



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105452438 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 30

(21) 申请号 201480035506. 4

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 03

C12M 1/42(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/818, 797 2013. 05. 02 US

61/821, 362 2013. 05. 09 US

61/821, 365 2013. 05. 09 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 12. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/019972 2014. 03. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/178943 EN 2014. 11. 06

(71) 申请人 沃莫瑞斯创新公司

地址 美国亚利桑那州

(72) 发明人 杰弗里·斯巴基

因德·拉杰·S·梅金

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

代理人 肖善强

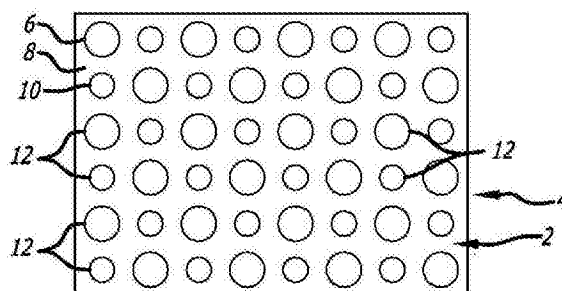
权利要求书2页 说明书24页 附图4页

(54) 发明名称

用于细胞激活的方法和设备

(57) 摘要

一种装置,其包含与基体连接的多个第一储积物和多个第二储积物。所述多个第一储积物中所选择的那些包括还原剂,且所述多个第一储积物中所选择的那些的第一储积物表面与第一基材表面紧邻。所述多个第二储积物中所选择的那些包括氧化剂,且所述多个第二储积物中所选择的那些的第二储积物表面与第一基材表面紧邻。



1. 用于引导细胞迁移的设备,其包含基材,所述基材包含能够产生低水平电场(LLEF)或低水平微电流(LLMC)中的至少一种的生物相容性电极。

2. 权利要求1所述的设备,其中所述生物相容性电极包含第一阵列和第二阵列,所述第一阵列包含由第一传导材料形成的微电池的模式,所述第二阵列包含由第二传导材料形成的微电池的模式。

3. 权利要求2所述的设备,其中所述第一传导材料和所述第二传导材料包含相同的材料。

4. 权利要求3所述的设备,其中所述第一和第二阵列各自包含离散的电路。

5. 权利要求4所述的设备,其还包含电源。

6. 权利要求2所述的设备,其中所述第一阵列和所述第二阵列自发地产生LLEF。

7. 权利要求6所述的设备,其中与电解溶液接触时,所述第一阵列和所述第二阵列自发地产生LLMC。

8. 权利要求6所述的设备,其中所述LLEF在0.05伏特和5伏特之间。

9. 权利要求8所述的设备,其中所述LLEF在0.1伏特和5伏特之间。

10. 权利要求8所述的设备,其中所述LLEF在1.0伏特和5伏特之间。

11. 权利要求1所述的设备,其中所述细胞包括角质细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞或中性粒细胞。

12. 权利要求1所述的设备,其中所述基材包含柔软材料。

13. 权利要求7所述的设备,其中所述LLMC在1微安和200微安之间。

14. 权利要求13所述的设备,其中所述LLMC在1微安和100微安之间。

15. 权利要求13所述的设备,其中所述LLMC在100微安和200微安之间。

16. 权利要求13所述的设备,其中所述LLMC在150微安和200微安之间。

17. 用于引导细胞迁移的方法,所述方法包括:向期望细胞迁移的区域施加在1微安和200微安之间的低水平微电流(LLMC)。

18. 权利要求17所述的方法,其中施加包括固定包含柔软基材的LLMC系统,所述柔软基材的表面上包含生物相容性微电池的多阵列基体。

19. 权利要求18所述的方法,其中所述多阵列基体包含:

第一阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,和

第二阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,当所述第一和第二阵列被引入到电解溶液中时,所述第二阵列能够与所述第一阵列的传导材料限定至少一个伏打电池以自发地产生至少一个电流。

20. 权利要求18所述的方法,其中所述细胞包括角质细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、巨噬细胞或中性粒细胞。

21. 用于提高细胞葡萄糖摄取的方法,所述方法包括:向期望提高葡萄糖摄取的组织施加在1微安和200微安之间的LLMC。

22. 权利要求21所述的方法,其中所述LLMC在50微安和150微安之间。

23. 权利要求21所述的方法,其包括固定包含柔软材料的LLMC系统,所述柔软材料的表面上包含生物相容性微电池的多阵列基体。

24. 权利要求23所述的方法,其中所述基体包含:

第一阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,和

第二阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,当所述第一和第二阵列被引入到电解溶液中时,所述第二阵列能够与所述第一阵列的传导材料限定至少一个伏打电池以自发地产生至少一个电流。

25.用于防止微生物增殖的方法,所述方法包括:向期望所述防止的组织施加在1微安和200微安之间的LLMC。

26.权利要求25所述的方法,其包括固定包含柔软基材的LLMC系统,所述柔软基材的表面上包含生物相容性微电池的多阵列基体。

27.权利要求26所述的方法,其中所述多阵列基体包含:

第一阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,和

第二阵列,其包含含有传导材料的微电池的模式,当所述第一和第二阵列被引入到电解溶液中时,所述第二阵列能够与所述第一阵列的传导材料限定至少一个伏打电池以自发地产生至少一个电流。

28.权利要求27所述的方法,其中所述LLMC系统包含柔软覆盖材料。

29.权利要求28所述的方法,其中所述LLMC系统还包含粘合剂组分。

30.权利要求26所述的方法,其中LLMC在1微安和100微安之间。

31.权利要求26所述的方法,其中LLMC在100微安和200微安之间。

32.权利要求26所述的方法,其中LLMC在150微安和200微安之间。

33.用于减少伤口中炎症的设备,其包含基材,所述基材包含能够产生低水平电场(LLEF)或低水平微电流(LLMC)的生物相容性电极。

用于细胞激活的方法和设备

[0001] 由Jeffrey Skiba和Inder Raj S.Makin

[0002] 本申请要求2013年5月2日提交的美国临时专利申请号61/818,797、2013年5月9日提交的61/821,362和2013年5月9日提交的61/821,365的优先权,它们中的每一个均通过引用整体并入本文。

[0003] 领域

[0004] 生物组织和细胞、微生物、细菌、病毒、真菌和其它生物体或有机物质可受到电刺激的影响。因此,已开发出向有机物质施加电刺激的装置和技术以解决一些医学问题。本说明书涉及用于引导细胞迁移、提高细胞营养摄取、促进伤口愈合、减少炎症和提供抗菌效果的方法和设备。

[0005] 概述

[0006] 本文公开的一些方面包括生物电设备,其包含生物相容性微电池的多阵列基体。所述基体可包括第一阵列和第二阵列,所述第一阵列包含由第一传导溶液形成的微电池模式,所述溶液包含金属物质;所述第二阵列包含由第二传导溶液形成的微电池模式,所述溶液包含这样的金属物质,即,当所述第一阵列和第二阵列被引入到电解溶液且所述第一阵列和第二阵列彼此之间不物理接触时,所述金属物质能够与所述第一阵列的金属物质限定至少一个伏打电池以自发地产生至少一个电流。某些方面利用外部电源例如AC或DC电源或脉冲RF或脉冲电流,例如高压脉冲电流。在一个实施方式中,电能来源于在每个电池/电池界面产生电池设备(battery)的不同类(dissimilar)金属,而具有外部电源的那些实施方式可需要间隔距离配置的传导电极以预先确定电场形状和强度。相较于表面上的电池设备,外部电源可更长期地提供能量。

[0007] 所述设备还可以产生局部电场,其模式由电池或电极的距离和物理定向确定。可通过电池或电极的距离和定向预先确定电场的有效深度。在一些方面,可用水凝胶或葡萄糖或任何其它药物、细胞营养物、干细胞或它生物制品(biologic)来整体或部分涂布设备。在一些实施方式中,可通过例如使用水凝胶来扩展电场。在某些实施方式中,例如治疗方法中,使用AC或DC电流可以是优选的。

[0008] 另一些方面包括利用本文公开的设备引导细胞迁移的方法。这些方面包括改善再上皮化(re-epithelialization)的方法。

[0009] 另一些方面包括提高葡萄糖摄取的方法以及提高细胞硫醇(thiol)水平的方法。另外的方面包括为线粒体供能的方法。

[0010] 另一些方面包括刺激细胞蛋白表达的方法。

[0011] 另一些方面包括刺激细胞DNA合成的方法。

[0012] 另一些方面包括刺激细胞Ca²⁺摄取的方法。

[0013] 本发明的一些方面包括用于提高毛细血管密度的设备和方法。

[0014] 一些实施方式包括用于提高经皮氧分压(transcutaneous partial pressure of oxygen)的设备和方法。另一些实施方式包括用于处理或预防压力性溃疡的方法和设备。

[0015] 其他的一些方面包括防止细菌生物膜形成的方法。一些方面还包括降低微生物或

细菌增殖、杀灭微生物或细菌、杀灭通过生物膜层的细菌、或者防止生物膜形成的方法。一些实施方式包括使用本文公开的设备与抗生素组合来降低微生物或细菌增殖、杀灭微生物或细菌、杀灭通过生物膜层的细菌、或者防止生物膜形成的方法。

[0016] 另一些方面包括治疗与代谢缺陷相关的疾病(例如,糖尿病)或者患者展示出受损的代谢状态的其它疾病的方法。

附图简介

[0017] 图1是本文所公开的一个实施方式的详细平面图。

[0018] 图2是按照本文所公开一个实施方式的所应用的电导体模式的详细平面图。

[0019] 图3是使用图2的应用模式的粘性绷带。

[0020] 图4是图3穿过线3-3的截面。

[0021] 图5是本文所公开的一个替代性实施方式的详细平面图,其包括连接电极的传导金属溶液的细线。

[0022] 图6是另一替代性实施方式的详细平面图,其具有线模式和点模式。

[0023] 图7是另一替代性实施方式的详细平面图,其具有两个线模式。

[0024] 图8描述了一些替代性实施方式,其展示了伤口处理系统的不连续区域以及锚区域的位置。

[0025] 详细说明

[0026] 本文公开的一些实施方式包括这样的系统,其可以为组织或生物体提供低水平电场(LLEF)(因此是“LLEF系统”)或者,当与电传导材料接触时,其可以为组织或生物体提供低水平微电流(LLMC)(因此是“LLMC系统”)。因此,在一些实施方式中,LLMC系统是与电传导材料接触的LLEF系统。在某些实施方式中,可调节微电流或电场,以例如改变系统的持续时间、尺寸、形状、场深、电流、极性或电压。在一些实施方式中,可调节系统的瓦特密度。

[0027] 本文公开的一些实施方式包括微电池模式。可设计模式以在活细胞上产生电场、电流或二者。在一些实施方式中,可设计模式以产生特定尺寸、强度、密度、形状或持续时间的电场或电流。在一些实施方式中,可改变储积物(reservoir)或点状物的尺寸和间隔。

[0028] 在一些实施方式中,本文公开的设备可应用电场、电流或二者,其中所述电场、电流或二者在伤口或组织的不同区域可具有不同的尺寸、强度、密度、形状或持续时间。在一些实施方式中,通过微调电极或储积物的尺寸,可自定义电场、电流或二者的形状,增加或减小非常局部的瓦特密度并允许设计“智慧型模式电极(smart patterned electrode)”,其中在组织上的电场的量可基于来自组织的反馈或者基于感应器内的算法和对控制模块的反馈来设计、产生或调节。电场、电流或二者可在一个区域强,而在另一区域较弱。电场、电流或二者可随时间变化,并基于处理目标或者来自组织或患者的反馈进行调整。控制模块可基于组织参数监测和调节电场或电流的尺寸、强度、密度、形状或持续时间。

[0029] 本文公开的放置于组织(例如,运动的关节)上的敷料可相对于组织移动。减少组织和敷料之间的移动量可有益于愈合。在一些实施方式中,牵引和摩擦水疱可被治疗、最少化或者避免。在敷料中开槽或者放置策略性切口可以使伤口上的摩擦更少。在一些实施方式中,还可以使用与皮肤的弹性类似的弹性敷料。使用敷料作为临时性桥以减小跨伤口位点的应力可以减小缝合线或卡钉(staple)处的应力,这将减少疤痕形成和促进愈合。

