

(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2015-529131

(P2015-529131A)

(43) 公表日 平成27年10月5日 (2015. 10. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 18/20 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 5 0	4 C 0 2 6
A 6 1 B 18/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/36 3 3 0	4 C 1 6 0
A 6 1 B 17/00 (2006.01)	A 6 1 B 17/00 3 1 0	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2015-532555 (P2015-532555)	(71) 出願人	590000248
(86) (22) 出願日	平成25年9月19日 (2013. 9. 19)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ
(85) 翻訳文提出日	平成27年4月13日 (2015. 4. 13)		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(86) 国際出願番号	PCT/IB2013/058661	(74) 代理人	110001690
(87) 国際公開番号	W02014/045216		特許業務法人M&Sパートナーズ
(87) 国際公開日	平成26年3月27日 (2014. 3. 27)	(72) 発明者	パレロ ジョナサン アランブラ
(31) 優先権主張番号	61/703, 413		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイ テック キャンパス 5
(32) 優先日	平成24年9月20日 (2012. 9. 20)	(72) 発明者	フェルハーフェン リエコ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイ テック キャンパス 5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚治療方法及び装置

(57) 【要約】

皮膚組織領域 1 を治療する方法、特に皮膚組織領域を非侵襲的に治療する方法が提供される。皮膚組織領域は、真皮層領域 3 と、真皮層領域を覆い、皮膚表面 7 を提供する表皮層領域 5 とを有する。当該方法は、表皮損傷を回避しつつ、真皮層領域内に局所的な 1 つ以上の真皮損傷 1 1 を引き起こす第 1 のステップと、複数の真皮損傷を引き起こすこととは別個に、表皮層領域内に局所的な複数の表皮損傷 1 5 を引き起こす第 2 のステップとを含む。装置も提供される。

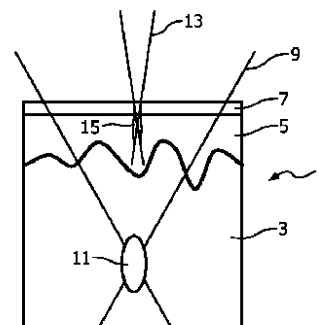


FIG. 3

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

真皮層領域と、前記真皮層領域を覆い、皮膚表面を提供する表皮層領域とを有する皮膚組織領域を治療する方法、特に皮膚組織領域を非侵襲的に治療する方法であって、

表皮損傷を回避しつつ、真皮層領域内に局所的な 1 つ以上の真皮損傷を引き起こす第 1 のステップと、

前記 1 つ以上の真皮損傷を引き起こすこととは別個に、表皮層領域内に局所的な複数の表皮損傷を引き起こす第 2 のステップと、

を含む、方法。

【請求項 2】

前記 1 つ以上の真皮損傷は、皮膚組織領域の第 1 の到達範囲を提供し、前記複数の表皮損傷は、皮膚組織領域の第 2 の到達範囲を提供し、前記第 2 の到達範囲は、最大限でも、前記第 1 の到達範囲に等しい、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

皮膚組織領域の前記第 1 の到達範囲は、皮膚組織領域の 40 % 未満であり、皮膚組織領域の前記第 2 の到達範囲は、皮膚組織領域の 5 % 未満である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 のステップ及び前記第 2 のステップのうちの少なくとも 1 つは、対応する真皮損傷及び / 又は表皮損傷のうちの少なくとも幾つかを、集束電磁エネルギー及び / 又は超音波エネルギーによって引き起こすステップを含む、請求項 1 乃至 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 のステップ及び前記第 2 のステップのうちの少なくとも 1 つは、所定のパルス時間の間、レーザパワーを有するレーザビームを提供するステップと、レーザビームを、真皮層領域及び / 又は表皮層領域内の焦点に集束させるステップと、を含み、前記焦点の寸法及び生成されたレーザビームのパワーは、前記焦点において、レーザビームが真皮皮膚組織又は表皮皮膚組織の特性閾値を上回るパワー密度を有するような寸法及びパワーであり、前記特性閾値を上回ると、前記所定のパルス時間について、レーザ誘起光学破壊事象が真皮層領域又は表皮層領域内に生じる、請求項 1 乃至 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 1 つ以上の真皮損傷を引き起こす前記第 1 のステップは、前記複数の表皮損傷を引き起こす前記第 2 のステップよりも前に又は前記第 2 のステップと同時に生じる、請求項 1 乃至 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 7】

真皮層領域と、真皮層領域を覆い、皮膚表面を提供する表皮層領域とを有する皮膚組織領域を治療する装置、特に皮膚組織領域を非侵襲的に治療する装置、特に請求項 1 乃至 6 の何れか一項に記載の方法に従って皮膚組織領域を治療する装置であって、

表皮損傷を引き起こすことなく、真皮層領域内に局所的な 1 つ以上の真皮損傷を非侵襲的に引き起こす第 1 のシステムと、

前記 1 つ以上の真皮損傷を引き起こすこととは別個に、表皮層領域内に局所的な複数の表皮損傷を引き起こす第 2 のシステムと、

を含む、装置。

【請求項 8】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムのうちの少なくとも 1 つは、電磁エネルギー及び / 又は超音波エネルギーのエネルギー源と、電磁エネルギー及び / 又は超音波エネルギーを、真皮層領域又は表皮層領域内に方向付けて集束させる制御システムと、を含む、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムは、電磁エネルギーの共通のエネルギー源を含む、請求項 8 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムのうちの少なくとも 1 つは、レーザ源と、前記エネルギーを 2 つ以上の焦点に集束させる第 1 の集束部及び第 2 の集束部を含む光学システムと、を含む、請求項 8 又は 9 に記載の装置。

【請求項 11】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムのうちの少なくとも 1 つは、所定のパルス時間の間、レーザビームを生成するレーザ源と、レーザビームを、真皮層領域又は表皮層領域内の焦点に集束させる光学システムと、を含み、前記焦点の寸法及び生成された前記レーザビームのパワーは、前記焦点において、前記レーザビームが真皮皮膚組織又は表皮皮膚組織の特性閾値を上回るパワー密度を有するような寸法及びパワーであり、前記特性閾値を上回ると、前記所定のパルス時間について、レーザ誘起光学破壊事象が真皮層領域又は表皮層領域内に生じ、前記光学システムは、前記装置が治療されるべき皮膚に当てられると、前記焦点を、真皮層領域又は表皮層領域に対応する治療深度に位置付ける、請求項 8 乃至 10 の何れか一項に記載の装置。

