

(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2006-508763**(P2006-508763A)**

(43) 公表日 平成18年3月16日(2006.3.16)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 H 23/02 (2006.01) A 6 1 H 23/02 3 4 1 4 C O 7 4

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2004-558996 (P2004-558996)	(71) 出願人	504268984
(86) (22) 出願日	平成14年12月9日 (2002. 12. 9)		レディング, ブルース, ケー. ジュニア
(85) 翻訳文提出日	平成16年9月3日 (2004. 9. 3)		アメリカ合衆国 19008 ペンシルヴ
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/039179		ァニア州, ブルームオール, ピー. オー.
(87) 国際公開番号	W02004/052208		ボックス 759
(87) 国際公開日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)	(74) 代理人	100091096
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), AU, B R, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, PH, RU, US		弁理士 平木 祐輔
		(74) 代理人	100096183
			弁理士 石井 貞次
		(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節
		(72) 発明者	レディング, ブルース, ケー. ジュニア
			アメリカ合衆国 19008 ペンシルヴ
			ァニア州, ブルームオール, ピー. オー.
			ボックス 759

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内臓からの生体活性化合物の放出を誘導するための着用式可搬音波付与装置

(57) 【要約】

本発明は、疾病または外傷の治療のための対象器官からの生体機能的化合物の放出を増強する目的で、患者の皮膚の外面を通じて、超音波発生器から音波エネルギーを伝達するための可搬デバイスである。特に、本発明は、患者の膵臓からインシュリンを放出させて、糖尿病の治療を強化する手段である。可搬デバイスを音周波数、強度および時間に関してプログラム可能とすることによって、患者の膵臓から音波伝達に応答して放出されるように誘導することができるインシュリンの量を調整する。該デバイスは、必要に応じて継続的音波伝達または断続的伝達に向けてプログラム化されうる。該デバイスは、主に、内的にインシュリンを生成するが、必ずしも効果的な生体機能に必要な量または時間に生成しない2型糖尿病患者を対象としている。そのような場合は、音波伝達の利用による本発明を用いて、附随の薬剤を使用し、または使用せずに、糖尿病患者の膵臓からのインシュリンの適切な放出を人工的に誘導することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

様々な器官、腺、または個体の身体内の他の生体構造からの活性生物薬剤組成物の放出を誘導するための方法であって、患者の身体に装着され、一日中患者が着用するトランスデューサデバイスを通じて超音波を付与することを含み、前記トランスデューサデバイスは、それ自体が個体によって着用される可搬式プログラム可能超音波レギュレータデバイスによって制御され、前記超音波を、前記活性生物薬剤組成物の個体に対する調整的かつ時限的薬物送達を行う目的で、対象器官、腺または他の生体構造からの治療的な量の前記活性生物薬剤組成物の移動を可能にするのに有効な強度および時間にわたって付与する方法。

10

【請求項 2】

前記超音波は、約20kHzから10MHzの範囲の周波数を有する請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記超音波の前記強度は、約0.01W/cm.sup.2から5.0W/cm.sup.2の範囲である請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

着用式可搬式音波デバイスは、特定の器官、腺または個体の他の生体構造を対象に、超音波の送達を提供するトランスデューサデバイスに装着または接続される請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

音波キャビテーションの皮膚、または内部身体構造もしくはは器官に対する影響を最小にしながら同時に音波エネルギーを注入する手段として、超音波信号は、例えば正弦波から方形波、または鋸波形から方形波に交互する波形パターンで構成される請求項1に記載の方法。

20

【請求項 6】

超音波が連続的に付与される請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

超音波がパルス化される請求項1に記載の方法。

【請求項 8】

トランスデューサ組立品は、単一のシンバル型超音波トランスデューサから構成される請求項1に記載されている装置。

30

【請求項 9】

トランスデューサ組立品配列にシンバル型超音波トランスデューサが採用される請求項1に記載されている装置。

【請求項 10】

複数のトランスデューサ要素が、互いに同じ周波数および強度の超音波を伝達する、請求項1に記載されている患者の身体内の対象器官に超音波を伝達する手段。

【請求項 11】

複数のトランスデューサ要素が、互いに異なる周波数および強度の超音波を伝達する、請求項1に記載されている患者の身体内の対象器官に超音波を伝達する手段。

40

【請求項 12】

前記トランスデューサは、前記超音波波形発生器に電気接続された第五種フレックステンシヨナルトランスデューサ「シンバル」型である請求項1に記載されている組立品。

【請求項 13】

前記トランスデューサは、前記超音波波形発生器に電気接続された、いくつかの第五種フレックステンシヨナルトランスデューサシンバル型要素よりなる配列である請求項1に記載されている組立品。

【請求項 14】

前記生物薬剤組成物を放出するように器官を誘導するための少なくとも1つの基本時系列および少なくとも1つの大量瞬時時系列のマイクロプロセッサ手段を含む請求項1に記載

50

されている組立品。

【請求項 15】

個体の膵臓内からのインシュリンの放出を誘導するための方法であって、患者の身体に装着され、一日中患者が着用するトランスデューサデバイスを通じて超音波を付与することを含み、前記トランスデューサデバイスは、それ自体が個体によって着用される可搬プログラム可能超音波レギュレータデバイスによって制御され、前記超音波は、前記インシュリンの個体に対する調整的かつ時限的薬物送達を行う目的で、膵臓からの治療的な量のインシュリンの移動を可能にするのに有効な強度および時間にわたって付与される方法。

【請求項 16】

超音波伝達を利用して、1型および2型糖尿病を治療するための膵臓からのインシュリンの放出に影響を与える請求項15に記載の方法。 10

【請求項 17】

個体の身体内の様々な構造からの活性生物薬剤組成物の放出を誘導するための方法であって、患者の身体内に埋め込まれ、一日中患者が着用するトランスデューサデバイスを通じて超音波を付与することを含み、前記トランスデューサデバイスは、それ自体が個体によって埋め込まれるか、または個体の身体の外部に着用される可搬プログラム可能超音波レギュレータデバイスによって制御され、前記超音波は、前記活性生物薬剤組成物の個体に対する調整的かつ時限的薬物送達を行う目的で、対象器官からの治療的な量の前記活性生物薬剤組成物の移動を可能にするのに有効な強度および時間にわたって付与される方法。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、身体の外部に貼付されるデバイスを介して皮膚から投与される音波伝達に反応するとより大量のインシュリンを放出するように膵臓を誘導することによって、糖尿病患者の膵臓からのインシュリンを増大させるための可搬誘導システムに関する。特に、患者の膵臓の領域に配置された可搬式電源内蔵式プログラム可能超音波トランスデューサによって送達される音波エネルギーは、糖尿病患者の脾臓に、超音波伝達の活性化に応答してインシュリンを放出させる。

【背景技術】

30

【0002】

本発明は、音波伝達に反応してオンデマンドでインシュリンを放出するように膵臓を誘導する目的で、膵臓領域を覆うように患者が着用する可搬式プログラム可能超音波デバイスに関する。さらに、他の薬用化合物の付随の処理を利用し、または利用せずに、異なる時間に音波エネルギーを加えることにより、ある時間にわたって可変量のインシュリンを放出させるように、可搬式音波付与装置をプログラム化することができる。連続的にインシュリンを放出する方法(継続的放出)と断続的にインシュリンを放出する方法(断続的放出)のうち、特定の糖尿病患者に対するインシュリン管理計画および治療法により適していると考えられる方法でインシュリンを放出するように、糖尿病患者の膵臓を誘導する超音波伝達を送達するようにプログラム化することができる。 40

