

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6550380号
(P6550380)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int.Cl.

F 1

C25B	1/04	(2006.01)	C 25 B	1/04
C02F	1/461	(2006.01)	C 02 F	1/461
C25B	9/00	(2006.01)	C 25 B	9/00
C25B	1/00	(2006.01)	C 25 B	1/00
C25B	1/26	(2006.01)	C 25 B	1/26

請求項の数 33 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-522003 (P2016-522003)
(86) (22) 出願日	平成26年10月7日(2014.10.7)
(65) 公表番号	特表2017-500439 (P2017-500439A)
(43) 公表日	平成29年1月5日(2017.1.5)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/059522
(87) 國際公開番号	W02015/054274
(87) 國際公開日	平成27年4月16日(2015.4.16)
審査請求日	平成29年9月5日(2017.9.5)
(31) 優先権主張番号	61/887,898
(32) 優先日	平成25年10月7日(2013.10.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/913,803
(32) 優先日	平成25年12月9日(2013.12.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	516104711 リオキシン ディスカバリーズ グループ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 84121 ユタ州 ソ ルト レーク シティ ミルロック ドラ イブ 6550 スイート 100
(74) 代理人	110001243 特許業務法人 谷・阿部特許事務所
(72) 発明者	アンドリュー フーバー アメリカ合衆国 84043 ユタ州 レ ビ シェイディー ホロー ループ 27 74

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組成物を調整する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組成物を調製する方法であって、

15 ~ 20 の温度で水を浄化して超純水を製造する工程と、

前記超純水に塩を混合して塩処理された水を作成する工程であって、前記塩が塩化ナトリウムである、工程と、

前記塩処理された水を 72 時間を超えて室温で循環させる工程と、

前記塩処理された水を 4.5 ~ 5.8 の温度に冷却する工程と、前記塩処理された水を 4.5 ~ 5.8 の温度で電気分解する工程と、

レオロジー変性剤を混合する工程とを含み、前記電気分解する工程が、アノード、カソード及び電源を用いて、前記電源がトランスと整流器とを備えるがフィルタコンデンサを備えないで達成される、方法。 10

【請求項 2】

前記組成物が少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が超酸化物である、請求項 2 に記載の方法

。

【請求項 4】

前記少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が次亜塩素酸またはその塩である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの活性酸素種 (R O S) が、1 年後にその元の濃度の少なくとも 25 % の量で存在する、請求項 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記レオロジー変性剤が S i O₂、M g O、L i₂O、及び N a₂O を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記レオロジー変性剤が、架橋されたアクリル酸ポリマーを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記超純水を炭素フィルターに直接送り込む工程を更に含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記超純水を軟水化装置内部の樹脂床へ向けてそこで溶解鉱物を除去する工程を更に含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記超純水を食塩水貯蔵槽群へ重力供給する工程を更に含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記超純水の塩分濃度を試験して塩分濃度測定値に基づいて補正を行う工程を更に含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 12】

前記塩処理された水を半透明のブライン貯蔵層に充填して混合する工程を更に含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記塩処理された水の塩分濃度を調べて、塩又は水を加えて槽内の塩分濃度を調節する工程を更に含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記電気分解する工程において電圧が 12 V を超えずかつ 9 V 未満にならない、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 15】

前記電気分解する工程が 4 . 5 ~ 5 時間行われる、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記電気分解する工程において、温度及び / 又は電流が実質上一定に維持される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記組成物が、レドックスシグナル伝達試薬を含むレドックスシグナル伝達組成物である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

ゲル製剤を製造する方法であって、前記ゲル製剤が、

- a . 少なくとも 1 つの活性酸素種 (R O S) を含む組成物と、
- b . レオロジー変性剤と、を含み、

前記方法が、水を浄化して超純水を製造する工程と、前記超純水に塩を混合して塩処理された水を作成する工程と、前記塩処理された水を 4 . 3 ~ 5 . 8 の温度において電気分解する工程と、を含み、前記電気分解工程が、アノード、カソード及び電源を用いて、a) 前記電源がトランスと整流器とを備えるがフィルタコンデンサを備えておらず、b) 前記電気分解工程中に前記アノードと前記カソードとの間で膜を使用しないようにして達成される、ゲル製剤を製造する方法。

【請求項 19】

40

50

前記少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が超酸化物である、請求項 1 8 に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が次亜塩素酸又はその塩である、請求項 1 8 に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 1】

前記少なくとも 1 つの反応性酸素種 (ROS) が、1 年後にその元の濃度の少なくとも 25 % の量で存在する、請求項 1 8 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 2】

前記塩処理された水を 72 時間を超えて室温で循環させる工程を更に含む、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 3】

前記塩が塩化ナトリウムである、請求項 1 8 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 4】

前記方法が、電圧が 1 秒間に少なくとも 30 回 0 となりかつ前記電圧が常に正のままであるような脈動電圧を更に備える、請求項 1 8 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 5】

前記ゲルの pH が 6 ~ 9 である、請求項 1 8 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 6】

前記組成物が、

a . 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によって測定されると 1000 ~ 1400 ppm の濃度で存在するナトリウムと、

b . 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によって測定されると 1200 ~ 1600 ppm の濃度で存在する塩化物、又は³⁵C 1 核磁気共鳴法 (³⁵C 1 NMR) によって測定されると 0 ~ 1 ppm の濃度で存在する塩化物と、

c . 比色分析法によって測定されると 16 ~ 24 ppm の濃度で存在する次亜塩素酸、又は²⁵C 1 核磁気共鳴法 (²⁵C 1 NMR) によって測定されると 2300 ~ 2700 ppm の濃度で存在する次亜塩素酸と、

d . 5 - (ジイソプロポキシホスホリル) - 5 - 1 - ピロリン - N - オキサイド核磁気共鳴法 (DIPPMP-O-NMR) によって測定されると 94 μM の濃度で存在する超酸化物ラジカル、又は超酸化物ラジカルが存在しないことと、

e . DIPPMP-O-NMR によって測定されると 241 μM の濃度で存在するヒドロキシルラジカル、若しくは質量分析 (MS) によって測定されると 0 ~ 10 ppm の濃度で存在するヒドロキシルラジカル、又はヒドロキシルラジカルが存在しないことと、を含む、請求項 1 8 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 7】

前記ナトリウム、前記塩化物、前記次亜塩素酸、前記超酸化物ラジカル及び前記ヒドロキシルラジカルが前記組成物の作製後 1 年未満に測定される、請求項 2 6 に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 8】

前記ナトリウム、前記塩化物、前記次亜塩素酸、前記超酸化物ラジカル及び前記ヒドロキシルラジカルが前記組成物の作製後 1 年以内のどの時点でも存在する、請求項 2 6 または 2 7 に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 2 9】

前記ナトリウム、前記塩化物、前記次亜塩素酸、前記超酸化物ラジカル及び前記ヒドロキシルラジカルがそれぞれ異なった時間に測定される、請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項

10

20

30

40

50

に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 30】

前記ナトリウム、前記塩化物、前記次亜塩素酸、前記超酸化物ラジカル及び前記ヒドロキシルラジカルが同時に測定される、請求項 26 ~ 28 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 31】

前記レオロジー変性剤が、 SiO_2 、 MgO 、 Li_2O 、及び Na_2O を含む、請求項 18 ~ 30 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【請求項 32】

前記レオロジー変性剤が、架橋されたアクリル酸ポリマーを含む、請求項 18 ~ 31 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。 10

【請求項 33】

前記組成物が、レドックスシグナル伝達試薬を含むレドックスシグナル伝達組成物である、請求項 18 ~ 32 のいずれか 1 項に記載のゲル製剤を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

流体の電気分解が有用な生成物をもたらし得ることは以前から知られている。そのため、食塩水を電気分解するための様々な装置及び方法が提案されてきたが、これまでに入手できたスキームにはいずれも欠点が 1 つ以上存在する。そのうえ、当該産業は、安定化ゲル形態の電気分解流体を作成する方法にも取り組んできた。 20

【0002】

例えば、米国特許第 8,323,252 B2 号 (Alimila) は、糖尿病患者の足部潰瘍を処置するためのゲルの生成を教示しており、この全体が参考として本明細書に援用される。同様に、米国特許出願公開第 2012/0164235 A1 号 (Northey) は、酸化還元電位水を含むヒドロゲルを教示しており、この全体が参考として本明細書に援用される。

【0003】

米国特許出願公開第 2011/0121110 A1 号 (Field) は、一般に、ORP 水の作製及び排出装置を対象としており、この全体が参考として本明細書に援用される。装置自体は、電極と、制御回路と、ORP 水の分配方法と、を備えている。 30

【0004】

米国特許第 6,333,054 B1 号 (Rogozinski) は、一般に、電気分解により生成される次亜塩素酸塩溶液から作製されたゲルを対象としており、この全体が参考として本明細書に援用される。使用されるゲルとしてはラポナイトが挙げられる。

【0005】

米国特許出願公開第 2014/0044800 A1 号 (Robinson) は、その全体が参考として本明細書に援用されており、一般に、活性酸素種を含む電解水を対象とする。

【0006】

例えば、米国特許第 7,691,249 号 (Daly) は、円筒形電解セル用の絶縁エンドカップを備えた、電解水を作製するための方法及び装置を教示しており、この全体が参考として本明細書に援用される。 40

【0007】

例えば、米国特許第 4,236,992 号及び同第 4,316,787 号 (Themy) には、希薄な食塩水を電気分解して例えば、塩素、オゾン及び水酸化物イオンのような有効量の殺菌剤を生成するための電極、方法及び装置が開示されている。これらの参考文献はいずれも、これらの全体が参考として本明細書に援用される。

【0008】

米国特許第 5,674,537 号、同第 6,117,285 号及び同第 6,007,650

50

86号も同様に、電気分解された流体を教示しており、これらの全体が参照として本明細書に援用される。

【0009】

米国特許第4,810,344号は、複数の電界素子を備えた、水電気分解装置を教示しており、それぞれ、互いに向かい合ったカソード及びアノードを有する電解槽と、電極間の空間を区切る電界隔膜と、を備えており、前記複数の素子は、当該素子にかかる2つのイオン化された水の排出路のうち一方のみが後続段階において(a the succeeding stage)当該素子への給水路となるように直列に結合されており、この全体が参照として本明細書に援用される。

【0010】

米国特許第7,691,249号は、この全体が参照として本明細書に援用されており、電解水を作製するための方法及び装置を対象とする。

【0011】

米国特許第5,334,383号(この全体が参照として本明細書に援用される)に記載されている電界溶液を用いた生理液の処理方法は、体内で適切に作製及び投与される電界食塩水であって、侵入する抗原によって引き起こされる様々な感染、特にウィルス感染の処置に有効な、電界食塩水を教示している。

【0012】

米国特許第5,507,932号は、流体を電気分解するための装置を対象とし、この全体が参照として本明細書に援用される。

【0013】

前記特許には、一般に、少なくとも1つの安定な活性種及び/又はラジカル種を含む水性配合物が記載されている。

【0014】

米国特許第8,062,501B2号は、OH、D2、HD及びHDOを有効成分として含有する中性の電解水の製造方法を対象としており、この全体が参照として本明細書に援用される。

【0015】

人体外の水性媒体には、溶媒も触媒も用いずに、安定化される又は含有される超酸化物、ヒドロキシルラジカル及び/又はOOH^{*}が必要である。前記特許技術は、極短い時間持続する超酸化物、ヒドロキシルラジカル及び/又はOOH^{*}を教示している。この出願の優先日から更に何年か後にも、特に、超酸化を安定化することは困難でかつ不適当であることが証明された(Hayyanら、Generation and stability of superoxide ion in tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate anion-based ionic liquids、Journal of Fluorine Chemistry、Volume 142、October 2012年、83~89頁、及びHayyanら、Long term stability of superoxide ion in piperidinium, pyrrolidinium and phosphonium cations-based ionic liquids and its utilization in the destruction of chlorobenzenes、Journal of Fluorine Chemistry、Volume 664、1 January 2012年、26~32頁)。

【0016】

優先権証明書が提出された時点では、超酸化物の存続期間は非常に短いと知られていた(Kahnら、SPIN TRAPS: IN VITRO TOXICITY AND STABILITY OF RADICAL ADDUCTS. Free Radical Biology & Medicine, Vol. 34, No. 11, 1473~1481頁, 2003年、Al Nashefら、Electrochemical Generation of Superoxide In Room-Temperatu

10

20

30

40

50

re Ionic Liquids, Electrochemical and Solid State Letters, 4(11)D16~D18(2001年)、及びAl Nashefら、Superoxide Electrochemistry in an Ionic Liquid, Ind. Eng. Chem. Res. 2002年, 41, 4475~4478頁、及びBielskiら、Reactivity of HO₂/O₂-Radicals in Aqueous Solution. J. Phys. Chem. Ref. Data, Vol. 14, No. 4 1985年、並びにKonakawaら、IRRADIATION OF TITANIUM DIOXIDE GENERATES BOTH SINGLET OXYGEN AND SUPEROXIDE ANION. Free Radical Biology & Medicine, Vol. 27, 第3/4号, 294~300頁, 1999年)。

【0017】

電解水の製造方法には、典型的に、膜が必要であると考えられる。(Zhuangら、Homogeneous blend membrane made from poly(ether sulphone) and poly(vinylpyrrolidone) and its application to water electrolysis, Journal of Membrane Science. Volume 300, Issues 1~2, 15 August 2007年, 205~210頁、及びSawadaら、Solid polymer electrolyte water electrolysis systems for hydrogen production based on our newly developed membranes, Part I: Analysis of voltage, Progress in Nuclear Energy, Volume 50, Issues 2~6, March-August 2008年, 443~448頁、及びOkadaら、Theory for water management in membranes for polymer electrolyte fuel cells: Part 1、The effect of impurity ions at the anode side on the membrane performances, Journal of Electroanalytical Chemistry Volume 465, Issue 1, 1999年4月6日, 1~17頁、及びOkadaら、Theory for water management in membranes for polymer electrolyte fuel cells: Part 2、The effect of impurity ions at the anode side on the membrane performances, Journal of Electroanalytical Chemistry Volume 465, Issue 1, 1999年4月6日, 18~29頁、及びOkadaら、Ion and water transport characteristics of Nafion membranes as electrolytes, Electrochimica Acta, Volume 43, Issue 24, 1998年8月21日, 3741~3747頁、及びZouliassら、A Review on Water Electrolysis last modified 2006年1月20日、15:24, <http://www.cres.gr/kafe/publications/papers/dimosicyseis/ydrogen/A%20REVIEW%20ON%20WATER%20ELECTROLYSIS.pdf>、及びXuら、Ion exchange membranes: state of their development and perspective, Journal of Membrane Science 263(2005年)1~29、及びKarduraganavarら、Ion-exchange membranes: preparative methods for electrodialysis and fuel cell applications, Desalination 197(50

2006年) 225~246、並びにAsawaら、Material properties of cation exchange membranes for chloralkali electrolysis, water electrolysis and fuel cells、Journal of Applied Electrochemistry、1989年7月、Volume 19, Issue 4, 566~570頁)。しかしながら、本明細書に記載の本発明の製品及びプロセスは、セパレータも隔膜(separating membrane/diaphragm)も用いずに行われる。

【0018】

電解水を含む製品、特にゲル製品は、不安定でありかつ長期間保存することができないと知られている。この安定性の欠如は、製品の機能及び利益に影響を及ぼす。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、活性酸素種を含むゲルで構成される。本発明の組成物は、長期保存が可能な電解水を用いてゲル製品を製造するという課題に対処して、それを解決するものである。更に、本発明は、その安定性とレドックスシグナル伝達機能性とを保持するゲルの作製方法を教示する。本発明のゲルは、輸送及び貯蔵後でさえも、化粧品及び局所用の製剤としてのその利益を保持する。

【0020】

活性酸素種(ROS)は、加齢、疾病過程及び酸化ストレスの還元に結び付く有力な証拠があるため、医学分野において非常に価値がある。更に、活性酸素種(ROS)は、家庭、病院及び他の環境において殺菌剤としても用いられる。ROSとしては、超酸化物が挙げられる。当該技術分野では、安全で効果的で経済的な、超酸化物の製造方法及び医療産業におけるその使用方法が必要である。本明細書では、前記及び他のラジカルを含有する製品及び当該製品の作製方法、並びにゲル製剤中の前記ROS及び他のラジカルの使用方法について説明する。

20

【0021】

レドックスシグナル伝達は、幾つかの単純な反応性シグナル伝達分子集団であって、大部分は糖の代謝中に細胞内部に存在するミトコンドリアによって產生される分子集団の作用に対処するものである。これらの反応性シグナル伝達分子は、2つの一般的なグループ、すなわち、酸化剤を含有する活性酸素種(ROS)と、還元剤を含有する還元種(RS)と、に分類される。体内にあるこれらの基本的で普遍的なシグナル伝達分子は、単純であるが、極めて重要な反応性シグナル伝達分子であり、細胞内部を満たしている生理食塩水浴(サイトゾル)中で容易に見出される原子(Na、Cl、H、O、N)の組み合わせによって生成される。正常な細胞内部での前記分子の構造はいずれも、生理食塩水浴中に漂っており、かかる反応性シグナル伝達分子の平衡混合物によって取り囲まれている。細胞内部の原子から生成される20個超の反応性分子のいくつかの例は、超酸化物、過酸化水素、次亜塩素酸及び一酸化窒素であるが、本明細書ではこれらのうち一部について論じる。

30

【0022】

かかる反応性シグナル伝達分子は、細胞内部の極めて重要な位置に配置された特殊な酵素によって化学的に分解される。これらの保護酵素の一部は、グルタチオンペルオキシダーゼなどの抗酸化物質と、ジスムターゼなどの超酸化物と、に分類される。正常な細胞では、これらの反応性シグナル伝達分子混合物は、ミトコンドリアによる产生と同じ速度で、抗酸化物質である酵素によって分解される。この恒常性バランスが維持されている限り、細胞の化学的構造は釣り合いが取れており、問題はない。

40

【0023】

細菌若しくはウィルスの侵入、DNA損傷、物理的損傷又は毒などの様々な理由で細胞に損傷が生じると、この恒常性バランスが崩れて、細胞内で酸化剤若しくは還元剤の生成が生じる。この状態は酸化ストレスとして既知であり、細胞に対して、何か異常があるこ

50

との明確なシグナルとして働く。細胞は、酵素の產生によってこのシグナルに応答し、そして損傷の修復を試みる必要のある分子を修復し、更には、免疫システムにメッセンジャーを送り込んで活性化させて、脅威を特定して排除することも可能である。細胞内で酸化ストレスが数時間以上持続すると、細胞修復の試みが目的を達成できないと判断され、細胞が死滅し分解して、正常な隣接細胞の自然細胞分裂で置き換えられる。

【0024】

細胞レベルでは、本来、正常な組織維持プロセスがあり、損傷した細胞を検出して、正常な細胞で修復されるか又は置き換えられる。この細胞修復及び再生プロセスは、体全体で常に、すなわち毎時数百万回生じている。

【0025】

10

一実施形態において、本発明は、

- a . 少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) を含む組成物と、
- b . レオロジー変性剤と、を含むゲル製剤であって、

前記組成物の作製工程が、水を浄化して超純水を作製する工程と、超純水に塩を混ぜ合わせて塩処理された水を作成する工程と、塩処理された水を 4 . 3 ~ 5 . 8 において電気分解する工程と、を含み、電気分解工程が、アノード、カソード及び電源を用いて、a) 電源がトランスと整流器とを備えるがフィルタコンデンサを備えておらず、b) 電界工程中にアノードとカソードとの間で膜を使用しないようにして、達成される、ゲル製剤を対象とする。

【0026】

20

別の実施形態において、本発明は、少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が超酸化物である、ゲル製剤を対象とする。

【0027】

別の実施形態において、本発明は、少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が次亜塩素酸又はその塩である、ゲル製剤を対象とする。

【0028】

別の実施形態において、本発明は、少なくとも 1 つの活性酸素種 (ROS) が、1 年後にその元の濃度の少なくとも 25 % の量で存在する、ゲル製剤を対象とする。

【0029】

30

更なる実施形態において、本発明は、前記プロセスが大規模なプロセスである、ゲル製剤を対象とする。

【0030】

更なる実施形態において、本発明は、塩が塩化ナトリウムである、ゲル製剤を対象とする。

【0031】

なお更なる実施形態において、本発明は、前記プロセスが、電圧が 1 秒間に少なくとも 30 回 0 となりかつ前記電圧が常に正のままであるような脈動電圧を備える、ゲル製剤を対象とする。

【0032】

40

なお更なる実施形態において、本発明は、ゲルが pH 6 ~ 9 を有する、ゲル製剤を対象とする。

【0033】

なお更なる実施形態において、本発明は、組成物が、

- a . 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によって測定されると 1000 ~ 1400 ppm の濃度で存在するナトリウムと、

- b . 誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) によって測定されると 1200 ~ 1600 ppm の濃度で存在するか、又は 35Cl 核磁気共鳴法 (35Cl NMR) によって測定されると 0 ~ 1 ppm の濃度で存在する、塩素と、

- c . 比色分析法によって測定されると 16 ~ 24 ppm の濃度で存在するか、又は 25Cl 核磁気共鳴法 (25Cl NMR) によって測定されると 2300 ~ 2700 ppm

50

の濃度で存在する、次亜塩素酸と、

d . 5 - (ジイソプロポキシホスホリル) - 5 - 1 - ピロリン - N - オキサイド核磁気共鳴法 (D I P P M P O - N M R) によって測定されると 9 4 μ M の濃度で存在する超酸化物ラジカルと、又は超酸化物ラジカルが存在しないこと、

e . D I P P M P O - N M R によって測定されると 2 4 1 μ M の濃度で存在するか、若しくは質量分析 (M S) によって測定されると 0 ~ 0 p p m の濃度で存在する、ヒドロキシルラジカルと、又はヒドロキシラジカルが存在しないことと、を含む、ゲル製剤を対象とする。

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、本発明は、ナトリウム、塩化物、次亜塩素酸、超酸化物ラジカル及びヒドロキシルラジカルが組成物の作製後 1 年未満に測定される、ゲル製剤を対象とする。 10

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、本発明は、ナトリウム、塩化物、次亜塩素酸、超酸化物ラジカル及びヒドロキシルラジカルが組成物の作製後 1 年以内のどの時点でも存在する、ゲル製剤を対象とする。

【 0 0 3 6 】

一実施形態において、本発明は、ナトリウム、塩化物、次亜塩素酸、超酸化物ラジカル及びヒドロキシルラジカルがそれぞれ異なる時間に測定される、ゲル製剤を対象とする。 20

【 0 0 3 7 】

一実施形態において、本発明は、ナトリウム、塩化物、次亜塩素酸、超酸化物ラジカル及びヒドロキシルラジカルが同時に測定される、ゲル製剤を対象とする。

【 0 0 3 8 】

一実施形態において、本発明は、レオロジー変性剤が S i O 2 , M g O , L i 2 O , 及び N a 2 O を含む、ゲル製剤を対象とする。

【 0 0 3 9 】

一実施形態において、本発明は、レオロジー変性剤が架橋アクリル酸ポリマーを含む、ゲル製剤を対象とする。

【 0 0 4 0 】

一実施形態において、本発明は、組成物が、図 1 3 に示すような電子常磁性共鳴 (E P R) スペクトルを呈する、ゲル製剤を対象とする。 30

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 1 】

【 図 1 】本明細書に記載のプロセスのフローチャートである。

【 図 2 】電極における様々な分子の発生を表す図表の一例を表す。電極間に表記された分子は初期反応物を示し、電極の外側に表記された分子は、電極において産生された分子 / イオン及びそれらの電極電位を示している。

【 図 3 】本明細書による組成物を製造するための方法及びシステムの平面図を表す。

【 図 4 】本明細書に記載の組成物中へと更に加工するための水の調製システムの一例を表す。 40

【 図 5 】 N a C l 、 p H 1 2 . 4 8 の N a C l O 溶液及び本明細書に記載の組成物 (当該組成物を「 A S E A 」と標示する) に関する C 1 3 5 スペクトルを表す。

【 図 6 】本開示の組成物の 1 H N M R スペクトルを表す。

【 図 7 】本明細書に記載の組成物と組み合わせた D I P P M P O の 3 1 P N M R スペクトルを表す。

【 図 8 】 2 6 4 、 2 2 2 及び 1 8 0 (m / z) にピークを有する D I P P M P O に関する親ピーク及びフラグメンテーションパターンを示す陽イオンモード質量スペクトルを表す。

【 図 9 】本明細書に記載の組成物 (当該組成物を「 A S E A 」と標示する) における酸素 / 窒素比を、水及び N a C l O と比較したものを表す。 50

【図10】本明細書に記載の組成物（当該組成物を「ASEA」と標示する）における塩素／窒素比を、水及びNaClOと比較したものを表す。

【図11】本明細書に記載の組成物（当該組成物を「ASEA」と標示する）におけるオゾン／窒素比を、水及びNaClOと比較したものを表す。

【図12】本明細書に記載の組成物（当該組成物を「ASEA」と標示する）の二酸化炭素／窒素比を、水及びNaClOと比較したものを表す。

【図13】DIPPMMOP/ASEA混合物のEPR分裂パターンを表す（特定の実施形態における当該組成物を「ASEA」と標示する）。

【図14】本発明を作製するための装置の第1の現在好ましい実施形態の透視図である。

【図15】図14に示す電極アセンブリの詳細な上面図である。10

【図15A】図15中の線3- - 3に沿った線で切り取られた、図15に示す電極アセンブリの垂直断面図である。

【図16】本発明を作製するための装置の第2の現在好ましい実施形態のブロック図である。

【図17】図16に示す装置で使用するのに好ましい電極アセンブリの上面図である。

【図18】図17中の線6- - 6に沿って切り取られた断面図である。

【図19】電源のブロック図を表す。

【図20】別の電源のブロック図を表す。

【図21】様々な組成物に関する相対蛍光グラフである。

【図22】一年間にわたる超酸化物の崩壊率を表すグラフである。20

【図23】混合物を瓶で貯蔵したときと混合物をパウチで貯蔵したときの超酸化物の崩壊率の比較を示すグラフである。

【図24】実験結果5f07に関するROSアッセイについてのグラフである。

【図25】2種のAAPH濃度を用いた場合のアッセイ内変動を表すグラフである。

【図26】37及び55において水クラスター[(H₂O)_n+H]+ピークを示す、本発明の組成物のJEOL DART低温試料注入TOF質量スペクトルを表す。

【図27】陽イオン質量スペクトルが60(m/z)超に集中している、本発明の組成物のJEOL DART低温試料注入TOF質量スペクトルを表す。

【図28】35及び37において陰イオンピークを示す、本発明の組成物のJEOL DART低温試料注入TOFマススペクトルを表す。30

【図29】本明細書に記載の本発明のゲル組成物の作製に使用された成分試料中で試験された遊離ラジカル及び活性酸素種のEPR分析結果である。

【図30】本明細書に記載の本発明のゲル組成物の作製に使用された成分試料中で試験された遊離ラジカル及び活性酸素種のEPR分析結果である。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本明細書では、一般に少なくとも1つのレドックスシグナル伝達試薬(RXN)を包含するゲル又はヒドロゲルを含む製剤について述べる。RXNとしては、超酸化物O₂^{*}-、HO₂^{*}、次亜塩素酸塩OC1-、HOCl、NaOCl、ハイポクロラートHClO₂、ClO₂、HClO₃、HClO₄、酸素誘導体O₂、O₃、O₄^{*}-、IO、水素誘導体H₂、H-、過酸化水素H₂O₂、ヒドロキシル遊離ラジカルOH^{*}-、イオン化合物Na+、Cl-、H+、OH-、NaCl、HCl、NaOH、塩素Cl₂、水クラスター-n^{*}H₂O(イオン周囲の誘導双極子層)、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。RXNのうち、一部は電子受容体であり、また、一部は電子供与体である。40

【0043】

ゲル及びヒドロゲルは、水性成分及びレオロジー変性剤を包含する成分で作製され得る。レオロジーは、物質又はニュートン流体などの流体だけでなく、「柔らかな固体」、又は加えられた力に応じて弾性的に変形するのではなく塑性流動に反応する条件下にある固体に関する流れについての研究である(<http://en.wikipedia.org/wiki/Rheology> Retrieved 17 October 20150

