

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第6751351号  
(P6751351)

(45) 発行日 令和2年9月2日 (2020.9.2)

(24) 登録日 令和2年8月18日 (2020.8.18)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 2/03 (2006.01)

A 6 1 L 2/03

A 6 1 N 1/32 (2006.01)

A 6 1 N 1/32

請求項の数 15 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2016-565352 (P2016-565352)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成27年4月29日 (2015.4.29)		コーニンクレッカ フィリップス エヌ
(65) 公表番号	特表2017-520285 (P2017-520285A)		ヴェ
(43) 公表日	平成29年7月27日 (2017.7.27)		KONINKLIJKE PHILIPS
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/059373		N. V.
(87) 国際公開番号	W02015/165986		オランダ国 5656 アーヘー アイン
(87) 国際公開日	平成27年11月5日 (2015.11.5)		ドーフエン ハイテック キャンパス 5
審査請求日	平成30年4月25日 (2018.4.25)		2
(31) 優先権主張番号	14166869.9	(74) 代理人	100107766
(32) 優先日	平成26年5月2日 (2014.5.2)		弁理士 伊東 忠重
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100070150
			弁理士 伊東 忠彦
		(74) 代理人	100091214
			弁理士 大貫 進介
前置審査			
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細菌を不活化する装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

人間の皮膚の角質層の表面上に存在する細菌細胞の電気穿孔のための装置であって、  
前記表面の近くに配置することができる電極、  
前記角質層の表面から電極を離間させるスペーサー、及び  
前記表面上に存在する細菌細胞を不活化するために、所定の電圧を制御し且つ該電圧を  
前記電極まで供給して、前記表面にて10から50kV/cmの強度を有する電場を生成  
するジェネレータ、  
を含み、

前記電極は、生成される前記電場の強度を、5から15ミクロン、又は5から10ミク  
ロンの深度にて3kV/cm以下まで前記表面における10から50kV/cmから前記  
角質層内への浸透の深度の関数として減らす構成をさらに含み、前記電極の物理的動きに  
より制御される前記電場の動きが、10から50kV/cmの前記表面における電場の強度  
を、前記角質層上に存在する細菌細胞を不活化するのに十分な強度にし、同時に、3k  
V/cm以下の前記表面より下の電場の強度を、(i)前記角質層の下表皮内の、及び  
(ii)前記角質層と前記表皮との界面での生きている皮膚細胞に対して評価可能な効果  
を有するほど強くない強度にする、装置。

【請求項 2】

前記電極は、少なくとも1つの正極及び少なくとも1つの負極を含み、前記正極及び負  
極は、同じ面にあり、さらに、所定の距離だけ互いから離間させて、5から15ミクロン

10

20

、又は5から10ミクロンの所定の浸透深度での前記電場の強度を制御する、請求項1に記載の装置。

【請求項3】

前記正極及び負極は、10ミクロン以下の距離だけ互いから離間している、請求項2に記載の装置。

【請求項4】

8ミクロンの浸透深度にて3kV/cmより低い電場強度を提供するために、前記電極は5ミクロンだけ離されている、請求項3に記載の装置。

【請求項5】

複数の正極及び負極を含み、前記正極は第1の面に配置され、さらに、前記負極は、前記第1の面に隣接した第2の面に配置されている、請求項1乃至4のいずれか一項に記載の装置。

10

【請求項6】

前記第1の面における電極及び前記第2の面における電極は、互いに一列に整列し、前記第1の面における電極及び第2の面における電極は、それぞれ10ミクロン以下の距離だけ互いから離されている、請求項5に記載の装置。

【請求項7】

前記第1の面における電極及び前記第2の面における電極は、1つの面における電極が、他の面における一対の電極の間に位置するように、互いに相対的に並置されている、請求項5に記載の装置。

20

【請求項8】

単離要素が、異なる面における電極間に位置している、請求項7に記載の装置。

【請求項9】

前記電極には、鋭くされた縁が提供されている、請求項1乃至8のいずれか一項に記載の装置。

【請求項10】

前記ジェネレータは、10から1000パルスのパルス電圧を前記電極に供給するように作動可能であり、各パルスは、1から100マイクロ秒の持続時間を有し、又は、前記ジェネレータは、それぞれ50マイクロ秒の50パルスのパルス電圧を前記電極に供給するように作動可能である、請求項1乃至9のいずれか一項に記載の装置。

30

【請求項11】

前記電極は、球、円柱又は平らな要素の形の支持基板に取り付けられている、請求項1乃至10のいずれか一項に記載の装置。

【請求項12】

前記球又は円柱が、前記角質層の表面上を転がるように、ハウジングに回転可能に取り付けられている、請求項11に記載の装置。

【請求項13】

前記電極は、複数の電極のアレイを含み、少なくとも1つの電極のアレイが、少なくとも1つの他の電極のアレイとは異なる方向において延びて、異なる配向の電場を生成する、請求項1乃至12のいずれか一項に記載の装置。

40

【請求項14】

前記ジェネレータは、前記電極に電圧を供給して、前記角質層の表面上で25から35kV/cmの強度を有する電場を生成するように構成される、請求項1乃至13のいずれか一項に記載の装置。

【請求項15】

電圧の供給をもたらず前記ジェネレータの電圧駆動回路が、電流レベルを抑制して、その結果、神経の活性化を防ぐ電流制限器を含む、請求項14に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、細菌を不活化する装置に関する。そのような装置を製造する方法も開示される。

【背景技術】

【0002】

ヒトの皮膚は、2つの広範な組織タイプ、すなわち表皮及び真皮を有する。表皮は、絶えず角質化する層別化された上皮である。皮膚の最外層は角質層であり、主要なバリアとして機能する。角質層は、表皮 (epidermis) の最外層であり、皮膚の位置の関数として厚さが変わる。例えば、手のひらにおいて、この層は300ミクロンの厚さに達することができ、腋窩における厚さは、約5から15ミクロンである。角質層は、15 ~ 30の細胞の厚みの層の生育不能な角質細胞である。

10

【0003】

細胞の電気穿孔は、細胞の膜においてナノスケールの欠損をもたらすために電場が使用される非熱性の技術であり、細胞の不活性又は細胞の死を引き起こし得る。電気穿孔は、生物学的細胞の脂質二重膜内に水の経路を作る短い電気パルスの印加を含む。電気穿孔は、細胞膜上の各ポイントでの局所的な膜貫通電圧次第である。所与のパルスの持続時間及び形状について、特定の膜貫通電圧の閾値が電気穿孔現象の出現に対して存在するということが一般的に受け入れられている。これは、電気穿孔に対する電場の大きさの閾値 ( $E_{th}$ ) の定義をもたらす。すなわち、 $E < E_{th}$  である領域内の細胞のみが電気穿孔される。第2の閾値 ( $E_{ir}$ ) に達するか又は勝る場合、電気穿孔は、細胞の生存能を損なうことになり、すなわち、不可逆的な電気穿孔が発生することになる。