10

【請求項 12】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムのうちの少なくとも 1 つは、超音波エネルギーを集束させる複数の超音波トランスデューサを含む超音波エネルギー源を含む、請求項 7 乃至 11 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 13】

前記第 2 のシステムは、ダーマブレード及び / 又は皮膚穿孔器を含む、請求項 7 乃至 12 の何れか一項に記載の装置。

20

【請求項 14】

前記 1 つ以上の真皮損傷が、皮膚組織領域の 40 % 未満である、皮膚組織領域の第 1 の到達範囲を提供し、前記複数の表皮損傷が、皮膚組織領域の 5 % 未満である、皮膚組織領域の第 2 の到達範囲を提供するように構成される請求項 7 乃至 13 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 15】

前記第 1 のシステム及び前記第 2 のシステムは、前記複数の表皮損傷の前に又は前記複数の表皮損傷と同時に前記 1 つ以上の真皮損傷を引き起こすように構成されている、請求項 7 乃至 14 の何れか一項に記載の装置。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本開示は、皮膚組織の治療に関し、より具体的には、皮膚の若返りに関する。

【背景技術】**【0002】**

皮膚組織の真皮層に複数の小さい組織損傷を制御された方法で与え、それに続く皮膚組織の自然治癒反応が皮膚組織の所望の若返りを引き起こすことによって皮膚の若返りがもたらされることが知られている。このような組織損傷の付与は、アブレーションによるものであっても、アブレーションによるものでなくともよい。アブレーションによる及びアブレーションによらない皮膚若返り治療では、痛み、紅斑、浮腫、感染、炎症後色素沈着 (PIH)、水膨れ及び瘢痕化を含む副作用が報告されている。これらの副作用の多くは、特に、炎症に関連する副作用は、表皮への損傷量が高いことに起因している。

40

【0003】

表皮を温存する皮膚の若返り技術が追求されている。例えば米国特許出願公開第 2006 / 241442 号は、局所的な熱アブレーションゾーンを生成するために、皮膚組織内への超音波エネルギーの供給を利用する皮膚治療方法及びデバイスを開示し、国際特許公開公報 WO 2008 / 001284 は、真皮層内にレーザ誘起された光学破壊事象を引き起こすために、皮膚の真皮層内への集束された光エネルギーの供給を利用する皮膚治療方法及びデバイスを開示している。

50

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0004】**

しかし、皮膚の若返りにおいて、治癒を促進し、痛み、ダウンタイム及び／又は合併症のリスクを更に軽減する更なる改良が望まれている。

【課題を解決するための手段】**【0005】**

皮膚組織領域を治療する方法、特に皮膚組織領域を非侵襲的に治療する方法が提供される。皮膚組織領域は、真皮層領域と、真皮層領域を覆い、皮膚表面を提供する表皮層領域とを有する。当該方法は、表皮損傷を回避しつつ、真皮層領域内に局所的な1つ以上の真皮損傷を引き起こす第1のステップと、1つ以上の真皮損傷を引き起こすこととは別個に、表皮層領域内に局所的な複数の表皮損傷を引き起こす第2のステップとを含む。

【0006】

当該方法では、真皮損傷及び表皮損傷は共に、実質的に独立して引き起こされる。1つ以上の真皮損傷は、特に他の皮膚組織層内に実質的に及ぶことなく、また、表皮層を実質的に損傷することなく、真皮層領域内に局所化される。表皮損傷は、真皮層を実質的に損傷することなく、表皮層領域内に局所化され、これにより、角質層及び表皮-真皮接合部も刺激される。これは、各損傷の正確な分布を可能にし、若返り及び治癒効果の最適化を容易にする一方で、感染症及び／又は他の合併症の可能性を減少させる。

【0007】

真皮損傷及び表皮損傷は、例えば成長能力が保たれる状態から壊死状態、及び／若しくは例えばアブレーションによる幹部組織の除去までの範囲に及ぶ損傷の度合い、及び／又は、熱的に誘起されたのか、機械的に誘起されたのか、及び／若しくは、それ以外の態様で誘起されたのか、各損傷の原因に関して、異なる。

【0008】

一般的に、表皮への損傷がない所望の局所的な真皮治療は、皮膚組織の再生が望ましくなく遅く、ダウンタイムが長い傾向があることが分かっている。治癒が遅いことは、コラーゲン及びエラスチンといった真皮成分の組織再生を刺激するための効率的なシグナリング経路がないことによると考えられている。本明細書に提供される方法では、表皮損傷が引き起こされ、これらが、次々と炎症修復及び真皮再構成反応を誘起させることによって、上皮細胞増殖因子の合成を促す。したがって、真皮層及び皮膚組織領域の治癒及び再構成が全体として加速される。本明細書に提供されるように、1つ以上の真皮損傷と、別個の、より表面に近い表皮損傷とを組み合わせると、場合によっては、真皮治療のみ又は表皮治療のみに比べ、コラーゲン合成を増加させる治癒反応が予想外に加速されることが見出された。

【0009】

一実施形態では、複数の真皮損傷は、第1のパターンに配置され、表皮損傷は、第2の異なるパターンに配置される。第1のパターン及び第2のパターンは、サイズ、数、横位置、及び／又は、各損傷の性質（例えばアブレーションによる又はアブレーションによらない損傷であるのか、及び／又は、機械的、熱的、若しくはそれ以外で誘起された損傷であるのか）に関して、互いに異なる。

【0010】

特定の実施形態では、1つ以上の真皮損傷は、皮膚組織領域の第1の到達範囲を提供し、複数の表皮損傷は、皮膚組織領域の第2の到達範囲を提供し、第2の到達範囲は、最大限でも、第1の到達範囲に等しい。例えば第1のパターン及び第2のパターンは、それぞれ、皮膚組織領域の第1の到達範囲及び第2の到達範囲を画定する。到達範囲の適切な尺度は、治療される皮膚組織の表面積に対する各損傷の総領域の割合である。表皮損傷による第2の到達範囲は、真皮損傷による第1の到達範囲よりも著しく小さいが、上記の加速された治癒を依然として提供することが分かっている。例えば第2の到達範囲は、第1の到達範囲の数パーセントといった小ささであってもよい。これは、例えば皮膚の発赤、及