【0003】

従来技術において、いくつかの薬用化合物は、インシュリン促進剤として2型糖尿病治療に適していることが確認された。基本的に、これらの薬物は、それ自身の身体が生産するインシュリンをより十分に利用する2型糖尿病患者の能力を強化するのに使用される。最も必要とされる薬剤のいくつかは、現在のところ、注射または経口投薬形態で投与されている。

【0004】

超音波を利用した屍体に対して実施された最近の研究(Langer、Edwards、Kost-MIT-1995)は、経皮送達デバイスおよびパッチに超音波を適用することによって、超音波デバイスを使用しなければ通常は皮膚浸透が低いと予想される皮層を通じての特定の低分子量薬剤 50

の浸透および/または吸収を強化できることを示唆している。特定の薬剤に対する経皮パッチに低周波数が適用されるときは、ソノフォレシス、すなわち皮膚の外層を通じての大タンパク質分子または大分子薬剤の生体吸収を強化する超音波エネルギーの利用が可能である。特許文献1には、超音波処理を介して強化薬物送達を誘導するための臨床装置が記載されている。

【0005】

この特許には、特定の薬物送達に対して低周波超音波を利用して、経皮薬物送達を強化するための方法が記載されているが、該方法は、臨床的な超音波送達環境での使用を必要とする。さらに、これらの方法を用いた測定可能量の送達時間は、10分間から24時間の範囲である。この方法において、超音波経皮薬物送達処理の使用は、患者への投与の観点から単純な注射より好ましくない。この方法は、患者が臨床環境を訪れ、超音波処理を利用して薬物を送達する間、治療台に留まっている必要があるため望ましくない。この方法は、皮膚の同じ領域を連続的に処理するため、皮膚に損傷を与える。

10

【0006】

超音波は、薬物および他の分子に対する皮膚および合成膜の透過性を向上させるためにも使用されてきた。超音波は、周波数が20kHzを超える機械的圧力波と定義づけられた(非特許文献1)。超音波は、物質に交流電流を流すことにより圧電結晶または他の電気機械的要素を振動させることによって生成される(非特許文献2)。薬物分子に対する皮膚の透過性を高めるために超音波を利用することは、ソノフォレシス、またはフォノフォレシスと名付けられた。

20

【0007】

特許文献2には、ヘルペスウィルス感染およびデミドクスダニ感染症の治療のためのカップリング剤における薬剤の局所的適用が記載されている。超音波によって薬剤を患部に擦り込んで、薬剤を皮膚に浸透させる。特許文献3には、同様に、座瘡の治療のためのカップリング剤における硫酸亜鉛およびアスコルビン酸の局所的適用が記載されている。

【0008】

特許文献4には、周波数範囲が20kHzから10MHzで、強度範囲が0から3W/cm.sub.2の超音波を利用して、皮膚の浸透率が低い分子の注入を強化、制御するための方法が開示されている。分子はカップリング剤に導入されるか、あるいは経皮パッチを通じて加えられる。Kostらは、時間、周波数および出力のパラメータを最適化して、個別的な状況、および様々な分子および様々な皮膚の透過性の差に適応できることをさらに教示している。超音波による経皮薬物投与についても特許文献5に開示されている。

30

【0009】

特許文献6には、特定周波数(すなわち10MHzを超える周波数)を利用して、ヒトの皮膚を通じた薬物の身体への浸透率を高めることが開示されている。周波数が10MHzを超えると、皮膚の透過性が既に述べたレベルを超えて向上する。化学的浸透エンハンサおよび/またはイオン泳動を超音波処理と併用しても、皮膚を通じた薬物の身体への送達を強化できることが主張されている。

【0010】

特許文献7には、治療対象の身体組織の近隣に薬物含有容器を移植し、次いで超音波を加えて薬物を容器から身体組織に誘導することによる薬物の局所的塗布が示されている。この方法には、薬物容器の外科移植を要するという欠点があり、非侵襲的技術が好ましい。特許文献8には、薬物含有層を含む外的薬剤を送達するためのキット、および皮膚の表面を通じて取り込まれるように薬物を放出するための超音波発振器が開示されている。特許文献9には、薬物の層および超音波トランスデューサが筐体の中に配置された塗布キットが記載されている。トランスデューサは電池式であってもよい。超音波は、薬剤をデバイスから皮膚に移動させ、次いで超音波エネルギーを変化させて、皮膚を通じた投与率を制御することができる。

40

【0011】

皮膚を経る薬物の送達のための超音波の利用を教示している他の参考文献としては、非

50

特許文献3、非特許文献4、非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7および非特許文献8が挙げられる。

【0012】

超音波またはイオン泳動の如き、薬物に対する皮膚の透過性を高める他の方法が記載されている。イオン泳動は、外部電場の印加、およびイオン輸送(電気浸透)に伴う水分流動によって運搬されるイオン化形式の薬物または非イオン化薬物の局所的送達を含む。イオン泳動による浸透性の向上が達成されたが、薬物送達の制御および回復不能な皮膚損傷が、この技術に伴う課題である。

【0013】

したがって、薬物送達のための超音波の利用が知られているが、浸透性の向上が比較的小さいという点において、結果は著しく期待はずれである。皮膚への薬物流動を増強するための超音波の効果についてのコンセンサスが存在しない。いくつかの研究ではイオン泳動の成功が報告されているが(非特許文献9、非特許文献10、非特許文献11、非特許文献12、非特許文献13および非特許文献3)、他の研究では否定的な結果が得られている(非特許文献14、非特許文献15および非特許文献16)。齧歯類の皮膚を採用したシステムは最も有望な結果を示し、ヒトの皮膚を採用したシステムは全体的に期待はずれの結果を示した。齧歯類の皮膚はヒトの皮膚よりはるかに透過性が高いことが当業者によく知られているため、上記の結果は、ヒトの皮膚を通じた経皮送達および/または監視に適用されるイオン泳動を効果的に利用する方法を当業者に教示するものではない。

【0014】

本出願人は、医学的目的に向けられる超音波に対する他の使用法は、薬剤を添加しても添加しなくても、超音波信号に応答してインシュリンを放出するように膵臓を誘導することであると示唆する。超音波のパラメータを変化させて、患者の身体内に共鳴効果を生じさせ、基本的にはある時間にわたって膵臓を静かにマッサージすることにより、オンデマンドでインシュリンを放出するように膵臓を誘導することができる。本出願人は、オンデマンドのインシュリンの放出に影響を与える非侵襲的な膵臓の誘導に対する効果を生じるための音波周波数、強度、および暴露時間の制御を理論化する。これら3つのすべてのパラメータを同時に複合的に変調して、患者の膵臓からのインシュリンの生体分子流動率の向上に関係する超音波の効果または効率を高めることができる。

【0015】

本出願人は、軽度の調和効果を患者の身体内に内的に生じる目的で、身体内の特定の器官を対象に、集束超音波伝達を身体に導くために、特許文献10、特許文献11および特許文献12に提唱されているのと類似した設計の小形トランスデューサを採用できることを見いだした。本出願人は、さらに、集束超音波伝達を用いて、疾病との闘いを支援する生体活性化化合物を放出するように器官を誘導することができることを理論的に裏づける。当該用途の1つは、超音波伝達に反応して、オンデマンドでインシュリンを放出するように膵臓を誘導することである。本発明の他の用途としては、他の病気または疾病と闘う他の器官、組織、またはさらに骨格構造からの抗体、エンドルフィンまたは酵素の放出を挙げることが可能である。

【特許文献1】米国特許第5,947,921号(Kost et al)

【非特許文献1】H. Lutz et al., Manual of Ultrasound 3-12 (1984)

【非特許文献2】R. Brucks et al., 6 Pharm. Res. 697 (1989)

【特許文献2】米国特許第4,309,989号(Fahim)

【特許文献3】米国特許第4,372,296号(Fahim)

【特許文献4】米国特許第4,767,402号(Kost et al)

【特許文献5】米国特許第4,948,587号(Kost et al)

【特許文献6】米国特許第5,115,805号(Bommanner et al.)