[0030] 所述设备可被用来调节细胞特性,例如用来引导和促进细胞迁移或浸润,或者用于提高物质例如葡萄糖的摄取,或者用来提高细胞信号传递活性或者用来破坏细菌信号传递例如群体感应。所述设备可在临床上使用,例如用于促进伤口愈合,或者用于治疗疾病例如与代谢缺陷相关的那些(例如,糖尿病)。关于使用电流治愈伤口的另外公开可在2008年11月25日发行的题为“CURRENT PRODUCING SURFACE FOR A WOUND DRESSING”的美国专利号7,457,667中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0031] 本文公开的一些实施方式包括在表面(例如,织物等等)上的生物相容性电极或储积物(reservoir)或点状物(dot)。在一些实施方式中,表面可以是柔软(pliable)的。在一些实施方式中,表面可包含纱或网(mesh)。适用于本文公开一些实施方式中的柔软表面的类型可以是吸收性纺织品、低-粘合剂(low-adhesives)、蒸汽渗透性膜、水胶体、水凝胶、海藻酸盐、泡沫、泡沫基材料、纤维素基材料包括Kettenbach纤维、中空管、纤维材料,例如充满无水/吸湿性材料、珠子等的那些,或者本领域已知的任何合适材料。在一些实施方式中,柔软材料可形成例如绷带、护腕、围颈带、腰带、伤口敷料、布、织物等等。一些实施方式可包括在表面上(例如,在电极上或者之间)的涂层。所述涂层可包括,例如,硅酮、和电解混合物、低变应性试剂、药物、生物制品、干细胞、皮肤替代物等。适合与本发明的一些实施方式一起使用的药物包括镇痛剂、抗生素、抗炎药等。在一些实施方式中,所产生的电场或电流可“驱动”药物通过皮肤或表面组织。

[0032] 在一些实施方式中,所述材料可包括端口(port)以使材料的内部可及,例如以向敷料中加入流体、凝胶或一些其它材料。某些实施方式可包括能够包封材料的“泡形(blisters)”顶部。在一些实施方式中,泡形顶部可包含按压泡形物时释放到敷料中的物质(例如液体)。

[0033] 在一些实施方式中,所述系统包含维持或帮助维持其位置的组分,例如弹性物(elastic)。在一些实施方式中,所述系统包含维持或帮助维持其位置的组分,例如粘合剂。粘合剂组分可被保护层覆盖,使用时除去保护层以暴露粘合剂。在一些实施方式中,粘合剂可包含,例如密封剂,例如低变应性密封剂、壁虎(gecko)密封剂、贻贝(mussel)密封剂、防水密封剂例如环氧树脂等。

[0034] 在一些实施方式中,定位组分可包括具有弹性的弹性膜,例如,类似于皮肤弹性、高于皮肤弹性或低于皮肤弹性的弹性膜。在一些实施方式中,LLMC或LLEF系统可包含层压件,其中层压件的各层可具有不同的弹性。例如,外层的弹性可以高并且内层的无弹性。可通过施加应力来拉伸无弹性的层,从而贯穿材料厚度地释放不连续区域或槽,从而产生机械位移,而不是在拉伸能发生之前应力就破坏织物组织。在一些实施方式中,槽可以穿过层或系统充分延伸或者可被置于需要伸展之处。在系统的一些实施方式中,槽不穿过系统或系统的一部分例如敷料物质完全延伸。在一些实施方式中,不连续区域可以跨过伤口处理系统的长轴的一半。

[0035] 在某些实施方式中,所述表面可包括例如导管或微粒的表面。这些实施方式可被用于在内部局部或全身地治疗对象。例如,微粒可被用于与合适的载体组合来制造药物组合物。在一些实施方式中,纳米技术例如纳米机器人可被用于提供可被用作药物制剂的组分(例如,注射、吸入或经口施用的制剂)的LLMC系统。

[0036] 当在本文中使用时,“激活凝胶”表示:用于在伤口周围维持湿润环境或者促进伤

口内和周围愈合的组合物。

[0037] 当在本文中使用时,“固定(affixing)”可表示:使患者或组织与本文公开的设备或系统接触。

[0038] 当在本文中使用时,“施加”或“施用”指的是:使表面与传导材料接触,例如将传导墨水打印、涂画或喷涂在表面上。或者,“施加”或“施用”可表示:使患者或组织或生物体与本文公开的设备或系统接触。

[0039] 当在本文中使用时,“细胞浸润”指的是:朝向期望细胞迁移的靶组织或者区域(例如,伤口)的细胞迁移。

[0040] 当在本文中使用时,“传导材料”指的是:允许电荷以一个或多个方向流动的物体或材料类型。传导材料可包括固体例如金属或碳,或液体例如传导金属溶液和传导凝胶。可施加传导材料以形成至少一个基体(matrix)。在施加传导液体之后,可使其干燥、固化或硬化以形成固体材料。

[0041] 当在本文中使用时,“不连续区域”指的是:材料中的“空隙”例如孔、槽(slot)等。该术语可表示材料中的任何空隙,但通常,空隙具有规则形状。材料中的空隙可完全在材料的周界内或者其可伸展至材料的周界。

[0042] 当在本文中使用时,“点状物(dot)”指的是:可作为至少一个电池设备单元起作用的不同类储积物的分散沉积物。该术语可以指具有任何合适尺寸或形状(例如,正方形、圆形、三角形、线等)的沉积物。该术语可与微电池等同义地使用。

[0043] “电极”指的是相似或不同类的传导材料。在利用外部电源的一些实施方式中,电极可包含相似的传导材料。在不使用外部电源的一些实施方式中,电极可包含能够限定阳极和阴极的不同类传导材料。

[0044] 当在本文中使用时,“可伸展”指的是:延伸同时保持结构完整性且不撕裂的能力。该术语可以指固体区域以及不连续的或空隙区域;固体区域以及空隙区域能够伸展或者延伸。

[0045] 当在本文中使用时,“原电池”指的是:具有正细胞电势的电化学电池,其能够使化学能量被转化为电能。更特别地,原电池可包括充当阳极的第一储积物和充当阴极的不同类的第二储积物。每个原电池可贮存化学势能。当传导材料的位置接近电池以至于材料能够提供电池元件之间的电和/或离子交流时,化学势能能够作为电能被释放。因此,每组紧邻的不同类储积物可作为单室电池设备起作用,且装置内多组紧邻、不同类储积物的分布可作为单室电池设备的场起作用,其作为总体形成了跨表面分布的多室电池。在利用外部电源的一些实施方式中,原电池可包括与外部电源(例如,电池设备或其它电源)相连接的电极。在外部供能的一些实施方式中,电极不需要包含不同类材料,因为外部电源能够限定阳极和阴极。在某些外部供能的实施方式中,电源不需要与设备物理连接。

[0046] 当在本文中使用时,“基体(matrix或matrices)”指的是这样的—一个或更多个模式,例如由表面上的电极形成的那些。可设计基体以改变所产生的电场或微电流。例如,可改变电场或微电流的强度和形状,或者可设计基体以产生具有期望强度或形状的电池或电流。

[0047] 当在本文中使用时,“还原氧化反应”或“氧化还原反应”指的是这样的反应,其涉及将一个或多个电子从还原剂转移至氧化剂。在一些实施方式中,术语“还原剂”可被定义

为氧化还原反应中的反应物,其向被还原的物质捐献电子。从而“还原剂”在反应中被氧化。在一些实施方式中,术语“氧化剂”可以被定义为氧化还原反应中的反应物,其从被氧化的物质接受电子。“氧化剂”因此在反应中被还原。在多种实施方式中,第一和第二储积物之间产生的氧化还原反应在不同类储积物之间提供电流。当传导材料接近第一和第二不同类储积物以至于传导材料为第一和第二不同类储积物之间的电交流和/或离子交流提供媒介时,氧化还原反应可自发发生。换言之,在一个实施方式中,可在不使用外部电池设备或其它电源(例如,直流电(DC)例如电池设备或者交流电(AC)电源例如典型的电源插座)时在第一和第二不同类储积物之间产生电流。因此,在多种实施方式中,提供“自给电的”系统,该系统可被激活以产生电流。在一些实施方式中,术语“自给电的”可被定义为能够不使用外部电池设备或电源而产生电(例如,产生电流)。在一些实施方式中,术语“激活”可被定义为指的是通过应用给定频率的无线电信号或者通过超声波或者通过电磁感应来产生电流。在另一些实施方式中,可提供包含外部电池设备或电源的系统。例如,AC电源可具有任何波形,例如正弦波、三角波或者方形波。AC电源还可以具有任何频率,例如50Hz或60Hz等。AC电源还可以具有任何电压,例如120伏特或220伏特等。在一些实施方式中,可在使用之前电改造AC电源,例如具有降低的电压。

[0048] 当在本文中使用时,“可延伸的”指的是实施方式延伸但不丢失其结构完整性的能力。换言之,实施方式能够延伸以适应不规则的伤口表面,其中表面的一部分能够相对于另一部分移动。

[0049] 当在本文中使用时,“伤口”包括表面组织(例如,皮肤、黏膜、上皮层)的擦伤、手术切口、切口、刺痕、撕扯、伤、溃疡、水泡、烫伤、切断、咬伤和任何其它缺口或破坏。破坏可包括发炎区域、息肉、溃疡等。伤疤旨在包括增生性伤疤、瘢痕或受折磨个体的任何愈合伤口组织。表面组织包括在伤口或破坏不存在时,正常情况下不被暴露的那些组织,例如下面的肌肉或结缔组织。伤口未必是可见的且其未必涉及表面组织的破裂,例如伤口可包括细菌感染。伤口可包括来自有毒和无毒昆虫和动物二者的昆虫和动物咬伤。

[0050] LLMC/LLEF系统-制造方法

[0051] 本文公开的LLMC或LLEF系统可包含“锚”区域或“臂”以牢固地固定系统。锚区域或臂能够将LLMC系统锚定在例如运动最少或有限的关节周围的区域。例如,LLMC系统可被固定在关节附近的伤口,系统的锚区域可伸展至应力最小或运动最少的区域以牢固地固定系统。此外,LLMC系统能够通过“抵消”由运动引起的物理应力来减少伤口位置上的应力。例如,可在应用伤口处理系统之前对其预先施加应力或将其延伸,以使它将伤口周界“拉”或者“维持”在一起。

[0052] 本文公开的LLMC或LLEF系统可包含增强部件。在一些实施方式中,增强部件可包含跨越系统长度的部件。在一些实施方式中,LLMC或LLEF系统可包含多个增强部件,例如至少1个增强部件、至少2个增强部件、至少3个增强部件、至少4个增强部件、至少5个增强部件、至少6个增强部件等。

[0053] 在一些实施方式中,LLMC或LLEF系统可包含额外的材料以帮助愈合。这些额外材料可包含激活凝胶、rhPDGF(重组人血小板衍生生长因子)(REGRANEX[®])、玻璃粘连蛋白:IGF复合体、CELLSPRAY(Clinical Cell Culture Pty.Ltd.,澳大利亚)、RECELL[®]

(Clinical Cell Culture Pty.Ltd.,澳大利亚)、INTEGRA[®]真皮再生模板(Integra Life Sciences,美国)、BIOMEND[®](Zimmer Dental Inc.,美国)、INFUSE[®](Medtronic Sofamor Danek Inc.,美国)、ALLODERM[®](LifeCell Corp.,美国)、CYMETRA[®](LifeCell Corp.,美国)、SEPRAPACK[®](Genzyme Corporation,美国)、SEPRAMESH[®](Genzyme Corporation,美国)、SKINTEMP[®](Human BioSciences Inc.,美国)、COSMODERM[®](Inamed Corporation,美国)、COSMOPLAST[®](Inamed Corporation,美国)、OP-1[®](Stryker Corporation,美国)、ISOLAGEN[®](Fibrocell Technologies Inc.,美国)、CARTICEL[®](Genzyme Corporation,美国)、APLIGRAF[®](Sandoz AG Corporation,瑞士)、DERMAGRAFT[®](Smith&Nephew Wound Management Corporation,美国)、TRANSCYTE[®](Shire Regenerative Medicine Inc.,美国)、ORCEL[®](Orcell LLC Corporation,美国)、EPICEL[®](Genzyme Corporation,美国)等。在一些实施方式中,额外材料可以是,例如,TEGADERM[®] 91110(3M Corporation,美国)、MEPILEX[®] Normal Gel 0.9%氯化钠(Molnlycke Health Care AB,瑞典)、HISPAGEL[®](BASF Corporation,美国)、LUBRIGEL[®](Sheffield Laboratories Corporation,美国)或者用于维持伤口周围的湿润环境或者使得容易取出LLMC或LLEF系统的其它组合物。在某些实施方式中,可被加入到LLMC或LLEF系统中的额外材料可包括例如,基于囊的制剂例如血红蛋白囊泡。在某些实施方式中,可以使用基于脂质体的制剂。

[0054] 一些实施方式可包括凝胶形式(例如使用时进行混合的单组份或双组分凝胶)的设备。一些实施方式可包括喷雾形式(例如使用时进行混合的单组份或双组分喷雾)的设备。

[0055] 在一些实施方式中,LLMC或LLEF系统可包含关于如何放置系统以使其性能最大化的说明或指示。

[0056] 本文公开的LLMC或LLEF系统的一些实施方式可包含电极或微电池。每个电极或微电池可以是或者包含传导金属。在一些实施方式中,电极或微电池可包含任何电传导材料,例如电传导的水凝胶、金属、电解质、超导体、半导体、等离子体和非金属导体例如石墨和传导聚合物。电传导金属可包括银、铜、金、铝、钼、锌、锂、钨、黄铜、碳、镍、铁、钯、铂、锡、青铜、碳钢、铅、钛、不锈钢、汞、Fe/Cr合金等。可以用不同的金属例如铝、金、铂或者银涂布或者电镀电极。

