

(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2016-521127  
(P2016-521127A)

(43) 公表日 平成28年7月21日(2016.7.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>C 12 M 1/00</b> (2006.01)	C 12 M 1/00	A 4 B 02 9
<b>C 12 M 1/42</b> (2006.01)	C 12 M 1/42	A 4 B 06 5
<b>C 12 N 5/071</b> (2010.01)	C 12 N 5/071	A 4 C 05 3
<b>A 61 L 15/16</b> (2006.01)	A 61 L 15/01	A 4 C 08 1
<b>A 61 N 1/30</b> (2006.01)	A 61 N 1/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2016-511730 (P2016-511730)
(86) (22) 出願日	平成26年3月3日 (2014.3.3)
(85) 翻訳文提出日	平成27年12月28日 (2015.12.28)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/019972
(87) 國際公開番号	W02014/178943
(87) 國際公開日	平成26年11月6日 (2014.11.6)
(31) 優先権主張番号	61/818,797
(32) 優先日	平成25年5月2日 (2013.5.2)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/821,362
(32) 優先日	平成25年5月9日 (2013.5.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/821,365
(32) 優先日	平成25年5月9日 (2013.5.9)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(71) 出願人	515302934 ボマリス イノベーションズ インコーポ レイテッド アメリカ合衆国 85281 アリゾナ州 テンペ イーストフィフストリート1 911
(74) 代理人	100095407 弁理士 木村 滉
(74) 代理人	100109449 弁理士 毛受 隆典
(74) 代理人	100132883 弁理士 森川 泰司
(74) 代理人	100148633 弁理士 桜田 圭

最終頁に続く

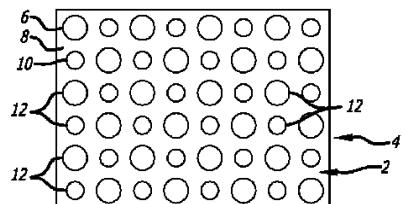
(54) 【発明の名称】細胞活性化のための方法及び装置

## (57) 【要約】

装置は、基体に結合された複数の第1のリザーバ及び複数の第2のリザーバを備える。複数の第1のリザーバの選択されたものは還元剤を含み、複数の第1のリザーバの選択されたものの第1のリザーバ表面は第1の基体表面に近接する。複数の第2のリザーバの選択されたものは酸化剤を含み、複数の第2のリザーバの選択されたものの第2のリザーバ表面は、第1の基体表面に近接する。

【選択図】図1

FIG. 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも 1 つの低レベル電場 ( L L E F ) 又は低レベル微電流 ( L L M C ) を生成することが可能な生体適合性電極を備える基体を備える、細胞の遊走を導くための装置。

**【請求項 2】**

前記生体適合性電極は、第 1 の導電性材料から形成されたマイクロセルのパターンを備える第 1 のアレイと、第 2 の導電性材料から形成されたマイクロセルのパターンを備える第 2 のアレイと、を備える、

ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 3】**

前記第 1 の導電性材料及び前記第 2 の導電性材料は、同じ材料を備える、  
ことを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

**【請求項 4】**

前記第 1 及び第 2 のアレイは、それぞれ個別の回路を有する、  
ことを特徴とする請求項 3 に記載の装置。

**【請求項 5】**

更に、電源を備える、  
ことを特徴とする請求項 4 に記載の装置。

**【請求項 6】**

前記第 1 のアレイ及び前記第 2 のアレイは、自発的に L L E F を生成する、  
ことを特徴とする請求項 2 に記載の装置。

**【請求項 7】**

前記第 1 のアレイ及び前記第 2 のアレイは、電解液と接触した場合に自発的に L L M C を生成する、ことを特徴とする請求項 6 に記載の装置。

**【請求項 8】**

前記 L L E F は、0.05 から 5 ボルトの間である、  
ことを特徴とする請求項 6 に記載の装置。

**【請求項 9】**

前記 L L E F は、0.1 から 5 ボルトの間である、  
ことを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

**【請求項 10】**

前記 L L E F は、1.0 から 5 ボルトの間である、  
ことを特徴とする請求項 8 に記載の装置。

**【請求項 11】**

前記細胞は、ケラチノサイト、線維芽細胞、筋線維芽細胞、単球、マクロファージ、又は好中球を備える、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 12】**

前記基体は、柔軟性材料を備える、  
ことを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

**【請求項 13】**

前記 L L M C は、1 から 200 マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項 7 に記載の装置。

**【請求項 14】**

前記 L L M C は、1 から 100 マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項 13 に記載の装置。

**【請求項 15】**

前記 L L M C は、100 から 200 マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項 13 に記載の装置。

**【請求項 16】**

10

20

30

40

50

前記 L L M C は、 1 5 0 から 2 0 0 マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項 1 3 に記載の装置。

【請求項 1 7】

細胞の遊走が望まれる領域に、 1 から 2 0 0 マイクロアンペアの低レベル微少電流 ( L L M C ) を適用することを備える、 細胞の遊走を導くための方法。

【請求項 1 8】

適用することは、 表面に生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを備える柔軟性基体を備える L L M C システムを付着させることを備える、  
ことを特徴とする請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記マルチアレイマトリクスは、  
導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第 1 のアレイと、 導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第 2 のアレイと、 を備え、 そのようなアレイは、 前記第 1 及び第 2 のアレイが電解液に導入された場合に、 前記第 1 のアレイの前記導電性材料と共に少なくとも 1 つの電流を自発的に生成するための、 少なくとも 1 つのボルタ電池を規定することが可能である、  
ことを特徴とする請求項 1 8 に記載の方法。

10

【請求項 2 0】

前記細胞は、 ケラチノサイト、 線維芽細胞、 筋線維芽細胞、 マクロファージ、 又は好中球を備える、  
ことを特徴とする請求項 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 1】

増加した細胞のグルコース取り込みが望まれる組織に、 1 から 2 0 0 マイクロアンペアの L L M C を適用することを備える、 細胞のグルコース取り込みを増加させるための方法。  
。

【請求項 2 2】

前記 L L M C は、 5 0 から 1 5 0 マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

表面に生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを備える柔軟性材料を備える L L M C システムを付着させることを備える、  
ことを特徴とする請求項 2 1 に記載の方法。

30

【請求項 2 4】

前記マトリクスは、  
導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第 1 のアレイと、 導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第 2 のアレイと、 を備え、 そのようなアレイは、 前記第 1 及び第 2 のアレイが電解液に導入された場合に、 前記第 1 のアレイの前記導電性材料と共に少なくとも 1 つの電流を自発的に生成するための、 少なくとも 1 つのボルタ電池を規定することが可能である、  
ことを特徴とする請求項 2 3 に記載の方法。

40

【請求項 2 5】

微生物の増殖を防止するための方法であって、  
そのような防止が望まれる組織に、 1 から 2 0 0 マイクロアンペアの L L M C を適用することを備える、 方法。

【請求項 2 6】

前記適用する工程は、 表面に生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを備える柔軟性基体を備える L L M C システムを付着させることを備える、  
ことを特徴とする請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記マルチアレイマトリクスは、

50

導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第1のアレイと、導電性材料を備えるマイクロセルのパターンを備える第2のアレイと、を備え、そのようなアレイは、前記第1及び第2のアレイが電解液に導入された場合に、前記第1のアレイの前記導電性材料と共に少なくとも1つの電流を自発的に生成するための、少なくとも1つのボルタ電池を規定することが可能である。

ことを特徴とする請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記LLMCシステムは、柔軟性のカバー材料を備える、  
ことを特徴とする請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記LLMCシステムは、接着成分を更に備える、  
ことを特徴とする請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記LLMCは、1から100マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項26に記載のシステム。

【請求項31】

前記LLMCは、100から200マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項26に記載のシステム。

【請求項32】

前記LLMCは、150から200マイクロアンペアの間である、  
ことを特徴とする請求項26に記載のシステム。

【請求項33】

低レベル電場(LLEF)又は低レベル微電流(LLMC)を生成することが可能な生体適合性電極を備える基体を備える、創傷における炎症を低減させる装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2013年5月2日に提出された米国仮出願番号61/818,797、2013年5月9日に提出された米国仮出願番号61/821,362及び61/821,365について優先権を主張し、ここに引用によって、その全体をそれぞれ取り込むものとする。

【背景技術】

【0002】

生物組織及び細胞、微生物、バクテリア、ウイルス、菌類、及び他の有機体、又は有機物は、電気的な刺激による影響を受け得る。従って、電気的刺激を有機体に与える装置及び技術が、多くの医学的な問題に取り組むために開発されている。本明細書は、細胞遊走を導く、細胞の栄養吸收の増加、創傷の治癒の促進、炎症の減少、及び抗バクテリア作用の付与のために有用な方法及び装置に関連する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

ここに開示された観点は、生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを備える生体電気装置を含む。そのようなマトリクスは、金属種を含む第1の導電性溶液から形成されたマイクロセルのパターンを形成する第1のアレイと、金属種を含む第2の導電性溶液から形成されたマイクロセルのパターンを形成する第2のアレイと、を含み、第2のアレイの金属種が、前記第1及び第2のアレイが電解溶液に導入され、前記第1及び第2のアレイが互いに物理的に接触しない場合に、第1のアレイの金属種とともに少なくとも1つの電流を自発的に生成するための、少なくとも1つのボルタ電池を規定することが可能である。ある観点では、AC、又はDC電源、又はパルスRF、又は高電圧パルス電流のようなパルス電流といった外部電源を使用する。外部電源を用いた実施形態は、電場の形状及び強度を予め設定するために、離間した形態の導電性の電極が必要である一方で、1

10

20

30

40

50

つの実施形態では、各セル／セル界面において電池を構成する異種の金属から電気的エネルギーが得られる。外部電源は、表面上の電池と比較して、より長い時間にわたりエネルギーを提供することができる。

【0004】

装置は、セル又は電極の距離及び物理的な向きによって決定されるパターンにおける局所的な電場を生成することもできる。電場の効果的な深さは、セル又は電極の方向及び距離によって予め決定されうる。観点において、装置は、ハイドロゲル又はグルコース又は、他のいずれかの薬剤、細胞栄養、幹細胞又は他の生物学的薬剤によって、全体又は部分的に被覆される。実施形態において、電場を、例えばハイドロゲルの使用を通じて、延ばすことができる。ある実施形態、例えば治療方法において、A C 又はD C 電流を使用することが好適であり得る。

10

【0005】

更なる観点は、本開示の装置を用いた細胞遊走を導く方法を含む。このような観点は、再上皮化を改善する方法を含む。

【0006】

更なる観点は、細胞内チオールレベルを増加させる方法だけでなく、グルコース取り込み量を増加させることを含む。付加的な観点は、ミトコンドリアを活性化する方法を含む。

【0007】

更なる観点は、細胞内タンパク質発現を刺激する方法を含む。

20

【0008】

更なる観点は、細胞内D N A合成を刺激する方法を含む。

【0009】

更なる観点は、細胞内C a <sup>2 +</sup>の取り込み量を刺激する方法を含む。

【0010】

本発明の観点は、毛細管密度を増加させる装置及び方法を含む。

【0011】

実施形態は、経皮の酸素分圧を増加させる装置及び方法を含む。更なる実施形態は、褥瘡を治療する又は防ぐための方法及び装置を含む。

30

【0012】

付加的な観点は、バクテリアのバイオフィルム形成を阻害する方法を含む。観点は、微生物又はバクテリアの増殖を低減する、微生物又はバクテリアを殺す、バイオフィルム層を通じてバクテリアを殺す、又はバイオフィルムの形成を阻害する方法も含む。実施形態は、抗生物質と組み合わせて、微生物又はバクテリアの増殖を低減する、微生物又はバクテリアを殺す、バイオフィルム層を通じてバクテリアを殺す、又はバイオフィルムの形成を阻害するための本開示の装置を使用する方法を含む。

【0013】

更なる観点は、糖尿病のような代謝欠損に関連する疾病、又は患者が易感染性の代謝状態を示す他の疾患を治療する方法を含む。

【図面の簡単な説明】

40

【0014】

【図1】図1は、本開示の実施形態の詳細な平面図である。

【図2】図2は、本開示の実施形態に関連する電気的な導電材を適用したパターンの詳細な平面図である。

【図3】図3は、図2の適用されたパターンを用いた接着性の包帯である。

【図4】図4は図3の3 - 3線断面図である。

【図5】図5は、電極に接続される導電性金属溶液の細線を含む、ここで開示された他の実施形態詳細な平面図である。

【図6】図6は、線パターン及び点パターンを備える、別の他の実施形態の詳細な平面図である。

50

【図7】図7は、2本の線パターンを備える更に別の他の実施形態の詳細な平面図である。

【図8A】図8Aは、創傷管理システムのアンカー領域と同様の不連続領域の位置を示す他の実施形態を示す。

【図8B】図8Bは、創傷管理システムのアンカー領域と同様の不連続領域の位置を示す他の実施形態を示す。

【図8C】図8Cは、創傷管理システムのアンカー領域と同様の不連続領域の位置を示す他の実施形態を示す。

【図8D】図8Dは、創傷管理システムのアンカー領域と同様の不連続領域の位置を示す他の実施形態を示す。

【図8E】図8Eは、創傷管理システムのアンカー領域と同様の不連続領域の位置を示す他の実施形態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0015】

ここで開示された実施形態は、低レベル電場（LL EF）を組織又は有機体に与えることが可能なシステム（従って「LL EFシステム」）、又は導電材料と接触させる場合、低レベル微小電流（LL MC）を組織又は有機体に与えることが可能なシステム（従って「LL MCシステム」）を含む。このように、実施形態においてLL MCシステムは、導電材料と接触しているLL EFシステムである。ある実施形態では、微小電流又は電場は、例えば、システムの持続時間、サイズ、形、電場の深さ、電流、極性又は電圧を変えるよう調節可能である。実施形態では、システムのワット密度を調整可能である。

【0016】

ここで開示された実施形態は、マイクロセルのパターンを含む。パターンを、生細胞上に電場、電流又はその両方を生成するように設計することが可能である。実施形態において、パターンを、電場又は電流の特定のサイズ、強度、密度、形状又は持続時間を生ずるよう設計することが可能である。実施形態では、リザーバ又はドットサイズ、及び分離は変更可能である。

【0017】

実施形態において、ここで開示されている装置は、電場、電流又はその両方を適用することができ、電場、電流又はその両方は、サイズ、強度、密度、形又は持続時間を創傷又は組織の異なるエリアで変更することが可能である。実施形態において、電極又はリザーバを微小化することによって、電場、電流、又はその両方の形をカスタマイズすることができ、非常に局所的なワット密度を増加又は減少させ、組織上の電場の量は、組織からのフィードバックに基づいて、又はセンサ及び制御モジュールへのフィードバック内のアルゴリズムに基づいて設計又は製造又は調節することができる「スマートパターン電極（smart patterned electrodes）」のデザインを可能とする。電場、電流又はその両方は、1つの領域では強く、他では弱くすることができる。電場、電流又はその両方は、経時に変更可能であり、治療目標又は組織又は患者からのフィードバックに基づいて調節可能である。制御モジュールは、組織パラメータに基づいて、電場又は電流のサイズ、強度、密度、形又は持続時間をモニター及び調整する。