【特許文献7】米国特許第5,016,615号(Driller et al.)

【特許文献8】米国特許第4,821,740号(Tachibana et al.)

【特許文献9】米国特許第5,007,438号(Tachibana et al.)

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 3】 D. Bommannan et al., 9 Pharmaceutical Res. 559 (1992)
- 【非特許文献 4】 D. Bommannan et al., 9 Pharmaceutical Res. 1043 (1992)
- 【非特許文献 5】 K. Tachibana, 9 Pharmaceutical Res. 952 (1992)
- 【非特許文献 6】 P. Tyle&P. Agrawala, 6 Pharmaceutical Res. 335 (1989)
- 【非特許文献 7】 H. Benson et al., 8 Pharmaceutical Res. 1991
- 【非特許文献 8】 D. Levy et al., 83 J. Clin. Invest. 2074 (1989)
- 【非特許文献 9】 J. Davick et al., 68 Phys. Ther. 1672 (1988)
- 【非特許文献 10】 J. Griffin et al., 47 Phys. Ther. 594 (1967)
- 【非特許文献 11】 J. Griffin & J. Touchstone, 42 Am. J. Phys. Med. 77 (1963)
- 【非特許文献 12】 J. Griffin et al., 44 Am. J. Phys. Med. 20 (1965)
- 【非特許文献 13】 D. Levy et al., 83J. Clin. Invest. 2074)
- 【非特許文献 14】 H. Benson et al., 69 Phys. Ther. 113 (1988)
- 【非特許文献 15】 J. McElnay et al., 20 Br.J, Clin. Pharmacol. 4221 (1985)
- 【非特許文献 16】 H. Pratzel et al., 13 J. Rheumatol. 1122 (1986)
- 【特許文献 10】 米国特許第5,729,077号(Newnham)
- 【特許文献 11】 米国特許第5,276,657号(Newnham)
- 【特許文献 12】 米国特許第4,999,819号(Newnham)

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

20

よって、本発明の目的は、超音波の利用によって糖尿病患者におけるインシュリンの放出を増強または増加させるためのデバイスであって、電源内蔵式で、可搬式または患者に着用され、かつプログラム可能であるデバイスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0017】

本発明は、付随の薬剤を使用し、または使用せずに、2型糖尿病患者におけるインシュリンの放出を増強および制御するために、皮膚に直に接触して配置され、理想的には糖尿病患者の膵臓の真上に配置される着用式または可搬式のプログラム可能な音波付与装置である。デバイスを患者の皮膚に直に配置し、粘着帯または身体装着用ストラップで所定の位置に保持する。音波付与装置は、その内部のタイミング回路によって活性化されると、患者の身体を通じて超音波振動または超音波伝達を発生させる。超音波がインシュリンの放出を増加させるように機能する正確なメカニズムは理解されていないが、患者の膵臓内で誘導される超音波および振動効果の音波エネルギーが、膵臓から発生して患者の血流に至るインシュリンの放出を増加させるものと考えられる。

30

【0018】

音波付与装置は、患者の皮膚に加えられる音波エネルギーのタイミング、周波数および強度を調節するための制御回路が設けられる。連続的な超音波または振動モードを加えることで、超音波効果を連続的に管理できるように、制御回路を設定することができる。あるいは、処理時間全体に対する様々なオンオフサイクルで脈動するように、デバイスの制御回路を設定することができる。一日に対するサイクルの持続時間およびその間隔をプログラム化して、患者の放出インシュリンの断続的投与をもたらすことができる。

40

【0019】

本発明の音波付与装置は、着用式であるため携帯可能で、粘着帯またはストラップによって患者に装着できる。音波付与装置は、独自の電源電池を含む。電力が低下すると、電池を交換するか、あるいは充電式電池が使用されている場合は充電することができる。患者が着用する超音波付与装置を併用すると、いくつかの薬物送達の利点が提供される。

【0020】

1)音波付与装置は、主に、必要なインシュリン投与量をオンデマンドで放出するように患者の膵臓を誘導することに依存する非侵襲的インシュリン送達手段を提供することができる。

50

【0021】

2)音波付与装置は、附随の薬剤を使用し、または使用せずに、必要なインシュリン投与量を放出するように患者の膵臓を誘導することができる。そのように、薬剤に依存する必要性を減らし、患者が、糖尿病の治療において、当該化学配合物の長期的な使用に伴う合併症を回避するようにする。

【0022】

3)特定の薬剤量で、継続的薬物送達または断続的な時限薬物送達を提供するようにシステムをプログラム化して、特定の患者の投与ニーズに対する柔軟性および制御性を高めることができる。従来の薬物送達システムは、すべての患者の薬剤治療に適さない一サイズ全治療対応を提供する定常放出デバイスである。

10

【0023】

よって、本発明の主たる目的は、超音波を利用して、糖尿病患者の膵臓からの内的に生成されたインシュリンの放出を誘導、制御する可搬式のプログラム可能デバイスである。

【0024】

本発明の他の目的は、皮膚を通じて投与され、糖尿病患者の膵臓に向けられる超音波の使用によってインシュリンを非侵襲的に送達するための方法であって、音波治療のみが施され、糖尿病治療用薬剤を使用しない方法である。

【0025】

本発明の他の目的は、皮膚を通じて投与され、糖尿病患者の膵臓に向けられる超音波の使用によってインシュリンを非侵襲的に送達するための方法であって、適切な糖尿病治療用薬剤と併用して音波治療が施される方法である。

20

【0026】

本発明のこれらの目的および他の目的は、様々な超音波周波数、強度、振幅および/または位相変調を適用して、経皮流動の規模を制御して、糖尿病患者の膵臓からのインシュリンの治療的放出を達成することによって遂行することができる。

【0027】

プログラム可能性および流動制御の一態様は、個々の患者(当該例としては、疾病のステージが異なる患者、高齢患者、若齢患者、青少年患者、または性別の違う患者を挙げることができる)に対する治療的送達を最適化する能力である。

【0028】

他の態様は、適切な化学療法と併用されるインシュリン放出送達を最適化することである。各々の生物学的活性分子の分子構造は異なり、超音波に対して様々な応答する。周波数、強度、濃度、送達のタイミング、および関連する薬物療法を制御することにより、糖尿病治療において音波治療とともに使用する各薬物種の効果を最適化することができる。

30

【0029】

本発明の好ましい態様は、誘導された膵臓からのインシュリンからのインシュリンの送達を誘導することによるインシュリン治療のためのデバイスの使用である。しかし、本出願人は、この同じ技術を用いて、他の器官から他の生命救済組成物の放出を誘導できることを認識しているため、本発明を糖尿病の治療のみに限定することを望まない。さらに、血液または肝臓もしくは他の器官におけるpHまたは酵素が超音波に反応して変化すると、超音波治療により器官系または血液の活性を対象にできることによって、様々な病気または疾病の他の治療を行うことができる。

40

【0030】

本発明の他の実施形態は、位相変調、交互波形および周波数変調を用いて、器官の刺激および活性化を達成することである。

【0031】

本発明の他の態様は、超音波をイオン泳動、電気穿孔法、脱毛薬、または糖尿病薬のような薬剤と併用して、糖尿病患者自身の膵臓または内分泌系からのオンデマンドのインシュリンの放出を促すことである。

【0032】

50

本発明のさらなる目的、利点および新規な特徴は、一部には、以下に続く説明に記載されており、一部には、以下の説明を読めば当業者に理解され、あるいは本発明を実施することによって習得することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

