derma-Gel™、Johnson & Johnson 的 Nu-Gel™、以及 Kendall 的 Curagel™，或得自 Sun Contact Lens Co., Ltd 的丙烯酸水凝胶薄膜。在某些实施方案中，可制备这些不同的水凝胶以并入蛋白或多肽，或融合蛋白或融合多肽，以用于本文公开的装置和方法。在某些实施方案中，这样的水凝胶制剂可作为各种活性剂的贮存器。这样的水凝胶制剂可构成，例如图 2A 和图 2B 中有源电极组件的内部活性剂贮存器 34 或层 52。

本文公开的不同实施方案可有利地使用显微结构，例如显微针。已经描述了显微针和显微针阵列、其制造以及用途。单独的或成阵列的显微针可以是中空的；固态且可渗透的；固态且半渗透的；或固态且不可渗透的。固态且不可渗透的显微针还可以包括沿其外表面的凹槽。显微针和显微针阵列可由多种材料制成，包括硅、二氧化硅、包括生物可降解的或生物不可降解的聚合物在内的模制塑胶材料、陶瓷以及金属。单独的或成阵列的显微针可用来对液体进行分配或取样。例如，显微针装置可用来经生物界面如皮肤或粘膜将任何多种化合物和/或组合物输送至活体。在某些实施方案中，活性剂化合物和组合物可输送至生物界面或经生物界面输送。例如，在经皮肤传输化合物或组合物时，单独的或成阵列的显微针的长度和/或插入的深度可用来控制化合物和组合物的给药是否仅到达表皮、经过表皮至真皮或皮下。在某些实施方案中，显微针装置可用来输送高分子量的活性剂，例如包括蛋白、肽和/或核酸在内的活性剂及其相应的组合物。在某些实施方案中，例如当液体为离子溶液时，显微针或显微针阵列能够在电源和显微针的末端之间提供电连续性。显微针或显微针阵列可有利地用来将化合物或组合物通过如本公开的离子电渗法进行输送或取样。在某些实施方案中，例如在阵列中的多种显微针可有利地形成在离子电渗装置的最外侧的生物界面接触面上。

显微针装置、其用途和制造的某些细节公开于美国专利第 6,256,533、6,312,612、6,334,856、6,379,324、6,451,240、6,471,903、6,503,231、

6,511,463、6,533,949、6,565,532、6,603,987、6,611,707、6,663,820、6,767,341、6,790,372、6,815,360、6,881,203、6,908,453、6,939,311号；其全部内容以参考的形式并入本文。其中的某些或全部教导可用于显微针装置、其制造及其在离子电渗应用中的用途。

在某些实施方案中，通过包括有源电极组件和对电极组件的离子电渗装置能够输送化合物或组合物，所述电极组件与电源电连接以将活性剂输送至生物界面上、生物界面中或经生物界面输送。有源电极组件包括：与电源正极相连的第一电极构件；具有活性剂如药物、治疗剂或诊断剂溶液的活性剂贮存器，所述活性剂与第一电极构件接触并经第一电极构件对其施加电压；生物界面接触构件，其可以是显微针阵列并置于活性剂贮存器的前表面；以及容纳这些构件的第一盖或容器。对电极组件包括：与电压源负极相连的第二电极构件；保存电解质的第二电解质贮存器，所述电解质与第二电极构件接触并经第二电极构件对其施加电压；以及容纳这些构件的第二盖或容器。

在某些其它的实施方案中，通过包括有源电极组件和对电极组件的离子电渗装置能够输送化合物或组合物，所述电极组件与电源电连接以将活性剂输送至生物界面上、生物界面中或经生物界面输送。所述有源电极组件包括：与电压源正极相连的第一电极构件；具有电解质的第一电解质贮存器，所述电解质与第一电极构件接触并经第一电极构件对其施加电压；置于第一电解质贮存器前表面上的第一阴离子交换膜；置于第一阴离子交换膜前表面的活性剂贮存器；生物界面接触构件，其可以是显微针阵列并置于活性剂贮存器的前表面；以及容纳这些构件的第一盖或容器。对电极组件包括：与电压源负极相连的第二电极构件；具有电解质的第二电解质贮存器，所述电解质与第二电极构件接触并经第二电极构件对其施加电压；置于第二电解质贮存器前表面上的阳离子交换膜；置于阳离子交换膜的前表面并保存由第二电极构件经第二电解质贮存器和阳离子交换膜对其施加电压的第三电解质贮存器；置于第三电解质贮存器的前表面的第二阴离子交换膜；以及容纳这些构件的第二盖或容器。