3年）。レオロジー変性剤は、化粧品の見た目に影響を及ぼすだけでなく、当該化粧品に有利な性質を付与するためにも化粧品産業で使用される。レオロジー変性剤は、エンドユーザの要望通りに使用でき、エンドユーザの期待する特徴及びレドックスシグナル伝達組成物との相溶性に基づいて選択することができる。

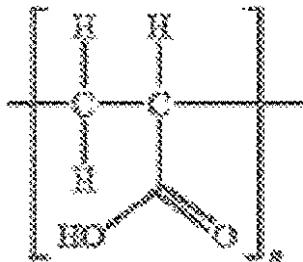
【0044】

レオロジー変性剤は、増粘剤、粘度調整剤又はゲル化剤とも称され、アクリル酸系ポリマーであってよく、例えば次の一般構造式で表される、高分子量の架橋アクリル酸系ポリマーが挙げられる。

【0045】

【化1】

10



【0046】

かかるポリマーは、商品名Carbopol（登録商標）で販売されている。Carbopol（登録商標）ポリマーは、一般に、様々なパーソナルケア製品、医薬品及び家庭用クリーナーにおいて増粘剤、懸濁剤及び安定化剤を使用する場合にレオロジー変性剤として供給される。Carbopol（登録商標）ポリマーは、固体の状態（例えば、粉末）でも液体の状態でも使用され得る。

20

【0047】

本発明での使用に好適なアクリル酸系ポリマーは、ホモポリマーであってもコポリマーであってもよい。好適なホモポリマーは、好ましくはアリルスクロース若しくはアリルペンタエリスリトールと架橋されていてよい。好適なアクリル酸コポリマーは、長鎖（C10～C30）アリルアクリレートで調製することができ、例えばアリルペンタエリスリトールと架橋することも可能である。

30

【0048】

Carbopol（登録商標）ポリマーは、好ましくは、最大粘度を達成するように中和される。供給時には、Carbopol（登録商標）ポリマーは、水素結合でコイル状構造に保持された、乾燥したきつく巻かれた酸性分子として存在していることがある。かかるポリマーは、水又は他の溶媒に分散させると、水和して部分的に解け始めることがある。Carbopol（登録商標）ポリマーの増粘を最大限にする1つの方法は、酸性ポリマーを塩に転化することである。この方法は、水酸化ナトリウム（NaOH）又はトリエタノールアミン（TEA）などの一般的な塩基を用いて中和して長鎖ポリマーを「ほどいて」有効な増粘形態を展開することにより、容易に達成される。追加の中和剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、アルギニン、アミノメチルプロパノール、テトラヒドロキシプロピルエチレンジアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、PEG-15コカミン、ジイソプロパノールアミン及びトリイソプロパノールアミンが挙げられる。

40

【0049】

中和剤の量は、ゲル／ヒドロゲル製品の所望の特性によって決まり、中和剤の種類によつても決まる。例えば、中和剤の量は、中和剤とCarbopol（登録商標）との比（塩基：Carbopol（登録商標））とすることもでき、0.1:1～10:1の比で表されることもある。好ましくは、中和剤は、Carbopol（登録商標）1部に対して中和剤0.1部、0.2部、0.3部、0.4部、0.5部、0.6部、0.7部、0.8部、0.9部、1部、1.1部、1.2部、1.3部、1.4部、1.5部、1.6部

50

部、1.7部、1.8部、1.9部、2部、2.1部、2.2部、2.3部、2.4部、
 2.5部、2.6部、2.7部、2.8部、2.9部、3部、3.1部、4部、4.1部
 、4.2部、4.3部、4.4部、4.5部、4.6部、4.7部、4.8部、4.9部
 、5部、5.1部、5.2部、5.3部、5.4部、5.5部、5.6部、5.7部、5
 .8部、5.9部、6部、6.1部、6.2部、6.3部、6.4部、6.5部、6.6
 部、6.7部、6.8部、6.9部、7部、7.1部、7.2部、7.3部、7.4部、
 7.5部、7.6部、7.7部、7.8部、7.9部、8部、8.1部、8.2部、8.
 3部、8.4部、8.5部、8.6部、8.7部、8.8部、8.9部、9部、9.1部
 、9.2部、9.3部、9.4部、9.5部、9.6部、9.7部、9.8部、9.9部
 、又は10部の量で含まれる。より好ましくは、中和剤はNaOHであり、2.3:1 (10
 中和剤:Carbopol (登録商標)) の比で含まれる。これらの量は、およそその値
 であって、組成物に期待される又は求められる具体的な特性を達成するように変更可能で
 ある。

【0050】

好適な増粘剤は、好ましくは、製剤に期待される粘度だけでなく、外観、ずり抵抗、イオン抵抗及び熱安定性などの他の特性をも生み出す。例えば、Carbopol (登録商標) 934は、3000センチポアズ(cps)超の粘度を有する(透明ゲルではなく)懸濁液又はエマルションのいずれかである製剤の場合に好ましい。あるいは、Carbopol (登録商標) 974Pは、その有益な生体接着性のために使用される場合がある。好ましいCarbopol (登録商標) はCarbopol (登録商標) Ultrez 20
 30である。

【0051】

他のレオロジー変性剤には、任意の好適な金属ケイ酸塩ゲル化剤も包含し、本発明のヒドロゲル生成に使用され得る。典型的に、金属がアルカリ金属、アルカリ土類金属又はこれらの組み合わせである金属ケイ酸塩ゲル化剤を使用する。好適なアルカリ金属又はアルカリ土類金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、金属ケイ酸塩ゲル化剤はケイ酸ナトリウム/マグネシウム又はその誘導体である。最も好ましい実施形態において、金属ケイ酸塩ゲル化剤はフルオロケイ酸ナトリウム/マグネシウムである。

【0052】

レオロジー変性剤は、本発明のヒドロゲル製剤に任意の好適な量で含まれ得る。一般に、レオロジー変性剤の量は、製剤の重量に対して約0.1重量%~約10重量%である。好ましくは、レオロジー変性剤の量は約1.0~約5重量%である。より好ましくは、レオロジー変性剤の量は、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、1.7重量%、3.1重量%、4.5重量%、0.4重量%、1.8重量%、3.2重量%、4.6重量%、0.5重量%、1.9重量%、3.3重量%、4.7重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、2重量%、2.1重量%、2.2重量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.8重量%、2.9重量%、3重量%、3.4重量%、3.5重量%、3.6重量%、3.7重量%、3.8重量%、3.9重量%、4重量%、4.1重量%、4.2重量%、4.3重量%、4.4重量%、4.8重量%、4.9重量%、又は5重量%である。最も好ましくは、レオロジー変性剤の量は、1重量%又は2重量%である。前記重量割合は、およそその値であって、組成物に期待される又は求められる具体的な特性を達成するように変更可能である。 40

【0053】

本発明のヒドロゲル製剤は場合により緩衝剤を含んでいてよい。製剤の期待されるpHを生み出して維持するために任意の好適な緩衝剤を用いてよい。本発明に記載のヒドロゲル製剤に使用するのに好適な緩衝剤としては、酢酸及びその塩、グルタミン酸及びその塩、クエン酸及びその塩、酒石酸及びその塩、安息香酸及びその塩、乳酸及びその塩、ヒス 50

チジン又は他のアミノ酸、グルコン酸及びその塩、リン酸及びその塩、マレイン酸及びその塩、コハク酸及びその塩、ギ酸及びその塩、プロピオン酸及びその塩、並びに炭酸及びその塩が挙げられるが、これらに限定されない。その他の緩衝剤は、一般に当該技術分野において既知である（例えば、Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives、第2版、Asherら編、（2002年）、及びHandbook of Pharmaceutical Excipients、第4版、Roweら編（2003年））。好適な緩衝剤は液体形状であっても固体形状であってもよい。好ましい実施形態において、緩衝剤は、リン酸塩化合物の酸又は塩である。より好ましい実施形態において、緩衝剤はリン酸ナトリウムである。本明細書で用いられるリン酸ナトリウムは、任意の好適な形態のリン酸ナトリウムであって、例えば、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、リン酸二ナトリウム又はこれらの組み合わせを挙げることができる。好ましいリン酸塩は、ピロリン酸四ナトリウムであり得る。

【0054】

存在する場合、本発明の製剤には任意の好適な量の緩衝剤が含まれ得る。一般に、本発明のヒドロゲル製剤に含まれる緩衝剤の量は、製剤の重量に対して、約0.01重量%～約5.0重量%である。好ましくは、緩衝剤は、約0.1重量%～約1.0重量%の量で含まれる。

【0055】

更に、ヒドロゲル製剤は、着色剤、芳香剤、緩衝剤、生理学的に許容可能なキャリア及び／又は賦形剤などのような追加構成成分を含有してもよい。好適な着色剤の例としては、二酸化チタン、酸化鉄、カルバゾールバイオレット、酸化クロム・コバルト・アルミニウム、4-ビス[2-ヒドロキシエチル]アミノ]-9,10-アントラセンジオンビス(2-プロペン酸)エステルコポリマーなどが挙げられるが、これらに限定されない。任意の好適な芳香剤が使用できる。

【0056】

本発明のヒドロゲル製剤のpHは、一般に、約3～約9である。典型的に、ヒドロゲル製剤のpHは5.0～7.0である。好ましくは、ヒドロゲル製剤のpHは5.6～7.0である。

【0057】

ヒドロゲル製剤の粘度は、製剤が患者に局所的に投与できるような任意の好適な粘度であり得る。一実施形態において、ヒドロゲル製剤の粘度は、約1,000～約100,000センチポアズ(cP)の範囲である。特に、ヒドロゲル製剤の粘度は、1,000cP、2,000cP、3,000cP、4,000cP、5,000cP、10,000cP、15,000cP、20,000cP、25,000cP、30,000cP、35,000cP、40,000cP、45,000cP、50,000cP、55,000cP、60,000cP、65,000cP、70,000cP、75,000cP、80,000cP、85,000cP、90,000cP、又は95,000cPである。好ましくは、ヒドロゲル製剤の粘度は、約1,000cP～約20,000cPの範囲である。より好ましくは、ヒドロゲル製剤の粘度は、約12,000cP～約20,000cPの範囲である。前記粘度範囲は、およそその値であって、組成物に期待される又は求められる具体的な特性を達成するように変更可能である。

【0058】

ヒドロゲルは組成物から作製される。ゲル又はヒドロゲルは、組成物とレオロジー変性剤とを含む。組成物は、レドックスシグナル伝達組成物であってよく、本明細書に記載のようにして製造され得る。これらの開示された組成物の作製方法は、（1）塩化ナトリウムの超純水溶液の調製工程と、（2）温度制御工程及び一組の不活性触媒電極による流れ調整工程と、（3）かかる安定な分子部分及び錯体、RS及びROSの生成をもたらす変調電界プロセスと、からなる1つ以上の工程を含み得る。一実施形態において、かかる方法はこれら全ての工程を包含する。

10

20

30

40

50

【0059】

かかるレドックスシグナル伝達組成物の作製方法の一般例は、NaCl約2.8g/Lの塩濃度を有する塩処理された水を、約3アンペアの一組の電極を用いて電気分解して組成物を生成する工程を含むと記載され、3分間の電気分解中、前記の塩処理された水は室温以下である。

【0060】

かかるレドックスシグナル伝達組成物の作製方法の別の一般例は、NaCl約9.1gの塩濃度を有する塩処理された水を、約3アンペアの一組の電極を用いて電気分解して組成物を生成する工程を含むと記載され、3分間の電気分解中、前記の塩処理された水は室温以下である。

10

【0061】

本発明のゲル中のレドックスシグナル伝達組成物の重量割合は、50重量%～99.9重量%であり得る。より好ましくは、レドックスシグナル伝達組成物の重量割合は、90重量%～99.1重量%又は95%～99.1%である。より好ましくは、レドックスシグナル伝達組成物の量は、95.1重量%、95.2重量%、95.3重量%、95.4重量%、95.5重量%、95.6重量%、95.7重量%、95.8重量%、95.9重量%、96重量%、96.1重量%、96.2重量%、96.3重量%、96.4重量%、96.5重量%、96.6重量%、96.7重量%、96.8重量%、96.9重量%、97重量%、97.1重量%、97.2重量%、97.3重量%、97.4重量%、97.5重量%、97.6重量%、97.7重量%、95.8重量%、97.9重量%、98重量%、98.1重量%、98.2重量%、98.3重量%、98.4重量%、98.5重量%、98.6重量%、98.7重量%、98.8重量%、98.9重量%、99重量%、99.1重量%、99.2重量%、99.3重量%、99.4重量%、99.5重量%、99.6重量%、99.7重量%、99.8重量%、99.9重量%であり、最も好ましくは、レドックスシグナル伝達組成物の量は、98重量%又は99重量%である。これらの重量割合は、およそその値であって、組成物に期待される又は求められる具体的な特性を達成するように変更可能である。

20

【0062】

水は、様々な供給源から供給され、限定されないが、都市水道水、ろ過水、ナノピュア純水(nanopure water)などを挙げることができる。この点を考慮して、図1にはかかるプロセス中の工程が示されており、ここで、任意の逆浸透手順は102と表示されている。

30

【0063】

一実施形態において、混入物質は、商業的水源から次の手順により除去することができる。すなわち、水を活性炭フィルターに流して芳香性のある揮発性混入物質を除去した後、逆浸透(Reverse Osmosis(RO))ろ過を行って溶解固体物と大部分の有機及び無機混入物質を除去する。得られたろ過RO水は、約8ppm未満の溶解固体物を含有し得る。残留混入物質の大部分は、蒸留プロセスにより除去することができ、その結果、溶解固体物測定値は1ppm未満となる。混入物質の除去工程に加えて、蒸留もまた、正確な構成及び酸化還元電位(Oxidation Reduction Potential(ORP))を有する水を調整して、後続の電極触媒プロセスにおける白金電極上での酸化及び還元反応の生じる可能性を促進するのに役立つ場合がある。

40

【0064】

超純水とは、溶解固体物の総数が10ppm未満の水をいう。溶解固体物の総数10ppm未満は逆浸透及び/又は蒸留の成果であり得る。他の既知の浄水プロセスを使用して総溶解固体分量を軽減することも可能である。

【0065】

逆浸透プロセスは、多様であるが、総溶解固体物量が約10ppm未満、約9ppm未満、約8ppm未満、約7ppm未満、約6ppm未満、約5ppm未満、約4ppm未満、約3ppm未満、約2ppm未満、約1ppm未満などの水を提供し得る。

50

【0066】

逆浸透プロセスは、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35などの温度で実行可能である。逆浸透工程を必要に応じて繰り返して特定の総溶解固形物量を得ることも可能である任意の逆浸透工程を利用するかどうかに関わらず、任意の蒸留工程104を実行することが可能である。

【0067】

混入物質を軽減する他の手段としては、例えば、脱イオン化、炭素ろ過、再蒸留、電気脱イオン化、M i l l i - Q浄化などによる樹脂ろ過、精密ろ過、限外ろ過、紫外線酸化、電気透析、又はこれらの組み合わせを利用することによるなどの、ろ過及び/又は浄化が挙げられる。

10

【0068】

蒸留プロセスは、多様であるが、総溶解固形物量が約5 ppm未満、約4 ppm未満、約3 ppm未満、約2 ppm未満、約1 ppm未満、約0.9 ppm未満、約0.8 ppm未満、約0.7 ppm未満、約0.6 ppm未満、約0.5 ppm未満、約0.4 ppm未満、約0.3 ppm未満、約0.2 ppm未満、約0.1 ppm未満などの水を提供することが可能である。蒸留プロセスの温度は、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35などの温度で実行可能である。

【0069】

蒸留工程を必要に応じて繰り返して特定の総溶解固形物量を得ることも可能である水を逆浸透若しくは蒸留、又はこれらの両方に供した後、あるいはどちらにも供さなかつた場合、水中の総溶解固形物量は、約5 ppm未満、約4 ppm未満、約3 ppm未満、約2 ppm未満、約1 ppm未満、約0.9 ppm未満、約0.8 ppm未満、約0.7 ppm未満、約0.6 ppm未満、約0.5 ppm未満、約0.4 ppm未満、約0.3 ppm未満、約0.2 ppm未満、約0.1 ppm未満などであり得る。

20

【0070】

逆浸透、蒸留、若しくはこれらの両方に先行して、又はこれらをいずれも行わずに、炭素ろ過工程を行うことも可能である。精製水を直接、本明細書に記載のシステム及び方法で使用することも可能である。

【0071】

水を逆浸透、蒸留、若しくはこれらの両方に供した後、又はどちらにも供さないで、あるいは本明細書に記載の任意の他の浄化工程に供した後、図1の加塩工程106において塩を添加する。塩は、未精製、精製、固化、非固化などであってよい。一実施形態において、塩は塩化ナトリウム(NaCl)である。一部の実施形態では、塩は添加物を包含することがある。塩添加物としては、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素酸ナトリウム、ブドウ糖、フッ化ナトリウム、フェロシアン化ナトリウム、リン酸三カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、脂肪酸、酸化マグネシウム、二酸化ケイ素、ケイ酸カルシウム、アルミニノケイ酸ナトリウム、アルミニノケイ酸カルシウム、フマル酸第一鉄、鉄、又は葉酸が挙げられるが、これらに限定されない。これらの添加物のいずれかを、この時点で又は前記プロセス中の任意の時点で添加することが可能である。例えば、瓶詰めの直前に上記添加物を添加することが可能である。

30

【0072】

前記食塩水は、一般に、有機及び無機のいずれの混入物質も含んではならず、且つ分子レベル至るまで均質でなければならない。特に、金属イオンは電気触媒表面反応を妨げる可能性があるため、金属を避けることは有用であり得る。一実施形態において、ブライン溶液を用いて水を加塩する。ブライン溶液は、1L当たり約143gのNaCl(1ガロン当たり540gのNaCl)、例えば1L当たり142.2gのNaCl(1ガロン当たり537.5gのNaCl)のNaCl濃度を有し得る。

40

【0073】

別の実施形態において、前記プロセスは任意のイオン性可溶性塩混合物、特に塩化物を含有するものに適用することも可能である。NaClに加えて、他の非限定例としては、

50

LiCl、HCl、CuCl2、CuSO4、KCl、MgCl、CaCl2、硫酸塩及びリン酸塩が挙げられる。例えば、硫酸(H2SO4)などの強酸並びに水酸化カリウム(KOH)及び水酸化ナトリウム(NaOH)などの強塩基はその強い導電性の故に、しばしば電解質として使用される。好ましくは、塩は塩化ナトリウム(NaCl)である。ブライン溶液を用いて水に塩を導入することも可能である。必要なブライン又は塩の量は、当業者には自明であろう。

【0074】

ブライン溶液の形態で塩を水に添加することも可能である。ブライン溶液を混合するために、物理的な混合装置を使用してもよく、又は循環若しくは再循環を使用してもよい。
一実施形態において、準備した蒸留水に純粋な医薬品グレードの塩化ナトリウムを溶解して15重量%の亜飽和ブライン溶液を形成し、塩が完全に溶解して0.1ミクロン超の粒子が全て除去されるまで継続して再循環及びろ過を行う。この工程は数日かかることがある。ろ過した溶解ブライン溶液を、次に、蒸留水を入れた槽に約1:352(塩:水)の割合で投与することで、0.3%の食塩水を生成する。一実施形態において、水1リットルに対し塩2.829g(水1ガロンに対し塩10.75g)の割合を使用して組成物を生成することができる。別の実施形態において、水約3~4g(例えば、3,787.5g)中、塩10.75gを使用して組成物を生成することができる。このよう溶液を、その後、分子スケールの均一性が得られるまで再循環させて拡散させることも可能である。ブライン溶液は、1L当たり約143gのNaCl(1ガロン当たり540gのNaCl)、例えば1L当たり142.2gのNaCl(1ガロン当たり537.5gのNaCl)のNaCl濃度を有し得る。
10

【0075】

ブラインをその後、前処理された水又は新たな未処理の水に加えることで、1L当たりNaCl約0.3g(1ガロン当たりNaCl1g)~1L当たりNaCl約6.6g(1ガロン当たりNaCl25g)、1L当たりNaCl約2g(1ガロン当たりNaCl8g)~1L当たりNaCl約3.2g(1ガロン当たりNaCl12g)、又は1L当たりNaCl約1g(1ガロン当たりNaCl4g)~1L当たりNaCl約4.2g(1ガロン当たりNaCl16g)のNaCl濃度を得ることも可能である。好ましい例において、得られたNaCl濃度は水1L当たり2.8gである。別の好ましい例において、得られたNaCl濃度は水1L当たり9.1gである。ブラインを好適な量で水に加えた後、その溶液は十分に混合され得る。混合中の液体の温度は、室温であっても、又は所望の温度若しくは温度範囲まで制御されてもよい。
20

【0076】

前記溶液を混合するために、物理的な混合装置を使用してもよく、又は循環若しくは再循環を使用してもよい。塩溶液は、その後、図1の冷却工程108において冷却され得る。
30

【0077】

大量の組成物の場合、様々な冷却(chilling and cooling)方法を用いることがある。例えば、液体窒素冷却ラインを用いた極低温冷却が使用され得る。更に、塩溶液をプロピレングリコール熱交換器を通して所望の温度を達成することも可能である。好ましい冷却方法は、冷凍室内で楽に電気分解プロセスを行うことにより実行可能である。冷却時間は、液体の量、開始温度、及び所望の冷却温度に応じて変更可能である。
40

【0078】

陽極反応で生じる生成物をカソードへ効率よく輸送することで、カソード表面上に安定な錯体を生成するのに必要な反応物を提供することが可能である。触媒表面間で循環される流体の均質度を高く維持することもまた有用であり得る。大きな槽では標準的なメッシュ電極を2cmの距離離して、毎秒約2~8mL/cm²の一定流量を使用することができる。この流量は、一部は、電気分解中に電極から放出されたガスの対流によって維持される可能性がある。

【0079】

冷却された又は冷却されていない混合溶液は次いで、図1の電気分解工程110において、少なくとも1つの電極を用いて電気化学的処理に供することも可能である。各電極は、導電性金属製であるか、又は導電性金属を含み得る。金属としては、銅、アルミニウム、チタン、ロジウム、白金、銀、金、鉄、若しくはこれらの組み合わせ、又はスチール若しくは真鍮のような合金が挙げられるが、これらに限定されない。電極は、限定されないが、アルミニウム、金、白金又は銀などの様々な金属でコーティング又はめっきされているてもよい。一実施形態において、各電極は、チタン製でかつ白金めっきされている。電極上の白金表面自体は、必要な反応を触媒作用するのに最適であり得る。粗い、2重層構造の白金メッキは、局所「反応中心」(鋭くとがった押出成形品)が活性であることと、反応物が下層の電極チタン基材と接触しないことと、を確実にし得る。

10

【0080】

一実施形態において、例えば、アノードとカソードとの間が2.5cm以下、5cm以下、10cm以下、20cm以下、又は50cm以下の、縦型同軸円筒形状の粗い白金メッキメッシュ電極が最適であり得る。各電極間に流れる電流は、約2アンペア～約15アンペア、約4アンペア～約14アンペア、少なくとも約2アンペア、少なくとも約4アンペア、少なくとも6アンペア、又はこれらの数値のいずれかを用いて作られる任意の範囲であり得る。一実施形態では、各電極間に7アンペアを使用する。一例では、電極間に1アンペアを流す。一例では、電極間に2アンペアを流す。一例では、電極間に3アンペアを流す。一例では、電極間に4アンペアを流す。一例では、電極間に5アンペアを流す。一例では、電極間に6アンペアを流す。一例では、電極間に7アンペアを流す。好ましい例では、電極間に3アンペアを流す。

20

【0081】

前記電流は、食塩水を電気分解するのに十分な時間にわたって電極間に流れていよい。前記食塩水は、電気化学的プロセスの間中、冷却されてもよい。前記食塩水は、更に、電気化学的プロセスの間中、混合されてもよい。この混合を実行することで、実質上完全な電気分解を確実にすることができます。

【0082】

電極間の電界によってイオンの移動が生じ得る。陰イオンはアノードに向かって移動し、陽イオンはカソードに向かって移動する。これにより、電極間で反応物と生成物の交換が生じ得る。一部の実施形態では、電極間にバリアを用いなくてもよい。

30

【0083】

前記食塩水に電流を十分な時間流した後に、電解溶液が生じる。この電界溶液は、図1の貯蔵/試験工程112において貯蔵され、及び/又は特定の特性について試験され得る。一実施形態において、均質な食塩水は約 4.8 ± 0.5 まで冷却される。電気分解プロセス自体から生じた熱エネルギーが加熱を引き起こす可能性があるので、典型的に、全電極触媒プロセス期間中は温度調節が必須である。一実施形態において、電極でのプロセス温度は、一定に冷却されており、電気分解全体を通して約4.8に維持され得る。

【0084】

電気分解する時点における又は電気分解の間中の溶液温度は10未満であり得る。好ましい実施形態において、電気分解する時点における又は電気分解の間中の溶液温度は、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、-1、-2、-3、-4、-5、-6、-7、-8、-9、又は-10である。この温度は、前記範囲内であってもよく、更には、例えば1～10、3～7、又は4～6までの範囲であってもよい。好ましくは、電気分解の間中の温度は4～6である。最も好ましくは、電気分解の間中の温度は4.5～5.8である。

40

【0085】

前記食塩水に電流が十分な時間流した後に、抗真菌特性などの有益な特性を有する電解溶液が生じる。前記溶液のpHは約7.4であり得る。一部の実施形態において、pHは7.3超である。一部の実施形態において、pHは酸性ではない。他の実施形態において、溶液のpHは約7.5未満であり得る。pHは塩基性でない可能性がある。前記電界溶

50

液は、図1の貯蔵／試験工程112において貯蔵され、及び／又は特定の特性について試験され得る。

〔 0 0 8 6 〕

この電気分解プロセスの最終生成物を食塩水内で反応させることで、多種多様な化学物質を生成することが可能である。本明細書に記載の組成物（単数及び複数）は、レドックスシグナル伝達試薬、すなわち R X N として既知の、これらの化学物質のうち 1 つ以上を含み得る。

【 0 0 8 7 】

電界溶液の塩素濃度は、約 5 ppm ~ 約 34 ppm、約 10 ppm ~ 約 34 ppm、又は約 15 ppm ~ 約 34 ppm であり得る。一実施形態において、塩素濃度は約 32 ppm である。

[0 0 8 8]

電界溶液中の塩分濃度は、例えば、約 0.10 w/v % ~ 約 0.20 w/v %、約 0.11 w/v % ~ 約 0.19 w/v %、約 0.12 w/v % ~ 約 0.18 w/v %、約 0.13 w/v % ~ 約 0.17 w/v %、又は約 0.14 w/v % ~ 約 0.16 w/v % であり得る。

[0 0 8 9]

組成物は、その後、図1の瓶詰め工程114において瓶詰めされ得る。組成物は、約0.12L(約4オンス)、約0.24L(約8オンス)、約0.47L(約16オンス)、約0.95L(約32オンス)、約1.4L(約48オンス)、約1.8L(約64オンス)、約2.4L(約80オンス)、約2.8L(約96オンス)、約3.3L(約112オンス)、約3.8L(約128オンス)、約4.3L(約144オンス)、約4.7L(約160オンス)、又はこれらの値のいずれかを用いて作られる任意の範囲の容量のプラスチック瓶に瓶詰めされ得る。プラスチック瓶はまた、同様の容量の絞り出し可能なプラスチックパウチであってもよい。一実施形態において、絞り出し可能なプラスチックパウチは、例えば運動中に、組成物の漏れを防止するための逆止め弁を有し得る。

【 0 0 9 0 】

瓶詰め中、認可されたバッヂからの溶液は、槽、粉塵、毛髪などに由来する、バッヂに入りこむ可能性のある任意のより大きな粒子を除去するために 10 ミクロンフィルター（例えば、ポリプロピレン製）に送られてよい。他の実施形態では、このフィルターを用いなくてもよい。次いで、溶液は瓶へ送り込まれ、溢れ出たものはバッヂに戻すことができる。

