



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1607970 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 10

(21) 申请号 02826075. 9

(22) 申请日 2002. 10. 23

(30) 优先权数据

60/330, 526 2001. 10. 24 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2004. 06. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2002/000848 2002. 10. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02003/035166 EN 2003. 05. 01

(73) 专利权人 纸型电池有限公司

地址 以色列佩塔提克瓦

(72) 发明人 Z · 尼灿 Y · 格罗斯 D · 马沃尔

D · 塔马金

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 崔幼平

(51) Int. Cl.

A61N 1/30(2006. 01)

(56) 对比文件

US 5800685 A, 1998. 09. 01, 说明书 1 栏 4-8 行.

全文.

US 6238381 B1, 2001. 05. 29, 说明书 8 栏 35-44 行、图 3、8 栏 7-20 行.

全文.

CN 1216001 A, 1999. 05. 05, 说明书 6 页 1, 2 段、附图 1, 2.

WO 98/56458 A1, 1998. 12. 17, 说明书 21 页 20-29 行, 22 页 9-17 行、图 8, 18.

审查员 刘浩然

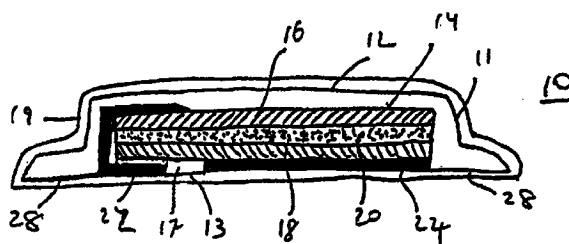
权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图 5 页

(54) 发明名称

皮肤贴片

(57) 摘要

本发明涉及经皮肤和 / 或在皮肤内药物输送装置、套件和方法。广泛地承认需要且高度有利地具有薄的、柔性的和简单电活性的皮肤贴片, 其由受试者给药简单, 用途多, 且能够应用一系列物质和 / 或剂量, 以及用于各种目的, 且其设计简单, 制造便宜。通过提供在经皮肤或者在皮肤内输送任何数量的物质和剂量中可操作的多用途的皮肤贴片, 本发明成功地解决了目前已知结构的缺点。一种用于将至少一种物质经皮肤或者在皮肤内输送到皮肤中的套件。该套件包括具有电化学单元的皮肤贴片, 该电化学单元具有两个电极和用于保持导电流体的保持器, 该导电流体还包括活性物质。导电流体可以沉积在两个电极的至少一个上。或者, 导电流体可以局部应用到皮肤上。



1. 一种用于经皮肤或者在皮肤内输送至少一种物质的套件,其包括:

(a) 皮肤贴片,该皮肤贴片与皮肤表面的轮廓相适合,该皮肤贴片包括电化学电池和与该电化学电池电连接的至少两个电极,该电极包括负电极和正电极,该电极与受试者的皮肤部分电联接;

(b) 至少一个用于保持包含所述至少一种物质的导电流体的保持器,所述导电流体用于沉积在所述至少两个电极的至少一个电极上,和/或局部的应用到受试者的皮肤部分上;

所述皮肤贴片设计成且成形为便于借助皮肤和所述导电流体来输送电流,所述电流用于经皮肤或者在皮肤内输送所述至少一种物质;

其中所述皮肤贴片能沿着两条相邻的线折叠,使得电极能够被折叠离开皮肤部分或者被压平到该皮肤部分上。

2. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述导电流体是基于水的流体。

3. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述导电流体是水凝胶。

4. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述电流用作引起离子电渗、电泳、电穿孔或者其任何组合。

5. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述至少两个电极的至少一个电极与所述电化学电池一体形成。

6. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述电化学电池和所述至少两个电极单独地构造成所述皮肤贴片。

7. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述皮肤贴片还包括用于将所述皮肤贴片依附到受试者的皮肤部分上的依附机构。

8. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述皮肤贴片还包括用于控制所述电流的电路。

9. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述电化学电池是柔性的薄层电化学电池。

10. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述电化学电池是柔性的薄层开放式液态的电化学电池,其包括第一层不可溶解的负极、第二层不可溶解的正极和第三层含水电解质,所述第三层设置在所述第一和第二层之间,且包括:

(a) 用于总是保持开放式电池潮湿的易潮解的材料;

(b) 用于获得所需的离子导电性的电话性可溶解的材料;以及

(c) 用于获得所需的粘度的水溶性聚合物,以将所述第一和所述第二层粘附到所述第三层。

11. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:用于从包括伤口愈合应用、防止疤痕应用、减小疤痕应用、组织修复应用、组织再生应用、以及治疗酒糟鼻的组中选择的应用。

12. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述导电流体包含所述至少一种物质。

13. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述至少一种物质是从包括药物、化妆品和药妆品的组中选择的。

14. 如权利要求1所述的套件,其特征在于:所述保持器是用于沉积在皮肤部分上的隔离件,使得当由所述隔离件与所述至少两个电极的至少一个接触时,所述电流引起所述至少一种物质的所述经皮肤或者在皮肤内输送。

15. 如权利要求 1 所述的套件,其特征在于:所述保持器是用于沉积在所述至少两个电极的至少一个上的隔离件,使得当由所述隔离件与皮肤部分接触时,所述电流引起所述至少一种物质的所述经皮肤或者在皮肤内输送。

16. 如权利要求 1 或 14 所述的套件,其特征在于:所述隔离件包含在可去除的盖子中。

17. 如权利要求 1 所述的套件,其特征在于:该皮肤贴片是柔性的贴片。

18. 如权利要求 1 所述的套件,其特征在于:该皮肤贴片还包括贴片主体,并且所述电化学电池和所述至少两个电极设置在该贴片主体上,避免所述至少两个电极之间的接触。

19. 一种皮肤贴片,其包括用于向该皮肤贴片供电的电化学电池以及与该电化学电池电连接的至少两个电极,所述电极与受试者的皮肤部分电联接,其中所述至少两个电极中的至少一个电极与所述电化学电池一体形成;其中所述至少两个电极中的至少一个是电化学电池的端子。

20. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:其用于将电流和/电压输送到所述受试者的皮肤部分、将至少一种物质输送到所述受试者的该皮肤部分的皮肤输送、经皮肤输送、和在皮肤内输送中的至少一种输送。

21. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:该皮肤贴片是柔性的贴片。

22. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:该皮肤贴片还包括贴片主体,并且该电化学电池和所述至少两个电极设置在该贴片主体上,避免所述至少两个电极之间的接触。

23. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:所述至少两个电极中的至少一个是电化学电池的端子。

24. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:所述至少两个电极是电化学电池的端子。

25. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:所述电化学电池是柔性的薄层电化学电池。

26. 如权利要求 25 所述的贴片,其特征在于:所述电化学电池是开放式液态的电化学电池,其包括第一层不可溶解的负极、第二层不可溶解的正极和第三层含水电解质,所述第三层设置在所述第一和第二层之间,且包括:

(a) 用于总是保持开放式电池潮湿的易潮解的材料;

(b) 用于获得所需的离子导电性的电话性可溶解的材料;以及

(c) 用于获得所需的粘度的水溶性聚合物,以将所述第一和所述第二层粘附到所述第三层。

27. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:用于从包括伤口愈合应用、防止疤痕应用、减小疤痕应用、组织修复应用、组织再生应用、以及治疗酒糟鼻的组中选择的应用。

28. 如权利要求 19 所述的贴片,其特征在于:还包括导电流体。

29. 如权利要求 28 所述的贴片,其特征在于:该导电流体包括至少一种物质,并且该导电流体预先施加到所述至少两个电极上,并且当由所述贴片与皮肤接触时,借助该导电流体和受试者的皮肤输送电流,以便经皮肤或者在皮肤内输送所述至少一种物质。

30. 如权利要求 28 所述的贴片,其特征在于:所述导电流体是含水的水凝胶。

31. 如权利要求 20 所述的贴片,其特征在于:所述至少一种物质是从包括药物、化妆品和药妆品以及水分的组中选择的。

32. 一种皮肤贴片,该皮肤贴片与皮肤表面的轮廓相适合,其包括:

用于与受试者的皮肤部分电联接的至少两个电极,所述电极包括负电极和正电极;
与所述至少两个电极电联接的电化学电池,其中该电化学电池向该皮肤贴片供电;以及

其中该皮肤贴片能沿着两条相邻的线折叠,使得电极能够被折叠离开皮肤部分或者被压平到该皮肤部分上。

33. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:所述至少一个负电极、所述至少一个正电极、和所述电化学电池设置在贴片主体上,避免每一电极之间的接触。

34. 如权利要求 33 所述的皮肤贴片,其特征在于:所述至少一个负电极和所述至少一个正电极通过使用印刷技术施加到该贴片主体上。

35. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:还包括至少一种物质,所述至少一种物质是从包括药物、化妆品和药妆品以及水分及其组合的组中选择的。

36. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:其用于促使活性物质输送到受试者的皮肤部分中。

37. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:其用于将电流 / 电压输送到受试者的皮肤部分。

38. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:至少一个电极是医用电极,并且至少一个电极是粘附电极。

39. 如权利要求 38 所述的皮肤贴片,其特征在于:导电流体或导电组合物设置在该医用电极上。

40. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:所述电化学电池包括柔性的电化学电池,并且该柔性的电化学电池是柔性的薄层开放式液态的电化学电池,其包括第一层不可溶解的负极、第二层不可溶解的正极和第三层含水电解质,所述第三层设置在所述第一和第二层之间,且包括:

- (a) 用于总是保持开放式电池潮湿的易潮解的材料;
- (b) 用于获得所需的离子导电性的电活性可溶解的材料;以及
- (c) 用于获得所需的粘度的水溶性聚合物,以将所述第一和所述第二层粘附到所述第三层。

41. 如权利要求 32 所述的皮肤贴片,其特征在于:该皮肤贴片适用于将活性物质输送到皮肤部分。

42. 一种用于将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分的套件,该套件包括:

(a) 皮肤贴片,该皮肤贴片与皮肤表面的轮廓相适合,该皮肤贴片包括电化学电池和与该电化学电池电连接的至少两个电极,所述电极包括负电极和正电极,所述电极与受试者的皮肤部分电联接;以及

(b) 至少一个用于保持导电流体的保持器,所述导电流体用于沉积在所述至少两个电极的至少一个电极上,和 / 或局部的应用到受试者的皮肤部分上;

所述皮肤贴片设计成且成形为便于借助皮肤和所述导电流体来输送电流;

其中所述皮肤贴片能沿着两条相邻的线折叠,使得电极能够被折叠离开皮肤部分或者被压平到该皮肤部分上。

皮肤贴片

[0001] 本申请要求 2001 年 10 月 24 日提交的申请 No. 60/330526 的提交日的优先权,其整个作为背景技术在此引用。

[0001] 技术领域

[0002] 本发明涉及经皮肤和 / 或在皮肤内药物输送装置、套件和方法,更具体的,涉及能够输送电流的皮肤贴片,用于包括经皮肤和在皮肤内电输送多种类的物质,或者通过电刺激来用于改进伤口愈合、防止疤痕、减小疤痕、组织修复和 / 或组织再生。

[0003] 背景技术

[0004] 在技术和专利文献中最近已经很重视将诸如药物和其它有益试剂之类的物质,药物和化妆品,通过诸如扩散和渗透之类的被动过程以及通过诸如电感应离子电渗、电泳、电渗和 / 或电穿孔之类的主动过程来输送到完整的皮肤表面中或者通过完整的皮肤表面。设计为辅助戒烟的普遍存在的尼古丁贴片已经使得广泛地知道这样形式的经皮肤药物输送。(在下文中,术语“离子电渗”将共同地表示任何术语离子电渗、电泳、电渗和 / 或电穿孔,且术语“离子电渗的”包括各自的形容词形式。)

[0005] 事实上,目前有特别长的常规地经皮肤和 / 或在皮肤内给予的药物物质的清单,以及在本领域中已知的用于给药的装置和方法的类似的长清单。简短但是有变化的采样包括如下:美国专利 No. 6294582,其披露了用于经皮肤治疗哮喘的装置;美国专利 No. 5899856,其披露了用于检测酒精消耗的皮肤贴片;美国专利 No. 6291677,其教导了抗病毒蛋白酶抑制剂的经皮给药;美国专利 No. 6266560,其披露了勃起功能障碍的经皮治疗;美国专利 No. 6238381,其披露了抗病毒、抗菌和抗老化物质的经皮输送;以及美国专利 No. 6288104,其披露了用于治疗充血性心力衰竭的物质的经皮给药。

[0006] 尽管很多物质经由皮肤贴片来被动地给药,但是也有很多物质在皮肤内或者经皮电输送。

[0007] 使用对身体部分的电刺激是熟知的,且具有同等长和多彩的历史。大约 20 世纪交替时期,存在用于将“电治疗”应用于人体的过多“电极”。这些电极相对于要被治疗的器官来放置在人体上。这样的早期“电治疗”包括通用的电刺激,其引起电离的分子被通常表面地驱动到身体中。使用这种早期形式的离子电渗或者离子迁移,用于局部刺激的假定的有益效果和通常简单的潮湿来将药物引入到病人的皮肤中。

[0008] 离子电渗技术目前在药物给予中广泛的使用,因为其有效地将带电的药物电输送到皮肤中,且进入毛细管结构和淋巴系统。该技术避免了有时与口头摄取的药物相关的胃肠副作用,且因为其相对良性和无痛的特性而优于皮下注射。

[0009] 已知为电穿孔的另一种技术通过电感应瞬时皮肤微孔的形成来促进经皮或者皮内输送不带电的物质,这些瞬时皮肤微孔允许通过扩散来移动不带电的物质。

[0010] 因此,离子电渗,以及诸如电穿孔之类的其它电感应的技术已经结合到很多经皮输送装置中,包括通用的皮肤贴片。因此,有很多目前在本领域中已知的皮肤贴片,其包括用于辅助经皮输送的电源和电路。

[0011] 包括那些被动作用和电作用的大多数目前的皮肤贴片包括用于经皮输送的物质。

这样的贴片特定地设计和 / 或成形为输送预定剂量的特殊物质, 且该物质形成所述贴片, 即“尼古丁贴片”的整体部分。这样的以预定的类型和其中有预定的物质质量制造的皮肤贴片的一个缺点在于, 一旦物质耗尽, 那么整个装置就没有用了, 且必须被丢弃。这是不利的, 因为使用电感应的输送技术的贴片必然具有部件, 诸如电池、电极、电路和其它组件, 其可能是昂贵的和 / 或当大量丢弃时, 对环境是有害的。此外, 为了改变剂量, 必须提供不同剂量的贴片。

[0012] 目前在本领域中也知道一系列可再次利用的皮肤贴片, 这些贴片包括在给予前用于保持药物物质的容器。这些皮肤贴片通常包括作为将电流输送到受试者的皮肤的一个或者两个电极的部分的容器。这样的电极通常指生物电极。

[0013] 生物电极有很多尺寸、形状和结构, 诸如下面的受让给 Ioimed 公司的, 其生产离子电渗的输送装置。这样的生物电极的例子包括在教示具有可再填充容器的贴片的美国专利 No. 5037380 和 5248295; 教示具有用于再填充的小的存取窗的贴片的美国专利 No. 5846217; 以及教示保持干燥的药物且必须被水合的贴片的美国专利 No. 537424、5730716 和 6223075 中披露。所有这样的生物电极是复杂的, 且包括很多部分, 因此相对体积大。因此, 包括在皮肤贴片中的那些部分使得贴片较大, 且相对昂贵。此外, 这样的皮肤贴片必须由临床医生而不是由受试者来充电或者加载。

[0014] 这样, 广泛地承认需要且高度有利地具有薄的、柔性的和简单电活性的皮肤贴片, 其由受试者给药简单, 用途多, 且能够应用一系列物质和 / 或剂量, 以及用于各种目的, 且其设计简单, 制造便宜。

发明内容

[0015] 因此, 本发明的一个目的在于提供多用途的包括电源的皮肤贴片, 其可以用于经皮肤或者在皮肤内输送一系列不同物质。

[0016] 本发明的还有一个目的在于提供多用途的包括电源的皮肤贴片, 其可以用于为了各种目的将电流引入皮肤部分。

[0017] 本发明的还有一个目的在于提供多用途的包括薄且柔性的电源的皮肤贴片, 其可以用于为了各种目的将电流引入皮肤部分和 / 或其可以用于经皮肤或者在皮肤内输送一系列不同物质。

[0018] 根据本发明的一个方面, 提供了一种套件来用于经皮肤或者在皮肤内输送至少一种物质, 该套件包括 (a) 皮肤贴片, 其包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上来用于形成与受试者的皮肤部分电接触的电化学电池; 以及 (b) 至少一个用于保持包含物质的导电流体的保持器, 该导电流体用于沉积在至少一个电极上, 和 / 或局部的应用到受试者的皮肤部分上; 该贴片设计和成形为用于输送电流, 以通过导电流体和受试者的皮肤从而经皮肤或者在皮肤内输送物质。

[0019] 根据本发明的另一个方面, 提供了一种套件来用于将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分, 该套件包括 (a) 皮肤贴片, 其包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上来用于形成与受试者的皮肤部分电接触的电化学电池; 以及 (b) 至少一个用于保持导电流体的保持器, 该导电流体用于沉积在至少一个电极上, 和 / 或局部的应用到受试者的皮肤部分上; 该贴片设计和成形为用于输送电流, 以通过导电流体来将电流和 / 或电压引

入到受试者的皮肤部分。

[0020] 根据本发明的还有一个方面,提供了一种主要包括电化学电池的皮肤贴片,该电化学电池具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上,用于形成与受试者的皮肤部分的电接触,该皮肤贴片设计和成形为用于通过沉积在至少一个电极上和 / 或局部的应用到受试者的皮肤部分上的导电流体来输送电流。

[0021] 根据本发明的还有一个方面,提供了一种经皮肤或者在皮肤内输送物质的方法,其包括 (a) 局部地将包含物质的导电流体应用到受试者的皮肤部分中,和 / 或将包含物质的导电流体沉积在皮肤贴片的至少一个电极上,该皮肤贴片包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上的电化学电池 ;(b) 定位皮肤贴片,使得电极与受试者的皮肤部分电接触 ;以及 (c) 通过导电流体和皮肤部分输送电流,以便经皮肤或者在皮肤内输送物质。

[0022] 根据本发明的还有一个方面,提供了一种将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分的方法,其包括 (a) 局部地将导电流体应用到受试者的皮肤部分上,和 / 或将导电流体沉积在皮肤贴片的至少一个电极上,该皮肤贴片包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上的电化学电池 ;(b) 定位皮肤贴片,使得电极与受试者的皮肤部分电接触 ;以及 (c) 通过导电流体输送电流,以便将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分。