[0057] 在某些实施方式中,储积物或电极几何形状可包括圆形、多角形、线形、之字形、椭圆形、星形或任何合适的多种形状。这提供设计/定制表面电场形状以及穿透深度的能力。

[0058] 储积物或点状物的尺寸和浓度可具有多种尺寸,因为这些变化可允许由本发明的实施方式产生的电场的性质改变。某些实施方式提供约1伏特的电场,则在具有100k-300k欧姆的电阻的正常组织载量下,产生在10微安范围内的电流。可通过计算间距的1/2来确定电场强度并将它施加在z轴中电池之间的中点上。这表示最高强度电场线的理论位置。

[0059] 在某些实施方式中,不同类金属可被用来产生具有期望电压的电场。在某些实施方式中,储积物的模式可控制电场的瓦特密度和形状。

[0060] 在一些实施方式中,“墨水”或“涂料”可包括适合在表面上形成电极的任何传导溶液,例如传导金属溶液。在一些实施方式中,“印刷”或“涂画”可包括:将传导材料(例如传导液体材料)施加到期望其上有基体的材料上的任何方法。

[0061] 在一些实施方式中,印刷设备可被用于产生本文公开的LLMC或LLEF系统。例如,喷墨打印机或“3D”打印机可被用于产生一些实施方式。

[0062] 在某些实施方式中,用于产生本文公开的LLMC或LLEF系统的粘合剂或墨水可包括,例如,聚纤维素墨水、聚丙烯酸墨水、聚尿烷墨水、硅酮墨水等。在一些实施方式中,所使用的墨水类型能够决定来自储积物的电子的释放速率。在一些实施方式中,可向墨水或粘合剂中加入多种物质,例如,可加入传导或电阻性物质以改变电场的形状或强度。可以加入其它材料(例如,硅酮)以增强伤疤减少。还可将所述材料加入到储积物之间的空间。

[0063] 某些实施方式可以利用电源产生电流,例如电池设备或微电池。电源可以是能够在LLMC系统中产生电流的任何能源且可包括,例如AC电源、DC电源、无线电频率(RF)例如脉冲RF、感应、超声等。

[0064] 用于制造本文公开的LLMC或LLEF系统的不同类金属可以是银和锌,且电解溶液可包括在水中的氯化钠。在某些实施方式中,将电极施加到不传导表面上以产生一种模式,最优选地是单阵列或多阵列的伏打电池,它们不会自发反应直至接触电解溶液,例如伤流液。本说明书的部分使用术语“墨水”的“印刷”,但应该理解:可使用“涂画工具”“涂画”模式来代替。考虑到了使用适合施加传导材料的任何工具。在一些实施方式中,“墨水”或“涂料”可包括适合在表面(例如传导材料)上形成电极的任何溶液,包括传导金属溶液。在一些实施方式中,“印刷”或“涂画”可包括:将溶液施加到其上期望有基体的材料上的任何方法。还设想:除了也许应该随同选择的用于制造将在印刷工艺中使用的混合物的粘合剂一起被包括的说明,有能力的从业者知道如何正确地施加并固化溶液而无需任何帮助。

[0065] 与银组合使用以产生公开的一些实施方式的伏打电池或储积物的一种优选材料是锌。锌在局部抗菌剂例如杆菌肽锌或杆菌肽的锌盐中的预防感染的用途已被充分描述。锌是本身具有抗菌性质的二价阳离子,此外,其还具有作为对吞噬清创术和伤口愈合的重塑期很重要的金属蛋白酶家族酶的蛋白辅因子的额外益处。作为辅因子,锌促进并加速这些酶的功能活性,从而导致更好、更有效的伤口愈合。

[0066] 参阅附图,在图1中,不同类电极第一电极6和第二电极10被施加在制品4的期望主表面2上。在一个实施方式中,主表面是与待被处理的区域例如皮肤表面或者伤口直接接触的LLMC或LLEF系统的表面。在一些替代性实施方式中,主表面2是期望为抗菌的表面,例如医疗器械、植入物、手术服、手套、袜子、桌子、门把手或将接触电解溶液(包括汗)的其它表面,从而伏打电池模式的至少一部分将自发反应并杀灭细菌和其它微生物。

[0067] 在多种实施方式中,电极或点状物或储积物的标准电势的差异可在从0.05V至约5.0V的范围内。例如,标准电势可以是0.05V、0.06V、0.07V、0.08V、0.09V、0.1V、0.2V、或0.3V、0.4V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1.0V、1.1V、1.2V、1.3V、1.4V、1.5V、1.6V、1.7V、1.8V、1.9V、2.0V、2.1V、2.2V、2.3V、2.4V、2.5V、2.6V、2.7V、2.8V、2.9V、3.0V、3.1V、3.2V、3.3V、3.4V、3.5V、3.6V、3.7V、3.8V、3.9V、4.0V、4.1V、4.2V、4.3V、4.4V、4.5V、4.6V、4.7V、

4.8V、4.9V、5.0V、5.1V、5.2V、5.3V、5.4V、5.5V、5.6V、5.7V、5.8V、5.9V、6.0V或等等。

[0068] 在一个特定实施方式中,电极或点状物或储积物的标准电势的差异可以是至少0.05V、至少0.06V、至少0.07V、至少0.08V、至少0.09V、至少0.1V、至少0.2V、至少0.3V、至少0.4V、至少0.5V、至少0.6V、至少0.7V、至少0.8V、至少0.9V、至少1.0V、至少1.1V、至少1.2V、至少1.3V、至少1.4V、至少1.5V、至少1.6V、至少1.7V、至少1.8V、至少1.9V、至少2.0V、至少2.1V、至少2.2V、至少2.3V、至少2.4V、至少2.5V、至少2.6V、至少2.7V、至少2.8V、至少2.9V、至少3.0V、至少3.1V、至少3.2V、至少3.3V、至少3.4V、至少3.5V、至少3.6V、至少3.7V、至少3.8V、至少3.9V、至少4.0V、至少4.1V、至少4.2V、至少4.3V、至少4.4V、至少4.5V、至少4.6V、至少4.7V、至少4.8V、至少4.9V、至少5.0V、至少5.1V、至少5.2V、至少5.3V、至少5.4V、至少5.5V、至少5.6V、至少5.7V、至少5.8V、至少5.9V、至少6.0V或等等。

[0069] 在一个特定实施方式中,电极或点状物或储积物的标准电势的差异可以是不高于0.05V、或者不高于0.06V、不高于0.07V、不高于0.08V、不高于0.09V、不高于0.1V、不高于0.2V、不高于0.3V、不高于0.4V、不高于0.5V、不高于0.6V、不高于0.7V、不高于0.8V、不高于0.9V、不高于1.0V、不高于1.1V、不高于1.2V、不高于1.3V、不高于1.4V、不高于1.5V、不高于1.6V、不高于1.7V、不高于1.8V、不高于1.9V、不高于2.0V、不高于2.1V、不高于2.2V、不高于2.3V、不高于2.4V、不高于2.5V、不高于2.6V、不高于2.7V、不高于2.8V、不高于2.9V、不高于3.0V、不高于3.1V、不高于3.2V、不高于3.3V、不高于3.4V、不高于3.5V、不高于3.6V、不高于3.7V、不高于3.8V、不高于3.9V、不高于4.0V、不高于4.1V、不高于4.2V、不高于4.3V、不高于4.4V、不高于4.5V、不高于4.6V、不高于4.7V、不高于4.8V、不高于4.9V、不高于5.0V、不高于5.1V、不高于5.2V、不高于5.3V、不高于5.4V、不高于5.5V、不高于5.6V、不高于5.7V、不高于5.8V、不高于5.9V、不高于6.0V或等等。

[0070] 在一些实施方式中,LLMC系统可产生例如在约1微安-约200微安之间、在约10微安-约190微安之间、在约20微安-约180微安之间、在约30微安-约170微安之间、在约40微安-约160微安之间、在约50微安-约150微安之间、在约60微安-约140微安之间、在约70微安-约130微安之间、在约80微安-约120微安之间、在约90微安-约100微安之间或等等的低水平微电流。

[0071] 在一些实施方式中,LLMC系统可产生例如在约1微安-约400微安之间、在约20微安-约380微安之间、在约400微安-约360微安之间、在约60微安-约340微安之间、在约80微安-约320微安之间、在约100微安-约3000微安之间、在约120微安-约280微安之间、在约140微安-约260微安之间、在约160微安-约240微安之间、在约180微安-约220微安之间或等等的低水平微电流。

[0072] 在一些实施方式中,本发明的LLMC系统可产生约10微安、约20微安、约30微安、约40微安、约50微安、约60微安、约70微安、约80微安、约90微安、约100微安、约110微安、约120微安、约130微安、约140微安、约150微安、约160微安、约170微安、约180微安、约190微安、约200微安、约210微安、约220微安、约240微安、约260微安、约280微安、约300微安、约320微安、约340微安、约360微安、约380微安、约400微安或等等的低水平微电流。

[0073] 在一些实施方式中,LLMC系统可产生不高于10微安、不高于20微安、不高于30微安、不高于40微安、不高于50微安、不高于60微安、不高于70微安、不高于80微安、不高于90微安、不高于100微安、不高于110微安、不高于120微安、不高于130微安、不高于140微安、不

高于150微安、不高于160微安、不高于170微安、不高于180微安、不高于190微安、不高于200微安、不高于210微安、不高于220微安、不高于230微安、不高于240微安、不高于250微安、不高于260微安、不高于270微安、不高于280微安、不高于290微安、不高于300微安、不高于310微安、不高于320微安、不高于340微安、不高于360微安、不高于380微安、不高于400微安、不高于420微安、不高于440微安、不高于460微安、不高于480微安或等等的低水平微电流。

[0074] 在一些实施方式中,本发明的LLMC系统可产生不低于10微安、不低于20微安、不低于30微安、不低于40微安、不低于50微安、不低于60微安、不低于70微安、不低于80微安、不低于90微安、不低于100微安、不低于110微安、不低于120微安、不低于130微安、不低于140微安、不低于150微安、不低于160微安、不低于170微安、不低于180微安、不低于190微安、不低于200微安、不低于210微安、不低于220微安、不低于230微安、不低于240微安、不低于250微安、不低于260微安、不低于270微安、不低于280微安、不低于290微安、不低于300微安、不低于310微安、不低于320微安、不低于330微安、不低于340微安、不低于350微安、不低于360微安、不低于370微安、不低于380微安、不低于390微安、不低于400微安或等等的低水平微电流。

[0075] 在一些实施方式中,应用的电极或储积物或点状物可粘附在或结合在主表面2上,因为在一些实施方式中,生物相容性结合剂与将产生伏打电池模式的每种不同类金属混成分离的混合物。大部分墨水仅仅是载体,和结合剂与颜料混合。类似地,传导金属溶液可以是与传导元件混合的结合剂。产生的传导金属溶液可与施加方法(例如丝网印刷)一起使用以将电极施加到预定模式的主表面上。一旦传导金属溶液干燥和/或固化,间隔电极的模式可基本维持其相对位置,即使在柔性材料例如用于LLMC或LLEF系统的柔性材料上也是如此。为了制造有限数量的本文所公开一个实施方式的系统,可将传导金属溶液手动施加到普通粘合绷带上以使得存在在绷带的主表面上分隔约1毫米的交替电极阵列。在将溶液施加到表面之前,应该使其干燥以至于传导材料不混合,混合将破坏阵列并导致将释放元素的直接反应,而不能模拟损伤电流。然而,即使材料混合,伤口处理系统将仍然展示出抗菌效果。此外,虽然单独的银将展示出抗菌效果,但本发明的实施方式显示出比单独的银更高的抗菌活性。

[0076] 在利用聚纤维素结合剂的某些实施方式中,结合剂本身可具有有益效果,例如通过驱动纤维素进入周围组织的离子电渗过程来降低基质金属蛋白酶的局部浓度。该过程可被用于电驱动其它组分例如药物进入周围组织。

[0077] 结合剂可包括可以与传导元素(优选银或锌的金属晶体)混合的任何生物相容性液体材料以产生可被施加在表面上作为薄涂层的传导溶液。一种合适的结合剂是溶剂可还原的聚合物,例如由COLORCON[®] Inc.(其是Berwind Pharmaceutical Services有限公司的分公司)制造的聚丙烯酸类无毒孔板印墨水(参见COLORCON[®] NO-TOX[®]生产线,零件号为NT28)。在一个实施方式中,结合剂与高纯度(最低99.999%)金属银晶体混合以产生银传导溶液。可通过将银研磨成粉末来制造银晶体,其尺寸优选地小于100微米或者与大约与面粉一样细微。在一个实施方式中,晶体的尺寸为约325网目,其通常为约40微米或再小一点。结合剂与高纯度(至少99.999%,在一个实施方式中)金属锌粉末单独混合,所述金属锌粉末同样优选地通过标准的325网筛被筛选,以产生锌传导溶液。为了获得更好的