10

20

30

40

50

び / 又は、合併症の可能性である当該方法の兆候を減少させることを容易にする。

【 0 0 1 1 】

一実施形態では、皮膚組織領域の第 1 の到達範囲は、皮膚組織領域の 4 0 % 未満である。この到達範囲は、皮膚組織領域の例えば 2 5 % 未満といったようになんて小さくてもよい。第 1 の到達範囲は、好適には皮膚組織領域の 5 % 未満、より好適には 2 . 5 % 未満である。この実施形態では、皮膚組織領域の第 2 の到達範囲は、皮膚組織領域の 5 % 未満であり、好適には皮膚組織領域の 1 % 未満、より好適には 0 . 5 % 未満である。例えば皮膚組織領域の約 2 . 5 % の第 1 の真皮到達範囲と、0 . 3 % ほどの小ささの第 2 の表皮到達範囲とが、順調な治癒を向上させる又は改善することを証明された（下記参照）。このような低い有効表皮到達範囲は、既知の真皮治療又はフラクショナルレーザ・リサーフェシング治療の到達範囲をかなり下回り、可能な副作用及び / 又は合併症の（可能性）を著しく減少させる。

10

【 0 0 1 2 】

真皮損傷及び / 又は表皮損傷を引き起こす第 1 のステップ及び第 2 のステップのうちの少なくとも 1 つは、対応する真皮損傷及び / 又は表皮損傷のうちの少なくとも幾つかを、集束電磁エネルギー及び / 又は超音波エネルギーによって引き起こすステップを含む。電磁エネルギーは、特に 3 0 0 ~ 1 1 0 0 n m の波長範囲内のレーザ光の形であることが好適であり、及び / 又は、高周波エネルギーは、3 0 0 k H z ~ 1 0 0 M H z の周波数範囲内であることが好適である。超音波エネルギーは、1 ~ 5 0 0 M H z の範囲内の周波数を有することが適切である。エネルギーはパルス状であってよい。真皮層、より厳密には、表皮層の治療を最適化するために、上記範囲における様々な値が選択される。このようなエネルギー源及びこのようなエネルギーの哺乳類の皮膚組織への効果はかなり良く知られており、予測可能である。更に、波長及び集束パラメータを適切に選択することによって、焦点は、皮膚組織内に、その表面下で、正確に位置付けられ、明確な特性を有する。したがって、当該方法は、制御が容易であり、安全である。

20

【 0 0 1 3 】

特定の実施形態では、当該方法の第 1 のステップ及び第 2 のステップのうちの少なくとも 1 つは、所定のパルス時間の間、レーザパワーを有するレーザビームを提供するステップと、焦点において、レーザビームが真皮皮膚組織又は表皮皮膚組織の特性閾値を上回るパワー密度を有するような焦点の寸法及び生成されたレーザビームのパワーを使用して、レーザビームを、真皮層領域及び / 又は表皮層領域内の焦点に集束させるステップと、を含み、特性閾値を上回ると、所定のパルス時間について、レーザ誘起光学破壊（L I O B）事象が真皮層領域又は表皮層領域内に生じる。

30

【 0 0 1 4 】

皮膚内のレーザ誘起光学破壊（L I O B）現象は、十分に強力なレーザパルスを提供することによって提供される。この L I O B は、レーザ光の皮膚組織との強力な非直線相互作用に基づき、レーザ光のパワー密度の特定の閾値を上回ると生じる。これは、非常に局所化されたプラズマを引き起こし、当該プラズマは、当該プラズマの位置における組織を損傷する、更には、除去することができる。これは、生成されたプラズマの急速拡大といった二次的な、主に機械的な効果によって引き起こされる。この効果は、閾値よりも下では、線形又は非線形吸収がないか又は非常に少ない一方で、閾値よりも上では、放射をより一層強く吸収するプラズマが生成されるので非常に局所的である。つまり、L I O B とした効果は、焦点においてのみ生じる一方で、焦点の上及び下では、効果がないか又は非常に弱い効果が生じる。これは、例えば真皮損傷が、L I O B によって誘起される一方で、表皮は、不所望の効果又は損傷から容易に保護されることを意味する。表皮への損傷に対する別の安全特徴は、L I O B は非常に効率的であるという点である。所望の局所的な効果を得るために、非常に限られた量のエネルギーしか必要でない。同様に、L I O B は、真皮層を温存しつつ表皮損傷を引き起こすために使用されてもよい。

40

【 0 0 1 5 】

1 つ以上の真皮損傷を引き起こす第 1 のステップは、複数の表皮損傷を引き起こす第 2

50

のステップの前に又は当該第2のステップと同時に生じることが好適である。これは、表皮における損傷は、組織特性に影響を及ぼし、したがって、表皮層を介する真皮層の治療（の予測可能性）に影響を及ぼすからである。例えば、表皮を通る電磁又は超音波エネルギーの透過特性が変わって、真皮層内の焦点（の予測可能性）に影響を及ぼす。数時間までの時間遅延が可能であるため、当該方法は、2回の連続治療（1回の真皮治療及び1回の表皮治療）として適用されてもよく、これにより、被験者の回復及び／若しくは被験者の皮膚の鎮静、初期治癒等、並びに／又は、被験者の1つの治療装置若しくは場所から別の治療装置若しくは場所への移動が可能にされる。

【0016】

表皮を治療する方法は、例えば機械式の皮膚組織穿孔器、適切な光源、超音波発生器等を使用することによる皮膚組織領域までの皮膚アブレーション、マイクロ皮膚アブレーション、及び／又は、外側皮膚層リサーフェシングを含む。このような装置は、皮膚の若返りの誘起を容易にする。

10

【0017】

一態様において、皮膚組織領域を治療する装置、特に皮膚組織領域を非侵襲的に治療する装置が提供される。皮膚組織領域は、真皮層領域と、真皮層領域を覆い、皮膚表面を提供する表皮層領域とを有する。特に当該装置は、本明細書に開示される方法に従って皮膚組織領域を治療するために使用される。当該方法は、表皮損傷を引き起こすことなく、真皮層領域内に局所的な1つ以上の真皮損傷を非侵襲的に引き起こす第1のシステムと、1つ以上の真皮損傷を引き起こすこととは別個に、表皮層領域内に複数の表皮損傷を引き起こす第2のシステムとを含む。

20

【0018】

第1のシステム及び第2のシステムは、それぞれ、表皮層及び真皮層を実質的に損傷することなく、真皮層領域及び表皮層領域内に損傷をもたらすことが好適である。

【0019】

有利には、第1のシステム及び第2のシステムは、例えば損傷のサイズ、数、横及び／若しくは深度位置、並びに／又は、1つの損傷あたりの皮膚組織損傷の度合いについて、真皮損傷及び表皮損傷の生成を独立して制御するように制御可能である。