図1は、理想的には患者のベルト(4)上に着用される音波付与デバイス(1)を含む本発明を示す図である。あるいは、音波付与デバイス(1)をストラップによって患者に装着することができ、実際は、患者にとってデバイスの機能を制御するのが便利な身体の任意の箇所に配置することができる。別の位置が図2に示されており、腕に装着されている。しかし、図1では、腹部からの治療のために、患者の腰に配置するのが好ましいことを示している。このデバイスは、患者が持ち運び、患者が着用でき、治療の移動性を確保するために充電式電池を含む。これにより、システムを所定の位置に維持する以外に患者がすべきことはほとんどないため、患者の薬物療法に対する遵守が保証される。

10

【0034】

トランスデューサデバイス(2)は、理想的には、糖尿病治療の場合は膵臓または肝臓といった対象器官上の患者(5)の皮膚表面(6)に装着される。

【0035】

音波付与装置(1)に対する電力は、理想的には充電式で、ストラップ(4)そのもののものに配置できる電池(図示せず)によって提供される。

【0036】

20

あるいは、電源を音波授与デバイス(1)そのものの中に含めるか、または外部送達源から提供することもできる。完全に可搬とするためには、ユニットは、交換可能で、理想的には充電式の電池システムをその内部に含める。あるいは、外部の電池パックを着用し、付与装置に接続してもよい。本出願人は、好ましいシステムは、デバイスのストラップ(4)内に収容される電池を有するものと想定する。

【0037】

音波付与デバイス(1)内の周波数発生器および音波ドライバ回路によって制御される単一のトランスデューサまたは超音波トランスデューサ配列は、音波伝達を生成する。回路は、デバイスの設定および活性化順序を制御する。

【0038】

30

リード線(3)は、超音波トランスデューサ組立品(2)を音波付与デバイスに接続する。超音波トランスデューサ組立品(2)は、患者の身体を介した音波の伝達または超音波伝達に適した任意の適切なデバイスでありうる。

【0039】

シリカゲルのような水不溶性の薬剤を含むヒドロゲルのようなカップリング剤化合物をトランスデューサの下に使用して、皮膚との接触の維持、および超音波信号の保全性の維持に役立てることができる。

【0040】

トランスデューサ要素の設計

図4は、本発明のトランスデューサ要素の好ましい実施形態であるシンバル型の超音波トランスデューサ(40)の設計を示す図である。図4から、シンバルトランスデューサ(40)は、好ましくはチタニウム箔で構成される2つの金属キャップ(42)に接続されたPZT4(Piezokinetics社(ペンシルベニア州Bellefonte))のような圧電ディスク(41)に基づく。図4は、圧電ディスク(41)と末端キャップ(42)の間に中空の空間(43)が存在することを示す。

40

【0041】

末端キャップ(42)を非導電性接着剤(44)で圧電ディスク(41)に接続して、トランスデューサ(40)の接着層構造を形成する。シンバルトランスデューサは、可搬式超音波薬物送達装置により適した薄く、コンパクトな構造を提供する。さらに、電力の音響放射電力への変換効率を高める。本出願人は、電池式になる可能性があるという理由で、このトランスデューサの設計も選択する。

50

【0042】

交互波形(鋸波形から方形波)を用いた、理想的には20から100kHzの低周波超音波を電池式超音波伝達が可能なシンバル型トランスデューサに利用する。単一の皮膚伝達部位への作用を回避し、超音波周波数および強度において汎用性を与えるトランスデューサ配列が、トランスデューサ要素毎に並んでいる。

【0043】

図5は、シンバルトランスデューサが、本発明のトランスデューサ要素に対してコンパクトで小サイズを可能にすることを示す図である。わずか0.5インチ径でトランスデューサのサイジングが得られた。本発明においては、トランスデューサを経皮パッチの寸法内におさめるために小サイズのトランスデューサが必要であった。加えて、小サイズにより、トランスデューサの低重量化が可能になり、本発明の可搬性がさらに促進された。トランスデューサ要素(50)は、電力ケーブル(51)に取りつけられるシンバル型構造である。トランスデューサ要素(50)は、2つの金属キャップ(42)(図4)の間の短絡を回避するために使用され、音波伝達に対する音響結合を提供する、理想的にはウラライト樹脂で構成されるポリマー筐体(52)に被覆される。

10

【0044】

シンバル型トランスデューサ設計は、従来技術に比べていくつかの重要な利点を提供する。

【0045】

- ・構造がコンパクトで、表面積が小さい。

20

【0046】

- ・低共鳴周波数で、音圧力および音強度が高い。

【0047】

- ・効率性が高いため、システムが必要とする駆動力が小さい。

【0048】

キャビテーション閾値、すなわち患者の皮膚の組織の角質層内に気泡を発生させるのに要する強度が高くなるのを避けるために、低共鳴周波数の使用が必要とされる。キャビテーション閾値は周波数に正比例するため、トランスデューサの低共鳴周波数を選択することで皮膚の表面に加えられる音圧力を低くすることができ、経皮薬物送達に作用する。

【0049】

トランスデューサ配列の設計

30

図6は、下部構造上に適切なパターンで並べられるか、またはポリマー筐体(62)内に収容される複数のシンバル要素(61)よりなる配列(60)を示す図である。シンバル要素(61)は、一連の電気接続(63)によって平行に接続されている。次に、配列(60)を好ましくはウラライトで構成されるポリマー注封材料(62)で密封する。配列は、経皮パッチによる薬物送達に作用するのに十分な動力を備えた可搬の電池式超音波伝達を可能にする。

【0050】

本発明の好ましい実施形態において、トランスデューサは、直列に働いて、集合的に伝達する。代替的な設計は、トランスデューサ配列の各要素の活性化をトランスデューサ毎に順番に行うことができ、各トランスデューサ要素間で波形、周波数、振幅および動作周期が異なる可能性があるトランスデューサを含むことが可能である。これは、皮膚伝達部位を連続的な超音波応力から解放する作用を有し、超音波皮膚伝達エネルギー操作の可変性を最大にする。

40

【0051】

図6に示されるトランスデューサ配列は、皮膚に作用する列の複数のトランスデューサ要素(61)から超音波伝達を送達することによって、皮膚表面に沿う薬物送達部位を広げる手段を提供する。トランスデューサ要素(61)を同時にまたは順番に活性化させて、パッチ、および皮膚表面の異なる複数の部位に超音波を伝達することができる。さらに、列(60)内のトランスデューサ要素(61)毎に周波数、強度および波形を変えることができる。この変化は、効率性を高め、電力利用を向上させ、可搬システムの電池の寿命を延ばす効果を

50

有する。さらに、交互トランスデューサ要素(61)は、過剰な周波数の超音波への皮膚の過度暴露を防ぐのに役立つ。

【0052】

2つ以上のトランスデューサの列、特にシンバル型は、薬物を複数の皮膚伝達部位に導入するのに役立つ。さらに、トランスデューサ配列の標準的な利点は、皮膚損傷を軽減し、効率および伝達音強度を高めることである。トランスデューサ活性化順序を交互させることによって、皮膚への影響を回避し、皮膚伝達部位の耐用寿命の長期化を保証することが可能になる。

【0053】

可搬式着用式超音波薬物送達デバイスにトランスデューサの列、特にシンバル型トランスデューサを使用すると、電力利用効率が高められ、皮膚に対する過度のキャビテーションの損傷効果を回避するのに役立つ。その配列は、充填または交換周期間の数日間にわたって装置が機能できるように十分な電力を提供する長時間電池送達を可能にする。理想的にはデバイスのストラップに含められた電池による充電式電池送達の利用は、患者の移動性を完全なものとし、数ヶ月間の繰り返し使用にわたるデバイスに対する電力送達を確実なものとする。

