



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 1/0412 (2019.05); A61N 1/30 (2019.05); A61N 1/32 (2019.05); C12N 13/00 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2016147150, 29.04.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.04.2015

Дата регистрации:
04.09.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.05.2014 EP 14166869.9

(43) Дата публикации заявки: 05.06.2018 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 04.09.2019 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 02.12.2016

(86) Заявка РСТ:
EP 2015/059373 (29.04.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/165986 (05.11.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ПЕЛССЕРС Эдуард Герард Мария (NL),
ДЖОНСОН Марк Томас (NL),
СПРЕЙТ Йоханнес Хендрикус Мария (NL),
ХАЛЬТЕР Дэвид (NL),
ВЮЛДЕРС Роланд Корнелис Мартинус
(NL),
ВАН ДРЕУМЕЛ Робби Петрус Корнелис
(NL),
БАРАГОНА Марко (NL)

(73) Патентообладатель(и):

КОНИНКЛЕЙКЕ ФИЛИПС Н.В. (NL)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 6711435 B2, 23.03.2004. US
2013260435 A1, 03.10.2013. US 5968006 A,
19.10.1999. US 2004230227 A1, 18.11.2004. WO
2013066427 A1, 10.05.2013. US 5702359 A,
30.12.1997. RU 2477155 C2, 10.03.2013. RU
2141853 C1, 27.11.1999.

(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ БАКТЕРИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике. Устройство для электропорации бактериальных клеток, присутствующих на поверхности рогового слоя кожи человека, содержит электроды, размещаемые с зазором от упомянутой поверхности, прокладку для разнесения электродов от поверхности рогового слоя и генератор для регулирования и подачи заданного напряжения на электроды для создания электрического поля с напряженностью 10-50 кВ/см на упомянутой поверхности для инактивации бактериальных клеток. Электроды выполнены

таким образом, что напряженность электрического поля уменьшается в зависимости от глубины проникновения в роговой слой от упомянутой поверхности до значения менее 3 кВ/см при глубине от 5 микрон. При этом во время использования электрическое поле будет иметь достаточную напряженность для инактивации клеток бактерий, присутствующих на роговом слое, но в то же время электрическое поле будет недостаточно сильным для влияния на живые клетки кожи в эпидермисе ниже рогового слоя. Электропорация бактерий на поверхности кожи

осуществляется так, чтобы инактивировать эти бактерии, не повреждая и не вызывая раздражения живых клеток кожи, расположенных

на границе раздела с роговым слоем и эпидермисом или в эпидермисе. 8 з.п. ф-лы, 6 ил.

R U 2 6 9 9 2 7 8 C 2

R U 2 6 9 9 2 7 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61N 1/04 (2006.01)*A61N 1/30* (2006.01)*A61N 1/32* (2006.01)*C12N 13/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61N 1/0412 (2019.05); *A61N 1/30* (2019.05); *A61N 1/32* (2019.05); *C12N 13/00* (2019.05)(21)(22) Application: **2016147150, 29.04.2015**(24) Effective date for property rights:
29.04.2015Registration date:
04.09.2019

Priority:

(30) Convention priority:
02.05.2014 EP 14166869.9(43) Application published: **05.06.2018 Bull. № 16**(45) Date of publication: **04.09.2019 Bull. № 25**(85) Commencement of national phase: **02.12.2016**(86) PCT application:
EP 2015/059373 (29.04.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/165986 (05.11.2015)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**PELSSERS, Eduard Gerard Marie (NL),
JOHNSON, Mark Thomas (NL),
SPRUIT, Johannes Hendrikus Maria (NL),
HALTER, David (NL),
VULDERS, Roland Cornelis Martinus (NL),
VAN DREUMEL, Robby Petrus Cornelis (NL),
BARAGONA, Marco (NL)**

(73) Proprietor(s):

Koninklijke Philips N.V. (NL)(54) **BACTERIAL INACTIVATION DEVICE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical equipment. Device for electroporation of bacterial cells present on human skin stratum corneum surface comprises electrodes arranged with clearance from said surface, a spacer for spacing of electrodes from the surface of the stratum corneum and a generator for regulation and supply of a given voltage to the electrodes for creation of an electric field with intensity of 10–50 kV/cm on the above surface for inactivation of bacterial cells. Electrodes are designed so that the electric field intensity decreases depending on the depth of penetration into the cornea layer from the said surface

to the value less than 3 kV/cm at depth of 5 micron. During use, the electric field will have sufficient intensity to inactivate the bacteria cells present on the stratum corneum, but at the same time the electric field will not be strong enough to affect live skin cells in the epidermis below the stratum corneum.

EFFECT: enabling electroporation of bacteria on the skin surface in order to inactivate these bacteria without damaging or causing irritation of living skin cells located at the interface with the cornea and epidermis or in the epidermis.

9 cl, 6 dwg

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к устройству для инактивации бактерий. Также раскрыт способ производства такого устройства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Человеческая кожа имеет два общих типа ткани, эпидермис и дерму. Эпидермис представляет собой постоянно ороговевающий многослойный эпителий. Наружный слой кожи представляет собой роговой слой и функционирует в качестве первичного барьера. Роговой слой является наружным слоем эпидермиса и изменяется по толщине в зависимости от местоположения кожи. Например, на ладони руки данный слой может
10 достигать толщины 300 микрон, тогда как толщина в подмышке составляет приблизительно от 5 до 15 микрон. Роговой слой представляет собой толстый слой из 15-30 клеток из нежизнеспособных корнеоцитов.

Электропорация клеток представляет собой нетепловой метод, в котором для создания наноразмерных дефектов в мембране клетки используют электрические поля,
15 что может вызывать неактивность или смерть клетки. Электропорация включает в себя применение коротких электрических импульсов, которые приводят к образованию водных путей внутри липидных двухслойных мембран биологических клеток. Электропорация зависит от локального трансмембранного напряжения в каждой точке на клеточной мембране. Принято считать, что при заданной длительности и форме
20 импульса существует определенный порог трансмембранного напряжения для проявления явления электропорации. Это приводит к определению порога величины электрического поля для электропорации (E_{th}). То есть только клетки в пределах областей, где $E \geq E_{th}$, подвергаются электропорации. Если достигается или превышает
25 второй порог (E_{ir}), электропорация ухудшает жизнеспособность клеток, то есть происходит необратимая электропорация.

Есть ряд существующих технологий, используемых для инактивации бактерий, включая ультрафиолетовый свет, фиолетово-синий свет и фотодинамическую терапию. В процессе исследования также находится использование холодной плазмы. Также
30 известна электропорация бактерий. Структура клеточной мембраны бактерий и/или их биохимические пути нарушаются при помещении электродов на поверхность или в жидкость и при приложении соответствующего напряжения, тем самым вызывая инактивацию бактерий. Когда бактерии подвергаются воздействию сильного электрического поля, в клеточных мембранах бактерий индуцируются поры, и они
35 начинают снова закрываться, когда действие электрического поля прекращается. Данный процесс называется обратимой электропорацией. Если клетки подвергают воздействию еще более сильного электрического поля, индуцированные поры становятся настолько большими, что после прекращения действия поля поры больше не закрываются, и клетка умирает. Данный процесс называется необратимой
40 электропорацией и используется для инактивации микроорганизмов или для уничтожения клеток опухоли.

В то же время известна инактивация бактерий посредством электропорации в лабораторных условиях. Однако использование электропорации непосредственно для целей лечения кожи, например, для инактивации или уничтожения бактерий,
45 присутствующих на поверхности кожи, не известно. Бактерии, присутствующие на поверхности кожи, могут участвовать в создании неприятного запаха тела при преобразовании компонентов пота в зловонные летучие вещества. Неиспользование электропорации для инактивации бактерий на коже в первую очередь обусловлено

сложностью инактивации бактерий безопасным образом, одновременно избегая при этом нежелательного повреждения или раздражения живых клеток кожи непосредственно ниже границы раздела между роговым слоем и следующим слоем в эпидермисе.

5 Другим важным вопросом является необходимость обеспечения того, чтобы никакие опасные электрические токи не наводились через человеческое тело. В частности, электрические воздействия могут возбудить нервы, что может приводить к ощущению боли и/или непроизвольному сокращению мышц. Несмотря на то, что известно лечение опухолей в организме человека с помощью электропорации, прикладываемые импульсы
10 электропорации должны быть синхронизированы с сердцебиением пациента для предотвращения проблем с сердечным ритмом.

Существует также требование обеспечения отсутствия генерации избыточного тепла при осуществлении электропорации кожи. Пот содержит ионы соли, как правило порядка 4,5 г/л хлорида натрия. Хотя при относительно сухих подмышках высокая
15 напряженность электрического поля может поддерживаться относительно легко и с помощью относительно слабого электрического тока, влажные потные подмышки, которые имеют относительно низкое электрическое сопротивление, будут неизбежно приводить к большему электрическому току, генерируемому для поддержания требуемой напряженности электрического поля.