[0 0 9 1]

瓶には、一般に、酸又は酸化剤で溶解される可能性のある染料、金属片又は化学物質を入れることができない。使用される瓶、蓋、瓶詰め用のフィルター、弁、ライン及びヘッドは酸及び酸化剤用に特別に評価され得る。蓋であって、酸化の影響を受けやすい有機接着剤、シール又は他の成分を含むものは、経時的に製品を中和して脆弱化する可能性があるので避ける場合がある。

[0 0 9 2]

本明細書で使用される瓶及びパウチは、組成物内に含まれている遊離ラジカル種の崩壊を防止するのに役立つ可能性がある。一実施形態において、前記瓶及びパウチは、崩壊工程を進展させない。言い換えると、使用される瓶及びパウチは、組成物中のラジカル種に対して不活性であり得る。一実施形態において、容器（例えば、瓶及び／又はパウチ）は、組成物中の遊離ラジカルの1力月当たり約10%未満の崩壊、1力月当たり約9%未満の崩壊、1力月当たり約8%未満の崩壊、1力月当たり約7%未満の崩壊、1力月当たり約6%未満の崩壊、1力月当たり約5%未満の崩壊、1力月当たり約4%未満の崩壊、1力月当たり約3%未満の崩壊、1力月当たり約2%未満の崩壊、1力月当たり約1%未満の崩壊、1力月当たり約10%～約1%の崩壊、1力月当たり約5%～約1%の崩壊、1力月当たり約10%の崩壊、1力月当たり約9%の崩壊、1力月当たり約8%の崩壊、1力月当たり約7%の崩壊、1力月当たり約6%の崩壊、1力月当たり約5%の崩壊、1力

月当たり約4%の崩壊、1カ月当たり約3%の崩壊、1カ月当たり約2%の崩壊、又は1カ月当たり約1%の崩壊を許容し得る。一実施形態において、瓶は、超酸化物の1カ月当たり約3%の崩壊をもたらすのみであり得る。別の実施形態において、パウチは、超酸化物の1カ月当たり約4%の崩壊をもたらすのみであり得る。

【0093】

大きなパッチ又は大規模なパッチのゲルを作製することが可能である。レドックスシグナル伝達組成物を包含する、大きなパッチの組成物の製造方法について更に述べる。大きなパッチ又は大規模なパッチのゲルを作製するために、所望の比率の組成物とレオロジー変性剤とが使用され得る。ゲルは、次いで、ゲルと相性の良い容器又はキットに収容され得る。直流(DC)電源を用いて水を電気分解する。

10

【0094】

食塩水は、期待される特定の結果に基づいて必要な時間にわたって電気分解され得る。例えば、食塩水は、約1分間～約5日間電気分解され得る。好ましくは、食塩水は、約20分間～約2日間電気分解され得る。より好ましくは、食塩水は、1L毎に1～60分間、1L毎に10～40分間、又は1L毎に20～30分間電気分解される。例えば、食塩水は、食塩水1L毎に1分間、2分間、3分間、4分間、5分間、6分間、7分間、8分間、9分間、10分間、11分間、12分間、13分間、14分間、15分間、16分間、17分間、18分間、19分間、20分間、21分間、22分間、23分間、24分間、25分間、26分間、27分間、28分間、29分間、30分間、31分間、32分間、33分間、34分間、35分間、36分間、37分間、38分間、39分間、40分間、41分間、42分間、43分間、44分間、45分間、46分間、47分間、48分間、49分間、50分間、51分間、52分間、53分間、54分間、55分間、56分間、57分間、58分間、59分間又は60分間電気分解され得る。食塩水は、食塩水1L毎に1～60分の任意の時間にわたって電気分解され得る。例えば、食塩水は、食塩水1L毎に1～2分間又は2～3分間などにわたって電気分解され得る。例えば、食塩水は、食塩水1L毎に約1分間、約2分間、約3分間、約4分間、約5分間、約6分間、約7分間、約8分間、約9分間、約10分間、約11分間、約12分間、約13分間、14分間、約15分間、約16分間、約17分間、約18分間、約19分間、約20分間、約21分間、約22分間、約23分間、約24分間、約25分間、約26分間、約27分間、約28分間、約29分間、約30分間、約31分間、約32分間、約33分間、約34分間、約35分間、約36分間、約37分間、約38分間、約39分間、約40分間、約41分間、約42分間、約43分間、約44分間、約45分間、約46分間、約47分間、約48分間、約49分間、約50分間、約51分間、約52分間、約53分間、約54分間、約55分間、約56分間、約57分間、約58分間、約59分間又は約60分間電気分解され得る。最も好ましくは、食塩水は、15～25分間又はその間の任意の時間にわたって電気分解される。例えば、食塩水は、約15～約25分間又はその間の任意の時間にわたって電気分解される。

20

【0095】

必要とされる電圧、アンペア数、周波数、時間及び電流量の变量は、化合物及び/又はイオン自体並びにその各結合強度によって決まる。そのためには、電圧、アンペア数、周波数、時間及び電流量の变量は化合物及び/又はイオン依存製であって、制限因子に依存しない。それにもかかわらず、使用される電圧は、40V未満、例えば30V、20V又は10Vあるいはそれらの間の任意の電圧であり得る。電圧は調節可能であって、いかなる時でも1～40V、10～30V、又は20～30Vの範囲内であり得る。一実施形態において、電圧は、1回の電気分解サイクル中に変動し得る。変動は、1～40V、10～30V、又は20～30Vであり得る。前記範囲は、非限定的であって、例として示すものである。

30

【0096】

ACリップルを有する波形はパルス又はスパイク波形とも称され、任意の正のパルス電流、例えばパルス波、パルス列、方形波、のこぎり波、スパイク波形、パルス幅変調(P

40

50

W M)、パルス幅変調 (P D M) (pulse duration modulation (P D M)) 、単相半波整流 A C、単相全波整流 A C、又は三相全波整流が挙げられる。

【 0 0 9 7 】

ブリッジ整流器を使用してもよい。他の種類の整流器、例えば単相整流器、全波整流器、三相整流器、1 2 パルスブリッジ、倍電圧整流器、整流器フィルター、シリコン整流器、S C R 整流器、高周波 (R F) 整流器、インバータ方式デジタルコントローラ整流器、二極真空管、水銀整流器、固体ダイオード、シリコン制御整流器なども使用可能である。トランジスタ制御電源、ドロップ方式電源、スイッチング電源などを用いて 2 1 のパルス状波形を作製することが可能である。

【 0 0 9 8 】

トランスを使用してもよい。使用可能なトランスの例としては、センタータップトランス、単巻トランス、コンデンサ形計器用トランス、配電トランス、電力トランス、位相角制御トランス、スコットトランス、多相トランス、接地変圧器、漏洩トランス、共振トランス、音声周波トランス、出力トランス、積層コアトイダル単巻トランス、可変単巻トランス、誘導電圧調整器、漂遊磁界トランス、多相トランス、接地変圧器、漏洩トランス、共振トランス、定電圧トランス、フェライトコア平面トランス油冷トランス、モールドトランス、絶縁トランス、計器用トランス、変流器、電圧変成器パルストラントランス空芯トランス、フェライトコアトランス、伝送線路型トランス、バランオーディオトランス、ラウドスピーカートランス、出力トランス、小信号トランス、段間結合トランス、ヘッジホッグ又は可変結合器が挙げられる。

【 0 0 9 9 】

製造装置の電源にパルス状電位を内蔵することも可能である。整流器付き電源にフィルタコンデンサが備わっていないと、電圧が毎秒所定回数ゼロまで低下することがある。例えば、6 0 H z の電圧は毎秒 1 2 0 回スパイクを発生し、その結果、家庭の送電線において交流電流の極性が変わると同時に強いスパークが生じる可能性がある。この強いスパイクは、フーリエ変換によって広い周波数帯域幅を発する可能性がある。基本的に、電圧は高電位からゼロまで毎秒 1 2 0 回変化する。他の実施形態において、電圧は、高電圧からゼロまで、毎秒約 1 , 0 0 0 回、毎秒約 5 0 0 回、毎秒約 2 0 0 回、毎秒約 1 5 0 回、毎秒約 1 2 0 回、毎秒約 1 0 0 回、毎秒約 8 0 回、毎秒約 5 0 回、毎秒約 4 0 回、毎秒約 2 0 回、毎秒約 2 0 0 回～毎秒約 2 0 回の間、毎秒約 1 5 0 回～毎秒約 1 0 0 回の間、少なくとも毎秒約 1 0 0 回、少なくとも毎秒約 5 0 回、又は少なくとも毎秒約 1 2 0 回変化し得る。この電力変調は、電極試料においてあらゆる電圧を可能にし、更には、生成する分子自体に共振を生じさせるのに十分な周波数帯域幅をも付与し得る。極低電圧のときは低電界の環境を与える可能性があり、低電界では、同じ電荷のイオンが電極に接近する可能性がある。これらの全因子が全体で、R O S 遊離ラジカルを発生しつつ保存し得る安定な錯体を生成する可能性を展開し得る。一実施形態において、パルス状電位は装置及び設備の期待される機能パラメータ及び性能に基づいて変化し、そのため、非常に高電位から低電位まで及び非常に高い周波数から非常に低い周波数まで変化し得る。一実施形態において、電圧 - 電位は周期的にゼロになる必要がある。電圧は、物理的にできる限り毎秒何回でも 0 V となり得る。一部の実施形態において、電圧は、毎秒 1 0 0 回～2 0 0 回 0 V である。好み深い実施形態において、電圧は、毎秒 1 2 0 回 0 V となる。

【 0 1 0 0 】

一部の実施形態において、電圧 - 電位の高さに制限はない。例えば、電圧 - 電位は、0 V ~ 4 0 Vまでのパルス状であってよい。一部の実施形態において、電圧範囲は、任意の所定の時間内で求められる度に若しくは要望通りわずかに範囲が変更するように変化する又は変更される可能性がある。

【 0 1 0 1 】

このパルス状波形モデルは、多種多様な構成要素から超酸化物、ヒドロキシルラジカル及びO O H * を安定化させるために使用される可能性があり、電圧、アンペア数、周波数、電束 (電流密度) 又は電流などの特定の変数に制限されない。変数は用いられる構成要

10

20

30

40

50

素に固有のものである。例えば、水とNaCl混ぜ合わせると、溶液中に分子とイオンが生じる可能性がある。60Hzの電流を用いるとは、電圧(V)に毎秒60サイクル/120スパイクが生じること又はVが毎秒120回0となることを意味する。Vが0になると、次にVが増加する以前に、その0Vがイオンを漂流/移動させて再編させると考えられる。理論上、このVでのスパイクの発生は周波数範囲の変更を可能にしつつそれを推進し、このプロセスが生じるように数多くの様々な化合物及び/又はイオンに影響を与える。

【0102】

一実施形態において、周期的な0ボルトの瞬間が必要である。にもかかわらず、Vが0になると、次にVが増加するよりも前に、0Vがイオンを漂流/移動させて再編させると考えられる。そのため、理論に束縛されるものではないが、このイオンの移動が、図2に示すような第一世代種、第二世代種及び第三世代種の発生を推進すると考えられる。この方法によって、安定化された超酸化物、例えば O_2^{*-} が生成される。

10

【0103】

別の実施形態において、Vは、常に、0V又は陽電位のいずれかである。

【0104】

半導体を使用してもよい。Vは、毎秒、周波数が調節されるのと同じ回数0まで低下し得る。周波数が増加すると、Vが低下する回数が増加する。

【0105】

イオンは、電極で発生する電気の影響を受けると変化する。理論に束縛されるものではないが、電気は一部のイオン/化合物の状態を変更すると考えられる。この変更により、電子が元の軌道及び/又はスピン状態からより高エネルギー状態及び/又は単一スピン状態へと押し出される。この電気分解により、遊離ラジカルを生成するエネルギーがもたらされ、最終的に、電気分解プロセスの間の反応物及び生成物の多世代循環中に遊離ラジカルが生成される。言い換えると、化合物及び/又はイオンが先ず電気分解されると、次いで、生成される生成物自体が他の化合物及び/又はイオン及び/又はガスと反応して、第二世代の反応物及び生成物が生成される。その後、電圧が再度スパイクを生じさせたときに第二世代からの生成物が溶液中で他の化合物及び/又はイオンと反応するように、前記に世代プロセスが再び発生する。

20

【0106】

酸化還元電位は約840mVであり得る。

30

【0107】

周波数は1Hz~無限大又は100MHzまであり得る。好みしくは、周波数は20Hz~100Hzである。より好みしくは、周波数は40Hz~80Hzである。最も好みしくは、周波数は60Hzである。

【0108】

別の実施形態において、周波数は電気分解プロセスの間中変化する。例えば、任意の所定の瞬間の周波数は、20Hz~100Hzまでの範囲である。別のより好みしい実施形態において、任意の所定の瞬間の周波数は、40Hz~80Hzまでの範囲である。

【0109】

再び図2を参照すると、図2は、電極における様々な分子の発生を表す図表の一例を表しており、電極間に表記された分子は初期反応物を示し、電極の外側に表記された分子は、電極において生成された分子/イオン及びそれらの電極電位を示している。この図は、世代別に分かれており、各世代は、その次の世代の生成物に依存している。

40

【0110】

この電気分解プロセスの最終生成物を食塩水内で反応させることで、多種多様な化学物質を生成することが可能である。本明細書に記載の組成物は、1種以上の前記化学物質を包含し得る。これらの最終生成物としては、限定されないが、超酸化物 O_2^{*-} 、 $H_2O_2^*$ 、次亜塩素酸塩 OCl^- 、 $HOCl$ 、 $NaOCl$ 、ハイポクロラート $HClO_2$ 、 ClO_2 、 $HClO_3$ 、 $HClO_4$ 、酸素誘導体 O_2 、 O_3 、 O_4^{*-} 、 IO^- 、水素誘導体 H

50

2、H⁻、過酸化水素H₂O₂、ヒドロキシル遊離ラジカルOH^{*}⁻、イオン化合物Na⁺、Cl⁻、H⁺、OH⁻、NaCl、HCl、NaOH、塩素Cl₂、及び水クラスター-n^{*}H₂O（イオン周囲の誘導双極子層）、並びにこれらの組み合わせが挙げられる。

【0111】

一実施形態において、組成物は、少なくとも1つの種、例えばO₂、H₂、Cl₂、OC₁⁻、HOCl、NaOCl、HC₁O₂、ClO₂、HC₁O₃、HC₁O₄、H₂O₂、Na⁺、Cl⁻、H⁺、H、OH⁻、O₃、O₄^{*}、Cl⁻、OH^{*}⁻、HOCl-O₂^{*}、HOCl-O₃、O₂^{*}、HO₂^{*}、NaCl、HCl、NaOH、水クラスター、又はこれらの組み合わせを包含し得る。

【0112】

10

一実施形態において、組成物は、少なくとも1つの種、例えばH₂、Cl₂、OC₁⁻、HOCl、NaOCl、HC₁O₂、ClO₂、HC₁O₃、HC₁O₄、H₂O₂、O₃、O₄^{*}、Cl⁻、OH^{*}⁻、HOCl-O₂^{*}、HOCl-O₃、O₂^{*}、HO₂^{*}、水クラスター、又はこれらの組み合わせを包含し得る。

【0113】

一実施形態において、組成物は、少なくとも1つの種、例えばHC₁O₃、HC₁O₄、H₂O₂、O₃、O₄^{*}、Cl⁻、OH^{*}⁻、HOCl-O₂^{*}、HOCl-O₃、O₂^{*}、HO₂^{*}、水クラスター、又はこれらの組み合わせを包含し得る。

【0114】

一実施形態において、組成物は少なくともO₂^{*}⁻及びHOClを包含し得る。

20

【0115】

一実施形態において、組成物はO₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はH₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はCl₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はOC₁⁻を包含し得る。一実施形態において、組成物はHOClを包含し得る。一実施形態において、組成物はNaOClを包含し得る。一実施形態において、組成物はHC₁O₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はClO₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はHC₁O₃を包含し得る。一実施形態において、組成物はHC₁O₄を包含し得る。一実施形態において、組成物はH₂O₂を包含し得る。一実施形態において、組成物はNa⁺を包含し得る。一実施形態において、組成物はCl⁻を包含し得る。一実施形態において、組成物はH⁺を包含し得る。一実施形態において、組成物はHを包含する。一実施形態において、組成物はOH⁻を包含し得る。一実施形態において、組成物はO₃を包含し得る。一実施形態において、組成物はO₄^{*}を包含し得る。一実施形態において、組成物はCl⁻を包含し得る。一実施形態において、組成物はHOCl-O₂^{*}を包含し得る。一実施形態において、組成物はHOCl-O₃を包含し得る。一実施形態において、組成物はO₂^{*}⁻を包含し得る。一実施形態において、組成物はHO₂^{*}を包含し得る。一実施形態において、組成物はNaClを包含し得る。一実施形態において、組成物はHClを包含し得る。一実施形態において、組成物はNaOHを包含し得る。一実施形態において、組成物は水クラスターを包含し得る。実施形態は、これらの実施形態の組み合わせも包含し得る。

30

【0116】

40

一部の実施形態において、ヒドロキシルラジカルは、ラジカル錯体の生成によって組成物中に安定化され得る。ラジカル錯体は水素結合によって結び付いている可能性がある。組成物中に存在し得る別のラジカルは、OOH^{*}ラジカルである。更に別のラジカル錯体としては、ニトロキシル-過酸化物ラジカル(HNO-HOO^{*})及び/又は次亜塩素酸塩-過酸化物ラジカル(HOCl-HOO^{*})が挙げられる。

【0117】

組成物が安定であるとは、特に、活性剤が、組成物の存続期間を通じて存在しているか、測定可能であるか、又は検出されることを意味する。一実施形態において、活性剤（単数若しくは複数）又は活性成分（単数又は複数）は、超酸化物及び/又はヒドロキシルラ

50

ジカルである。例えば、本発明は、例えば、2年後に少なくとも95%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、3年後に少なくとも90%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、4年後に少なくとも85%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、5年後に少なくとも80%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、6年後に少なくとも75%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、7年後に少なくとも70%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、8年後に少なくとも65%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、9年後に少なくとも60%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれており、10年後に少なくとも55%の活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれている、などにある年数が経った後に少なくとも数パーセントの活性成分（単数若しくは複数）が組成物中に含まれている組成物として表される。

【0118】

安定な酸素ラジカルは、約3カ月間、約6カ月間、約9カ月間、約12カ月間、約15カ月間、約18カ月間、約21カ月間、約9カ月～約15カ月の間、約12ヶ月～約18ヶ月の間、少なくとも約9ヶ月間、少なくとも約12ヶ月間、少なくとも約15ヶ月間、少なくとも約18ヶ月間、少なくとも約24ヶ月間、少なくとも約30ヶ月間、少なくとも約50ヶ月間、少なくとも約100ヶ月間、少なくとも約200ヶ月間、少なくとも約300ヶ月間、少なくとも約400ヶ月間、少なくとも約500ヶ月間、少なくとも約1000ヶ月間、少なくとも約2000ヶ月間、又はそれ以上安定な状態を保つ可能性がある。

【0119】

安定な酸素ラジカルは、実質上安定であり得る。実質上安定とは、安定な酸素ラジカルが、1日目（1日目とは、酸素ラジカルが生成された日又はその当時を意味する）の濃度に比べて、前記所定の期間にわたって約75%超、約80%超、約85%超、約90%超、約95%超、約96%超、約97%超、約98%超、又は約99%超の濃度で残存し得ることを意味し得る。例えば、一実施形態において、安定な酸素は、少なくとも1年間、1日目に比べて約95%超の濃度である。別の実施形態において、少なくとも1つの酸素ラジカルが、少なくとも1年間約98%超の濃度である。

【0120】

安定とは、安定な酸素ラジカルが、前記所定の期間にわたって、1日目又は生成された日の濃度に比べて約75%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約80%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約85%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約90%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約95%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約96%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約97%超、1日目又は生成された日の濃度に比べて約98%超、又は1日目又は生成された日の濃度に比べて約99%超の濃度で残存し得ることを意味し得る。例えば、一実施形態において、安定な酸素は、少なくとも1年間、1日目に比べて約95%超の濃度である。別の実施形態において、少なくとも1つの酸素ラジカルは、少なくとも1年間約98%超の濃度である。

【0121】

本明細書において使用するとき、安定性は、更に、基準試料と比較したときの特定種の量を指すこともある。一部の実施形態において、参照試料は、1L容器内において、3アンペア、40°Fで3分間にわたって電気分解された0.9%等張液から作製され得る。別の実施形態において、参照試料は、本明細書の別所に記載のプロセスに従って作製されてもよい。参照基準は、「採取したての」試料として処理ラインから直接瓶詰めすることも可能である。

【0122】

他の実施形態において、少なくとも1つの酸素ラジカルは、少なくとも4年間約86%超安定であり、少なくとも6年間約79%超安定であり、少なくとも8年間約72%超安

10

20

30

40

50

定であり、少なくとも 10 年間約 65% 超安定であり、又は少なくとも 20 年間約 100% 安定である。

【0123】

更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間約 95% 超安定である。10 更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間約 96% 超安定である。更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間約 97% 超安定である。20 更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間約 98% 超安定である。更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間約 99% 超安定である。更に他の実施形態では、少なくとも 1 つの酸素ラジカルは、少なくとも 2 年間、少なくとも 3 年間、少なくとも 4 年間、少なくとも 5 年間、少なくとも 6 年間、少なくとも 7 年間、少なくとも 8 年間、少なくとも 9 年間、少なくとも 10 年間、少なくとも 15 年間、又は少なくとも 20 年間 100% 安定である。

【0124】

酸素ラジカルの安定性は、経時的な崩壊率と定めることも可能である。超酸化物の崩壊は、Ong, Ta-Chung, 「Detailed Mechanistic and Optimization of the Photochemical Production Method of Superoxide」(2007年)、Honors Theses. Paper 267, <http://digitalcommons.colby.edu/honortheses/267> (2013年8月14日検索) に記載されており、その全体が本明細書に援用される。実質上安定とは、崩壊率が、1ヶ月につき 1% 未満、1ヶ月につき 2% 未満、1ヶ月につき 3% 未満、1ヶ月につき 4% 未満、1ヶ月につき 5% 未満、1ヶ月につき 6% 未満、1ヶ月につき 10% 未満、1年につき 3% 未満、1年につき 4% 未満、1年につき 5% 未満、1年につき 6% 未満、1年につき 7% 未満、1年につき 8% 未満、1年につき 9% 未満、1年につき 10% 未満、1年につき 15% 未満、1年につき 20% 未満、1年につき 25% 未満、1ヶ月につき 3% 未満から 1年につき 7% 未満までの間であることを意味し得る。30

【0125】

他の実施形態において、安定性は、半減期で表すことも可能である。安定な酸素ラジカルの半減期は、約 6 ヶ月月、約 1 年。約 2 年、約 3 年、約 4 年、約 5 年、約 10 年、約 15 年、約 20 年、約 24 年、約 30 年、約 40 年、約 50 年、約 1 年超、約 2 年超、約 10 年超、約 20 年超、約 24 年超、約 1 年～約 30 年の間、約 6 年～約 24 年の間、又は約 12 年～約 30 年の間であり得る。40

【0126】

保存期間強化溶液中の活性種の濃度は、蛍光分光法 (fluorescence photo spectrosopy) で検出され、時がたってもそれほど減少しない可能性がある。数学的モデルから、 $\text{HOCl} - \cdot^{\circ}\text{O}_2$ - 結合錯体は室温で生じ得ることが分かった。分子錯体は、活性種の揮発成分を維持し得る。例えば、分子錯体の結果としての全血中の活性種の濃度は、活性種50

の経時的な分解を阻止する可能性がある。

【0127】

活性種は、更に、「還元種」(R S)と「活性酸素種」(R O S)に分類することができる。活性種は、強制電子供与プロセスにより再構成されたときに水分子と塩化ナトリウムイオンから生成され得る。塩処理された水の中のより低い分子エネルギー構造に由来する電子は、分子エネルギーがより高い、より活性な分子構造を強いられる可能性がある。電子が取り出された種は、「電子の乏しい状態」となり得、R Sと称され、最適条件下で容易に H₂O₂又はO₂などの電子受容体(又はプロトン供与体)となり得る。高エネルギー電子を生成する種は、電子供与体であり得、R O Sと称され、最適条件下でこれらの電子をエネルギー的に放出する可能性がある。

10

【0128】

R O S 中のエネルギー電子は、不対の場合、「ラジカル」と称される。R O S 及び R S は、再結合すると、触媒酵素によって互いに中性となり得る。3つの要素(1)酵素、(2)電子受容体、及び(3)電子供与体は全て、生じるべき中和反応のために同時に同じ位置に存在する可能性がある。

【0129】

組成物を生成するのに用いられるパラメータに応じて、様々な構成成分が様々な濃度で存在し得る。一実施形態において、組成物は、約0.1 p p t、約0.5 p p t、約1 p p t、約1.5 p p t、約2 p p t、約2.5 p p t、約3 p p t、約3.5 p p t、約4 p p t、約4.5 p p t、約5 p p t、約6 p p t、約7 p p t、約8 p p t、約9 p p t、約10 p p t、約20 p p t、約50 p p t、約100 p p t、約200 p p t、約400 p p t、約1,000 p p t、約0.1 p p t ~ 約1,000 p p t、約0.1 p p t ~ 約100 p p t、約0.1 p p t ~ 約10 p p t、少なくとも約0.1 p p t、少なくとも約2 p p t、少なくとも約3 p p t、最大で約10 p p t、又は最大で約100 P P T のO C 1 - を包含し得る。一部の実施形態において、O C 1 - は3 p p t で存在し得る。他の実施形態において、O C 1 - は1 ~ 100 p p m、10 ~ 30 p p m、又は16 ~ 24 p p mで存在し得る。特定の実施形態において、O C 1 - は16 p p m、17 p p m、18 p p m、19 p p m、20 p p m、21 p p m、22 p p m、23 p p m、24 p p m、又は25 p p mで存在し得る。他の実施形態において、O C 1 - は、組成物中の主要な塩素含有種であり得る。

20

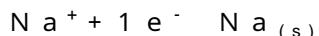
【0130】

電気分解中のこれらのそれぞれの相対濃度及び生成率を求めるために、特定の一般的な化学原理が有用である可能性がある。

【0131】

1) 分子の構築には、特定量のギブス自由エネルギーが必要である。ギブス自由エネルギーは、図2に記す電極電位の差に比例する。幅広いエネルギー要件をもつ反応はさほど生じず、例えば、金属ナトリウムを作製するには(0.00 Vでの水素還元と比較して)-2.71 Vの電極電位が必要である。

【0132】



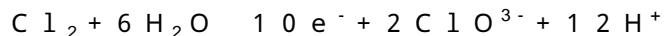
40

【0133】

かかる幅広いエネルギー差要件は、この反応を、より幅の狭いエネルギー要件を有する他の反応に比べて生じにくくさせる。電極由来の電子(単数又は複数)は、より少量のエネルギーを必要とする反応、例えば水素ガスの生成において優先的に使用され得る。

【0134】

2) 電子及び反応物は、電極上で同一の微局所性(micro-locality)となるように求められる。数種の反応物を必要とする反応は生じにくい可能性があり、例えば次の式:



は、6個の水分子とCl₂分子が電極の同じ位置に同時に存在して10個の電子の放出が同時に生じる必要がある。これが発生する可能性は、一般に、同時に発生するために多

50

少濃厚な反応物を必要とする他の反応よりも低いが、かかる反応は未だ生じる可能性がある。

【0135】

3) 先行世代で発生した反応物は、反応物が発生した電極へ輸送又は拡散され得る。例えば、第一世代からアノードで生成された溶解酸素(O₂)は、第二世代において超酸化物及び過酸化水素を生成するためにカソードへと輸送され得る。イオンは、更に容易に輸送できるが、その電荷が原因で電界によって平行に引っ張られる可能性がある。塩素酸塩を発生させるために、例えば先ずHClO₂を生成してカスケード反応を開始することがあるが、HClO₂生成に関する制限が任意の後続の塩素酸塩生成を制限する可能性もある。低温はHClO₂生成を阻止できる。