[0023] 根据在所述的优选实施例中的特征,导电流体是基于水的流体。

[0024] 根据在所述的优选实施例中的特征,导电流体是水凝胶。

[0025] 根据在所述的优选实施例中的特征,导电流体是从包括凝胶、膏、糊、洗剂、悬浮液、乳剂和溶液的组中选择。

[0026] 根据在所述的优选实施例中的特征,导电流体是用于沉积在两个电极的至少一个上。

[0027] 根据在所述的优选实施例中的特征,导电流体是用于局部地应用到受试者的皮肤部分。

[0028] 根据在所述的优选实施例中的特征,物质是带电的物质。

[0029] 根据在所述的优选实施例中的特征,物质是不带电的物质。

[0030] 根据在所述的优选实施例中的特征,物质是从包括药物、化妆品和药妆品的组中选择。

[0031] 根据在所述的优选实施例中的特征,药物是从包括治疗剂和麻醉剂的组中选择。

[0032] 根据在所述的优选实施例中的特征,电流用作引起离子电渗、电泳、电穿孔或者其任何组合。

[0033] 根据在所述的优选实施例中的特征,电流用作引起伤口愈合、防止疤痕、减小疤痕、身体组织修复和 / 或组织再生。

[0034] 根据在所述的优选实施例中的特征,保持器是从包括桶、管子、罐、容器、分配器和安瓿的组中选择。

[0035] 根据在所述的优选实施例中的特征,保持器是用于沉积在两个电极的至少一个上的隔离件。

[0036] 根据在所述的优选实施例中的特征,电流从隔离件输送物质。这样的隔离件趋向于防止电极和皮肤之间的接触,且提供电流在贴片的整个表面上的均匀分配。这样的隔离件为电极的一体部分或者依附到电极。

- [0037] 根据在所述的优选实施例中的特征,该隔离件包含在可去除的盖子中。
- [0038] 根据在所述的优选实施例中的特征,该电化学电池是柔性的薄层电化学电池。
- [0039] 根据在所述的优选实施例中的特征,该电化学电池是柔性的薄层开放式液态的电化学电池,其包括第一层不可溶解的负极、第二层不可溶解的正极和第三层含水电解质,该第三层设置在第一和第二层之间,且包括 (a) 用于总是保持开放式电池潮湿的易潮解的材料;(b) 用于获得所需的离子导电性的电活性可溶解的材料;以及 (c) 用于获得所需的粘度的可水溶解的聚合物,以将第一和第二层粘附到第三层。
- [0040] 根据在所述的优选实施例中的特征,两个电极中的至少一个用于移动至少一种物质。
- [0041] 根据在所述的优选实施例中的特征,该至少两个电极与电化学电池一体形成。
- [0042] 根据在所述的优选实施例中的特征,该电化学电池和至少两个电极单独地构成贴片。
- [0043] 根据在所述的优选实施例中的特征,皮肤贴片还包括用于接附到受试者的皮肤部分的接附机构。
- [0044] 根据在所述的优选实施例中的特征,皮肤贴片还包括用于控制电流的电路。
- [0045] 根据在所述的优选实施例中的特征,为伤口愈合应用、防止疤痕应用、减小疤痕应用、组织修复应用、组织再生应用、经皮输送应用和皮内输送应用包装和确定套件。
- [0046] 通过提供在经皮肤或者在皮肤内输送任何数量的物质和剂量中可操作的多用途的皮肤贴片,本发明成功地解决了目前已知结构的缺点。

附图说明

[0047] 现在详细地具体参考附图,要强调的是,显示的详情是通过例子,且只为了本发明的优选实施例的示意性讨论,以及在提供被认为是本发明的原理和概念方面的最有用和容易理解的描述的情况下介绍。在这个方面,不是试图更详细地显示本发明的结构细节,其对于基本理解本发明是必要的,结合附图的描述使本领域中的普通技术人员明白本发明的几种形式如何可以在实践中体现。

[0048] 附图中:

- [0049] 图 1 是根据本发明的优选实施例构造的皮肤贴片的截面图;
- [0050] 图 2a-g 是根据本发明的不同实施例的保持器的视图;
- [0051] 图 3a-d 示出了根据本发明的第一个极简单的实施例;
- [0052] 图 4a-d 示出了根据本发明的第二个极简单的实施例;
- [0053] 图 5a-c 示出了根据本发明的第三个极简单的实施例;以及
- [0054] 图 6 是根据本发明的皮肤贴片的不同结构的截面图。

具体实施方式

[0055] 本发明是关于可以通过离子电渗、电泳和 / 或电穿孔来用于经皮和 / 或皮内输送多种诸如药物、化妆品和药妆品之类的物质的套件、皮肤贴片和方法。本发明的皮肤贴片在这样的意义上是有利地多用途,即,单个贴片可操作为经皮和 / 或皮内输送一系列多用途的物质和 / 或剂量,且该贴片可以由受试者简单地充电和给药。

[0056] 在详细地说明至少一个实施例以前,应该理解,在本申请中本发明不限于在下面的描述或者所示的附图中阐明的部件的构造和结构的细节。本发明可应用于其它的实施例或者可以以不同的方式实践或者执行。此外,应该理解,这里使用的措词和术语是为了说明的目的,不应该认为是限制性的。

[0057] 参考附图和所附的说明可以更好地理解根据本发明的用于经皮和皮内输送物质的套件和用于将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分的套件的原理和操作。

[0058] 现在参考图 1,其示出了根据本发明的教导的皮肤贴片,其在这里在下面称为贴片 10。贴片 10 包括顶部表面 12 和皮肤接触底部表面 13,其一起形成贴片主体 11。贴片 10 最好由柔性材料制成,且当贴片 10 施加到受试者的皮肤部分上时,使表面 12 和 / 或 13 符合受试者的皮肤部分的轮廓。可以理解,贴片主体 11 可以是根据相应应用所必需的任何尺寸和形状。

[0059] 贴片 10 最好还包括皮肤接附机构,其最好是粘合剂层 28,其用于将贴片 10 接附到受试者的皮肤部分。粘合剂层 28 覆盖贴片 10 的底部表面 13 的至少一部分。粘合剂层 28 最好包括生物相容的可渗透的压力敏感的粘合剂,诸如来自 Dow Corning 的 Bio-PSA。生物相容的粘合剂的其它例子对于本领域中的普通技术人员是容易明白的。粘合剂层 28 可以用于一次接附或者重复接附。

[0060] 贴片 10 其中包括电化学电池 14,其最好是柔性的薄电化学电池,最优选的是开放式的液态电化学电池。可以理解,贴片 10 可以使用任何其它电化学电池,或者发电装置,其用来提供相关应用所需要的电流。多种类型的微型电源,一次性的和可再充电的,在本领域中是已知的,其可以包括到贴片主体 11 中。

[0061] 根据本发明的优选实施例,电化学电池 14 是薄的柔性电化学电池,其接合贴片主体 11 的整个体积的大部分。在本优选实施例中,电化学电池 14 包括正极层 16、负极层 18 和介于它们之间的电解质层 20。合适的薄的和柔性电化学电池的一个例子例如在美国专利 No. 5652043、5897522 和 5811204 中描述,其通过参考在此应用。简要地,在上面确认的美国专利中描述的电化学电池是开放式的液态电化学电池,其可以用作用于紧凑设计的各种小型化的和便携式的电激励的装置的一次性的或者可再充电的电源。该电池包括第一层不可溶解的负极、第二层不可溶解的正极和设置在第一和第二层之间的第三层含水电解质,且包括 (a) 用于总是保持开放式电池潮湿的易潮解的材料;(b) 用于获得所需的离子导电性的电活性可溶解的材料;以及 (c) 用于获得所需的粘度的可水溶解的聚合物,以将第一和第二层粘附到第一层。

[0062] 披露的电化学电池的一些优选实施例包括 (i) 在诸如但不限于滤纸、塑料膜、纤维素膜和布之类的多孔物质中接合电解质层;(ii) 使第一层不可溶解的正极包括二氧化锰粉末和使第二层不可溶解的负极包括锌粉末;(iii) 使第一层不可溶解的负极和 / 或第二层不可溶解的正极还包括碳粉末;(iv) 从氯化锌、溴化锌、氟化锌和氢氧化钾中选择电活性可溶解的;(v) 使第一层不可溶解的负极包括氧化银粉末和使第二层不可溶解的正极包括锌粉末,且电活性可溶解材料是氢氧化钾;(vi) 使第一层不可溶解的负极包括镉粉末和使第二层不可溶解的正极包括氧化镍粉末,且选择电活性可溶解材料为氢氧化钾;(vii) 使第一层不可溶解的负极包括铁粉末和使第二层不可溶解的正极包括氧化镍粉末,且选择电活性可溶解材料为氢氧化钾;(viii) 使第一层不可溶解的负极和第二层不可溶解的正

极包括氧化铅粉末,然后电池由施加到这些极的电压充电,且电活性可溶解材料在这样的情况下选择为硫磺酸;(ix) 易潮解的材料和电活性可溶解材料可以是相同的材料,诸如氯化锌、溴化锌、氟化锌和氢氧化钾;(x) 易潮解的材料从包括氯化钙、溴化钙、磷酸氢钾和醋酸钾的组中选择;(xi) 可水溶解的聚合物可以是聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧化乙烯、琼脂、琼脂糖、淀粉、羟乙基纤维素以及它们的组合和共聚物;(xii) 可水溶解的聚合物和易潮解的材料可以是相同的材料,诸如右旋糖酐、硫酸右旋糖酐以及它们的组合和共聚物。电化学电池 14 最好包括上述的实施例中的任何一个或者多个。根据本发明的电化学电池 14 的优选结构包括这些组合,其没有有毒化合物。

[0063] 电化学电池 14 包括用作电极的端子,其在下文中称为正电极 22 和负电极 24,其每一个分别与正极层 16 和负极层 18 电接触。电极 22 和 24 使用已知的装置,例如印刷柔性电路、金属箔、导线、导电粘合剂或者通过直接接触来电连接到电化学电池 14。可以理解,采取措施来避免电极之间和每个电极与相对的极层之间的接触。在图 1 中,采取的措施为插入由电介质材料形成的绝缘元件 17。

[0064] 电极 22 和 24 是导电的,且可以由金属,例如金属箔或者沉积或覆盖在合适的背衬上的金属形成。合适的金属的例子包括铝、铂、不锈钢、金和钛。或者,电极 22 和 24 可以由包含诸如金属粉末/碎片、弄成粉末的石墨、碳纤维或者其它已知的导电填充物材料之类的导电填充物的疏水聚合物形成。