质量控制和更一致的结果,使用的大部分晶体应该大于325网目和小于200网目。例如,使用的晶体应该在200网目和325网目之间,或者在210网目和310网目之间,在220网目和300网目之间,在230网目和290网目之间,在240网目和280网目之间,在250网目和270网目之间,在255网目和265网目之间或等等。

[0078] 如在另一些实施方式中所述,可以以同样的方法使用其它金属粉末来制得其它传导金属溶液。

[0079] 金属晶体的尺寸、传导流体对表面的可用性和金属与结合剂的比率影响来自混合物的金属的释放速率。当COLORCON[®]聚丙烯酸类墨水被用作结合剂时,混合物的约10-40%应该是用于较长期绷带(例如,佩戴约10天的)的金属。例如,对于较长期的LLMC或LLEF系统,应该是金属的混合物的百分比可以是8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%或等等。

[0080] 如果使用相同的结合剂,但为金属的混合物的百分比增加至60%或更高,那么释放速率将快得多且典型的系统将仅持续几天有效。例如,对于较短期的绷带,应该是金属的混合物的百分比可以是40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%或等等。

[0081] 应该注意,如果聚丙烯酸类墨水被施加为非常薄的涂层,这暴露更多将自发反应的金属晶体,那么其可能裂开。对于包含衣着类制品的LLMC或LLEF系统,可期望将金属的百分比降低至5%或更低,或者使用导致晶体被更深包埋的结合剂,从而主表面将持续非常长的时段抗菌且将不过早磨损。其它粘合剂可比聚丙烯酸类墨水更快或更慢地溶解或者以其它方式降解,因此可进行调整以获得期望的源于伏打电池的自发反应速率。

[0082] 为了使伏打电池的数目最大化,在多种实施方式中,交替的银团块(mass)或电极或储积物和锌团块或电极或储积物的模式可产生跨主表面的电流阵列。根据一种实施方式,图1中所示的基本模式使每个银团块与四个锌团块等距,并使每个锌团块与四个银团块等距。第一电极6通过间隔8与第二电极10隔开。第一电极6和第二电极10的设计(design)是简单的圆点,且在一种实施方式中,是重复的。设计12的多个重复导致了一种模式。对于伤口处理系统或者敷料,在一种实施方式中,每个银设计的团块优选地是每个锌设计的团块的约2倍。对于图1中的模式,银设计最优选地距离最近的4个锌设计中的每一个约1毫米,反之亦然。当所产生的不同类金属团块的模式被引入电解溶液中时,其限定了伏打电池的阵列。关于产生微阵列的方法的另一些公开内容可在2010年10月12日发行的题为“CURRENT PRODUCING SURFACE FOR TREATING BIOLOGIC TISSUE”的美国专利号7,813,806中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0083] 当将传导金属施加到柔性材料(例如用于伤口敷料的那些)上时,如图1的交替圆点的团块的点模式可以是优选的,因为点不会显著影响材料的柔性。图1的模式非常适合一般用途。为了使主表面上电流的密度最大化,可以使用图2的模式。图2中的第一电极6是大的六角形点状物,且第二电极10是一对彼此隔开的较小的六角形点状物。第一电极6和第二电极10之间的间隔8维持设计的邻边之间相对一致的距离。设计12的多次重复导致模式14,其可被描述为第一设计中的至少一个被第二设计的六个六角形点状物环绕。图2的模式非常适合擦伤和烧伤,以及昆虫咬伤,包括可从昆虫转移细菌或微生物或其它生物体的那些。

当然存在可被印刷从而获得相似结果的其它模式。

[0084] 图3和4显示了可如何利用图2的模式来制造粘性绷带。将图2中详细显示的模式施加到伤口敷料物质的主表面2上。将印刷的敷料物质的背面20固定到吸收性伤口敷裹层22例如棉花上。将吸收性敷裹层粘着性地固定到弹性粘着层16上以使得存在至少一个可被用于在伤口上固定伤口处理系统的弹性粘着层16的重叠片或锚18。

[0085] 图5显示了可被添加在设计之间的额外特征,在差的电解溶液中,其将启动电流的流动。使用传导金属溶液中的一种,沿着每个伏打电池的电流通路印刷细线24。细线起初将具有直接反应,但将被消耗直至电极之间的距离增加至获得最大电压之处。所产生的初始电流旨在帮助控制水肿以使得LLMC系统有效。如果最初应用系统时电解溶液高度传导,那么细线可被快速消耗且伤口敷料将如同细线从未存在过一样起作用。

[0086] 图6和7显示了使用至少一个线设计一些替代模式。图6的第一电极6是类似于图1中使用的第一设计的圆点。图6的第二电极10是线。当设计被重复时,它们限定了被许多隔开的点分开的平行线模式。图7仅使用线模式。图7的模式非常适合切口,当线与切口垂直时尤其如此。如果氧化还原反应需要的来自第一传导元素(被混入第一设计的传导金属溶液)的金属比来自第二传导元素(被混入第二设计的传导金属溶液)的金属要多,那么第一电极6可比第二电极10更厚或更宽。线可以是虚线。另一个模式可以是银网格线,其中锌团块在每个网格单元的中心。模式可以是由交替的传导材料印刷的字母,从而可将信息印刷在主表面上-也许是商标名称或者识别信息例如患者血型。

[0087] 因为使用约2个银:1个锌的比率的银和锌的自发氧化还原反应,所以在一种实施方式中,银设计可包含为锌设计的约2倍的团块。在最接近的不同类金属之间(最接近边缘至最接近边缘)的间隔为约1mm时,伤流液中的每个伏打电池可产生约1伏特电势,其将大幅度穿过真皮和表皮渗透。点状物之间较近的间隔可减小电阻,提供较低电势,且电流将不会渗透那么深。如果间隔降至低于约1mm的十分之一,那么自发反应的益处与直接反应存在的益处一样;银被电驱动进入伤口,但可以基本上不模拟损伤电流。因此,最接近的传导材料之间的间隔可以是0.1mm、或0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2mm、2.1mm、2.2mm、2.3mm、2.4mm、2.5mm、2.6mm、2.7mm、2.8mm、2.9mm、3mm、3.1mm、3.2mm、3.3mm、3.4mm、3.5mm、3.6mm、3.7mm、3.8mm、3.9mm、4mm、4.1mm、4.2mm、4.3mm、4.4mm、4.5mm、4.6mm、4.7mm、4.8mm、4.9mm、5mm、5.1mm、5.2mm、5.3mm、5.4mm、5.5mm、5.6mm、5.7mm、5.8mm、5.9mm、6mm或等等。

[0088] 在某些实施方式中,最接近的传导材料之间的间隔可以是不大于0.1mm、或不大于0.2mm、不大于0.3mm、不大于0.4mm、不大于0.5mm、不大于0.6mm、不大于0.7mm、不大于0.8mm、不大于0.9mm、不大于1mm、不大于1.1mm、不大于1.2mm、不大于1.3mm、不大于1.4mm、不大于1.5mm、不大于1.6mm、不大于1.7mm、不大于1.8mm、不大于1.9mm、不大于2mm、不大于2.1mm、不大于2.2mm、不大于2.3mm、不大于2.4mm、不大于2.5mm、不大于2.6mm、不大于2.7mm、不大于2.8mm、不大于2.9mm、不大于3mm、不大于3.1mm、不大于3.2mm、不大于3.3mm、不大于3.4mm、不大于3.5mm、不大于3.6mm、不大于3.7mm、不大于3.8mm、不大于3.9mm、不大于4mm、不大于4.1mm、不大于4.2mm、不大于4.3mm、不大于4.4mm、不大于4.5mm、不大于4.6mm、不大于4.7mm、不大于4.8mm、不大于4.9mm、不大于5mm、不大于5.1mm、不大于5.2mm、不大于5.3mm、不大于5.4mm、不大于5.5mm、不大于5.6mm、不大于5.7mm、不大于5.8mm、不大

于5.9mm、不大于6mm或等等。

[0089] 在某些实施方式中,最接近的传导材料之间的间隔可以是不小于0.1mm、或不小于0.2mm、不小于0.3mm、不小于0.4mm、不小于0.5mm、不小于0.6mm、不小于0.7mm、不小于0.8mm、不小于0.9mm、不小于1mm、不小于1.1mm、不小于1.2mm、不小于1.3mm、不小于1.4mm、不小于1.5mm、不小于1.6mm、不小于1.7mm、不小于1.8mm、不小于1.9mm、不小于2mm、不小于2.1mm、不小于2.2mm、不小于2.3mm、不小于2.4mm、不小于2.5mm、不小于2.6mm、不小于2.7mm、不小于2.8mm、不小于2.9mm、不小于3mm、不小于3.1mm、不小于3.2mm、不小于3.3mm、不小于3.4mm、不小于3.5mm、不小于3.6mm、不小于3.7mm、不小于3.8mm、不小于3.9mm、不小于4mm、不小于4.1mm、不小于4.2mm、不小于4.3mm、不小于4.4mm、不小于4.5mm、不小于4.6mm、不小于4.7mm、不小于4.8mm、不小于4.9mm、不小于5mm、不小于5.1mm、不小于5.2mm、不小于5.3mm、不小于5.4mm、不小于5.5mm、不小于5.6mm、不小于5.7mm、不小于5.8mm、不小于5.9mm、不小于6mm或等等。

[0090] 本说明书的公开内容包括LLMC或LLEF系统,其包含:柔软材料的主表面,其中所述柔软材料适合施加在组织区域上;第一电极设计,其由第一传导液体形成,所述第一传导液体包含聚合物和第一元件的混合物,所述第一传导液体被施加在与主表面接触的位置,所述第一元件包含金属物质,且所述第一电极设计包含至少一个点或储积物,其中所述至少一个点或储积物中所选择的那些具有约1.5mm+/-1mm的平均直径;第二电极设计,其由第二传导液体形成,所述第二传导液体包含聚合物和第二元件的混合物,所述第二元件包含与第一元件不同的金属物质,所述第二传导液体被印刷在与主表面接触的位置,且所述第二电极设计包含至少一个其他点或储积物,其中所述至少一个其他点或储积物中所选择的那些具有约2.5mm+/-2mm的平均直径;在主表面上的间隔,其位于第一电极设计和第二电极设计之间以使第一电极设计不与第二电极设计物理接触,其中所述间隔为约1.5mm+/-1mm;以及第一电极设计和第二电极设计的至少一个重复,第一电极设计的至少一个重复与第二电极设计基本上紧邻,其中第一电极设计和第二电极设计的至少一个重复连同第一电极设计和第二电极设计之间的间隔限定了至少一个伏打电池的至少一个模式,其用于在引入电解溶液时,自发产生至少一个电流。因此,电极、点状物或储积物可具有0.2mm、或0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1.0mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2.0mm、2.1mm、2.2mm、2.3mm、2.4mm、2.5mm、2.6mm、2.7mm、2.8mm、2.9mm、3.0mm、3.1mm、3.2mm、3.3mm、3.4mm、3.5mm、3.6mm、3.7mm、3.8mm、3.9mm、4.0mm、4.1mm、4.2mm、4.3mm、4.4mm、4.5mm、4.6mm、4.7mm、4.8mm、4.9mm、5.0mm或等等的平均直径。

[0091] 在另一些实施方式中,电极、点状物或储积物可具有不小于0.2mm、或不小于0.3mm、不小于0.4mm、不小于0.5mm、不小于0.6mm、不小于0.7mm、不小于0.8mm、不小于0.9mm、不小于1.0mm、不小于1.1mm、不小于1.2mm、不小于1.3mm、不小于1.4mm、不小于1.5mm、不小于1.6mm、不小于1.7mm、不小于1.8mm、不小于1.9mm、不小于2.0mm、不小于2.1mm、不小于2.2mm、不小于2.3mm、不小于2.4mm、不小于2.5mm、不小于2.6mm、不小于2.7mm、不小于2.8mm、不小于2.9mm、不小于3.0mm、不小于3.1mm、不小于3.2mm、不小于3.3mm、不小于3.4mm、不小于3.5mm、不小于3.6mm、不小于3.7mm、不小于3.8mm、不小于3.9mm、不小于4.0mm、不小于4.1mm、不小于4.2mm、不小于4.3mm、不小于4.4mm、不小于

4.5mm、不小于4.6mm、不小于4.7mm、不小于4.8mm、不小于4.9mm、不小于5.0mm或等等的平均直径。

[0092] 在另一些实施方式中,电极、点状物或储积物可具有不大于0.2mm、或不大于0.3mm、不大于0.4mm、不大于0.5mm、不大于0.6mm、不大于0.7mm、不大于0.8mm、不大于0.9mm、不大于1.0mm、不大于1.1mm、不大于1.2mm、不大于1.3mm、不大于1.4mm、不大于1.5mm、不大于1.6mm、不大于1.7mm、不大于1.8mm、不大于1.9mm、不大于2.0mm、不大于2.1mm、不大于2.2mm、不大于2.3mm、不大于2.4mm、不大于2.5mm、不大于2.6mm、不大于2.7mm、不大于2.8mm、不大于2.9mm、不大于3.0mm、不大于3.1mm、不大于3.2mm、不大于3.3mm、不大于3.4mm、不大于3.5mm、不大于3.6mm、不大于3.7mm、不大于3.8mm、不大于3.9mm、不大于4.0mm、不大于4.1mm、不大于4.2mm、不大于4.3mm、不大于4.4mm、不大于4.5mm、不大于4.6mm、不大于4.7mm、不大于4.8mm、不大于4.9mm、不大于5.0mm或等等的平均直径。