10

【0136】

前記生成物の安定性及び濃度は、場合によっては実質上、周囲環境に左右される可能性がある。錯体及び水クラスターの生成は、一部のもの、特に遊離ラジカルの存続時間に影響を及ぼす可能性がある。

【0137】

中性pHの水溶液(pH約7.0)中、室温において、超酸化物遊離ラジカル(O₂^{*}-)の半減期は10ミリ秒であり、溶解オゾン(O₃)の半減期は約20分である。過酸化水素(H₂O₂)は、中性水溶液環境下では比較的長く存続するが、酸化還元電位及び紫外線に左右される可能性がある。他の実体、例えばHCl及びNaOHは、存続し続けるために、酸性又は塩基性環境に依存する。中性pH溶液中のH⁺イオン及びOH⁻イオンの濃度は、電極から離れたバルク水溶液中、約1千万分の1部である。H⁻及び1O₂は素早く反応できる。大部分の前記部位の安定性はその微小環境に左右される可能性がある。

20

【0138】

超酸化物及びオゾンは、次亜塩素酸塩との安定なファンデワールス分子錯体を生成し得る。極性をもった水クラスターの、荷電イオン周囲でのクラスター形成は、次亜塩素酸塩-O⁻超酸化物錯体及び次亜塩素酸塩-O⁻オゾン錯体を維持する効果も有し得る。かかる錯体は、触媒基質上での分子レベルの電気分解によって形成され得るが、構成成分同士の混合によって自発的に生じない場合がある。次亜塩素酸塩は、溶解塩素ガス(Cl₂)と水との反応によっても自発的に生成され得る。そのため、中性食塩水中では、1種以上の安定な分子及び錯体の生成により、油溶性ガスO₂、H₂、Cl₂、次亜塩素酸塩OC₁⁻、HOCl、NaOCl、ハイポクロラートHClO₂、ClO₂、HClO₃、HClO₄、過酸化水素H₂O₂、イオンNa⁺、Cl⁻、H⁺、H⁻、OH⁻、オゾンO₃、O₄^{*}、一重項酸素¹O、ヒドロキシル遊離ラジカルOH^{*}、超酸化物錯体HOCl⁻O₂^{*}、及びオゾン錯体HOCl⁻O₃が存在し得る。前記分子のうち1つ以上は、本明細書に記載の組成物(複数及び単数)の内部で見つかる可能性がある。

30

【0139】

様々な温度、電極形状、流れ及びイオン輸送機構、並びに電流変調が実質的にこれらの構成成分の相対/絶対濃度を変え得るという事実自体によって製造が複雑であって、結果として別個の組成物が製造される可能性があることから、完全な量子科学理論が有用な可能性もある。そのため、生成パラメータの選択が重要であり得る。変化量を全て実験で調べるためにかかる時間は非常に長い可能性がある。

40

【0140】

電界溶液の塩素濃度は、約5ppm、約10ppm、約15ppm、約20ppm、約21ppm、約22ppm、約23ppm、約24ppm、約25ppm、約26ppm、約27ppm、約28ppm、約29ppm、約30ppm、約31ppm、約32ppm、約33ppm、約34ppm、約35ppm、約36ppm、約37ppm、約38ppm、約約38ppm未満、約約35ppm未満、約約32ppm未満、約約28ppm未満、約約24ppm未満、約約20ppm未満、約約16ppm未満、約約12ppm未満、約約5ppm未満、約30ppm～約34ppmの間、約28ppm～約36ppm

50

p p mの間、約26 p p m～約38 p p mの間、約20 p p m～約38 p p mの間、約5 p p m～約34 p p mの間、約10 p p m～約34 p p mの間、又は約15 p p m～約34 p p mの間であり得る。一実施形態において、塩素濃度は約32 p p mである。別の実施形態において、塩素濃度は約41 p p m未満である。

【0141】

一部の実施形態において、塩化物種は1400～1650 p p m存在し得る。特定の実施形態において、塩化物種は1400～1500 p p m、1500～1600 p p m、又は1600～1650 p p mで存在し得る。他の実施形態において、塩化物アニオンは、初期溶液に添加されたNaClの量に基づいて予め決められた量で存在し得る。

【0142】

一部の実施形態において、ナトリウム種は1000～1400 p p m存在し得る。特定の実施形態において、ナトリウム種は1100～1200 p p m、1200～1300 p p m、又は1300～1400 p p mで存在し得る。例えば、ナトリウム種は1200 p p mで存在し得る。他の実施形態において、ナトリウムアニオンは、初期溶液に添加されたNaClの量に基づいて予め決められた量で存在し得る。

【0143】

電界溶液中の塩分濃度は、約0.10 w / v %、約0.11 w / v %、約0.12 w / v %、約0.13 w / v %、約0.14 w / v %、約0.15 w / v %、約0.16 w / v %、約0.17 w / v %、約0.18 w / v %、約0.19 w / v %、約0.20 w / v %、約0.30 w / v %、約0.40 w / v %、約0.50 w / v %、約0.60 w / v %、約0.70 w / v %、約0.10 w / v %～約0.20 w / v %、約0.11 w / v %～約0.19 w / v %、約0.12 w / v %～約0.18 w / v %、約0.13 w / v %～約0.17 w / v %、又は約0.14 w / v %～約0.16 w / v %であり得る。

【0144】

組成物は、一般に、細胞中及び細胞の周囲に見出される天然塩水化合物のレドックスシグナル伝達分子組成物を模倣した純粋な生理食塩水の電解及び/又は触媒生成物を包含し得る。組成物は、様々な生体媒質の分子組成物を模倣する又は中実に映し出すように微調整され得る。組成物は、含まれている塩素以外の活性種を有し得る。上述の通り、本明細書に記載の組成物（複数及び単数）に含まれる種としては、O₂、H₂、C₁₂、O_{C1}⁻、HOCl、NaOC₁、HC_{1O2}、C_{1O2}、HC_{1O3}、HC_{1O4}、H_{2O2}、Na⁺、C₁⁻、H⁺、H⁻、OH⁻、O₃、O₄^{*}₋、¹O、OH^{*}₋、HOCl_{-O2}^{*}₋、HOCl-O₃、O₂^{*}、HO₂^{*}、NaCl、HC₁、NaOH、及び水クラスター-n^{*}H₂O（イオン周囲の誘導双極子層）、並びにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0145】

一部の実施形態において、前記組成物中には実質上有機物質が含まれていない。実質上有機物質を含まないとは、有機物質が合計約0.1 p p t未満、約0.01 p p t未満、約0.001 p p t未満、約0.0001 p p t未満であり得る。

【0146】

組成物は、消費者の元へ出荷するために必要に応じて貯蔵して瓶詰めされ得る。組成物の存続期間は、約5日、約30日、約3ヶ月、約6ヶ月、約9ヶ月、約1年、約1.5年、約2年、約3年、約5年、約10年、少なくとも約5日、少なくとも約30日、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約9ヶ月、少なくとも約1年、少なくとも約1.5年、少なくとも約2年、少なくとも約3年、少なくとも約5年、少なくとも約10年、約5日～約1年の間、約5日～約2年の間、約1年～約5年の間、約90日～約3年の間、約90日～約5年の間、又は約1年～約3年の間であり得る。

【0147】

品質保証試験は、バッチが瓶付けを承認され得る前にバッチ毎に実施されてもよく、又は瓶詰め若しくはその後で行われてもよい。16オンス試料瓶は、完成したバッチからそれぞれ採取されて分析され得る。混入物質、例えば重金属又は塩素酸塩の存在確認を

行うこともある。次いで、蛍光分光法により、活性成分の pH、遊離塩素量及び全塩素量、並びに活性分子濃度を分析し得る。これらの結果は、全ての試料と比べて試験される標準溶液の結果と比較され得る。バッチの結果が標準溶液に対して一定の範囲内にあれば、合格となる。化学的色素分光法による MS 解析を無作為標本で行って、生成段階からの混入物質が存在するかどうかを判定することも可能である。

【0148】

ゲル又はヒドロゲルは、局所に適用され得る。局所製品は、0.01 L ~ 0.6 L (0.5 オンス ~ 20 オンス) のようにオンス単位で又はユーザの要望通りに適用され得る。局所製品は、投与する場合、1日に1回、2回、3回、4回又はそれ以上で投与され得る。投与はそれぞれ、約 0.03 L (約 1 オンス)、約 0.06 L (約 2 オンス)、約 0.09 L (約 3 オンス)、約 0.12 L (約 4 オンス)、0.15 L (約 5 オンス)、約 0.18 L (約 6 オンス)、約 0.21 L (約 7 オンス)、約 0.24 L (約 8 オンス)、約 0.27 L (約 9 オンス)、約 0.30 L (約 10 オンス)、約 0.33 L (約 11 オンス)、約 0.35 L (約 12 オンス)、約 0.16 L (約 16 オンス)、又は約 0.59 L (約 20 オンス) であり得る。一実施形態において、組成物は、約 0.12 L (約 4 オンス) を1日に2回の速度で投与され得る。10

【0149】

他の実施形態において、投与は短期間であっても長期間であってもよい。例えば、組成物は1日、1週間、1ヶ月、1年又はそれ以上にわたって投与され得る。他の実施形態において、組成物は、単に必要に応じて適用することも可能である。20

【実施例】

【0150】

(実施例 1)

実施例 1 は、少なくとも 1 つの還元種 (RS) と、少なくとも 1 つの活性酸素種 (RO_S) と、を含む組成物の製造方法を実証する。特に、図 3 は、本明細書によるレドックスシグナル伝達試薬を含むレドックスシグナル伝達組成物を製造するための方法及びシステムの平面図を表す。当業者には、組成物を改変するためにシステムに変更を加えることが可能であることが分かり、これらの変更は本明細書の範疇にある。

【0151】

流入する水 202 を約 15 ~ 20 において逆浸透装置 204 に供することで、全溶解固形分約 8 ppm を含む純水 206 が得られる。次に、純水 206 を約 15 ~ 20 の温度で蒸留器 208 に送り込んで処理することで、全溶解固形分約 0.5 ppm を含む蒸留水 210 が得られる。その後、蒸留水 210 は槽 212 に貯蔵され得る。30

【0152】

図 4 は、治療薬組成物へ更に処理する場合の水の調製システムの一例を表す。システム 300 は、水供給源 302 を備えることができ、これは炭素フィルター 304 に直接送り込むことができる。炭素フィルター 304 で油、アルコール、及び揮発性化学物質残渣及び粒子状物質を除去した後、水を軟水化装置 306 内部の樹脂床へ向けて、そこで溶解鉱物を除去することができる。その後、先に説明したように、水を逆浸透装置 204 及び蒸留器 208 に通すことができる。40

【0153】

図 3 を再度参照すると、蒸留水 210 は槽 212 から必要に応じてライン 216 を用いて食塩水貯蔵槽群 214 へ重力供給することができる。一実施形態において、食塩水貯蔵槽群 214 には 12 の槽 218 を収容することができる。各槽 218 には、約 4921 リットル (1,300 ガロン) まで蒸留水 210 を充填することができる。小形計器を用いて蒸留水 210 の塩分濃度を試験することができる。

【0154】

食塩水貯蔵槽群 214 を次にブラインシステム 220 を用いて加塩する。ブラインシステム 220 には、2 つのブライン槽 222 を収容することができる。各槽の容量は、約 1893 リットル (約 500 ガロン) であり得る。ブライン槽 222 にライン 224 を用い50

て蒸留水210を1798リットル(475ガロン)充填し、次いで、NaClをブライン槽222に液体1L当たり142.2g(液体1ガロン当たり約537.5g)の割合で添加する。この時点で、水をブライン槽222内で毎時約7571L(毎時2,000ガロン)の速度で約4日間循環させる。

【0155】

槽218にブラインを添加する前に、槽218内の水の塩分濃度を、YSI ECOSENSE(登録商標)ecp300(YSI Inc.(Yellow Springs, OH))などの小形導電率計を用いて試験することもできる。この時点で、塩分濃度測定値に基づいて任意の補正を行うことができる。次に、ブライン溶液228を槽218に加えて塩濃度約2.844g/L(約10.75g/ガロン)とする。加塩処理された水をブライン槽218内で毎時約7571L(毎時2,000ガロン)の速度で約72時間以上にわたり循環させる(230)。この循環は室温で行う。更に、小形プローブを用いて塩分処理された溶液の塩分濃度を試験することも可能である。一実施形態において、塩素濃度は約2.8ppthである。

【0156】

塩水をブライン貯蔵槽に充填して混合する一つの方法において、槽内に残存する液体の量を測定する。槽内に残存する液体の量は、槽を支えている床からの液面の高さ(センチメートル)を記録して、この高さが表すガロン数を参照することで求められる。このことは、槽が半透明の場合、槽の外部から行うことが可能である。結合された両方の槽内の初期液体高さを測定することも可能である。そこで、排出弁が閉まったことを確認した後、蒸留水をポンプで供給することができる。ポンプで貯蔵槽に供給される蒸留水の量は、液面の上昇を測定し、充填された高さから初期高さを差し引いて、その差に既知の因子を乗ずることにより計算することができる。

【0157】

槽に加えられた蒸留水3.8リットルに対し塩11グラム(1ガロン毎に塩11グラム)を乗ずることで、槽に添加された塩の量を計算する。塩は、注意深く検量して槽へ投入され得る。

【0158】

次いで、循環ポンプを作動させてから槽の上部弁及び底部弁を開放することで、槽を攪拌する。液体を槽の底部から上部へポンプで汲み上げる。槽は、処理の準備をする前に3日間攪拌され得る。

【0159】

槽を6時間超攪拌した後、槽から試料を採取して試験することで塩分濃度計を用いて塩分濃度を調べる。塩又は水を加えて槽内の塩分濃度を調節することも可能である。更に水又は塩をえた場合は、槽を更に6時間攪拌して再度試験する。約3日間攪拌した後に、槽は、処理の準備にかかる。

【0160】

塩処理された水232を、次いで、低温食塩水層234へ移動させる。一実施形態において、4つの946リットル(250ガロン)槽を用いる。移動した塩処理された水232の量は約3785リットル(約1,000ガロン)である。冷却装置236、例えば14,515キログラム(16トン)の冷却装置を用いて、熱交換機238を約0~5まで冷却させる。塩処理された水を、当該塩処理された水の温度が約4.5~5.8となるまで、プロピレングリコールを循環させた熱交換機によって循環させる(240)。塩処理された水3785リットル(1,000ガロン)を冷却するのに、一般に、約6~8時間かかる。

【0161】

低温の塩処理された水242を、次いで、処理槽244へ移動させる。一実施形態では、8つの槽を用い、各槽の容量は約681リットル(約180ガロン)であってよい。合計3785リットル(1,000ガロン)となるように各処理槽244に約473リットル(約125ガロン)まで充填する。再度、熱交換器246を用いて、処理槽244に添

加された低温の塩処理された水 242 を冷却する。各処理槽には、冷却管の円筒部が備わっており、プロピレングリコールを循環させることができる。熱交換機には、3,629 ~ 4,536 キログラム (4 ~ 5 トン) の冷却装置 248 を装備することができる。低温の塩処理された水 242 の温度は、処理中、4.5 ~ 5.8 に保持することができる。

【0162】

古い塩水を処理槽へ移動させる前に、古い塩水を約 30 分間攪拌させて、古い塩水を十分に混合することも可能である。その後、再循環弁を閉じてから、生産槽に付いた適切な入口弁を開放し、塩水が冷却コイルを覆って充填指標に達するように槽に充填する (約 473 リットル (約 125 ガロン))。

【0163】

古い塩水が生成温度に達した後、ポンプは止めるが、冷却装置はそのまま放置する。電気化学処理の全期間にわたって槽を十分に攪拌又は再循環させ、かつその間、温度を一定に保つ必要がある。

【0164】

各処理槽 244 は電極 250 を備える。電極 250 は、チタン製でかつ白金めっきされた 8 センチメートル (3 インチ) の高層環状構造物であり得る。低温の塩処理された水の電気化学処理は 8 時間実行し得る。電源 252 を用いて 8 つの電極 (各処理槽 244 に 1 つ) にそれぞれ 7 アンペア、合計 56 アンペアの電力を供給する。低温の塩処理された水は、電気化学処理の間、毎時約 3785 L (毎時約 1,000 ガロン) の速度で循環される (254)。

【0165】

独立した流速計を用いて電流を約 7.0 アンペアに設定し得る。電圧が 12 V を超えずかつ 9 V 未満にならないことを確実にするよう、留意する。通常運転は約 10 V であり得る。あるいは、通常運転は、1 V、2 V、3 V、4 V、5 V、6 V、7 V、8 V、9 V、10 V、11 V、又は 12 V であり得る。

【0166】

タイマーを所定の時間 (約 4.5 ~ 5 時間) に設定し得る。各生成槽にはそれぞれ固有のタイマー及び / 又は電源が装備され得る。タイマーが終了した後に電極のスイッチを切る必要がある。

【0167】

生成槽は周期的に検査され得る。温度及び / 又は電流は実質上一定に維持され得る。開始時には、電極では、目に見える気泡を放出していることが最上部から確認され得る。約 3 時間後、酸素が飽和すると非溶解酸素の小さな気泡が槽内で生じ始めて、電極の眺めを遮る可能性がある。かすかな塩素臭は正常であり得る。

【0168】

8 時間の電気化学処理が完了した後、pH 約 6.8 ~ 8.2 及び塩素量 32 ppm の存続期間が改善された水 256 が產生された。組成物 256 を貯蔵槽 258 へ移動する。生成物 ASEA は、このプロセスで作製され得る。好ましくは、生成物 ASEA は実施例 1 の方法で作製する。

【0169】

(実施例 2)

実施例 1 に記載の通り生成された溶液の特性

実施例 1 に記載の通り生成された組成物を、多種多様な特性評価法を用いて分析した。ICP/MS 及び 35Cl NMR を用いて塩素含量を分析して定量化した。ヘッドスペース質量分析方を用いて、組成物中の吸着ガス含量を分析した。1H NMR を用いて、組成物中の有機物質含量を確認した。スピントラップ分子を利用する 31P NMR 及び EPR 実験を用いて組成物の遊離ラジカルを調査した。

【0170】

組成物を得て、使用しないときには約 4 で貯蔵した。

【0171】

10

20

30

40

50

塩素NMR

様々なpH値の次亜塩素酸ナトリウム溶液を調製した。5%次亜塩素酸ナトリウム溶液のpHは12.48であった。5%次亜塩素酸ナトリウム溶液に濃硝酸を添加して、pH 9.99、6.99、5.32及び3.28の溶液を生成した。次に、これらの溶液をNMR分光法で分析した。組成物のpH測定値は8.01であり、そのまま希釈せずにNMRで分析した。

【0172】

NMR分光実験は、BBQプローブを装備した400MHz Bruker分光計を用いて行った。35CL NMR実験は、周波数39.2MHzの単一パルス方式で行った。再生待ち時間は10秒とし、1試料当たり129回スキャンした。外部化学シフト基準としてNaCl水溶液を用いた。実験は全ては室温で行う。

10

【0173】

NaCl溶液、様々なpH値に調整したNaClO溶液、及び前記組成物に関して35CL NMRを収集した。図5は、NaCl、pH 12.48のNaClO溶液及び前記組成物のC13Sスペクトルを表す。化学シフトスケールは、Ci - ピークを0ppmに設定することで基準とした。pH7超のNaClO溶液は、約5.1ppmにピークを有する同一のスペクトルを示した。pH 7.0未満では、ClO - ピークが消失して、よりブロードで識別し難いピークに取って代わった。前記組成物は、約4.7ppmに当該組成物中のClO - からのピークを1つ有することが示された。組成物中のClO - 濃度を推定するためにこのピークを積算したところ、組成物中のClO - が2.99ppt又は0.17Mであると判定した。

20

【0174】

プロトンNMR

ASEA 550μL及びD2O (Cambridge Isotope Laboratories) 50μLをNMR試料管に入れて試料を10秒間ボルテックスすることで、ASEA試料を調製した。1H NMR実験は、QNP低温冷却型プローブを装備した700MHz Bruker分光計を用いて行った。実験では、水の共鳴実験において前置飽和した単一パルスを使用した。合計1024回スキャン行った。実験は全ては室温で行った。

30

【0175】

前記組成物の1H NMRスペクトルを求めた。これを図6に示す。このスペクトルからは、水に関連するピークのみを識別することができた。このスペクトルからは、本方法を用いると、組成物中の有機物質は、検出されたとしても極微小であることが分かる。

【0176】

リンNMR及び質量分析

DIPPMPo(5-(ジイソプロポキシホルホリル)-5-1-ピロリン-N-オキシド)(VWR)試料は、DIPPMPo約5mgを2mLの遠心分離管に量り入れて調製した。次に、この遠心分離管に、前記組成物又は水のいずれかを550μL、続いて重水(D2O)を50μL添加した。組成物は含むがDIPPMPoを含まない溶液も調製した。これらの溶液をボルテックスしてNMR試料管に移し替えた。前記組成物600μL中にDIPPMPo約5mgを溶解してボルテックスすることで質量分析用試料を調製し、次いでこの試料100μL及び水900μLをバイアル瓶に加えてボルテックスすることで試料を希釈した。

40

【0177】

NMR実験は、QNP極低温冷却用プローブを装備した700MHzのBruker分光計を用いて行った。実験は、31P周波数283.4MHzにおいて30°の単一パルスで行った。再生待ち時間は2.5秒とし、16384回のスキャンを用いた。外部標準としてリン酸を使用した。実験は全ては室温で行った。

【0178】

質量分析実験は、ASEA/DIPPMPo試料をそのままWaters/Synap

50

t 飛行時間型質量分析に注入することにより行った。試料を質量分析計にそのまま注入し、L C の側管に通して、陽イオンモード及び陰イオンモードの両方でモニターした。

【0179】

水中のD I P P M P O、組成物単独、及びD I P P M P Oが添加された組成物に関して、³¹P NMRスペクトルを収集した。化学シフト基準としてリン酸外部基準を使用した。図7は、組成物を混入させたD I P P M P Oの³¹P NMRスペクトルを表す。²¹ . 8 ppmのピークはD I P P M P Oであると判定され、前記組成物を含むD I P P M P Oのスペクトル(図7)及び当該組成物を含まないスペクトル(図示せず)の両方で観測された。²⁴ . 9 ppmのピークは、他のD I P P M P O実験で判定されたように、おそらくはD I P P M P O / OH⁻である。このピークは、前記組成物を含む及び含まないD I P P M P O混合物の両方で観測されるが、当該組成物を含む溶液中での方がより大きな濃度で検出される。前記組成物を含むD I P P M P O混合物には、¹⁷ . 9 ppmに別のピークが存在する。このピークは、前記組成物中の別のラジカル種、例えばOOH⁻又は異なるラジカル錯体である可能性がある。前記組成物 / D I P P M P O溶液中のスピントラップ錯体のおおよその濃度は次の通りである。¹⁰

【0180】

【表1】

溶液	濃度
DIPPMPO	36. 6 mM
DIPPMPO / OH ⁻	241 μM
DIPPMPO / ラジカル	94 M

10

20

【0181】

未確認ラジカル種の組成を判定するために、質量スペクトル解析データを収集した。質量スペクトルからは、図8に示すように、²⁶4、²²2及び¹⁸0(m/z)にピークを有するD I P P M P Oに関する親ピーク及びフラグメンテーションパターンが示されている。図8には、D I P P M P O / Na付加物及び後続のフラグメントに関するピークも²⁸6、²⁴4及び²⁰2(m/z)に示されている。最終的に、図8からは、1種のD I P P M P O / ラジカル錯体が³²9(m/z)にピークを有することが実証された。陰イオンモード質量スペクトルでも対応するピークが³²7(m/z)に見つかった。図8に示すように、より低強度の追加ピークも³⁴9、³⁶7及び³⁰2に存在する。これらのピークのうち陽性と確認されたものはなかった。ただし、これらの質量分析スペクトルパターンをもたらす構造は生じ得る。1つの可能性として、³²9に発生したピークはラジカルとD I P P M P Oとの結合によって生成された構造という可能性もある。このラジカル種が生成される可能性としては、大気中の窒素と反応した結果、前記組成物中で形成され得るニトロキシ - 過酸化物ラジカル(HNO₂ - HOO⁻)が挙げられる。³⁴9のもう1つのピークは、D I P P M P O / ラジカル混合の結果という可能性がある。すなわち、このラジカルが生成される可能性は、次亜塩素酸塩 - 過酸化物(HOCl - HOO⁻)であり得る。また一方で、このピークの強度の弱さ、及び陰イオンモード質量分析スペクトルにおける³⁴7の対応するピークの強度の弱さからは、これが極低濃度の不純物であって、ASEA組成物中に含まれる化合物ではないことが分かる。³⁰

30

40

【0182】

ICP / MS分析

NMRで求めた次亜塩素酸塩濃度を確認するために、試料をAgilent 7500シリーズ誘導結合プラズマ質量分析計(ICP-MS)で分析した。5%次亜塩素酸ナトリウム貯蔵溶液を用いて、脱イオン化Milli-Q水中、300 ppb、150 ppb、75 ppb、37.5 ppb、18.75 ppb、9.375 ppb、4.6875 ppb、2.34375 ppb、及び1.171875 ppbからなる一連の希釈液を調製

50

した。これらの基準を用いて検量線を規定した。

【0183】

NMR 次亜塩素酸濃度データに基づき、164.9835 ppb、82.49175 ppb、41.245875 ppb、20.622937 ppb、10.311468 ppb、及び5.155734 ppbからなる一連の希釈液を調製した。こうして、これらの理論値をICP-MS分析測定値と比較した。装置パラメータは次の通りであった。

【0184】

【表2】

分析した元素	^{35}Cl 、 ^{37}Cl
測定1回当たりのデータ点数	20
繰り返し回数	5
全捕捉時間	68.8秒
取り込み速度	毎秒0.50回
取り込み時間	33秒
整定時間	40秒
Tuneメニュー	ガスなし
ネプライザの流束	毎分1mL
トーチ出力	1500W

10

20

【0185】

ICP-MS分析結果は次の通りである。

【0186】

【表3】

希釈液	濃度測定値(ppb)	NMR濃度測定値(ppb)
1	81	82
2	28	41
3	24	21
4	13	10
5	8	5

30

40

【0187】

グラフから希釈液をICP-MS信号と比較して、一次方程式に当てはめた($R = 0.9522$)。ICP-MS信号が線形挙動と仮定して、組成物中の次亜塩素酸塩濃度は3.02 pptであると査定された。濃度値は、初期組成物の希釈濃度を計算して初期組成物の次亜塩素酸濃度を3 ppt(35Cl NMR分析で得られた値)と推定することで求めた。ICP-MSデータは35Cl NMRデータとよく関連しており、次亜塩素酸濃度がおよそ1/3%(3 ppt)であると確認された。ここで注目すべきなのは、ICP-MS分析は、溶液中の総塩素元素濃度は測定できるが、特定の塩素種の濃度は測定できないことである。NMRデータからは、組成物中には塩素がClO⁻として主に存在することが分かった。

50

【0188】

気相四重極型質量分析

試料調製

分析用に3つの試料群、すなわち1) Milli-Q脱イオン水、2) 組成物、及び3) 5%次亜塩素酸ナトリウム標準溶液を3つずつ調製した。使用したバイアル瓶は、マグネチッククリンプキャップ付き20mLヘッドスペースバイアル瓶(GERTEL)であった。各バイアル瓶(VWR)には、試料10mLと共に小形攪拌子を入れた。バイアル瓶にキャップをしてから、Bransonicモデル5510超音波破碎機内に60で1時間留置した。

【0189】

10

超音波破碎機を脱気モードに設定して、試料から油溶性ガスをヘッドスペースへ放出させた。脱気後、試料を、加熱攪拌機とヘッドスペース注射器とを装備したCTC PALオートサンプラーに設置した。攪拌機は750rpm及び95に設定し、注射器は75に設定した。各バイアル瓶は、攪拌機内に20分間留置してから装置へ注入した。ヘッドスペース容量2.5mLをバイアル瓶から採取して、装置へ注入した。