[0065] 电极 22 和 24 可以施加到电池上,且整个单元可以例如通过诸如但不限于丝网印刷、平版印刷、喷印、层压、材料蒸发或者粉末扩散之类的合适的印刷技术来制造。因此,如上文描述的电化学电池 14 是最简单的电源之一。

[0066] 可以理解,每个电极 22 和 24 可以是任何尺寸和形状,且以任何结构相对于彼此定位,如可能所需为覆盖治疗的皮肤部分。事实上,根据本发明的优选实施例,电化学电池 14 结合电极 22 和 24 构成贴片 10 的单独的内部元件。因此,贴片 10 是最小的和最薄的有源实践之一,且每单位表面积输送最大的功率。

[0067] 本发明的贴片 10 最好设置在保护性的可去除的或者可再使用的包装或者衬垫或者盖子 19 中,以便在使用前提供物理保护,和延长保存期。

[0068] 贴片 10 设计和成形为与至少一种,优选的多种外部物质一起使用。在下文中详细描述这样的物质设计为包含在导电流体中,也在下文中详细描述。

[0069] 导电流体设计为保持在至少一个,优选的多个保持器中。贴片 10 和保持器的组合形成可以由病人保持的套件,以用于多种应用。

[0070] 现在参考图 2a-g,其示出了一系列用于保持导电流体的保持器。这样的导电流体的形成通常是“药物可接受的”和“生理可接受的”制剂,用于化妆品或者治疗使用。如这里使用的,术语“药物可接受的”和“生理可接受的”指最好在没有过分不利的副作用(例如,对于局部应用的制剂,皮疹、发炎等)的情况下,可以向受试者给药的物质。具体的制剂包括含水凝胶、膏、糊、洗剂、悬浮液、乳剂和溶液,或者适于在本领域中已知的局部应用的其它液体制剂。

[0071] 在本优选实施例中,导电流体是导电的,且是适于用作皮肤接触粘合剂,尤其是适于用作医学装置的电极的电接口的粘合剂水凝胶。水凝胶是阳离子丙烯酸,且例如可以优选的由氯化铵和/或硫酸铵的丙烯酸酯或者氯化铵的丙烯酰胺制成。它们可以用引发剂和

多功能交联剂由在水中的自由游离基聚合形成,最好通过紫外线固化。水凝胶最好包括缓冲系统,以帮助防止水凝胶的变色,和 / 或水凝胶的水解,和 / 或提高保存期。

[0072] 其它添加剂可以在固化前或者在固化后根据预定的最终用途来结合在本水凝胶中(例如,导电性增强因子、药物、润湿剂、增塑剂等)。最好加入到水凝胶中的添加剂是导电粘合剂物质(添加剂),其用于允许导电流体既将贴片 10 依附到受试者的皮肤,又用作电极和皮肤之间的导电界面。粘合剂添加剂最好是聚合粘合剂,且可以是压力或者温度可激活的,或者其可以通过暴露到环境大气来激活。

[0073] 优选的水凝胶是充分粘附的,但是保留容易分离。属于适于用在本发明的上下文中的水凝胶的进一步的细节例如在美国专利 No. 5800685 中描述,其通过参考在此引用。

[0074] 在任何情况下,根据本发明的教导的含水导电流体通常包括水、含酒精 / 含水溶液、至少一种盐或者任何其它带电的试剂,以及最好缓冲介质。

[0075] 可以理解,也可以使用不含水的导电流体。

[0076] 结合贴片 10 使用的导电流体最好通过沉积在一个或者两个电极上来给予。可以理解,导电流体可以通过局部应用到皮肤来替代的或者另外给予。这里使用术语“局部”来指将物质给予到皮肤或者粘膜组织的表面上,其可以经由直接应用(例如,扩散),经由充满的多孔材料或者物体,或者通过喷射或雾化来应用。可以理解,将流体局部应用到受试者的皮肤通常是不太精确的,如果不仔细地进行,可能无意中使得电极之间的电连接直接通过导电流体,使得电流和移动离子不通过皮肤。

[0077] 因此,保持器的形状、尺寸和分配方法会根据与治疗相关的数量、应用和位置而改变。在图 2b-2g 中显示的是采用桶 31、管子 32、罐 33、容器 34、分配器 35 和安瓿 36 的形式的保持器。可以理解,本发明考虑所有这样的保持器,以及任何形状、尺寸或者结构的其它保持器,其用作保持导电流体,且根据需要分配导电流体用于电极或者受试者的皮肤上。

[0078] 如图 2a 所示的是保持器 30,其是隔离件。术语“隔离件”的使用意在描述由多孔不导电的材料制成的保持器,诸如海绵、纸等,其用作在其中保持导电流体。隔离件提供优于其它保持器的优点在于,它们允许精确定位导电流体,它们不凌乱,以及它们允许给予精确的剂量。

[0079] 流体以这样的方式保持在隔离件中,即,与隔离件接触的物体也接触包含在其中的流体。因此,通过在电极和隔离件之间建立物理接触,可以与保持在隔离件中的导电流体建立电接触。

[0080] 优选的,隔离件设计和成形为装配在一个或者两个电极 22 和 24 与受试者的皮肤之间,这样提供简单、清洁和方便的电极 / 皮肤接触面,电流通过该接触面可以经由导电流体流到治疗区域。如上所述,隔离件构造为使得它们的不导电结构不阻碍电极 22 或者 24 与其中的导电流体之间的电接触。可以理解,隔离件不定位成使得其或者其内容物在电极 22 和 24 之间产生电接触。这样的定位将形成不包括受试者的皮肤的电路,且会阻挠电应用的目的。

[0081] 隔离件可以制造为塞子、盒子或者小片等的形式,其设计为与电极 22 和 / 或 24 的不同形状、尺寸和结构相容。

[0082] 根据优选实施例,在其实施例中作为隔离件的保持器 30 优选的为薄的片形保持器,其可以是所需的形状,以与治疗的区域和使用的电极相容。这样的隔离件优选的由薄膜

层保护,其在使用前被剥落。

[0083] 可以包装隔离件来用于存储或者使用,如可以与本发明的套件的优选实施例相容。隔离件最好单独地包装,以便保持保存期,且避免导电流体和/或包含其中的物质的蒸发。

[0084] 上述保持器,尤其是隔离件 30 的使用意在使贴片 10 在其使用中为非常用户友好,且几乎十分简单。显示的保持器的设计和形状的广泛变化是为了将导电流体精确应用在合适的电极上或者局部应用在受试者的皮肤上。例如,采用管子 32 形式的保持器允许精确地将少量导电流体简单的沉积在电极上。采用安瓿 36 形式的保持器确保正确剂量的药物。分配器 35 允许仔细地和精确地将导电流体应用到受试者的准确的皮肤部分。本发明的优选实施例使隔离件 30 作为导电流体的运载工具,其可以精确地定位在电极或者受试者的皮肤上。

[0085] 可以理解,导电流体在相关的电极或者受试者的皮肤上的精确定位对于电流通过受试者的皮肤的有效传导是重要的。因此,包括贴片 10 和一个或者多个保持器 30 到 36 的套件最好也包括任何其它器具、指示、标记、辅助物或者装置,其用于帮助使用者根据要求正确地应用和定位导电流体。

[0086] 关于本发明的贴片 10 的几个非常简单的实施例在图 3a-5c 中显示。在图 3a-d 的实施例中,条 100 放置在皮肤 102 上,且导电洗剂、凝胶、膏或者类似物 104 应用在皮肤 102 上,使得当去除条 100 时,形成接收根据本发明的教导构造和操作的贴片 108 的两个不接触的区域 106,且贴片 108 应用到皮肤 102 上,使得其电极 110 的每一个接触区域 106 之一,以便避免短路。

[0087] 在图 4a-d 的实施例中,具有两个开 201 的图案形成装置 200 放置在皮肤 202 上,且导电洗剂、凝胶、膏或者类似物 204 应用到皮肤 202 上,使得当去除图案形成装置 200 时,形成接收根据本发明的教导构造和操作的贴片 208 的两个不接触的区域 206,且贴片 208 应用到皮肤 202 上,使得其电极 210 的每一个接触区域 206 之一,以便避免短路。

[0088] 在图 5a-c 的实施例中,可折叠的贴片 308 以其折叠的形状放置在皮肤 302 上,且导电洗剂、凝胶、膏或者类似物 304 应用到在其两侧的皮肤 302 上,使得当贴片 308 变平时,形成接收 308 的两个不接触的区域 306,且贴片 308 接触皮肤 302,使得其电极 310 的每一个接触区域 306 之一,以便避免短路。

[0089] 现在参考图 6,其示出了本发明的贴片 10 的实施例,其中,电极 22 不与电化学电池 14 集成,而是由导电连接件,在下文中称为连接件 21 来连接。没有进一步描述根据本发明的实施例且其类似于如上所述的贴片 10 的部件,且由如上所述的相同标号确定。连接器 21 可以是印刷的,或者可以是本领域中已知的任何导电材料。根据所示的实施例,为隔离件的保持器沉积在电化学电池 14 的电极 24 上。这样,在该结构中,电极 24 可以称为医用电极,电极 22 称为导电粘合剂电极。根据该实施例,通过电极 22 和隔离件 30 与受试者的皮肤的同时接触会形成电路,其包括受试者的皮肤作为导电通路的一部分。在这样的结构中,电化学电池 14 会产生电流,其通过由与皮肤接触的保持器 30 保持的导电流体输送。电流通过皮肤,这样在包含其中的导电流体中合适地移动带电离子或者分子,以通过皮肤。

[0090] 贴片 10 的一个目的在于经皮或者皮内输送药物物质、化妆品物质或者药妆品物质。如这里使用的,术语“经皮”和“皮内”以及其语法变化分别指输送成分通过/跨过皮