【0018】

動いている関節のような組織を覆って配置された本開示の創傷被覆材は、組織に伴って動くことができる。組織と創傷被覆材との間の動きの量を減らすことが、治癒にとって有意である。実施形態において、牽引性又は摩擦水疱は、治療され、最小化され、又は防がれる。戦略的な切り込みを被覆材に入れる又は配置させることで、創傷上の摩擦を減らすことができる。実施形態において、肌の弾性に似た弾性のある被覆材を使用することも可能である。創傷部位を渡るストレスを低減するために一時的なブリッジとして被覆材を使用することは、縫合又はステープルの位置のストレスを低減することができ、傷がつくることを低減し、治癒を促進させる。

【0019】

10

20

30

40

50

装置は、例えば細胞遊走又浸潤を指示又は促進させる、又はグルコースのような物質の取り込みを増加させる、又は細胞信号伝達活性を増加させる、又はクオラムセンシングのようなバクテリアの信号伝達を阻害する、といった細胞の特性を調整するために使用することができる。装置は、創傷の治癒を促進させるため、または、糖尿病といった代謝欠損に関連する疾病のような疾病的治療において、治療的に用いることができる。創傷の治癒のための電流の使用に関連する更なる開示は、CURRENT PRODUCING SURFACE FOR A WOUND DRESSINGと題され、2008年11月25日に発行された米国特許第7,457,667号公報で見られ、引用によってその全体をここに取り込むこととする。

#### 【0020】

ここで開示された実施形態は、例えばファブリック等の表面上に、生物適合性電極、又はリザーバ、又はドットを備える。実施形態において、その表面は柔軟である。実施形態では、その表面はガーゼ又はメッシュを含む。本開示の実施形態における使用にとって柔軟性の表面の好適なタイプは、吸収性のテキスタイル、低接着性、蒸気透過性フィルム、ハイドロコロイド、ハイドロゲル、アルギナート、泡、泡状材料、ケッテンバッハファイバー (Kettenbach fiber) を含むセルロース系の材料、中空管、無水／吸湿性の材料を染みこませたもののような繊維質の材料、ビーズ等、又は当該技術分野で知られているいずれかの好適な材料である。実施形態において、柔軟性の材料は、例えば包帯、リストバンド、ネックバンド、ウエストバンド、創傷被覆材、衣類、ファブリック等を形成することができる。実施形態は、例えば電極の上又は間のような表面をコーティングすることを含むことができる。そのようなコーティングは、例えば、シリコーン及び電解質の混合物、低アレルギー性の試薬、薬品、生物、幹細胞、代用皮膚等を含む。本発明の実施形態の使用に好適な薬品は、鎮痛剤、抗生物質、抗炎症薬等を含む。実施形態において、生成された電場又は電流は、皮膚又は組織表面を通じて薬品を「動かす (drive)」ことができる。

#### 【0021】

実施形態において、材料は、例えば被覆材に液体、ゲル、又は他のいくつかの材料を添加するための、材料の内部にアクセスするためのポートを含む。ある実施形態は、材料を囲むことができる「ブリストー (blister)」トップを備える。実施形態において、ブリストートップは、ブリストーが押された場合、被覆材の中に放出される材料、例えば液体、を含むことができる。

#### 【0022】

実施形態において、システムは、その位置を保持する、又は保持を助ける、弾性材料のような構成要素を含む。実施形態において、システムは、その位置を保持する又は保持を助ける接着剤のような構成要素を含む。接着性の構成要素は、使用時に接着剤を露出するために除去される保護層で覆われることができる。実施形態において、接着剤は、例えば、低アレルギー性のシーラント、ゲッコーシーラント (gecko sealants)、イガイシーラント (mussel sealants)、エポキシのような防水性のシーラント等のようなシーラントを備えることができる。

#### 【0023】

実施形態において、位置決め部材は、弾性、例えば皮膚のそれと類似する、又は皮膚のそれより強い、又は皮膚のそれより弱い、弾性を有する弾性フィルムを備える。実施形態において、LLMC又はLLEFシステムは、積層材の各層の弾性を変化させた積層材を含むことができる。例えば、外側の層は高い弾性であり、内側の層は弾性がない。非弾性層は、ストレスを緩和する不連続領域を配置する、又は材料の厚みを通じたスリットを設けることにより、伸縮するように作ることができ、それにより、ストレスよりも機械的な変位が存在し、引き伸ばしが起きる前にファブリックの織り目が壊れる。実施形態において、スリットは完全に層又はシステムを通じて延びてもよく、拡張が必要な場所に設けられてもよい。システムの実施形態において、スリットは、システム又は被覆材の材料のようなシステムの一部において、最初から最後まで延びなくともよい。実施形態において、不連続領域は、創傷管理システムの長手方向の途中を通過してもよい。

10

20

30

40

50

## 【0024】

ある実施形態では、表面は、例えばカテーテル又は微粒子の表面を含んでもよい。そのような実施形態は、局所又は全身の両方で対象内部の治療に用いられてもよい。例えば、微粒子は、好適なキャリアと組み合わせて医薬組成物を作るために用いられることができる。実施形態において、注射、吸入、又は経口投与製剤のような医薬製剤の構成要素として用いられるLLMCSシステムを提供するために、ナノボット(nanobots)のようなナノテクノロジーを使用してもよい。

## 【0025】

ここで用いられている「活性化ゲル(Activation gel)」は、創傷の周辺の湿潤環境を保持する、又は創傷内部及び周辺で治癒を促進させるために利用される組成物を意味する。

10

## 【0026】

ここで用いられている「付着(affixing)」は、患者又は組織に本開示の装置又はシステムを接触させることを意味する。

## 【0027】

ここで用いられている「塗布された」又は「塗布する」は、表面に導電性のインクを例えば印刷、塗布、又はスプレーして、導電材料を表面に接触させることを示す。代わりに、「適用する」は、患者又は組織又は有機体に、本開示の装置又はシステムを接触させることを意味することができる。

20

## 【0028】

ここで用いられている「細胞浸潤」は、例えば創傷といった細胞遊走が所望される目的組織又はエリアへの細胞遊走を示す。

## 【0029】

ここで用いられている「導電材料」は、1つ又は複数の方向への電荷の流れを許容する材料の対象又は型を示す。導電材料は、金属又は炭素といった固体、又は導電性金属溶液及び導電ゲルといった液体を含むことができる。導電材料は、少なくとも1つのマトリクスを形成するために適用されることができる。導電性液体は、固体物質を形成するため、適用された後、乾燥、硬化又は固められることが可能である。

## 【0030】

ここで用いられている「不連続領域」は、穴、スロット等のような材料中の「ボイド」を示す。典型的にはボイドは定形であるが、その用語は、材料中のいずれのボイドも意味することができる。材料中のボイドは、全体として材料の周囲の内側にあることができ、又は材料の周辺領域まで広がることができる。

30

## 【0031】

ここで用いられている「ドット」は、少なくとも1つのバッテリーセルとして機能する異なるリザーバの個別のデポジット(deposit)を示す。その用語は、正方形、円、三角形、線等のいずれの好適なサイズ又は形状のデポジットを示すことができる。この用語は、マイクロセル等と同義に用いることができる。

## 【0032】

「電極」は、同種又は異種の導電材料を示す。外部電源を使用する実施形態では、電極は、類似する導電材料を備える。外部電源を使用しない実施形態では、電極はアノード及びカソードを決定することができる異種の導電材料を備える。

40

## 【0033】

ここで用いられている「拡張可能」とは、構造的な一体性を維持し、破れることのなく伸縮する能力を示す。その用語は、不連続又はボイド領域と同様に固相領域を示し、ボイド領域と同様に固体領域は、伸縮又は拡張しうる。

## 【0034】

ここで用いられている「ガルバニ電池」は、正のセル電位を用いて化学エネルギーを電気エネルギーへと変換可能な電気化学的な電池を示す。更に特に、ガルバニ電池は、アノードとして機能する第1のリザーバと、カソードとして機能する異種の第2のリザーバと

50

を含む。各ガルバニ電池は、化学ポテンシャルエネルギーを保存できる。導電材料が、セルに最も近づいて配置されると、材料が、セル要素間で、電気的及び／又はイオンの伝達を提供し、化学ポテンシャルエネルギーは電気エネルギーとして放出される。従って、隣接し異種のリザーバの各セットは、単一のセル電池として機能し、装置内に隣接する異種のリザーバのセットを複数分布させると、単一の電池の場として機能させることができ、当該場は、全体として、表面全体に分布されたマルチセル電池を構成する。外部電源を用いる実施形態において、ガルバニ電池は、例えばバッテリ又は他の電源といった外部電源に接続するための電極を備える。外部から電力供給される実施形態においては、外部電源がアノード及びカソードを決定するため、電極は異種の材料を備える必要がない。外部から電力供給されるある実施形態では、電源は物理的に装置に接続されている必要はない。

10

#### 【0035】

ここで用いられている「マトリクス」は、表面において電極によって形成されたパターンを示す。マトリクスは、生成される電場又は電気微小電流を変化させるように設計されることができる。例えば、電場又は微少電流の強さ及び形は変化させられ、又はマトリクスは、所望の強度又は形の電場又は電流を生成するように設計されてもよい。

#### 【0036】

ここで用いられている「酸化還元反応」又は「レドックス反応」は、1つ又は複数の電子の還元剤から酸化剤への移動を含む反応を示す。「還元剤」という用語は、いくつかの実施形態では、還元される種に対して電子を与える酸化還元反応の反応物と定義される。それゆえ「還元剤」は、その反応では酸化される。「酸化剤」という用語は、いくつかの実施形態では、酸化還元反応において、酸化される種から電子を受け取る反応物として定義される。「酸化剤」は、それゆえ反応においては還元される。様々な実施形態で、第1及び第2のリザーバの間で生ずる酸化還元反応は、異種のリザーバ間に電流を発生させる。導電材料が第1及び第2の異種のリザーバ間に電気的な伝達及び／又はイオン的な伝達のための媒体となるように、導電材料を第1及び第2の異種のリザーバの近くに配置させると、酸化還元反応は自発的に生じる。換言すれば、実施形態において、外部バッテリ又は他の電源（例えば、バッテリのような直流（DC）又は、一般的なコンセントのような交流（AC）電源）を用いなくとも、電流が第1及び第2の異種のリザーバの間で生成される。従って、様々な実施形態において、「電気的自己充足（electrically self contained）」であるシステムが提供されており、更にシステムは電流を生成するよう活性化されうる。「電気的自己充足」という用語は、いくつかの実施形態において、外部バッテリ又は電源がなくとも電気を生じさせる（例えば、電流を生成する）ことができること、として定義され得る。「活性化（activated）」という用語は、いくつかの実施形態において、与えられた周波数の無線信号の適用を通じて、又は超音波を通じて、又は電磁誘導を通じて、電流を生成することを示すと定義され得る。他の実施形態において、システムは、外部バッテリ又は電源を含んで提供されうる。例えば、AC電源は、サイン波、三角波、又は矩形波のような、任意の波形であり得る。AC電源は、例えば50ヘルツ、又は60ヘルツ等といった任意の周波数もあり得る。AC電源は、例えば120ボルト、又は220ボルト等といった任意の電圧もあり得る。実施形態において、AC電源は、例えば使用の前に電圧を低減させる等、電気的に修正され得る。

20

30

40

#### 【0037】

ここで用いられている「伸縮可能（Stretchable）」とは、実施形態が構造的一体性を失わずに伸縮する能力を示す。つまり、実施形態は、不規則な創傷表面、又は表面の一部が他の部分に対して動くことができる表面に適応して伸縮することができる。

#### 【0038】

ここで用いられている「創傷（wound）」は、擦り傷、術創、切り傷、刺し傷、裂傷、ただれ、潰瘍、水膨れ、火傷、切断、咬傷、及び、皮膚、粘膜、上皮層等のような表面組織の他の任意の穴、裂け目又は断裂を含む。断裂には、炎症部位、ポリープ、潰瘍等を含み得る。瘢痕は、肥厚性瘢痕、ケロイド、又は他の疾患のある個人の治癒された創傷組織のいずれかを含むことを意図する。表面組織は、下層の筋肉又は結合組織のような、創傷

50

又は断裂がなければ通常は露出しない組織を含む。創傷は可視的である必要はなく、表面組織の裂傷を伴う必要もなく、例えば創傷がバクテリア感染を含み得る。創傷は、有毒及び有毒ではない昆虫及び動物による、昆虫及び動物による咬傷を含み得る。

【0039】

LLMC/LLEFシステム、製造の方法

【0040】

ここで開示されているLLMC又はLEFシステムは、システムに確実に付着するための「アンカー」領域又は「アーム」を備え得る。アンカー領域又はアームは、例えば、動作が最低限又は限られている関節の周囲の範囲のようなところへ、LLMCシステムを固定させる。例えば、LLMCシステムは、関節に近接する創傷に固定されることが可能、システムのアンカー領域は、確実にシステムを付着するため最低限のストレス又は動きの範囲に対して延びることができる。更には、LLMCシステムは、動作によって生ずる物理的ストレスに「対抗」することによって、創傷部位の上のストレスを減らすことができる。例えば、創傷管理システムは、それが傷の周囲を共に「引っ張る」又は「保持する」ように、適用する前に予めストレスがかけられている又は伸ばされることができる。

10

【0041】

ここで開示されているLLMC又はLEFシステムは、補強部分を備えることができる。実施形態において、補強部分は、システムの長さを補う部分を備えることができる。実施形態においてLLMC又はLEFシステムは、少なくとも1つの補強部分、少なくとも2つの補強部分、少なくとも3つの補強部分、少なくとも4つの補強部分、少なくとも5つの補強部分、少なくとも6つの補強部分等といった複数の補強部分を備えることができる。

20

【0042】

実施形態において、LLMC又はLEFシステムは、治癒に役立つ付加的な材料を備えることができる。これらの付加的な材料は、活性化ゲル、rhPDGF（組換えヒト血小板由来成長因子）（REGRANEX（登録商標））、ビブロネクチン：IGF複合体、CELLSPRAY（Clinical Cell Culture Pty. Ltd.、オーストラリア）、RECELL（登録商標）（Clinical Cell Culture Pty. Ltd.、オーストラリア）、INTEGRA（登録商標）dermal regeneration template（Integra Life Sciences、米国）、BIOMEND（登録商標）（Zimmer Dental Inc.、米国）、INFUSE（登録商標）（Medtronic Sofamor Danek Inc.、米国）、ALLODERM（登録商標）（LifeCell Corp.、米国）、CYMETRA（登録商標）（LifeCell Corp.、米国）、SEPRAPACK（登録商標）（Genzyme Corporation、米国）、SEPRAMESH（登録商標）（Genzyme Corporation、米国）、SKINTEMPR（Human Biosciences Inc.、米国）、COSMODERM（登録商標）（Inamed Corporation、米国）、COSMOPLAST（登録商標）（Inamed Corporation、米国）、OP-1（登録商標）（Stryker Corporation、米国）、ISOLAGEN（登録商標）（Fibrocell Technologies Inc.、米国）、CARTICEL（登録商標）（Genzyme Corporation、米国）、APLIGRAF（登録商標）（Sandoz AG Corporation、スイス）、DERMAGRAFT（登録商標）（Smith & Nephew Wound Management Corporation、米国）、TRANSCYTE（登録商標）（Shire Regenerative Medicine Inc.、米国）、ORCEL（登録商標）（Orcell LLPC Corporation、米国）、EPICEL（登録商標）（Genzyme Corporation、米国）等であり得る。実施形態において、付加的な材料は、例えば、TEGADERM（登録商標）91110（3M Corporation、米国）、MEPILEX（登録商標）ノーマルゲル0.9%塩化ナトリウム（Molnlycke Health Care AB、スウェーデン）、HISPAGEL（登録商標）（BASF Corporation、米国）、LUBRIGEL（登録商標）（Sheffield Laboratories Corporation、米国）、又は、創傷付近の湿潤環境の維持のために又はLLMC又はLEFシステムの除去の容易さのために有用な他の組成物であり得る。ある実施形態では、LLMC又はLEFシステムに付加され得る付加的な材料は、ヘモグロビン小胞体のような、小胞系製剤を含み得る。ある実施形態では、リポソーム系製剤を用いることができる。