20 Устройство для кожной (дермальной) электропорации известно из WO2013066427A и относится главным образом к использованию электропорации с целью доставки лекарств в кожную ткань. US2007060862A2 также раскрывает устройство для трансдермальной доставки, в котором электроды используются для управления прохождением тока через кожу.

25 Патент США номер 6711435 B2 раскрывает устройство для трансдермальной доставки лекарства и экстракции аналита, которое выполнено с возможностью абляции рогового слоя. Устройство в соответствии с данным документом содержит несколько электродов, касающихся рогового слоя.

Опубликованная патентная заявка США номер 2013/0260435 A1 раскрывает способ
30 улучшения пермеабилзации мембраны в клетке. В данном документе раскрыто, что электроды должны генерировать электромагнитное поле, вынуждая внутриклеточные ионы покидать живые клетки и вызывать смерть клеток (подкожной) опухоли.

Патент США номер 5968006 раскрывает приспособление и способ для трансдермальной доставки лекарства с помощью двух комплектов электродов,
35 соединенных с источником питания. Во время использования устройство в соответствии с данным патентом должно вызывать миграцию молекул сквозь поры в роговом слое.

Опубликованная патентная заявка США номер 2004/230227 A1 раскрывает устройство для трансдермальной доставки лекарства, содержащее множество электродов, которые расположены в контакте с кожей.

40 СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью данного изобретения является обеспечение устройства для электропорации бактерий, присутствующих на поверхности кожи, то есть на роговом слое, такое, чтобы инактивировать эти бактерии, не повреждая и не вызывая раздражения живых клеток
45 кожи, расположенных на границе раздела с роговым слоем и эпидермисом или в эпидермисе, тем самым преодолевая или в значительной степени устраняя вышеуказанные проблемы. В частности, устройство по изобретению можно использовать для уменьшения запаха тела, вызываемого присутствием таких бактерий на поверхности кожи, то есть на роговом слое, таких, как бактерии, обнаруживаемые

в подмышечной области тела.

Хотя бактерии могут присутствовать в железах, а также на роговом слое, полагают, что в первую очередь бактерии на поверхности кожи отвечают за значительную часть неприятного запаха, поскольку секреция желез изначально не имеет запаха.

5 Следовательно, именно бактерии, присутствующие на поверхности кожи, то есть на роговом слое, являются главной целью обработки с помощью устройства и способа по настоящему изобретению.

В контексте настоящего описания изобретения "инактивация" бактерий означает уничтожение или замедление скорости метаболизма и/или репродуктивной системы
10 бактериальных клеток.

Было установлено, что для предотвращения повреждения живых человеческих клеток непосредственно ниже границы раздела рогового слоя и следующего слоя в эпидермисе напряженность электрического поля должна опускаться от 30 кВ/см над роговым слоем и его поверхностью до примерно 1-3 кВ/см на границе раздела рогового слоя со
15 следующим слоем эпидермиса. Это понимание основано на том факте, что эффект электропорации возрастает с диаметром биологической клетки, и что представляющие интерес бактерии обычно имеют диаметр порядка одного микрона, тогда как человеческая клетка имеет диаметр примерно в десять раз больше. Следовательно, когда бактериальная клетка размером один микрон будет подвергнута необратимой
20 электропорации при напряженности электрического поля 30 кВ/см, человеческая клетка будет подвергнута необратимой электропорации при напряженности электрического поля примерно 3 кВ/см, и подвергнута обратимой электропорации при напряженности электрического поля около 1-3 кВ/см.

В настоящее время не существует доступного устройства для электропорации, которое
25 обеспечивает требуемое падение напряженности электрического поля, что сделало бы его пригодным для использования при инактивации бактерий, присутствующих на поверхности кожи, и, следовательно, позволило бы использовать такое устройство для уменьшения нежелательного запаха тела, вызываемого такими бактериями.

В соответствии с настоящим изобретением, предлагается устройство для
30 электропорации бактериальных клеток, присутствующих на поверхности рогового слоя кожи человека, содержащее:

электроды, устанавливаемые поблизости от упомянутой поверхности;
прокладку для отделения электродов от поверхности рогового слоя;
генератор для регулирования и подачи заданного напряжения на электроды для
35 создания электрического поля с напряженностью порядка 10-50 кВ/см на упомянутой поверхности для инактивации бактериальных клеток, присутствующих на упомянутой поверхности;

причем электроды выполнены таким образом, что напряженность электрического поля уменьшается в зависимости от глубины проникновения в роговой слой от
40 упомянутой поверхности до 3 кВ/см или менее при глубине от 5 до 15 микрон, предпочтительно от 5 до 10 микрон.

При выполнении электродов таким образом, что напряженность электрического поля уменьшается до 3 кВ/см или менее при глубине от 5 до 15 микрон, предпочтительно от 5 до 10 микрон, напряженность электрического поля обычно будет иметь
45 достаточную напряженность только для инактивации клеток бактерий, присутствующих на роговом слое, и, по меньшей мере до некоторой степени, тех бактериальных клеток, присутствующих в роговом слое. Однако напряженность электрического поля не будет достаточно высокой, чтобы иметь какое-либо заметное влияние на живые клетки кожи

в эпидермисе ниже рогового слоя или на границе раздела между роговым слоем и эпидермисом.

Электроды предпочтительно содержат по меньшей мере один положительный и по меньшей мере один отрицательный электроды, причем данные положительный и отрицательный электроды находятся в одной плоскости и разнесены друг от друга на заданное расстояние для управления напряженностью электрического поля при заданной глубине проникновения от 5 до 15 микрон, предпочтительно от 5 до 10 микрон. Посредством управления расстоянием между электродами можно управлять напряженностью электрического поля при заданной глубине проникновения для того, чтобы уменьшить какое-либо влияние электрического поля на живую ткань.

В некоторых вариантах осуществления положительный и отрицательный электроды могут быть разнесены друг от друга на расстояние 10 микрон или менее. Разделяющее расстояние, меньшее или равное 10 микронам, может рассматриваться как оптимальное расстояние по отношению к средней толщине рогового слоя, с целью обеспечения того, чтобы напряженность электрического поля на границе раздела между роговым слоем и эпидермисом составляла 3 кВ/см или менее. Кроме того, предполагается, что электроды могут быть разнесены на 5 микрон для обеспечения напряженности электрического поля ниже 3 кВ/см при глубине проникновения 8 микрон.

В других вариантах осуществления устройство содержит множество положительных и отрицательных электродов, причем положительные электроды расположены в первой плоскости, и отрицательные электроды расположены во второй плоскости рядом с первой плоскостью. При позиционировании электродов в различных плоскостях может быть достигнуто более резкое уменьшение напряженности электрического поля относительно глубины проникновения.

Электроды в первой плоскости и электроды во второй плоскости могут быть выровнены друг с другом, и электроды в каждой плоскости могут быть разделены друг от друга расстоянием 10 микрон или менее.

В другом варианте осуществления электроды в первой плоскости и электроды во второй плоскости смещены друг относительно друга таким образом, что электрод в одной плоскости расположен между парой электродов в другой плоскости. Данная конфигурация может обеспечивать еще более резкое уменьшение напряженности электрического поля с глубиной проникновения.

Электродные элементы в различных плоскостях могут быть изолированы друг от друга с помощью изолирующего элемента.

Электроды могут также быть снабжены острыми краями для того, чтобы дополнительно управлять формой и распространением электрического поля.

В предпочтительных вариантах осуществления генератор выполнен с возможностью подачи на электроды импульсного напряжения из 10-1000 импульсов, причем каждый импульс имеет длительность 1-100 миллисекунд, или, более предпочтительно, 50 импульсов по 50 миллисекунд каждый. Следует понимать, что для небольшого устройства, которое перемещают по поверхности кожи в подмышечную область, будет требоваться устройство, способное к генерации большего числа импульсов, если время обработки должно оставаться в пределах разумного периода, а подмышечная впадина должна быть эффективно обработана. При применении определенного временного профиля напряжения (профиля напряжения с течением времени) можно предотвратить возбуждение нервов. Более конкретно, используют достаточно высокую частоту импульсов, которая не возбуждает нервы, но которая не слишком высока, чтобы происходила блокада нервов.

Электроды могут быть прикреплены к несущей подложке в форме сферы, цилиндра или плоского элемента. Если несущая подложка представляет собой сферу или цилиндр, то она может быть прикреплена к корпусу с возможностью вращения таким образом, чтобы она катилась по поверхности рогового слоя. Катящийся элемент, такой как сфера или цилиндр, сохраняет гладкий контакт с поверхностью эпидермиса кожи с низким трением, тем самым максимизируя контакт между электродами и поверхностью.