[0093] 可慎重选择第一和第二储积物内的材料浓度或量和/或其相对尺寸(例如,大小或表面积)以实现系统性能的多种特征。例如,可选择第一和第二储积物内的材料量以提供具有以下运行性能的装置:以接近期望的速率耗尽和/或在激活后的大致时段之后“消失”。在一种实施方式中,配置一个或更多个第一储积物和一个或更多个第二储积物以在激活之后,维持一个或更多个电流持续大约预定的时段。应该理解,电流维持的时间量可取决于外部条件和因素(例如,激活材料的量和类型),且电流可依赖于激活材料是否存在而间歇出现。关于产生被配置为维持一种或多种电流持续大约预定时段储积物的另一些公开内容可在2011年3月8日发行的题为“SUBSTANTIALLY PLANAR ARTICLE AND METHODS OF MANUFACTURE”的美国专利号7,904,147中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0094] 在多种实施方式中,第一和第二储积物的标准电势的差异可在从0.05V至约5.0V的范围内。例如,标准电势可以是0.05V、或0.06V、0.07V、0.08V、0.09V、0.1V、0.2V、0.3V、0.4V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1.0V、1.1V、1.2V、1.3V、1.4V、1.5V、1.6V、1.7V、1.8V、1.9V、2.0V、2.1V、2.2V、2.3V、2.4V、2.5V、2.6V、2.7V、2.8V、2.9V、3.0V、3.1V、3.2V、3.3V、3.4V、3.5V、3.6V、3.7V、3.8V、3.9V、4.0V、4.1V、4.2V、4.3V、4.4V、4.5V、4.6V、4.7V、4.8V、4.9V、5.0V或等等。

[0095] 在一个特定实施方式中,第一和第二储积物的标准电势的差异可以是至少0.05V、至少0.06V、至少0.07V、至少0.08V、至少0.09V、至少0.1V、至少0.2V、至少0.3V、至少0.4V、至少0.5V、至少0.6V、至少0.7V、至少0.8V、至少0.9V、至少1.0V、至少1.1V、至少1.2V、至少1.3V、至少1.4V、至少1.5V、至少1.6V、至少1.7V、至少1.8V、至少1.9V、至少2.0V、至少2.1V、至少2.2V、至少2.3V、至少2.4V、至少2.5V、至少2.6V、至少2.7V、至少2.8V、至少2.9V、至少3.0V、至少3.1V、至少3.2V、至少3.3V、至少3.4V、至少3.5V、至少3.6V、至少3.7V、至少3.8V、至少3.9V、至少4.0V、至少4.1V、至少4.2V、至少4.3V、至少4.4V、至少4.5V、至少4.6V、至少4.7V、至少4.8V、至少4.9V、至少5.0V或等等。

[0096] 在一个特定实施方式中,第一和第二储积物的标准电势的差异可以是不高于0.05V、或者不高于0.06V、不高于0.07V、不高于0.08V、不高于0.09V、不高于0.1V、不高于0.2V、不高于0.3V、不高于0.4V、不高于0.5V、不高于0.6V、不高于0.7V、不高于0.8V、不高于0.9V、不高于1.0V、不高于1.1V、不高于1.2V、不高于1.3V、不高于1.4V、不高于1.5V、不高于

1.6V、不高于1.7V、不高于1.8V、不高于1.9V、不高于2.0V、不高于2.1V、不高于2.2V、不高于2.3V、不高于2.4V、不高于2.5V、不高于2.6V、不高于2.7V、不高于2.8V、不高于2.9V、不高于3.0V、不高于3.1V、不高于3.2V、不高于3.3V、不高于3.4V、不高于3.5V、不高于3.6V、不高于3.7V、不高于3.8V、不高于3.9V、不高于4.0V、不高于4.1V、不高于4.2V、不高于4.3V、不高于4.4V、不高于4.5V、不高于4.6V、不高于4.7V、不高于4.8V、不高于4.9V、不高于5.0V或等等。在包含非常小的储积物(例如,在纳米尺度上)的实施方式中,标准电势的差异可实质上更小或更大。作为标准电势差异的结果,可产生在第一储积物和第二储积物之间通过的电子。关于标准电势的另一些公开内容可在2012年7月17日发行的题为“BATTERIES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE”的美国专利号8,224,439中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0097] 存在于治疗位置的电压通常在毫伏范围内,但一些公开的实施方式可引入高得多的电压,例如当使用已描述的1mm的不同类金属间隔时,接近1伏特。较高的电压被认为驱动电流更深地进入治疗区域以使得真皮和表皮从伤口处的模拟电流获益。以这种方式,电流不仅能够驱动银和锌进入治疗,而且电流还可以提供刺激电流以使得整个表面区域可以同时愈合。在一些实施方式中,电流可以例如杀灭微生物。

[0098] 本文公开的关于治疗疾病或病症或症状的实施方式还包括:选择需要对该疾病、病症或症状的治疗的或者能够通过其获益的患者或组织。

[0099] 虽然已展示和描述了多种实施方式,但应该理解:可对其进行改变和修改而不脱离以下权利要求的范围。例如,可期望使用不同于普通筛网印刷机的方法来将电极施加在医疗器械、衣物、植入物等的表面上以使它们抗菌。预期施加传导金属的其它方法可视情况被替代。此外,伏打电池的许多形状、尺寸和模式尚未被描述,但预期该公开内容将使本领域技术人员能够整合他们自己的设计,该设计之后将被施加在表面上以产生伏打电池,所述伏打电池在与电解溶液接触时将变得有活性。

[0100] 某些实施方式包括这样的LLMC或LLEF系统,其包含被设计用在不规则、非平面或“延伸”表面例如关节上的敷料或绷带。本文公开的一些实施方式可在身体的许多关节上使用,包括颌、肩膀、肘部、手腕、指关节、臀部、膝盖、踝、趾关节等。本文公开的额外实施方式可被用在组织易于移动的区域,例如眼睑、耳朵、嘴唇、鼻子、生殖器等。

[0101] 本文描述了可被称为“医疗电池设备”的多种装置实施方式。关于这种技术的另外公开内容可在2010年3月2日发行的题为“BATTERIES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE”的美国专利号7,672,719中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0102] 本文公开的某些实施方式包括制造基本上为平面的LLMC或LLEF系统的方法,所述方法包括:将基材与的多个第一储积物连接,其中多个第一储积物中所选择的那些包含还原剂,且其中多个第一储积物中所选择的那些的第一储积物表面与第一基材表面紧邻;和将基材与多个第二储积物连接,其中多个第二储积物中所选择的那些包含氧化剂,且其中多个第二储积物中所选择的那些的第二储积物表面与第一基材表面紧邻,其中连接多个第一储积物和连接多个第二储积物包括使用印迹(tattooing)连接。在一些实施方式中,基材可包括含有点状物或电极的纱布。

[0103] 另一些实施方式可包括制造LLMC或LLEF系统的方法,所述方法包括:将基材与多个第一储积物连接,其中多个第一储积物中所选择的那些包含还原剂,且其中多个第一储积物中所选择的那些的第一储积物表面与第一基材表面紧邻;和将基材与多个第二储积物

连接,其中多个第二储积物中所选择的那些包含氧化剂,且其中多个第二储积物中所选择的那些的第二储积物表面与第一基材表面紧邻,其中连接多个第一储积物和连接多个第二储积物包括:将多个第一储积物、多个第二储积物和多个平行的绝缘体组合以产生以跨越平面的第一方向排列的模式重复,所述模式重复包括第一个平行绝缘体、多个第一储积物中的一个、第二个平行绝缘体和多个第二储积物中的一个的顺序;和以跨越平面的第二方向排列编造穿过第一平行绝缘体、那个第一储积物、第二平行绝缘体和那个第二储积物的多个横向绝缘体以产生编织的装置。

[0104] LLMC/LLEF系统-使用方法

[0105] 本文公开的一些实施方式包括这样的LLMC和LLEF系统,其可以产生电刺激和/或可以使靶组织区域中的一种或多种治疗材料电激发、电传导、电感应、电运输和/或电泳(例如,离子电渗治疗)并/或可以导致接近靶组织、在靶组织上或内部的一种或多种生物或其它材料被影响(例如,吸引,排斥、杀灭、中和、或者改变细胞生长/存活/运动等)。关于可以产生电刺激的材料的另外公开内容可在2010年2月16日发行的题为“FOOTWEAR APPARATUS AND METHODS OF MANUFACTURE AND USE”的美国专利号7,662,176中找到,其通过引用被整体并入本文。

[0106] 伤口处理

[0107] 伤口愈合过程包括几个时期,包括炎症期和增殖期。增殖期涉及细胞迁移(例如,通过人角质细胞),其中细胞迁移至伤口位置;以及涉及细胞增殖,其中细胞繁殖。该时期还涉及血管生成和肉芽组织的生长。在细胞迁移期间,许多上皮细胞能够发现电场并响应定向迁移。它们的响应通常需要 Ca^{2+} 流,特定生长因子例如整合素和细胞内激酶活性的存在。大多数细胞类型在小电场中定向迁移,这种现象被称为趋电性或向电性。电场的强度等于在伤口边缘检测的引导细胞迁移的强度并能够撤销一些其它被广泛接受的共存引导指征例如接触抑制。本说明书的一些方面部分公开了处理带有伤口的个体的方法。处理伤口可包括:用LLMC或LLEF系统覆盖伤口。本文公开的一些实施方式可通过在伤口愈合过程期间引导细胞迁移来促进伤口愈合。

[0108] 在一些实施方式中,伤口可以是急性或慢性伤口,下肢的(例如,腿或脚)的糖尿病伤口、辐射后组织损伤、挤压伤或者筋膜室综合征和其它急性外伤缺血、静脉停滞或动脉机能不全溃疡、受损的移植物和皮瓣、感染伤口、压力溃疡、坏死性软组织感染、烧伤、癌相关伤口、骨髓炎、外科伤口、外伤性伤口、昆虫咬伤等。在一种实施方式中,伤口可以是非穿透性伤口,例如由于钝挫伤与与其它表面摩擦。通常,这种类型的伤口不穿过皮肤,其可包括擦伤(刮掉外皮层)、裂伤(撕裂样伤口)、挫伤(归因于血液和死细胞在皮肤下积累的肿胀瘀伤)或等等。在另一些实施方式中,伤口可以是穿透性伤口。这些由穿过皮肤的全厚度的创伤造成,其包括刺伤(来自锐器例如刀的创伤)、皮肤割伤、外科伤口(皮肤中的有意切口以进行外科手术)、弹片伤口(由爆炸的壳体造成的伤口)或者枪伤(由火器造成的伤口)。在另一些实施方式中,伤口可以是热损伤例如由热或冷造成、化学伤口例如由酸或碱造成、电伤口或等等。

[0109] 慢性伤口通常不在正常时期愈合,且伤口还可能不按时愈合。本文公开的LLMC和LLEF系统可通过增强细胞迁移、细胞繁殖、和/或细胞信号传递来促进慢性伤口愈合。可在多种细胞类型(例如,角质细胞)中看到增强的迁移。

[0110] 在一些实施方式中,处理伤口可包括:将LLMC或LLEF系统施加于伤口以使该系统可以随着伤口和周围区域的移动而延伸。在某些实施方式中,可在施加于伤口之前延伸系统以使得伤口处理系统将伤口边缘“拉”到一起。

[0111] 在一些实施方式中,处理或敷裹伤口的的方法包括以下步骤:将额外的物质局部施加在伤口表面或者生物相容性微电池的基体上。这些额外的物质可包括,例如,激活凝胶、rhPDGF(REGGRANEX[®])、玻璃粘连蛋白:IGF复合物、CELLSPRAY[®]、RECELL[®]、INTEGRA[®]、真皮再生模板、BIOMEND[®]、INFUSE[®]、ALLODERM[®]、CYMETRA[®]、SEPRAPACK[®]、SEPRAMESH[®]、SKINTEMP[®]、MEDFIL[®]、COSMODERM[®]、COSMOPLAST[®]、OP-1[®]、ISOLAGEN[®]、CARTICEL[®]、APLIGRAF[®]、DERMAGRAFT[®]、TRANSCYTE[®]、ORCEL[®]、EPICEL[®]等。在一些实施方式中,激活凝胶可以是,例如,3M的TEGADERM[®] 91110、MEPILEX[®] Normal Gel 0.9%氯化钠、HISPAGEL[®]、LUBRIGEL[®]、或有益于维持伤口周围的湿润环境或者通过另一种机制有益于伤口愈合的其它组合物。