30

【0043】

実施形態は、例えば、使用時に混合される1つ又は2つの成分のゲルのようなゲル形式

40

50

の装置を含むことができる。実施形態は、例えば、使用時に混合される1つ又は2つの成分のスプレーのような、スプレー形式の装置を含むことができる。

【0044】

実施形態において、LLMC又はLLEFシステムは、システムの性能を最大化させるためにどのようにシステムを配置するかについての説明又は指示を備えることができる。

【0045】

ここで開示されているLLMC又はLLEFシステムの実施形態は、電極又はマイクロセルを備えることができる。それぞれの電極又はマイクロセルは、導電金属である又は導電金属を含むことができる。実施形態において、電極又はマイクロセルは、例えば、電気的に導電性のあるハイドロゲル、金属、電解質、超伝導、半導体、プラズマ、及びグラファイト及び導電性ポリマーのような非金属導電材といった、任意の導電性材料を備えることができる。電気的に導電性のある金属は、銀、銅、金、アルミニウム、モリブデン、亜鉛、リチウム、タンクステン、真ちゅう、炭素、ニッケル、鉄、パラジウム、白金、スズ、青銅、炭素鋼、鉛、チタン、ステンレス鋼、水銀、Fe/Cr合金等を含むことができる。電極は、アルミニウム、金、白金、又は銀のような異なる金属によってコート又はメッキされることができる。

10

【0046】

ある実施形態では、リザーバ又は電極の幾何学的形状は、円、多角形、ライン、ジグザグ、楕円、星又は任意の好適な様々な形を備えることができる。これにより、貫通の深さと同様に表面電場形状を設計/カスタマイズする能力が提供される。

20

【0047】

リザーバ又はドットのサイズ及び濃度は、バリエーションによって、本発明の実施形態で生成される電場の特性における変更が許容可能なので、様々なサイズであることが可能である。ある実施形態は、約1ボルトの電場を提供し、100kから300kオームの抵抗を有する通常の組織の下では、10μアンペアの範囲の電流を生ずる。電場の強さは、分離する距離の1/2を計算し、それをセル同士の中間点上のz軸に適用することによって決定されうる。これは、最も強い力線の理論的な位置を示す。

【0048】

ある実施形態では、異種の金属を、所望の電圧の電場を生じさせるために使用することができる。ある実施形態では、リザーバのパターンが、ワット密度及び電場の形状を制御することができる。

30

【0049】

実施形態において、「インク」又は「塗料」は、導電性金属溶液のような、表面に電極を形成するために好適な任意の導電性溶液を備えることができる。実施形態では、「印刷」又は「塗布」は、マトリクスがその上に所望されている材料に対して、導電性液体材料のような導電材料を塗布する任意の方法を含む。

【0050】

実施形態において、本開示のLLMC又はLLEFシステムを製造するために、印刷装置を使用することができる。例えば、実施形態を製造するために、インクジェット又は「3D」プリンタを使用することができる。

40

【0051】

ある実施形態では、本開示のLLMC又はLLEFシステムを製造するために用いられるバインダ又はインクは、例えばポリセルロースインク、ポリアクリル系インク、ポリウレタンインク、ポリシリコーンインク等を含むことができる。実施形態では、用いられるインクのタイプが、リザーバからの電子の放出速度を決定し得る。実施形態において、様々な材料をインク又はバインダに添加することができ、例えば、電場の形又は強さを変えるために導電性又は抵抗性材料を添加することができる。傷跡の低減を高めるために、シリコンのような他の材料を加えることができる。そのような材料は、リザーバ間のスペースに加えることもできる。

【0052】

50

ある実施形態は、電流を発生させるために、バッテリ又はマイクロバッテリのような電源を使用することができる。電源は、LLMCシステムにおいて電流を生じさせることができ可能な任意のエネルギー源であることができ、例えばAC電源、DC電源、パルスRFのようなラジオ周波数(RF)、誘導、超音波等を含むことができる。

#### 【0053】

本開示のLLMC又はLLEFシステムを作るために用いられる異種金属は、銀及び亜鉛であることができ、電解液は、水中に塩化ナトリウムを含むことができる。ある実施形態では、パターンを生成するため、最も好ましくは、電極が、例えば創傷液といった電解液と接触するまでは自発的に反応しないボルタ電池からなるアレイ又はマルチアレイを生成するため、電極は非導電性の表面上に対して塗布される。この説明のセクションは、「インク」と共に「印刷する」という用語を用いるが、それは代わりにパターンが「塗料」を用いて「印刷され」てもよいということが理解される。導電材料を塗布するため、任意の好適な方法の利用が検討される。実施形態において、「インク」又は「塗料」は、導電性金属溶液を含む導電材料のような、表面に電極を形成するために好適な任意の溶液を備えることができる。実施形態において、「印刷する」又は「印刷された」は、マトリクスがその上に所望される材料に、溶液を塗布する任意の方法を備え得る。有能な実務家は、任意の支援がなくとも、印刷工程において用いられる混合物を作成するために使用する選択されたバインダに含まれるべきおそらく指示よりも、どのようにして適切に溶液を塗布し、硬化させることを知っているということも推測される。

10

#### 【0054】

ボルタ電池又は開示の実施形態のリザーバを作成するために銀と組み合わせて用いるのに好ましい材料は、亜鉛である。亜鉛は、バシトラシン亜鉛、バシトラシンの亜鉛塩のような局所抗菌薬において、感染防止における使用が、よく説明されている。亜鉛は、食細胞の壊死組織除去及び創傷治癒の段階の再構築にとって重要な酵素のメタロプロテイナーゼファミリーのタンパク質に対する補因子であるという付加価値を有することに加えて、自身の抗菌性を有する二価の陽イオンである。亜鉛補因子は、これらの酵素の機能的な活性を促進及び加速させるため、よりよく効果的に創傷が治癒することとなる。

20

#### 【0055】

図を参照すると、図1において、異種の電極、第1の電極6及び第2の電極10が、物品4の所望の主表面2の上に設けられている。1つの実施形態において、主表面は、皮膚表面又は創傷のような治療される領域に直接接触することとなるLLMC又はLLEFシステムの表面である。他の実施形態において、主表面2は、医療用具、インプラント、手術衣、手袋、靴下、テーブル、ドアノブ、又は、汗を含む電解液と接する他の表面のように、抗菌性であることが望まれるものであり、ボルタ電池のパターンの少なくとも一部は、自発的に反応し、バクテリア又は他の微生物を殺す。

30

#### 【0056】

様々な実施形態において、電極、又はドット、又はリザーバの間の標準電位の差は、0.05Vから約5.0Vの範囲にあることができる。例えば、標準電位は、0.05V、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、5.1V、5.2V、5.3V、5.4V、5.5V、5.6V、5.7V、5.8V、5.9V、6.0V等であることができる。

40

#### 【0057】

特定の実施形態において、電極又はドット又はリザーバ間の標準電位の差は、少なくとも0.05V、少なくとも0.06V、少なくとも0.07V、少なくとも0.08V、

50

少なくとも 0.09V、少なくとも 0.1V、少なくとも 0.2V、少なくとも 0.3V、少なくとも 0.4V、少なくとも 0.5V、少なくとも 0.6V、少なくとも 0.7V、少なくとも 0.8V、少なくとも 0.9V、少なくとも 1.0V、少なくとも 1.1V、少なくとも 1.2V、少なくとも 1.3V、少なくとも 1.4V、少なくとも 1.5V、少なくとも 1.6V、少なくとも 1.7V、少なくとも 1.8V、少なくとも 1.9V、少なくとも 2.0V、少なくとも 2.1V、少なくとも 2.2V、少なくとも 2.3V、少なくとも 2.4V、少なくとも 2.5V、少なくとも 2.6V、少なくとも 2.7V、少なくとも 2.8V、少なくとも 2.9V、少なくとも 3.0V、少なくとも 3.1V、少なくとも 3.2V、少なくとも 3.3V、少なくとも 3.4V、少なくとも 3.5V、少なくとも 3.6V、少なくとも 3.7V、少なくとも 3.8V、少なくとも 3.9V、少なくとも 4.0V、少なくとも 4.1V、少なくとも 4.2V、少なくとも 4.3V、少なくとも 4.4V、少なくとも 4.5V、少なくとも 4.6V、少なくとも 4.7V、少なくとも 4.8V、少なくとも 4.9V、少なくとも 5.0V、少なくとも 5.1V、少なくとも 5.2V、少なくとも 5.3V、少なくとも 5.4V、少なくとも 5.5V、少なくとも 5.6V、少なくとも 5.7V、少なくとも 5.8V、少なくとも 5.9V、少なくとも 6.0V 等であることができる。 10

#### 【0058】

特定の実施形態において、電極又はドット又はリザーバ間の標準電位の差は、0.05V以下、0.06V以下、0.07V以下、0.08V以下、0.09V以下、0.1V以下、0.2V以下、0.3V以下、0.4V以下、0.5V以下、0.6V以下、0.7V以下、0.8V以下、0.9V以下、1.0V以下、1.1V以下、1.2V以下、1.3V以下、1.4V以下、1.5V以下、1.6V以下、1.7V以下、1.8V以下、1.9V以下、2.0V以下、2.1V以下、2.2V以下、2.3V以下、2.4V以下、2.5V以下、2.6V以下、2.7V以下、2.8V以下、2.9V以下、3.0V以下、3.1V以下、3.2V以下、3.3V以下、3.4V以下、3.5V以下、3.6V以下、3.7V以下、3.8V以下、3.9V以下、4.0V以下、4.1V以下、4.2V以下、4.3V以下、4.4V以下、4.5V以下、4.6V以下、4.7V以下、4.8V以下、4.9V以下、5.0V以下、5.1V以下、5.2V以下、5.3V以下、5.4V以下、5.5V以下、5.6V以下、5.7V以下、5.8V以下、5.9V以下、6.0V以下、等であることができる。 20 30

#### 【0059】

実施形態において、LLMCシステムは、例えば約1から約200マイクロアンペアの間、約10から約190マイクロアンペアの間、約20から約180マイクロアンペアの間、約30から約170マイクロアンペアの間、約40から約160マイクロアンペアの間、約50から約150マイクロアンペアの間、約60から約140マイクロアンペアの間、約70から約130マイクロアンペアの間、約80から約120マイクロアンペアの間、約90から約100マイクロアンペアの間等の低レベルの微電流を発生させることができる。

#### 【0060】

実施形態において、LLMCシステムは、例えば約1から約400マイクロアンペアの間、約20から約380マイクロアンペアの間、約400から約360マイクロアンペアの間、約60から約340マイクロアンペアの間、約80から約320マイクロアンペアの間、約100から約300マイクロアンペアの間、約120から約280マイクロアンペアの間、約140から約260マイクロアンペアの間、約160から約240マイクロアンペアの間、約180から約220マイクロアンペアの間等の低レベルの微電流を発生させることができる。 40

#### 【0061】

実施形態において、本発明のLLMCシステムは、約10マイクロアンペア、約20マイクロアンペア、約30マイクロアンペア、約40マイクロアンペア、約50マイクロアンペア、約60マイクロアンペア、約70マイクロアンペア、約80マイクロアンペア、 50

約 90 マイクロアンペア、約 100 マイクロアンペア、約 110 マイクロアンペア、約 120 マイクロアンペア、約 130 マイクロアンペア、約 140 マイクロアンペア、約 150 マイクロアンペア、約 160 マイクロアンペア、約 170 マイクロアンペア、約 180 マイクロアンペア、約 190 マイクロアンペア、約 200 マイクロアンペア、約 210 マイクロアンペア、約 220 マイクロアンペア、約 240 マイクロアンペア、約 260 マイクロアンペア、約 280 マイクロアンペア、約 300 マイクロアンペア、約 320 マイクロアンペア、約 340 マイクロアンペア、約 360 マイクロアンペア、約 380 マイクロアンペア、約 400 マイクロアンペア等の低レベルの微電流を発生させることができる。

#### 【0062】

実施形態において、LLMCシステムは、10 マイクロアンペア以下、又は 20 マイクロアンペア以下、30 マイクロアンペア以下、40 マイクロアンペア以下、50 マイクロアンペア以下、60 マイクロアンペア以下、70 マイクロアンペア以下、80 マイクロアンペア以下、90 マイクロアンペア以下、100 マイクロアンペア以下、110 マイクロアンペア以下、120 マイクロアンペア以下、130 マイクロアンペア以下、140 マイクロアンペア以下、150 マイクロアンペア以下、160 マイクロアンペア以下、170 マイクロアンペア以下、180 マイクロアンペア以下、190 マイクロアンペア以下、200 マイクロアンペア以下、210 マイクロアンペア以下、220 マイクロアンペア以下、230 マイクロアンペア以下、240 マイクロアンペア以下、250 マイクロアンペア以下、260 マイクロアンペア以下、270 マイクロアンペア以下、280 マイクロアンペア以下、290 マイクロアンペア以下、300 マイクロアンペア以下、310 マイクロアンペア以下、320 マイクロアンペア以下、340 マイクロアンペア以下、360 マイクロアンペア以下、380 マイクロアンペア以下、400 マイクロアンペア以下、420 マイクロアンペア以下、440 マイクロアンペア以下、460 マイクロアンペア以下、480 マイクロアンペア以下、等の低レベルの微電流を発生させることができる。

#### 【0063】

実施形態において、本発明のLLMCシステムは、10 マイクロアンペア以上、20 マイクロアンペア以上、30 マイクロアンペア以上、40 マイクロアンペア以上、50 マイクロアンペア以上、60 マイクロアンペア以上、70 マイクロアンペア以上、80 マイクロアンペア以上、90 マイクロアンペア以上、100 マイクロアンペア以上、110 マイクロアンペア以上、120 マイクロアンペア以上、130 マイクロアンペア以上、140 マイクロアンペア以上、150 マイクロアンペア以上、160 マイクロアンペア以上、170 マイクロアンペア以上、180 マイクロアンペア以上、190 マイクロアンペア以上、200 マイクロアンペア以上、210 マイクロアンペア以上、220 マイクロアンペア以上、230 マイクロアンペア以上、240 マイクロアンペア以上、250 マイクロアンペア以上、260 マイクロアンペア以上、270 マイクロアンペア以上、280 マイクロアンペア以上、290 マイクロアンペア以上、300 マイクロアンペア以上、310 マイクロアンペア以上、320 マイクロアンペア以上、330 マイクロアンペア以上、340 マイクロアンペア以上、350 マイクロアンペア以上、360 マイクロアンペア以上、370 マイクロアンペア以上、380 マイクロアンペア以上、390 マイクロアンペア以上、400 マイクロアンペア以上、等の低レベルの微電流を発生させることができる。