【0190】

装置パラメータ

使用した装置はAgilent 7890A GCシステムであり、電子イオン化用に設けられたAgilent 5975C EI/CIシングル四重極型質量分析計の選択的検出器(MSD)に接続されていた。ガスクロマトグラフィーのオープンは全面入口で40に設定し、移送ラインはそれぞれ150及び155に設定した。使用したキャリアガスはヘリウムであり、圧力を0.1MPa(15PSI)に設定した。

20

【0191】

MSDは、以下の分析物を検出するようにシングルイオンモード(SIM)に設定した。

【0192】

【表4】

分析物	質量分析
水	18
窒素	28
酸素	32
アルゴン	40
二酸化炭素	44
塩素	70
オゾン	48

30

【0193】

イオン化源温度は230に設定し、四重極温度は150に設定した。電子エネルギーは15Vに設定した。

【0194】

水、組成物及び次亜塩素酸溶液の気相ヘッドスペース分析により、質量分析データが得られた。あらゆる統計的な装置変動を排除するために、質量分析計から得た面積カウント数生データを窒素の面積カウント数に正規化した。窒素がヘッドスペースを占有しかつ水が溶媒である場合、バイアル瓶内には窒素と水が等容積で含まれているので、窒素と水の両方を標準物質として用いた。脱気後の各試料では水と窒素の総容積が同じであると考え

40

50

られる。この仮定を正しいとするためには、窒素と水の比が各試料において同じである必要がある。相対標準偏差率(% R S D)のカットオフ値は5%とした。9つの試料全体で、% R S D 4.2%が確認された。注目すべきことに、試料N a C l O - 3は、除去したときに% R S D が3.4%まで低下するので、異常値であると考えられる。

【0195】

図9～図11には、酸素／窒素比、塩素／窒素比、及びオゾン／窒素比を示す。組成物から放出されたガスは水や窒素よりも少なかったものと考えられる。ここで注目すべきなのは、オゾン及び塩素に関する信号はいずれも極めて弱かったことである。そのため、これらの信号は装置ノイズによるものであって標的分析物に関するものではないとされていた可能性がある。

10

【0196】

図12は、二酸化炭素と窒素との比を示す。組成物から放出された二酸化炭素は酸素よりも多かった可能性があると考えられる。また一方で、これは、大気からのバックグラウンド汚染によるものであり得る可能性がある。

【0197】

上述を踏まえると、水や次亜塩素酸塩からは組成物よりも多くの酸素が放出された。

【0198】

E P R

E R P分析用に2種の異なる組成物試料を調製した。一方の試料は、何も添加しない組成物であった。もう一方の試料は、組成物20mLにD I P P M P O 31mgを添加(5.9mM)し、ボルテックスして、4の冷蔵庫に試料を一晩留置することにより調製した。試料はいずれも小形毛細管に入れてから、それを標準5mmの分析用E P Rチューブに挿入した。

20

【0199】

E P R実験は、B r u k e r E M X 10 / 12 E P R分光計で行った。E P R実験は、中心位置3500ガウス及び掃引幅100ガウスを用いて、9.8GHzで行った。変調周波数100kHz及び振幅変調1Gを有するパルスエネルギー20mWを用いた。実験は100回スキャンした。実験は全ては室温で行った。

【0200】

溶液にD I P P M P Oを混入した及びそれを混入しなかった組成物についてE P R分析を行った。図13は、組成物を混合したD I P P M P Oから発生したE P Rスペクトルを表す。100回スキャン後、組成物単独にはE P Rシグナルが現われなかつた(図示せず)。図13は、自由電子のためのE P R分裂パターンを示す。この電子は、3つの異なる核で分裂されているように見える。データは、これが、(D I P P M P Oと類似の)D M P Oと相互作用するO H・ラジカルの特徴的な分裂パターンであることを示している。このパターンは、ピークを3つの等価なピークに分裂する14Nの分裂と、パターンを2つの等価な三重線に分裂する1Hの3つの結合分裂と、で表すことができる。これらの分割が同一であれば、中央の2つのピークが外側のピークの2倍ある、四重線分裂が生じる。このパターンは図13中で2度、すなわち、一方の四重線では3457及び3471に、そしてもう一方の四重線では3504及び3518に大きなピークが見られる。この場合、14Nの分裂及び1Hの分裂はいずれも、およそ、D M P Oに結合しているO H⁺ラジカルに類似した、14Gである。図13中の2つの二重線パターンは、47Gの追加分裂により生じる。この分裂は31Pとの結合によって生じる可能性が高く、同様のパターンがこれまでにも記録されている。図13のE P Rスペクトルからは、D I P P M P O / O H・ラジカル種が溶液中に存在することが分かる。

30

【0201】

(実施例3)

本実施例では、本明細書によるレドックスシグナル伝達試薬を含むレドックスシグナル伝達組成物を製造するための方法及びシステムについて説明する。適切な供給電源を使用している限り、様々な容器で電気分解された流体を作製することが可能である。真菌感染

40

50

症処置用の電界溶液の作製に用いられる装置の一例を、図14～18に示す。

【0202】

先ず参照すると、図14は、一般に100で表される本発明の第1の現在好ましい実施形態の透視図であり、電源102と、104で表される流体レセプタクルと、を備えている。流体レセプタクル104には基部114が収容されており、その上に流体容器116が装着されている。基部114は、好ましくは、絶縁プラスチック材料製であり得る。流体容器116は、好ましくは、当該技術分野において入手可能な生物学的過程に適合した、不活性な透明プラスチック材料製である。

【0203】

流体容器116を覆いかつ汚染物質が流体容器116に入るのを防ぐために、蓋118が備わっている。間違って流体容器116へ落ちる可能性のある異物が、流体容器116の底部へ落ちるのを防ぐために、スクリーン120が配置されている。処理対象である食塩水は、流体容器116に入れて蓋118をして、必要な時間を置いてから、電解食塩水を使用するために流体容器116から、例えば注射器へ採取され得る。流体容器116の底部は底124で密封されており、底124は基部114の内部に取り付けられている。

【0204】

一般に122で表される電極アセンブリは、流体容器中のどの流体もが電極アセンブリ122に暴露されるように底124に取り付けられている。電極アセンブリ122は、端子110及び112並びにケーブル106及び108をそれぞれ介して電源102に電気接続されている電源102は、流体を流体容器116に入れたときに制御された電圧及び電流を電極アセンブリ122へ供給する必要がある。電極アセンブリ122へ適用される電圧及び電流は、流体が電気分解されるに従って変化する。電圧102Aを設定して測定するための制御装置と、電流102Bを設定して測定するための制御装置と、が電源内部に備え付けられている。本発明によれば、直流約30ボルト未満の低電圧を使用する。代表的な電圧値及び電流値、並びに好ましい電圧値及び電流値を使用したときにもたらされる利点について簡単に説明する。

【0205】

図15は、図14に示す電極アセンブリ122の上面図である。電極アセンブリ122は、円筒形の内部電極128及び円筒形の外部電極126を備えている。内部電極128は、好ましくは中実であるか、又は流体が空洞に入らないように内部電極内のあらゆる空洞が密封されている。円筒形の内部電極128及び外部電極126が好ましく、そうすることで、外部形状が、例えば細長いフラットパネル状である電極で得られるよりも高い性能が得られる。

【0206】

内部電極128の直径Aは、好ましくは約1.3センチメートル(2分の1インチ)であるが、内部電極の直径Aは、電極に対する特定の利用に応じて、本明細書に含まれる情報を用いて当業者が選択してもよい。外部電極126は一般には円筒形であり、好ましくは、内部電極を潜在的な物理的損傷から守ることを確実にする厚さ(図15中、Bで示す)を有するチタン製又はニオブ製である必要がある。分かるように、チタン及びニオブは耐食性という利点を持っており、これにより、電気分解される流体内への有害物質の侵入が更に阻止される。

【0207】

図15を更に参照すると、内部電極128と外部電極126との間のCで示された空間は最大値を超えない。電極間の距離を更に広げてから更に高圧を利用して所望の電気分解を生じさせる、これまで入手可能であった装置とは対照的に、本発明は、電極間の距離を狭く維持して、他の配置よりも改善された性能をもたらすものである。好ましくは、内部電極128と外部電極126との間の空間は約1.3センチメートル(1/2インチ)以下である。より好ましくは、内部電極128と外部電極126との間の空間は約0.95センチメートル(3/8インチ)以下であり、最も好ましくは、内部電極128と外部電極126との間の空間は約0.64センチメートル(1/4インチ)以下である。

10

20

30

40

50

【0208】

次に図15Aを参照する。図15Aは、図15中の線3-3に沿って切り取られた電極アセンブリの垂直断面図である。図15Aから分かるように、外部電極126は内部電極128の上方に伸びて改善された電気性能及び物理的防護を提供する。外部電極126は、底124に設けられた穴から伸びたボルト130及び付属のナットによって底124に取り付けられている。ボルトとナットに取り付けられたリード線136によって外部電極126に電気接続が生じる。リード線136は端子110又は112の一方に装着されている。同様に、電気接続は、内部電極の底部から床124に設けられた穴を通じて伸びているねじ付き溶接スタッフに装着されたナットによって所定の位置に保持されているリード線134によって内部電極128に生じている。リード線134は端子110又は112の残りの方に装着されている。リード線134及び136は、流体容器116内に入っているどの流体からも隔離されたままである。

【0209】

好ましくは、流体を電気分解するとき、内部電極128はアノードとして機能し、一方、外部電極はカソードとして機能するが、電源102と端子110及び112はこれを実行できるように適切に配置する必要がある。

【0210】

当該技術分野では、アノードは電気分解中、破壊力にさらされると考えられる。従来技術では、電極アセンブリのアノードは動作不能なところまで溶解する可能性があり、頻繁に交換する必要があり得る。批判的に言えば、電極アセンブリのアノードは溶解するので、アノードの金属構成成分が流体中に拡散される。流体が、生理液を処理するために使用される食塩水である場合、溶液に拡散された毒物、例えばアノードを含む物質は、処理によって恩恵を受けることを期待している人に対して有害であるか又は危険である可能性がある。

【0211】

当該技術分野では、アノード製造に有望な全物質の中でも、白金は、アノードとして使用したときに溶解する可能性が最も低いと考えられている。残念なことに、白金のコストが、全て白金からなるアノードの使用を妨げている。そのため、当該技術分野では一般に、電気分解される流体と接触する表面には白金層をめっきして、アノード用基材として別の金属を利用する。

【0212】

本発明は、有利なことにチタン、なお更に好ましくはニオブ（コロンビウムとしても既知である）からなる基材を備えた内部電極128、すなわちアノードを利用してあり、流体がアノードのどこに接触しようとも、その上には白金層が設けられている。重大なことに、ニオブは、チタンの導電性よりも約3倍大きな導電性を有する、比較的良好な導電体である。そのうえ、基材金属を流体にさらした場合、例えばピンホール欠陥が発生した場合にも、ニオブと流体との接触によって毒性産物が生成されない。そのうえ、ニオブ基材が白金層を受け入れたときに生成される酸化物の食塩水中での高い絶縁破壊電圧が、本発明の更なる利点を提供する。

【0213】

アノードでは、ニオブ基材上に白金層が形成される。白金層は、好ましくは、当該技術分野において筆めっきと称される技法を用いて形成され、当業者は、本明細書に記載の情報を用いてその技法を実行することが可能である。他の技法、例えば槽の（浸漬）電気めつき法、蒸着法、及びロール圧接法を用いて白金層を形成してもよいが、筆めつき法は、他の経済的な同等の技法よりも優れた接着性及び生じる気孔が少ないとから好ましい。

【0214】

白金層の厚さは、好ましくは約0.51μm(0.02mil)超、最も好ましくは約1.5μm(0.06mil)超で、かつ最大約5.1μm(0.20mil)である。電気アセンブリのアノードとしてのニオブの使用と筆めつき法の利用とを組み合わせることで、他の有力な候補よりも白金層を非常に薄くすることができ、更には、経済的で信頼

10

20

30

40

50

性の高い運転をも提供する。当業者には、本発明により製造されるアノードであっても、使用期間後にはアノード、好ましくは図15Aに表された内部電極128を備えるもの、を交換する必要があり得ることが分かるであろう。本発明の実施形態の構造は、内部電極128及び外部電極126の交換が必要となったときに、当該交換を容易にする。

【0215】

本発明の第2の現在好ましい実施形態のブロック図を図16に表し、大まかには150で表す。図16中に表される実施形態は、大量の食塩水を処理するのに特に好適である。図16には、電気分解する食塩水を入れる槽152が表されている。電極アセンブリ154は、槽内に備え付けられており、好ましくは溶液に浸漬される。電源158は、適正な電圧で十分な電流を供給することができるものであり、ケーブル160を介して電極アセンブリに接続されている。10

【0216】

図16には、場合により槽152内で溶液を循環させるように機能する循環装置156も表されている。場合により、槽152内の溶液の電気分解の進捗を、例えば溶液のpH測定によって測定するためのセンサ162も備え付けられる。センサは、好ましくは、当該技術分野において入手可能なものから選択され得るイオン選択電極であってよい。他のセンサ、例えば塩素センサ、オゾンセンサ、及び温度センサも本発明の範疇に含まれ得る。場合により、装置150の運転を最も効率よく行うために電源158、循環装置156及びセンサ162の運転を調整する制御装置164が備え付けられる。20

【0217】

当業者には、本明細書に収容された情報を用いて、電源158、循環装置156、センサ162及び制御装置164などの装置が製造元から容易に入手できかつそれらが本発明の実施形態と共に使用するのに好適であり得ることが分かるであろう。特に、制御装置164は、好ましくは、装置150の運転の精密制御を全て可能にする適切なインターフェースが組み込まれたデジタルマイクロプロセッサ方式の装置である。処理中と、流体が装置へ移されて当該装置から回収されるまでの間とのいずれにおいても、非無菌表面との接触及び浮遊病原菌による処理済みの溶液の汚染を予防するような構造物を備えることもまた、本発明の範疇である。

【0218】

次に、一般には154で表される電極アセンブリの上面図及び断面図である図17及び図18をそれぞれについて言及するが、これは図16に表す装置で使用するのに好ましいものである。図17から最もよく分かるように、電極アセンブリ154には、同心円状に配置されたアノード及びカソードが複数装備されている。図17に示された円筒形で同心円状の電極は、最も効率のよい運転を提供する。含まれる電極の数は装置の用途に応じて選択可能である。例えば、電極の数は、6であっても、7であっても、8であっても、図17及び図18に表されるように11であっても、それ以上であってもよい。30

【0219】

図17中、電極170、174、178、182、186及び190は好ましくはカソードとして機能し、好ましくは図14～図15A中の126で表される外部電極に関する上述の原則に従って製造される。更に、図17中、電極172、176、180、184及び188はアノードとして機能し、好ましくは図14～図15A中の128で表される内部電極に関する上述の原則に従って製造される。40

【0220】

図18の垂直断面図中、複数のタブが、円筒形電極170、172、174、176、178、180、182、184、186及び190から、それらとの電気接続の形成を促進するように延びている。以降の次表に、図18に示されたタブと電極との関係を示す。45

【0221】

【表5】

図18に示されたタブとの関係		
電極	タブ	機能
170	170A	カソード
172	172A	アノード
174	174A	カソード
176	176A	アノード
178	178A	カソード
180	180A (図18中に図示せず)	アノード
182	182A	カソード
184	184A	アノード
186	186A	カソード
188	188A	アノード
190	190A (図18中に図示せず)	カソード

10

【0222】

タブ170A、172A、174A、176A、178A、180A、182A、184A、186A、188A、及び190Aを用いて、当業者は、電極170、172、174、176、178、180、182、184、186及び190との必要な電気接続を形成し、更には多数の構造物を提供することでタブと処理対象の流体との接触を予防することも可能である。図18に示すタブにはそれぞれ開口部、例えば172B、176B及び184Bで表された、配線接続器具を受け取るもの、が備わっている。

20

【0223】

本明細書の実施例3に記載の装置は多数の用途を有するが、本明細書に記載の装置の最も好ましい用途は、無菌食塩水の電気分解である。電解食塩水はその後、患者を処置するのに使用され得る。前記食塩水の初期濃度は、好ましくは、約0.25%から約1.0%の範囲のNaClを有しており、これは標準又は等張食塩水溶液の約4分の1である。Taber's Cyclopedic Medical Dictionary (E.A. Davis, Co, 1985年編)によれば、「等張食塩水」は0.16M NaCl溶液又は約0.95% NaCl含有溶液と規定されており、「生理的食塩水」は0.85% NaCl含有無菌溶液であって、体液及び「生理食塩水」と等張であると考えられ、「0.9% NaCl溶液」は、身体と等しい浸透圧をもつと考えられる。したがって、用語「等張」、「生理食塩水」、「平衡塩類溶液」又は「生理液」は約0.85%～約0.95%の範囲のNaClを含有する食塩水であると考えられる。そのうえ、本発明によれば、食塩水は、約0.15%～約1.0%の範囲の濃度で電気分解を受ける可能性がある。

30

【0224】

好ましくは、本発明に従って処置する前に前記食塩水のうち1つを滅菌蒸留水で所望の濃度まで、好ましくは約0.15%～約0.35%の範囲に希釈する。この低濃度食塩水を、本発明の実施形態を用いてある電圧、電流及び時間で電気分解することで、あとで説明するような好適な電界溶液が生成される。現在、好ましくは、電気分解反応を室温で行う。より好ましい実施形態において、実施例3の装置と共に使用される食塩水は水1L当たりNaCl 9.1gである。別の好ましい実施形態において、実施例3の装置と共に使用される食塩水は水1L当たりNaCl 2.8gである。

40

【0225】

本明細書に記載の電圧値及び電流値は単なる例であって、使用される電圧値及び電流値並びに食塩水を電気分解に供する時間は、多数の変数、例えば特定の電極アセンブリの表

50

面積及び効率、並びに電気分解を受ける食塩水の容積及び／又は濃度によって求まる。様々な表面積を有する電極アセンブリでは、食塩水の容積が大きいほど、又は食塩水の濃度が高いほど、本明細書に記載の代表的な例よりも電流又は時間は高くなる及び／又は長くなる可能性がある。本発明によれば、重要なのは、所望の濃度のオゾン及び活性塩素種の発生である。食塩水の電気分解は、更に、水素、ナトリウム及び水酸化物イオンからなる群から選択される構成要素を含む他の電気分解反応生成物をも生成する。電気分解生成物の相互作用は、対応数量の水素分子並びにナトリウムイオン及び水素イオンに加えて、塩素、オゾン、水酸化物、次亜塩素酸、次亜塩素酸塩、過酸化物、酸素、並びに他のものからなる群から選択される生物活性原子、ラジカル又はイオンを含有する溶液を生成することが分かるであろう。

10

【0226】

図14～図15Aに示す装置を用いて好ましい最終生成物である電解食塩水に達するために、約0.33%（生理食塩水の約3分の1）の食塩水を流体用容器116（図14）に入れて、装置を、電極間の電圧を約10ボルト～約20ボルトの範囲で保持しつつ電流を約5～約20アンペアの範囲で保持しながら、約5分～15分間運転する。

【0227】

一例では、実施例3に記載のセルを、塩分0.35%未満の食塩水を用い、3アンペアを使用して40において1時間運転した。

【0228】

一例では、実施例3に記載のセルを、塩分1.0%未満の食塩水を用い、3アンペアを使用して40において1時間運転した。

20

【0229】

一例では、実施例3に記載のセルを、塩分0.35%未満の食塩水を用い、3アンペアを使用して23において3時間運転した。

【0230】

一例では、実施例3に記載のセルを、塩分1.0%未満の食塩水を用い、3アンペアを使用して23において3時間運転した。

【0231】

図14～図15Aの実施形態使用例の一つとして、0.225%食塩水を20ボルト（直流）において3アンペアの電流に3分間供する。この電解溶液の17m1分を5%滅菌食塩水3mLを用いて無菌状態で希釈することで、活性オゾン濃度 $12 \pm 2 \text{ mg/L}$ 及び活性塩素種含量 $60 \pm 4 \text{ ppm}$ を有するpH7.4の完成された等張電界生理食塩水が生成される。

30

【0232】

本発明に従って使用される低電圧は、好ましくは、直流40ボルト以下、又は直流以外を使用する場合は同等の値であることが分かるであろう。より好ましくは、本発明に従って使用される電圧は、直流約30ボルト以下である。低電圧の使用は、高電圧を使用したときに生じ得る、流体内での望ましくない生成物の產生という問題を回避する。本発明によれば、電極同士の密接した間隔により、低電圧が利用し易くなる。

【0233】

40

別の実施例において、図14～図15の実施形態を用いて濃度が最大約1%の食塩水中での電気分解が効率よく実行できることを示すために、0.3%、0.6%及び0.9%の各塩分濃度において電気分解反応を行う。活性塩素種Cl₂及びオゾンO₃含有量を測定した。これらを下記の表に記す。

【0234】

【表6】

様々な濃度の食塩水におけるCl ₂ 及びO ₃ 含有量		
食塩水濃度 (NaCl%)	Cl ₂ 濃度(ppm)	O ₃ 濃度(mg/mL)
0.3	129	21.8
0.6	161	26.6
0.9	168	28.0

【0235】

上記表から分かるように、得られた電解食塩水には、効果的な治療に必要とされるパラメータ範囲内の活性成分が含まれている。 10

【0236】

本発明の特徴、例えば、電極同士の密接した間隔、使用される低電圧、及び電極を製造するために使用される材料は、これまで入手可能であった装置及びスキームよりも予想外に良好な結果をもたらす装置につながることが分かるであろう。

【0237】

(実施例4)

食塩水は実施例3の装置で作製した。装置内で、食塩水を3アンペアで3分間電気分解した結果、電解食塩水は純水1L当たりNaClが9.1gとなった。それにより作製された生成物をRXN-1と呼ぶ。RXN-1生成物の超酸化物及び次亜塩素酸塩を、本明細書の記載のようにして試験した。具体的には、超酸化物の存在については、Nanodrop 3300及びR-フィコエリトリン(R-PE)を試薬として用いて試験し、また、次亜塩素酸塩の存在については、Nanodrop 3300及びアミノフェニルフルオレセイン(APF)を試薬として用いて試験した。試験により、超酸化物及び次亜塩素酸塩の両方の存在が明らかとなった。超酸化物は、実施例1に従って作製された試料中に含まれている超酸化物の量との相対量として試験した。すなわち、超酸化物は、塩処理された水合計3785リットル(1,000ガロン)を電極に合計56アンペアを流して電気分解し、更に電気分解は4.5~5.8で行ったときの超酸化物の量との相対量として試験された。RXN-1生成物中に含まれる超酸化物の量は、実施例1に従って作製された試料中に含まれる超酸化物の量の130%であった。同様に、次亜塩素酸塩は、実施例1に従って作製された試料中に含まれている次亜塩素酸塩の量との相対量として試験した。すなわち、次亜塩素酸塩は、塩処理された水合計3785リットル(1,000ガロン)を電極に合計56アンペアを流して電気分解し、更に電気分解は4.5~5.8で行ったときの次亜塩素酸塩の量との相対量として試験された。RXN-1生成物中に含まれる超酸化物の量は、実施例1に従って作製された試料中に含まれる次亜塩素酸塩の量の82%であった。 20 30

【0238】

(実施例5)

食塩水は実施例3の装置で作製した。装置内で、食塩水を3アンペアで3分間電気分解した結果、電解食塩水は純水1L当たりNaClが2.8gとなった。それにより作製された生成物をRXN-2と呼ぶ。RXN-2生成物の超酸化物及び次亜塩素酸塩を、本明細書の記載のようにして試験した。具体的には、超酸化物の存在については、Nanodrop 3300及びR-フィコエリトリン(R-PE)を試薬として用いて試験し、また、次亜塩素酸塩の存在については、Nanodrop 3300及びアミノフェニルフルオレセイン(APF)を試薬として用いて試験した。試験により、超酸化物及び次亜塩素酸塩の両方の存在が明らかとなった。超酸化物は、実施例1に従って作製された試料中に含まれている超酸化物の量との相対量として試験した。すなわち、超酸化物は、塩処理された水合計3785リットル(1,000ガロン)を電極に合計56アンペアを流して電気分解し、更に電気分解は4.5~5.8で行ったときの超酸化物の量との相対量として試験された。RXN-2生成物中に含まれる超酸化物の量は、実施例1に従って作製された試料中に含まれる次亜塩素酸塩の量の82%であった。 40 50

された試料中に含まれる超酸化物の量の 120 % であった。同様に、次亜塩素酸塩は、実施例 1 に従って作製された試料中に含まれている次亜塩素酸塩の量との相対量として試験した。すなわち、次亜塩素酸塩は、塩処理された水合計 3785 リットル (1,000 ガロン) を電極に合計 56 アンペアを流して電気分解し、更に電気分解は 4.5 ~ 5.8 で行ったときの次亜塩素酸塩の量との相対量として試験された。R X N - 2 生成物中に含まれる超酸化物の量は、実施例 1 に従って作製された試料中に含まれる次亜塩素酸塩の量の 80 % であった。

【 0239 】

電源

先に詳述したように、DC (直流) を用いて水を電気分解する。電気分解用直流を用意するためには、入手しやすい電力、例えば壁コンセントから来る電力を端子片へ流す。この端子片は、端子台としても知られており、サージ保護装置と同様に作用して、端子片から他の装置までの複数の電気接続を可能にする。例えば、端子片は電気回路用インターフェースであり得る。端子片はアース端子に接続されていても及び / 又は変流器に接続されていてよい。変流器を用いて電流を測定することも可能である。端子片は更に、電位差計とも接続され得る。電位差計は、電気系統全体の電圧を測定するものであり、これを使用することで電圧調節に役立つ可能性がある。例えば、技師が電圧を要望通りに調節できるように電位差計にダイアルを接続することもある。

【 0240 】

別のトランスを電位差計に接続してから、それを、実際に使えるように整流器と接続することも可能である。整流器は一般に、交流 (AC) を直流 (DC) に変換する。本発明に好適な特殊なタイプの整流器の一つは、ブリッジ整流器である。波形を一定の極性を有するものに変えると、電圧出力が増加する。この波形は全波整流信号と称される。波形と電圧を要望通りに設定することで、直流分流器が、様々な装置、例えば電極、モニター及び他の操作可能な器具へ電気を流す手段を提供し得る。

【 0241 】

図 19 は、本発明で使用可能な電源の一例を表す。電気は壁 10 から入り、端子片 11 と接触する。端子片 11 は電位差計 12 及びカレントトランス 13 に操作可能に連結されている。電位差計 12 は、トランス 13 に操作可能に連結されている。トランス 13 は、整流器 14 に操作可能に連結されている。

【 0242 】

図 20 は、本発明で使用可能な電源の一例を表す。電気は壁 102 から入り、端子片 103 と接触する。端子片 103 は電位差計 105、接地手段 101 及びカレントトランス 104 に操作可能に連結されている。電位差計 105 は、トランス 106 に操作可能に連結されている。トランス 106 は、整流器 107 に操作可能に連結されている。整流器 107 は、直流分流器 108 に操作可能に連結されている。

【 0243 】

R O S の濃度測定は、既知の標準物質を参照して行う。

【 0244 】

溶液中の R O S 、特に超酸化物の濃度測定は、蛍光分光光度計、Nanodrop 3300、及び一般には活性な生物系及び細胞内部の相対 R O S 濃度の測定に使用される 3 種の蛍光染料 R - フィコエリトリン (R - P E)、ヒドロキシフェニルフルオレセイン (H P F) 及びアミノフェニルフルオレセイン (A P F) を用いて行った。これらの染料中の分子は、R O S 中の分子成分と暴露したときにだけ形状を変えて蛍光を発する。こうして生じた蛍光発光の変化を蛍光分光光度計で検出して、含まれている R O S の濃度に関連付けることができる。電解食塩水 (E S S) 中の R O S の濃度を蛍光染料 A P F 又は R - P E のいずれかによって検証及び検出するが、これらの蛍光染料はいずれも、様々な濃度及び希釈の E S S 溶液中の R O S 相対濃度測定値を全体的に矛盾なくもたらす。E S S 溶液中の R O S 測定値を、R - P E 蛍光染料を用いてこの染料の反応と、既知の量の R O S を産生する分子である 2' - アキソビス (A x o b i s) (2 - メチルプロピオンア