【0020】

第1のシステム及び第2のシステムのうちの少なくとも1つは、電磁エネルギー及び／又は超音波エネルギーのエネルギー源と、電磁エネルギー及び／又は超音波エネルギーを、真皮層領域又は表皮層領域内に方向付けて集束させる制御システムとを含む。

30

【0021】

例えば第1のシステム及び第2のシステムのうちの少なくとも1つは、レーザ源、高周波源及び／又は超音波源を含む。

【0022】

第1のシステム及び第2のシステムは、サイズ、複雑さ及び／又はエネルギー需要等の理由から、ある程度まで統合される。

【0023】

特定の実施形態では、第1のシステム及び第2のシステムは、例えば単一のレーザ源である共通の電磁エネルギー源を含む。第1のシステム及び第2のシステムは、エネルギーを誘導し及び／又は集束させる少なくとも部分的に異なる制御システムを含む。なお、第1のシステム及び第2のシステムは、部分的に重なるビーム経路に沿って送られた異なる波長の光といった異なるエネルギー源のエネルギーを誘導し及び／又は集束させる少なくとも部分的に共通する制御システムを含んでもよい。例えば、第1のシステム及び第2のシステムのうちの少なくとも1つは、レーザ源と、エネルギーを2つ以上の焦点に集束させる第1の集束部及び第2の集束部を含む光学システムとを含む。

40

【0024】

第1のシステム及び第2のシステムのうちの少なくとも1つが、所定のパルス時間の間、レーザビームを生成するレーザ源と、レーザビームを、真皮層領域又は表皮層領域内の

50

焦点に集束させる光学システムとを含み、焦点の寸法及び生成されたレーザビームのパワーは、焦点において、レーザビームが真皮皮膚組織又は表皮皮膚組織の特性閾値を上回るパワー密度を有するような寸法及びパワーであり、特性閾値を上回ると、所定のパルス時間について、レーザ誘起光学破壊（LIOB）事象が真皮層領域又は表皮層領域内に生じ、光学システムは、当該装置が治療されるべき皮膚に当てられると、焦点を、真皮層領域又は表皮層領域に対応する治療深度に位置付ける。

【0025】

一実施形態では、第1のシステム及び第2のシステムのうちの少なくとも1つが、超音波エネルギーを集束させる複数の超音波トランスデューサを含む超音波エネルギー源を含む。トランスデューサは、サイズ、位置、エネルギー、持続時間等について、焦点の特性を制御するために期間、振幅及び/又は位相について、場合によっては個別に、制御可能である。

10

【0026】

一実施形態では、第2のシステムは、表皮に機械による損傷を与える、例えばマイクロニードル付きローラ、ダイヤモンド付きスクラッチャ等である（マイクロ）ダーマブレード及び/又は（マイクロ）皮膚穿孔器を含む。

【0027】

当該装置は、1つ以上の真皮損傷が、皮膚組織領域の40%未満である、皮膚組織領域の第1の到達範囲を提供し、複数の表皮損傷が、皮膚組織領域の5%未満である、皮膚組織領域の第2の到達範囲を提供するように構成される。

20

【0028】

好適な実施形態では、第1のシステム及び第2のシステムは、複数の表皮損傷の前に又は複数の表皮損傷と同時に1つ以上の真皮損傷を引き起こすように構成されている。

【0029】

当該装置は、場合によってはプログラム可能なメモリを有するコントローラを含み、当該コントローラは、温度計、比色計、表面形状測定器、及び/又は、ユーザインターフェースからの1つ以上の信号に応じて当該装置を操作するように構成され、これにより、1つ以上の治療が、制御されて安全な態様で提供される。

【0030】

一実施形態では、真皮及び表皮内に、深度を選択可能な独立した治療を提供するために単一のエネルギー源が使用される。任意の特定の理論に拘束されることを意図していないが、本明細書に提供される組み合わせアプローチの重要な概念は、真皮損傷だけでは、損傷された組織成分の効果的な再生のための十分なシグナリング経路がない一方で、表皮刺激だけでは、真皮における損傷がないことにより細胞外タンパク質の限られた再生しかもたらされないという仮説に基づいていると考える。真皮損傷及び表皮刺激の量を独立して制御することによって、炎症及びダウンタイムを最小限に抑えた効果的かつ加速化された若返り治療が達成される。表皮刺激による治療領域の到達範囲 $T_{epidermis}$ （パーセンテージで測定）は、真皮損傷による治療領域の到達範囲 T_{dermis} 以下、即ち、 $T_{epidermis} \leq T_{dermis}$ であることが好適である。各治療領域の到達範囲は、 $T_i = 100\% \times N_i \times A_i / A_{treatment}$ の関係を使用して得られる。ここで、 $A_{treatment}$ は、総皮膚組織治療領域（即ち、複数の要素のデバイスインターフェース領域又は走査要素の走査領域に対応する治療領域と非治療領域との合計）であり、 N_i は、治療内の損傷の数であり、 A_i は、各損傷の有効面積（ i = 真皮又は表皮）であり、例えば、円形の損傷の場合は、 $1/4 D_{focus}^2$ である。

30

40

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1】図1は、比較テストの結果の写真を示す。

【図2】図2は、テスト結果を説明するグラフである。

【図3】図3は、本明細書に提供される方法の一実施形態を示す。

【図4】図4は、図3の方法を行う装置の一実施形態を示す。

50

【図 5】図 5 は、図 3 の方法を行う装置の一実施形態の様々な詳細を示す。

【図 6】図 6 は、図 3 の方法を行う装置の一実施形態の様々な詳細を示す。

【図 7】図 7 は、方法及び装置の別の実施形態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0032】

なお、図面において、同様の特徴は、同様の参照符号で特定される。また、図面は、概略に過ぎず、必ずしも縮尺通りではなく、本発明の理解のために必要ではない詳細は、省略されている場合がある。「上方向」、「下方向」、「下」、「上」等の用語は、図面において方向付けられている通りに、実施形態に関連する。更に、少なくとも実質的に同一である又は少なくとも実質的に同一の機能を行う要素は、同じ参照符号によって示される。

10

【0033】

図 1 及び図 2 は、以下の 3 つの異なる治療に対する皮膚の若返り及び治癒反応を比較するために行われた、テストボランティアを伴う生体内実験において皮膚組織領域を治療する方法の一実施形態の実演の結果を示す。3 つの異なる治療とは、1) 真皮層領域内に局所的な真皮損傷を非侵襲的に引き起こすことによる真皮治療のみ、2) 表皮層領域内に表皮損傷を引き起こすことによる表皮治療のみ、及び、3) 本開示による真皮治療と表皮治療との両方である。