[0112] 本说明书的一些方面部分提供使与伤口有关的症状减少的方法。在该实施方式的一方面,被减少的症状是水肿、充血、红斑、挫青、压痛、僵硬、膨张、发烧、寒战、呼吸困难、流体滞留、血块、食欲不振、心率加快、肉芽肿形成、纤维化(fibrinous)、脓、或无粘性的浆液、溃疡形成、或疼痛。

[0113] 处理伤口可以指减小伤口的尺寸,或者避免伤口尺寸增加。例如,处理可将伤口的宽度减小,例如,至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

[0114] 处理伤口可以指减小伤口的深度,或者避免伤口深度增加。例如,处理可将伤口的深度减小,例如,至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少100%。

[0115] 咬伤的处理

[0116] 本文公开的系统可被用来处理动物咬伤,例如蛇咬伤。可将LLMC或LLEF系统施加到咬伤或被咬区域,其中低水平的微电流或电场可中和对咬伤或毒液的免疫反应,或者中和这类咬伤中存在的抗原并因此降低疼痛和瘙痒。在一些实施方式中,本文公开的系统和设备可通过改变毒液(例如,基于蛋白质的毒液)的功能来处理毒性咬伤。

[0117] 本文公开的系统可被用来处理昆虫咬伤,例如蚊子咬伤。可将LLMC或LLEF系统施加到咬伤或被咬区域,其中低水平的微电流或电场可中和对咬伤或任何毒液的免疫反应并因此降低疼痛和瘙痒。

[0118] 微生物感染的处理

[0119] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可提供杀微生物活性。例如,本文公开的一些实施方式可通过干扰细菌信号传导来避免、限制或减少生物膜的形成。另一些实施方式可通过建立的生物膜来杀灭细菌。

[0120] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可提供杀微生物活性。例如,本文公开的一些实施方式可通过干扰细菌信号传导来避免、限制或减少生物膜的形成。另一些实施方式可通过建立的生物膜来杀灭细菌。

[0121] 本文公开的一些方面包括用于处理寄生物感染的系统、设备和方法。例如,本文公开的一些方法包括对由例如Sarcoptes scabiei(引起疥疮)、Pediculus humanus capitis(引起头虱)、Phthirus pubis(引起阴虱)、Leishmania(引起利什曼病)等引起的外寄生虫感染的处理。利什曼病是病灶性极高的疾病,其具有分布广泛的病灶。寄生虫可在无症状的被感染者中存活数十年,这些人对传播非常重要,因为它们能够通过白蛉间接传播内脏利什曼病。寄生物还可以通过共用被感染的针而在人与人之间直接传播,这通常是利什曼虫/HIV联合感染的情况。皮肤利什曼病是最常见的形式,其在咬伤位置引起疮,疮在几个月至一年内愈合,从而留下难看的伤疤。本文公开的系统可被用于处理在初始感染期以及潜伏期或者在由感染造成的活性损伤病变中的皮肤利什曼病。

[0122] 细胞激活

[0123] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可通过向处理区域施加电流或电场或二者来增加细胞迁移。例如,所述系统可增加人角质细胞的迁移。所述系统还可被用来促进例如伤口中的再上皮化。

[0124] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可提高靶组织和细胞中的葡萄糖摄取,例如通过向期望提高的葡萄糖摄取的处理区域施加本文公开的LLEF系统。在一些实施方式中,可提高葡萄糖摄取以向线粒体供能。

[0125] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可提高靶组织和细胞中的细胞信号传递,例如通过向期望提高的细胞信号传递的处理区域施加本文公开的LLEF系统。

[0126] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可在靶组织和细胞中产生过氧化氢,例如通过向期望过氧化氢产生的处理区域施加本文公开的LLEF系统。

[0127] 疾病的治疗

[0128] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可被用来治疗疾病。例如,一些实施方式可被用来提高葡萄糖摄取,从而降低血清葡萄糖水平和治疗与提高的葡萄糖水平相关的疾病(例如,糖尿病)。提高的细胞葡萄糖摄取还可对葡萄糖水平变化(偏离(excursion))具有限制效应,从而治疗高血糖症和低血糖症二者。在一些实施方式中,治疗葡萄糖相关疾病的方法可包括:向有此需要的患者施加本发明的系统。例如,LLMC和LLEF系统可被施加至患者的皮肤,或者使用导管施加,或者使用药物组合物施加。可利用多种途径将本文公开的药物组合物施用至个体。适合本文公开的用途的施用途径包括局部施用和全身施用二者。与个体的整个身体相比,局部施用导致显著更多的朝向特定位置的组合物递送,然而,全身递送导致基本上朝向个体的整个身体的组合物递送。

[0129] 肌肉再生

[0130] 公开的LLMC和LLEF系统的一些实施方式可被用来使肌肉组织再生。例如,一些实施方式可被用来引导巨噬细胞朝向受损的或受伤的肌肉迁移,从而帮助肌肉再生。

实施例

[0131] 以下非限制性实施例仅为了阐释目的被提供,以帮助更充分理解代表性实施方

式。这些实施例不应被解释为限制本说明书中所述的任何实施方式,包括关于处理伤口的方法的那些。

[0132] 实施例1

[0133] 细胞迁移试验

[0134] 体外刮痕试验是简单、便宜且完善的在体外测量细胞迁移的方法。基本步骤包括:在细胞单层中产生“刮痕”,在开始并在朝向细胞迁移以封闭刮痕期间以一定的间隔捕获图像,和比较图像以量化细胞的迁移速率。相较于其它方法,体外刮痕试验特别适合关于细胞-基质和细胞-细胞相互作用对细胞迁移(模拟体内伤口愈合期间的细胞迁移)的影响的研究,且适合在迁移期间进行活细胞成像以监测细胞内的活动(如果期望)。除了监测同质性细胞群体的迁移之外,该方法还被用于测量刮痕前缘中单个细胞的迁移。不考虑细胞转染的时间,体外刮痕试验本身通常耗费几小时至一夜。

[0135] 在安慰物或LLMC系统(被“PROCELLERA[®]”标记)下涂布人类角质细胞。还在仅含银或仅含锌的敷料下涂布细胞。24小时后,进行刮痕试验。与锌、银或安慰物敷料中的任何相比,在PROCELLERA[®]设备下涂布的细胞展示出增加的朝向“刮痕”区域的迁移。9小时后,在PROCELLERA[®]设备下涂布的细胞已经几乎“封闭”刮痕。这证明了电活动对细胞迁移和浸润的重要性。

[0136] 除了刮痕试验之外,还检验了基因表达。与在单独的胰岛素生长因子下涂布的细胞相比,在PROCELLERA[®]设备下涂布的细胞显示出增强的胰岛素生长因子(IGF)-1R磷酸化。

[0137] 整合素积累也影响细胞迁移。利用LLMC系统实现了整合素积累的增加。整合素是细胞迁移所必需的,其被发现在迁移细胞的前缘。

[0138] 因此,所检测的LLMC系统增强了细胞迁移和IGF-1R/整合素参与。这种参与证明了LLMC系统对参与伤口愈合过程的细胞受体的影响。

[0139] 实施例2

[0140] 抑制带试验

[0141] 为了使细胞修复最为有效,可用能量不应被普遍存在的微生物分享。在这个“抑制带”试验中,在琼脂培养基中利用生长24小时的生物体来检验安慰物、LLMC设备(PROCELLERA[®])和单独的银。安慰物上出现了细菌生长,PROCELLERA[®]上出现了抑制带且银上出现了极小的抑制带。由于样品被“埋”在琼脂中,因此可以检验LLMC系统的电杀灭(electricidal)效果。这可以表示:微生物受电场影响或者,在电场存在下,穿过琼脂的银离子运输被增强。单独的银离子扩散(银基抗微生物剂所采用的方法)并不足够。该试验证明:与单独的银离子相比,PROCELLERA[®]的改进的杀菌效果。

[0142] 实施例3

[0143] 伤口护理研究

[0144] 回顾了接受“标准护理”伤口处理的患者(“SOC”;n=20)或者利用本文所公开的LLMC设备的处理(n=18)的患者的病史。本研究中所使用的伤口护理设备由银点状物和锌点状物的离散(discrete)基体组成。点状物之间产生约0.8V的持续电压。测量的在设备表

面产生的电场为0.2-1.0V,10-50 μ A。

[0145] 评估伤口直至闭合或者愈合。比较伤口闭合的天数和伤口体积减小的速率。利用LLMC处理的患者每周接受一次连同恰当的伤口护理管理的设备施加,或者在过多伤口渗出物存在下更加频繁。通过用生理盐水或传导水凝胶浸透来使LLMC保持湿润。利用SOC或者利用LLMC(除非禁忌)来施用辅助治疗(例如,负压伤口治疗[NPWT],等)。SOC组接受适合伤口的护理标准,例如抗微生物敷料、防护脂、藻酸盐、银敷料、吸收性泡沫敷料、水凝胶、酶促清创药膏、NPWT等。依据各病例施用病因特异性护理。以每周间隔施用敷料或者施用更多次。SOC和LLMC组在性别、年龄、伤口类型或者其伤口的长度、宽度和面积上无显著差异。

[0146] 在处理开始时、以及中期和最终的患者访问时记录伤口大小。测量伤口大小,包括长度(L)、宽度(W)和深度(D),其中在最深点测量深度。还通过数码摄影来记录伤口闭合的进展。通过利用伤口表面区域的长度和宽度测量来确定伤口的面积。

[0147] 闭合被定义为100%的上皮形成和可见的伤口抹消。闭合后1周评估伤口以确保在其成熟和重塑期期间朝向愈合的持续进展。

[0148] 该研究中包括的伤口类型的病因学和大小不同,因此伤口愈合的时间分散在宽范围内(对于SOC组是9-124天,且对于LLMC组是3-44天)。此外,患者通常具有多种共发病,包括糖尿病、肾脏疾病和高血压。对于SOC组,伤口闭合的平均天数为36.25(SD=28.89);对于LLMC组,伤口闭合的平均天数为19.78(SD=14.45), $p=0.036$ 。平均而言,LLMC处理组中的伤口比SOC组中的那些要早45.43%实现闭合。

[0149] 基于计算的体积,一些伤口持续得到改善而其它伤口在改善之前尺寸先增加。就患者伤口的大小增加(即,伤口处理结果退化)相互比较SOC组和LLMC组的实例数目。在SOC组,在至少一个处理间隔期间,10个伤口(对于 $n=20$,为50%)变得更大;而在LLMC组,3个伤口(对于 $n=18$,为16.7%)变得更大($p=0.036$)。总体而言,两个组中的伤口均正面响应。在初始阶段期间,观察到对处理的响应较慢,但随着时间的推移,观察到对处理的响应得到改善。

[0150] 与SOC组相比,LLMC伤口处理组显示出平均快45.4%的闭合速率。与LLMC处理组中的伤口相比,接受SOC的伤口在伤口闭合过程中更有可能遵循“增大-和-减小(waxing-and-waning)”进程。

[0151] 与局部化的SOC伤口处理相比,LLMC(1)减少了伤口闭合时间,(2)具有更陡的伤口闭合轨迹,且(3)具有更加稳健的伤口愈合趋势且在愈合进程期间,伤口大小增加的发生率较低。

[0152] 实施例4

[0153] LLMC对人角质细胞迁移的影响

[0154] 绘制LLMC产生的电场,导致观察到LLMC产生过氧化氢,已知过氧化氢驱动氧化还原信号传递。LLMC诱导的氧化还原敏感性IGF-1R的磷酸化直接参与细胞迁移。LLMC还提高了角质细胞线粒体膜电位。

[0155] LLMC由印有不同类元素(dissimilar elemental)金属的聚酯制成。它包含银和锌点状物的交替圆形区域,以及添加的专有生物相容性粘合剂以将电极锁定到分立储积物模式中的柔性基材的表面。当LLMC接触含水溶液时,银正电极(阳极)被还原,同时锌负电极(阴极)被氧化。本文使用的LLMC由被放置为彼此相距接近约1mm的金属组成,从而形成氧化

还原对并产生1伏特左右的理想电势。来自LLMC的电场的计算值与经典趋电性实验中通常施加的量级(1-10V/cm)一致,这表明:利用生物电敷料观察到的细胞迁移可归因于趋电性。

[0156] 当LLMC与去离子水接触时,邻近的锌和银点状物之间的电位差的测量产生约0.2伏特的值。虽然锌和银点状物之间的电位差可被测量,但由LLMC和液体介质之间的接触引起的电场的非入侵式测量很难。通过暴露于Ag/Zn LLMC加快了角质细胞迁移。用单独的Ag或Zn代替Ag/Zn氧化还原对不能重现角质细胞加速的效果。