可将上述不同实施方案组合以提供其它的实施方案。本说明书中提

及的和/或列于申请数据单中的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物的全部内容以参考的形式并入本文,其包括但不限于:2000年3月3日以日本专利号3040517授权的、具有日本公开号H04-297277的、1991年3月27日提交的日本专利申请序列号H03-86002;具有日本公开号2000-229128的、1999年2月10日提交的日本专利申请序列号11-033076;具有日本公开号2000-229129的、1999年2月12日提交的日本专利申请序列号11-033765;具有日本公开号2000-237326的、1999年2月19日提交的日本专利申请序列号11-041415;具有日本公开号2000-237327的、1999年2月19日提交的日本专利申请序列号11-041416;具有日本公开号2000-237328的、1999年2月22日提交的日本专利申请序列号11-042752;具有日本公开号2000-237329的、1999年2月22日提交的日本专利申请序列号11-042753;具有日本公开号2000-288098的、1999年4月6日提交的日本专利申请序列号11-099008;具有日本公开号2000-288097的、1999年4月6日提交的日本专利申请序列号11-099009;具有PCT公开号WO 03037425的、2002年5月15日提交的PCT专利申请WO 2002JP4696;2004年3月9日提交的美国专利申请序列号10/488970;2004年10月29日提交的日本专利申请2004/317317;2004年11月16日提交的美国临时专利申请序列号60/627,952;2004年11月30日提交的日本专利申请序列号2004-347814;2004年12月9日提交的日本专利申请序列号2004-357313;2005年2月3日提交的日本专利申请序列号2005-027748;2005年3月22日提交的日本专利申请序列号2005-081220。

正如相关领域的技术人员会容易地理解那样,本公开包括通过本文所述的任何组成和/或方法来治疗对象的方法。

可修饰各种实施方案的方面,如果必要,以使用各种专利、专利申请和出版物的系统、电路和概念来提供其它的实施方案,这包括本文提及的专利和专利申请。某些实施方案可包括所有上述膜、贮存器和其它结构,而其它实施方案可省略某些膜、贮存器或其它结构。其它的实施方案可使用额外的上述膜、贮存器以及结构。其它的实施方案可省略某些上述膜、贮存器和结构而使用额外的上述膜、贮存器和结构。

---

根据以上详细说明可进行这些和其它的改变。通常，在以下的权利要求书中，用到的术语不应理解为限制说明书和权利要求书中公开的具体实施方案，而应解释为包括所有由权利要求书限定的系统、装置和/或方法。因此，本发明不受本公开的限制，而其范围完全由以下的权利要求书确定。