20

【0004】

紫外線、紫 - 青色の光及び光線力学的療法を含む、細菌を不活化するために使用される多くの現存する技術がある。低温プラズマの使用も研究中である。細菌の電気穿孔も既知である。細菌の細胞膜構造体及び/又はその生化学的経路は、表面上又は液体内に電極を置くことによって、及び、適切な電圧を印加することによって破壊され、その結果、細菌の不活化を誘発する。細菌が高い電場を経験する場合、細菌の細胞膜内にポアが誘発され、さらに、電場が中断されると再び閉じ始める。このプロセスは、可逆的な電気穿孔と呼ばれる。細胞がさらに高い電場に曝露される場合、誘発されるポアは、電場の中断後にポアがそれ以上閉じず、細胞が死んでしまうほど大きくなる。このプロセスは、不可逆的な電気穿孔と呼ばれ、さらに、微生物を不活化するため、又は、腫瘍細胞を死滅させるために使用される。

30

【0005】

その上、研究室の設定における電気穿孔を介した細菌の不活化が既知である。しかし、例えば皮膚の表面上に存在する細菌を不活化するか又は死滅させるために皮膚を直接処置することを目的とした電気穿孔の使用は既知ではない。皮膚の表面上に存在する細菌は、汗の成分を悪臭のある揮発物に変換することによる不快な体臭の生成に参与し得る。皮膚上の細菌を不活化するために電気穿孔を使用しないことは、主として、安全な様式で細菌を不活性にすることと、同時に、角質層と表皮内の次の層との界面の真下にある生きている皮膚細胞に対する不必要なダメージ又は刺激を回避することの難しさによるものである。

40

【0006】

別の重要な問題は、危険な電流が人体を通じて誘発されないということを確実にする必要性である。特に、神経は、痛覚及び/又は不随意的筋収縮をもたらす得る電気的效果によって活性化することができる。電気穿孔を使用して体内の腫瘍を処置することが既知であるけれども、印加される電気穿孔パルスは、心調律の問題を防ぐために患者の心拍と同期されなければならない。

【0007】

皮膚の電気穿孔を実行する場合に過剰な熱が生成されないということを確実にするために要求されるものもある。汗は塩イオンを含有し、典型的にはほぼ4.5 g/L程度の塩化ナトリウムを含有する。比較的乾燥した腋窩では、高い電場強度を比較的容易に且つ比

50

較的低い電流で維持することができるけれども、比較的低い電気抵抗を成す湿って汗をかいた腋窩は、必ず、要求される電場強度を維持するためにより高い電流が生成されることをもたらす。

【0008】

真皮の電気穿孔装置が、特許文献1から既知であり、主に、真皮組織まで薬物を送達することを目的とした電気穿孔の使用に関する。特許文献2も、皮膚を通じた電流の流れを制御するために電極が使用される経皮送達装置を開示している。

特許文献3は、角質層を切除するように構成された、経皮薬物送達及び分析物抽出のための装置を開示している。この開示による装置は、多数の電極を角質層に接触させている。

10

特許文献4は、細胞における膜透過処理を高める方法を開示している。この文献においては、電極は、細胞内イオンに生細胞を離れるようにし、さらに、（皮膚に近い）腫瘍細胞の死を引き起こさせる電磁場を生成することになるということが開示されている。

特許文献5は、電源に接続された2つの電極アセンブリを使用した経皮薬物送達のための装置及び方法を開示している。使用中、この文献による装置は、角質層内のポアを通る分子の移動を誘発することになる。

特許文献6は、経皮薬物送達のための装置を開示しており、この装置は、皮膚と接触して置かれた複数の電極を含む。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0009】

【特許文献1】WO2013066427 A

【特許文献2】US2007060862 A2

【特許文献3】US6,711,435 B2

【特許文献4】US2013/0260435 A1

【特許文献5】US5,968,006

【特許文献6】US2004/230227 A1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

30

角質層と表皮との界面に位置する又は表皮内に位置する生きている皮膚細胞に対してダメージを与える又は刺激を引き起こすことなく、皮膚表面上、すなわち、角質層上に存在する細菌を、これらの細菌を不活化するため等、電気穿孔する装置を提供し、その結果、上記の問題を克服するか又は実質的に軽減することが本発明の目的である。特に、本発明の装置は、体の腋窩領域に存在する細菌等、そのような皮膚表面の上、すなわち角質層の上の細菌の存在によって引き起こされる体臭を減らすために使用することができる。

【課題を解決するための手段】

【0011】

細菌は腺内並びに角質層上に存在し得るけれども、腺の分泌は最初のうちは無臭であるため、皮膚表面の上の細菌が、主に、悪臭の大部分の原因であるということが考えられる。従って、本発明の装置及び方法による処置に対する主要なターゲットは、皮膚表面の上、すなわち、角質層の上に存在する細菌である。

40

【0012】

本明細書に関して、細菌の「不活化」は、細菌細胞の死、又は、細菌細胞の代謝速度及び/又は繁殖システムの緩徐化を意味する。

【0013】

角質層と表皮内の次の層との界面の真下にある生きているヒト細胞に対するダメージを防ぐために、電場強度は、その表面にて30kV/cmから、表皮の次の層との角質層の界面にて約1~3kV/cmまで角質層にわたって下がる必要があるということが確立されてきた。この理解は、電気穿孔の効果は、生物学的細胞の直径に合うように調整される

50

という事実、さらに、関心のある細菌は、典型的には、ほぼ1ミクロン程度の直径を有する一方で、ヒト細胞は、ほぼ十倍以上の程度の直径を有するという事実に基づいている。従って、1ミクロンサイズの細菌細胞が、30 kV/cmの電場強度にて不可逆的に電気穿孔されることになる場合、ヒト細胞は、約3 kV/cmの電場強度にて不可逆的に電気穿孔されることになり、さらに、約1から3 kV/cmの電場強度にて可逆的に電気穿孔されることになる。

#### 【0014】

現在、電気穿孔装置を、皮膚表面の上に存在する細菌を不活化することにおいて使用するのに適切にし且つそのような細菌によって引き起こされる望ましくない体臭を減らすためにそのような装置が使用されるのを可能にする要求された電場強度の下落を提供する電気穿孔装置は入手可能ではない。

10

#### 【0015】

本発明によると、人間の皮膚の角質層の表面上に存在する細菌細胞の電気穿孔のための装置が提供され、当該装置は：

上記の表面の近くに配置することができる電極；

角質層の表面から電極を離間させるスペーサー；

上記の表面上に存在する細菌細胞を不活化するために、所定の電圧を制御し且つ該電圧を電極まで供給して、上記の表面にてほぼ10から50 kV/cm程度の強度を有する電場を生成するジェネレータ；