【0054】

図2は、超音波によるインシュリン治療の制御に向けて設計された音波付与デバイス(1)の制御環境を示す図である。これらの制御は、規定の間隔で患者の身体に超音波を送達するようにデバイスをプログラム化することを可能にする。

【0055】

キーパッド(10)は、患者または医療専門家が設定できる制御機能を提供する。音波付与装置ユニット(1)の現行の実施形態は、いくつかの機能を提供するキーパッド(10)を有する。

【0056】

エンターキー(15)は、オンオフ制御ボタンである。活性化すると、蓄積されている電池電力を他の制御要素および音波付与装置要素に送る。それは、また、オペレータが、ディスプレイ(16)に表示されたファンクションおよびコマンドを入力するのを可能にする。

【0057】

糖尿病患者は、インシュリンの放出のための基本送達スケジュールを必要とする。ベールサルキー1(1)は、デバイスが、皮膚表面の下の患者の膵臓器官を刺激し、ある時間にわたって特定量のインシュリンを放出するタイミングをとる超音波信号を伝達できるように、特定の時間にわたって活性化するようにオペレータがデバイスを設定することを可能にする。

【0058】

糖尿病患者は、特に食事時間または激しい身体活動時に、インシュリンの放出のための大量瞬時送達スケジュールを必要とする場合もある。ボラスキー(12)は、デバイスが、皮膚表面の下の患者の膵臓器官を刺激し、一般に短時間で特定量のインシュリンを放出するタイミングをとる超音波信号を伝達できるように、特定の時間にわたって活性化するようにオペレータがデバイスを設定できるようにする。

【0059】

コントロール(+)(13)は、所望の時間間隔、または超音波刺激によって放出することが望ましい対応する投与量に基づいて、オペレータが、所望の選択に向けて上方にスクロールできるようにする。

【0060】

コントロール(-)(14)は、所望の時間間隔、または超音波刺激によって放出することが望ましい対応する投与量に基づいて、オペレータが、所望の選択に向けて下方にスクロールできるようにする。

【0061】

設定が得られると、それが、エンターキー(15)を介してデバイスの電子論理回路に入力

10

20

30

40

50

される。ディスプレイ(16)は、選択、およびデバイスの状態を示す。

【0062】

デバイスが不適切な入力に遭遇すると、またはその自己診断回路が問題を示すと、可聴警報がスピーカ(17)から発せられ、赤色指示灯が点灯する(18)。次いで、ディスプレイ(16)は、問題を特定するメッセージセンターとなり、一連の行動を推奨する。

【0063】

音波付与デバイスの好ましい実施形態は、すべての設定、自己診断報告および活性化順序のメモリを維持する。この情報は、モデムを介して医療専門家にダウンロードされ、次いで医療専門家は患者の投薬履歴にアクセスできる。このデータにより、医療専門家は、特定の患者のインシュリン治療ニーズを満たすようにデバイスを再調整することができる。

10

【0064】

デバイスは医療専門家が設定でき、またはインシュリン治療計画において患者自身が使用できる。あるいは、デバイスは、グルコースセンサから信号を受け取り、活性化して、適切なインシュリン治療レベルを維持するのに必要な程度に膵臓を刺激することもできる。そのように、この閉ループシステムは、人工膵臓として機能することになる。

【0065】

デバイスの制御は、デバイス内の音波ドライバ回路を活性化し、前記音波ドライバ回路は、適切な超音波周波数および強度レベルをトランスデューサに提供して、適切な音波伝達を発生させることが可能な振動回路である。周波数および強度発生器の設定は、音波エネルギー送達の特定の周波数および強度に対してあらかじめ設定されるのが理想的である。制御設定は、超音波付与の周期性を確定する。この設定を用いると、例えば、1秒間の持続時間当たり100の超音波パルスの発生が保証される。

20

【0066】

それらの制御は、様々な入力設定によって確定された時限設定によって活性化されると、連続的で数秒間持続する継続的送達モードを確定することができる。例えば、10秒間の周波数および強度の持続時間にわたって継続する単一の連続送達超音波伝達が、タイミング回路によって確定される。さらに、特定の治療期間にわたって、デバイスに、一日の事前設定時間に音波付与装置機能を活性化させることができる。

【0067】

患者が、自身の疾病に関与する必要がある特定の場合には、患者が操作するように制御を設定することが可能である。糖尿病の治療は、患者がインシュリンの投与を自己調節したり、食事前により多くの投与を施すことをしばしば必要とする。そのような場合は、患者が直接制御にアクセス可能である。

30

【0068】

本出願人は、たいていの糖尿病患者は、一日当たり36ユニットまでのインシュリンを必要とすることを確認している。各ユニットは、約40マイクログラムの活性インシュリンに相当する。体重が154lbsの典型的な1型糖尿病患者は、一日当たり1440マイクログラム、または1.4ミリグラムを利用することになる。2型糖尿病患者については、インシュリンを生成する身体的能力に応じて送達ニーズが異なるといえる。糖尿病患者に適した基本送達スケジュールを提供するために、デバイスのタイミング回路に入力できるいくつかのスケジュールが存在する。

40

【表 1】

設定オプション	ユニット数/日	1時間当たりの基本量(インシュリンのユニット数)	1時間当たりの基本量(インシュリンのマイクログラム数)
1	36	1.5	60
2	24	1.0	40
3	18	0.75	30
4	12	0.5	20

10

【0069】

デバイスのキーパッドは、タイミング回路を介して、皮膚に適切な超音波量を送達して、適切な量のインシュリンをオンデマンドで放出するように膵臓を誘導するようにプログラム化されることになる。

【0070】

本出願人は、糖尿病患者のグルコース量が時間によって変動しうること、および食事前に大量のインシュリンが必要とされうることを認識している。本発明のデバイスは、糖尿病患者が、食事前にオンデマンドで大量または増量を確保できるように設計することができる。図2は、送達治療法、および特定の薬物送達プロトコルに対する制御を満たすように改造できるデバイスの制御パネルを示す図である。例示された設計における制御により、大量瞬時送達を実施することが可能であるが、制御機能に対する代替的な設計も可能である。本出願人は、非侵襲的で連続的であると主張されている、市場に導入されつつあるグルコースモニタを認識している。ユニットが当該グルコースモニタからのデータに応じてオンデマンド量の薬物を提供するように、当該システムをデバイスに適用してセンサデータを提供することが可能である。

20

30

【0071】

本出願人は、交互波形の使用を通じて、皮膚の表面に伝達されるエネルギーの量を最小にしながら、皮膚を横断して身体の内蔵構造に入る圧力波効果を提供することが可能であることも見いだした。図3を参照すると、好ましい実施形態は、鋸波形から方形波に変化する波形を採用する。波形成の振幅および強度は、対象器官内に調和共鳴効果を提供することと理論づけられる。本出願人は、鋸波形における超音波波形の短いピーク部は、皮膚および下部組織に対する破壊的な周波数およびキャビテーションを回避するのに役立つことを理論づけている。方形波に変換されると、超音波伝達は、組織または器官構造をマッサージする。膵臓の場合は、本出願人は、調和効果により、器官内のインシュリンおよびc-ペプチド量が血管網の血流に直接放出されることを理論づけている。

40

【0072】

音波付与デバイス(1)によって生成される音波エネルギー波は、皮膚の表面のトランスデューサ組立品(2)から発生し、患者の組織を横断する。

【0073】

そこから、超音波伝達は搬送波として作用し、皮層から患者の筋系を通して対象器官に入る。そこで、搬送波は、酵素、エンドルフィン、または器官内の他の生体化合物を放出するように器官を誘導するものと理論づけられる。糖尿病の場合は、超音波伝達に応答して放出されるインシュリンは、そのまま血流内に移動する。