10

20

30

40

50

ミド)ジヒドロクロライドの調整濃度と結び付けた。これは絶対測定ではなく、ESS中のROSを既知のROS産生物からの量と関連付けるものである。

【0245】

これらの蛍光染料は、個々の生命体内部でのROSの増大(酸化ストレス)に関する高解像度の画像を得るために蛍光顕微鏡と組み合わせて用いられることが多い。これらの染料は、複雑な周囲の化学環境に関わらず、ROSの濃度に特に影響を受けやすいことが分かった。

【0246】

APF及びR-PE染料はESS溶液中のROS濃度を測定できるが、純粋な食塩水中の安定なROSに関する既知の絶対標準濃度粗測定するものではない。更に、これらの蛍光染料の減衰時間の相違は、他の溶液中のROSの標準量の測定を、ESS中に含まれているものの測定と矛盾させる。これは、一部には、ESS溶液中の分子錯体に起因しており、これがROS濃度を安定させたままにして、遊離ラジカルが染料と容易に反応するのを効率よく阻止する可能性がある。そのため、ESS中のROS濃度に対する標準は、あらゆる抗菌研究及び毒性研究(発表及び未発表の両方)で使用されていた標準溶液中のROS濃度と相対的に測定する。ESS溶液中の絶対ROS濃度の測定方法は鋭意研究中である。

10

【0247】

こうして測定される、本発明の様々な実施形態で生成される様々なESS溶液中のROS調整量は、安定で、矛盾がなく、かつ予測可能であって、治療用途に十分対応することが分かった。

20

【0248】

ASEA中のROS含有量を求めるのによく使われる方法としてのフィコビリタンパク質蛍光消光実験は既に開発に成功しており、ROS濃度に関する産生量をモニターするために一般に用いられる。この実験は次の特徴、すなわち使いやすさ、感度、及び定量化を有する。この実験は2 10g 10のROS濃度範囲にわたって線形である。RXNを含む組成物の場合、出発原料である食塩水は負の制御として使用され、AAPH(2, 2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)ジヒドロクロライド、標準的なROS産生化合物)は正の制御として役立ちかつ検量線の作成を可能とするが、RXNを含む組成物又は他の試料は未確認物質を含んでいた。

30

【0249】

本研究のために、健康に良い生成物の酸素ラジカル含有量を求めた。以降に説明する実験において、R-フィコエリトリン[藻類タンパク質]を様々な濃度の標準ROS産生化合物[AAPH]に暴露する。ここで、蛍光消光強度はROS含有量と対数的に比例する。これにより、検量線を作成して、未確認試料のROS含有量を推定する。未確認試料中のROS濃度を、AAPH当量(mM)と表す。図24はAAPHの濃度を表す。

【0250】

材料及び方法：

フィコエリトリン及びR-フィコエリトリン：Sigma Chemical Corporation(St. Louis, MO)から入手した。

40

【0251】

AAPH：(2, 2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)ジヒドロクロライドは、Wako Chemicals USA(Richmond, VA)から入手した。この化合物は、水と接触するとROSを产生する。

【0252】

蛍光読み取り装置：Pacific Technologies(Redmond, WA)製8又は16チャンネル蛍光読み取り装置を使用してフィコエリトリンからの蛍光シグナルを検出した。12~20時間の実験中、温度は37に調整した。0.5~2mM毎に試料を調べ、各試料の情報は1024回のLEDランプフラッシュで構成されており、その発光スペクトルはR-フィコエリトリンの励起スペクトルから割り当てられた。適

50

切なカットオフフィルターを用いてフィコエリトリンの蛍光発光を検出した。

【0253】

データ解析：データは全てリアルタイムで記録する。ワークシートに記載されたデータを利用して全実験中の蛍光の相対変化を求めることができ、その後、SigmaPlot Pro v.7ソフトウェア [SPSS Software, Chicago, IL] を用いて曲線下面積を求める。曲線下面積[AUC]の解析は、Cao, Caoら、Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum, Clinical Chemistry, 1998年6月、vol. 44 no. 6 1309~1315頁（この全体を本明細書に参照として援用する）から割り当てるが、本方法で遊離ラジカルによる蛍光発光の阻害時間及び阻害程度の両方を考察することは、同業者らにより証明されている。AAPH濃度の10^g 10 mMに対して曲線下面積[AUC]をプロットすることで検量線が得られ、これにより、未確認試料中のROS濃度を推定する。
10

【0254】

詳細な方法：

工程a. リン酸緩衝液300 μL (pH 7.0、100 mM)を1.3 cm (1/2インチ)のガラスバイアル瓶に入れる。

【0255】

工程b. R - フィコエリトリン15 μg の15 μL リン酸緩衝溶液を工程aの材料に加える。バイアル瓶にキャップをし、対照生理食塩水、ASEA又はAAPH溶液を添加する前に、15 mMを蛍光読み取り装置のウェルに入れる。この間に、蛍光値を収集して100%値を算出する。次いで、この値を後続の計算で用い、検量線において相対蛍光シグナル値を求める。
20

【0256】

AAPH 1 mg をリン酸緩衝液1 mLに加え、10倍に希釈して少なくとも310 g 10範囲のAAPH濃度を生成する。同様に、ASEA溶液を希釈して工程bの適切なバイアル瓶に加える。

【0257】

工程aの材料100 μLを工程bの好適なバイアル瓶に加える。バイアル瓶を混合して、最大で更に12~20時間の評価のために読み取り機に戻す。
30

【0258】

結果：図24に示すように、AAPHの濃度が1.00 mMから0.050 mMまで低下すると同時に正規化されたAUCが増加した。参照バッファー[図示せず]からは、蛍光シグナルが経時的に自然消失するが、この消失は元のシグナルの約8%だけであることが明らかとなった。

【0259】

図25に示すデータからは、2種のAAPH濃度に関するアッセイ内変動を表している。SigmaStat v 2.01ソフトウェアを用いて、以下の平均、標準偏差及び相対標準偏差を算出した。これらを表1に示す。データからは、各濃度における変動、すなわち再現での変動範囲は約0.1%~4%までであることが分かる[相対標準偏差]。これらのデータは、蛍光消光実験が、AAPH濃度の10倍の範囲にわたって3試料又は4試料間の再現でわずかな変動を生じ得ることを示唆している。
40

【0260】

【表7】

表1. アッセイ内変動

AAPH濃度	AUC値				
	N	平均AUC	標準偏差	標準誤差	相対標準偏差(%)
3.69mM	3	653	1.07	0.62	0.15
0.369mM	4	804	31.7	15.0	3.7

【0261】

表2は、臨床応用に先立って無菌状態を確実にするためにMDIで調製し 0.2μ のSuporメンブランでろ過したASEA溶液についての分析結果を表している。明らかに10、様々な製造ロットからのASEAにおけるROS含有量は同じである。構造解析により本観測結果が裏付けられた [$p = 0.272$]。最も重要な事項は、 0.2μ Suporメンブランによるろ過がASEAのROS含有量を減少させないという観測結果である。

【0262】

表2 0.2μ Suporメンブランによりろ過された及び未ろ過のASEAのROS含有量

【0263】

【表8】

表2

処理	N	平均AUC	標準偏差(%)	標準誤差	相対標準偏差(%)
未ろ過	4	589.7	65.8	32.9	5.5
ろ過したもの	4	646.3	66.3	33.1	5.1

【0264】

ここで報告した変動の程度 [相対標準偏差] はCao及び同業者らによる報告と同様であった。

【0265】

表3に典型的な分析データを表す。食塩水 [負の対照] は常に 0.1mM AAPH当量未満のROSを含有していたが、ASEAは常に 0.1mM 超のROSを含有していた。

【0266】

【表9】

表3 ASE A及び食塩水におけるROS含量

ASEA試料又は食塩水試料	平均AUC	ROS含量(mM AAPH当量)
ASEA	479	3.3
ASEA	543	2.2
ASEA	441	4.5
ASEA	523	2.98
ASEA	516	3.2
食塩水	974	0.095
食塩水	956	0.075

【0267】

上述から、 3.69mM 及び 0.369mM それぞれで試験したときの既知の標準的な(AAPH)濃度が653及び804であることが分かる。RXNを含む組成物は、AUCが441~543であることが分かった。

【0268】

溶液中のROSの濃度測定は、蛍光分光光度計、Nanodrop 3300及び3種の蛍光染料であるR-フィコエリトリン(R-PE)、ヒドロキシフェニルフルオレセイ

10

20

30

40

50

ン（H P F）及びアミノフェニルフルオレセイン（A P F）を用いて行うことができ、これらの染料はいずれも、一般には、活性な生物系及び細胞内部の相対R O S濃度の測定に使用される。これらの染料中の分子は、R O S中の分子成分と暴露したときにだけ形状を変えて蛍光を発する。こうして生じた蛍光発光の変化を蛍光分光光度計で検出して、含まれているR O Sの濃度に関連付けることができる。R X Nを含む組成物中のR O Sの濃度は蛍光染料A P F又はR - P Eのいずれかによって検証及び検出するが、これらの蛍光染料はいずれも、様々な濃度及び希釈のR X N中のR O S相対濃度測定値を全体的に矛盾なくもたらす。R X Nを含む組成物中のR O S測定値を、R - P E蛍光染料を用いてこの染料の反応と結び付け、既知の量のR O Sを產生する分子である2 / 2' - アキソビス（2 - メチルプロピオンアミド）ジヒドロクロライドの調整濃度と結び付けた。

10

【0269】

超酸化物試験

3種の試料において、超酸化物をN a n o D r o p 3300及びR - P Eを試薬として用いて試験した。

【0270】

蛍光強度は、試料中のR O S量を表す。この染料R - P Eは、毒性で、高価であり、冷蔵庫で保存する必要があり、蛍光灯などの強い青色光の下で分解するので、時間制限がある。以下の工程を行った。

【0271】

N D - 3300ソフトウェアを呼び出し、「他のフルオロフォア」ボタンをクリックして、オプション「R - P E 50 μ M活性化」を選択する。

20

【0272】

N D - 3300で空測定を行った。-ピペットを用いて測定台の上に脱イオン水2 μ L（1滴）を投入して、アームを慎重に閉じた。「プランク」ボタンをクリックして、N D - 3300で「空」測定を行い、それによりN D - 3300のキャリブレーションを行った。

【0273】

試料は、10 mL脱イオン水を、試験に必要な大きな（15 mL）試験管それぞれにピペットで入れて調製した。試験対象の試料それぞれに試験管1本が必要である。

【0274】

30

裏面が粘着性の印刷用粘着シートを、試験管の口を覆うのに十分な大きさの正方形に切断し数字「1」、「2」及び「3」を書いて、試験管にラベルとして付着させた。ラベルは、試験管の特定と液体の蒸発防止の両方のために、試験管の口を覆うように配置した。

【0275】

R - P E蛍光染料10 μ Lを次の工程、すなわち、明かりを消して、予め用意したR - P E染料試験管を冷蔵庫から取り出す工程[この試験管は、市販のR - P Eバイアル瓶から濃縮物2 μ Lを抜き取って5 mL脱イオン水に入れることにより、予め用意した（リン酸緩衝液は不要ない）]ことで、各試験管に分配した。調製された試験管は、他の試験管と共に棚で保存した。この染料は、有毒で、光の影響を受けやすいので、この工程は、実験用白衣、手袋及びゴーグルを着用して素早く行う必要がある。無菌ピペットを用い、用意したR - P E染料10 μ Lを各試験管に加えた。この用意したR - P E染料を試験管に返して、冷蔵庫に戻した。

40

【0276】

各試験管に入れた混合用ピペットを用いて2～3 mLを汲み上げてから素早く押し戻し、試験管の内容物をよりうまく搅拌させるために一部の気泡を逃すようにして、試験管を十分に混合した。試験管毎にこれを3～4回繰り返した。このとき、試験管毎に別個の搅拌用ピペットヘッドが必要である。混合後30分間は試験管を静置させた。

【0277】

全ての試験管において初期の事前試料測定を行った。一先に概要を説明した手順を用いて、N D 3300で空試験を行った。分析対象の新たな1滴を導入する前に、折り畳ん

50

だキムワイプを用いて下部及び上部測定台から直前の試料液滴を拭き取った。試料の記述名をソフトウェアの試料ID欄に入力した。試験管番号1 2 μLを試験台に投入して、アームを慎重に閉じて、「測定」ボタンを押した。試験管番号1の試料について3回測定を行った。あの2つの試料についてもこの手順を繰り返した。具体的には、試料ID欄を変更して、2番目の試験管内の試料の記述名を反映させた。こうして、2番目の試料についても3回測定を行った。試験管全てを分析するまで本工程を行った。R-P Eが活性化したとき、示されたRFU読みは100~2000の間であった。

【0278】

R X Nを含む組成物を試験管に加えた。- この手順は慎重に時間を計った。R-P E染料は、活性化後30分未満の間だけが正確であり、そのため、それと同じ暴露時間で全試験を完了させる必要がある。R X Nを含む組成物試料番号1 10 μLを試験管番号1に加えた直後にタイマーを3分にセットした。次いで、試験管番号1をピペットで混合した。3種の全ての試料においてこの工程を繰り返した。

10

【0279】

最初のR X Nを含む組成物試料を試験管に加えてから6時間後に、各試験管から次の方法で測定を行った。ND-3300で空試験を行い、測定台を拭き取って、試験管番号1のための「試料ID」を入力した。3分後、サンプリングピペットを用いて試験管番号1から液滴2 μLを採取して測定台に投入し、測定ボタンを押した。試験管全てを分析するまで本工程を行った。

【0280】

20

こうして獲得したデータ全てが表示されるように「記録を見る」ボタンを押してデータを整理した。その後、データを保存して解析した。

【0281】

次亜塩素酸塩試験

次亜塩素酸塩は、NanoDrop 3300蛍光分光光度計により試薬としてAPFを用いて試験した。

【0282】

ND-3300ソフトウェアを呼び出し、「他のフルオロフォア」ボタンをクリックして、オプション「APF 50 μM活性化」を選択する。

【0283】

30

ND-3300で空測定を行った。- ピペットを用いて測定台の上に脱イオン水2 μL(1滴)を投入して、アームを慎重に閉じた。「プランク」ボタンをクリックして、ND-3300で「空」測定を行い、それによりND-3300のキャリブレーションを行った。

【0284】

試料は、10 mL脱イオン水を、試験に必要な大きな(15 mL)試験管それぞれにピペットで入れて調製した。試験対象の試料それぞれに試験管1本が必要である。

【0285】

裏面が粘着性の印刷用粘着シートを、試験管の口を覆うのに十分な大きさの正方形に切断し数字「1」、「2」及び「3」を書いて、試験管にラベルとして付着させた。ラベルは、試験管の特定と液体の蒸発防止の両方のために、試験管の口を覆うように配置した。

40

【0286】

APF蛍光染料10 μLを次の工程、すなわち、明かりを消して、予め用意したAPF染料試験管を冷蔵庫から取り出す工程[この試験管は、市販のAPFバイアル瓶から濃縮物2 μLを抜き取って5 mL脱イオン水に入れることにより、予め用意した(リン酸緩衝液は必要ない)]ことで、各試験管に分配した。調製された試験管は、他の試験管と共に棚で保存した。この染料は、有毒で、光の影響を受けやすいので、この工程は、実験用白衣、手袋及びゴーグルを着用して素早く行う必要がある。無菌ピペットを用い、用意したAPF染料10 μLを各試験管に加えた。この用意したAPF染料を試験管に返して、冷蔵庫に戻した。

50

【0287】

各試験管に入れた混合用ピペットを用いて、2～3 mLを汲み上げてから素早く押し戻し、試験管の内容物をよりうまく攪拌させるために一部の気泡を逃すようにして、試験管を十分に混合した。試験管毎にこれを3～4回繰り返した。このとき、試験管毎に別個の攪拌用ピペットヘッドが必要である。混合後30分間は試験管を静置させた。

【0288】

全ての試験管において初期の事前試料測定を行った。一先に概要を説明した手順を用いてND-3300で空試験を行った。分析対象の新たな1滴を導入する前に、折り畳んだキムワイプを用いて下部及び上部測定台から直前の試料液滴を拭き取った。試料の記述名をソフトウェアの試料ID欄に入力した。試験管番号1 2 μLを試験台に投入して、アームを慎重に閉じて、「測定」ボタンを押した。試験管番号1の試料について3回測定を行った。あの2つの試料についてもこの手順を繰り返した。具体的には、試料ID欄を変更して、2番目の試験管内の試料の記述名を反映させた。こうして、2番目の試料についても3回測定を行った。試験管全てを分析するまで本工程を行った。APFを活性化したとき、示されたRFU読みは100～2000の間であった。

10

【0289】

RXNを含む組成物を試験管に加えた。- この手順は慎重に時間を計った。APF染料は、活性化後30分未満の間だけが正確であり、そのため、それと同じ暴露時間で全試験を完了させる必要がある。RXNを含む組成物試料番号1 10 μLを試験管番号1に加えた直後にタイマーを3分にセットした。次いで、試験管番号1をピペットで混合した。3種の全ての試料においてこの工程を繰り返した。

20

【0290】

APF並びにRPEは選択された標準物質と比較して測定され、かかる標準物質の百分率として報告される。

【0291】

RXNを含む最初の組成物を試験管に加えてから30分後に、各試験管について次の方法で測定を行った。ND-3300で空試験を行い、測定台を拭き取って、試験管番号1のための「試料ID」を入力した。3分後、サンプリングピペットを用いて試験管番号1から液滴2 μLを採取して測定台に投入し、測定ボタンを押した。試験管全てを分析するまで本工程を行った。

30

【0292】

パッケージング

パッケージングプロセスには、超酸化物、ヒドロキシルラジカル及びOOH^{*}（例えば、容器は金属酸化物もイオンも含有してはならない）の崩壊に寄与しない任意の種類のパッケージが含まれる。携帯が容易でかつ市場で受け入れられ易いことから、パウチ及び瓶が好ましい。ただし、あらゆる好適な梱包材料が適用可能である。容器／梱包材料は、例えばガラス製、ポリエチレン製、ポリプロピレン製などであってよい。具体例としては、Bapolene HD2035が挙げられ、これは高密度ポリエチレンコポリマーであって、JadeブランドのCZ-302ポリエステルである。表4は、組成物をポリエチレン瓶にパッケージングしてから12ヶ月後の超酸化物の相対残存率を示す。

40

【0293】

(実施例6)

実施例1に従って作製された試料について、超酸化物の崩壊率を12ヶ月にわたって試験した。すなわち、塩処理された水合計3785リットル（1,000ガロン）を実施例1に従って電極に合計56アンペアを流して電気分解し、更に電気分解が4.5～5.8で行われたときに產生された試料中に含まれる超酸化物は、標準的なRPE用RFU対照の量と比較した相対量として12ヶ月にわたって試験した。

【0294】

【表10】

表4：1年実験－12ヶ月にわたり毎月3%の崩壊率を示す

試料ID	RFU	試料当たりの RFU平均	RFUから対照を 差し引いたもの	標準偏差	誤差(%)	参照試料と比較した 効力／安定性(%)
RFU対照	1743.7	1759.033				
対照	1814.6					
対照	1718.8					
試料1	985.6	986.1667	872.8667	6.169549	0.706815	1
試料1	980.3					
試料1	992.6					
試料2	1044.8	1003.6	855.4333	35.68151	4.171162	基準値
試料2	982.7					
試料2	983.3					
試料3	981.7	988.3	870.7333	16.23915	1.864997	1.007618
試料3	1006.8					
試料3	976.4					
試料4	1132.9	1121.133	737.9	12.56437	1.70272	0.853903
試料4	1107.9					
試料4	1122.6					
試料5	1189.9	1182.2	676.8333	19.99475	2.954161	0.783236
試料5	1197.2					
試料5	1159.5					
試料6	1269.3	1256.267	602.7667	26.47647	4.39249	0.697526
試料6	1225.8					
試料6	1273.7					

【0295】

表4には、RFU対照、参照試料である試料1、及び1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月及び12ヶ月にそれぞれ採取された試料2～6のデータが示されている。表4Aは、0ヶ月、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月及び12ヶ月における超酸化物の残存率として結果を示す。

【0296】

この表4を図22に図示する。

【0297】

10

20

30

40

【表11】

表4 A

月	効力／安定性(%)
0	100
1	101
3	85
6	78
12	70

10

【0298】

(実施例7)

表5は、組成物をポリエチレン瓶及び／又はポリエチレンパウチにパッケージングして13ヶ月後の超酸化物の相対残存率を示す。本実施例において試験した組成物は、実施例6のプロセスに従って作製した。

【0299】

【表12】

表5：13ヶ月パウチ対瓶

試料ID	RFU	試料当たりの RFU平均	標準偏差	誤差(%)	RFUから対照を 差し引いたもの	参照試料と比較した 効力／安定性(%)
対照	1687.9					
555	946.4	940.7667	9.157693	0.973429	1325.273	1
555	930.2				1370.007	
555	945.7					
555-1	817.5	851.3	29.27781	3.439188	1414.74	1.067508
555-1	867.6					
555-1	868.8					
525b	967.2	966.0333	10.3992	1.076484	1300.007	0.948905
525b	955.1					
525b	975.8					
524p	983.1	975.7333	17.08576	1.751069	1290.307	0.941825
524p	956.2					
524p	987.9					
480	985.9	1006.333	19.12337	1.900302	1259.707	0.919489
480	1009.3					
480	1023.8					
479p	1115.2	1153.5	45.22975	3.921088	1112.54	0.812069
479p	1141.9					
479p	1203.4					
408p	1454.2	1501.633	62.98812	4.194641	764.4067	0.557958
408p	1573.1					
408p	1477.6					
347p	1309.4	1327.833	39.24364	2.955464	938.2067	0.684819
347p	1301.2					
347p	1372.9					
347p	1338.1					
314	1354.4	1348.567	16.82627	1.247715	917.4733	0.669685
314	1361.7					
314	1329.6					
313p	1459.3	1444.033	13.25908	0.918198	822.0067	0.600002
313p	1435.4					
313p	1437.4					

【0300】

上述のグラフは、13ヶ月間に及ぶ超酸化物ラジカルの崩壊率がパウチでは4.4%及び瓶では3%であることを示している。試料555は参照試料であり、試料555-1は基準値試料であり、試料525bは1ヶ月後に瓶から採取した試料であり、試料524p

10

20

30

40

50

は1ヶ月後にパウチから採取した試料であり、試料480は3ヶ月後に瓶から採取した試料であり、試料479pは3ヶ月後にパウチから採取した試料であり、試料408pは8ヶ月後にパウチから採取した試料であり、試料374pは11ヶ月後にパウチから採取した試料であり、試料314は13ヶ月後に瓶から採取した試料であり、及び試料313pは13ヶ月後にパウチから採取した試料である。表5Aは、瓶及びパウチ型容器において0ヶ月、1ヶ月、3ヶ月、8ヶ月、11ヶ月及び13ヶ月における超酸化物の残存率を示す表である。この表5を図23に図示する。

【0301】

【表13】

表5A

10

月	瓶の効力／安定性(%)	パウチの効力／安定性(%)
0	100	100
1	95	94
3	92	81
8		56
11		68
13	67	60

20

【0302】

(実施例8)

例えばKimax、Pyrex、Endural、Schott又はRefluxの商品名で市販されているホウケイ酸ガラスは、RXNを含む組成物のパッケージングに有用である。

【0303】

ホウケイ酸ガラス瓶に貯蔵された後のRXNを含む組成物中の超酸化物の存在を試験した。この試料は、実施例6に記載のプロセスに従って作製した。試料397は24ヶ月間貯蔵し、試料512は20ヶ月間貯蔵した。基準バッチ1256は、3つの試料全てを試験する、その日に作製した。結果を表6に示す。

30

【0304】

【表14】

表6

ガラス瓶ASEA				
安定性				
試料	RFU	平均RFU	対照-平均+管理損失	参照試料と比較した効力／安定性(%)
397	780.5	806.8	1193.2	93.1169
	819.5			
	820.4			
512	676.7	682.4666667	1317.533333	102.8198
	682.6			
	688.1			
参照試料1256	754.8	718.6	1281.4	100
	707.2			
	693.8			
対照	1850			
6時間後の対照	1700			

【0305】

この表からは、ホウケイ酸瓶の中では超酸化物の相対濃度がそれほど低下しないことが分かる。試料397の崩壊率は約5%であり、試料512の崩壊率は0%であった。したがって、製品の1年間での崩壊は毎年約2.5%以下である。これは、約24年における超酸化物の推定半減期を示している。

【0306】

組成物中の任意成分の安定性は、ある一定時間後に検出可能に残存している特定の組成物の量で測定され得る。例えば、測定される超酸化物の崩壊率が2年間で約7%の場合、これは2年間の安定性が約93%であることを表す。言い換えると、2年後に、当初の超酸化物の量の約93%がまだ組成物中に存在しかつ測定された。

【0307】

(実施例9)

0.28%の蒸留NaCl溶液から、0.9%NaCl溶液1Lを2つ作製し、0.28%NaCl溶液1Lを3つ作製した。塩分濃度をEC300導電率系で分析して、所望の塩分濃度(9g/L又は0.9%)に達するまで塩素加えた。その後、試料を混合して冷凍室に入れた。0.28%試料は食塩水貯蔵槽から直接回収した。塩分濃度はEC300導電率計で2.8g/L(又は0.28%)であることを確認した。試料を冷凍室に入れた。

【0308】

温度の読みが5.5となつたときに試料を冷凍室から取り出して、冷蔵庫に入れた。2.8g/L試料の一方を5.8において3アンペアで3分間流して1Lセルをリンス処理した後、次の表中の試料を実施例3のプロセスと同様にして流した。

【0309】

10

20

30

40

【表15】

試料	塩分濃度(g/L)	アンペア	時間(分)	温度(°C)
1	2.8g/L	3	3	5.8
2	2.8g/L	3	3	5.8
3	9g/L	3	3	5.6
4	9g/L	3	3	4.9

【0310】

0.28%試料及び0.9%試料において遊離塩素、R-PE、APF及びpHを測定した。結果は次の表に示す通りであった。

10

【0311】

【表16】

試料／NaCl(%)	遊離塩素	R-PE	APF	pH
1／0.28(%)	31ppm	112%	112%	7.6
3／0.9(%)	76ppm	123%	35%	8.3
2／0.28(%)		112%	108%	
4／0.9(%)		125%	48%	

【0312】

* 試料番号1の遊離塩素は、LRにおいてガラスセルを用いて試験し、試料番号3の遊離塩素は、HRにおいてプラスチックセル内で測定した。

20

【0313】

(実施例10)

実施例1に従って作製された組成物-Na₂S₂O₃によるKIの滴定

滴定は、RXN1中のClOをKI及び酸と反応させてI₂及びCl⁻を生成することによって実施例1に従って作製された組成物(本実施例10では、実施例1に従って作製された組成物をRXN1と称する)中のClOの量を測定するために準備した。I₂の色は褐色であるが、S₂O₃²⁻及びI⁻と完全に反応すると透明になる。

【0314】

試薬は、42mM KI氷酢酸溶液(KIGAA)、RXN1、及び0.100M Na₂S₂O₃溶液である。42mM KI氷酢酸溶液は、KI 1.758g及び氷酢酸(Glacial acetic acid、GAA)5mLを250mL三角フラスコに加え、脱イオン化水(DI H₂O)で容積を250mLにすることで調製した。0.100M Na₂S₂O₃溶液は、Na₂S₂O₃ 2.482gを100mL容量フラスコに加えて、100mLとなるまで脱イオン化水(DI H₂O)を加えることにより生成した。RXN1は、バッチ1371から採取した。3種の試験を行った。

30

【0315】

試験1: RXN1 50mLをKIGAA 50mLに加えて混合した。ビュレットを脱イオン化水で3回リヌスし、次にNa₂S₂O₃でリヌスして、Na₂S₂O₃を4mLまで充填した。初期ビュレット読みは6mLから始まり、5.69mLで終わった。合計0.31mLを加えて滴定を完了させた。結果は、ClO約16ppmを示している(3.1×10-4M ClO)。