[0157] 在二氯荧光素(DCF)试验中,使角质细胞暴露于LLMC持续24小时显著增加了绿色荧光,这表示在LLMC的作用下,产生了活性氧物质。为了确定是否具体地产生 H_2O_2 ,将角质细胞与LLMC或安慰物一起培养24小时,然后装载PF6-AM(过氧化氟-6乙酰羟甲基酯;内源 H_2O_2 的指示剂)。相较于和安慰物一起生长的细胞,在LLMC角质细胞中观察到了更多的细胞内荧光。过氧化物酶(分解 H_2O_2 的酶)的过表达使由LLMC引起的迁移增加减弱。用N-乙酰半胱氨酸(其阻断了氧化剂诱导的信号传递)处理角质细胞也不能重现利用LLMC时观察的迁移增加。因此,在电刺激的作用下, H_2O_2 信号传递介导角质细胞迁移增加。

[0158] 外部电刺激能够上调TCA(三羧酸)循环。然后,被刺激的TCA循环预期产生更多的NADH和FADH₂以进入电子传递链和提高线粒体膜电位(Δm)。荧光染料JC-1和TMRM被用来测量线粒体膜电位。JC-1是亲脂性染料,其利用高 Δm 产生红色荧光;当 Δm 低时,其产生绿色荧光。TMRM产生与 Δm 成比例的红色荧光。利用JC-1和TMRM二者时,用LLMC处理角质细胞24小时显示出显著高的红色荧光,这表示:在LLMC的作用下,线粒体膜电位和能量化的线粒体增加。作为被刺激的TCA循环的可行结果,可用的丙酮酸盐(酯)(TCA循环的主要底物)耗尽,从而导致糖酵解速率提高。这可导致葡萄糖摄取增加以便推动糖酵解途径向前。接下来检测利用LLMC处理的HaCaT细胞中的葡萄糖摄取率。与安慰物对照相比,用LLMC处理24小时后观察到基线葡萄糖摄取增加多于2倍。

[0159] 已知角质细胞迁移参与一些受体酪氨酸激酶(RTKs)的磷酸化。为了确定哪些RTKs由于LLMC而被激活,在用LLMC或安慰物处理24小时的角质细胞上进行刮痕试验。3小时后收集样品并使用允许同时评估42个RTKs的磷酸化状态的抗体阵列来量化RTK磷酸化。据测定,LLMC显著诱导IGF-1R磷酸化。使用针对磷酸-IGF-1R和全IGF-1R的抗体的夹心ELISA证实了该测定。如利用RTK阵列筛选所观察到的,在LLMC的影响下,刮痕3小时后观察到IGF-1R磷酸化被强力诱导。IGF-1R抑制剂减弱了利用LLMC处理观察到的增强的角质细胞迁移。

[0160] MBB(单溴二胺)使硫醇基团烷基化,从而取代溴并添加荧光标签(λ 发射=478nm)。MCB(单氯二胺)仅与低分子量硫醇例如谷胱甘肽反应。持续30分钟测定来自被UV激光-激起的装载MBB或MCB的角质细胞的荧光发射。从10000个细胞收集的平均荧光显示了来自细胞的MBB荧光发射的显著转变。MCB荧光没有观察到显著变化,这指示总蛋白硫醇的变化,而非谷胱甘肽。用LLMC处理HaCaT细胞24小时,随后进行刮痕试验。在不同时间点通过免疫-细胞化学技术观察整合素表达。刮痕后6小时,在迁移边缘观察到较高的整合素表达。

[0161] 与细胞迁移需要 H_2O_2 传感的证据一致,我们测定出:通过利用过氧化氢酶或ROS清除剂N-乙酰半胱氨酸分解 H_2O_2 来阻断 H_2O_2 信号传递,LLMC驱动的皮肤迁移增加被阻止。观察到的LLMC增加了 H_2O_2 产生非常重要,这是因为除了细胞迁移之外,伤口边缘组织中产生的过氧化氢对将中性粒细胞和其它白细胞募集至伤口、调控单核细胞功能以及VEGF信号通路和组织血管化是必需的。因此,外部电刺激可被用作随时间递送低水平过氧化氢的有效策略

以模拟愈合伤口的环境,并因此应该帮助改善伤口疗效。在再上皮化期间观察到的另一现象是整合素亚基 α_v 的表达增加。有证据表明:整合素(主要细胞外基质受体)响应于施加的ES而极化并因此控制定向的细胞迁移。可注意到:存在一些整合素亚基,但我们选择了整合素 α_v ,这是因为以下证据: α_v 整合素与IGF-1R关联、调节IGF-1受体信号传递和驱动角质细胞运动。此外,已报道整合素 α_v 含有邻位硫醇,其为这些整合素的功能的氧化还原激活提供位点,因此在ES的作用下,我们观察到的蛋白硫醇增加可以是支持增强的整合素介导的细胞迁移的驱动力。可在LLMC诱导的IGF-1R介导的角质细胞迁移中起作用的其它可行整合素是 α_5 整合素和 α_6 整合素。

[0162] 材料和方法

[0163] 细胞培养-使永生化的HaCaT人类角质细胞在补充有10%胎牛血清、100U/ml盘尼西林和100 μ g/ml链霉素的Dulbecco's低葡萄糖改良的伊戈尔培养基(Life Technologies, Gaithersburg, MD, 美国)中生长。维持细胞在37 $^{\circ}$ C、具有含5%CO₂的湿润空气的标准培养箱中。

[0164] 刮痕试验-使用培养插入物(EBID[®], Verona, WI)并根据制造商的说明来进行细胞迁移试验。取出插入物之后,使用延时相差显微镜测量细胞迁移。利用AxioVision Rel 4.8软件分析图像。

[0165] N-乙酰半胱氨酸处理-在开始刮痕试验之前,用5mM硫醇抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(Sigma)预处理细胞持续1小时。

[0166] IGF-1R抑制-适用时,在临刮痕试验之前,将细胞与50nM IGF-1R抑制剂足叶苦素(picropodophyllin)(Calbiochem, MA)一起预孵育。

[0167] 细胞H₂O₂分析-为了测定细胞内的H₂O₂水平,将HaCaT细胞与5pM在PBS中的PF6-AM一起在室温下孵育20分钟。装载后,洗涤细胞2次以除去过量的染料并使用Zeiss Axiovert 200M显微镜显像。

[0168] 过氧化氢酶基因递送-利用在750 μ L培养基中的 2.3×10^7 pfu AdCatalase或空载体(作为对照)转染HaCaT细胞。随后,4小时后加入750 μ L额外培养基并培养细胞持续72小时。

[0169] RTK磷酸化试验-使用磷酸-RTK阵列试剂盒(R&D Systems)测量人类磷酸-受体酪氨酸激酶磷酸化。

[0170] ELISA-使用来自R&D Systems的DuoSet IC ELISA试剂盒测量磷酸化IGF-1R和总IGF-1R。

[0171] 测量线粒体膜电位-在暴露于LLMC或安慰物的HaCaT细胞中使用TMRM或JC-1(流式细胞术用MitoProbe JC-1测定试剂盒,Life Technologies)并根据制造商关于流式细胞术的说明来测量线粒体膜电位

[0172] 整合素 α_v 表达-使人类HaCaT细胞在MCD或安慰物的条件下生长并在除去EBID[®]插入物6小时后收获。使用针对整合素 α_v 的抗体(Abcam, Cambridge, MA)进行染色。

[0173] 实施例5

[0174] 超氧化物的产生

[0175] 检测LLMC系统以确定对超氧化物水平的影响,超氧化物水平可激活信号通路。如

图11所示, PROCELLERA[®] LLMC系统提高了细胞的蛋白巯基水平。此外, PROCELLERA[®]系统提高了人类角质细胞中的细胞葡萄糖摄取。提高的葡萄糖摄取可导致更高的线粒体活性和因此提高葡萄糖利用,从而为细胞迁移和增殖提供更多能量。这能够加速伤口愈合。

[0176] 实施例6

[0177] 处理全厚度伤口

[0178] 一位35岁男子的肩部遭受烧伤。切除烧伤,然后使用包含含有生物相容性微电池的多阵列基体的生物电抗微生物设备的LLMC系统来覆盖伤口。如本文所述设计该系统以允许肩部关节周围的运动。烧伤不需要皮肤移植物即愈合。

[0179] 实施例7

[0180] 处理外科手术位置

[0181] 一位患鳞状细胞癌的56岁女性经受了切除肿瘤的程序。利用包含含有生物相容性微电池的多阵列基体的生物电抗微生物设备的LLMC系统来覆盖肿瘤切除位置。外科手术位置愈合,形成最小程度的疤痕。

[0182] 实施例8

[0183] 处理开放性骨折

[0184] 一位15岁男性遭受III级开放性胫腓骨骨折,留下暴露的骨头和肌肉。用本文所述的包含含有生物相容性微电池的多阵列基体的生物电抗微生物设备的LLMC系统敷裹伤口。伤口不需要肌肉或皮肤移植物即愈合。作为本文所述的伤口处理系统的广谱抗微生物效果的结果,伤口还保持不被微生物污染。

[0185] 实施例9

[0186] 处理昆虫咬伤

[0187] 一位25岁男性的腿部遭受多处蚊虫叮咬。将包含本文所述的柔软敷料物质的LLEF系统包裹在他的腿部周围。LLEF系统减少了肿胀并在3小时内消除了由咬伤引起的瘙痒。

[0188] 实施例10

[0189] 处理毒蛇咬伤

[0190] 一位25岁男性的腿部遭受毒蛇咬伤。止血后用包含含有生物相容性微电池的多阵列基体的生物电抗微生物敷料的LLMC系统敷裹伤口。在咬伤期间注射的毒液被中和。伤口在接下来的2周内愈合。作为本文所公开的伤口处理系统的广谱抗微生物效果的结果,伤口还保持不被微生物污染。

[0191] 实施例11

[0192] 处理糖尿病

[0193] 一位48岁女性患有2型糖尿病。为了限制血糖漂移并降低血清葡萄糖水平,将本发明的LLEF系统施加在患者的腹部和四肢周围。这提高了细胞葡萄糖摄取并降低了血清葡萄糖水平,并减轻了血糖漂移。

[0194] 实施例12

[0195] LLMC对生物膜性质的影响

[0196] 在这个研究中,10种与慢性伤口感染有关的临床伤口病原体被用于评估LLMC的抗生物膜性质。水凝胶和滴流反应器(DFR)生物膜模型被用于伤口敷料*在抑制生物膜中的有效性评价。评估利用Acinetobacter baumannii、Corynebacterium amycolatum、

Escherichia coli、*Enterobacter aerogenes*、*Enterococcus faecalis* CI 4413、*Klebsiella pneumonia*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus aureus*和*Streptococcus equi*临床分离物形成的生物膜。对于生物膜的抗微生物敏感性试验,在两种生物膜模型中使用 10^5 CFU/mL的细菌。对于泊洛沙姆水凝胶模型,将LLMC(直径为25mm)直接施加在形成于30%泊洛沙姆水凝胶和Muller-Hinton琼脂平板上的细菌生物膜上,然后在37°C下孵育24小时以观察任何生长抑制。在DFR生物膜模型中,使细菌沉积在作为无生命表面的聚碳酸酯膜上,并将样品敷料施加在膜上。在稀释的胰酪胨大豆培养液(TSB)中在室温下培养DFR生物膜持续72小时。通过在光学显微镜下进行结晶紫染色来评估生物膜形成,通过细菌数目的减少来评估抗生物膜有效性。我们的数据暗示了LLMC在两种生物膜模型中的抗微生物活性。

[0197] 最后,需要理解的是,虽然通过提及特定实施方式而突出强调本说明书的方面,但是本领域的技术人员可以容易地意识到:这些公开的实施方式只是对本文公开主题的原则的说明。因此,应该理解的是,公开的主题绝不限于本文所述的具体方法、方案、和/或试剂等。就这一点而言,在不脱离本发明精神的情况下,可以根据教导,对所公开的主题做出各种修改或改变或选择性的配置。最后,本文用到的术语仅是为了描述特定的实施方式,而不打算限制本公开的范围,该范围仅由权利要求书限定。因此,本公开的实施方式不限于精确所示和所述的那些。

[0198] 本文描述了某些实施方式,包括发明人已知的实现本文所述的方法和设备的最佳模式。当然,这些所述实施方式的变化对于阅读上述描述的本领域的普通技术人员而言是显而易见的。因此,在法律许可范围内,本公开包括所附权利要求所述的主题的所有的修改和等价物。而且,除非本文特别指出或与上下文明显相悖,本公开还包含上述实施方式及其全部可能变体的任意组合。

[0199] 本公开的替代性实例、要素、或步骤的分组不应解释为限制。各组成员可被单独提到或要求保护,或与本文公开的组的其它成员或其它元素任意组合。可以预料的是,由于便利和/或专利性的原因,一组的一个或多个成员可以被包括进一组中或从该组删除。当任何此类包含或删除发生时,本说明书被认为包含经过修饰的组,以满足所附权利要求中用到的关于所有马库什组的书面描述。