を含み、

20

電極は、電場の強度が、5から15ミクロン、好ましくは5から10ミクロンの深度にて3 kV/cm以下まで上記の表面から角質層内への浸透の深度の関数として減るように構成される。

#### 【0016】

電場強度が、5から15ミクロン、好ましくは5から10ミクロンの深度にて3 kV/cm以下まで減るように電極を構成することによって、電場強度は、一般的に、角質層上に存在する細菌細胞を不活化するのに、及び、少なくともある程度、角質細胞内に存在するそれらの細菌細胞を不活化するのに十分な強度のみを有することになる。しかし、電場強度は、角質層の下表皮内の、又は、角質層と表皮との界面での生きている皮膚細胞に対していかなる評価可能な効果も有するほど高くはならない。

30

#### 【0017】

電極は、好ましくは、少なくとも1つの正極及び少なくとも1つの負極を含み、正極及び負極は、同じ面にあり、さらに、所定の距離だけ互いから離間して、5から15ミクロン、好ましくは5から10ミクロンの所定の浸透深度での電場の強度を制御している。電極の間隔を制御することによって、所定の浸透の深度での電場の強度を制御して、生きている組織に対する電場のいかなる効果も減らすことができる。

#### 【0018】

一部の実施形態において、正極及び負極は、10ミクロン以下の距離だけ互いから離間してもよい。角質層と表皮との界面での電場強度が3 kV/cm以下であるということを確実にすることを目的として、10ミクロン以下の分離距離は、角質層の平均の厚さに関して最適な距離であると考慮され得る。8ミクロンの浸透深度にて3 kV/cmより低い電場強度を提供するために、電極は5ミクロンだけ離すことができるということも構想される。

40

#### 【0019】

他の実施形態において、当該装置は、複数の正極及び負極を含み、正極は第1の面に配置され、さらに、負極は、第1の面に隣接した第2の面に配置される。異なる面に電極を置くことによって、浸透深度に相対的な電場強度のより急な減少を達成することができる。

#### 【0020】

第1の面における電極及び第2の面における電極は、互いに一列に整列させることがで

50

き、さらに、各面における電極は、10ミクロン以下の距離だけ互いから離してもよい。

【0021】

別の実施形態において、第1の面における電極及び第2の面における電極は、1つの面における電極が、他の面における一対の電極の間に位置するように、互いに相対的に並置される。この配置は、浸透深度と共に電場強度のさらに急な減少を提供することができる。

【0022】

異なる面における電極要素は、単離要素によって互いから単離されてもよい。

【0024】

電極には、電場の形状及び伝播をさらに制御するために、鋭くされた縁も提供されてもよい。

【0025】

好ましい実施形態において、ジェネレータは、10から1000パルスのパルス電圧を電極に供給するように作動可能であり、各パルスは、1から100マイクロ秒の持続時間を有し、又は、より好ましくは、それぞれ50マイクロ秒のパルスを50パルス有する。腋窩領域内の皮膚の表面にわたって動かされる小さい装置に対して、処置時間が妥当な期間内に保たれ且つ腋窩が効果的に処置されることになる場合に、より多くのパルスを生成する能力を持つ装置が要求されることになるということが正しく理解されることになる。時間の経過に伴い特定の電圧を投与することによって、神経の活性化を防ぐことができる。より具体的には、神経を活性化しないが神経の封鎖が発生するほど高すぎない十分に高い周波数のパルスが使用される。

【0026】

電極は、球、円柱又は平らな要素の形の支持基板に取り付けられてもよい。支持基板が球又は円柱である場合、角質層の表面上を転がるように、ハウジングに回転可能に取り付けられてもよい。球又は円柱等の回転要素は、皮膚表面との滑らかで少ない摩擦の接触を維持し、その結果、電極と表面との接触を最大にしている。

【0027】

一部の実施形態において、電極は、複数の電極のアレイを含む。少なくとも1つの電極のアレイが、少なくとも1つの他の電極のアレイとは異なる方向において延びて、異なる配向の電場を生成してもよい。これは、非球形の細菌細胞が、電場に適切に曝露されるということを確実にする。

【0028】

当該装置は、電極の近くの角質層の表面に低い伝導度の流体を供給する水力学的なプローブも含んでもよい。水力学的なプローブは、皮膚表面に水又は他の流体を供給して、伝導度及び/又は冷却を制御するために使用することができる。

【0029】

本発明によると、表皮との角質層の界面での又は該界面の下の生きている皮膚細胞にダメージを与えることなく、人間の皮膚の角質層の表面上に存在する細菌細胞を不活化するように作動可能な電気穿孔装置を製造する方法も提供され、装置は、角質層の表面の近くに配置することができる電極、及び、上記の表面上に存在する細菌細胞を不活化するために、電圧を電極まで供給して、上記の表面にてほぼ10から50kV/cm程度の強度を有する電場を生成するジェネレータを含み、当該方法は、装置の使用中に、電場が角質層上に存在する細菌細胞を不活化するのに十分な強度を有することになり、同時に、電場は、角質層の下表皮内の、又は、角質層と表皮との界面での生きている皮膚細胞に対して評価可能な効果を有するほど強くないように、電場の強度が、5から15ミクロン、好ましくは5から10ミクロンの深度にて3kV/cm以下まで上記の表面から角質層内への浸透の深度の関数として減るように電極を互いに相対的に配置するステップを含む。

【0030】

好ましい実施形態において、ジェネレータは、電極に電圧を供給して、角質層の表面上でほぼ25から35kV/cm程度の強度を有する電場を生成するように構成される。

## 【0031】

好ましい実施形態において、電圧駆動回路が、電流レベルを抑制して、その結果、神経の活性化を防ぐ電流制限器を含む。

## 【0032】

本発明の上記及び他の態様が、以下に記載の実施形態から明らかになり、さらに、以下に記載の実施形態を参考にして説明される。

## 【0033】

次に、本発明の実施形態が、単なる例として、付随の図面を参考にして記載される。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0034】

【図1】断続的な電極構造を提供することができる3つの異なる表面を、そのような断続的な電極構造の拡大図と共に示した概略図である。

【図2】図1において示されている選択肢の1つである円柱状の電極を組み込むハンドヘルドの装置の概略図である。

【図3】電極が異なる方向に延びて異なる配向の電場を生成する断続的な電極のアレイの一部の概略図である。

【図4a】断続的な電極のアレイの正極と負極との間を延びる電気力線 ( e l e c t r i c a l f i e l d l i n e ) の概略断面図である。