肤或者进入皮肤。如这里使用的,术语“药物”指治疗剂和麻醉剂。如这里使用的,治疗剂可以理解为包括任何用于医学治疗、治愈、处理或者保持健康的物质。如这里使用的,麻醉剂可以理解为包括用于引起失去触觉,尤其是疼痛的物质。为了电输送,这样的物质最好采用带电的分子,其会响应于电流。可以理解,任何药物物质、化妆品物质或者药妆品物质可以通过这里描述的发明来输送,只要该物质是带电的,或者可以被带电。

[0091] 在物质不是自然带电的情况下,其最好与充电剂组合,或者经历环境条件,诸如特殊的 pH 环境,其感应电荷形成。充电分子的方法在本领域中是熟知的,因而这里不进行进一步的描述。在任何情况下,需要理解,要被输送的物质可以在其输送前或者伴随着其输送被充电。

[0092] 因此,这里使用的术语“物质”指活性物质,其最好采用带电离子或者带电分子的形式,且其可以经皮或者皮内电输送。通常,这包括在所有主要治疗领域中的治疗物质,包括但不限于诸如抗生素和抗病毒剂之类的抗感染药物、包括芬太奴、舒芬太尼、丁丙诺啡和止痛组合物的止痛剂、麻醉剂、减食欲药、治关节药、诸如特布他林之类的抗咳喘剂、抗惊厥药、抗抑郁剂、抗糖尿病药剂、止泻药、抗组胺剂、抗炎药、抑制偏头痛制剂、抗晕动病药物、诸如东莨菪碱和恩丹西酮之类的制剂、止恶心药、抗肿瘤药、抗帕金森氏病药、诸如多巴酚丁胺之类的心脏兴奋药、止痒药、抗精神病药、解热药、包括胃肠的和泌尿的治痉挛药、抗胆碱能药、交感神经刺激剂、黄嘌呤衍生物、包括诸如硝苯吡啶之类的钙通道阻断剂的心血管制剂、 β 阻断剂、诸如舒喘灵和利托君之类的 β 激动剂、抗节律不齐药、诸如阿替洛尔之类的治高血压药、ACE 抑制剂、利尿剂、包括普通的、冠状的、外围的和大脑的血管扩张剂、中枢神经系统兴奋剂、咳嗽和感冒制剂、减充血剂、诊断药、诸如甲状旁腺激素、生长素和胰岛素之类的激素、安眠药、免疫抑制、肌肉松弛药、副交感神经阻滞药、拟副交感神经药、抗氧化剂、尼古丁、前列腺素、精神刺激剂、止痛药和镇静剂。本发明对于输送化妆品和药妆品物质也是有用的。例如,这样的物质包括诸如类胡萝卜素、抗坏血酸(维生素 C)和维生素 E 以及其它维生素制剂之类的皮肤作用抗氧化剂和其它抗氧化剂、诸如类维生素 A 之类的抗皱剂,包括维生素 A(维生素 A 醇)、 α 羟基酸、 β 羟基酸(熟知为水杨酸)、组合羟基酸和多羟基酸,以及水解的和可溶解的胶原质及其他、诸如透明质酸及其他之类的保湿液、诸如氨茶碱及其他之类的抗脂肪团剂、诸如视黄酸、对苯二酚和过氧化物及其他之类的皮肤漂白剂、诸如真芦荟、野生山药、北美金缕梅鞣质、人参、绿茶及其他的提取物之类的植物制剂。

[0093] 可以理解,本发明可以用于在要求的时间周期输送宽范围剂量的上述的和其它物质。

[0094] 物质的经皮和皮内输送最好通过离子电渗和/或电泳过程发生。离子电渗指通过应用电位引起的离子的运动。电泳指通过应用电场引起的带电胶质颗粒或者高分子的运动。由电极 22 和 24 之间的电位引起的电流用于从导电流体释放带电物质,从导电流体输送带电物质的分子/离子,以及将分子输送到邻近的皮肤组织。在沉积在一个或者两个电极 22 和 24 与受试者皮肤之间的导电流体中的带电物质将根据它们的电荷吸引到电极 22 和电极 24 或者被电极 22 和电极 24 排斥。例如,如果物质带正电,电极 22 排斥物质,这样将其移动进入或者通过皮肤。在这样的结构中,当电流从正电极 22 在朝着皮肤的方向上流动时,带电的物质被驱动通过导电流体/皮肤界面进入皮肤。

[0095] 必须注意,反向离子电渗也可以用于从身体经皮或者皮内回收物质的过程。这样

的技术使用反向应用的相同电原理。经皮或者皮内回收物质的技术在本领域中是熟知的。

[0096] 物质的经皮或者皮内运动也可以通过电穿孔过程来辅助。电穿孔通常通过应用到施加到组织表面的一对电极的高压脉冲来执行。电脉冲引起经过离子穿过组织层,为带电的和不带电的物质通过提供新的通道。必须注意,电穿孔不输送带电的物质,而是减小物质通过进入邻近组织的阻力。因为其不提供需要的驱动力,所以需要将电穿孔与诸如离子电渗或者电泳之类的输送技术组合,以便获得好的渗透。

[0097] 贴片 10 的另一个优选的目的在于通过直接通过皮肤应用电流来促进伤口愈合、减小疤痕、防止疤痕、组织修复和 / 或组织再生。电流早已知道,且治疗上用于通过以电脉冲形式外部提供的电刺激来促进人体的可兴奋的细胞(神经、肌肉和神经末梢的受体)产生电响应,所谓的动作电位。这些动作电位是对于相关细胞类型具有限定的幅度和持续时间的细胞内电脉冲。例如,对于神经,大约 1ms 的脉冲宽度和大约 80mV 到 100mV 的幅度是典型的。该细胞恢复到其细胞膜电压,其在静止时根据细胞类型具有 60mV 和 120mV 之间的值。该电压由通过细胞膜隔离的细胞外空间和细胞内空间中的不同的离子浓度产生。细胞外有更多的正离子。根据定义,细胞外部的电位设置为 0V,使得在细胞中给定负电位。

[0098] 在健康的人中,动作电位由身体本身产生,且用于信息传递和触发细胞过程。

[0099] 在电疗法中,治疗效果由动作电位的特定产生(限定的数量和在特定的场所)导致。

[0100] 用于电疗法的设备使用多种不同的电流或者脉冲形式。为了选择最适于特定征兆的电疗法,治疗学家应该能够恢复到最大清楚定义的标准。这些标准源自答复,以分析各种电流形式的效力和公差。

[0101] 效果的范围包括,例如,疼痛缓和的区域、横纹肌和非横纹肌、影响灌注的刺激、检查发炎过程的区域,以及促进再生的消肿机制(伤口、骨骼的加速愈合等)。该应用的目标总是应该为通过正确选择电流形式来获得在电极的远端或者近端,或者在身体的深处的影响区域中的所需的效果。

[0102] 基本上,电疗设备基于两种刺激电流方法,依赖于极性的“极刺激原理”和不依赖于极性的“无极刺激原理”。

[0103] 范围从 0 到 200Hz 的低频交流电(LF 电流)用于“极刺激原理”。超极化(在膜电压中上升)出现在正电极(阳极)下面,使得细胞中的电位于刺激域值之间的间距更大。相反地,在负极(阴极)下面的膜电压下降。当到达刺激域值时,细胞自动触发动作电位。

[0104] 刺激电流设备使用在大约 > 0 到 200Hz 的低频频谱(LF 电流)中的不同的脉冲形状。可应用的是例如所谓的三角形电流、矩形电流、间动电流、高压电流、过激刺激电流、法拉第电流等等。一些交流电具有直流分量,其额外地支持极化效应。

[0105] 有两种依赖于频率的治疗地使用动作电位的方法:

[0106] 功能模仿原理:

[0107] 确定由可兴奋细胞(例如,神经或者肌肉)产生的用于执行其任务的动作电位的数量。在治疗中,然后通过刺激在相应细胞中产生相同数量的脉冲,从而支持细胞执行其任务。

[0108] 例如,应用到达 6Hz 的刺激频率来产生达到每秒 6 次的收缩。

[0109] 疲劳原理:

[0110] 相反地,当通过以较高的频率且比细胞产生动作电位以便执行其任务所要求的频率略微快的频率刺激来促使细胞(神经或者肌肉)产生动作电位时,其在短时间以后疲劳。相反的效果产生。细胞疲劳可以通过在形成动作电位中的能量消耗过程来解释。

[0111] 例如,根据疲劳原理,通过以例如 100Hz 或者 200Hz 的“更高的”频率来刺激可以松弛硬化的肌肉。

[0112] 为了完全产生任何动作电位,当然强度必须选择为足够高,以超过刺激域值。要被设置的强度的级别依赖于下面的因素:要被刺激的细胞在组织中的位置(深度)(离开电极的距离),电极的尺寸和在由电位穿透的区域中的组织的阻力,其又受电流形式的参数影响。

[0113] 实际上,电流形式和电极尺寸是规定的。现在为了刺激距离电极一定距离处的一群细胞(例如,在组织的深处),电流和/或电压强度继续增加,直到动作电位产生。

[0114] 随着强度的增加,位于越来越深的细胞或者离开电极日益远的细胞被成功地刺激。通过无极刺激原理,只使用没有任何直流分量的所谓的中等频率的交流电(MF 电流)。MF 电流的意义在于具有 $> 5\text{Hz}$ 到 100000Hz 的频率的正弦交流电。具有足够强度的单周期(交流脉冲)具有极化效应,其可以触发在神经或者肌肉细胞中的动作电位。

[0115] 通常,出现“积和效应”。在增加的频率下,也需要日益更高的强度,以便能够触发在细胞中的动作电位。Wyss 毫无疑问地已经证明,以 MF 脉冲产生的动作电位完全与极化效应无关地进行。这意味着,无论哪里强度和振荡数量足够大,动作电位都会产生,而与 MF 电流的瞬间极性无关(Wyss, Oscar A.M.;Prinzipien der elektrischen Reizung, [Principle of Electrical Stimulation], Neujahrs-Blatt, 由 Natural Research Society in Zurich 在 1976 年出版, Kommissionsverlag Leeman AG, Zurich, 1976, 28-34)。