В некоторых вариантах осуществления электроды содержат множество матриц электродов. По меньшей мере одна матрица электродов может простирается в другом направлении, чем по меньшей мере одна другая матрица электродов, для создания электрических полей различных ориентаций. Это гарантирует, что электрическое поле надлежаще воздействуют на несферические бактериальные клетки.

Устройство может также содержать гидродинамический зонд для подачи текучей среды с низкой удельной проводимостью на поверхность рогового слоя поблизости от электродов. Гидродинамический зонд можно использовать для подачи воды или другой текучей среды на поверхность кожи для управления удельной проводимостью и/или охлаждения.

В предпочтительном варианте осуществления генератор выполнен с возможностью подачи напряжения на электроды для создания электрического поля с напряженностью порядка 25-35 кВ/см на поверхности рогового слоя.

В предпочтительных вариантах осуществления цепь возбуждения напряжения включает в себя ограничитель электрического тока для подавления величин тока и предотвращения благодаря этому возбуждения нервов.

Эти и другие аспекты изобретения будут очевидны из и разъяснены со ссылкой на варианты осуществления, описанные здесь далее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Варианты осуществления изобретения будут далее описаны, только в качестве примера, со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

Фиг. 1 представляет собой схематическое представление трех различных поверхностей, на которых может быть обеспечена прерывистая структура электродов, вместе с увеличенным видом такой прерывистой структуры электродов;

Фиг. 2 показывает схематическую иллюстрацию портативного устройства, содержащего цилиндрический электрод, которое является одним из вариантов, показанных на фиг. 1;

Фиг. 3 представляет собой схематическое представление части прерывистой матрицы электродов, в которой электроды простираются в разных направлениях для создания электрических полей в различных ориентациях;

Фиг. 4а схематически иллюстрирует приблизительный чертеж в поперечном сечении линий электрического поля, проходящих между положительным и отрицательным электродами прерывистой матрицы электродов;

Фиг. 4b иллюстрирует матрицу электродов по фиг. 4а более подробно для того, чтобы показать шаг и зазор между соседними электродами, прикрепленными к несущей структуре;

Фиг. 4с представляет собой график для иллюстрации напряженности электрического поля, генерируемого через роговой слой и эпидермис в результате размещения электродов рядом с поверхностью рогового слоя, отделенных от него только небольшим слоем пота, присутствующим на поверхности кожи, и при котором электроды разнесены на 20 микрон;

Фиг. 4d(i)-4d(iii) представляют собой серию из трех графиков для иллюстрации того,

как уменьшается напряженность электрического поля по толщине рогового слоя, тогда как напряженность электрического поля на коже между электродами повышается, по мере того, как уменьшают зазор между этими электродами;

Фиг. 4е представляет собой график для иллюстрации напряженности электрического поля в зависимости от расстояния на коже с тремя различными разделяющими электродами расстояниями;

Фиг. 4f представляет собой график для иллюстрации напряженности электрического поля, генерируемого через роговой слой и эпидермис в результате размещения электродов рядом с поверхностью рогового слоя, но на котором положительные электроды расположены в иной плоскости, чем отрицательные электроды;

Фиг. 4g представляет собой график, который аналогичен показанному на фиг. 4f, за исключением того, что в дополнение к нахождению в отдельных плоскостях электроды смещены или сдвинуты друг по отношению к другу таким образом, что положительные электроды в одной плоскости расположены между отрицательными электродами, занимающими соседнюю плоскость;

Фиг. 5 представляет собой вид сверху структуры электродов, в которой электроды снабжены острыми или заостренными краями; и

Фиг. 6 показывает вид сбоку в поперечном сечении матрицы электродов, в которой электроды прикреплены к держателю электродов и имеют форму столбиков.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В соответствии с вариантами осуществления изобретения предлагается устройство на основе электрического поля, используемое для борьбы с запахом тела, в первую очередь предназначенное, но не ограниченное этим, для обработки подмышечных впадин. Устройство является предпочтительно или портативным, или прикрепляемым к коже в виде пластыря/ткани и т.д. и питается от батареи (аккумулятора).

В одном варианте осуществления устройство содержит прерывистую матрицу электродов, профиль напряжения на которой с течением времени усиливают, чтобы вызвать индуцирование электрического поля. Фиг. 1 иллюстрирует увеличенный вид подходящей прерывистой структуры или матрицы 1 электродов, содержащей положительный электрод 1a и отрицательный электрод 1b, которые могут быть прикреплены к поверхности трех имеющих разную форму тел, а именно сферы 2 (смотри фиг. 1a), цилиндра 3 (смотри фиг. 1b) и плоского элемента 4 или элемента 4 в форме листа (смотри фиг. 1c).

Фиг. 2 показывает схематическую иллюстрацию переносного устройства 5, содержащего цилиндрический электрод 3, как показано на фиг. 1, который прикреплен для вращения вокруг своей продольной оси между держателями 6 таким образом, что во время использования он будет свободно катиться по поверхности кожи с минимальным трением. Устройство 5 включает в себя корпус 7, содержащий источник питания, такой как батарея 8, и генератор 9 для подачи на электроды 1 заданного напряжения в зависимости от времени таким образом, что, когда цилиндр 3, к которому прикреплена прерывистая матрица 1 электродов, катят по поверхности кожи, на поверхности кожи индуцируется электрическое поле, и проводится электропорация для инактивации бактериальных клеток. Устройство 5 может также содержать электронный таймер (не показан), указывающий и ограничивающий время использования для одной обработки. Устройство 5 может также содержать схему для облегчения перезарядки батареи (аккумулятора). В предпочтительных вариантах осуществления электроника и батарея 9 герметизированы в корпусе 6 таким образом, что устройство 5 можно легко чистить с помощью раствора поверхностно-активного вещества или подержав его под

водопроводным краном.

Предполагается, что устройство 5 будет также содержать чувствительный к давлению переключатель (не показан), так что электроды 1a, 1b будут автоматически активироваться, когда устройство прижимают к коже, и деактивироваться, когда устройство 5 выводят из контакта с кожей. В качестве альтернативы, оно может быть снабжено обычным переключателем включения/выключения.

Устройство 5 может быть снабжено конструкцией, которая размещает электроды 1a, 1b с зазором от поверхности кожи, когда устройство держат напротив нее. Дополнительно, если прерывистая матрица 1 электродов расположена на сфере или цилиндре 3, которые могут свободно вращаться благодаря трению с кожей, кожа растягивается, и любая шероховатость поверхности, которая может уменьшать эффективность инактивации бактерий, сглаживается. Хотя желательно инактивировать как можно больше бактерий, также будет понятно, что нет необходимости в инактивации всех бактерий, присутствующих на поверхности кожи, а что достаточно логарифмического уменьшения числа бактерий порядка 1-3.

Также будет понятно, что другие варианты осуществления могут содержать элементы для разглаживания кожи, такие как растягивающие приспособления, *lubra strips and lamella* (полоски и пластинки для снижения трения) и так далее, или вместе с одной из структур, показанных на фиг. 1, или выполненные в несколько другой форме или конфигурации. Например, когда пластинчатую структуру перемещают по коже при слабом давлении, кожа образует купол между пластинкой и прижимается к электродам 1a, 1b, ровно расположенным на поверхности этой пластинки, тем самым минимизируя неровность поверхности кожи при контакте с электродами 1a, 1b. Прерывистая матрица 1 электродов, образованная на структуре пластинчатого типа или интегрированная с ней, может также увеличивать степень контакта между кожей и электродами 1a, 1b, тем самым уменьшая любые помехи, вызванные наличием волос. Более тесный контакт также может быть достигнут посредством включения в устройство вакуумного контура, который выполнен с возможностью приложения мягкого вакуума, возможно посредством пластинчатой структуры или к коже поблизости от электродов 1a, 1b, для всасывания кожи в направлении электродов 1a, 1b. Потенциально, матрица 1 электродов также может быть расположена на поверхности гребня для волос, который можно перемещать по волосам подмышки таким образом, что его концы будут вступать в контакт с кожей.

В некоторых вариантах осуществления устройство 5 может включать в себя детектор проводимости (не показан). Если это так, устройство 5 можно исходно держать так, чтобы электроды 1a, 1b были расположены на коже или близко к ней, и детектор может измерять проводимость на поверхности кожи. Детектор может быть связан с генератором 9 таким образом, что он будет генерировать напряжение, соизмеримое с требуемой напряженностью электрического поля, требуемой на основании обнаруженной проводимости кожи. Затем, после завершения данного этапа обнаружения, с помощью устройства 5 может быть осуществлена электропорация.

Было определено, что для того чтобы успешно электропорировать бактериальные клетки с приведением их в неактивное состояние, но в то же время избежать повреждения или раздражения кожи, предпочтительно требуется временной профиль напряжения в 10-1000 импульсов, каждый длительностью по 1-100 миллисекунд, или более предпочтительно в 50 импульсов, каждый длительностью по 50 миллисекунд.