40

【0316】

試験2: RXN1 75mLをKIGAA 50mLに加えて混合した。初期ビュレット読みは14mLから始まり、最終読みは約13.55であった。合計0.45mLを加えた。結果は、ClO約16ppmを示している(3×10-4M ClO)。

【0317】

試験3: RXN1 100mLをKIGAA 50mLに加えた。初期ビュレット読みは15mLであり、最終読みは約14.37mLであった。合計約0.63mLを加えた。結果は、ClO約16ppmを示している(3.15×10-4M ClO)。

50

【0318】

結果：3種の試験結果から、RXN1のClO濃度はほぼ $3.1 \times 10 - 4\text{M}$ であると考えられる。これは、約16 ppmに相当し、別のバッチ由来の試料における比色計の読みに近い（バッチ1371、20 ppmで試験）。

【0319】

(実施例11)

AccuTOF-GCv 4Gは高感度（OFN 1 pg/ μL においてS/N比100超）ガスクロマトグラフ飛行時間型質量分析計である。高解像度及び高い質量精度により、迅速な元素組成の決定及び目標化合物の同定が可能となる。本発明の組成物中の水クラスターを調べるために、組成物を質量分析計（MS）に通して、注入温度を、水クラスターが検出可能な温度まで下げた。10

【0320】

スペクトルからは、ClO-を有する錯体中のClO-とO2を含む、数種の活性酸素錯体の存在と、数種のO2+-ラジカルの存在と、が示された。これらのスペクトルを、図26~28に示す。低質量では、37及び55に水クラスター[$(\text{H}_2\text{O})_n + \text{H}$]⁺のみが観察されるが、フィラメント温度は水を破壊しない程度に十分に低い。

【0321】

(実施例12)

標準試験プロトコル（Standard Test Protocol (STP)）第STP0163 Rev 2号（Nelson Laboratories, Salt Lake City）に従って紫外・可視分光法により過酸化水素を試験した。この試験により、本発明の組成物中には過酸化水素が、重量基準で1.6 ppm含まれていた。20

【0322】

(実施例13)

pH、過酸化物、塩素（遊離型量及び全量）、レドックス並びにオゾンの評価及び測定は実施例3に従って作製された組成物で行った。

【0323】

試験1では15の副ロット、試験2では30の副ロット、及び試験3では40の副ロットからなる3種の初期材料ロットの処理を行った。試験3中、副ロット1、15及び30では、pH変化及びアッセイ内の副ロット対照としての過酸化物の産生についても試験した。出発原料もまた各ロットを用いて試験して、処理中にパラメータが変化することを確認した。データからは、pH、過酸化物及び塩素（遊離型量及び全量）の変化、並びにレドックスの増加及びオゾンの産生が示された。オスモル濃度にも塩化物濃度にも変化はなかったが、ナトリウム濃度の減少が確認された。30

【0324】

試験3由来の試料は、更に、室温（約25）で2週間貯蔵した後にも試験した。このとき、材料から2つの試料を取り出して、安定性指標パラメータを求めるために凍結融解処理及び100での加熱処理に付した。このデータからは、室温での2週間の貯蔵によって遊離塩素量及び全塩素量が変化して、遊離塩素量対全塩素量の比が、3試験における初期平均値である60対60 ppmから遊離塩素量対全塩素量16対52 ppmまで低下した。当該材料を凍結融解することによって前記比は36対77 ppmとなったが、加熱により更に8対32 ppmまで低下した。2週間貯蔵後のナトリウム値は、その範囲（3試験の標準偏差の1.5倍）が2470~4123 ppmから2100 ppmまで低下したようである。しかし、これは、試料を凍結融解又は煮沸したときには変化しなかった（アッセイ変動の範囲内）ようである。塩化物、レドックス、及び過酸化物は、3試料（室温で2週間後、凍結融解後、及び煮沸後）全体では初期データの誤差の範囲内であったようである。凍結融解後及び煮沸後の試料のオスモル濃度はわずかに高いが、これは、アッセイ誤差の範囲内であり得るか、又は処理によって生じた試料の濃度が原因であった。40

【0325】

PQ（稼働時の適格性確認、Performance Qualification）試験を開始するに先立って

50

、工学的試験を行ってプロセス再現性を確認し、また、特定の試験法及びパラメータを求めるための材料を作製した。更に、材料を用いて、安定性指標パラメータを求めた。材料は、実施例3に記載の装置及び方法を用いて作製した。装置は実験前にIQ(据付時の適格性確認)/0Q(稼働時の適格性確認)を調べた。副ロットは、0.9%滅菌注射用生理食塩水を副ロット当たり1リットル用いて調製した。初期試験試料は、貯蔵し、pH調整され、かつ0.2μフィルターでろ過された副ロットから構成された。次の工程を利用して初期試験用にアリコートを取り出した。

【0326】

工程：

1. 目視検査：無色透明液体

10

【0327】

2. 粒状物質：通常の明かりの下で粒子が視認不可能であること

【0328】

3. pH：pH測定は、アメリカ薬局方(USP)<791>に基づきGBI SOP EC-855を用いて行った。計測手段には、Corning 425メーター及びAccent 13-620-95結合電極が装備されていた。装置は、25においてNIST追跡用バッファーを用いて標準化し、勾配97%超が得られた。

【0329】

4. オスマル濃度：オスマル濃度測定は、USP<785>に基づきGBI SOP AL-872によってOsmette Aモデル5002を用いて行った。装置は、NIST追跡用校正標準及び追跡用対照290mOsmを用いて標準化した。

20

【0330】

5. 過酸化物：過酸化物の產生は、Merck quant製過酸化物試験キットを用いて測定し、半定量濃度はGBI SOP AL-876によって測定した。本試験では、試験片をカラースケールと比較する試験を用いた。検出濃度は0.5、2、5、10及び25ppmである。高濃度試料を希釈して測定することも可能である。必要に応じて、中間色推定を行うこともあり得る。

【0331】

6. 塩素全量及び遊離塩素量：試料中に次亜塩素酸又は次亜塩素酸イオン(遊離塩素(free Chlorine or free available Chlorine))として含まれている遊離塩素は、DPD(N,N-ジエチル-p-フェニレンジアミン)指示剤とすぐに反応して、遊離塩素量に比例したマゼンタ色を呈する。色測定は、Hach ColorimeterモデルDR850を用いて行った。試薬キットもHachから入手した。ここで注目すべきなのは、オゾンの存在が遊離塩素の正確な測定を妨げており、更に過酸化物の存在も遊離塩素の正確な測定を妨げる可能性があるということである。

30

【0332】

塩素は、遊離塩素又は結合有効塩素として存在する可能性があり、これらを合わせて有効塩素として測定する。結合塩素は、モノクロラミン、ジクロラミン、窒素三塩化物及び他のクロロ誘導体として存在する。結合塩素は、試験試薬中でヨウ化物をヨウ素へと酸化する。ヨウ素は、試料中に含まれる遊離塩素と共にDPDと反応して、全塩素量に比例した赤色を呈する。結合塩素は、遊離塩素量を全塩素量試験結果から差し引くことによって計算され得る。ここで注目すべきなのは、試料中のオゾン及び過酸化物がこの試薬と共に測定値を不正確にする可能性があることである。

40

【0333】

7. レドックス電位(ORP)：本方法により、溶液の酸化力又は還元力(単位mV)を測定する。白金レドックス電極(SympHony Electrodes)をミリボルトpHメータと共に利用する。レドックス電位は、標準的な電気化学還元電位の観点から記号E_oで表され、単位はミリボルト(mV)である。レドックス電位は、標準的な水素対(2H⁺、H₂)、すなわち一般的に容認される座標系に対して測定される。慣例により、正(+)の記号は、水素系と比較して還元を受けやすい還元電位に添えられ

50

る。負の記号は、還元を撲り受けにくい溶液に用いられる。従来の標準物質の pH は 7 であることから、測定値は pH 依存であり、pH に適用できる条件に E_o 値 (E_o/) を調節するために適した計算が必要である。20 ~ 30 における pH 7 の水の半反応結合電位の例は、820 mV である。(1/2 O₂ + 2 H₂ + 2 e → H₂O)。

【0334】

8. 塩化物：塩化物は、IC 7685 イオンコントローラに取り付けられた Cole Parmer (27077-04) 製塩化物結合電極を用いて測定される。100 及び 1000 ppm の塩化物標準物質を用いて計器をキャリブレーションして、単位：ppm C1- で試料を測定する。500 ppm の参照基準を更に用いて品質維持のための読みの再現性を確認する。

10

【0335】

9. ナトリウム：ナトリウムは、塩化物と同様に、Cole Parmer 製ナトリウム結合電極 (277077-16) を用いて測定する。100 及び 1000 ppm の標準物質を使用し、更に 350 ppm の参照基準も用いて品質維持のための読みの再現性を確認する。

【0336】

10. オゾン：オゾン濃度の測定は HAC-H 比色計インディゴ法を用いて行う。本方法の検出レベルは 0.1 ppm である。オゾン (O₃) は、1 分子当たり、通常 2 個のところ、3 個の原子を有する気体酸素である。

【0337】

結果：前処理された 0.9% 注射用塩化ナトリウムに由来する試料を、後処理製品と対比して測定した。表 1 は、3 つのロットに関する平均、標準偏差 (SD) 及び % 变異係数 (% CV) を示す。15 の副ロットからなる初期ロット、30 の副ロットからなる第 2 のロット、及び 40 の副ロットからなる第 3 のロットで得た値から、用意された副ロットの数を根拠とする傾向は見られなかった。アッセイは、アッセイ内及びアッセイ間変動に関する要件を満たしていなかったため、傾向分析及び % CV 比較は開始時と処理後の試料間でのみ行い、アッセイ変動及びオペレータ変動の寄与については今のところ分からぬ。メーカーの文献から、オゾン及び過酸化物の存在が塩素分析値を不正確にし得ることは分かっている。更にレドックス分析も pH 依存であることから、レドックス電位の増加が処理によるものか否か、又は単に、同時に試験された 2 つの製品の pH 差に関するもののか否かを判定するために、開始時の未処理の生理食塩水の pH を 7 に調整する必要があり得る。

20

【0338】

オスモル濃度は、含まれている塩化ナトリウムの割合に関するメーカーの仕様書に基づいて得られるであろう計算値と一致している。(0.89% 溶液における 0°C での凝固点降下は 0.53 である。) オスモル濃度 = / 1.86 又は 0.285 Osm (285 mOsm)。これらの値は、未処理であるか処理済みであるかによっても、経時的にも、更には凍結又は煮沸などのストレス処理後でも変化しないと考えられる(表 7)。

30

【0339】

【表17】

表7

試験の実施	処理後〇回 (7/23/04)	室温貯蔵後の材料 (8/5/04)対照	対照-20°Cで 凍結融解後	対照100°Cで 1分煮沸後
pH	6.99	7.1	7.0	6.52
オスモル濃度 (mOsm)	285	287	290	296
過酸化物(ppm)	10	10	10	10
全塩素量mg/L (ppm)	72	52	77	32
遊離塩素量mg/L (ppm)	67	16	36	8
レドックス(mV)	830	830	840	870
塩化物mg/L (ppm)	4670	5180	5260	4680
ナトリウムmg/L (ppm)	2470	2100	2000	2040
オゾンmg/L (ppm)	0.61	0.43	0.23	0.20

【0340】

過酸化物は増加するように思われるが、この増加がストレス処理に対して安定な状態であると考えられる。オゾンもまた処理後に増加するが、過酸化物とは異なり、経時的に低下すると考えられ、ストレス処理によって生じると考えられる。

10

【0341】

未処理溶液中のナトリウム及び塩化物の濃度は、計算値と一致している。処理後の塩化物は、アッセイ誤差の範囲内であると考えられ、ストレス処理に対して安定した状態を保つと考えられる。出発濃度を処理済試料と比較すると、ナトリウムは低下すると考えられる。3つの試験における相対的な純減は平均 1247 ± 227 であり、アッセイ変動から統計的に有意であると考えられる。ただし、この減少値は、試料にストレスを与えたときも変化しないと考えられる。

20

【0342】

遊離塩素量及び全塩素量、並びに結合塩素量計算値は、オゾン及び過酸化物の存在の影響を受けるために有効ではない可能性がある。未処理の出発原料は、測定できたとしても塩素量をほとんど有しないと考えられる。処理後の値は遊離塩素量及び全塩素量に関しては平均 60 ppm まで増加する。これは結合塩素が存在しないことを示している。ただし、前記値は、オゾン及び過酸化物の存在に左右される可能性がある。ここで更に注目すべきなのは、塩素はプラスチックに吸収され易く、副ロット及び最終バルク材料の回収及び貯蔵のために用いられる材料並びに試料採取のために用いられる容器の影響を受ける可能性もある。2週間貯蔵後の材料は、遊離塩素量と全塩素量との比に変化が現われ、計算によれば結合塩素の値は 36 ppm であったが、オゾン及び過酸化物の値は、遊離塩素量及び全塩素量はいずれも 60 ppm であるが結合塩素の存在は示されなかったという、処理後0時間の試験結果と同等であった。ここで注目すべきなのは、熱ストレス処理を受けると、オゾン値は低下すると同様に、全塩素量及び遊離塩素量も低下することである。ストレス処理後の試料では、初期試験では結合塩素値が0であるが、2週間後には 36 ppm となり、また、煮沸後の試料では、結合塩素の値が 24 ppm であるが、凍結融解後は 41 ppm であった。

30

【0343】

温度のストレス効果の測定：工学試験3を、PETG瓶内において室温で2週間貯蔵した。この期間後、この材料を再試験した。処理後材料と貯蔵後の40Lの工学試験番号3との比較検討は、最初は2004年7月23日に実施及び試験した。この材料を室温で貯蔵し、試料を採取して、凍結融解及び煮沸により処理して有効安定性指標アッセイを行った。データを表2に示す。

40

【0344】

50

試料の調製：室温試料は元の容器から直接取り出した。凍結試料は、50 mL (3 × 2.5 mL) の円錐形の管に入れて、一晩凍結した。次の日に試料を取り出して、室温に戻して試験した。

【0345】

煮沸後の試料：75 mL を 125 mL フラスコに入れて、スズ箔で蓋をし、水浴中に入れられる。温度は 100 ℃ に達した。試料を 1 分間煮沸して、50 mL (3 × 2.5 mL) の円錐形の管に入れた。

【0346】

結論：PQ (稼働時の適格性確認) 試験に関して追加試験を行い、得られる値の再現性を確認する。安定性実験を更に行って、製品を冷蔵庫、室温又は高温で貯蔵したときに変動が経時的に生じるかどうかを確認する。外部供給源による他の生物活性試験は未だ入手できていないが、貯蔵容器及び保持時間は活性の測定に重要であり得る。金属及び浸出用液体に関する他の試験に加えて、PQ 用の貯蔵及び過後の試料におけるエンドトキシン及び無菌状態に関する他の試験も行う。

【0347】

【表 18】

表 8 : 工学的試験に関するデータの要約

処理前	処理後	パラメータ
平均 5. 65 標準偏差 0. 84 %CV 14. 87 範囲 4. 39 ~ 6. 91	7. 05 0. 04 0. 54 6. 99 ~ 7. 10	pH pre - 4. 5 ~ 7. 0
平均 284. 67 標準偏差 0. 44 %CV 0. 16 範囲 284 ~ 285. 3	285. 00 0. 00 0. 00 285 ~ 285. 00	実験結果 277 ~ 326 オスモル濃度 (mOsm)
平均 0. 00 標準偏差 0. 00 %CV # DIV / 0 ! 範囲 0 ~ 0. 0	10. 00 0. 00 0. 00 10 ~ 10. 00	ppm 過酸化物
平均 0. 02 標準偏差 0. 02 %CV 76. 19 範囲 0. 00 ~ 0. 05	60. 00 8. 00 13. 33 48. 00 ~ 72. 00	全塩素量 mg/L
平均 0. 01 標準偏差 0. 00 %CV 33. 33 範囲 0. 007 ~ 0. 0	59. 33 5. 11 8. 61 51. 67 ~ 67. 00	遊離塩素量 mg/L
平均 320. 50 標準偏差 67. 67 %CV 21. 11 範囲 219 ~ 422. 0	860. 53 20. 36 2. 37 830 ~ 891. 07	mV レドックス
平均 5140. 00 標準偏差 213. 33 %CV 4. 15 範囲 4820 ~ 5460. 0	4776. 67 395. 56 8. 28 4183. 333 ~ 5370. 00	塩化物 ppm 実験結果 5187 ~ 5509
平均 4140. 00 標準偏差 580. 00 %CV 14. 01 範囲 3270 ~ 5010. 0	3296. 67 551. 11 16. 72 2470 ~ 4123. 33	ppm ナトリウム 実験結果 3360 ~ 6571
平均 0. 01 SD 0. 01 %CV 66. 67 範囲 0 ~ 0. 0	0. 49 0. 12 24. 20 0. 31 ~ 0. 66	ppm (mg/L) オゾン

ナトリウムの低下	
平均	1246. 67
標準偏差	226. 67
%CV	18. 18
範囲	906. 667 ~ 1586. 7

レドックス増加	
540	
84	
15. 56	
414	~ 666. 0

【0348】

(実施例 14 a)

少なくとも1つのレドックスシグナル伝達試薬(RXN10)と50%NaOHとを含む組成物を、先ず50%NaOH75μLをRXN1040mLと混合することにより配合した。この配合の塩素濃度を測定したところ24ppmであった。RXN10とNaOHからなるこの配合に、Carbopol(登録商標)を加えて0.9重量%Carbopol/99.1重量%RXN10混合物を作製した。この配合の最終塩素濃度を測定したところ9.6ppmであった。

【0349】

(実施例14b)

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と50%NaOHを、先ず50%NaOH50μLをRXN940mLと混合することにより配合した。この配合の塩素濃度を測定したところ22.6ppmであった。RXN9とNaOHからなるこの配合に、Carbopol(登録商標)を加えて0.9重量%Carbopol/99.1重量%RXN9混合物を作製した。この配合の最終塩素濃度を測定したところ9.2ppmであった。

【0350】

(実施例14c)

RXN1040mLとCarbopol(登録商標)0.36gを混合することにより、比較例を得た(0.9重量%Carbopol/99.1重量%RXN10)。この混合物の塩素種は、最初、13.6ppmと測定された。このRXN10-Carbopol(登録商標)混合物に、50%NaOH75μLを加えてゲル化させた。数分後、塩素種は7.6ppmと測定された。48時間後、塩素を測定したところ、1.6ppmであった。

【0351】

(実施例14d)

RXN9とCarbopol(登録商標)とを用いて第2比較試料を作製した(1%Carbopol(登録商標)=1.0重量%Carbopol(登録商標)/99重量%RXN9)。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%NaOH263μLを加えた。最終混合物中の塩素を測定したところ、6.4ppmであった。48時間後、塩素は8ppmであり、pHは9.5であった。

【0352】

(実施例14e)

RXN10とCarbopol(登録商標)とを用いて試料を作製した(1%Carbopol(登録商標)=1.0重量%Carbopol(登録商標)/99重量%RXN1)。この1%Carbopol(登録商標)/RXN10混合物に、50%NaOH225μLを加えた。この1%Carbopol(登録商標)/RXN10混合物/50%NaOH225μL混合物に12.5%NaOCl100μLを加えたところ、塩素濃度が1ppmとなることが分かった。

【0353】

(実施例14f)

RXN9とCarbopol(登録商標)とを用いて別の試料を作製した(1%Carbopol(登録商標)=1.0重量%Carbopol(登録商標)/99重量%RXN9)。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%NaOH225μLを加えた。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物/50%NaOH225μL混合物に12.5%NaOCl50μLを加えたところ、塩素濃度が1ppmとなることが分かった。

【0354】

(実施例14g)

RXN9とCarbopol(登録商標)とを用いて第3の試料を作製した(1%Carbopol(登録商標)=1.0重量%Carbopol(登録商標)/99重量%RXN9)。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%

10

20

30

40

50

NaOH 277 μLを加えた。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物/50%NaOH 277 μL混合物に12.5%NaOCl 50 μLを加えたところ、塩素濃度が10.8 ppmとなることが分かった。

【0355】

(実施例14h)

2重量%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物を用いて比較試料を作製した。RXN9とCarbopol(登録商標)とを用いて試料を作製した(2%Carbopol(登録商標)=2.0重量%Carbopol(登録商標)/98重量%RXN9)。この2%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%NaOH 500 μLを加えた。この2%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物/50%NaOH 500 μL混合物に12.5%NaOCl 50 μLを加えたところ、塩素濃度が27 ppmとなることが分かった。

10

【0356】

(実施例14i)

RXN9とCarbopol(登録商標)とを用いて別の試料を作製した(2%Carbopol(登録商標)=2.0重量%Carbopol(登録商標)/98重量%RXN9)。この2%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%NaOH 500 μLを加えた。この2%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物/50%NaOH 500 μL混合物に12.5%NaOCl 5 μLを加えたところ、塩素濃度が約0 ppmとなることが分かった。

20

【0357】

(実施例14j)

1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に、50%NaOH 225 μLを中和剤として加えると、pHが中性となることが分かり、また、塩素は6 ppmであった。その後、12.5%OCl 100 μLを加え(この混合物のpHは7である)、直ちに塩素を測定したところ21.2 ppmであった。5分後、塩素を測定したところ、50 ppmであった。更に5分後、塩素を測定したところ、52 ppmであった。

【0358】

(実施例14k)

1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物の第2のバッチに、50%NaOH 225 μL及びOCl 100 μLを加えると、pHが6となることが分かり、塩素を測定したところ、50 ppmであった。

30

【0359】

(実施例14l)

1%Carbopol(登録商標)/RXN9からなる別の混合物を調製した。pHは3であり、塩素を測定したところ、13.2 ppmであった。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9混合物に50%NaOH 225 μLを加えると、得られた配合のpHは6であり、塩素濃度は8.4 ppmであった。この1%Carbopol(登録商標)/RXN9/50%NaOH 225 μL混合物に、12.5%NaOCl 50 μLを加えたところ、塩素濃度が18 ppmとなることが分かった。

40

【0360】

(実施例14m~14n)

1%Carbopol(登録商標)/RXN9、50%NaOH 225 μL及び12.5%NaOCl 50 μLからなる第1混合物と、1%Carbopol(登録商標)/RXN9、50%NaOH 225 μL及び12.5%NaOCl 100 μLからなる第2混合物と、を含む追加比較例を作製した。第1混合物中の塩素を測定したところ、19.4 ppmであり、第2混合物の塩素を測定したところ、54 ppmであった。

【0361】

(実施例14o~14p)

50

1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 225μL及び12.5% NaOCl 50μLからなる第1混合物と、1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 225μL及び12.5% NaOCl 100μLからなる第2混合物と、を含む別の組の追加比較例を作製した。第1混合物中の塩素を測定したところ、30ppmであり、第2混合物の塩素を測定したところ、53ppmであった。

【0362】

(実施例15)

0.9%ゲルとなるまでNaOHを次第に添加しながらpHを試験した(0.9重量%Carbopol(登録商標)/99.1重量%RXN9)。0.9重量%Carbopol(登録商標)/99.1重量%RXN9からなる混合物の初期pHは3.1であった。NaOHは、次に示すように次第に添加した。

【0363】

【表19】

添加した50% NaOHの量	pH	塩素
100μL	5.1	
25μL	6.0	
25μL	6.0	
50μL	6.0	
50μL	9	3.8ppm

10

20

【0364】

(実施例16a～16b)

1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 225μL及び12.5% NaOCl 50μLからなる第1混合物と、1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 225μL及び12.5% NaOCl 100μLからなる第2混合物と、を含む、APF試験用試料を作製した。第1混合物中の塩素を測定したところ、26.4ppmであり、第2混合物の塩素を測定したところ、36ppmであった。第1試料混合物のAPF値は200%であり、第2試料混合物のAPF値は136%であった。

30

【0365】

(実施例16c～16d)

追加試料を作製し、pH、塩素濃度、APF及びRPEについて試験した。1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 250μL及び12.5% NaOCl 0μLからなる第1試料混合物を作製し、また、1% Carbopol(登録商標)/RXN9、50% NaOH 250μL及び12.5% NaOCl 50μLからなる第2試料混合物を作製した。結果をそれぞれ下表に示す。

30

【0366】

【表20】

40

第1試料		第2試料	
pH	6.5	pH	8
塩素	6ppm	塩素	30ppm
APF	14%	APF	200%
RPE	0%	RPE	26%

【0367】

(仮想例17a～17h)

少なくとも1つのレドックスシグナル伝達試薬(RXN10)及び金属ケイ酸塩を含む組成物を配合した。塩素、APF及びR-P-Eを測定する。

50

【0368】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と金属ケイ酸塩とを配合する。塩素、A
P F及びR-P Eを測定する。

【0369】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。塩素、A P F及びR - P Eを測定する。

【0370】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。金属ケイ酸塩は2重量%の量で含まれている。塩素、A P F及
びR - P Eの濃度を測定する。
10

【0371】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。金属ケイ酸塩は3重量%の量で含まれている。塩素、A P F及
びR - P Eの濃度を測定する。

【0372】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。金属ケイ酸塩は4重量%の量で含まれている。塩素、A P F及
びR - P Eの濃度を測定する。
20

【0373】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。金属ケイ酸塩は5重量%の量で含まれている。塩素、A P F及
びR - P Eの濃度を測定する。

【0374】

実施例1に従って作製した組成物(RXN9)と、次の組成、すなわちSiO₂ 59
.5%、MgO 27.5%、Li₂O 0.8%及びNa₂O 2.8%を有する金属
ケイ酸塩と、を配合する。金属ケイ酸塩は6重量%の量で含まれている。塩素、A P F及
びR - P Eの濃度を測定する。
30

【0375】

仮想例1 8

食塩水1Lを20分間電気分解したこと以外は実施例3に従って組成物を作製した。別の容器中で、4% Laponite XL Gと96%脱イオン水との混合物を、当該混合物がゲル化するまで混ぜ合わせる。前記電解食塩水を、脱イオン水及びLaponite XL Gからなるゲル化混合物と混ぜ合わせる。このゲル及び電解食塩水に、0.2重量%のリン酸ナトリウムー塩基性を加える。生成されたこのゲルのpHを測定したところ、pH 7.6であり、塩素を測定したところ、51.6 ppmであった。
40

【0376】

仮想例1 9

食塩水を1L毎に20分間電気分解して1000L調製したこと以外は実施例1に従つて組成物を作製する。別の容器中で、4% Laponite XL Gと96%脱イオン水との混合物を、当該混合物がゲル化するまで混ぜ合わせる。4% Laponite XL Gと96%脱イオン水とを配合した混合物の容量は1000Lである。前記電解食塩水を、脱イオン水及びLaponite XL Gからなるゲル化混合物と混ぜ合わせる。このゲル及び電解食塩水に、0.2重量%リン酸ナトリウムー塩基性を加える。生成されたこのゲルのpHを測定したところ、pH 7.6であり、塩素を測定したところ、51.6 ppmであった。
50

【0377】**仮想例20**

食塩水を1L毎に20分間電気分解して1000L調製したこと以外は実施例1に従つて組成物を作製する。別の容器中で、8% Laponite XLGと92%脱イオン水との混合物を、当該混合物がゲル化するまで混ぜ合わせる。8% Laponite XLGと92%脱イオン水とを配合した混合物の容量は1000Lである。前記電解食塩水を、脱イオン水及びLaponite XLGからなるゲル化混合物と混ぜ合わせる。このゲル及び電解食塩水に、0.2重量%リン酸ナトリウムー塩基性を加える。生成されたこのゲルのpHを測定したところ、pH 7.6であり、塩素を測定したところ、51.6ppmであった。