[0116] MF 脉冲在 > 0 到大约 200Hz 的低频重复率和 $> 5\text{Hz}$ 到 100000Hz 的载波频率下应用。实际上,这大多数是正弦的、调幅 MF 电流(AM-MF 电流)。下面的原理与结合“极刺激原理”描述的相符合。

[0117] 功能模仿原理:

[0118] 与 MF 脉冲(调幅)同步,在可兴奋的细胞中出现动作电位。从而导致该细胞实行其自然功能,其从该频率发出。

[0119] 疲劳原理:

[0120] 为了使可兴奋的细胞疲劳,使用具有较高幅度的 MF 脉冲。

[0121] 当电流强度上升时,位于越来越深(距离电极更远)的细胞被成功地刺激。

[0122] 伴随增加的频率,需要更大的强度来产生动作电位。

[0123] 基于中等频率的交流电,给出治疗的下面的额外选择:

[0124] 当以足够强度的 MF 电流(恒定幅度)刺激时,首先产生动作电位。随着 MF 电流流动较长的时间,动作电位的衰减侧保持在去极化的水平(永久去极化),其等于平衡电位的大约一半。当关闭 MF 电流时,膜电压下降,然后衰减到平衡电位的水平。

[0125] 下面的分项描述了永久去极化的治疗利用。

[0126] 疼痛缓和和影响灌注:

[0127] 由于永久去极化,依赖于被治疗的区域的性质而在容忍限度范围内的高强度引起神经传送通道的阻断。该真正的神经阻断(由 E.K. University of Ljublijana, Rancho

Los Amigos Hospital, Downey, Calif, U. S. A. 的 BOWMAN, Burce R. 1981 年的论文建立的证据) 用于例如在幻肢疼痛中的疼痛阻断, 或者用于在血流失调中的 Stellatum 阻断。

[0128] 肌肉收缩:

[0129] 在自发神经支配不足中的肌肉训练和肌肉伸展。

[0130] 由于神经肌肉器官的完整无缺, 横纹肌(骨骼肌)由永久去极化直接刺激。这导致肌肉收缩, 其用于例如肌肉的自发神经支配不足中, 或者用于伸展痉挛肌肉的拮抗肌。在治疗期间, 强度应该由短间隔的暂停中断。该强度也可以在调整值的 100% 和大约 50% 之间增加和减少。

[0131] 产生强肌肉收缩力:

[0132] 很强的肌肉收缩可以在没有疲劳现象的情况下引起。在可以由大约 50Hz 和更高的刺激电流引起的强直性收缩中, 由于肌运动单元的疲劳, 相反地出现肌肉收缩力的快速下降。

[0133] 细胞分裂

[0134] 伤口愈合和加速的骨骼愈合:

[0135] 永久去极化引起健康细胞的细胞分裂。从而可以促进伤口愈合, 加速了骨折中的骨骼愈合。此外, 在电交流场作用下, MF 电流引起电流穿透的组织中的带电分子的往复运动(振荡作用), 伴随着带电分子部分的旋转运动。从而, 获得的是酶与酶作用物的更大可能的“正确”会合位置, 其在新陈代谢过程中化学反应(新陈代谢助长)。该振荡作用易于在浓度中产生水平差, 这样, 由于现有浓度梯度在某个方向上进行的扩散过程由于额外给予的动能而被加速(MF 离子电渗、抑制发炎、缓和疼痛)。

[0136] 振荡作用在高强度下尤其有效。

[0137] 发炎和疼痛介体的分布:

[0138] 抑制发炎和缓和疼痛:

[0139] 在疼痛、发炎过程中, 在患病的组织中经常发现高浓度的发炎和疼痛介体。该高浓度通过振荡作用而减小(分散)。由高电流强度引起的、与频率相同的该“振荡强度”对治疗效果有较大意义(Hans-Jurgens, May, Elektrische Differential-Therapie[Electrical Differential Therapy], Karlsruhe 1990)。

[0140] 新陈代谢的影响(扩散、线粒体、循环 AMP):

[0141] 新陈代谢过程的助长和促进:

[0142] 如上所述, 促进了生物化学新陈代谢过程。

[0143] 还是在用 MF 电流穿透细胞培养物, 已经发现线粒体(细胞的“能量工厂”)的数量和它们的尺寸极大地增加。

[0144] 根据 MF 电流和/或电压, 细胞的重要的信使物质、循环 AMP 的浓度也可以受交流电影响(Dertinger, 1989, Kemforschungszentrum Karlsruhe, Nagy Nemectron GmbH Karlsruhe)。

[0145] 此外, 由 MF 电流可以引起无痛且强的肌肉收缩。

[0146] 所谓的“域值分裂”从 8kHz 出现, 也就是, 肌肉收缩的域值安培数低于感觉域值的安培数(Edel, H.: Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie[Primer of Electrodiagnostics and Electrotherapy, Muller & Steinicke Munchen 1983, p. 193])。强

肌肉收缩可以没有疼痛的引起。治疗的观点,域值分裂在使用由 MF 电流的永久去极化引起的肌肉收缩的可逆过程中是特别感兴趣的。

[0147] 由于 MF 电流的高强度,在电流穿透的组织中产生热量。但是先决条件在于超过域值病人不会不舒服(感觉、肌肉、容忍、疼痛)。

[0148] 类似于新陈代谢过程的改进,离子电渗也可以伴随有 MF 电流,即,在电流的帮助下将药物给予通过皮肤进入身体。由于具体情况,与动电流相比,用 MF 电流的离子电渗要求较长的治疗时间和更高的强度。

[0149] 如上所述,且在附属贸易文献(参考书“Elektrische Differential-Therapie”[Electrical Differential Therapy] by A. Hangsjuorgens and H. U. May, 1990; Nemectron GmbH, Karlsruhe) 的范围内也发现,根据诊断,现有的电疗设备使用在频率 > 0 到 200Hz 的低频电流或者调幅中等频率电流,或者频率在 $> 5\text{Hz}$ 到 100000Hz 的中等频率电流,每个具有恒定的幅度(强度)。

[0150] 因为上述用途中的任何一个和多个期望本发明的皮肤贴片,所以贴片 10 最好包括用于控制有电化学电池 14 产生的电流电平或者持续时间的电路。这样的电路可以采用用于“根据要求”的药物输送的接通-断开开关(例如,病人控制止痛剂的输送来用于缓和疼痛)、定时器、固定的或者可变的电阻、以要求的周期自动打开和关闭装置来匹配身体的自然的或者生理节奏的模式的控制装置,或者在本领域中已知的其它更加成熟的电子控制装置的形式。例如,由于恒定的电流电平确保物质输送的恒定速率,所以输送电流的预定的恒定电平是期望的。电流的电平可以由多种已知的装置控制,例如,电阻或者使用电阻和场效应晶体管的简单的电路。电路也可以包括集成电路,其可以设计为控制输送的活性剂的剂量,或者甚至是响应传感器信号,以便调整剂量来维持预定剂量的摄生法。相对简单的电路可以控制电流作为时间的函数,且如果期望,产生复杂的电流波形,诸如脉冲或者正弦波,如上进一步描述的。此外,电路可以使用生物反馈系统,其监测生物信号,提供治疗的评估,和调节活性剂输送。典型的例子为血糖水平的监测,用于控制的给予胰岛素到糖尿病病人。控制电路的简单但是重要的使用是避免热量积累和最终的组织损坏。可以理解,离子输送由于离子运动而产生热量,且输送越多,在输送的位置处的热量积累越多。同样的,用于治疗的电流可以是病人可控的,以便在最大输送物质和最小温度增加的不适之间找到平衡。

[0151] 因此,根据本发明的套件包括用于经皮和/或皮内输送至少一种物质的皮肤贴片,以及用于在使用前保持物质离开贴片的至少一个保持器。该结构允许通过单个皮肤贴片进行多用途使用物质/剂量。

[0152] 因此,根据本发明的一种经皮或者皮内输送至少一种物质的方法这样实现,即,(a) 局部地将包含该物质的导电流体应用到受试者的皮肤部分上,和/或将包含物质的导电流体沉积在皮肤贴片的至少一个电极上,该皮肤贴片包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上的电化学电池;(b) 定位皮肤贴片,使得电极与受试者的皮肤部分电接触;以及(c) 通过导电流体和皮肤部分输送电流,以便经皮或者皮内输送物质。

[0153] 因此,根据本发明的一种将电流和/或电压引入到受试者的皮肤部分的方法这样实现,即,(a) 局部地将导电流体应用到受试者的皮肤部分上,和/或将导电流体沉积在皮肤贴片的至少一个电极上,该皮肤贴片包括具有至少两个电极定位在皮肤贴片的一侧上的电化学电池;(b) 定位皮肤贴片,使得电极与受试者的皮肤部分电接触;以及(c) 通过导电

流体输送电流,以便将电流和 / 或电压引入到受试者的皮肤部分。

[0154] 可以理解,导电流体可以沉积在被保持在保持器中或者通过从所述的其它保持器中的任何一个分配的一个或者两个电极上。还可以理解,本发明的上述应用还可以通过在放置电极的位置处局部应用导电流体到皮肤来实现。

[0155] 与固有地包括要经皮或者皮内输送的物质的现有贴片相比,本发明提供了许多优点,因为单个皮肤贴片可以用于输送任何数量的不同物质 / 剂量,只要其被供电,其不需要被丢弃,因为其永远不会耗尽。

[0156] 本领域中的普通技术人员在检验下面的例子时,会明白本发明的另外的目的、优点和新颖特征,这些例子不是意在限制性。此外,如在上文中描述,以及在下面的权利要求书中要求保护的本发明的每个不同的实施例和方面在下面的例子中找到实验支持。