#### 【0064】

生体適合性のバインダは、実施形態におけるボルタ電池のパターンを生成する異種の各金属と共に、実施形態において個々の混合物に混合されているため、塗布された電極又はリザーバ又はドットは、主表面 2 に対して接着させる又は結合させることができる。大半のインクは単純にキャリアであり、バインダは顔料とともに混合される。同様に導電性金属溶液は、導電要素と混合されたバインダであり得る。結果として得られる導電性金属溶液は、所定のパターンで主表面に電極を塗布するためのスクリーン印刷のような塗布方法とともに用いられることができる。一旦、導電性金属溶液が乾燥及び/又は硬化すると、離間された電極のパターンは、LLMC 又は LLEF システムに用いられるような柔軟性のある材料の上であったとしても、実質的にそれぞれの位置を維持することができる。こ

10

20

30

40

50

ここで開示されている限られた数の実施形態のシステムを作成するためには、導電性金属溶液は、一般的な接着性の包帯の上に手作業で塗布することができ、その結果、包帯の主表面上に、ほぼ1ミリメーターだけ離間する交互の電極アレイができる。アレイを破壊し、且つ要素を開放するが、怪我の電流をシミュレートすることに失敗する直接反応を引き起こす導電材料の混合がないように、表面に対して塗布される前に溶液を乾燥させる必要がある。しかしながら、仮に材料が混合してしまったとしても、創傷管理システムは、まだ抗菌性効果を示す。更には、銀のみが抗菌性効果を証明しているが、本発明の実施形態は銀単体よりも優れた抗菌性活性を示す。

#### 【0065】

ポリセルロースバインダを使用する特定の実施形態では、周辺組織内にセルロースを運ぶイオン導入プロセスを通じて、マトリクスマタロプロテーゼの局所的な濃度を減少させるように、バインダ自身が有益な効果を持つことができる。このプロセスは、周辺組織に薬剤のような他の成分を電気的に運ぶために使用することができる。

#### 【0066】

バインダは、表面への薄いコーティングとして塗布することができる導電性溶液を作製するため、導電要素（好ましくは銀又は亜鉛の金属結晶）と混合させることができる任意の生体適合性液体材料を含み得る。他の好適なバインダは、COLORCON Inc., Berwind Pharmaceutical Services, Inc. 部門によって製造されている（COLORCON NO-TOXR product line, part number NT28参照）、ポリアクリル系非毒性シルクスクリーンインクのような、溶剤による希釈可能なポリマーである。実施形態では、銀導電性溶液を作製するためには、バインダは、高純度（少なくとも99.999%）の金属銀結晶と混合される。銀を粉末に碎くことによって作製され得る銀結晶は、好ましくはサイズが100ミクロンよりも小さい又は、粉とほぼ同じ程度に微細である。実施形態において、結晶のサイズは、一般的に約40ミクロンのサイズ又はそれより少し小さい、約325メッシュである。バインダは、亜鉛導電溶液を作製するためには、好ましくは標準325メッシュの網で篩にかけられた高純度（実施形態において少なくとも99.99%）の金属亜鉛粉末と別個に混合される。よりよい品質制御と、更に一致する結果のためには、用いられる結晶の大部分は、325メッシュよりも大きく、200メッシュよりも小さくあるべきである。例えば、用いられる結晶は、200メッシュから325メッシュの間、又は210メッシュから310メッシュの間、220メッシュから300メッシュの間、230メッシュから290メッシュの間、240メッシュから280メッシュの間、250から270メッシュの間、255メッシュから265メッシュの間、等であるべきである。

#### 【0067】

他の実施形態で説明したものと同じ方法で、他の導電性金属溶液を作製するために、金属の他の粉末を使用することができる。

#### 【0068】

金属結晶のサイズ、導電液に対する表面の利用可能性、及び金属のバインダに対する比は、混合物からの金属の放出速度に影響を与える。COLORCON（登録商標）ポリアクリル系インクをバインダとして用いる場合、より長期使用の包帯（例えば、約10日間留め続けるもの）にとって、混合物の約10から40パーセントが、金属であるべきである。例えば、より長期使用のLLMC又はLLEFシステムにとって、金属であるべき混合液のパーセントは、8パーセント、又は10パーセント、12パーセント、14パーセント、16パーセント、18パーセント、20パーセント、22パーセント、24パーセント、26パーセント、28パーセント、30パーセント、32パーセント、34パーセント、36パーセント、38パーセント、40パーセント、42パーセント、44パーセント、46パーセント、48パーセント、50パーセント、等であり得る。

#### 【0069】

同じバインダを用いるが、混合物の金属のパーセントが60パーセント以上まで増加する場合、放出速度はより早くなり、一般的なシステムは数日しか効果的ではなくなる。例えば、より短期の包帯のためには、金属であるべき混合物のパーセントは、40パーセン

10

20

30

40

50

ト、又は42パーセント、44パーセント、46パーセント、48パーセント、50パーセント、52パーセント、54パーセント、56パーセント、58パーセント、60パーセント、62パーセント、64パーセント、66パーセント、68パーセント、70パーセント、72パーセント、74パーセント、76パーセント、78パーセント、80パーセント、82パーセント、84パーセント、86パーセント、88パーセント、90パーセント、等であり得る。

## 【0070】

ポリアクリル系インクは、自発的に反応する金属結晶がより露出するように非常に薄い皮膜として塗布するとクラックが生じ得ることに留意すべきである。衣類を備えるLLM C又はLEFシステムにとって、主表面が非常に長い期間、抗菌性を有し、あまりに早く消耗することのないよう、金属のパーセントは5パーセント以下まで減少させる、又は結晶をより深く埋め込ませることができるバインダを用いることが望まれる。他のバインダは溶解する、又は、そうでなくともポリアクリル系インクよりも早く又はゆっくりと分解し、ボルタ電池からの自発的な反応の所望の速度を得るために、調整がなされ得る。

10

## 【0071】

ボルタ電池の数を最大化させるため、様々な実施形態では、代わりに銀の塊又は電極又はリザーバ、及び亜鉛の塊又は電極又はリザーバが、主表面をわたる電流のアレイを生成することができる。図1に示すように基本的なパターンは、実施形態に従って、亜鉛の4つの塊から等しく離間する銀の各塊を有し、銀の4つの塊から等しく離間する亜鉛の各塊を備える。第1の電極6は第2の電極10と間隔8だけ離隔されている。第1の電極6及び第2の電極10のデザインは、単純に丸い点であり、実施形態では繰り返されている。デザインの多数の反復12がパターンとなる。創傷管理システム又は包帯にとって、実施形態では、それぞれの銀のデザインは、それぞれの亜鉛のデザインの約2倍の大きさの塊である。図1のパターンにとって、銀のデザインは、最も近い4つの亜鉛のデザインから約1ミリメータであることが最も好ましく、逆も同じである。異種の金属の塊の結果として得られるパターンが、電解溶液に導入された場合にボルタ電池のアレイを定義する。マイクロアレイを製造する方法に関する更なる開示は、2010年10月12日に発行されたCURRENT PRODUCING SURFACE FOR TREATING BIOLOGIC TISSUEというタイトルの米国特許公報第7,813,806で見られ、引用をもって、その全体をここに取り込むこととする。

20

## 【0072】

図1の交互の丸いドットのようなドットパターンの塊は、ドットは材料の柔軟性に重大な影響を与えることがないため、創傷被覆材のために用いられるような、柔軟性のある材料に対して導電材料を適用する場合に好ましい。一般的な使用には図1のパターンが好適である。主表面の電流密度を最大化させるためには、図2のパターンを用いることができる。図2の第1の電極6は巨大な六角形状のドットであり、第2の電極10は、互いに離間する一対のより小さい六角形状のドットである。第1の電極6と第2の電極10との間の間隔8は、デザインの隣接する側の間に比較的一致する距離を維持する。デザインの多数の反復12は、結果として、6つの第2のデザインの六角形状のドットによって第1のデザインの少なくとも1つが囲まれて表されることができるパターン14となる。図2のパターンは、バクテリア又は微生物又は他の有機体が昆虫から運ばれるものを含む昆虫咬傷と同様に擦過傷及び火傷によく適している。当然ながら、同様の効果が得られる他のパターンが印刷されることもできる。

30

## 【0073】

図3及び4は、接着性の包帯を作製するために図2のパターンがどのようにして用いられ得るかを示す。図2に詳細に示されているパターンは、創傷被覆材料の主表面2に設けられる。印刷された被覆材料の背面20は、コットンのような吸収性の創傷被覆層22に固定される。吸収性の被覆層は、創傷管理システムを創傷の上に固定するために用いられることができると伸縮性接着層の少なくとも1つの重複部分又はアンカー18が存在するように、伸縮性接着層16に接着剤で固定される。

40

## 【0074】

50

図5は、弱い電解液における電流の流れを開始させるデザインの間に加えられることができる付加的な特徴を示す。細線24は、導電金属溶液の1つを用いて各ボルタ電池の電流バスに沿って印刷される。細線は、最初は直接反応するが、最大電圧が実現するところに電極間の距離が増加するまでに、使い果たされる。生成された初期電流は、LLMCシステムが効果的となるよう、浮腫をコントロールすることを助けることを意図している。仮に電解液が高い導電性の場合、システムが最初に適用される場合、細線は速やかに使い果たされ、あたかも細線が存在していなかったように創傷被覆材が機能する。

#### 【0075】

図6及び7は、少なくとも1つの線のデザインを用いた代わりのパターンを示す。図6の第1の電極6は、図1で用いられている第1のデザインに似た円形のドットである。図6の第2の電極10は線である。デザインが繰り返される場合、それらは、多数の離間するドットによって分離された平行な線のパターンを定義する。図7は、線のデザインのみを使用する。図7のパターンは、特に線が傷に対して垂直な場合、切り傷によく適している。仮に酸化還元反応で、第2の導電要素（第2のデザインの導電性金属溶液内に混合される）と比べて第1の導電要素（第1のデザインの導電性金属溶液内に混合される）からより多くの金属が求められる場合、第1の電極6を、第2の電極10よりも厚く又は幅広くすることができる。線は、破線とすることができる。他のパターンは、グリッドの各セルの中心に亜鉛塊を有する銀のグリッド線とすることもできる。おそらくブランド名、又は患者の血液型のような情報を識別するメッセージが主表面の上に印刷される能够のように、パターンは代わりの導電材料から印刷された文字とすることができる。

10

20

30

#### 【0076】

銀と亜鉛の自発的な酸化還元反応は、1部の亜鉛に対して、ほぼ2部の銀の比を使用したので、実施形態では、銀デザインは、亜鉛デザインの約2倍の大きさの塊を含むことができる。最も近接した異種の金属間（最も近接する端に対して最も近接する端）は約1mmの間隙で、創傷液の中にある各ボルタ電池は、真皮と新皮とを通じて実質的に浸透する約1ボルトの電位を生ずることができる。ドットの間隔を狭めると抵抗が減少され、より低い電位が提供され、そして電流は深くは浸透しない。間隔が1ミリメータの約1/10を下回った場合、自発反応の利点は、また直接反応にも存在するものであり、銀は電気的に創傷に運ばれるが、傷の電流は実質的にはシミュレートされないことがある。それゆえ、最も隣接する導電材料の間の間隔は、0.1mm、又は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、とすることができる。

40

#### 【0077】

ある実施形態では、最も近接する導電材料の間の間隔は、0.1mm以下、又は0.2mm以下、0.3mm以下、0.4mm以下、0.5mm以下、0.6mm以下、0.7mm以下、0.8mm以下、0.9mm以下、1mm以下、1.1mm以下、1.2mm以下、1.3mm以下、1.4mm以下、1.5mm以下、1.6mm以下、1.7mm以下、1.8mm以下、1.9mm以下、2mm以下、2.1mm以下、2.2mm以下、2.3mm以下、2.4mm以下、2.5mm以下、2.6mm以下、2.7mm以下、2.8mm以下、2.9mm以下、3mm以下、3.1mm以下、3.2mm以下、3.3mm以下、3.4mm以下、3.5mm以下、3.6mm以下、3.7mm以下、3.8mm以下、3.9mm以下、4mm以下、4.1mm以下、4.2mm以下、4.3mm以下、4.4mm以下、4.5mm以下、4.6mm以下、4.7mm以下、4.8mm以下、4.9mm以下、5mm以下、5.1mm以下、5.2mm以下、5.3mm以下、5.4mm以下、5.5mm以下、5.6mm以下、5.7mm以下、5.8mm以下、5.9mm以下、6mm以下、とすることができる。

40

50

mm以下、4.9mm以下、5mm以下、5.1mm以下、5.2mm以下、5.3mm以下、5.4mm以下、5.5mm以下、5.6mm以下、5.7mm以下、5.8mm以下、5.9mm以下、6mm以下等であることができる。

【0078】

ある実施形態では、最も近接する導電材料の間の間隔は、0.1mm以上、又は0.2mm以上、0.3mm以上、0.4mm以上、0.5mm以上、0.6mm以上、0.7mm以上、0.8mm以上、0.9mm以上、1mm以上、1.1mm以上、1.2mm以上、1.3mm以上、1.4mm以上、1.5mm以上、1.6mm以上、1.7mm以上、1.8mm以上、1.9mm以上、2mm以上、2.1mm以上、2.2mm以上、2.3mm以上、2.4mm以上、2.5mm以上、2.6mm以上、2.7mm以上、2.8mm以上、2.9mm以上、3mm以上、3.1mm以上、3.2mm以上、3.3mm以上、3.4mm以上、3.5mm以上、3.6mm以上、3.7mm以上、3.8mm以上、3.9mm以上、4mm以上、4.1mm以上、4.2mm以上、4.3mm以上、4.4mm以上、4.5mm以上、4.6mm以上、4.7mm以上、4.8mm以上、4.9mm以上、5mm以上、5.1mm以上、5.2mm以上、5.3mm以上、5.4mm以上、5.5mm以上、5.6mm以上、5.7mm以上、5.8mm以上、5.9mm以上、6mm以上、等であることができる。

【0079】

本明細書の開示は、柔軟性材料の主表面であって、柔軟性材料が組織の領域に適用されるよう適応される表面と、ポリマー及び第1の要素の混合物を含む第1の導電溶液から形成された第1の電極デザインであって、第1の導電性溶液は主表面に接する位置に塗布され、第1の要素は金属種を含み、及び、当該第1の電極デザインが少なくとも1つのドット又はリザーバを含み、少なくとも1つのドット又はリザーバの選択されたものが約1.5mm+/-1mmの平均直径を有する第1の電極デザインと、ポリマーと第2の要素の混合物を含む第2の導電性溶液から形成された第2の電極デザインであって、第2の要素は第1の要素とは異なる金属種を含み、第2の導電性溶液は主表面に接する位置に印刷され、及び当該第2の電極デザインが少なくとも1つの他のドット又はリザーバを含み少なくとも1つの他のドット又はリザーバの選択されたものが約2.5mm+/-2mmの平均直径を有する第2の電極デザインと、第1の電極デザインが物理的に第2の電極デザインと接触しないような第1の電極デザインと第2の電極デザインの間にある主表面上の間隔であって、間隔は約1.5mm+/-1mmであり、少なくとも第1の電極デザインと第2の電極デザインとが少なくとも1回反復することを特徴とし、第1の電極デザインの少なくとも1回の反復は、実質的に第2の電極デザインに隣接しており、第1の電極デザインと第2の電極デザインとの少なくとも1回の反復は、第1の電極デザインと第2の電極デザインとの間の間隔と併せて、電解液に導入された場合に、少なくとも1つの電流を自発的に生ずる少なくとも1つのボルタ電池の少なくとも1つのパターンを規定する間隔と、を含むLLMC又はLLEFシステムを含む。それゆえ、電極、ドット、又はリザーバは、0.2mm、又は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等の平均直径を有し得る。