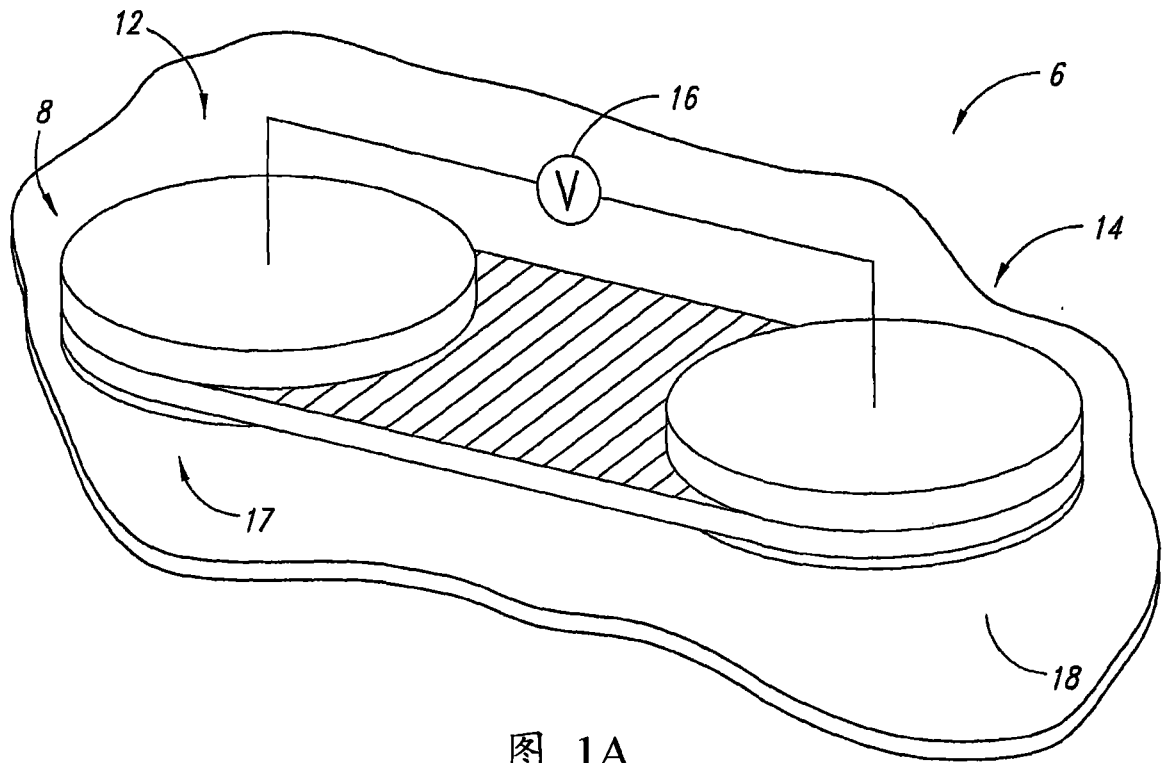


图 1A