[0157] 例子

[0158] 现在参考下面的例子,其与上面的说明书一起以非限制性方式说明了本发明。

[0159] 轻度酒齄鼻的治疗

[0160] 特征在于脸的部分充血和毛细管扩张的轻度酒齄鼻是普遍的病症,其折磨很多人,主要来自老年人口。不幸的是,轻度酒齄鼻的治疗是有限的。

[0161] 具有轻度酒齄鼻的三个病人参加试点研究,满足下面的入选标准:

[0162] 病人具有轻度酒齄鼻,要缓和脸的两侧的充血;以及

[0163] 病人在 20 到 65 岁之间。

[0164] 研究目的是在治疗期间和治疗后检测充血现象的治疗效果,以及检测副作用。

[0165] 每个研究受试者接受脸的两侧的治疗。

[0166] 在脸的一侧上,“有源贴片”由细线连接到电源,以便贴片的大的一部分(主贴片)连接到电源的正极,贴片的小的一部分(相对贴片)连接到电源的负极。

[0167] 不连接到电源的具有相同形状的“无源贴片”用在每个测试的受试者的脸的另一侧上。

[0168] 每个贴片涂覆有测试制剂(含水凝胶,包含金缕梅提取物)。使用调药刀将 0.4ml 的测试制剂均匀地应用在主贴片上,0.1ml 的测试制剂均匀地应用在相对贴片上。然后,将贴片应用到研究受试者的皮肤上,持续 5 个 7 到 20 分钟的时期(治疗时期)。

[0169] 在去除贴片后立即,以及在此后 10、25 和 40 分钟进行观察,包括由病人主观评价和由受过训练的观察员无偏评价。在治疗前和在所有的观察点进行照相。

[0170] 在所有三个病人中,在有源贴片区域处的充血程度和毛细管扩张范围有显著的减小。该改进首先在贴片去除以后立即观察到,且在剩余的观察时期进一步证明。无源贴片区域呈现很微小的改进,其没有被病人和观察员认为是有意义的。

[0171] 可以理解,为了清楚而在分开的实施例的内容中描述的本发明的某些特征也可以组合设置在单个实施例中。相反地,为了清楚而在单个实施例的内容中描述的本发明的各种特征也可以分开地或者以任何合适的再组合来设置。

[0172] 本领域中的普通技术人员可以理解,本发明不限于在上文中具体显示和描述的。相反,本发明的范围有后附的权利要求书限定,且包括在上文中描述的各种特征的组合和再组合,以及本领域中的普通技术人员阅读了前面的说明书会想到的其变体和改进。因此,其意在包括位于后附的权利要求书的精神和宽范围中的所有这样的替代物、改进和变体。