【0080】

更なる実施形態において、電極、ドット又はリザーバは、0.2mm以上、又は0.3mm以上、0.4mm以上、0.5mm以上、0.6mm以上、0.7mm以上、0.8mm以上、0.9mm以上、1.0mm以上、1.1mm以上、1.2mm以上、1.3mm以上、1.4mm以上、1.5mm以上、1.6mm以上、1.7mm以上、1.8mm以上、1.9mm以上、2.0mm以上、2.1mm以上、2.2mm以上、2.3mm以上、2.4mm以上、2.5mm以上、2.6mm以上、2.7mm以上、2.8mm以上、2.9mm以上、3.0mm以上、3.1mm以上、3.2mm以上、3.3mm以上、3.4mm以上、3.5mm以上、3.6mm以上、3.7mm以上、3.8mm以上、3.9mm以上、4.0mm以上、4.1mm以上、4.2mm以上、4.3mm以上、4.4mm以上、4.5mm以上、4.6mm以上、4.7mm以上、4.8mm以上、4.9mm以上、5.0mm以上等の平均直径を有し得る。

mm以上、1.9mm以上、2.0mm以上、2.1mm以上、2.2mm以上、2.3mm以上、2.4mm以上、2.5mm以上、2.6mm以上、2.7mm以上、2.8mm以上、2.9mm以上、3.0mm以上、3.1mm以上、3.2mm以上、3.3mm以上、3.4mm以上、3.5mm以上、3.6mm以上、3.7mm以上、3.8mm以上、3.9mm以上、4.0mm以上、4.1mm以上、4.2mm以上、4.3mm以上、4.4mm以上、4.5mm以上、4.6mm以上、4.7mm以上、4.8mm以上、4.9mm以上、5.0mm以上、等の平均直径を有することができる。

## 【0081】

更なる実施形態において、電極、ドット又はリザーバは、0.2mm以下、又は0.3mm以下、0.4mm以下、0.5mm以下、0.6mm以下、0.7mm以下、0.8mm以下、0.9mm以下、1.0mm以下、1.1mm以下、1.2mm以下、1.3mm以下、1.4mm以下、1.5mm以下、1.6mm以下、1.7mm以下、1.8mm以下、1.9mm以下、2.0mm以下、2.1mm以下、2.2mm以下、2.3mm以下、2.4mm以下、2.5mm以下、2.6mm以下、2.7mm以下、2.8mm以下、2.9mm以下、3.0mm以下、3.1mm以下、3.2mm以下、3.3mm以下、3.4mm以下、3.5mm以下、3.6mm以下、3.7mm以下、3.8mm以下、3.9mm以下、4.0mm以下、4.1mm以下、4.2mm以下、4.3mm以下、4.4mm以下、4.5mm以下、4.6mm以下、4.7mm以下、4.8mm以下、4.9mm以下、5.0mm以下、等の平均直径を有することができる。

## 【0082】

第1および第2のリザーバ内、及び/又は第1および第2のリザーバの相対的な大きさ(例えば、大きさまたは表面積)の材料の濃度又は量は、システムの挙動の様々な特性を達成するために意図的に選択することができる。例えば、第1及び第2のリザーバ内の材料の量は、ほぼ所望の速度で使い果たす、及び/又は活性化後のおおよその期間の経過後に「死ぬ」運動挙動を有する装置を提供するように選択されることがある。実施形態において、1つ以上の第1のリザーバ及び1つ以上の第2のリザーバは、活性後のおおよそ予め定めた時間の間、1つ以上の電流を維持するように構成される。電流が維持される時間の量は、外部条件と因子(例えば、活性化物質の量及び種類)に依存し、活性化物質の存在又は非存在に依存して断続的に電流が発生するということが理解されるべきである。おおよそ予め定めた時間の間1つ以上の電流を維持するように構成されたリザーバの製法に関する更なる開示は、2011年3月8日に発行された、SUBSTANTIALLY PLANAR ARTICLE AND METHODS OF MANUFACTUREというタイトルの米国特許第7,904,147号明細書で見られ、引用によってその全体をここに取り込むこととする。

## 【0083】

様々な実施形態で、第1及び第2のリザーバの標準電位の差は、0.05Vから約5.0Vの範囲にあることができる。例えば、標準電位は、0.05V、又は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等であることができる。

## 【0084】

特定の実施形態において、第1及び第2のリザーバの標準電位の差は、少なくとも0.05V、又は少なくとも0.06V、少なくとも0.07V、少なくとも0.08V、少なくとも0.09V、少なくとも0.1V、少なくとも0.2V、少なくとも0.3V、少なくとも0.4V、少なくとも0.5V、少なくとも0.6V、少なくとも0.7V、少なくとも0.8V、少なくとも0.9V、少なくとも1.0V、少なくとも1.1V、少なくとも1.2V、少なくとも1.3V、少なくとも1.4V、少なくとも1.5V、

10

20

30

40

50

少なくとも 1.6 V、少なくとも 1.7 V、少なくとも 1.8 V、少なくとも 1.9 V、少なくとも 2.0 V、少なくとも 2.1 V、少なくとも 2.2 V、少なくとも 2.3 V、少なくとも 2.4 V、少なくとも 2.5 V、少なくとも 2.6 V、少なくとも 2.7 V、少なくとも 2.8 V、少なくとも 2.9 V、少なくとも 3.0 V、少なくとも 3.1 V、少なくとも 3.2 V、少なくとも 3.3 V、少なくとも 3.4 V、少なくとも 3.5 V、少なくとも 3.6 V、少なくとも 3.7 V、少なくとも 3.8 V、少なくとも 3.9 V、少なくとも 4.0 V、少なくとも 4.1 V、少なくとも 4.2 V、少なくとも 4.3 V、少なくとも 4.4 V、少なくとも 4.5 V、少なくとも 4.6 V、少なくとも 4.7 V、少なくとも 4.8 V、少なくとも 4.9 V、少なくとも 5.0 V 等であることができる。

## 【0085】

特定の実施形態において、第1及び第2のリザーバの標準電位の差は、0.05 V以下、又は 0.06 V以下、0.07 V以下、0.08 V以下、0.09 V以下、0.1 V以下、0.2 V以下、0.3 V以下、0.4 V以下、0.5 V以下、0.6 V以下、0.7 V以下、0.8 V以下、0.9 V以下、1.0 V以下、1.1 V以下、1.2 V以下、1.3 V以下、1.4 V以下、1.5 V以下、1.6 V以下、1.7 V以下、1.8 V以下、1.9 V以下、2.0 V以下、2.1 V以下、2.2 V以下、2.3 V以下、2.4 V以下、2.5 V以下、2.6 V以下、2.7 V以下、2.8 V以下、2.9 V以下、3.0 V以下、3.1 V以下、3.2 V以下、3.3 V以下、3.4 V以下、3.5 V以下、3.6 V以下、3.7 V以下、3.8 V以下、3.9 V以下、4.0 V以下、4.1 V以下、4.2 V以下、4.3 V以下、4.4 V以下、4.5 V以下、4.6 V以下、4.7 V以下、4.8 V以下、4.9 V以下、5.0 V以下、等であることができる。非常に小さなリザーバ(例えば、ナノメータスケール)を有する実施形態において、標準電位の差は、実質的に少ない又は多い。第1のリザーバと第2のリザーバとの間を通る電子は、標準電位の差の結果として生成されうる。標準電位に関する更なる開示は、2012年7月17日付で発行された、BATTERIES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USEというタイトルの米国特許第8,224,439号明細書で見られ、ここに引用によってその全体を取り込むものとする。

## 【0086】

治療部位に存在する電圧は、一般的にミリボルトの範囲内であるが、開示された実施形態は、既に説明した異種の金属を 1 mm の間隔で用いた場合、更に高い電圧、例えば 1 ボルト近い電圧を導入することができる。更に高い電圧は、真皮及び新皮は傷のシミュレートされた電流からの利益を受けるよう、電流をより深く治療領域の運ぶことができると考えられる。このように、電流は銀及び亜鉛を治療へと運ぶだけでなく、全体の表面領域が同時に治癒するように、刺激電流をも提供することができる。実施形態において、電流は、例えば微生物を殺すことができる。

## 【0087】

病気又は状態又は症状の治療に関する本開示の実施形態は、病気又は状態又は症状の治療を必要とする又は治療により利益を得る患者又は組織の選択も含み得る。

## 【0088】

様々な実施形態を図示し説明してきたが、添付の請求項の範囲から逸脱することなく、変更及び修正がなされ得ることが理解される。例えば、医療器具、衣類、インプラント等の表面に電極を設けるためには、それらが抗菌性であるように、一般的なスクリーン印刷機以外の他の方法を用いることが望ましい。導電材料を設ける他の方法が適切に置換されうることが予期される。また、説明されていない多数の形状、サイズ、パターンのボルタ電池があるが、本開示によって、当業者をして、表面に設けられ、電解液と接触させられると活性化するボルタ電池を形成する独自のデザインを取り込むことが可能せしめることができが予期される。

## 【0089】

ある実施形態は、不規則、非平面、又は関節のような「伸縮する」表面で用いられるよう設計された被覆材、又は包帯を備える LLMC 又は LLEF システムを含む。ここで開

示された実施形態は、頸、肩、肘、手首、指関節、股関節、膝、足首、足指関節等を含む身体の多数の関節で用いられ得る。ここで開示された付加的な実施形態は、例えば眼瞼、耳、唇、鼻、生殖器等の組織が動く傾向にある領域に用いられ得る。

#### 【0090】

「医療用電池」と呼ぶことができる様々な装置の実施形態が、ここで説明されている。この技術に関する更なる開示は、2010年3月2日に発行されたBATTERIES AND METHODS OF MANUFACTURE AND USEのタイトルの米国特許第7,672,719号明細書で見られ、引用によってその全体をここに取り込むこととする。

#### 【0091】

ここで開示されたある実施形態は、実質的に平面なLLMC又はLLEFシステムを製造する方法を含み、その方法は、基体と複数の第1のリザーバとを結合することであって、複数の第1のリザーバの選択されたものは、還元剤を含み、複数の第1のリザーバの選択されたものの第1のリザーバ表面は、第1の基体表面に近接する、該結合することと、基体と複数の第2のリザーバとを結合することであって、複数の第2のリザーバの選択されたものは、酸化剤を含み、複数の第2のリザーバの選択されたものの第2のリザーバ表面は、第1の基体表面に近接する、当該結合することと、を含み、複数の第1のリザーバを結合すること及び複数の第2のリザーバを結合することは、刺青を使用して結合することを含むことを特徴とする。実施形態において、基体は、ドット又は電極を備えるガーゼを備えうる。

#### 【0092】

更なる実施形態は、LLMC又はLLEFシステムを製造する方法を含むことができ、その方法は、基体と複数の第1のリザーバとを結合することであって、複数の第1のリザーバの選択されたものは、還元剤を含み、複数の第1のリザーバの選択されたものの第1のリザーバ表面は、第1の基体表面に近接する、当該結合することと、基体と複数の第2のリザーバとを結合することであって、複数の第2のリザーバの選択されたものは、酸化剤を含み、複数の第2のリザーバの選択されたものの第2のリザーバ表面は、第1の基体表面に近接する、当該結合することと、を含み、複数の第1のリザーバを結合すること及び複数の第2のリザーバを結合することは、平面を横切る第1の方向に配列されたパターン反復を生ずるように複数の第1のリザーバと複数の第2のリザーバと複数の平行な絶縁体を組み合わせることを含み、パターンの反復は、平行な絶縁体の第1のものと複数の第1のリザーバの1つと平行な絶縁体の第2のものと複数の第2のリザーバの1つとからなる配列を含み、織られた装置を形成するため、第1の平行な絶縁体と1つの第1のリザーバと第2の平行な絶縁体と1つの第2のリザーバを通じて平面を横切る第2の方向に、複数の横方向の絶縁体を織ることを特徴とする。

#### 【0093】

LLMC / LLEFシステム - 使用方法

#### 【0094】

ここで開示された実施形態は、電気的刺激を生成することが可能で、及び／又は対象組織の領域に1つ又は複数の治療物質を電気的な刺激、電気的な行動、電気的な導入、電気的な輸送し、及び／又は電気泳動が可能で（例えば、イオン導入）、影響（例えば、誘引、忌避、殺す、又は細胞の増殖、生存性、移動度を変化させる等）を受ける対象組織に近接、その上、又は、その中に1つ又は複数の生物学的、又は他の材料を生じさせることができ可能なLLMC及びLLEFシステムを含む。電気刺激を生成することができる材料に関する更なる開示は、2010年2月16日に発行された、FOOTWEAR APPARATUS AND METHODS OF MANUFACTURE AND USEというタイトルの米国特許第7,662,176号明細書で見られ、引用によって、その全体を取り込むこととする。

#### 【0095】

創傷の治療

#### 【0096】

創傷治癒プロセスは、炎症期および増殖期を含むいくつかの段階を含む。増殖期は、細

10

20

30

40

50

胞が創傷部位へ移動する細胞移動（例えば、ヒトケラチノサイトによる）と、細胞が再生する細胞増殖と、を伴う。この段階は、血管形成および肉芽組織の成長も伴う。細胞遊走の間、多くの上皮細胞が電場を検出し、指示された遊走に応答する能力を備えている。それらの反応は、一般的には  $Ca^{2+}$  の流入、インテグリンのような特定の増殖因子の存在、及び細胞内キナーゼ活性を必要とする。細胞のほとんどの型は、小さな電場において、走電性 (galvanotaxis) または走電性 (electrotaxis) と呼ばれる現象で、指向的に移動する。創傷端で検出されたものと同じ強さの電場は、細胞遊走を指示し、接触阻害のような、いくつかの他のよく受け付けられた共存指示の合図を無効とすることができます。本明細書の観点は、創傷を有する個体を治療する方法を部分的に開示する。創傷の治療は、LLMC又はLLEFシステムで創傷を覆うことを含むことができる。ここで開示されている実施形態は、創傷治癒プロセスの間、細胞遊走を誘導することによって創傷の治癒を促進させることができる。

10

#### 【0097】

実施形態において、創傷は、急性または慢性の創傷、脚または足のような下肢の糖尿病性創傷、照射後組織傷、圧挫創（圧迫による）又はコンパートメント症候群、及び他の急性外傷性虚血、静脈鬱血又は動脈不全潰瘍、易感染の移植片及びフラップ、感染創、褥創、壊死性軟部組織感染症、熱傷、癌に関する創傷、骨髓炎、手術創、外傷性の創傷、虫され等であることができる。実施形態において、創傷は、他の表面との鈍的外傷又は摩擦の結果によるような非貫通創傷であることができる。一般的に傷のこのタイプは、皮膚を突き破ることはなく、擦過傷（外皮層の削れ）、裂傷（裂け目のような傷）、挫傷（皮膚の下の血液と死んだ細胞の蓄積による腫れた傷）等を含みうる。他の実施形態では、創傷は貫通傷であることができる。これらは、皮膚の全層を突き抜ける外傷の結果であり、刺し傷（ナイフのような鋭利な物による外傷）、皮膚の切り傷、外科的創傷（外科的処置を実行するために皮膚を意図的に切る）、榴散弾による創傷（砲弾の爆発から生じた創傷）又は銃創（銃器から生じた創傷）を含む。更なる実施形態では、創傷は、熱又は低温による熱性の創傷、酸又は塩基による化学的創傷、電気的な創傷等であることができる。