【図4b】支持構造体に取り付けられた隣接する電極間のピッチ及びギャップを示すためのより詳細な図4aの電極のアレイの図である。

【図4c】角質層の表面に隣接して、及び、皮膚表面上に存在する薄い汗の層の分だけそこから離して電極を置くことの結果として角質層及び表皮を通して生成された電場強度を例示するグラフを示した図であり、電極は、20ミクロンだけ離されている。

【図4d】電極間のギャップが減るに従い、どのようにして角質層の厚さにわたって電場強度は減り、電極間の皮膚上の電場強度は増えるのかを例示する一連の3つのグラフを示した図である。

【図4e】3つの異なる電極分離距離を用いた、皮膚内への距離の関数として電場強度を例示するグラフを示した図である。

【図4f】角質層の表面に隣接して電極を置くことの結果として角質層及び表皮を通して生成された電場強度を例示するグラフを示した図であるが、正極は、負極とは異なる面に位置している。

【図4g】別の面にあるということに加えて、1つの面における正極が、隣接する面を占有する負極間に置かれるように電極は並置されるか又は互いに関して移動させられるということを除いて、図4fにおいて示されているグラフと類似のグラフを示した図である。

【図5】電極には鋭い又は先のとがった縁が提供されている電極構造の平面図である。

【図6】電極が電極支持体に取り付けられ且つ支柱として形作られた電極のアレイの側断面図である。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0035】

本発明の実施形態によると、体臭と戦うために使用される電場ベースの装置が提供され、当該装置は、主に、腋窩を処置することを目標としているがそれに限定されない。当該装置は、好ましくは、携帯型であるか、又は、パッチ/テキスタイル等の形で皮膚に取付け可能であり、さらに、電池式である。

## 【0036】

一実施形態において、当該装置は、時間の経過に伴う電圧特性が施行されて電場を誘発する断続的な電極のアレイを含む。図1は、正極1a及び負極1bを有する適した断続的な電極の構造又はアレイ1の拡大図を例示しており、該断続的な電極の構造又はアレイ1は、3つの異なって形作られた本体、すなわち、球2（図1aを参照）、円柱3（図1bを参照）及び平らな又はシート様の要素4（図1cを参照）の表面に取り付けることができる。

## 【 0 0 3 7 】

図 2 は、図 1 に示されているような円柱状の電極 3 を組み込むハンドヘルドの装置 5 の概略図を示しており、円柱状の電極 3 は、最小の摩擦で使用中に皮膚表面にわたって自由に転がるように、アーム 6 間のその前後軸を中心とした回転のために取り付けられている。装置 5 は、電池 8 等の電源、及び、断続的な電極のアレイ 1 が取り付けられた円柱 3 が皮膚表面にわたって転がされる場合に、電場が皮膚表面において誘発され、さらに、電気穿孔が行われて細菌細胞を不活化するように、時間の関数として所定の電圧を電極 1 に供給するジェネレータ 9 を含有するハウジング 7 を含む。装置 5 は、1 回の処置あたりの使用の時間を示し且つ制限する電子タイマ（図示せず）も組み込んでよい。装置 5 は、電池の再充電を促進する回路も含有してもよい。好ましい実施形態において、界面活性剤の溶液によって、又は、蛇口の下で保持することによって装置 5 を容易に洗浄することができるように、電子機器及び電池 9 がハウジング 6 内に密封される。

10

## 【 0 0 3 8 】

装置 5 は、該装置が皮膚に対して押された場合に電極 1 a、1 b が自動的に動き始め、さらに、装置 5 が皮膚との接触から離される場合に使用を止めることになるように、感圧性のスイッチ（図示せず）も組み込むことになるということが構想される。或いは、装置 5 には、従来のオン/オフスイッチを提供することができる。

## 【 0 0 3 9 】

装置 5 には構造物が提供されてもよく、装置が構造物に保持される場合に、構造物は皮膚表面から電極 1 a、1 b を離間させる。さらに、断続的な電極のアレイ 1 が、皮膚との摩擦により自由に回転することができる球又は円柱 3 の上に置かれる場合、皮膚は引っ張られ、さらに、細菌不活化の効力を減らし得るいかなる表面の粗さも伸ばされる。可能な限り細菌を不活化することが望ましいけれども、皮膚表面上に存在する細菌全てが不活化される必要はないということも正しく理解されることになるが、ほぼ 1 から 3 程度の細菌の対数減少で十分であるということも正しく理解されることになる。

20

## 【 0 0 4 0 】

他の実施形態が、伸張具、ルブラストリップ ( l u b r a s t r i p ) 及びラメラ等の皮膚を平らにする特徴を、図 1 に示されているか又は一部の他の形状若しくは構成で形成された構造体のうちの 1 つと共に含んでもよいということも正しく理解されることになる。例えば、ラメラ構造体が、わずかな圧力下で皮膚の上を動かされる場合、皮膚は、ラメラ間で半球形にふくれることになり、さらに、滑らかな様式でラメラの表面上に位置する電極 1 a、1 b に対して押されることになり、その結果、電極 1 a、1 b との接触の間に皮膚表面の粗さを最小限にする。ラメラタイプの構造体の上に形成されたか又は該構造体に統合された断続的な電極のアレイ 1 は、皮膚と電極 1 a、1 b との接触の程度を増やすこともでき、その結果、毛の存在によって引き起こされるいかなる干渉も減らしている。より完全な接触も、おそらくラメラ構造体を介して又は電極 1 a、1 b の近くの皮膚に、穏やかな真空状態を適用して電極 1 a、1 b に向けて皮膚を吸い込むように作動可能な真空回路を装置内に組み込むことによって達成することができる。もしかすると、電極のアレイ 1 は、その先端が皮膚と接触することになるように、わきの毛に通して動かすことができる櫛の表面上に置くこともできるかもしれない。

30

40

## 【 0 0 4 1 】

一部の実施形態において、装置 5 は、電気伝導度検出器（図示せず）を組み込むことができる。その場合、装置 5 を初めに、電極 1 a、1 b が皮膚に対して又はその近くに置かれて保持することができ、さらに、検出器は、皮膚表面にて電気伝導度を測定することができる。検出器は、感知された皮膚の電気伝導度に基づき要求された電場強度と等しい電圧をジェネレータ 9 が生成することになるように、ジェネレータ 9 に結合されてもよい。このセンシングステップが完了されると、次に電気穿孔が装置 5 を使用して実行されてもよい。

## 【 0 0 4 2 】

細菌細胞の電気穿孔を成功させて、細菌細胞を不活性にするが、同時に、ダメージ又は

50



皮膚刺激を防ぐために、持続時間がそれぞれ1から100マイクロ秒の10から1000パルスの時間の経過に伴う電圧特性が好ましくは要求されるか、又は、より好ましくは、持続時間がそれぞれ50マイクロ秒の50パルスの時間の経過に伴う電圧特性が要求されるということが決定された。