Как указано ранее, идеальная напряженность электрического поля для инактивации бактерий составляет порядка 30 кВ/см, хотя генератор может быть способен подавать

на электроды напряжение, достаточное для создания электрического поля с напряженностью между 10 кВ/см и 50 кВ/см на поверхности рогового слоя, хотя наиболее предпочтительно генератор выполнен с возможностью подачи на электроды напряжения, достаточного для генерации напряженности электрического поля между 25 кВ/см и 35 кВ/см на поверхности рогового слоя. Для того чтобы генерировать напряженность поля от 25 кВ/см до 35 кВ/см на поверхности рогового слоя с помощью напряжения 30 кВ, электроды должны отстоять на 1 см. Однако при использовании прерывистой матрицы 1 электродов с расстоянием между электродами, например, 200 микрон, требуемое напряжение падает до примерно 600 вольт, для разделяющего электроды расстояния 30 микрон требуемое напряжение составляет примерно 90 вольт, а когда разделяющее электроды расстояние составляет 10 микрон, требуемое напряжение составляет примерно 30 вольт.

Для того чтобы обеспечить безопасность устройства и предотвратить приложение электрического тока к телу, используют плавающие по отношению к земле электроды. В качестве дополнительной меры безопасности устройство может также содержать ограничитель электрического тока (не показан). Следовательно, вышеупомянутые напряжения являются управляемыми, и электрические токи через тело будут намного ниже любого уровня, который может причинить телесные повреждения.

Успешная инактивация клеток бактерий во многом зависит от ориентации электрического поля, что особенно имеет место при инактивации бактериальных клеток, имеющих несферическую форму. Другая ориентация электрического поля может быть достигнута при обеспечении электродов, простирающихся в различных направлениях, таким образом, что по мере того как электроды перемещают по поверхности кожи, бактериальные клетки подвергаются воздействию электрических полей различных ориентаций. Фиг. 3 представляет собой схематическое представление части прерывистой матрицы 10 электродов с электродами, расположенными в различных направлениях для того, чтобы генерировать электрические поля с различными ориентациями. Более конкретно, фиг. 3 показывает две центральные матрицы 10a, 10b, простирающиеся в горизонтальном направлении, и две вертикальные матрицы 10c, 10d. Вертикальная матрица 10c, 10d простирается через концы двух центральных матриц 10a, 10b.

Для предотвращения повреждения живых человеческих клеток непосредственно ниже границы раздела рогового слоя и следующего слоя в эпидермисе напряженность электрического поля должна падать в роговом слое от 30 кВ/см до примерно 3 кВ/см, как упомянуто выше. Для достижения этого электроды конструируют определенным образом. Далее возможные конфигурации электродов будут описаны более подробно со ссылкой на фиг. 4a-4g и фиг. 5.

Фиг. 4a схематически иллюстрирует приблизительный чертеж в поперечном сечении линий 11 электрического поля, проходящих между положительным электродом 12a и отрицательным электродом 12b прерывистой матрицы электродов, на которой электроды 12a, 12b прикреплены к держателю 13 и разнесены с поверхностью кожи 11 потом или воздухом, которые образуют зазор 14. На линии поля, обозначенной цифрой "2" на поверхности 15a рогового слоя 15, требуется напряженность поля примерно 30 кВ/см, тогда как напряженность поля на границе 16 раздела между роговым слоем 15 и непосредственно примыкающим слоем эпидермиса 17, показанная с помощью линии поля, обозначенной цифрой "7", должна составлять примерно 3 кВ/см. Бактериальная клетка 18 показана на поверхности 15 рогового слоя 15 и лежит в пределах линии напряженности поля, обозначенной ссылочной позицией "2", так что она будет инактивирована электрическим полем, генерируемым между электродами 12a, 12b.

Фиг. 4b иллюстрирует матрицу электродов более подробно для того, чтобы показать шаг и зазор между соседними электродами, прикрепленными к несущей структуре 13. На фиг. 4b зазор между соседними электродами 12a, 12b представлен стрелкой "X", тогда как величина шага, то есть расстояние между центрами соседних электродов, указана стрелкой "Y".

Фиг. 4c представляет собой график для иллюстрации напряженности электрического поля, генерируемого через роговой слой и эпидермис в результате размещения электродов рядом с поверхностью рогового слоя и отделенного от них только небольшим слоем пота, присутствующим на поверхности кожи. Напряженность электрического поля на поверхности кожи составляет приблизительно 25 кВ/см, что достаточно для инактивации бактерий. Однако график показывает, что при зазоре между электродами 20 микрон, напряженность электрического поля на границе 16 раздела рогового слоя 15 и следующего слоя эпидермиса 17 значительно выше 3 кВ/см.

Фиг. 4d представляет собой серию из трех графиков для иллюстрации того, как напряженность электрического поля в толще рогового слоя уменьшается, в то время как напряженность электрического поля на коже между электродами 12a, 12b увеличивается, по мере того, как уменьшается зазор между электродами 12a, 12b, и в предположении, что напряжение на электродах 12a, 12b поддерживают на постоянном уровне. Фиг. 4d (i) представляет напряженность электрического поля при величине зазора 20 микрон, фиг. 4d(ii) представляет напряженность электрического поля при величине зазора 10 микрон, а фиг. 4d(iii) представляет напряженность электрического поля при величине зазора 5 микрон.

В определенных вариантах осуществления на конце электродов, то есть между электродами и поверхностью рогового слоя 15, может быть расположено изолирующее покрытие 18. Присутствие данного изолятора может также оказывать влияние на напряженность электрического поля.

На графике фиг. 4e проиллюстрировано уменьшение напряженности поля в роговом слое 15 в зависимости от величины зазора между электродами 12a, 12b. Следует отметить, что, когда величина зазора составляет порядка 10 микрон, напряженность электрического поля падает ниже 3 кВ/см на границе раздела между роговым слоем 15 и следующим слоем эпидермиса 17 в предположении, что толщина рогового слоя 15 составляет 15 микрон.

Кроме того, очевидно, что, при глубине 8 микрон напряженность электрического поля составляет меньше 3 кВ/см только когда зазор между электродами 12a, 12b составляет 5 микрон, и поэтому это соответствует обработке участка кожи, который имеет более тонкий роговой слой 15. Хотя обычно можно считать, что толщина рогового слоя 15 составляет 15 микрон, толщина рогового слоя 15 изменяется для различных местоположений на коже. Например, толщина рогового слоя 15 на ладонях может быть порядка нескольких сотен микрон, тогда как в подмышечной впадине она может составлять порядка 5-15 микрон. В связи с этим авторы настоящего изобретения разработали другие структуры электродов с целью лечения участков кожи, где роговой слой 15 тоньше, и которые обеспечивают даже большее падение напряженности электрического поля в роговом слое 15.

Фиг. 4f представляет собой график для иллюстрации напряженности электрического поля, генерируемого через роговой слой 15 и эпидермис 17 в результате размещения электродов 12a, 12b рядом с поверхностью 15a рогового слоя 15, но на которой положительные электроды 12a расположены в иной плоскости, чем отрицательные

электроды 12b. В проиллюстрированном варианте осуществления отрицательные электроды 12b расположены ближе всего к поверхности 15a рогового слоя 15 и отделены от нее только тонким слоем пота, тогда как положительные электроды 12a расположены непосредственно над отрицательными электродами 12b. Каждый отрицательный электрод 12b отделен от связанного с ним положительного электрода 12a изолятором 14. В проиллюстрированном варианте осуществления боковое расстояние или зазор между электродами 12a, 12b в направлении, проходящем параллельно плоскости поверхности 15a, составляет 5 микрон.

Фиг. 4g показывает график, который аналогичен показанному на фиг. 4f, на котором электроды 12a, 12b размещены в двух различных плоскостях, за исключением того, что на фиг. 4g электроды 12a, 12b также смещены или сдвинуты друг по отношению к другу таким образом, что положительные электроды 12a в одной плоскости расположены между отрицательными электродами 12b, занимающими соседнюю плоскость. Также сделана ссылка на следующую таблицу, которая идентифицирует напряженность электрического поля структур электродов, описанных выше, при трех различных глубинах проникновения в кожу от поверхности рогового слоя 15.