20

#### 【0098】

慢性の創傷は、多くの場合通常の段階で治癒せず、時機を逃さずに創傷を治癒することに失敗することがある。本開示のLLMC及びLLEFシステムは、細胞遊走、細胞増殖及び/又は細胞シグナル伝達を増加させることにより慢性的な創傷の治癒を促進させることができる。例えばケラチノサイトのような、様々な細胞型において遊走の増加が見られる。

30

#### 【0099】

実施形態において、創傷の治癒は、システムが創傷及び周辺領域の動きに合わせて伸縮できるように、創傷に対してLLMC又はLLEFシステムを適用することを含み得る。ある実施形態では、創傷管理システムが創傷の端を一緒に「引く」ように、システムを創傷に適用する前に伸ばすことができる。

#### 【0100】

実施形態において、治療または創傷を覆う方法は、局所的に創傷の表面上に、又は生体適合性のマイクロセルのマトリクス上に付加的な材料を投与するステップを含む。このような付加的な材料は、例えば、活性化ゲル、rhPDGF (REGRANEX (登録商標))、ビブロネクチン：IGF複合体、CELLSPRAY (登録商標)、RECELL (登録商標)、INTEGRA (登録商標) 皮膚再生テンプレート、BIOMEND (登録商標)、INFUSE (登録商標)、ALLODERM (登録商標)、CYMETRA (登録商標)、SEPRAPACK (登録商標)、SEPRAMESH (登録商標)、SKINTEP (登録商標)、MEDFIL (登録商標)、COSMODERM (登録商標)、COSMOPLAST (登録商標)、OP-1 (登録商標)、ISOLAGEN (登録商標)、CARTICEL (登録商標)、APLIGRAF (登録商標)、DERMAGRAFT (登録商標)、TRANSCYTE (登録商標)、ORCEL (登録商標)、EPICEL (登録商標)、等を備えることができる。実施形態において、活性化ゲルは、例えば3MによるTEGADERM (登録商標) 91110、MEPILEXノーマルゲル 0.9% 塩化ナトリウム、HISPAGEL (登録商標)、LUBRIGEL (登録商標)、又は創傷の周囲の湿潤環境の維持に有用な、又

40

50

は別のメカニズムを介して創傷を治癒するのに有用な他の組成物であることができる。

#### 【0101】

本明細書の観点は、部分的には、創傷に関連する症状を軽減する方法を提供する。この実施態様の観点では、減少される症状は、浮腫、充血、紅斑、あざ、圧痛、硬直、腫れ、発熱、悪寒、呼吸問題、体液貯留、血液凝固、食欲不振、心拍数の増加、肉芽腫、線維、膿、又は非粘性漿液の形成、潰瘍、又は痛みの形成である。

#### 【0102】

創傷の治癒は、創傷の大きさの減少を示す、又は創傷の大きさの増加を防ぐことを示し得る。例えば、治癒は、例えば少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%だけ創傷の幅を低減することができる。

10

#### 【0103】

創傷の治癒は、創傷の深さを低減する、又は創傷の深さの増加を防ぐことを示しうる。例えば、治癒は、例えば少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも100%まで創傷の深さを低減することができる。

20

#### 【0104】

咬傷の治療

#### 【0105】

ここで開示されたシステムは、例えばヘビによる咬傷といった、動物による咬傷の治療に使用することができる。LLMC又はLLEFシステムは、咬傷又は咬まれた領域に適用され、低レベルの微電流又は電場が、咬傷又は毒に対する免疫反応を中和する、又はそのような咬傷に存在する抗原を中和し、それにより痛み及びかゆみを減少させることができる。実施形態において、ここで開示されたシステム及び装置は、例えばタンパク質ベースの毒のような毒の機能を変更することによって、有毒な咬傷を治療することができる。

30

#### 【0106】

ここで開示されたシステムは、例えば蚊の虫さされといった、昆虫の咬傷を治療するために使用することができる。LLMC又はLELFシステムは、咬傷又は咬まれた領域に適用され、低レベルの微電流又は電場が咬傷又はいずれかの毒に対する免疫反応を中和することができ、これにより痛みやかゆみを減少させる。

#### 【0107】

微生物感染の治療

#### 【0108】

開示のLLMC及びLELFシステムの実施形態は、殺菌作用を提供することができる。例えば、ここで開示されている実施形態は、バクテリアの信号伝達を妨げることによってバイオフィルムの形成を防ぐ、制限する又は低減することができる。更に実施形態では、設けられたバイオフィルムを通じてバクテリアを殺すことができる。

40

#### 【0109】

開示のLLMC及びLELFシステムの実施形態は、殺菌作用を提供することができる。例えば、ここで開示されている実施形態は、バクテリアの信号伝達に介入することによってバイオフィルムの形成を防ぐ、制限する又は低減することができる。更に実施形態では、設けられたバイオフィルムを通じてバクテリアを殺すことができる。

#### 【0110】

ここで開示されている観点は、寄生虫の感染を治療するシステム、装置及び方法を含む。例えば、ここで開示されている方法は、例えば、ヒゼンダニ（疥癬を引き起こす）、アタマジラミ（アタマジラミを引き起こす）、ケジラミ（ケジラミを引き起こす）、リーシ

50

ュマニア（リーシュマニア症を引き起こす）、等によって引き起こされる外寄生生物の感染治療を含む。リーシュマニア症は、広く拡散した病巣を有する非常に局所的な病気である。寄生虫は、無症候性の感染者の中で何十年と生存することがあり、感染者はサシチョウバエを通して間接的に内臓リーシュマニア症を蔓延させることができるために、伝染にとって非常に重要である。寄生虫は、リーシュマニア/HIV同時感染によくあることだが、感染した針の共有を通してヒトからヒトへと直接送られることもある。皮膚リーシュマニア症は、咬傷部位で痛みを引き起こし、数ヶ月から1年で治癒するが、不快に見える傷跡を残す、最も一般的な形態である。ここで開示されているシステムは、潜伏期と同様に最初の感染ステージにおいて、又は感染の結果として活発に外観を損なう病変時において、皮膚リーシュマニア症の治療に使用することができる。

10

## 【0111】

細胞活性化

## 【0112】

開示のLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、電流又は電場又は両方を治癒領域に適用することによって細胞遊走を増加させることができる。例えば、システムはヒトケラチノサイトの遊走を増加させることができる。システムは、例えば創傷において再上皮化も促進させるために使用することもできる。

## 【0113】

開示されているLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、例えば本開示のLLEFシステムをグルコースの取り込み増加が所望される治療領域に適用することによって、標的組織及び細胞内でグルコースの取り込みを増加させることができる。実施形態では、ミトコンドリアを活性化させるためにグルコースの取り込みを増加させることができる。

20

## 【0114】

開示されたLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、例えば細胞シグナル伝達の増加が所望される治療領域に本開示のLLEFシステムを適用することによって、標的組織及び細胞内の細胞シグナル伝達を増加させることができる。

## 【0115】

開示されたLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、例えば過酸化水素の生成が望まれる治療領域に本開示のLLEFシステムを適用することによって、標的組織及び細胞内で過酸化水素を生成することができる。

30

## 【0116】

疾病の治療

## 【0117】

開示されたLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、疾病の治療に使用することができる。例えば、実施形態は、グルコースの取り込みを増加させることに使用することができ、これにより血清グルコースレベルを低下させ、糖尿病のような血糖値の増加に関連する疾病を治療する。細胞のグルコース取り込みの増加は、血糖値の変化（変動幅）における限定的な効果も有し、これにより高血糖症及び低血糖症の両方を治療する。実施形態において、グルコースに関連する疾病を治療する方法は、それを必要とする患者に本発明のシステムを適用することを含むことができる。例えば、LLEF又はLLMCシステムは、患者の皮膚に適用され、又はカテーテルを使って適用され、医薬組成物を用いて適用されることができる。ここで開示されている医薬組成物は、様々なルートを使用して個体に投与することができる。ここで開示されているように使用に好適な投与ルートは、局所及び全身投与の両方を含む。局所投与は、個体の全身と比較して特定の位置に組成物をより顕著に運ぶことができる結果をもたらした一方で、全身投与は個体の基本的に全身に組成物を運ぶ結果をもたらす。

40

## 【0118】

筋肉再生

## 【0119】

開示されたLLMC及びLLEFシステムの実施形態は、筋肉組織を再生させるために

50

使用することができる。例えば、実施形態は、マクロファージの遊走を損傷又は負傷した筋肉へ誘導し、それにより筋肉の再生を助けるために使用することができる。

【実施例】

【0120】

以下の非限定的な実施例は、単に代表的な実施形態をより完全に理解することを容易にするため、説明の目的のために提供される。これらの実施例は、創傷を治癒する方法に関するものを含む本明細書で説明された実施形態のいずれをも限定するものと解釈されるべきではない。

【0121】

実施例 1

10

細胞遊走アッセイ

*in vitro*スクラッチアッセイは、*in vitro*の細胞遊走を測定するために、容易、低コスト、及びよく開発された方法である。基本的な手順は、細胞単層に「スクラッチ」を作り、最初からスクラッチが閉じるまでの細胞遊走の間、定期的な間隔で画像を撮影し、そして細胞の遊走速度を定量化するため画像を比較する、ことを含む。他の方法と比較して、*in vitro*スクラッチアッセイは、細胞遊走、*in vivo*での創傷の治癒過程における模擬細胞遊走における細胞マトリクス及び細胞と細胞との相互作用の効果の研究のために特に好適であり、必要に応じて細胞内のイベントを監視するための遊走の間の生細胞の画像化を両立して行うことができる。均質な細胞集団の遊走を監視することに加えて、この方法は、スクラッチの先端における個々の細胞の遊走を測定するために採用される。細胞のトランسفエクションのための時間を考慮しなければ、*in vitro*スクラッチアッセイそれ自体は、通常数時間から一晩かかる。

20

【0122】

プラセボ又はLLMCシステム（「PROCELLERA（登録商標）」と表示された）の下でヒトケラチノサイトを培養した。細胞も、銀のみ又は亜鉛のみの被覆材の下で培養した。24時間後、スクラッチアッセイを実施した。PROCELLERA（登録商標）装置下で培養された細胞は、亜鉛、銀、又はプラセボ被覆材のいずれとも比較して、「スクラッチされた」領域への遊走の増加を見せた。9時間後、PROCELLERA（登録商標）装置下で培養された細胞は、ほとんどスクラッチを「閉鎖」した。これは、細胞遊走及び浸潤に対して電気的な活性の重要性を実証する。

30

【0123】

スクラッチ試験に加え、遺伝子発現を試験した。増加したインスリン成長因子（IGF）-1Rリン酸化が、PROCELLERA（登録商標）装置下で培養された細胞によって、インスリン成長因子単独下で培養細胞と比較して実証された。

【0124】

インテグリンの蓄積も、細胞遊走に影響を与える。インテグリンの蓄積の増加は、LLMCシステムで達成された。インテグリンは細胞遊走に必要であり、遊走細胞の先端で見られる。

【0125】

このように、試験されたLLMCシステムは、細胞の遊走及びIGF-1R/インテグリンの関わり合いを高めた。この関わり合いは、細胞受容体についてLLMCが有していた効果が創傷治癒過程に関与することを実証する。

40

【0126】

実施例 2

阻害ゾーン試験

細胞修復が最も効率的であるためには、利用可能なエネルギーが、偏在する微生物と共有されるべきではない。この「阻害ゾーン」テストにおいて、プラセボ、LLMC装置（PROCELLERA（登録商標））及び銀のみが、寒天培地における生物の24時間の成長により試験された。バクテリアの成長は、プラセボ上で存在し、PROCELLERA上では阻害ゾーンがあり、銀上では最小限の阻害ゾーンが存在した。サンプルが寒天に「埋められた」ため、

50

LLMCシステムの電気的な効果を試験することができた。これは微生物が電場によって影響を受け、又は寒天を通じた銀イオンの輸送が電場の存在下で強化されることを示す。銀イオンの拡散、銀系抗菌剤を用いた方法、単独では十分ではなかった。試験は、銀単独と比較して、PROCELLERA（登録商標）の改善された殺菌効果を実証している。

#### 【0127】

##### 実施例3

###### 創傷ケア研究

「標準のケア（standard-of-care）」創傷治療（「SOC」；n = 20）、又は本開示のLLMC装置を用いた治療（n = 18）を受けた患者の病歴を検討した。本研究で用いられた創傷ケア装置は、銀と亜鉛のドットの分離したマトリクスからなる。ドット間では約0.8Vの持続的な電圧が発生した。装置表面で発生した電場は、0.2~1.0V、10~50μAであると測定された。

10

#### 【0128】

創傷は閉鎖する又は治癒するまで評価された。創傷が閉鎖するまでの日数と創傷の体積減少の速度が比較された。LLMCで治療された患者は、適切な創傷ケア管理と連動して、毎週デバイスを1回適用、又は過度に創傷浸出液がある場合はより頻繁に適用を受けた。LLMCは生理食塩水又は導電性ハイドロゲルで飽和させることで、湿潤を保った。補助療法（負圧創傷治療法[NPWT]等のような）は、SOCと共に、又は禁忌でなければLLMCの使用と共に実施された。SOC群は、例えば抗菌被覆材、バリアクリーム、アルギン酸塩、銀被覆材、吸収性発泡被覆材、ハイドロゲル、酵素的デブリードマン軟膏、NPWT等の創傷に対する適切な標準的なケアを受けた。病因に固有のケアは、ケースバイケースで実施された。被覆材は1週間間隔又はそれ以上適用された。SOC及びLLMC群は、性別、年齢、創傷の種類又は長さ、幅、及び創傷の面積で有意さは異ならなかった。

20

#### 【0129】

創傷の寸法は、治療の開始、ならびに中間及び最後の患者訪問時に記録した。長さ（L）、幅（W）及び深さ（D）を含む創傷の寸法が測定され、深さは最も深い場所で測定された。創傷閉鎖の進行もデジタル写真を通じて詳細に記録された。創傷の面積の決定は、創傷表面の面積の長さ及び幅の測定値を用いて行った。

30

#### 【0130】

閉鎖は、創傷が可視的に消失した状態を100%上皮形成と定義した。創傷を評価した。その成熟と再構築段階の間治癒に向けた継続的な進行を確保するため、閉鎖後1週間創傷を評価した。

#### 【0131】

この研究に含まれる創傷のタイプは、病因および大きさにおいて多様であった、それゆえ創傷が治癒する時間は広い範囲に分布した（SOCについては9~124日、そしてLLMC群については3~44日）。更に、患者は、多くの場合、糖尿病、腎疾患、及び高血圧を含む多数の併存疾患有していた。創傷が閉鎖する日数の平均は、SOC群については36.25（SD = 28.89）、そしてLLMC群については19.78（SD = 14.45）、p = 0.036であった。LLMC治療群における創傷は、SOC群と比較して45.43%早く閉鎖を達成した。