【0034】

例示的な治療のそれぞれにおいて、真皮損傷は、レーザ誘起光学破壊 (LIOB) 皮膚治療システムを使用して、皮膚表面から ~ 180 マイクロメートル下の深度においてもたらされた。当該システムでは、ハッベマ (Habbema) 他による「Minimally invasive non-thermal laser technology using laser-induced optical breakdown for skin rejuvenation」(ジャーナル・オブ・バイオフィotonics 1 - 6 (2011 年) / DOI 10.1002/jbio.201100083) に従って、皮膚内の 10 マイクロメートルの焦点において、皮膚内の焦点レベルにおいて、0.15 mJ を超えるパルスエネルギーと共に、1064 ナノメートルのレーザ波長が使用された。真皮損傷は、治療された皮膚組織領域の ~ 2.5 % の治療到達範囲を提供した。表皮治療は、マイクロニードルダーマローラを使用して、~ 100 マイクロメートルの深度まで皮膚表面を介して皮膚内へと機械的に誘起された微細損傷として提供された。表皮の治療到達範囲は、皮膚組織領域の約 ~ 0.3 % であった。これは、毎回、皮膚組織領域の約 0.03 % の治療到達範囲を提供するローラを 10 回、転がしたことによって達成された。

20

30

【0035】

図 1 は、治療後 14 日間 (写真は、それぞれ、治療直後、20 分後、1 日経過後、2 日経過後、3 日経過後、6 日経過後、10 日経過後及び 14 日経過後撮影) の期間に亘る真皮損傷のみで治療された皮膚の一連の写真 (上列) を、真皮損傷及び表皮損傷の両方で治療された皮膚の実質的に同一の一連の写真 (下列) と比較して示す。図 2 は、14 日間の写真と、3 つの治療タイプ、即ち、1) 真皮損傷のみ (ひし形マーク - 図 1 における上列)、2) 真皮損傷及び表皮損傷の組み合わせ (四角形マーク - 図 1 における下列)、及び、3) 表皮損傷 (三角形マーク - 写真は図示されない) に対する皮膚反応の分光光度計 (発赤) テスト結果とのグラフである。

40

【0036】

被験者からの図示されている写真結果は、真皮治療のみと比べて真皮治療と表皮治療とが組み合わせられる場合に、皮膚点状出血 (図 1 における赤色斑) の減退が速いことを明らかに示す。表皮治療は、その結果から、表皮刺激とも呼ばれる。実験は、治療到達範囲の小さい (実験では ~ 0.3 %) 表皮刺激を導入することによって、炎症が最小限に抑えられ、真皮損傷のみと比べて、真皮治療経過を加速することを明らかに示す。皮膚治療ダウンタイム及び組織再生速度に強く関連付けられる赤みの消失速度を、真皮治療のみと比べて 2 乃至 4 倍、増加することが、提案される組み合わせ治療アプローチによって容易に可能であると考えられる。

50

【 0 0 3 7 】

図 3 は、真皮層領域 3 と、真皮層領域 3 を覆い、上部に角質層を含む皮膚表面 7 を提供する表皮層領域 5 とを有する皮膚組織領域 1 を治療する代替方法を示す。ここでは、第 1 のレーザビーム 9 が、真皮層 3 内の小さい焦点に集束される。特に集束システムのレーザ波長及び開口数を適切に選択することによって、レーザビーム 9 は、焦点におけるエネルギー密度は、焦点における真皮組織が損傷され、局所的な真皮損傷 1 1 が引き起こされるように十分に高い一方で、表皮層 5 及び皮膚表面層 7 におけるレーザビーム 9 のエネルギー密度は、表皮層及び皮膚表面層への損傷が阻止されるように十分に低いようにされる。第 2 のレーザビーム 1 3 も示され、第 1 のレーザビーム 9 と同様に、下の真皮層 3 及び上の表面層 7 を損傷することなく、表皮層 5 を損傷し、表皮層 5 内に局所的な損傷 1 5 を引き起こすように、表皮層 5 内の小さい焦点に集束される。図 1 及び図 2 に関して上記された実施形態に優るこのような実施形態の利点は、皮膚表面を損傷することなく、表皮損傷も非侵襲的に容易に引き起こすことができ、例えば合併症のような感染症（の可能性）を減少させる点である。

10

【 0 0 3 8 】

図 3 に示される実施形態では、第 1 のレーザビーム 9 及び第 2 のレーザビーム 1 3 は、独立して、また、異なる時間に、多くの場合は、異なるレーザ波長で、異なるレーザ源から及び / 又は異なる光学システム（いずれも図示せず）から生成される。異なるレーザ源及び / 又は光学システムの使用は、各治療の独立した最適化を容易にする。例えば一方又は両方のレーザビーム及び焦点は、各皮膚層領域において、熱損傷が引き起こされるように、又は、LIOB 現象がトリガされるように、選択されることが可能である。

20

【 0 0 3 9 】

図 4 は、真皮損傷及び表皮損傷を実質的に互いの上に引き起こし、特に真皮治療及び表皮治療の両方を同時に施すのに適している、並びに / 又は、共通のレーザ源及び / 若しくは少なくとも部分的に共通のレーザビーム経路と併せて使用するのに適しているシステムの一部を示す。図 4 も、真皮層領域 3 と、表皮層領域 5 と、皮膚表面 7 と、独立したレーザ焦点によってもたらされる真皮損傷 1 1 及び表皮損傷 1 5 とを有する皮膚組織領域 1 を示す。光ビームガイドチューブ 1 9 と、ウィンドウ 2 1 と、複合光学要素 2 3 とを含む光学システム 1 7 の一部が示され、複合光学要素 2 3 は、ここでは、第 1 のレンズ部 2 5 の形の第 1 の集束部と、ここでは、中央のレンズ部 2 7 を囲む環状レンズ部 2 5 を形成する第 1 のレンズ部 2 5 内に中心に配置されたレンズ部の形の第 2 の集束部 2 7 とを含む。したがって、光学要素 2 3 は、1 つの入射ビーム 2 9 から、同一直線上にあるが、別箇で長手方向に離されている 2 つの焦点を生成し、これにより、局所的な真皮損傷 1 1 及び表皮損傷 1 5 が生成される。光学システム 1 7 とウィンドウ 2 1 とは、光学要素 2 3 及び任意の他の光学要素を保護するのに役立つ。光学システム 1 7 は、光学システム 1 7（のウィンドウ 2 1）が皮膚表面 7 上に置かれたときに、焦点が所望の皮膚組織層 3、5 内に確実に置かれるように、基準距離を提供する。なお、ウィンドウ 2 1 の代わりに、例えばレンズ及び / 又はフィルタである任意の受動的及び / 又は光学的に有効な素子を使用されてもよい。