Шаг в микро- нах	Зазор в микро- нах	Изоляционное покрытие между электродами и кожей (отсутствует покрытие на боковых сторонах электродов)	Структура	Поле E в кВ/см между электродами/% покрытия поверхности кожи достаточно сильным электрическим полем	Поле E в кВ/см на границе раздела рогового слоя (SC) и следующего слоя эпидермиса (установлена на 15 микрон)	Поле E в кВ/см на глубине 5 микрон в SC
30	20	Нет	Фиг. 4c	25-35/ 66%	9	23
30	20	Да	Фиг. 4d	20-35/ 66%	4	16
20	10	Да	Фиг. 4d	20-40/ 50%	1,5	9
15	5	Да	Фиг. 4d	15-40/ 18%	0,7	5
15	5	Нет	Фиг. 4f	5-40/ 18%	0,2	3
15	5	Нет	Фиг. 4g	10-40/ 25%	0,1	2

Из приведенной выше таблице следует принять во внимание, что структуры электродов, имеющие меньшую величину зазора между электродами 12a, 12b, демонстрируют резкое уменьшение напряженности электрического поля в зависимости от глубины проникновения в роговой слой 15, тогда как те варианты осуществления, в которых электроды 12a, 12b размещены в двух различных плоскостях, демонстрируют более резкое уменьшение напряженности электрического поля, причем смещенные электроды 12a, 12b демонстрируют наибольшее уменьшение в зависимости от глубины проникновения. Следует отметить, что напряженность электрического поля между электродами 12a, 12b не является однородной, и поэтому в приведенной выше таблице оценено покрытие поверхности кожи достаточно сильным электрическим полем. Однако при уменьшении ширины электродов данное покрытие может быть улучшено. Кроме того, время, требуемое для электропорации, составляет примерно 5 миллисекунд, тогда как доступно примерно 10 секунд, и даже с покрытием достаточно сильным электрическим полем, составляющим 20%, может быть достигнута эффективность 100% при перемещении электродов 12a, 12b по коже с периодом 25 миллисекунд. В предположении, что площадь поверхности электрода составляет 1 квадратный сантиметр, и что площадь поверхности подмышечной впадины составляет 50 квадратных см, вся подмышечная впадина может быть обработана за 2500 миллисекунд (2,5 секунды).

В предыдущих вычислениях роговой слой 15 считали влажным, и поэтому можно было принять удельную электрическую проводимость равной 0,1 См/м. Однако, когда

роговой слой 15 является сухим, удельную электрическую проводимость можно принять равной 0,0001 См/м. Приведенная ниже таблица показывает влияние на напряженность электрического поля структур электродов по фиг. 4d и 4g в трех положениях, а именно между электродами 12a, 12b, при глубине проникновения 15 микрон и при глубине проникновения 5 микрон. Из сравнения данных между приведенной выше таблицей и таблицей, приведенной ниже, будет понятно, что общее различие между влажным и сухим роговым слоем 15 незначительно.

Шаг в микро-нах	Зазор в микро-нах	Изоляционное покрытие между электродами и кожей (отсутствует покрытие на боковых сторонах электродов)	Структура	Поле E в кВ/см между электродами/% покрытия поверхности кожи достаточно сильным электрическим полем	Поле E в кВ/см на границе раздела рогового слоя (SC) и следующего слоя эпидермиса (установлена на 15 микрон)	Поле E в кВ/см на глубине 5 микрон в роговом слое (SC)
15	5	Да	Фиг. 4d	15-40/ 18%	0,75 (влажный SC)	5,00 (влажный SC)
15	5	Да	Фиг. 4d	15-40/ 18%	0,53 (сухой SC)	6,00 (сухой SC)
15	5	Нет	Фиг. 4g	10-40/ 25%	0,13 (влажный SC)	2,26 (влажный SC)
15	5	Нет	Фиг. 4g	10-40/ 25%	0,16 (сухой SC)	2,30 (сухой SC)

В других вариантах осуществления также может быть рассмотрено уменьшение электрического поля по глубине рогового слоя 15 при использовании электродов в форме столбиков (фактически, в приближении к диполлю) или при создании острых краев на электродах в направлении длины. Фиг. 5 показывает вид сверху структуры электродов, в которой электроды 12a, 12b снабжены острыми или заостренными краями 19, тогда как фиг. 6 показывает вид сбоку в поперечном сечении, на котором электроды 12a, 12b прикреплены к держателю 13 электродов и имеют квадратное поперечное сечение.

Следует принимать во внимание, что некоторые бактериальные штаммы имеют более или менее сферическую форму, тогда как другие штаммы имеют более или менее цилиндрическую или эллипсоидную форму. Из уравнения Свана (Swan) известно, что эффект электропорации зависит от ориентации поля по отношению к биологической мембране. Поэтому в случае несферических бактерий вращение направления электрического поля может улучшать эффективность электропорации.

В вариантах осуществления по фиг. 4a-g показано поперечное сечение электродов 12a, 12b. Электроды 12a, 12b могут принимать форму длинных стержней, имеющих ось длины, которая выступает перпендикулярно к плоскости чертежа. Электроды 12a, 12b могут также принимать форму, показанную на фиг. 5. При простом перемещении и вращении электродов 12a, 12b относительно кожи бактерии на коже подвергаются воздействию различных ориентаций электрического поля. В качестве альтернативы, электроды 12a, 12b можно перемещать по коже, но не вращать, и в этом случае прерывистая матрица электродов, содержащая электроды 12a, 12b в различных ориентациях, такая как показанная на фиг. 3, может подвергать бактерии на коже воздействию различных ориентаций электрического поля.

Точечными электродами 12a, 12b по фиг. 5 можно электрически управлять по отдельности с использованием возбуждающей электроники для создания вращающегося электрического поля без перемещения или вращения структур электродов. Кроме того, при приложении различных напряжений к отдельным электродам 12a, 12b с течением времени можно вращать получаемое в результате электрическое поле, тем самым увеличивая эффективность инактивации таких бактерий с несферическим размером (аспектным отношением). Электрические возбудители могут быть основаны на технологии активной матрицы в качестве подложки. Такая конфигурация представляет

собой дешевый способ формирования матрицы индивидуально адресуемых электродов (например, для вращения поля); совместимой с изогнутыми или гибкими подложками.

Для того чтобы обеспечить осуществление электропорации как при влажных, так и при сухих подмышках без какого-либо непереносимого повышения температуры кожи, временной профиль напряжения может быть выбран так, что эффективная электропорация формирует приемлемое повышение температуры кожи. Было обнаружено, что для импульсов по 50 миллисекунд вплоть до 100 импульсов в зависимости от зазора между электродами от 5 до 10 микрон повышение температуры на глубине 5 микрон в роговом слое 15 остается ниже 45 градусов Цельсия.

Предусмотрен дополнительный вариант осуществления, в котором прерывистая матрица электродов объединена с гидродинамическим зондом, который будет подавать на кожу деминерализованную или водопроводную воду с низкой удельной электрической проводимостью, тем самым разбавляя пот, для того, чтобы снизить концентрацию соли в жидкости на коже. Это уменьшит любой эффект нагревания. В идеальном случае зонд будет способен отсасывать жидкость, а также доставлять ее на кожу для обеспечения отсутствия капания. Если устройство содержит гидродинамический зонд, оно также будет иметь многоразовую емкость для хранения жидкости и насос или насосы, способные распределять жидкость на кожу и отсасывать жидкость с кожи.

Гидродинамический зонд может содержать дополнительные вещества, которые противодействуют раздражению и будут действовать на кожу успокаивающим образом, а также может быть способен направлять струю сухого, возможно нагретого, воздуха, для того, чтобы высушивать подмышечную впадину перед воздействием на нее электрического поля. Гидродинамический зонд можно также использовать для распределения (дозирования) определенных химикатов, таких как солевой раствор, с таким же содержанием ионов, как в поте, или раствор, представляющий слабую кислоту, такую как лимонная кислота в низкой концентрации. Это может приводить к уменьшению требуемой напряженности электрического поля примерно в два раза, при сохранении той же эффективности бактериальной инактивации. Даже распределение раствора с пониженным pH (например, 0,05 М раствора цитрата с pH 4,2) с помощью зонда может существенно повышать уровень инактивации, что можно использовать для уменьшения числа импульсов и уменьшения тем самым потенциальных влияний на эпидермис, которое в противном случае могло быть вызвано генерацией более сильного тока.

Хотя предполагается, что устройство по изобретению для того, чтобы инактивировать бактериальные клетки, будет делать ставку в первую очередь на принцип электропорации, могут быть интегрированы другие технологии инактивации, которые можно использовать одновременно или последовательно с электропорацией. Например, устройство может делать ставку на электропорацию в сочетании с методами бактериальной инактивации с помощью света или холодной плазмы.

Как указано ранее, устройство может содержать переключатель, так что, когда устройство прижимают к коже, электроды активируются автоматически. Гидродинамический зонд также может работать автоматически таким же образом. В некоторых вариантах осуществления зонд может быть выполнен с возможностью распределения и одновременного отсасывания текучей среды в течение короткого периода времени перед автоматической активацией электродов.

Следует понимать, что термин "содержащий" не исключает другие элементы или этапы, и что единственное число не исключает множества. Тот факт, что определенные меры перечислены во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения

не указывает на то, что комбинация этих мер не может быть использована с преимуществом. Любые ссылочные позиции в формуле изобретения не следует истолковывать как ограничивающие объем формулы изобретения.