【0074】

システムは、超音波を利用して、以下の動作モードを介して、インシュリンを放出する

50

膵臓の能力を向上させることになる。

【0075】

1.超音波伝達は、附随の薬剤を使用することなく、膵臓を活性化または刺激してインシュリンを放出させる。

【0076】

2.超音波伝達は、インシュリンを利用する身体の能力を高めることを目的として、附随の薬剤を使用し、膵臓を活性化または刺激してインシュリンを放出させる。

【0077】

3.超音波伝達は、薬剤を活性化または刺激して、インシュリン治療または糖尿病治療におけるその効果を高める。

【0078】

上述したように、超音波エネルギーが皮膚を通じた薬物の送達に影響を与える理由はまだ十分に理解されていないが、その効果は十分に示されてきた。本出願人は、身体内の特定の期間に集中した超音波伝達の利用を介して生体化合物をオンデマンドで放出するように器官を誘導する他の手段を介して、薬物送達に影響を与えることができることを理論づけた。

【実施例】

【0079】

実験#1:図7のグラフに図示

350グラムの試験ラットに麻酔を施し、30分間にわたって静置した。10分毎にラットの静脈から血液サンプルを採取し、それらのサンプルをYSI社製の型式YSI2300スタットプラスデバイスとして知られるグルコメータデバイスによって試験して、グルコース量を測定した。図7は、通常の試験ラットの通常のグルコース分布を示すグラフである。Y軸は、mg/dl(血液)の単位で測定したグルコース量である。この試験は、通常のラットに対する基準グルコース量を提供する。

【0080】

実験#2:図8のグラフに図示

350グラムの試験ラットに麻酔を施し、30分間にわたって静置し、そのとき30分間にわたって該動物を超音波に曝した。超音波レベルは、強度125mW/sq.cmで周波数17kHzとした。

【0081】

10分毎にラットの静脈から血液サンプルを採取し、それらのサンプルをYSI社製の型式YSI2300スタットプラスデバイスとして知られるグルコメータデバイスによって試験して、グルコース量を測定した。

【0082】

図8は、30分間にわたって連続的に超音波に曝された350グラムの試験ラットのグルコース分布を示すグラフである。Y軸は、mg/dl(血液)の単位で測定したグルコース量である。この実験において、超音波のみを利用して、生きた動物のグルコース量を低下させることができることが明確にわかる。試験動物の膵臓からのインシュリンの放出によってグルコースの低下が実現されたことが理論づけられる。

【0083】

まとめ

インシュリンの放出を促進するために、本発明は、従来技術に比べていくつかの重要な利点を可能にする。

【0084】

1.本明細書に記載されている本発明は、デバイスによってオンデマンドでインシュリンを放出するように膵臓を誘導する手段として、膵臓に集中した超音波伝達の利用を通じて、特定の患者の送達ニーズを満たすために、様々な時間間隔でインシュリンを基本および大量瞬時送達するように調整できる可搬デバイスを提供する。

【0085】

10

20

30

40

50

2.可搬性は、患者が運搬し、患者が記憶し、遵守するスケジュールで管理される、従来技術で想定される単なるデバイスではなく着用式デバイスによって提供される。

【0086】

3.本発明は、附随の化学療法または薬剤を使用する、または使用しない、インシュリンを誘導するためのシステムを提供する。

【0087】

4.本発明は、超音波による患者の膵臓の超音波刺激を通じて、特定の患者の薬物送達治療に必要とされる特定量のインシュリンを投与するタイミングで、プログラム化されたシステムを介して、基本インシュリン送達と大量瞬時インシュリン送達の両方を行う手段を提供する。

10

【0088】

5.本出願人は、音波および超音波の両範囲における伝達が本発明に有効であることが照明できることを確認している。

【0089】

6.本発明の可搬式プログラム可能音波付与装置は、適切な薬物治療を提供しながら、患者が日常生活を続けることを可能にすることによって、薬物の定期的な投与を必要とする疾病または症状をかかえる患者の生活の質を向上させることになる。加えて、知覚障害者、高齢者およびかなりの若齢者も、はるかに緩い監視の下で薬物治療を受けることができる。

20

【0090】

参照の提示

発明人が、特許証に対する本願の優先権として主張する、2002年1月15日出願の暫定特許出願USPTO第60/348,306号(Bruce K. Redding Jr., PO Box 759, Broomall Pa. 19008)を参照する。

【0091】

情報開示陳述

参考文献目録

他の特許文献は第1の発明者によるものである。

【表2】

30

NO	REFERENCE	AUTHOR/ INVENTOR	DATE
1.	US Patent No. 4,978,483	Apparatus And Method For Making Microcaps ules/Redding	December 18, 1990
2.	US Patent No. 5,271,881	Apparatus And Method For Making Microcaps ules/Redding	December 21, 1993
3.	US Patent No. 5,209,879	Method For Inducing Transfor mations In Waxes/Redding	May 11, 1993
4.	US Patent No. 5,460,756	Method For Entrapment Of Li quids In Transformed Waxes/R edding	Oct. 24, 1995
5.	US Patent No. 5,455,342	Method And Apparatus For T he Modification Of Starch An d Other Polymers/Redding	October 3, 1995

40

【0092】

50

引用文献

米国特許公報

【表 3】

5,405,614	1/1900 D'Angelo et al	424/449	
4,592,753	6/1986 Panoz	604/897	
4,657,543	4/1987 Kost et al.	604/891	
4,767,402	8/1988 Kost et al.	604/22	
4,780,212	10/1988 Kost et al	210/646	
4,821,740	4/1989 Tachibana et al	128/798	10
4,953,565	9/1990 Tachibana et al	128/798	
4,999,819	3/1991 Newnham		
5,016,615	5/1991 Driller et al	128/24A	
5,115,805	5/1992 Bommannan et al	128/24AA	
5,231,975	8/1993 Bommannan et al	128/24AA	
5,267,985	12/1993 Shimada et al	604/290	
5,276,657	1/1994 Newnham		
5,282,785	2/1994 Shapland et al	604/21	20
5,323,769	6/1994 Bommannan et al	601/2	
5,421,816	6/1995 Lipkovker	604/20	
5,445,611	8/1995 Eppstein et al	604/49	
5,458,140	10/1995 Eppstein et al	128/632	
5,582,586	12/1996 Tachibana et al	604/20	
5,636,632	6/1997 Bommannan et al	128/632	
5,658,247	8/1997 Henley	604/20	
5,729,077	3/1998 Newnham		30
5,814,599	9/1998 Mitragotri et al	514/3	
5,947,921	9/1999 Kost et al	604/22	
6,002,961	12/1999 Kost et al	604/20	
6,018,678	1/2000 Langer et al	604/20	
6,024,717	2/2000 Ball	604/22	
6,030,374	2/2000 McDaniel	604/506	
6,041,253	3/2000 Langer et al	604/20	

40

【 0 0 9 3 】

他の文献

- 1.Griffin, J.E. et al., "Ultrasonic movement of cortisol into pig tissue" Amer. J. Phys. Medicine (1965) 44(1):20-25.
- 2.Griffin, J.E. et al., "Physiological effects of ultrasonic energy as it is used clinically" J. Amer. Phys. Therapy Assoc. (1966) 46:18-26.
- 3.Griffin, J.E. et al., "Patients treated with ultrasonic driven hydrocortisone and with ultrasound alone" Phys. Therapy (1967) 47(7):594-601.
- 4.Griffin, J.E. et al., "Low-intensity phonophoresis of cortisol in swine" Phys. Therapy (1968) 48(12):1336-1344.