40

#### 【0132】

算出した体積に基づくと、いくつかの創傷が持続的に改善した一方で、他は第1に改善する前にまずサイズが増加した。患者の創傷の大きさが増加した（つまり、創傷治療効果が低下）場合、SOC及びLLMC群を、例の数という観点で、互いに比較した。SOC群において、10の創傷（n = 20に対して50%）が少なくとも1つの測定間隔の間で大きくなつた一方で、LLMC群（p = 0.018）において3の創傷（n = 18に対して16.7%）が大きくなつた。全体的に、両方の群の創傷は積極的に応答した。治療に対する応答は、最初の段階の間遅くなることが観察されたが、時間の経過と共に改善が観察された。

50

## 【0133】

LLMC創傷治癒群は、SOC群と比較して平均45.4%早い閉鎖速度を実証した。SOCを受けた創傷は、LLMC治療群における創傷と比較して、創傷の閉鎖において「漸増 漸減 (waxing-and-waning)」の進行に従う傾向がより高い。

## 【0134】

創傷に対する局所的なSOC治療と比較すると、LLMCは、(1)創傷が閉鎖する時間を減少させ、(2)、より急な創傷閉鎖の軌跡を有し、そして(3)治癒の進行の間、創傷の大きさの増加の発生がより少ないという、より強い創傷の治癒傾向を有する。

## 【0135】

## 実施例4

10

## ヒトケラチノサイト遊走へのLLMCの影響

LLMCで生成された電場は図式化され、LLMCが、酸化還元シグナル伝達させることが知られている過酸化水素を生成することを観測することにつながる。酸化還元感受性IGF-1RのLLMC誘導リン酸化は、直接細胞遊走に関与した。LLMCは、ケラチノサイトミトコンドリア膜電位も増加させた。

## 【0136】

LLMCは、異種の金属元素を用いて印刷されたポリエステルから形成された。それは、フレキシブル基体の表面に個別のリザーバのパターンに電極を固定するために添加された、独自の生体適合性のバインダとともに、銀及び亜鉛のドットの円形領域を交互に備える。LLMCが水溶液に接触した場合、銀正電極(カソード)は還元される一方で、亜鉛負電極(アノード)は酸化される。ここで用いられるLLMCは、互いに約1mm程度近接して配置され、これにより酸化還元対を形成し、1ボルトのオーダーの理想的な電位を生成する金属からなる。LLMCからの電場の計算値は、古典的な走電性実験において一般的に適用される(1-10V/cm)大きさに一致し、生体電気被覆材で観察される細胞遊走が走電性に起因する傾向があることを示唆した。

20

## 【0137】

LLMCが脱イオン水と接触している場合の、隣接する亜鉛と銀ドットとの間の電位差の測定は、約0.2ボルトの値であった。亜鉛及び銀ドット間の電位差は測定可能であるが、LLMCと液体溶媒との間の接触から生ずる電場の非侵入型の測定は困難だった。ケラチノサイト遊走は、Ag/Zn LLMCへ曝されることによって加速された。Ag/Zn酸化還元対をAg又はZn単体で入れ替えると、ケラチノサイトの加速の効果は再現できなかった。

30

## 【0138】

LLMCにケラチノサイトを24時間曝すと、LLMCの影響下で活性酸素種が生成していることを示すジクロロフルオロセイン(DCF)アッセイにおいて、緑色の蛍光が顕著に増加した。特にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が生成しているかどうかを決定するために、ケラチノサイトをLLMC又はプラセボを用いて24時間培養し、そしてP<sub>F</sub>6-A<sub>M</sub>(ペルオキシフルオロ-6アセトキシメチルエステル、内因性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の指標)を装填した。プラセボで成長させた細胞と比較して、LLMCケラチノサイトにおいて、より強い細胞内の蛍光が観察された。カタラーゼの過剰発現(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を分解する酵素)は、LLMCがトリガーとなる増加された遊走を減衰させた。N-アセチルシステイン(酸化誘導シグナル伝達をブロックする)で処理したケラチノサイトも、LLMCで観察された遊走の増加を再現することができなかった。このように、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>信号伝達は、電気的刺激の影響下で、ケラチノサイトの遊走の増加を媒介する。

40

## 【0139】

外部の電気刺激は、TCA(トリカルボン酸)回路を、アップレギュレート(up-regulate)することができる。そして、刺激されたTCA回路は、電子伝達系に入り、ミトコンドリア膜電位(A<sub>m</sub>)を上昇させるため、より多くのNADH及びFADH<sub>2</sub>を生成することが予期される。蛍光染料JC-1及びTMRMを、ミトコンドリア膜電位を測定するために使用した。JC-1は、A<sub>m</sub>が高い場合は赤い蛍光、A<sub>m</sub>が低い場合には緑の蛍

50

光を発する親油性の染料である。T M R M は、A m に比例して赤の蛍光を発する。24時間L L M C で処理したケラチノサイトは、J C - 1 とT M R Mとの両方で非常に高い赤の蛍光を示し、これはミトコンドリア膜電位の上昇と、L L M C の影響下で活性化されたミトコンドリアとを示す。刺激されたT C A 回路の潜在的な結果として、解糖速度の強化をもたらす、利用可能なピルビン酸（T C A 回路にとって主要な基質）が枯渇する。これにより、解糖系を推し進めるためのグルコースの取り込みを増加させることができる。L L M C で処理されるH a C a T 細胞におけるグルコースの取り込みの速度は、次で検討する。プラセボコントロールと比較して、24時間のL L M C 処理後に基礎的なグルコースの取り込みが2倍以上強化されたことが観察された。

## 【0140】

10

ケラチナサイト遊走は、多数のチロシンキナーゼ受容体（R T K ）のリン酸化に関係することが知られている。L L M C の結果としてどのR T K が活性化されるかを決定するため、スクラッチアッセイを、L L M C 又はプラセボで24時間処理されたケラチノサイト上で実施した。試料は、3時間後に採取され、42のR T K のリン酸化状態の同時評価を可能とする抗体アレイを、R T K のリン酸化の定量化に使用した。L L M C がI G F - 1 R のリン酸化を著しく誘導することが決定された。ホスホI G F - 1 R 及び総I G F - 1 R に対する抗体を用いたサンドイッチE L I S A が、この決定を立証した。R T K アレイスクリーニングで観察されたように、I G F - 1 R のリン酸化の強力な誘導が、L L M C の影響下の3時間後のスクラッチで観察された。I G F - 1 R 阻害剤は、L L M C 処理で観察された増加されたケラチノサイト遊走を弱めた。

20

## 【0141】

M B B (モノプロモビマン)は、臭素を置換し、蛍光n t タグ（ラムダ放射 = 478nm）を付加して、チオール基をアルキル化する。M C B (モノクロロビマン)は、グルタチオンのような低分子量のチオールとだけ反応する。M B B 又はM C B の何れかを装填し、U V レーザーで励起されたケラチノサイトからの蛍光発光を、30分間測定した。10,000の細胞から収集した蛍光の平均値は、細胞からのM B B 蛍光発光の有意なシフトを示した。M C B 蛍光では、有意な変化は観測されず、これは変化はグルタチオンではなくタンパク質全体で生じていることを示す。H a C a T 細胞は、スクラッチアッセイの前、24時間L L M C で処理された。異なる時点で免疫細胞化学によってインテグリン発現を観察した。高いインテグリン発現は、スクラッチ後6時間で、遊走端で観察された。

30

## 【0142】

細胞遊走はH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の検知を必要とするというエビデンスと一致して、我々は、カタラーゼまたはR O S スカベンジャーであるN - アセチルシスティンによってH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>が分解されることによる信号伝達をブロックすることによって、L L M C 駆動型細胞遊走の増加が抑制されるということを明らかにした。細胞遊走に加え、創傷縁組織で生成される過酸化水素は、創傷に対して好中球及び他の白血球を動員し、単球機能とV E G F シグナル伝達経路と組織血管再生とを調節するのに求められるため、L L M C がH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の生成を増加させるという観察は、重要である。それゆえ、外部からの電気的刺激は、創傷が治癒する環境を模倣するため、経時的に過酸化水素の低いレベルを提供する効果的な方法として用いられることができ、これにより創傷の治療効果の改善を助けるべきである。再上皮化の間に観察された他の現象は、インテグリンサブユニット V の発現の増加である。インテグリンは、主要な細胞外マトリクス受容体であり、印加されたE S に応答して分極し、方向性細胞遊走を制御するというエビデンスがある。多数のインテグリンサブユニットがあるが、インテグリン V とI G F - 1 Rとの関連と、I G F - 1 受容体のシグナル伝達の調節と、ケラチノサイトの移動を駆動する、とのエビデンスから、我々はインテグリン V を選んだということに留意されたい。更に、インテグリン V は、これらのインテグリンの機能の酸化還元活性部位を提供するビシナールチオールを含み、それゆえE S の影響下で観察可能なプロテインチオールの増加は、インテグリン媒介細胞遊走の増加の原動力となりうることが報告されている。L L M C 誘導I G F - 1 R 媒介ケラチノサイト遊走に役目を果たしうる他の可能なインテグリンは、5インテグリン及び6インテグリンである

40

50

。

### 【0143】

材料及び方法

### 【0144】

細胞培養 - 不死化 H a C a T ヒトケラチノサイトは、 10 % ウシ胎児血清と、 100 U / ml ペニシリンと、 100  $\mu$ g / ml のストレプトマイシンとを補充した低グルコースのダルベッコ改変イーグル培地 (Life Technologies社、 米国メリーランド州ガイサースバーグ) で増殖させた。細胞は、 37 度 5 % CO<sub>2</sub> を含む温潤空気を供給する標準的な培養インキュベータ内で維持された。

### 【0145】

スクラッチアッセイ - 細胞遊走アッセイは、 製造者の指示に従って、 培養インサート (IBIDI (登録商標) 、 ウィスコンシン州ヴェローナ) を用いて実施された。細胞遊走は、 インサートから回収した後でタイムラプス位相差顕微鏡を用いて測定した。画像は、 Axio Vision Rel 4.8 ソフトウェアを用いて解析した。

### 【0146】

N - アセチルシステイン処理 - 細胞は、 5 mM のチオール抗酸化 N - アセチルシステイン (Sigma) でスクラッチアッセイの開始前に 1 時間前処理を行った。

### 【0147】

IGF - 1 R 阻害 - 入手可能であれば、 細胞は、 スクラッチアッセイの直前に 50 nM の IGF - 1 R 阻害剤であるピクロポドフィリン (Calbiochem社、 マサチューセッツ州) でブレインキュベートした。

### 【0148】

細胞 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分析 - 細胞内の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> レベルを決定するため、 H a C a T 細胞は、 室温で 20 分間、 5 pM の PBS 中 P F 6 - A M でインキュベートされた。装填した後、 細胞は、 過剰の染料を除去するため 2 回洗浄され、 Zeiss Axiovert 200M 顕微鏡を用いて可視化された。

### 【0149】

カタラーゼ遺伝子送達 - 750  $\mu$ l の培地中の 2.3 × 10<sup>7</sup> p f u のアドカタラーゼ (AdCatalase) 又はコントロールとしての空のベクターで H a C a T 細胞をトランスフェクトした。その後、 追加の培地 750  $\mu$ l を 4 時間後に加え、 細胞は 72 時間インキュベートされた。

### 【0150】

RTK リン酸化アッセイ - ヒトホスホ受容体チロシンキナーゼリン酸化は、 ホスホ - RTK アレイキット (R & D Systems社) を用いて測定した。

### 【0151】

ELISA - リン酸化及び総 IGF - 1 R は、 R & D Systems社の DuoSet IC ELISA キットを用いて測定した。

### 【0152】

ミトコンドリア膜電位の決定 - ミトコンドリア膜電位は、 フローサイメトリー用の製造者の指示によって、 T M R M 又は J C - 1 ( フローサイメトリー用 MitoProbe JC-1 アッセイキット、 Life Technologies社) を使用し、 L L M C 又は プラセボに曝した H a C a T 細胞で測定した。

### 【0153】

インテグリン V 発現 - ヒト H a T 細胞は、 M C D 又は プラセボの下で増殖させ、 IBIDI (登録商標) インサートを除去 6 時間後に回収した。染色は、 インテグリン V に対する抗体 (Abcam社、 マサチューセッツ州ケンブリッジ) を用いて行った。

### 【0154】

実施例 5

過酸化物の生成

L L M C システムは、 シグナル伝達経路を活性化する過酸化物のレベルへの効果を決定

10

20

30

40

50

するために検査された。図11に示すようにPROCELLERA(登録商標)LLMCシステムは、細胞タンパク質スルフヒドリルのレベルを増加させた。更に、PROCELLERA(登録商標)システムは、ヒトケラチノサイトにおける細胞のグルコース取り込みを増加させた。増加されたグルコース取り込みは、ミトコンドリアのより高い活性化をもたらすことができ、これによりグルコース利用を増加させ、細胞遊走と増殖のための多くのエネルギーを与える。これは、創傷治癒を早めることができる。

【0155】

実施例6

全層創傷の治療

35歳の男性が肩の火傷を患っている。火傷は切除され、そして生体適合性のマイクロセルのマルチアレイマトリクスを含む生体電気の抗菌装置を備えるLLMCシステムを、創傷を覆うために使用する。システムは肩関節の動きを許容するようにここで説明されるように設計される。火傷は皮膚移植を必要とせずに治癒する。

10

【0156】

実施例7

手術部位の治療

扁平上皮癌を患う56歳の女性は、腫瘍を取り除く処置を受ける。腫瘍除去部位は、生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを含む生体電気の抗菌装置を備えるLLMCシステムで覆われる。手術部位は、最小限の瘢痕で治癒する。

20

【0157】

実施例8

開放骨折の治療

15歳の男性は、骨と筋肉が露出したグレードIIIの開放脛骨腓骨骨折を患っている。創傷は、ここで説明されたような、生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを含む生体電気の抗菌装置を備えるLLMCシステムで被覆される。創傷は筋肉又は皮膚移植の必要なく治癒する。創傷は、本開示の創傷管理システムの広い範囲の抗菌効果の結果として、微生物汚染がない状態に保たれる。

30

【0158】

実施例9

昆虫咬傷の治療

25歳の男性が、脚に沿って蚊による多数の咬傷を患っている。ここで説明されている柔軟性の被覆材料を含むLLEFシステムで、脚の周囲を包む。LLEFシステムは、3時間以内に咬傷によって引き起こされた腫れを低減させ、痛みを取り除く。

30

【0159】

実施例10

毒蛇による咬傷の治療

25歳の男性が、脚に毒蛇による咬傷を患っている。止血され、そして創傷は、生体適合性マイクロセルのマルチアレイマトリクスを含む生体電気の抗菌性被覆材を備えるLLMCシステムで被覆される。咬傷から注入された毒は中和される。2週間で創傷は治癒する。創傷は、本開示の創傷管理システムの広い範囲の抗菌効果の結果として、微生物汚染がない状態に保たれる。

40

【0160】

実施例11

糖尿病の治療

48歳の女性は、2型糖尿病を患っている。血糖変動及び低血清グルコース値を抑えるため、本発明のLLEFシステムを患者の腹部や四肢の周囲に適用する。これは、細胞のグルコース取り込みを増加させ、血清グルコース値を低下させ、同様に血糖変動を穏やかにする。