Хотя формула изобретения в данной заявке сформулирована в применении к конкретной комбинации признаков, следует понимать, что объем раскрытия настоящего изобретения также включает в себя любые новые признаки или любые новые комбинации признаков, раскрытых здесь как явно, так и неявно, или любое их обобщение, относится ли оно к тому же изобретению, что и заявленное в настоящее время в любом пункте формулы изобретения, или нет, и уменьшает ли оно любую или все из тех же технических проблем, что и родительское изобретение, или нет. Заявители настоящим уведомляют, что могут быть сформулированы новые пункты формулы изобретения для таких признаков и/или комбинаций признаков во время делопроизводства по настоящей заявке или любой дополнительной заявки, выведенной из нее.

(57) Формула изобретения

1. Устройство для электропорации бактериальных клеток, присутствующих на поверхности рогового слоя кожи человека, содержащее:

электроды, размещаемые с зазором от упомянутой поверхности;

прокладку для разнесения электродов от поверхности рогового слоя;

генератор для регулирования и подачи заданного напряжения на упомянутые электроды для создания электрического поля с напряженностью порядка 10-50 кВ/см на упомянутой поверхности для инактивации бактериальных клеток, присутствующих на упомянутой поверхности;

причем электроды выполнены таким образом, что напряженность электрического поля уменьшается в зависимости от глубины проникновения в роговой слой от упомянутой поверхности до значения менее 3 кВ/см при глубине от 5 микрон, так что во время использования электрическое поле будет иметь достаточную напряженность для инактивации клеток бактерий, присутствующих на роговом слое, но в то же время электрическое поле будет недостаточно сильным для влияния на живые клетки кожи в эпидермисе ниже рогового слоя.

2. Устройство по п. 1, в котором электроды содержат по меньшей мере один положительный и по меньшей мере один отрицательный электроды, причем эти положительный и отрицательный электроды находятся в одной и той же плоскости и разнесены друг от друга на заданное расстояние для управления напряженностью электрического поля при заданной глубине проникновения от 5 микрон.

3. Устройство по п. 1, содержащее положительные и отрицательные электроды, причем положительные электроды расположены в первой плоскости, а отрицательные электроды расположены во второй плоскости.

4. Устройство по п. 3, в котором электроды в первой плоскости и электроды во второй плоскости смещены относительно друг друга таким образом, что электрод в одной плоскости расположен между парой электродов в другой плоскости.

5. Устройство по п. 4, в котором между электродами в различных плоскостях расположен изолирующий элемент.

6. Устройство по любому предшествующему пункту, в котором электроды снабжены острыми краями.

7. Устройство по любому предшествующему пункту, в котором электроды содержат матрицы электродов, причем по меньшей мере одна матрица электродов простирается в ином направлении относительно по меньшей мере одной другой матрицы электродов

для создания электрических полей различающихся ориентаций.

8. Устройство по любому предшествующему пункту, в котором генератор выполнен с возможностью подачи напряжения на электроды для создания электрического поля с напряженностью порядка 25-35 кВ/см на поверхности рогового слоя.

5 9. Устройство по п. 8, в котором цепь возбуждения напряжения генератора для генерации подачи напряжения включает в себя ограничитель электрического тока для подавления уровней тока и предотвращения благодаря этому возбуждения нервов.