50

- 5.Griffin, J.E. et al., "Effect of ultrasonic frequency on phonophoresis of cortisol into swine tissues" Amer. J. Phys. Medicine (1972) 51(2):62-72.
- 6.Kost, J. et al., "Effect of therapeutic ultrasound on skin permeability" Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. (1989) 16(141):294295.
- 7.Lutz, H. et al., Manual of Ultrasound: Basic Physical and Technical Principles (1984) (Berlin: Springer-Verlag) Chapter 1.
- 8.Miyasaki, S. et al., "External control of drug release: controlled release of insulin from a hydrophilic polymer by ultrasound irradiation in diabetic rats" J. Pharm. Pharmacol. (1988) 40:716-717.
- 9.Skauen, D.M. et al., "Phonophoresis" Int. J. Pharmaceutics (1984) 20:235245. 10
- 10.Tyle, P. et al., "Drug delivery by phonophoresis" Pharmaceutical Research (1989) 6(5):355-361.
- 11.Eppstein, D.A. et al., "Applications of Liposome Formulations for Antimicrobial/Antiviral Therapy" Liposomes as Drug Carriers 311, 315 (G. Gregoriadis ed. 1988).
- 12.Eppstein, D.A., "Medical Utility of Interferons: Approaches to Increasing Therapeutic Efficacy" 7 Pharmacy International 195-198 (1986).
- 13.Eppstein, D.A. et al., "Alternative Delivery Systems for Peptides and Proteins as Drugs" 5 CRC Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 99, 125 (1988).
- 14.Ulashik, V.S. et al., Ultrasound Therapy (Minsk, Belarus 1983). 20
- 15.Apfel, R.E., Possibility of Microcavitation from Diagnostic Ultrasound, IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectrics Freq. Control UFFC-33:139-142 (1986).
- 16.Barry, "Mode of Action of Penetration Enhancers in Human Skin," J. Controlled Rel. 6:85-97 (1987).
- 17.Gaetner, W., "Frequency Dependence of Ultrasonic Cavitation," J. Acoust. Soc. Am. 26:977-980 (1954).
- 18.Kost and Langer, "Ultrasound-Mediated Transdermal Drug Delivery," Topical Drug Bioavailability Bioequivalence and Penetration (Maibach, H.I., Shah, V.P., Editors, Plenum Press, New York) 91-104 (1993).
- 19.Kost, et al., "Ultrasound Effect on Transdermal Drug Delivery," (Ben Gurion University Dept. of Chem. Engineering, Beer Sheva Israel) (MIT, Dept. of Applied Biological Sciences, Cambridge, MA) CRS Aug. 1986. 30
- 20.Krall, L.P., World Book of Diabetes in Practice (Editors, Elsevier, 1988).
- 21.Levy, et al., "Effect of Ultrasound on Transdermal Drug Delivery to Rats and Guinea Pigs," J. Clin. Invest. 83:2074-2078 (1989).
- 22.Liu, et al., "Co-transport of Estradiol and Ethanol Through Human Skin In Vitro: Understanding the Permeant/Enhancer Flux Relationship," Pharmaceutical Research 8:938-944 (1991).
- 23.Machluf and Kost, "Ultrasonically enhanced Transdermal Drug Delivery. Experimental approaches to elucidate the mechanism," J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 5:1 40
47-156 (1993).
- 24.Mitragotri, et al., "Ultrasound-Mediated Transdermal Protein Delivery," Science 269:850-853 (1995).
- 25.Mitragotri, et al., "A Mechanism Study of Ultrasonic-Enhanced Transdermal Drug Delivery," J. Pharm. Sci. 84:697-706 (1995).
- 26.Mitragotri, et al., In: Encl. of Pharm Tech.: Swarbrick and Bovian, Ed., Marcel Dekker (1995)*.
- 27.Monmoto, Y., et al., "Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin," J. Pharm. Pharmacol. 44:634-639 (1991).
- 28.Newman, J., et al., "Hydrocortisone Phonophoresis," J. Am. Ped. Assoc. 82:432 50

-435 (1992).

29. Perry, et al., "Perry's Chemical Engineering Handbook" (McGraw-Hill, NY 1984)

30. Potts and Guy, "Predicting Skin Permeability," Pharm. Res. 9:663-669 (1992).

31. Prausnitz, et al., "Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance Transdermal Drug Delivery," Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10504-10508 (1993).

32. Quillen, W.S., "Phonophoresis: A Review of the Literature and Technique," Athl. Train. 15:109-110 (1980).

33. Tyle and Agrawala, "Drug Delivery by Phonophoresis," Pharm. Res. 6:355-361 (1989).

34. D. M. Skauen and G. M. Zentner, "Phonophoresis", Int. J. Pharm. 20, 235-245, (1984).

35. Yagihashi et al. Effect of Aminoguanidine on Functional and Structural Abnormalities in Peripheral Nerve of STZ-Induced Diabetic Rats, Diabetes, vol. 41, Jan. 1992, pp. 47-52.

36. Liedtke et al, Transdermal Insulin Application in Type 1 Diabetic Patients I Results of a Clinical Pilot Study Drug Research, 40(11) NI 8, 1990, pp. 884-886

37. Stephen et al, Potential Novel Methods for Insulin administration, Biomed. Biochem. 5, 1984, pp. 553-558.

38. Mitragotri, Samir et al. "A Mechanistic Study of Ultrasonically-Enhanced Transdermal Drug Delivery," (1995) Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 84, No. 6, pp. 697-706.

39. Memon, Gopinathan K. et al. "High-Frequency Sonophoresis: Permeation Pathways and Structural Basis for Enhanced Permeability," (1994) Skin Pharmacol, 7:130-139.

40. Bommannan, D. et al. "Sonophoresis. II. Examination of the Mechanism(s) of Ultrasound-Enhanced Transdermal Drug Delivery," (1992) Pharmaceutical Research, vol. 9, No. 8, pp. 1043-1047.

41. Bommannan, D. et al. "Sonophoresis. I. The Use of High-Frequency Ultrasound to Enhance Transdermal Drug Delivery," (1992) Pharmaceutical Research, vol. 9, No. 4, pp. 559-564.

42. Elias, Joel J. "The Microscopic Structure of the Epidermis and Its Derivatives," (1989) Percutaneous Absorption, Marcel Dekker, Inc. New York and Basel, pp. 1-12.

43. Pratzel, Helmut et al. "Spontaneous and Forced Cutaneous Absorption of Indomethacin in Pigs and Humans," (1986) The Journal Of Rheumatology, vol. 13, No. 6, pp. 1122-1125.

44. Burnette, Ronald R. "Phonophoresis," Chapter 11, pp. 247-291.

これまで本発明を詳細に述べたが、デバイスの設計および機能に対していくつかの変形形態が存在するが、当該設計および機能の変形形態は、本開示の範囲内に含まれることを当業者なら理解するであろう。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】患者の腹部に配置された本発明の描写図である。