#### 【0043】

ジェネレータは、角質層の表面にて10kV/cmから50kV/cmの電場強度を生成するのに十分な電圧を電極に供給する能力を持ち得るけれども、最も好ましくは、ジェネレータは、角質層の表面にて25kV/cmから35kV/cmの電場強度を生成するのに十分な電圧を電極に供給するように構成されるけれども、上記のように、細菌を不活化するための理想的な電場強度は、ほぼ30kV/cm程度である。30kVの電圧を使用して、角質層の表面にて25kV/cmから35kV/cmの電場強度を生成するために、電極は、1cm離れていなければならない。しかし、電極間に例えば200ミクロンの距離を有する断続的な電極のアレイ1を使用することによって、要求される電圧は約600ボルトまで下がり、30ミクロンの電極の分離距離に対しては、要求される電圧は約90ボルトであり、さらに、電極の分離距離が10ミクロンである場合に、要求される電圧は約30ボルトである。

#### 【0044】

装置の安全性を確実にするため、及び、体への電流の印加を防ぐために、アースに関して電源に接続されていない電極が使用される。さらなる安全装置として、当該装置は、電流制限器（図示せず）を組み込むこともできる。その結果として、上記の電圧が管理可能であり、さらに、体を通る電流は、傷害を引き起こし得るいかなるレベルもはるかに下回ることになる。

#### 【0045】

細菌細胞の不活化の成功は、主として、電場の配向次第であり、これは、特に、非球形を有する細菌細胞の不活化の場合に当てはまる。電極が皮膚表面にわたって動かされるに従い細菌細胞が異なる配向の電場に曝露されるように、異なる電場の配向を、異なる方向に延びる電極を提供することによって達成することができる。図3は、異なる配向の電場を生成するために電極が異なる方向に置かれた断続的な電極のアレイ10の一部の概略図である。より具体的には、図3は、水平方向に延びている2つの中央のアレイ10a、10b、及び、2つの垂直のアレイ10c、10dを示している。垂直のアレイ10c、10dは、2つの中央のアレイ10a、10bの末端にわたって延びている。

#### 【0046】

上記のように、角質層と表皮内の次の層との界面の真下にある生きているヒト細胞のダメージを防ぐために、電場強度は、30kV/cmから約3kV/cmまで角質層にわたって下がらなくてはならない。これを達成するために、電極は特定の方法で構築される。次に、可能な電極の構成が、図4aから4g及び図5を参考にしてより詳細に記載される。

#### 【0047】

図4aは、断続的な電極のアレイの正極12aと負極12bとの間を延びる電気力線11の概略断面図を概略的に例示しており、電極12a、12bは、支持体13に取り付けられ、且つ、汗又は空気によって皮膚表面11から離間させられ、ギャップ14を形成している。角質層15の表面15a上の番号「2」によって示されている力線にて、約30kV/cmの電場強度が要求される一方、番号「7」により示されている力線によって示された、角質層15と表皮17のうちすぐ隣に接している層との界面16での電場強度は、約3kV/cmであるべきである。細菌細胞18は、角質層15の表面15上に示されており、且つ、参照番号「2」によって示されている電場強度力線内にあるため、細菌細胞18は、電極12a、12b間で生成される電場によって不活化されることになる。

#### 【0048】

図4bは、支持構造体13に取り付けられた隣接する電極間のピッチ及びギャップを示すために、より詳細に電極のアレイを例示している。図4bにおいて、隣接する電極12

10

20

30

40

50

a、12b間のギャップは、矢印「X」によって表されており、ピッチ距離、すなわち、隣接する電極の中心間の距離は、矢印「Y」によって示されている。

【0049】

図4cは、角質層の表面に隣接して、及び、皮膚表面上に存在する薄い汗の層の分だけそこから離して電極を置くことの結果として、角質層及び表皮を通して生成された電場強度を例示するグラフである。皮膚表面上の電場強度は、細菌を不活化するのに十分な約25kV/cmである。しかし、グラフは、電極間に20ミクロンのギャップを有した、角質層15と表皮17の次の層との界面16での電場強度は、3kV/cmを優に上回っているということを示している。

【0050】

図4dは、電極12a、12b間のギャップが減るに従い、及び、電圧は電極12a、12b上で一定のレベルに維持されるということを仮定して、どのようにして角質層の厚さにわたって電場強度は減り、電極12a、12b間の皮膚上の電場強度は増えるのかを例示する一連の3つのグラフである。図4d(i)は、20ミクロンのギャップ距離での電場強度を表しており、図4d(ii)は、10ミクロンのギャップ距離での電場強度を表しており、さらに、図4d(iii)は、5ミクロンのギャップ距離での電場強度を表している。

【0051】

特定の実施形態において、アイソレータコーティング18を、電極の上部、すなわち、電極と角質層15の表面との間に置くことができる。このアイソレータの存在も、電場の強度に対して効果を有し得る。

【0052】

図4eのグラフにおいて、電極12a、12b間のギャップ距離の関数としての角質層15にわたる電場強度の減少が例示されている。ギャップ距離がほぼ10ミクロン程度である場合、角質層15は15ミクロンの厚さであると仮定して、電場強度は、角質層15と表皮17の次の層との界面にて3kV/cm未満まで下がるということに留意されたい。

【0053】

8ミクロンの深度にて、電場強度は、電極12a、12b間のギャップが5ミクロンである場合にわずか3kV/cmを下回るため、これは、より薄い角質層15を有する皮膚の領域を処置することに関連しているということも明らかになる。角質層15の厚さは、一般的に、15ミクロンであると仮定することができるけれども、角質層15の厚さは、皮膚の位置によって異なる。例えば、手のひらにおける角質層15の厚さは、ほぼ数百ミクロン程度であってもよい一方、腋窩においては、ほぼ5から15ミクロン程度であり得る。これを考慮して、本発明者等は、角質層15がより薄く、且つ、角質層15にわたる電場強度のさらに大きな下落をもたらす皮膚の領域を処置することの目的で他の電極構造を考案した。

【0054】

図4fは、角質層15の表面15aに隣接して電極12a、12bを置くことの結果として角質層15及び表皮17を通して生成された電場強度を例示するグラフであるが、正極12aは、負極12bとは異なる面に位置している。例示された実施形態において、負極12bは、角質層15の表面15aの最も近くに置かれており、さらに、薄い汗の層の分だけそこから離されており、正極12aは、負極12bのすぐ上に位置している。それぞれの負極12bは、アイソレータ14によってその関連している正極12aから離されている。例示されている実施形態において、表面15aの面に対して平行に延びる方向における電極12a、12b間の横方向距離又はギャップは5ミクロンである。