10

15

20

25

30

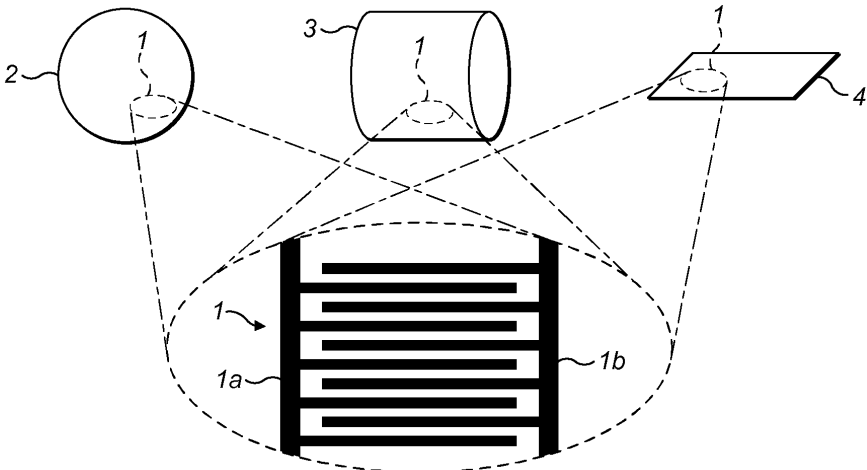
35

40

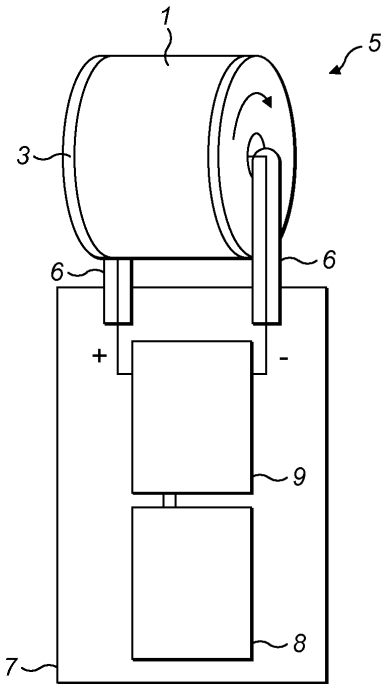
45

1

1/8

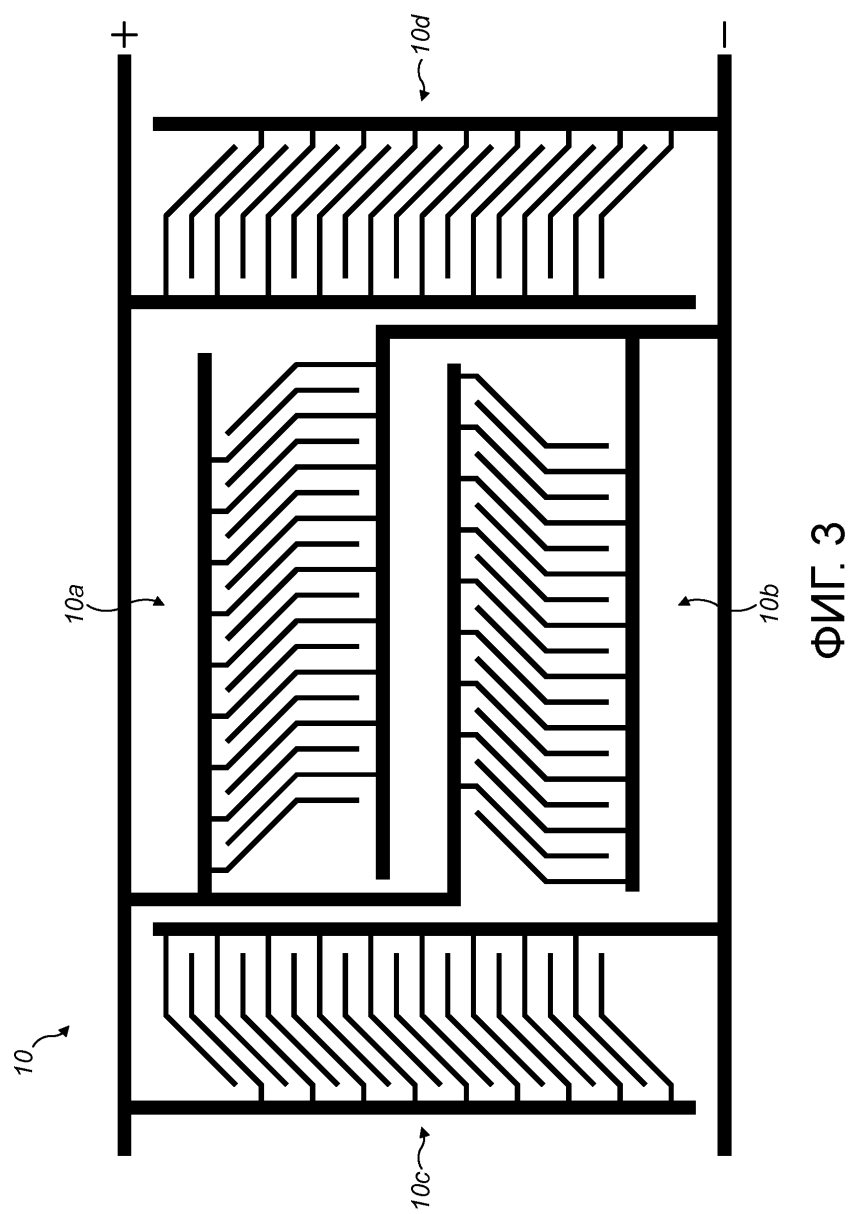


ФИГ. 1

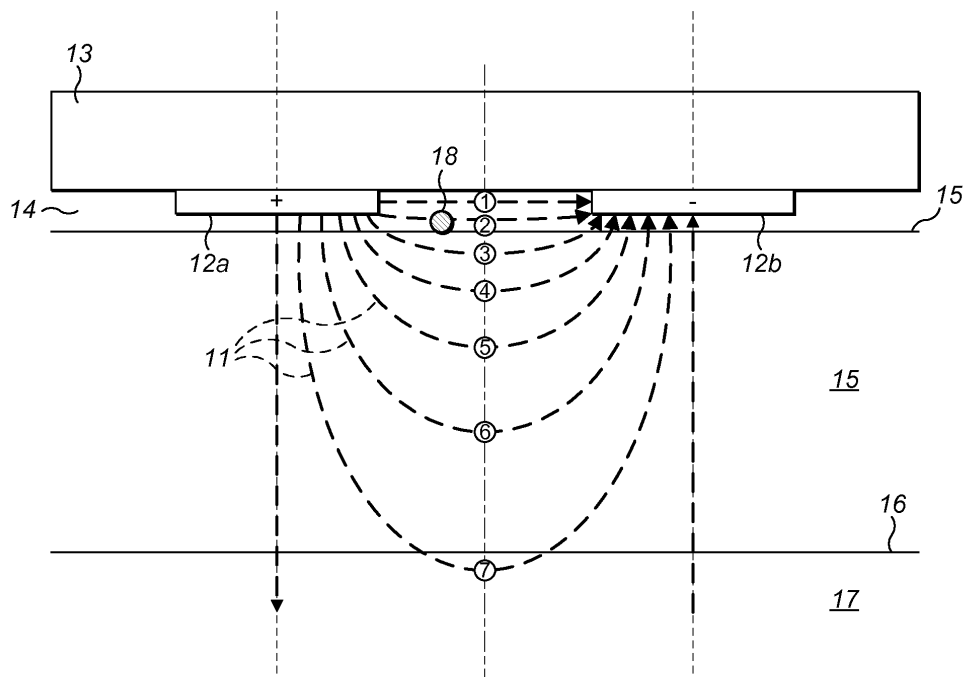


ФИГ. 2

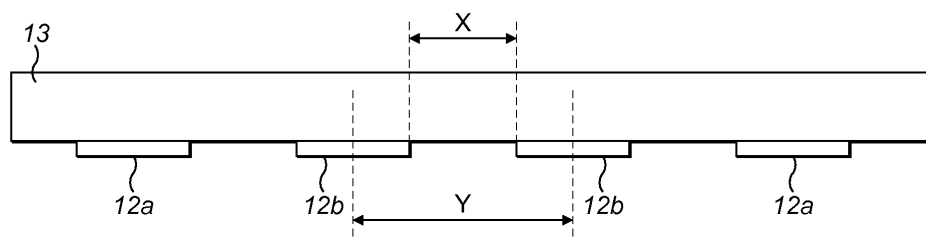
2



3/8

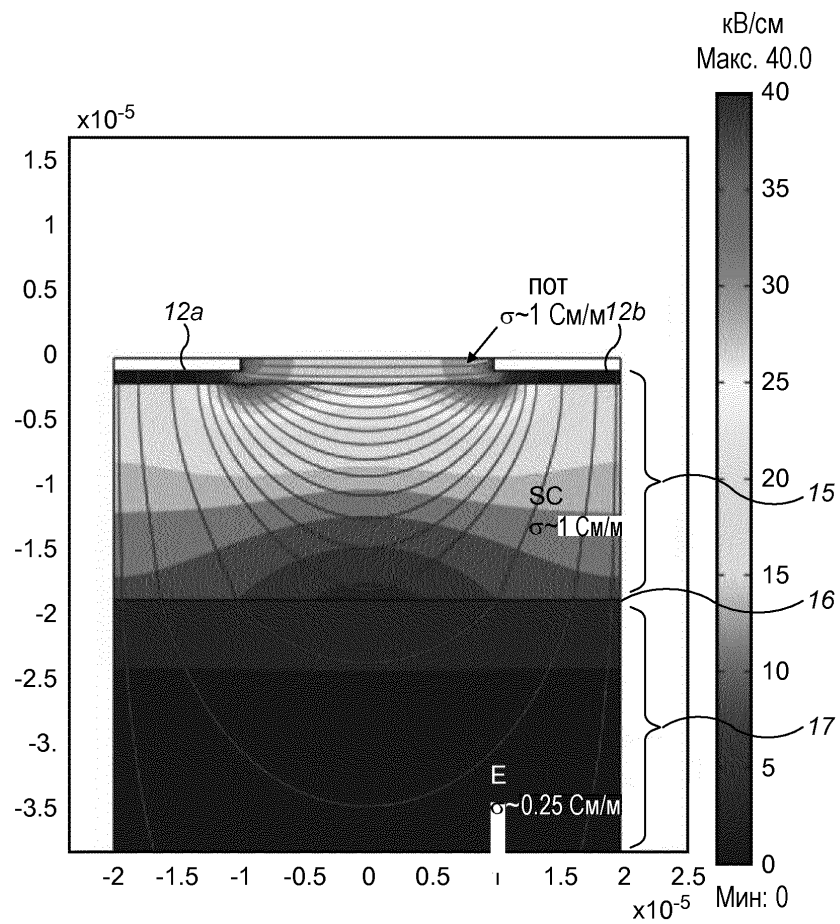


ФИГ. 4А