[0200] 除非另有说明,本发明和权利要求书中用到的所有表示特征、项目、数量、参数、特性、期限等等的词应被理解为在所有情况下由术语“约”修饰。当在本文中使用时,术语“约”是指特征、项目、数量、参数、特性或期限包含所述的特征、项目、数量、参数、特性、期限等10%以上或以下的一系列值。因此,除非指出反例,说明书和所附权利要求书中所述的数值参数为近似值,可能会有变化。至少,并不企图限制将等同原则应用于权利要求书的范围,每个数字表示至少应按照经报导的有效数字的位数并通过应用常规约数技术解释。尽管前述本公开广泛范围中的数字范围和数值是近似值,但是前述的具体实施例中的数字范围和数值则是尽可能精确地报导的。然而,任何数字范围或数值固有地包含误差,这是从它们各自检测测量中发现的标准差必然地产生的。此处所述的数值的数字范围仅作为针对落入该范围内的每个单独的数值的一种快捷方法。除非本文另有说明,数值范围内每个单独的值都包含在本说明书中,就像是它们单独在此处被阐述。

[0201] 在描述本公开的上下文中(特别是以下权利要求书的上下文中)不使用数量词和

类似的指示物应解释为涵盖单数和复数,除非此处另有说明或和上下文明显相悖。本文所述的全部方法都可以以任何合适的顺序操作,除非此处另有说明或和上下文明显相悖。使用任何和全部实施例,或本文提供的典范类的语言(例如“比如”)仅仅是为了更好地说明本公开且不会对本发明的范围产生任何限制(除非另有宣称)。本说明书中的任何语言不应被理解为表示任何不要求保护的元素对本文公开的实施方式的实践而言是必需的。

[0202] 权利要求书中可使用语言“由...组成”或“基本上由...组成”进一步限制本文公开的特定实施方式。当用于权利要求书时,每书写或增加一种修改,“由……组成”这一过渡术语不包含权利要求书中没有明确的任何元件、步骤或成分。“主要组成为”这一过渡术语把权利要求书的范围限定到所示的材料或步骤以及那些不会实质上影响基本特性和新颖特性的材料和步骤。本文中固有地或明确地描述和允许所要求保护的本公开的实施方式。

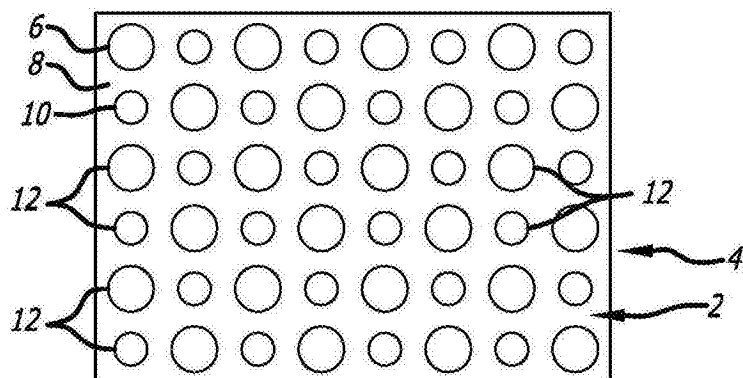


图1

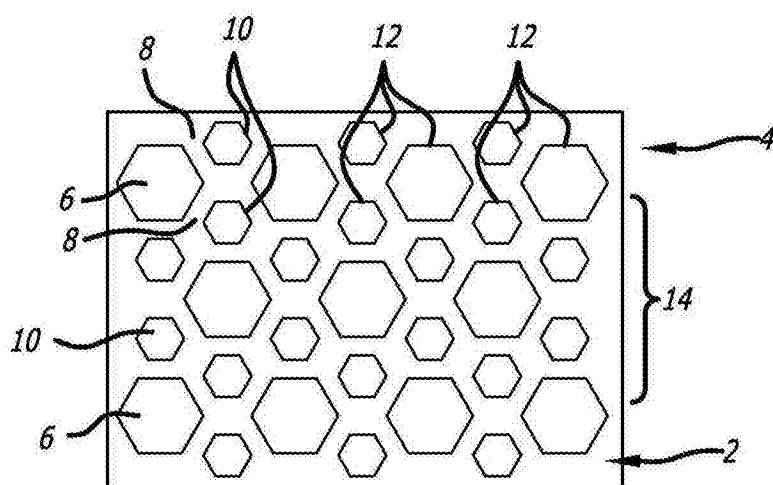


图2

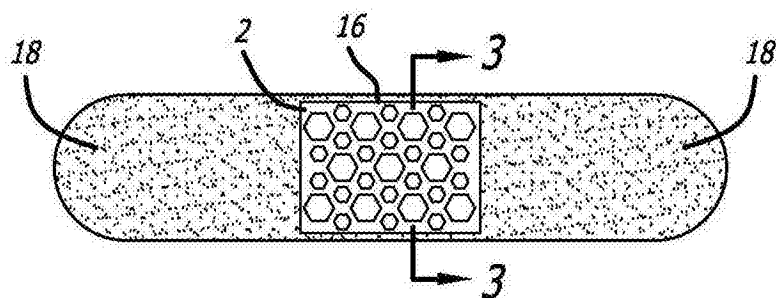


图3

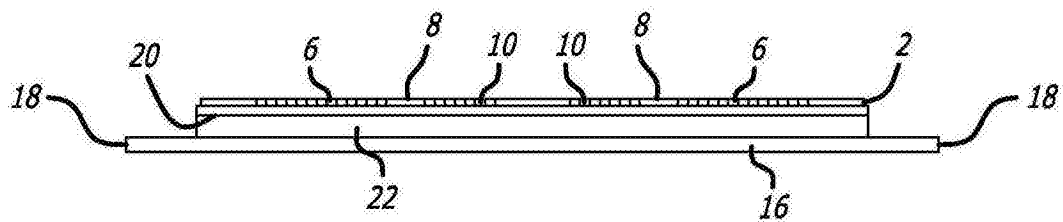


图4

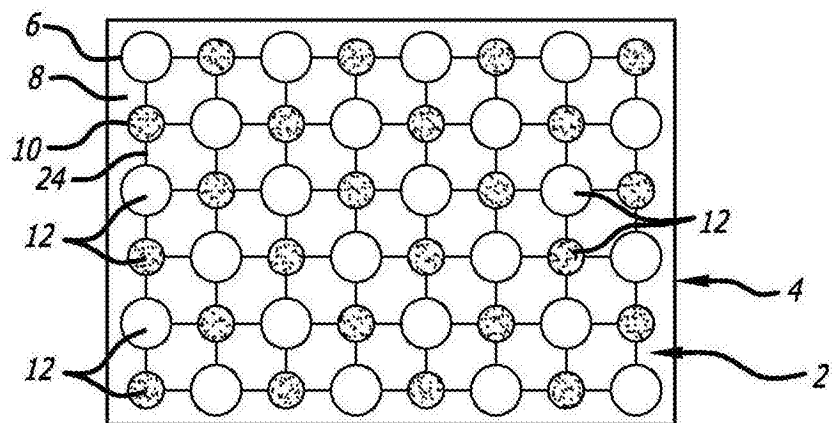


图5

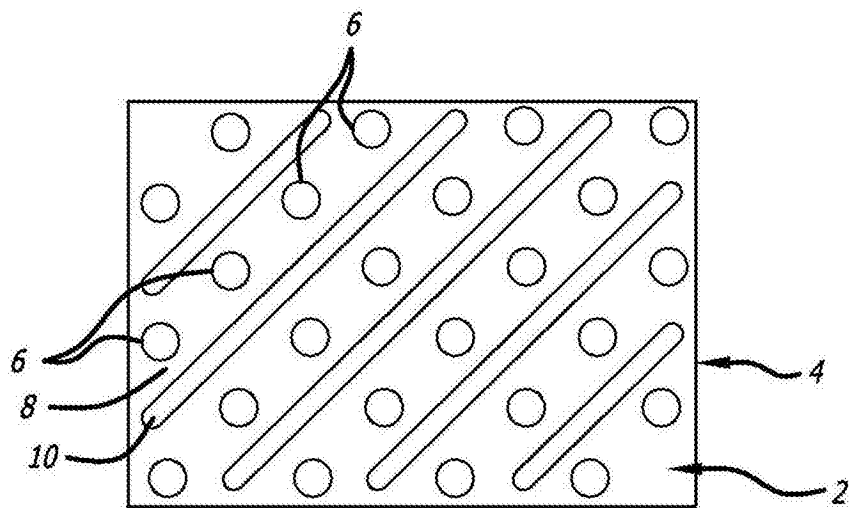


图6

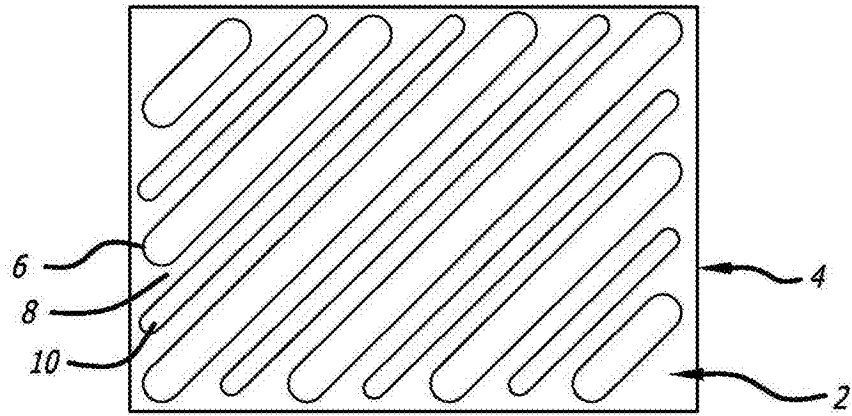


图7

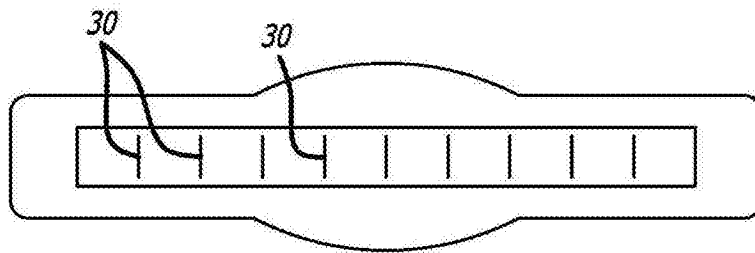


图8A

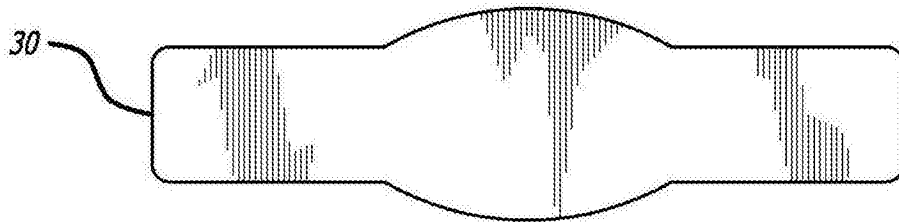


图8B

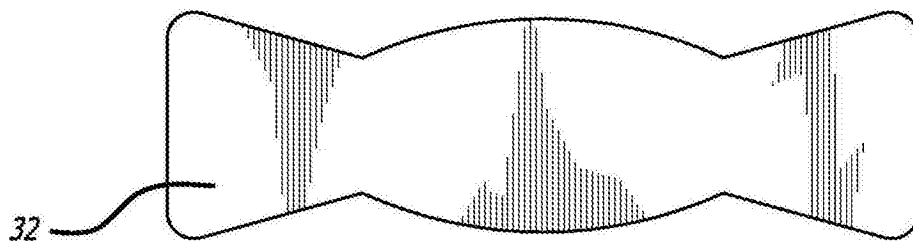


图8C

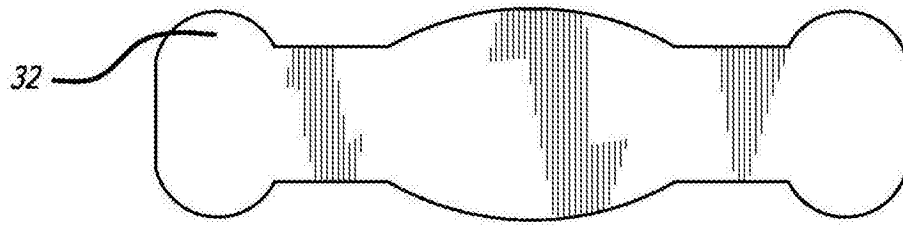


图8D

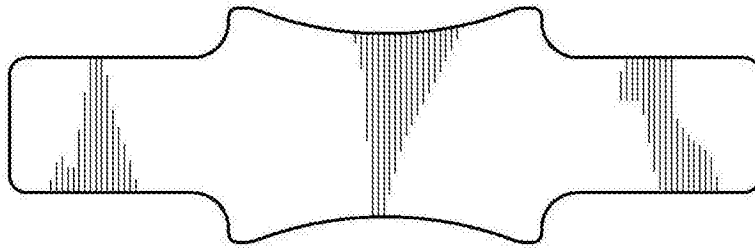


图8E