【0055】

図4gは、図4gにおいては、1つの面における正極12aが、隣接する面を占有している負極12b間に置かれるように電極12a、12bが並置されるか又は互いに関して移動させられてもいるということを除いて、電極12a、12bが2つの異なる面に置か

10

20

30

40

50

れている図4 fにおいて示されているものと類似のグラフを示している。角質層15の表面から3つの異なる皮膚浸透深度にて上記の電極構造の電場強度を同定する以下の表も参照される。

【0056】

【表1】

ピッチ (ミクロン)	ギャップ (ミクロン)	電極と皮膚との間の単離コーティング(電極の側面にはコーティングはなし)	構造	電極間の電場 (kV/cm) / 皮膚表面の十分高い電場の%カバレッジ	SCと表皮の次の層との界面(15ミクロンに設定)での電場(kV/cm)	SC内への5ミクロンの深度での電場(kV/cm)
30	20	N	図4 c	25-35/ 66%	9	23
30	20	Y	図4 d	20-35/ 66%	4	16
20	10	Y	図4 d	20-40/ 50%	1.5	9
15	5	Y	図4 d	15-40/ 18%	0.7	5
15	5	N	図4 f	5-40/ 18%	0.2	3
15	5	N	図4 g	10-40/ 25%	0.1	2

【0057】

上記の表から、電極12 a、12 b間により小さいギャップ距離を有する電極構造は、角質層15内への浸透深度の関数として電場強度の急な減少を示し、電極12 a、12 bが2つの異なる面に置かれる実施形態は、並置された電極12 a、12 bが、浸透深度の関数として最大の減少を示して電場強度のより急な減少を示すということが正しく理解されることになる。電極12 a、12 b間の電場強度は均一ではなく、従って、十分高い電場による皮膚表面の適用範囲が、上記の表において推定されているということに留意すべきである。しかし、電極の幅を減らすことによって、この適用範囲は改善することができる。さらに、電気穿孔に要求される時間は約5ミリ秒である一方、約10秒が利用可能であり、さらに、十分高い電場による20%の適用範囲を有してさえも、25ミリ秒の期間で皮膚の上で電極12 a、12 bを動かすことによって100%の効力に達することができる。1平方センチメートルの電極表面領域を仮定し、さらに、50平方cmの腋窩表面領域を仮定すると、腋窩全てを2500ミリ秒(2.5秒)で処置することができる。

【0058】

前の計算において、角質層15は湿っていると考慮され、従って、0.1 S/mの伝導度を仮定することができる。しかし、角質層15が乾燥している場合、伝導度は、0.0001 S/mであると仮定することができる。以下の表は、3つの位置、すなわち、電極12 a、12 b間、15ミクロンの浸透深度及び5ミクロンの浸透深度での図4 d及び4 gの電極構造の電場強度に対する効果を示している。湿った角質層15と乾燥した角質層15との総合的な差は重大ではないということが、上記の表と以下の表とのデータの比較から正しく理解されることになる。

【0059】

10

20

30

40

【表 2】

ピッチ (ミクロン)	ギャップ (ミクロン)	電極と皮膚との間の単離コーティング（電極の側面にはコーティングはなし）	構造	電極間の電場 (kV/cm) / 皮膚表面の十分高い電場の%カバレッジ	角質層 (SC) と表皮の次の層との界面 (15ミクロンに設定) での電場 (kV/cm)	角質層 (SC) 内への5ミクロンの深度での電場 (kV/cm)
15	5	Y	図 4 d	15-40/ 18%	0.75 (湿った SC)	5.00 (湿った SC)
15	5	Y	図 4 d	15-40/ 18%	0.53 (乾いた SC)	6.00 (乾いた SC)
15	5	N	図 4 g	10-40/ 25%	0.13 (湿った SC)	2.26 (湿った SC)
15	5	N	図 4 g	10-40/ 25%	0.16 (乾いた SC)	2.30 (乾いた SC)

10

20

## 【0060】

他の実施形態において、支柱の形状の（実際、双極子に近似している）電極を使用することによって、又は、長さ方向において電極上に鋭い縁を作ることによって角質層15の深度にわたり電場を減らすことも考慮することができる。図5は、電極12a、12bには鋭い又は先のとがった縁19が提供されている電極構造の平面図を示しており、図6は、電極12a、12bが電極支持体13に取り付けられ且つ四角い断面を有している側断面図を示している。

## 【0061】

30

特定の細菌の菌株が多かれ少なかれ球形を有し、他の菌株が多かれ少なかれ円柱又は楕円の形状を有するということが正しく理解されることになる。電気穿孔効果は生物学的な膜に対する場の配向次第であるということが、Swan式から既知である。従って、非球形の細菌の場合、電場の方向を回転させることによって、電気穿孔の効力を高めることができる。

## 【0062】

図4a～gの実施形態において、電極12a、12bの断面が示されている。電極12a、12bは、図の面に対して垂直に突き出た長さ軸を有する長いロッドの形をとることができる。電極12a、12bは、図5において示されている形もとることができる。単に、皮膚に対して電極12a、12bを動かす及び回転させることによって、皮膚上の細菌は、異なる電場配向を経験する。或いは、電極12a、12bは、皮膚にわたって動かすことはできるが回転させることはできず、この場合、図3に示されているもの等、異なる配向において電極12a、12bを有する断続的な電極のアレイは、異なる電場配向に皮膚上の細菌を曝すことができる。

40

## 【0063】

図5のドット様の電極12a、12bを、電極構造を動かす又は回転させることなく回転している電場を作るために、駆動電子機器を使用して個々に電氣的に制御することができる。さらに、時間の経過に伴い個々の電極12a、12b上に異なる電圧を印加することによって、結果として生じる電場を回転させることができ、その結果、非球形のアスペクト比を有するそれらの細菌に対する不活化の効力を上げる。電気駆動装置は、基板とし

50

てのアクティブマトリックス技術に基づき得る。そのような構成は、（例えば場を回転させるために）個々に処理可能な電極のアレイを生成する安い方法であり、曲がった又は可撓性の基板と両立し得る。

【0064】

いかなる容認できない皮膚温度の上昇もなく、湿った腋窩でも乾燥した腋窩でも電気穿孔を実行することができるということを確実にするために、効果的な電気穿孔が、容認できる皮膚の温度上昇をもたらすように、時間の経過に伴う電圧特性を選ぶことができる。100パルスまでの50マイクロ秒のパルスに対して、5から10ミクロンの電極のギャップの関数として、角質層15内への5ミクロンの深度での温度の上昇は、摂氏45度未満のままであるということがわかってきた。