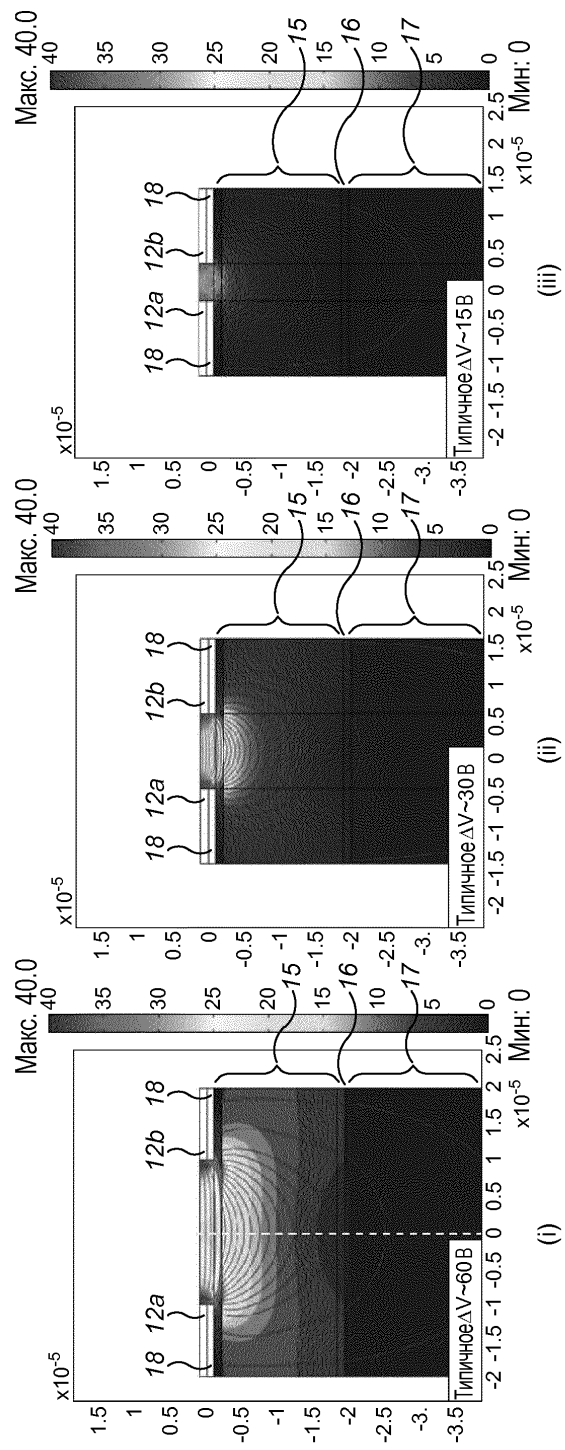


ФИГ. 4В

4/8

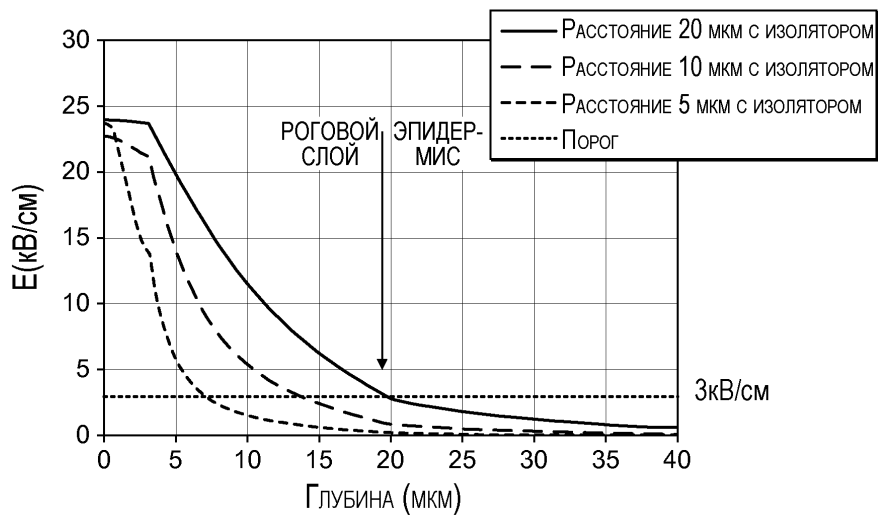


ФИГ. 4С

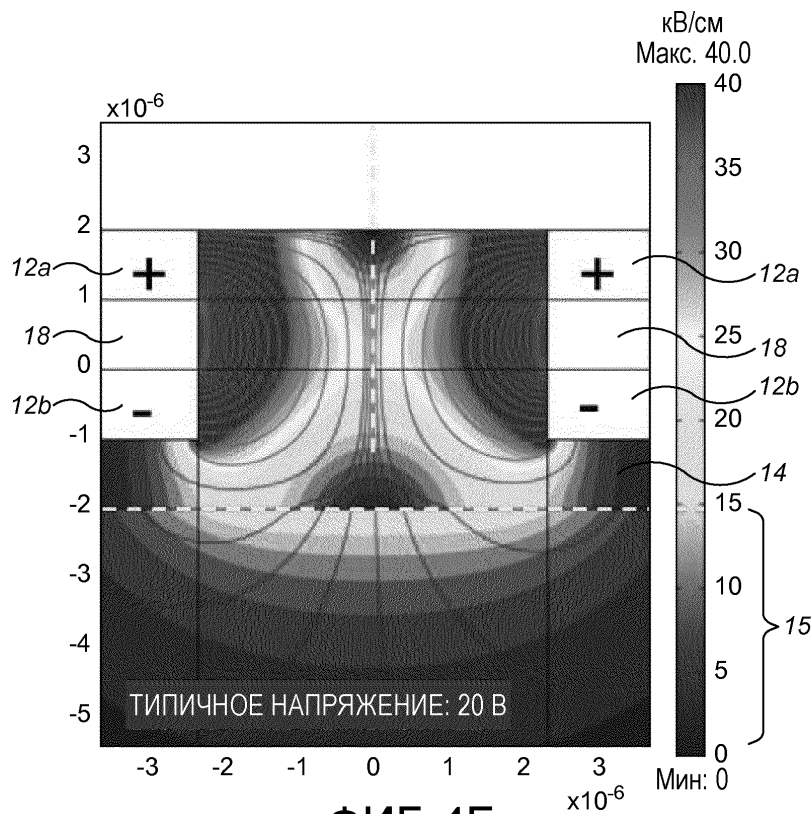


ФИГ. 4D

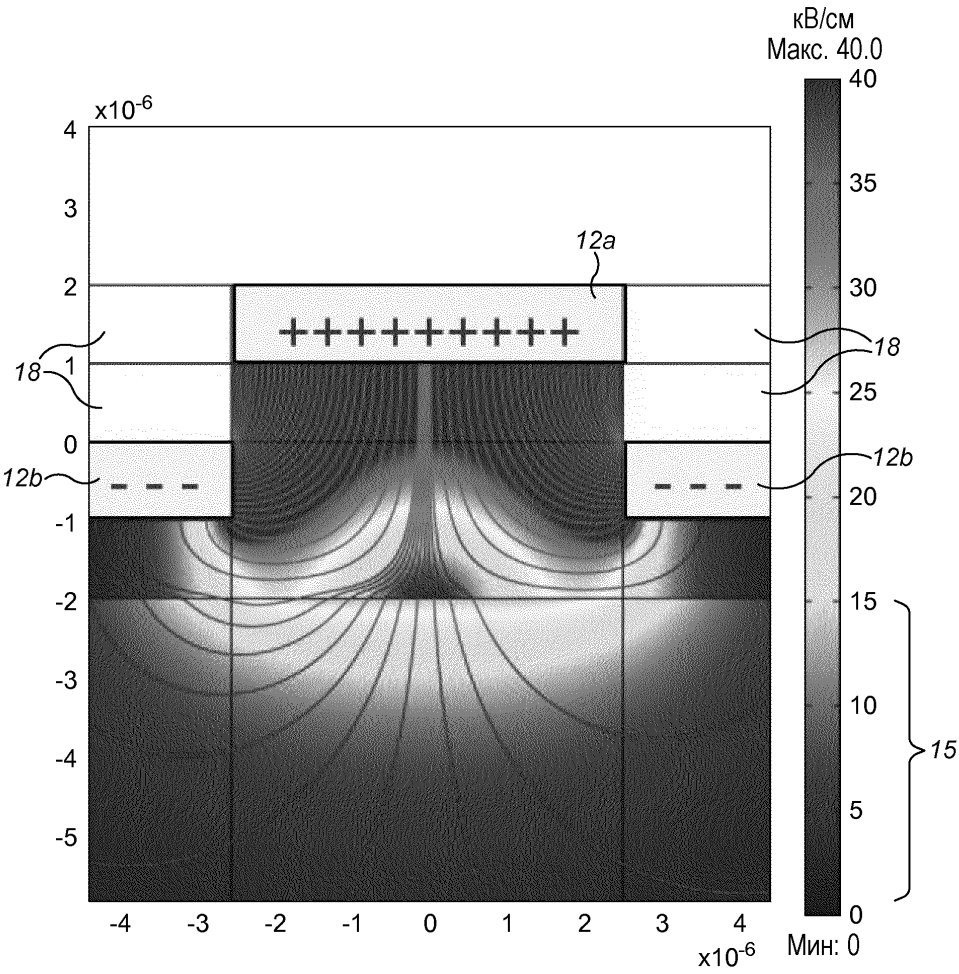
6/8



ФИГ. 4Е

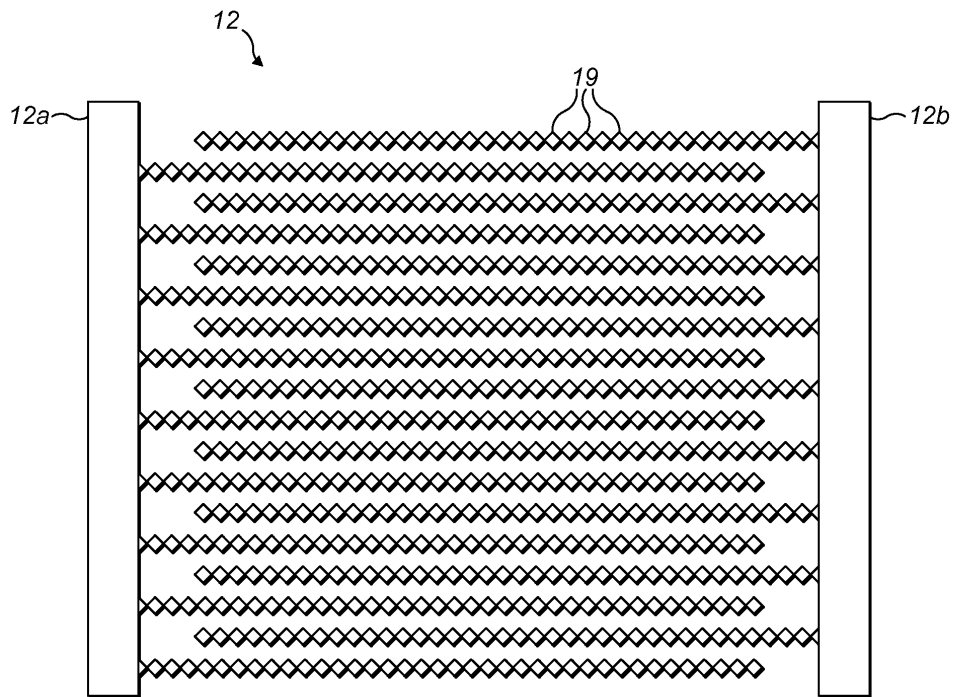


ФИГ. 4F

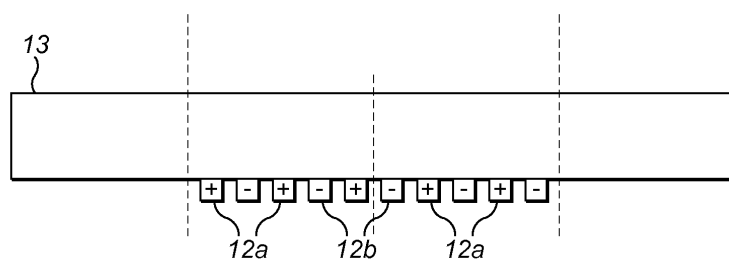


ФИГ. 4G

8/8



ФИГ. 5



ФИГ. 6