30

【 0 0 4 0 】

図 5 及び図 6 に、真皮損傷及び表皮損傷の同時生成に適した集束システムの一部 3 5 の別の実施形態が示される。図 5 は、平面図を示し、図 6 は、図 3 及び図 4 のように、図 5 の線 V I - V I について取られた断面図を示す。ここでも、真皮損傷 1 1 を引き起こすための第 1 の集束部と、表皮損傷 1 5 を引き起こすための第 2 の集束部とが提供され、それぞれ、レンズ 3 1 及び 3 3 の形にある。図 4 の実施形態とは異なり、第 1 の集束部 3 1 及び第 2 の集束部 3 3、したがって、対応する損傷 1 1、1 5 は、横方向において互いからずれている。ここでは、第 1 の集束部 3 3 は、複数の比較的大きい第 1 のレンズを含み、第 2 の集束部 3 1 は、比較的小さい第 2 のレンズを含む。第 1 のレンズ 3 1 は、正方配列に配置され、第 2 のレンズ 3 3 は、当該配列内で第 1 のレンズ間の空間に配置される。したがって、十分に大きく、強力なレーザビーム 3 7 が当てられると、所望の真皮損傷 1 1

40

50

及び表皮損傷 15 が同時に引き起こされる。

【0041】

なお、この例では、第1のレンズ31は、規則的な配列に配置されている。しかし、任意の他の不規則構成又は例えば六角形構成である規則的な構成も想到可能である。更に、第1の集束部及び第2の集束部は、同じパターンで各損傷を引き起こす必要はないが、第2の集束部は、真皮損傷に比べてより少ない、違う場所にある、及び/又は、更に離間されている表皮損傷を引き起こしてもよい。表皮損傷の数は、真皮損傷の数を上回ることが想到されるが、表皮損傷のサイズは、表皮損傷の合計面積が真皮損傷の面積にほぼ等しいように、小さい。

【0042】

図4乃至図6の実施形態では、シャッタといった光学スイッチのような他の手段がない場合、様々な焦点のエネルギー含量は、対応するレンズの相対密度、及び、その表面積、焦点距離等によって決定されるので、一般的に、確実に決定される。各レンズの対応するパラメータは、熱又はLIOBに基づく損傷を引き起こすように選択される。図4乃至図6の集束システムには、マイクロレンズアレイが設けられていてもよい。したがって、複数のレンズが、単一のレーザビームによって照射されるので、複数の真皮損傷及び表皮損傷を同時に生成することができる。なお、適切な集束システムは、屈折及び/又は反射レンズを含む屈折及び/又は反射光学部品を含む。

【0043】

レーザ放射線を、皮膚表面と平行に、1又は2方向に横方向に走査することによって、フラクショナル真皮治療及び制御された表皮刺激が達成される。二重焦点レンズの好適なレンズパラメータは、例えば図4の実施形態の場合では、外側レンズよりも大きい開口数(NA)を有する内側レンズである、生成される真皮損傷領域の幅よりも、その幅がかなり小さい表皮刺激領域を生成する構成に対応する。表皮熱刺激を生成するのに好適なレーザ波長範囲及びパルス持続時間範囲は、それぞれ、0.5~2マイクロメートル及び0.1~40ミリ秒である一方で、真皮熱損傷を生成するのに好適なレーザ波長範囲及びパルス持続時間範囲は、それぞれ、0.8~1.1マイクロメートル及び0.1~40ミリ秒である。表皮LIOB誘起刺激を生成するのに好適なレーザ波長範囲及びパルス持続時間範囲は、それぞれ、0.7~1.5マイクロメートル及び50フェムト秒~1ナノ秒である一方で、真皮LIOB誘起損傷を生成するのに好適なレーザ波長範囲及びパルス持続時間範囲は、それぞれ、0.7~1.5マイクロメートル及び50フェムト秒~1ナノ秒である。光に基づいた真皮治療に関連する好適な実施形態では、パルスレーザエネルギー源は、使用される光学部品の光学特性、ビームの光学的形状(例えばレンズの焦点距離)、レーザパルス持続時間及び波長を考慮に入れて、皮膚の表面において測定されて3J/cm²の最大レーザフルエンスを生成する。光に基づいた表皮治療に関連する好適な実施形態では、パルスレーザエネルギー源は、使用される光学部品の光学特性、ビームの光学的形状、レーザパルス持続時間及び波長を考慮に入れて、真皮乳頭層において測定されて3J/cm²の最大レーザフルエンスを生成する。

【0044】

したがって、方法は、熱的に誘起され、機械的に誘起され、及び/又は、LIOB誘起された真皮損傷及び表皮刺激を引き起こす2つの方法の組み合わせを含む。これらの2つの方法は、1)同じ又は異なるエネルギータイプと、2)同じエネルギータイプの同じ又は異なるエネルギー源(より好適には、同じエネルギータイプ及びエネルギー源)とを使用して実施される。

【0045】

別の例示的な実施形態は、超音波エネルギーの利用を含む。図7は、皮膚組織領域1内へと超音波エネルギーを供給する2つのトランスデューサ41、43を含む適切な装置39の一部を示す。これらの2つのトランスデューサ41、43は、異なる焦点を有するように構成され、一方のトランスデューサ41では真皮3内で合焦され、もう1つのトランスデューサ43では表皮5内で合焦され、結果として、損傷11の形の局所的な真皮熱損

10

20

30

40

50

傷と、損傷 15 を引き起こす局所的な表皮熱刺激とがもたらされる。図示される好適な実施形態では、内側の単要素又は多要素（例えば平面要素のマトリクス）の凹面型トランスデューサ 43 が表皮 5 内で合焦され、外側の単要素又は多要素の環状凹面トランスデューサ 41 が真皮 3 内に合焦されている。