10

【0065】

断続的な電極のアレイが、水力学的プローブと組み合わせられるさらなる実施形態が構想され、水力学的プローブは、低い伝導度の純水又は水道水を皮膚に与えることになり、その結果、汗を薄めて、皮膚上の液体の塩濃度を低くしている。これは、いかなる加熱効果も減らすことになる。理想的には、プローブは、滴下が発生しないということを確実にするために、液体を吸い込む、並びに、該液体を皮膚まで送達する能力を持つことになる。当該装置が、水力学的プローブを組み込む場合、液体を貯蔵するための詰め替え可能な容器、並びに、皮膚上に液体を分配する及び皮膚から液体を吸い込む能力を持つ1つ又は複数のポンプも有することになる。

【0066】

20

水力学的プローブは、刺激を和らげ且つ皮膚上でなめらかにする様式で機能することになるさらなる物質を含有してもよく、さらに、電場に曝す前に腋窩を乾燥させるために、乾いた、おそらく加熱された空気のジェットを向けることも可能であってもよい。水力学的プローブは、汗と類似のイオン含有量を有する塩溶液等の特定の化学物質、又は、低い濃度のクエン酸等の緩酸を表す溶液を分配するために使用することもできる。これは、同じ細菌不活化効力を維持しながら、要求される電場強度を約2分の1に減らすという結果を有し得る。プローブを使用して、低くされたpHを有する溶液（例えば、4.2のpHを有する0.05Mのクエン酸塩溶液等）を分配することさえも不活化レベルを実質的に上げることができ、それは、パルスの数を減らし、その結果、表皮に対するあり得る効果を減らすために使用することができ、さもなければ、表皮に対するあり得る効果は、より

30

【0067】

本発明の装置は、主として、電気穿孔の原理に依存して細菌細胞を不活化することになるということが構想されるけれども、電気穿孔と同時に又は連続して使用することができる他の不活化技術を統合させることが可能である。例えば、当該装置は、光又は低温プラズマ細菌不活化技術と共に電気穿孔に依存し得る。

【0068】

上記のように、当該装置は、当該装置が皮膚に対して押される場合に電極が自動的に動き始めるように、スイッチを組み込むことができる。水力学的プローブも、この方法で自動的に作動させることができる。一部の実施形態において、プローブは、電極の自動起動に先立ち、短い期間、流体を分配し同時に吸い込むように構成されてもよい。

40

【0069】

「含む」という用語は、他の要素又はステップを除外しないということ、及び、不定冠詞はその複数形を除外しないということが正しく理解されることになる。特定の手段が相互に異なる従属項に記載されているという単なる事実は、これらの手段の組合せを役立つよう使用することができないと示しているわけではない。特許請求の範囲におけるいかなる参照番号も、その範囲を限定するとして解釈されるべきではない。

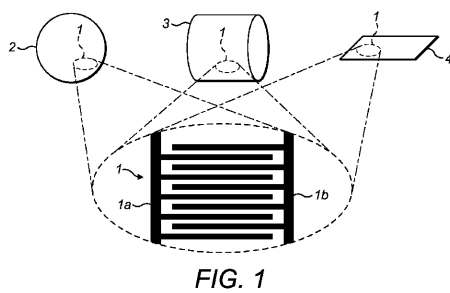
【0070】

請求項は本願において特定の特徴の組み合わせに系統だてて述べられているけれども、本発明の開示の範囲は、いかなる請求項において先に主張されたものと同じ発明に関して

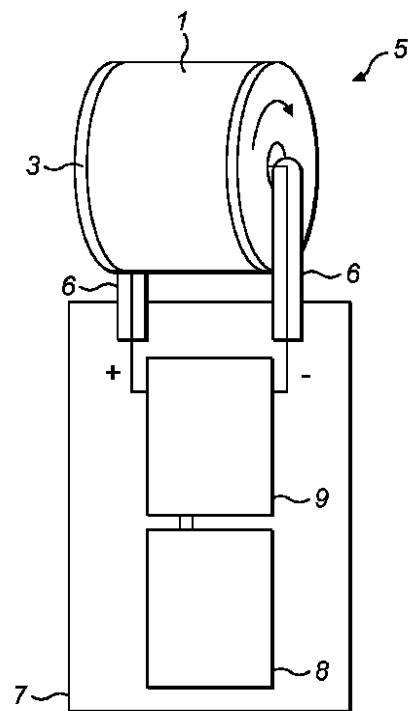
50

いようがいまいが、さらに、本発明のように同じ技術的問題のどれか若しくはその全てを和らげようが和らげまいが、本明細書において明確に、暗示的に、又は、そのいかなる一般化で開示されたいかなる新規の特徴又はいかなる新規の特徴の組み合わせも含むということが理解されるべきである。出願人は、本明細書によって、本願又はそこから引き出されるいかなるさらなる出願の遂行の間にも、新たな請求項をそのような特徴及び／又は特徴の組み合わせに系統だてて述べることができると注意を与える。