【0161】

実施例12

50

### バイオフィルム特性へのLLMCの影響

この研究において、LLMCハイドロゲルの抗バイオフィルム特性を評価するため、慢性創傷感染に関連する10の臨床創傷病原体を使用した。バイオフィルム阻害における創傷被覆材\*の有効性評価のため、ハイドロゲル及びドリップフローリアクタ(DFR)バイオフィルムモデルを採用した。臨床的に分離されたアシネットバクター・バウマニ、コリネバクテリウム・アミコラタム、大腸菌、エンテロバクター・アエロゲネス、エンテロコッカス・フェカリスCI 4413、肺炎桿菌、緑膿菌、セラチア菌、黄色ブドウ球菌、およびストレプトコッカス・エクイの株にから形成されたバイオフィルムを評価した。バイオフィルムの抗菌剤感受性試験のため、10<sup>5</sup> CFU / mLのバクテリアを両方のバイオフィルムモデルで使用した。ポロキサマーハイドロゲルモデルでは、30%ポロキサマーハイドロゲル及びミュラー・ヒントン寒天平板培地上で成長させたバクテリアのバイオフィルムにLLMC(直径25mm)を直接適用し、成長阻害を観察するため24時間37でインキュベートした。DFRバイオフィルムモデルでは、バクテリアは非生物面としてのポリカーボネート膜の上に置かれ、サンプル被覆材が膜上に適用された。DFRバイオフィルムは、希釈されたトリプチケースソイプロス(TSB)において、室温で72時間インキュベートされた。バイオフィルムの形成は光学顕微鏡の下、クリスタルバイオレット染色によって評価され、抗バイオフィルム効果は、バクテリア数の減少によって評価された。我々のデータは、両方のバイオフィルムモデルにおけるLLMCの抗バイオフィルム活性を示唆する。

10

20

30

40

#### 【0162】

最後に、特定の実施形態を参照することで、本明細書の観点は強調されているが、当業者は、これらの開示された実施形態は、単にここで開示された主題の原理を説明するものであることを容易に理解するだろう、ということが理解されるべきである。それゆえ、開示された主題は、ここで説明されている特定の方法論、プロトコル及び/又は試薬に限定されるものではない、ということが理解されるべきである。このように、開示された主題の様々な修正又は変更又は代わりの構成は、本明細書の意図から逸脱することなく、本明細書の教示に従って、なされることができる。最後に、ここで用いられている用語は、特定の実施形態だけを説明する目的のためであり、請求項によってのみ定義される本開示の範囲を限定する意図ではない。従って、本開示の実施形態は、正確に示され記載されているものに限定されない。最後に、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためであり、特許請求の範囲によってのみ定義される本開示の範囲を限定するものではない。従って、本開示の実施形態は、正確に示され、記載されるようなものに限定されない。

#### 【0163】

特定の実施形態がここで説明されており、ここで説明されている方法及び装置を実行することに対して発明者に知られているベストモードを含む。当然のように、これらの説明されている実施形態におけるバリエーションは、前述の説明を読めば当業者には明らかとなる。従って、この開示は、適用される法によって許容されるように、添付の請求項に記載された主題の全ての修正及び均等物を含む。更に、他がここで示されている又は文脈によって他が明確に否定されているのでない限り、全ての可能なバリエーションにおいて上記の実施形態の任意の組み合わせが、本開示に包含されている。

#### 【0164】

本開示の他の実施形態、要素、又はステップのグループ分けは、限定と解釈されるべきではない。各グループの要素は、個別に又は開示された他のグループの要素とともに組み合わせて参照され、クレームされ得る。便宜的に及び/又は特許性の理由から、グループの1つ又は複数の要素がグループに含まれ、又はグループから削除されてもよいことが予想される。そのような包含又は削除のいずれかが起きた場合、明細書は、添付の請求項で用いられているマーカッシュ群の全ての記載を満たすように変更されたようなグループを含むとみなされる。

#### 【0165】

50

他が示されているのでない限り、本明細書及び請求項で用いられている特徴、品目、数量、パラメータ、特性、用語等を表す全ての数字は、「約」という用語によって全ての場合において修正されるものと理解されるべきである。ここで用いられているように、「約」という用語は、そのように修正された特徴、品目、数量、パラメータ、特性、又は用語が、特徴、品目、数量、パラメータ、特性、又は用語を、+ 10 パーセント上回る又は-10 パーセント下回る範囲を包含することを意味する。従って、反対が示されているのではない限り、明細書及び添付の請求項で記載された数値パラメータは、変化しうる近似値である。少なくとも、特許請求の範囲に対する均等論の適用を制限する試みとしてではなく、各数値表示は、少なくとも報告された有意な数字の数に照らして、及び通常の切り上げ技術を適用することによって、少なくとも理解されるべきである。本開示の広い範囲を説明する数値範囲および値が近似値であることにもかかわらず、特定の実施例に示される数値範囲および数値は、可能な限り正確に報告されている。任意の数値範囲又は数値は、しかしながら必然的にそれぞれの検査の測定において見出される標準偏差から生じる特定の誤差を含む。ここでは数値範囲の指摘は、その範囲に入るそれぞれの離れた数値を個別に引用する簡略記載方法として機能させることを単に意図するものである。ここで他が示されているのでない限り、数値範囲に入る各個別の数値は、それが個別に指摘されているかのように、本明細書に組み込まれる。

10

#### 【0166】

本開示の説明する文脈（特に以下の請求項中の文脈において）で使用されている「a」、「an」、「the」という用語及び類似する指示語は、ここで他が示されている又は文脈から明確に矛盾するのでない限り、単数及び複数の両方をカバーするものと理解されるべきである。ここで説明されている全ての方法は、他が示されている又は文脈から明確に矛盾するのでない限り、任意の好適な順番で実施することができる。任意の及び全ての実施例、又はここで用いられている例示する言葉（例えば、「など」）、単に本開示をより明らかにすることを意図するものであり、他の請求項に記載の範囲に限定を加えることを意図していない。本明細書の言葉は、ここで開示されている実施形態の実施に不可欠であるクレームされていない、いずれかの要素を示すと理解されるべきではない。

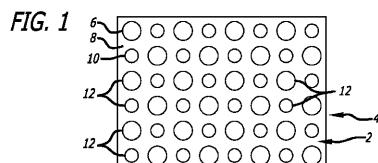
20

#### 【0167】

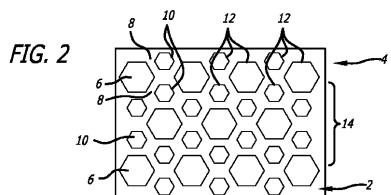
ここで開示されている特定の実施形態は、更にconsisting of 又はconsisting essentially ofの言葉を使用して請求項中で限定されてもよい。出願時か補正によって追加された場合のいずれでも請求項で用いられた場合、移行語である"consisting of"は、請求項で特定されていない全ての要素、ステップ又は材料を排除する。移行語である"consisting essentially of"は、請求項の範囲を、特定された材料又はステップと、基本的及び新規な特徴に物質的に影響しないものと、に限定する。そのようにクレームされた本開示の実施形態は、本質的に又は明示的に説明されており、ここで利用可能である。

30

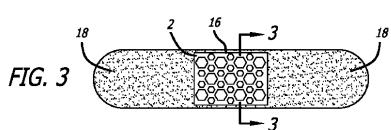
## 【図1】



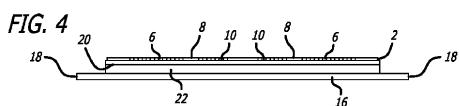
## 【図2】



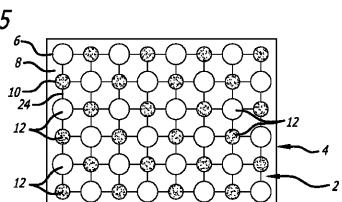
## 【図3】



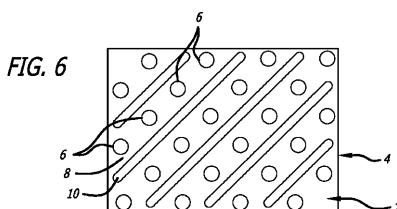
## 【図4】



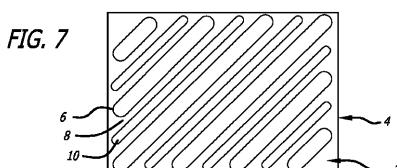
## 【図5】



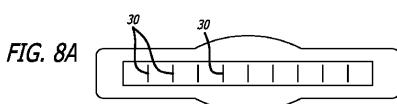
## 【図6】



## 【図7】



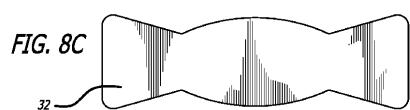
## 【図8 A】



## 【図8 B】



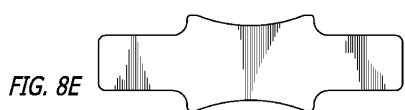
## 【図8 C】



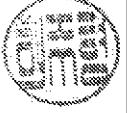
## 【図8 D】



## 【図8 E】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/019972
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>C12M 1/42(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12M 1/42; A61N 1/30; A61B 5/04; A61F 15/00; A61F 13/00; A61M 5/00; A61N 1/00; A61N 1/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:device, cell migration, substrate, electrode, electric field, current, reducing inflammation,wound, dressing		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1715915 B1 (VOMARIS INNOVATIONS, INC.) 14 November 2012 See claim 1; paragraphs 50, 56, 62-65, 106, 109, 115, 130, 134, 152, 179, 182; figure 7.	1-33
A	US 2006-0015052 A1 (CRISP, WILLIAM E.) 19 January 2006 See the whole document.	1-33
A	US 4142521 A (KONIKOFF, JOHN J.) 06 March 1979 See the whole document.	1-33
A	US 2006-0111626 A1 (ROSSING, MARTIN A. et al.) 25 May 2006 See the whole document.	1-33
A	US 8290581 B2 (KRIKSUNOV, LEO B. et al.) 16 October 2012 See the whole document.	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "U" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed " <sup>a</sup> 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 " <sup>a</sup> 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 " <sup>a</sup> Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 07 July 2014 (07.07.2014)		Date of mailing of the international search report <b>08 July 2014 (08.07.2014)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer HEO, Joo Hyung Telephone No. +82-42-481-8150 

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2014/019972**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1715915 B1	14/11/2012	AU 2005-215805 A1 EP 1715915 A1 JP 2007-522887 A JP 2012-161613 A JP 5296234 B2 US 2005-0187580 A1 US 2005-0192636 A1 US 2007-0088341 A1 US 2007-0088392 A1 US 2007-0239212 A1 US 2009-0062723 A1 US 2010-0312293 A1 US 7457667 B2 US 7662176 B2 US 7672719 B2 US 7813806 B2 US 7904147 B2 US 8224439 B2 WO 2005-079913 A1	01/09/2005 02/11/2006 16/08/2007 30/08/2012 25/09/2013 25/08/2005 01/09/2005 19/04/2007 19/04/2007 11/10/2007 05/03/2009 09/12/2010 25/11/2008 16/02/2010 02/03/2010 12/10/2010 08/03/2011 17/07/2012 01/09/2005
US 2006-0015052 A1	19/01/2006	US 2006-0015053 A1 US 2009-0227930 A1 US 2010-0069813 A1 US 7495146 B2	19/01/2006 10/09/2009 18/03/2010 24/02/2009
US 4142521 A	06/03/1979	JP 53-111689 A	29/09/1978
US 2006-0111626 A1	25/05/2006	EP 2535082 A1 JP 2004-526471 A JP 2005-521448 A JP 2005-521489 A JP 2007-531609 A JP 2009-522015 A JP 4295627 B2 JP 4413626 B2 JP 5015768 B2 JP 5047447 B2 US 2003-0060848 A1 US 2003-0060857 A1 US 2003-0060858 A1 US 2004-0010303 A1 US 2004-0019364 A1 US 2004-0254616 A1 US 2005-0251212 A1 US 2007-0021790 A1 US 2007-0021792 A1 US 2007-0021794 A1 US 2007-0021796 A1 US 2007-0021797 A1	19/12/2012 02/09/2004 21/07/2005 21/07/2005 08/11/2007 11/06/2009 15/07/2009 10/02/2010 29/08/2012 10/10/2012 27/03/2003 27/03/2003 27/03/2003 15/01/2004 29/01/2004 16/12/2004 10/11/2005 25/01/2007 25/01/2007 25/01/2007 25/01/2007

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/US2014/019972**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2007-0021798 A1	25/01/2007
		US 2007-0021799 A1	25/01/2007
		US 2007-0038255 A1	15/02/2007
		US 2007-0038259 A1	15/02/2007
		US 2007-0038260 A1	15/02/2007
		US 2007-0038261 A1	15/02/2007
		US 2007-0038262 A1	15/02/2007
		US 2007-0049989 A1	01/03/2007
		US 2007-0060972 A1	15/03/2007
		US 2007-0106340 A1	10/05/2007
		US 2007-0167984 A1	19/07/2007
		US 2007-0185542 A1	09/08/2007
		US 2007-0185543 A1	09/08/2007
		US 2008-0097540 A1	24/04/2008
		US 2008-0167694 A1	10/07/2008
		US 2008-0167699 A1	10/07/2008
		US 2008-0171923 A1	17/07/2008
		US 2008-0172101 A1	17/07/2008
		US 2008-0177339 A1	24/07/2008
		US 2008-0177348 A1	24/07/2008
		US 2008-0177349 A1	24/07/2008
		US 2008-0177350 A1	24/07/2008
		US 2008-0177364 A1	24/07/2008
		US 2008-0177365 A1	24/07/2008
		US 2008-0177366 A1	24/07/2008
		US 2008-0215111 A1	04/09/2008
		US 2009-0228065 A1	10/09/2009
		US 2009-0234418 A1	17/09/2009
		US 2010-0174347 A1	08/07/2010
		US 2010-0179614 A1	15/07/2010
		US 2010-0191303 A1	29/07/2010
		US 2010-0222831 A1	02/09/2010
		US 2010-0249874 A1	30/09/2010
		US 2011-0172734 A1	14/07/2011
		US 6522926 B1	18/02/2003
		US 6850801 B2	01/02/2005
		US 6985774 B2	10/01/2006
		US 7158832 B2	02/01/2007
		US 7499742 B2	03/03/2009
		US 7616997 B2	10/11/2009
		US 7623926 B2	24/11/2009
		US 7801614 B2	21/09/2010
		US 7813812 B2	12/10/2010
		US 7840271 B2	23/11/2010
		US 7949400 B2	24/05/2011
		US 8060206 B2	15/11/2011
		US 8086314 B1	27/12/2011
		US 8290595 B2	16/10/2012
		US 8583236 B2	12/11/2013
		US 8606359 B2	10/12/2013

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2014/019972**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 8718789 B2	06/05/2014
US 8290581 B2	16/10/2012	AU 2008-318647 A1 EP 2227290 A1 US 2009-112283 A1 US 2013-013028 A1 WO 2009-058959 A1	07/05/2009 15/09/2010 30/04/2009 10/01/2013 07/05/2009

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100147924

弁理士 美恵 英樹

(72)発明者 スキバ、ジェフリー

アメリカ合衆国 85226 アリゾナ州 チャンドラー ウエストウォルトンウェイ4313

(72)発明者 マキン、インダー ラージ エス

アメリカ合衆国 85281 アリゾナ州 テンペ イーストフィフスストリート1911

F ターム(参考) 4B029 AA27 BB11 GB10

4B065 AA93X AA94X AC20 BC50 CA44 CA46 CA60

4C053 HH04

4C081 AA02 AA12 BA02 DA02 DC03