【0046】

別の実施形態では、一方又は両方のトランスデューサ 41、43 が多要素のフェーズドアレイ又はマトリクス平面トランスデューサとして構成され、この場合、焦点合わせは、各要素の相対位相を適切に変化させることによって制御される。これは、例えば表皮の厚さと真皮の深度とに適應するように焦点が互いから独立して制御されることが可能であるように、治療方法が適切に調節され最適化されるという利点を有する。更に、表皮並びに真皮における治療回数、持続時間及び吸収量の制御も互いから独立している。表皮刺激及び真皮熱損傷を生成するのに好適な超音波周波数範囲及び露出時間範囲は、それぞれ、1 ~ 500 MHz 及び 0.1 ~ 40 ms である。

【0047】

したがって、本明細書に説明された様々な方法の適切なパラメータは、装置特性及び設定に対応し、以下の表 1 のようにまとめられる。

【表 1】

局所的な表皮治療	波長／周波数	パルス持続時間
フラクショナルレーザ	500 nm ~ 2 μm	0.1 ~ 40 ms
(パルス) 集束超音波	1 ~ 500 MHz	0.1 ~ 40 ms
レーザ誘起光学破壊	700 nm ~ 1.5 μm	50 fs ~ 1 ns

局所的な真皮治療	波長／周波数	パルス持続時間
フラクショナルレーザ	800 nm ~ 11 μm	0.1 ~ 40 ms
(パルス) 集束超音波	1 ~ 500 MHz	0.1 ~ 40 ms
レーザ誘起光学破壊	700 nm ~ 1.5 μm	50 fs ~ 1 ns

表 1：本明細書に提供される方法を行うのに適切なパラメータ

【0048】

説明された実施形態は、光熱的に誘起された、超音波誘起された、熱的及び／又は機械的に（LIOBを含む）誘起された損傷の生成による表皮刺激からなるが、他のエネルギー源を使用して、機械的に、熱的に又は非熱的に（即ち、生物学的効果）組織再生を向上させるために、表皮を刺激してもよい。例えば、超音波キャビテーション、電気的高周波数加熱、光化学／化学治療だけでなく他の手段を使用することもできる。更に、皮膚の若返り治療用途のために独立して制御される治療計画を用いる、組み合わせられた真皮治療及び表皮治療からなる説明された治療は、にきびやあざといった原発性の損傷又は傷痕といった二次的な損傷といった前から存在する真皮損傷の治療にも更に拡大できる。好適な構成は、1) 前から存在する真皮損傷の治療のためのシグナリング経路を促すための局所的な表皮刺激と、2) それぞれ、細菌及びウイルスの保護膜の熱的に誘起されたたんぱく質分解によって、感染した真皮損傷の細菌及び／又はウイルスを破壊し、また、真皮再生のためのシグナリング経路を促す局所的な真皮治療及び表皮治療の組み合わせとを含む。

【0049】

なお、請求項において、「含む」との用語は、他の要素又はステップを排除するものではなく、また、「a」又は「an」との不定冠詞も、複数形を排除するものではない。単一のプロセッサ又は他のユニットが、請求項に記載される幾つかのアイテムの機能を実現してもよい。特定の手段が相互に異なる実施形態及び／又は従属請求項に記載されるから

といって、これらの手段の組み合わせを有利に使用することができないことを示すものではない。コンピュータプログラムが、他のハードウェアと共に又はその一部として供給される光学記憶媒体又は固体媒体といった適切な媒体上に記憶される及び／又は分散されてもよいが、インターネット又は他の有線若しくは無線通信システムを介してといったように他の形で分散されてもよい。請求項における任意の参照符号は、当該請求項の範囲を限定しているものと解釈されるべきではない。

【図 3】

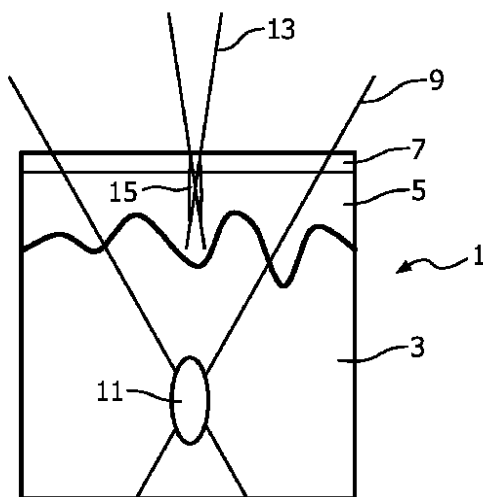


FIG. 3

【図 4】

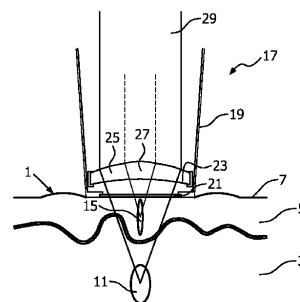
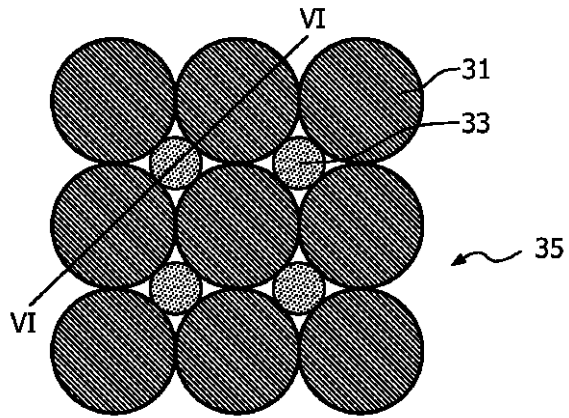
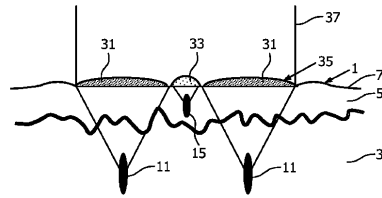


FIG. 4

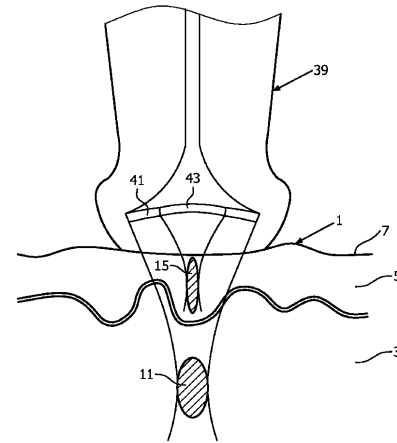
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 1 】