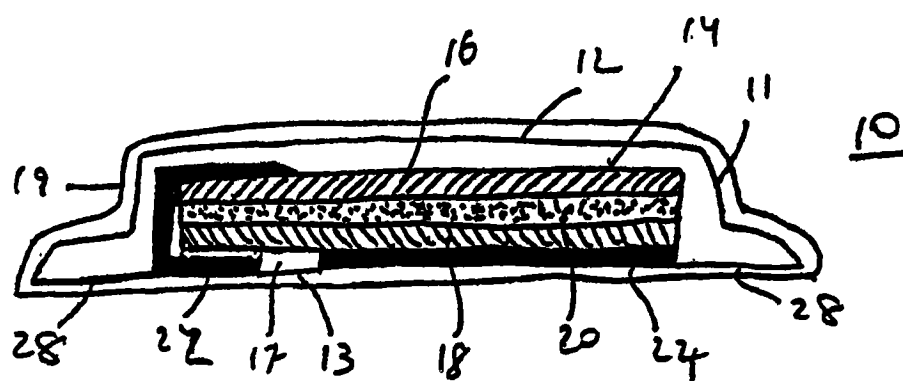


图 1

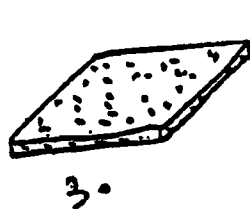


图 2a



图 2b

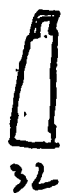


图 2c



图 2d



图 2e

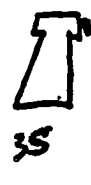


图 2f



图 2g

3

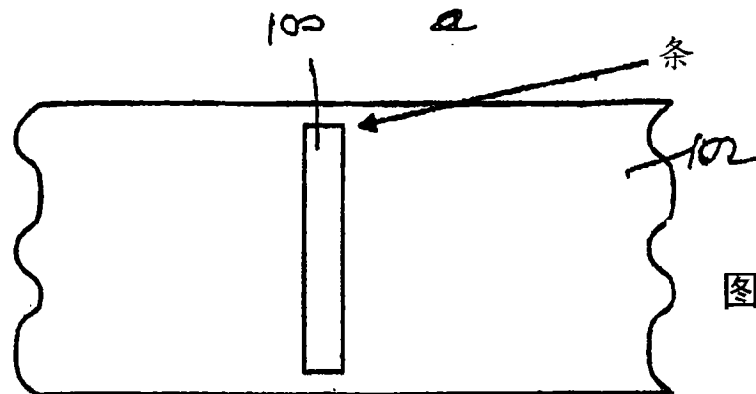


图 3A

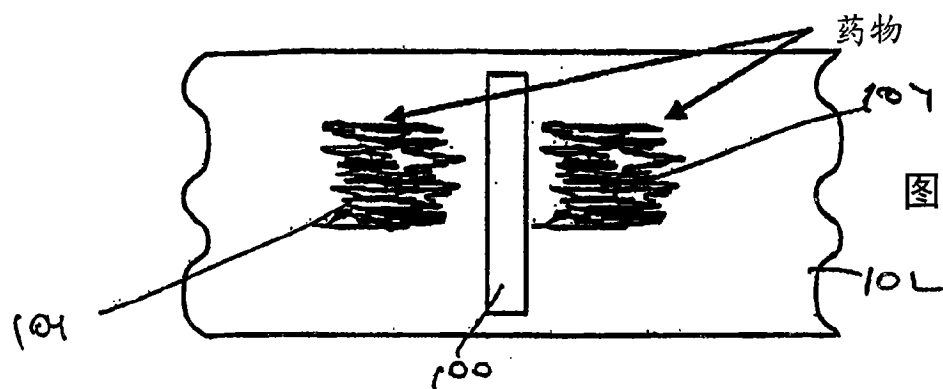


图 3B

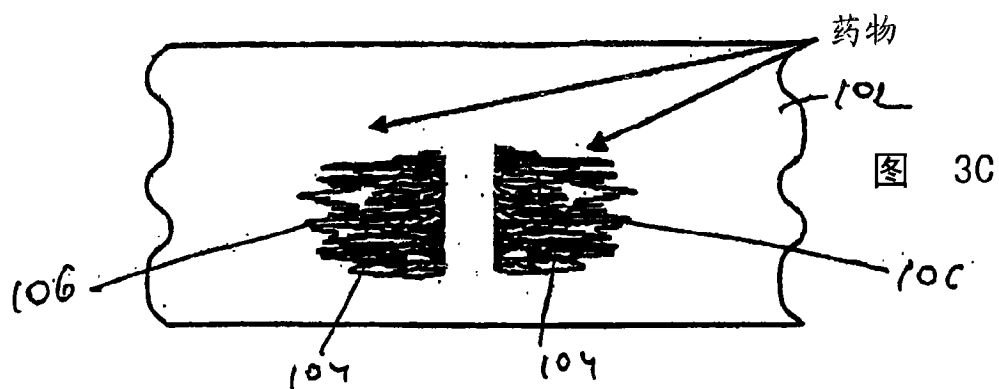


图 3C

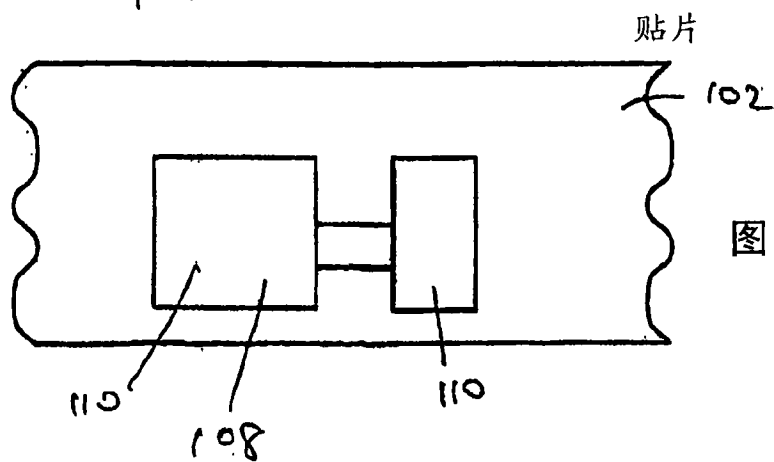
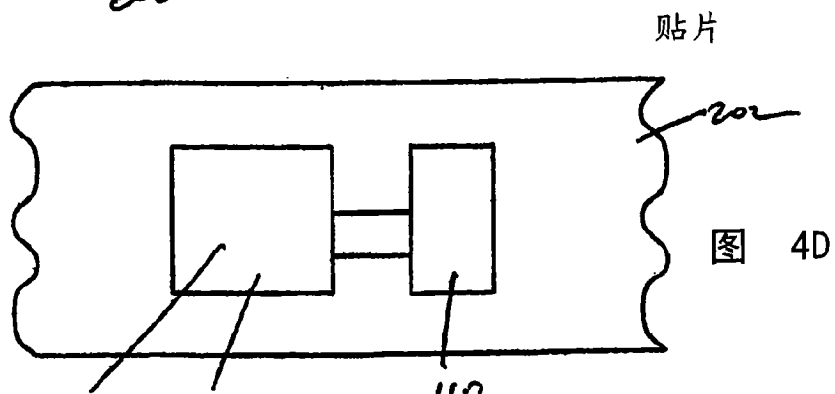
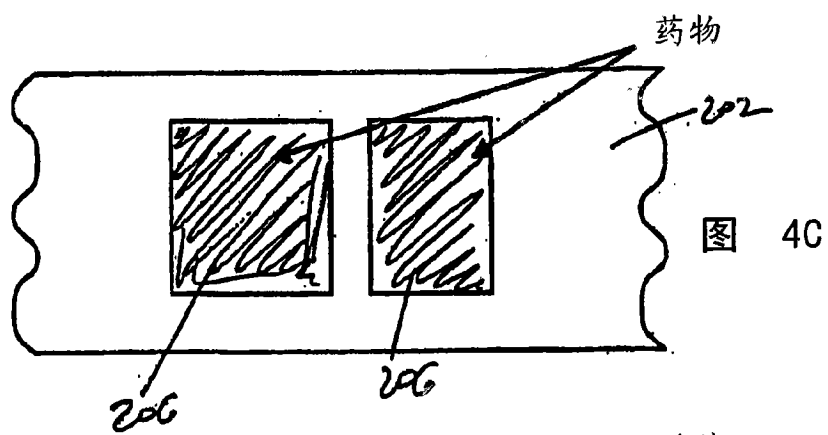
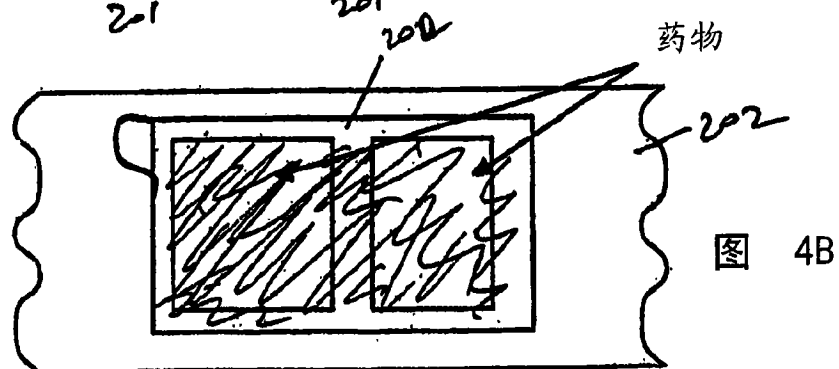
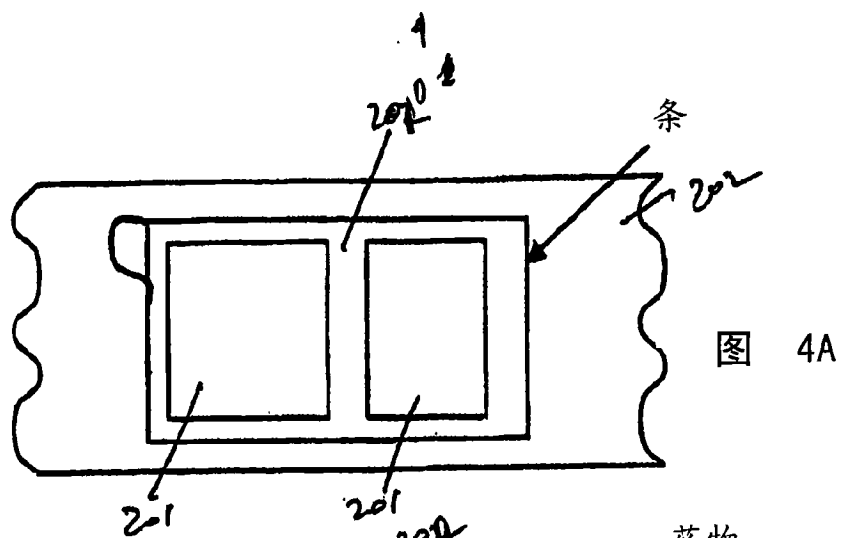
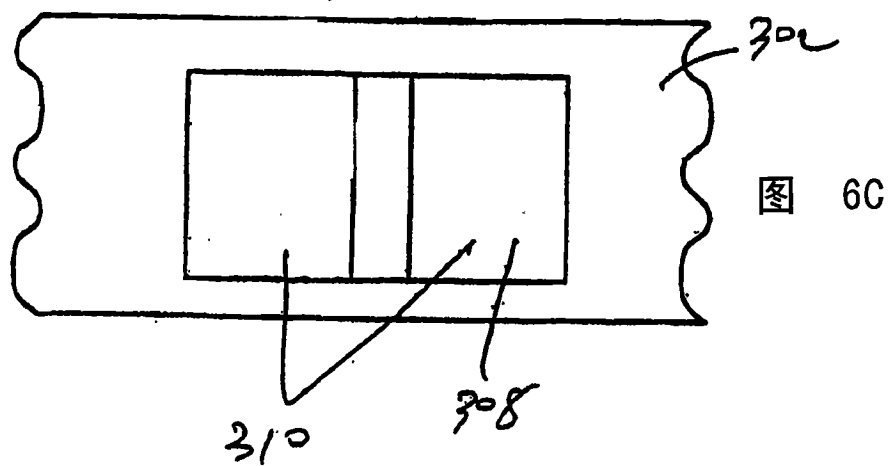
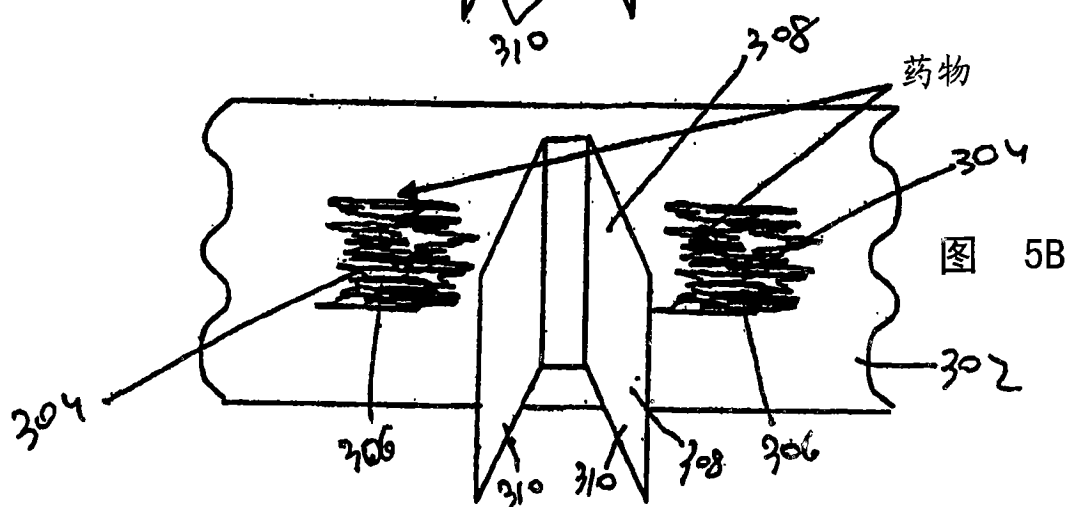
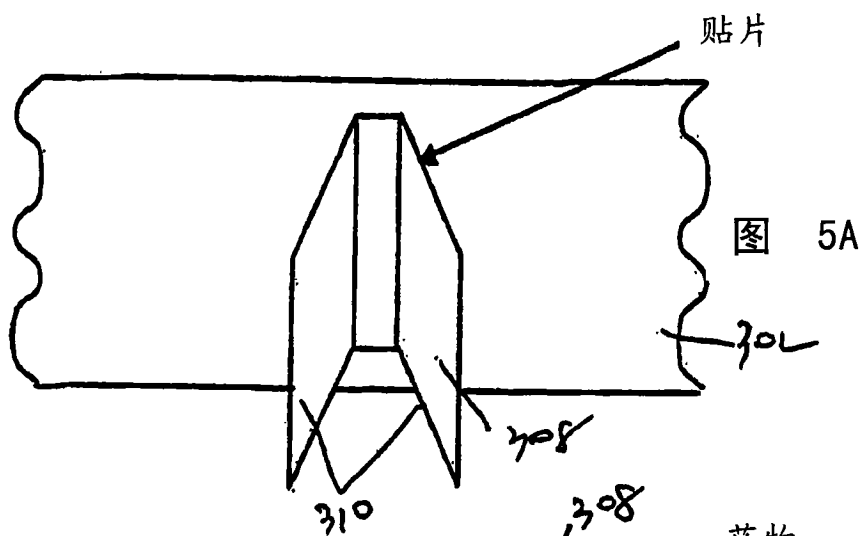


图 3D





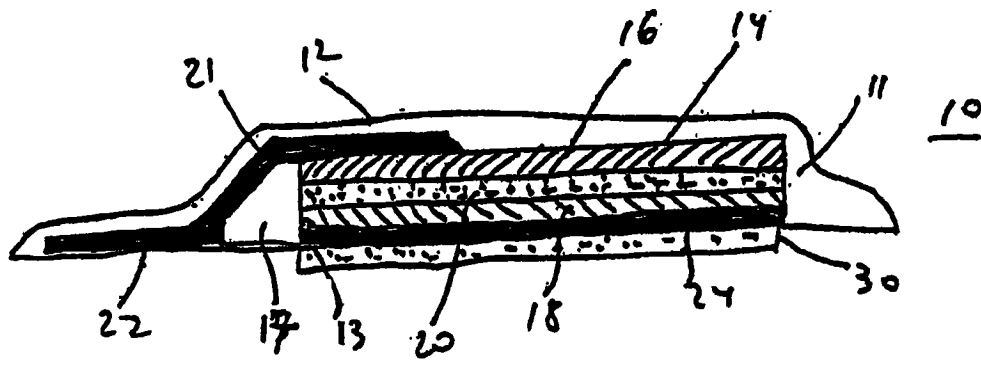


图 6