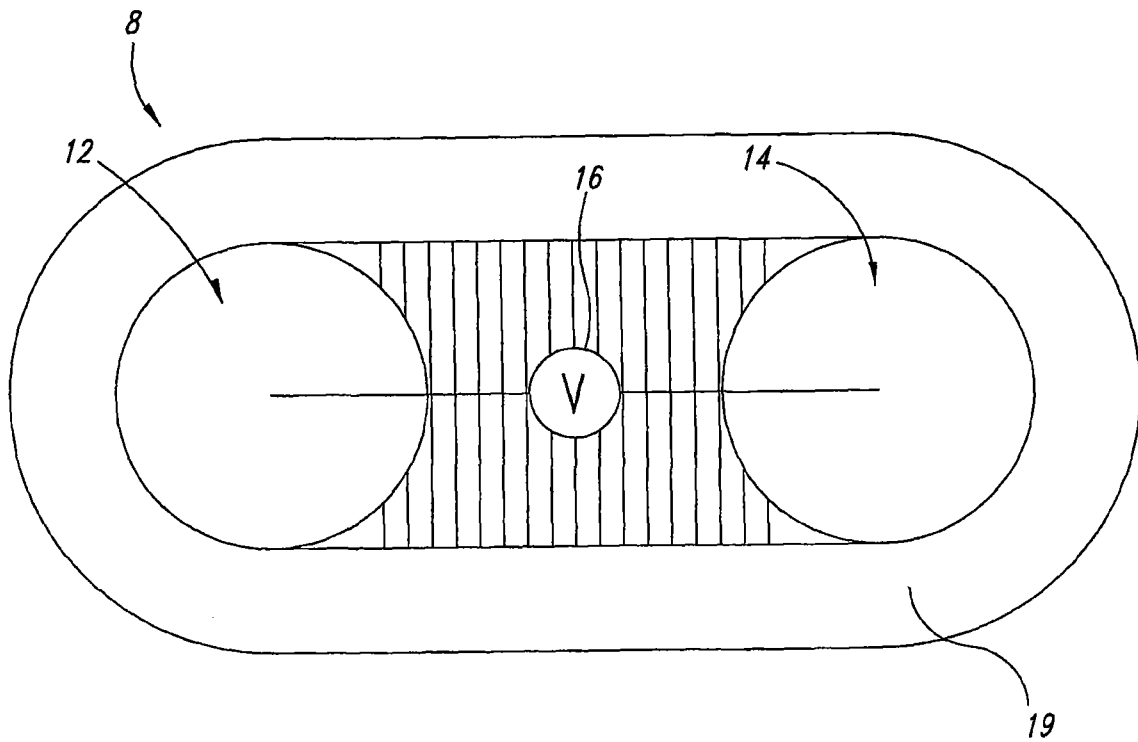


图 1B

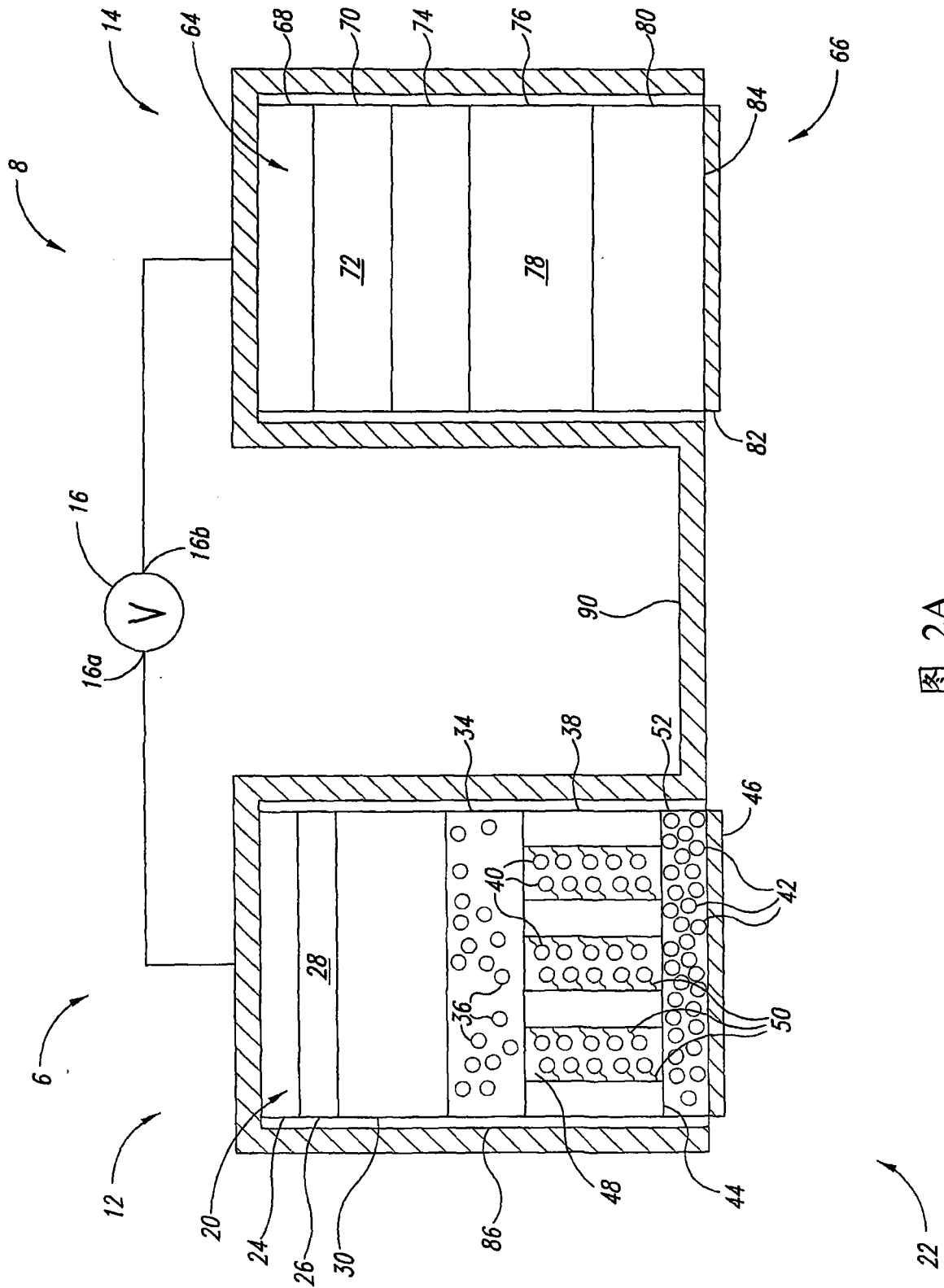