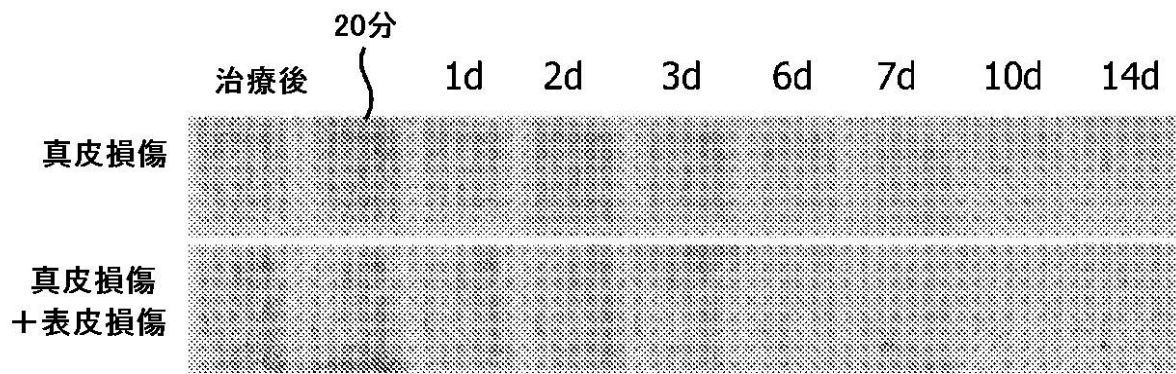


図 1

【 図 2 】

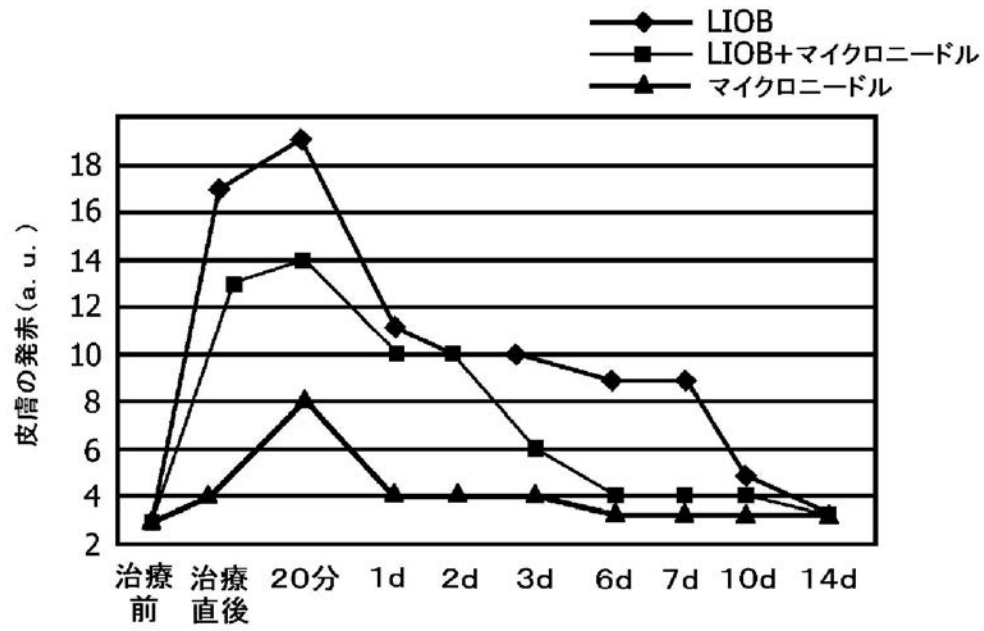


図2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2013/058661

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61B18/20

ADD. A61N7/00 A61B18/00

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)

A61B A61N

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

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2012/029353 A1 (SLAYTON MICHAEL H [US] ET AL) 2 February 2012 (2012-02-02) abstract paragraphs [0041], [0079], [0106] figures 5, 12, 13 -----	7,8,12
X	US 2008/243110 A1 (KANG UK [KR] ET AL) 2 October 2008 (2008-10-02)	7-10
Y	paragraphs [0011], [0030] - [0043] figures 2, 6a, 6b -----	11,15
X	US 2009/069741 A1 (ALTSHULER GREGORY B [US] ET AL) 12 March 2009 (2009-03-12) paragraphs [0014] - [0016], [0138] figures 1, 62 ----- -/--	7-10,13, 14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 cited 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

4 February 2014

Date of mailing of the international search report

14/02/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lohmann, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2013/058661

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/145321 A1 (ALTSULER GREGORY B [US] ET AL) 10 June 2010 (2010-06-10) paragraphs [0129], [0130], [0344], [0345] claims 308-312 figure 2	7-10,14
Y	----- US 2011/092966 A1 (GUO ZHIXIONG [US] ET AL) 21 April 2011 (2011-04-21) paragraph [0015] -----	11,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 International application No.
 PCT/IB2013/058661
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-6
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by
 therapy and surgery
2. ☐ Claims Nos.:
 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
 an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable
 claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of
 additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers
 only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
 restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the
 payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest
 fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2013/058661

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2012029353 A1	02-02-2012	EP 2600783 A2 EP 2600937 A2 KR 20130094814 A KR 20130138727 A US 2012029353 A1 US 2012143056 A1 US 2012165668 A1 US 2012165848 A1 WO 2012018385 A2 WO 2012018386 A2 WO 2012018390 A2 WO 2012018391 A2	12-06-2013 12-06-2013 26-08-2013 19-12-2013 02-02-2012 07-06-2012 28-06-2012 28-06-2012 09-02-2012 09-02-2012 09-02-2012 09-02-2012
US 2008243110 A1	02-10-2008	DE 102008016279 A1 KR 100820164 B1 US 2008243110 A1	06-11-2008 08-04-2008 02-10-2008
US 2009069741 A1	12-03-2009	NONE	
US 2010145321 A1	10-06-2010	AU 2005232581 A1 BR PI0509744 A CA 2561344 A1 EP 1748740 A2 JP 2008500846 A US 2006004306 A1 US 2006004347 A1 US 2006020309 A1 US 2006058712 A1 US 2010145321 A1 WO 2005099369 A2	27-10-2005 25-09-2007 27-10-2005 07-02-2007 17-01-2008 05-01-2006 05-01-2006 26-01-2006 16-03-2006 10-06-2010 27-10-2005
US 2011092966 A1	21-04-2011	US 2011092966 A1 WO 2009129483 A1	21-04-2011 22-10-2009

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, RO, 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, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, US, UZ

(72)発明者 ジュルナ マーティン

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 ホートン マーガレット ルース

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

Fターム(参考) 4C026 AA01 BB07 FF02 FF22 HH15

4C160 FF41 JJ33 MM22