【図2】糖尿病の治療に対して、患者の皮膚に超音波信号を誘導するための制御装置の図である。

【図3】本発明の周波数ドライバによって生成される交互波形、すなわち鋸波形から方形波への変換の利用を示す図である。

【図 4】シンバル型設計を利用した、本発明での使用に適したトランスデューサデバイスの設計を示す図である。

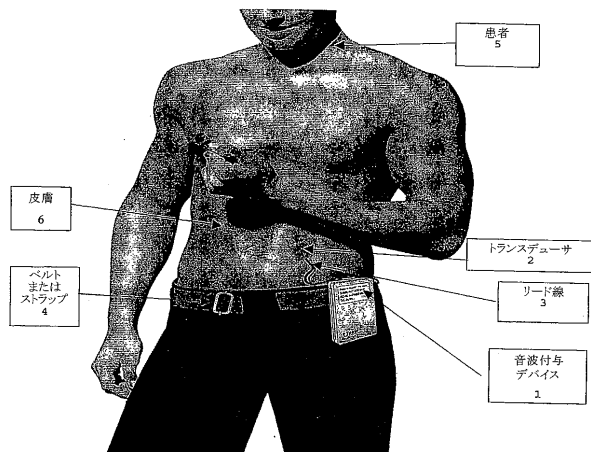
【図 5】シンバル型トランスデューサ要素の写真である。

【図 6】アレイ構成で配列された複数のトランスデューサの使用に向けた設計を示す図である。

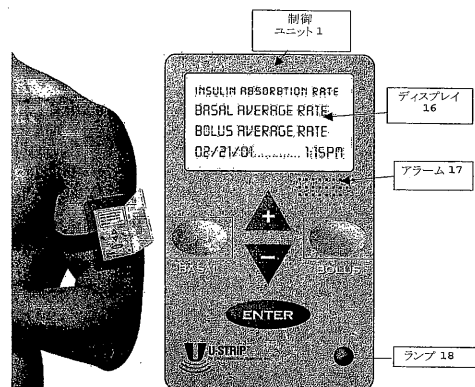
【図 7】350グラムの試験ラットの通常のグルコース分布を示すグラフである。

【図 8】350グラムの試験ラットの通常のグルコース分布を示すグラフである。

【図 1】

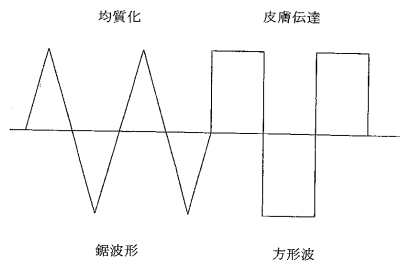


【図 2】



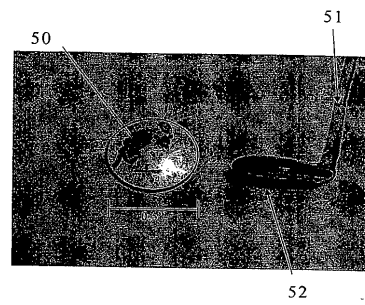
【図 3】

交互音波波形



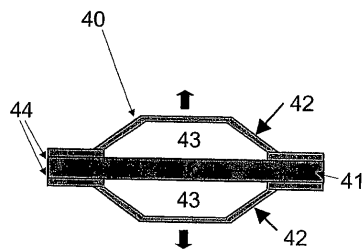
【図 5】

「シンバル」-単一要素トランスデューサ



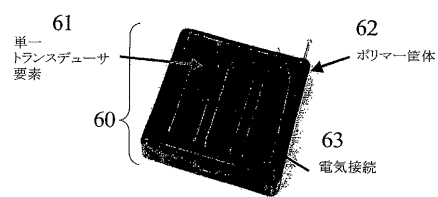
【図 4】

「シンバル」-単一要素トランスデューサ



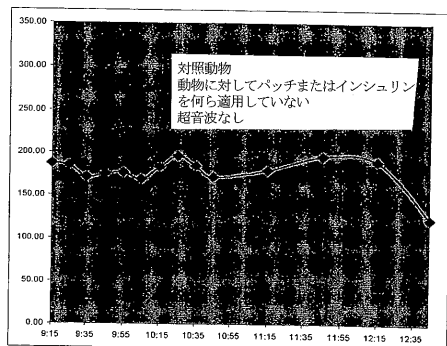
【図 6】

マルチトランスデューサ列



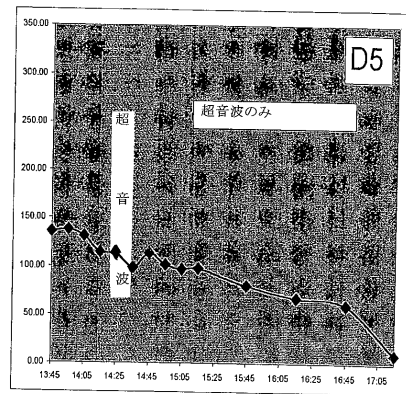
【図 7】

実験#1



【図 8】

実験#2



Y=グルコース量
X=実験時間

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/39179												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61B 8/00; A61H 1/00 US CL : 601/2,79; 600/439 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) U.S. : 601/2,79; 600/439 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)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,727,558A (HAKKI et al.) 17 March 1998 (17.03.1998), see entire document</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,947,901 A (REDANO) 07 September 1999 (07.09.1999), see entire document</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 5,656,016 A (OGDEN) 12 August 1997 (12.08.1997), see entire document</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5,727,558A (HAKKI et al.) 17 March 1998 (17.03.1998), see entire document	1-17	Y	US 5,947,901 A (REDANO) 07 September 1999 (07.09.1999), see entire document	1-17	A	US 5,656,016 A (OGDEN) 12 August 1997 (12.08.1997), see entire document	1-17
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	US 5,727,558A (HAKKI et al.) 17 March 1998 (17.03.1998), see entire document	1-17												
Y	US 5,947,901 A (REDANO) 07 September 1999 (07.09.1999), see entire document	1-17												
A	US 5,656,016 A (OGDEN) 12 August 1997 (12.08.1997), see entire document	1-17												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*E* earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*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)</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>*-&* document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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	*E* earlier application or patent published on or after the international filing date	*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	*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)	*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	*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*-&* document member of the same patent family	*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed			
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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													
E earlier application or patent published on or after the international filing date	*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													
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)	*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													
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*-&* document member of the same patent family													
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 20 September 2003 (20.09.2003)		Date of mailing of the international search report 06 OCT 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Dennis W. Ruhl <i>Diane Kuhl for</i> Telephone No. (703) 308-0858												

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C074 AA02 AA04 BB05 CC03 DD05 EE02 GG11 HH04 HH09

专利名称(译)	用于诱导内脏器官释放生物活性化合物的可穿戴便携式声波传授装置		
公开(公告)号	JP2006508763A	公开(公告)日	2006-03-16
申请号	JP2004558996	申请日	2002-12-09
[标]申请(专利权)人(译)	布鲁斯阅读小记		
申请(专利权)人(译)	阅读, 蓝调, 电缆.少年		
[标]发明人	レディングブルースケージュニア		
发明人	レディング,ブルース,ケー.ジュニア		
IPC分类号	A61H23/02 A61B8/00 A61H1/00		
FI分类号	A61H23/02.341		
F-TERM分类号	4C074/AA02 4C074/AA04 4C074/BB05 4C074/CC03 4C074/DD05 4C074/EE02 4C074/GG11 4C074/HH04 4C074/HH09		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了一种便携式装置, 用于从超声波发生器通过患者皮肤的外表面传输声能, 目的是增强从靶器官释放的生物功能化合物, 用于治疗疾病或创伤。它是。特别地, 本发明是一种从患者胰腺释放胰岛素以增强糖尿病治疗的方法。通过使便携式设备相对于声音频率, 强度和时间可编程来调节响应于来自患者胰腺的声波传输而被诱导释放的胰岛素的量。可以根据需要对设备进行编程以进行连续或间歇传输。该装置主要用于内部产生胰岛素的2型糖尿病患者, 但不一定是有效生物功能所需的量或时间。在这种情况下, 使用超声处理的本发明可以用于人工诱导从糖尿病患者的胰腺中充分释放胰岛素, 有或没有伴随药物。

設定オプション	ユニット数/日	1時間当たりの基本量(インシュリンのユニット数)	1時間当たりの基本量(インシュリンのマイクログラム数)
1	36	1.5	60
2	24	1.0	40
3	18	0.75	30
4	12	0.5	20