图 2A

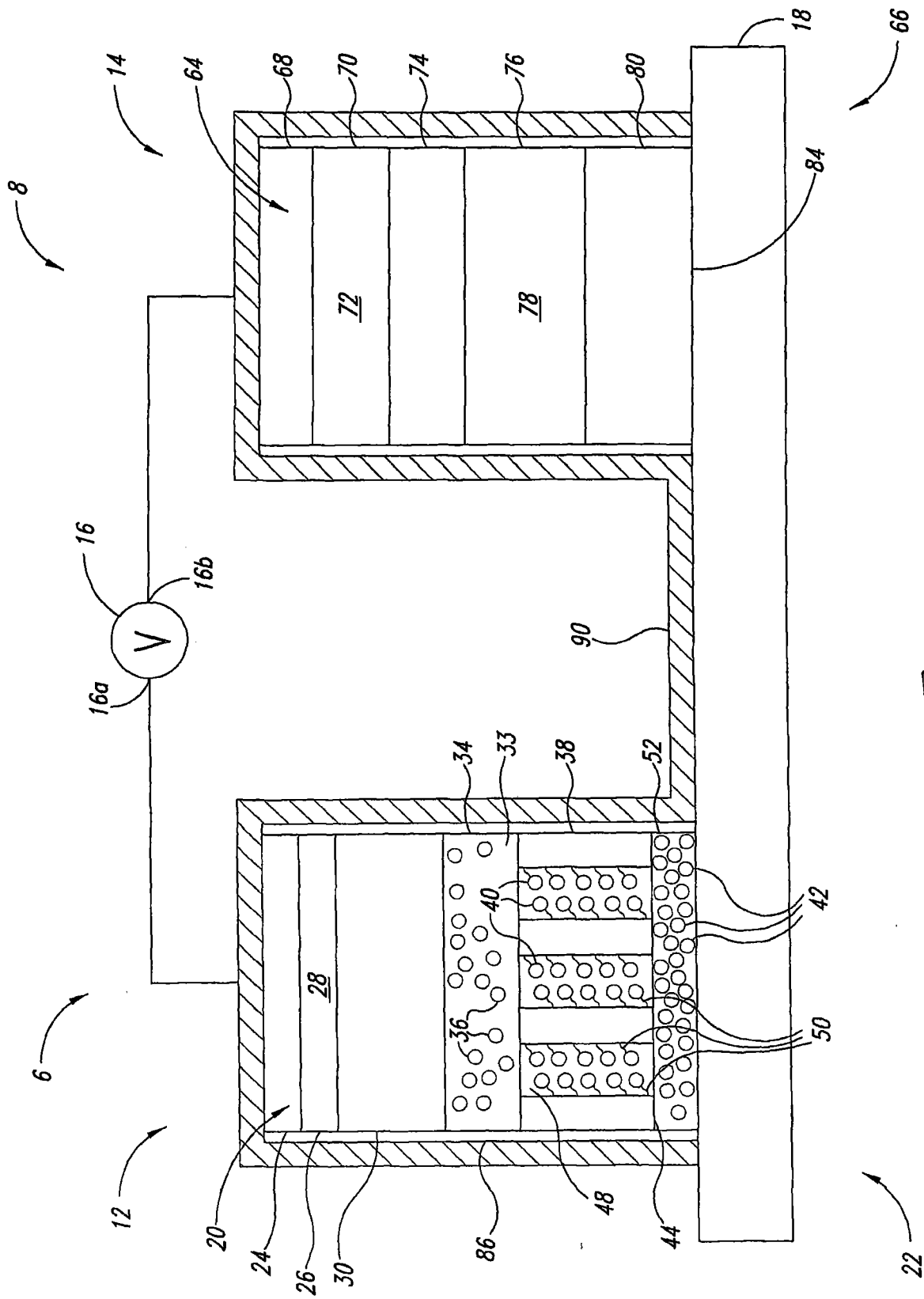


图 2B