【図 1】



【図 2】



【図 3】

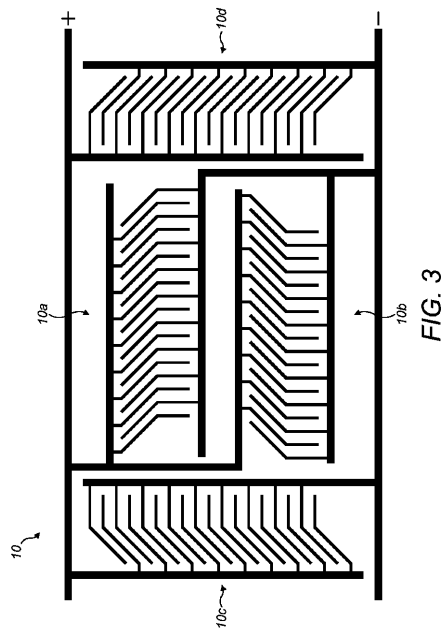


FIG. 3

【図 4 a】

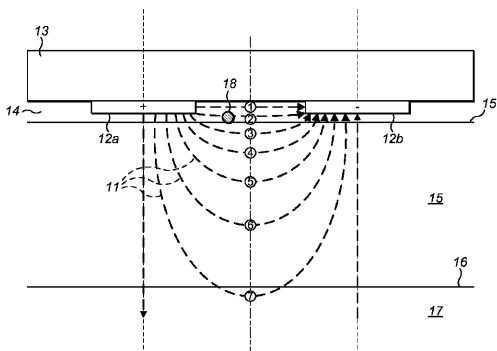


FIG. 4a

【図 4 b】

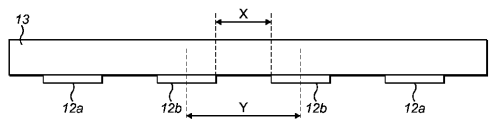
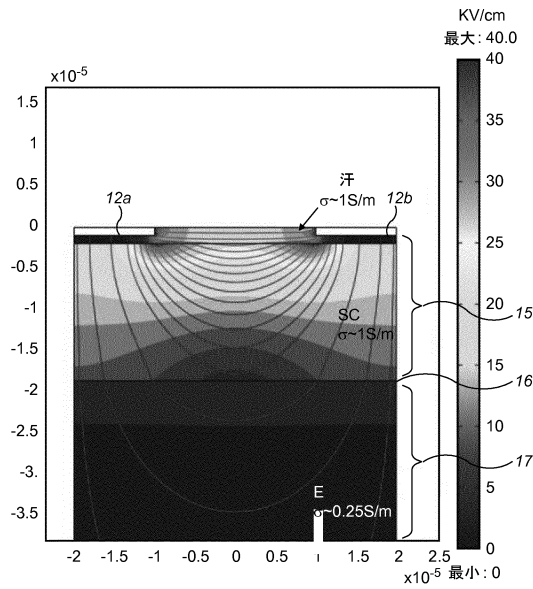
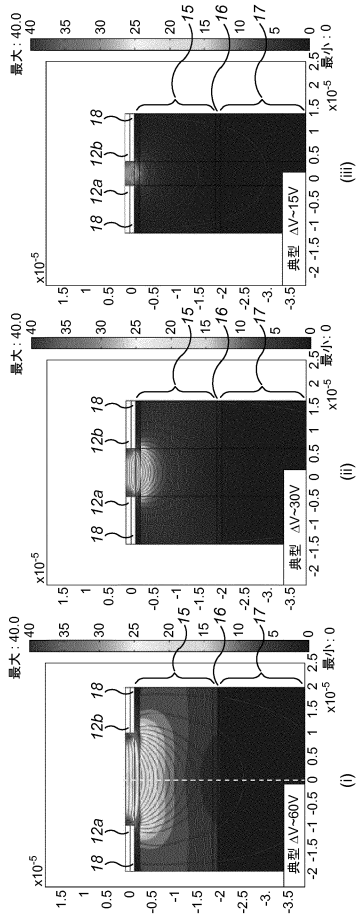


FIG. 4b

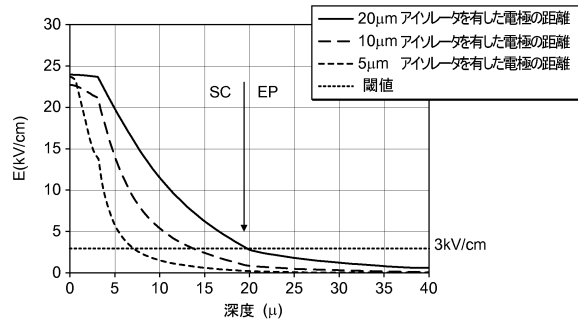
【図 4 c】



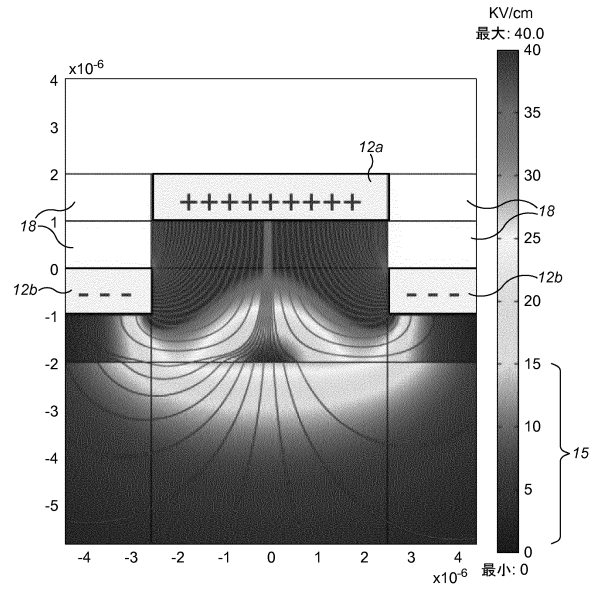
【図 4 d】



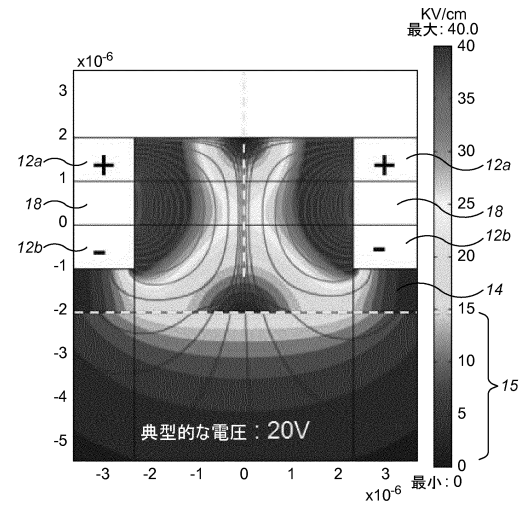
【図 4 e】



【図 4 g】



【図 4 f】



【図 5】

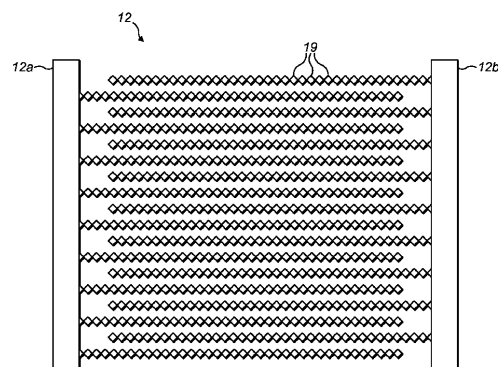


FIG. 5

【図 6】

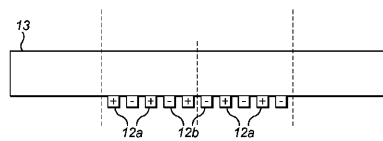


FIG. 6



## フロントページの続き

- (72)発明者 ペルッセルス, エドゥアルト ヘラルト マリー  
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 ジョンソン, マーク トーマス  
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
- (72)発明者 スブライト, ヨハンネス ヘンドリキウス マリア  
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 ハルター, ダーヴィド  
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 ヴァルデルス, ロラント コルネリス マルティニウス  
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
- (72)発明者 ファン ドルーメル, ロビー ペトリュス コルネリス  
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
- (72)発明者 バラゴナ, マルコ  
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

審査官 柴田 啓二

- (56)参考文献 特表2002-529159(JP, A)  
米国特許第08705223(US, B2)  
国際公開第2013/066427(WO, A1)  
特表2004-523308(JP, A)  
米国特許出願公開第2013/0260435(US, A1)  
米国特許第05983131(US, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 L 2 / 0 0  
A 6 1 N 1 / 0 0