10

【0378】**仮想例21**

食塩水を1L毎に20分間電気分解して1000L調製したこと以外は実施例1に従つて組成物を作製する。別の容器中で、8% Laponite XLGと92%脱イオン水との混合物を、当該混合物がゲル化するまで混ぜ合わせる。8% Laponite XLGと92%脱イオン水とを配合した混合物の容量は1000Lである。前記電解食塩水を、脱イオン水及びLaponite XLGからなるゲル化混合物と混ぜ合わせる。このゲル及び電解食塩水に、0.2重量%リン酸ナトリウムー塩基性を加える。生成されたこのゲルのpHを測定したところ、pH 7.6であり、塩素を測定したところ、51.6ppmであった。

20

【0379】

(実施例22a～22b)

実施例1に記載の通りに生成された溶液(試料B)及び食塩水(試料A)の特性

【0380】

実施例1に記載の通りに生成された組成物を、EPR分析法を用いて分析した。手順は次のフローチャートに従つて行い、以下の結果を得た。

【0381】

実験計画、電子常磁性共鳴(EPR)分析及び技術注記。

【0382】

実験計画:

30

【0383】

【化2】

① 試料A

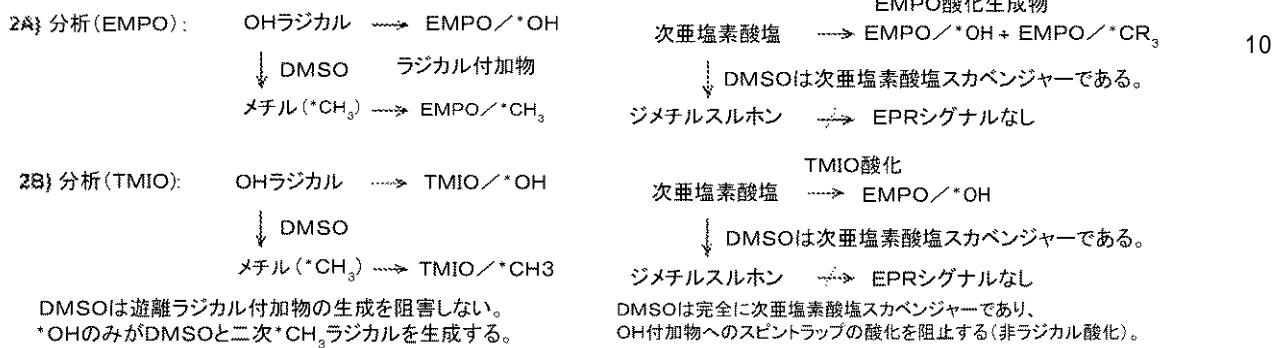
試料A → EMPO → EPRシグナルなし 試料A → TMIO → EPRシグナルなし

結果: 試料Aでは遊離ラジカルも酸化剤も検出されなかった。

② 試料B

試料B → EMPO → EMPO/*OH + EMPO/*CR₃ EPRシグナル 試料B → TMIO → TMIO/*OH EPRシグナル

結果: 試料BではOHラジカル付加物(TMIO)並びにOH中心及び炭素中心ラジカル付加物が検出された。



注釈: EPRは特異的な次亜塩素酸塩の検出を提示しない。次亜塩素酸塩の存在は、正の制御で裏付けられた。

試薬: EMPO及びTMIOはEnzo Life Scienceから入手した。 スピントラップ濃度は最終100mMであった。 DMSOは10%で添加した。	EPRデータ収集 EPRデータは、高感度HSマイクロ波空洞を用いたBruker EMX EPR分光計で入手した。中心領域: 3509G、 マイクロ波電力: 40mW、走査時間: 200秒、変調: 1G。	20
--	--	----

【0384】

本発明の説明との関連において(特に、以降の請求項との関連において)使用される用語「a」、「an」、「the」及び類似の指示対象は、本明細書中に特に指示がない限り又は文脈から明白に矛盾するものではない限り、単数及び複数の両方を網羅すると解釈されるものとする。本明細書における数値範囲の記述は、単に、当該範囲内に含まれる一つ一つの数値をそれぞれ参照するという簡単な方法として用いることを目的としている。本明細書中に特に指示がない限り、一つ一つの数値は、それぞれがあたかも本明細書に列挙されているかのように、本明細書に援用される。本明細書に記載の方法はいずれも、本明細書中に特に指示がない限り又は文脈から明白に矛盾するものではない限り、任意の好適な順序で実施され得る。ありとあらゆる例の使用、本明細書に記載の典型的な言葉づかい(例としては、「例えば、. . .など(such as)」)は、単に本発明の理解を一層深めることを目的とするものであって、本発明の範囲及びそれ以外には請求項に記載の範囲に制限するものではない。本明細書中に記載の言葉づかいでなければ、本発明の実施において絶対不可欠な、請求項にかかる構成要素を意味するものではないと解釈すべきではない。

【0385】

数値並びに本明細書中で挙げた他の値は、明確に記載されているか又は本開示の考察により本質的に導き出されるかに関わらず、「約」という用語で修飾されるものと考えられる。本明細書で使用するとき、「約」という用語は、かかる修飾された数値の範囲が、限定されないが、最大でその許容範囲及び数値を含み、そしてかかる修飾された数値をも含む、と定義する。すなわち、数値には、本開示に明白に記載されている実測値加えて、本開示に表示及び/若しくは記載されたあるいは表示及び/若しくは記載され得る値、更には、本開示に表示及び/若しくは記載された少数、分数、又は他の多様な実測値をも包含し得る。

【0386】

本明細書に開示した本発明の代替の要素群又は実施形態群は、制限として解釈されるべきではない。各群の構成要素は、請求項に個別に記載されていると見なされてもよく、あるいは各群の他の構成要素又は本明細書に見出される他の構成要素との任意の組み合わせ

30

40

50

て請求項に記載されていると見なされてもよい。ある群の1つ以上の構成要素は、便宜上及び／又は特許上の理由から、ある群に包含されていても、ある群から消失していてもよい。任意のかかる包含又は消失が生じたとき、本明細書は当該群を、こうして変更されたものであって、添付の請求項で用いられる全てのマーカッシュ方式の記述を満足するものとして含むものと見なす。

【0387】

本明細書には、本発明の特定の実施形態が記載されており、それには本発明を実施するための本発明者らに既知の最良の形態が包含される。言うまでもないが、前記実施形態の異形は、前述の説明を読むことで当業者には自明となるであろう。本発明者は、当業者がかかる異形を必要に応じて採用することを期待しており、本発明が、本明細書に具体的に記載された方法以外の方法で実行されることを狙いとするものである。したがって、本発明は、適用法により認められているように、本明細書に添付された請求項に列挙された主題のあらゆる変更及び均等物を包含する。更に、本明細書において特に断りのない限り又は文脈から明白に矛盾するのでない限り、本発明のあらゆる有効な異形中の前記構成要素の任意の組み合わせをも網羅するものである。

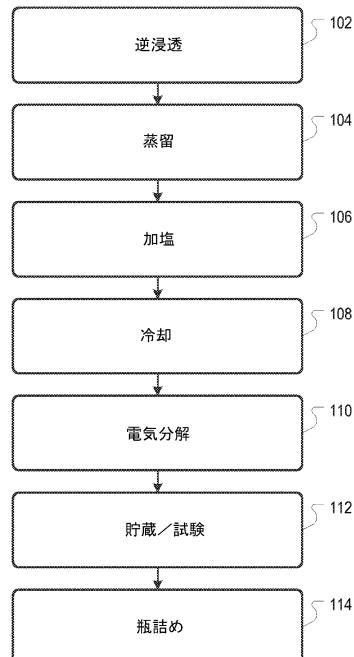
【0388】

最後に、本明細書に開示されている本発明の実施形態は、本発明の原理を説明するのに役立つものであると理解されるべきである。採用可能な他の変更もまた、本発明の範疇にある。そのため、例としてあって、限定されるものではないが、本発明の代替構造もまた、本明細書中の教示を踏まえて利用されてよい。したがって、本発明は、正確に図示し説明した通りのものに限定されるものではない。

10

20

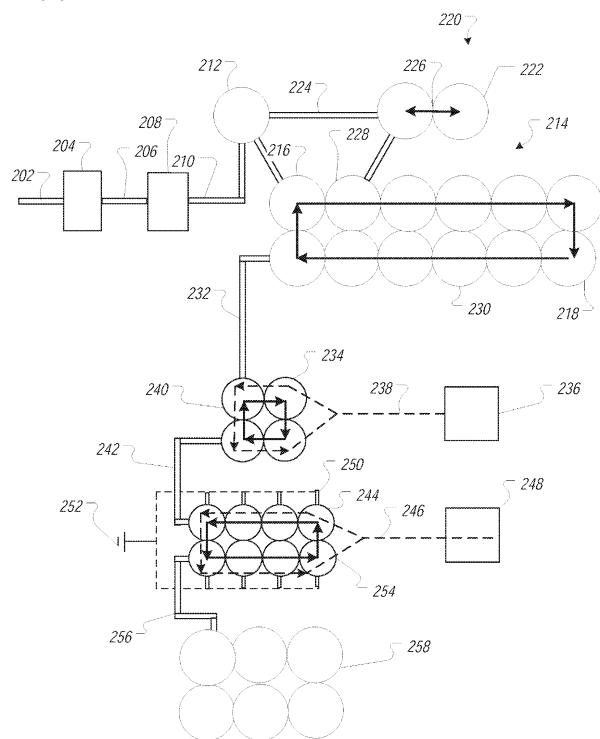
【図1】



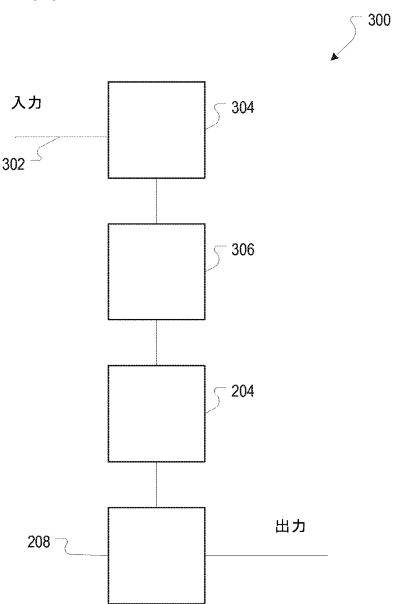
【図2】

	アノード	e↑	e↓	カソード		
-1.23V:O ₂ :4H ⁺	4e↑	2H ₂ O	2H ⁺	2e↓	H ₂	>0.00V 第一世代
-0.40V:O ₂	4e↑	4OH ⁻	2H ₂ O	2e↓	H ₂ 2OH ⁻	>0.83V ：
-0.89V:ClO ₂ :H ₂ O	2e↑	2OH ⁻ Cl ⁻	2H ₂ O	2e↓	2H ⁺ H ₂ O ₂	>1.76V ：
-1.36V:Cl ₂	2e↑	2Cl ⁻	Na ⁺	1e↓	Na _(g)	>-2.71V
-1.63V:2HClO:2H ⁺	2e↑	Cl ₂ 2H ₂ O	O ₂	1e↓	O ₂ [*] 2H ₂ O	>-0.33V 第二世代
-1.67V:HClO ₂ :2H ⁺	2e↑	HClO H ₂ O	O ₂ H ⁺	2e↓	HO ₂ [*]	>-0.13V ：
-2.07V:O ₃ :2H ⁺	2e↑	O ₂ H ₂ O	O ₂ H ⁺	2e↓	H ₂ O ₂	>0.70V ：
-1.18V:2ClO ₃ :12H ⁺	10e↑	ICl ₆ 6H ₂ O	2HClO 2H ⁺	2e↓	Cl ₂ 2H ₂ O	>1.63V ：
-1.19V:ClO ₂ :H ⁺	1e↑	HClO ₂ 2H ₂ O	HO ₂ [*]	1e↓	H ₂ O ₂	>1.51V 第三世代 +
-1.18V:ClO ₃	1e↑	ClO ₂ H ₂ O	H ₂	2e↓	2H ⁻	>-2.25V ：

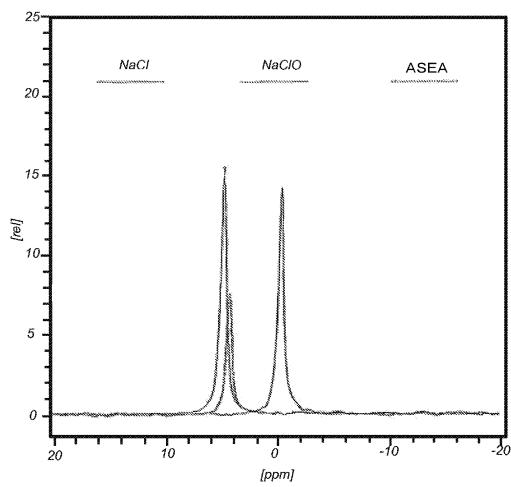
【図3】



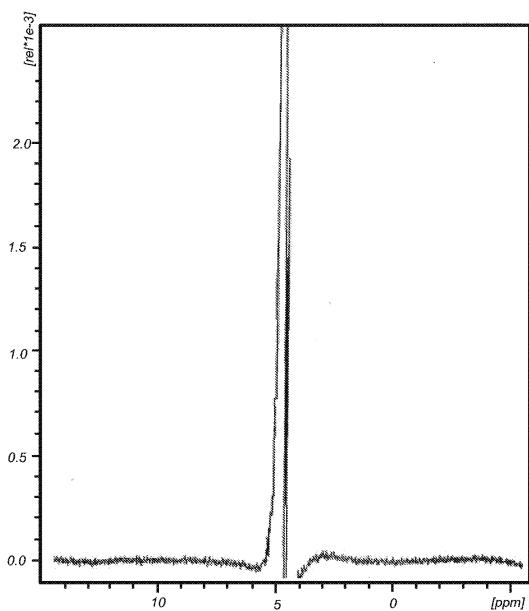
【図4】



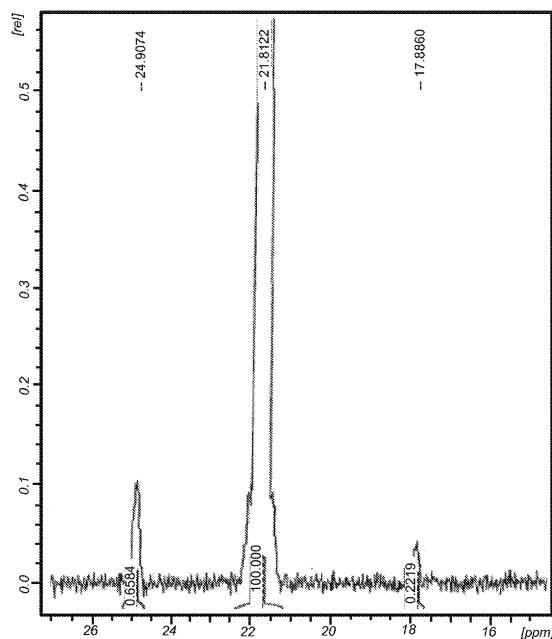
【図5】



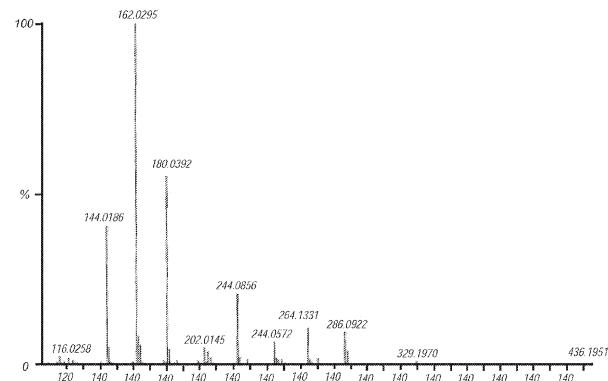
【図6】



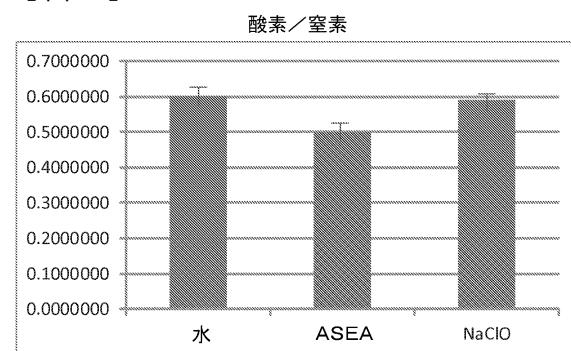
【図7】



【図8】

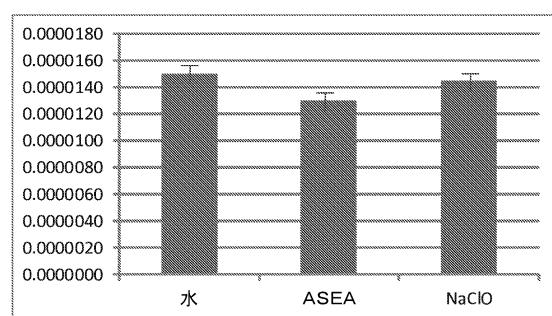


【図9】



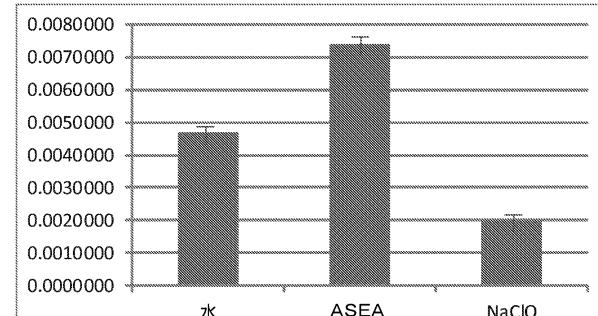
【図10】

塩素／窒素



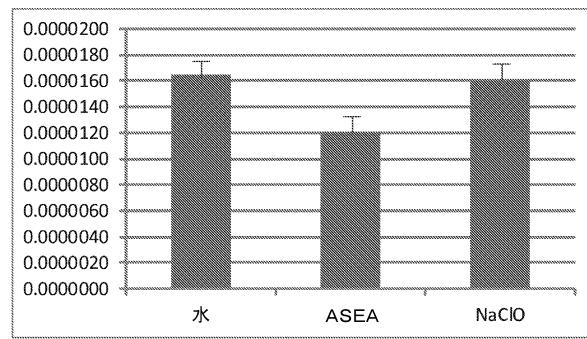
【図12】

二酸化炭素／窒素

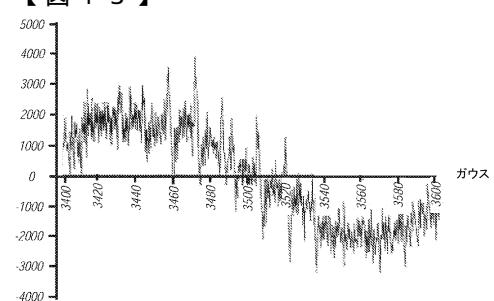


【図11】

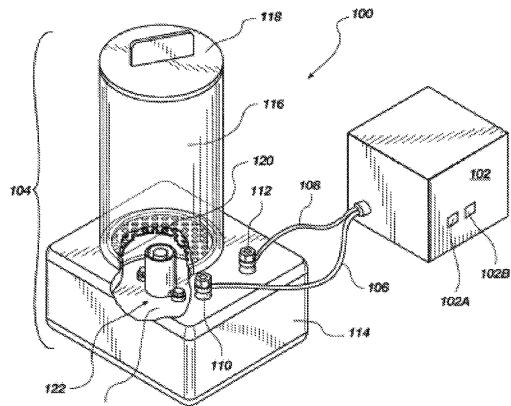
オゾン／窒素



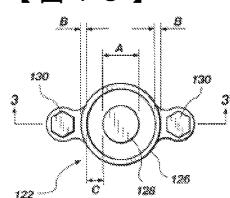
【図13】



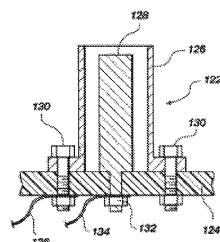
【図14】



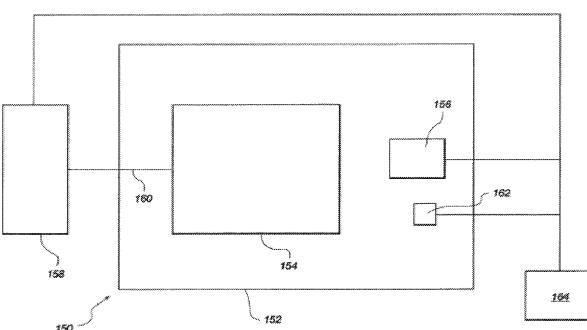
〔 図 15 〕



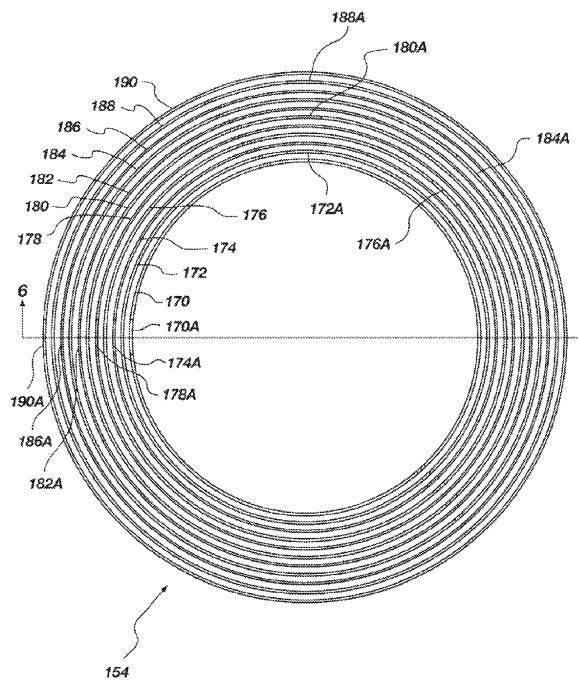
【図15A】



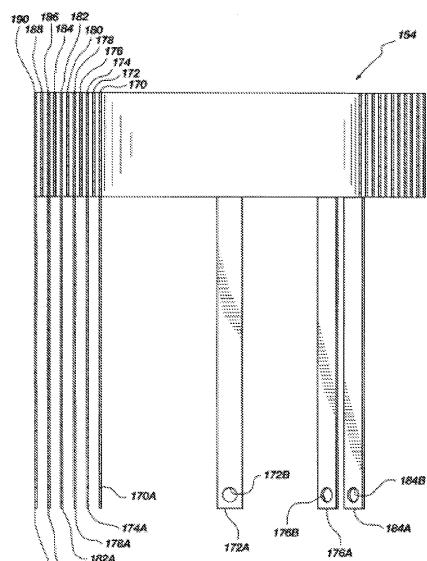
【图 16】



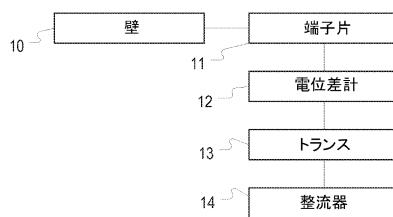
【図17】



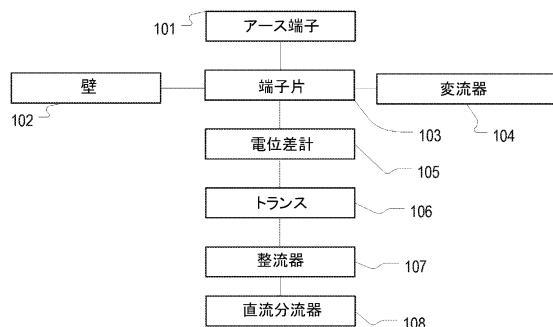
【図18】



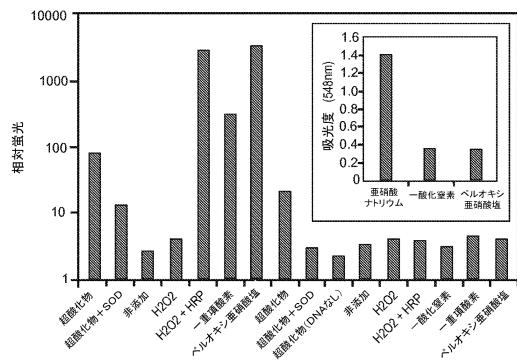
1904



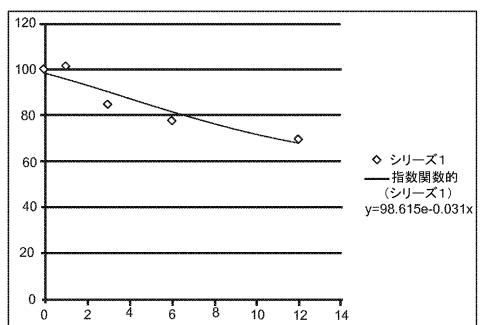
【図20】



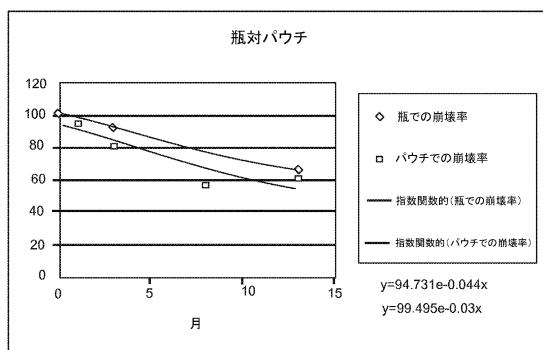
【図21】



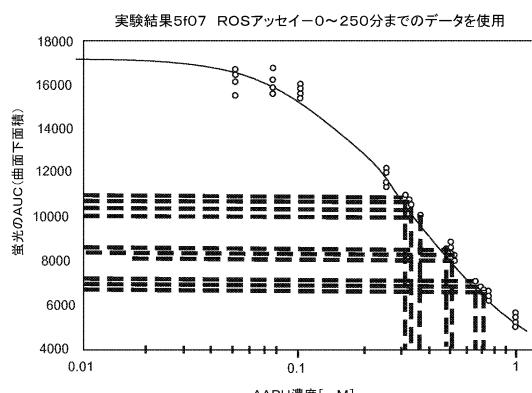
【図22】



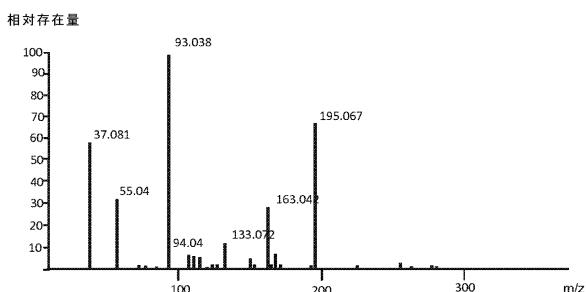
【図23】



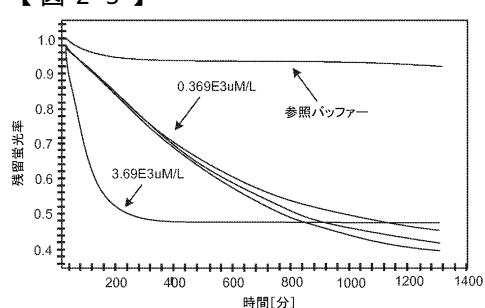
【図24】



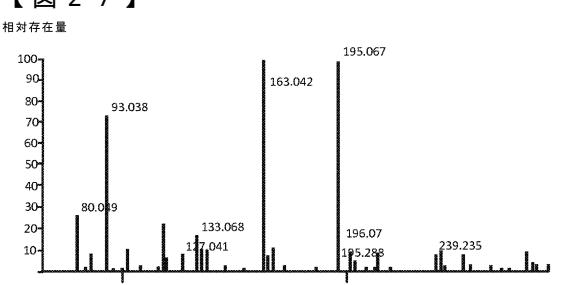
【図26】



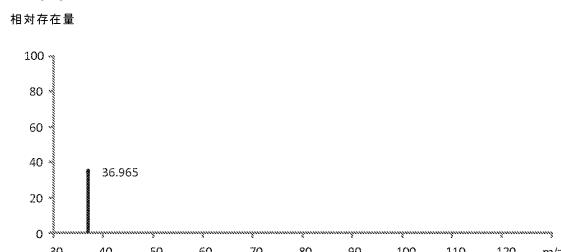
【図25】



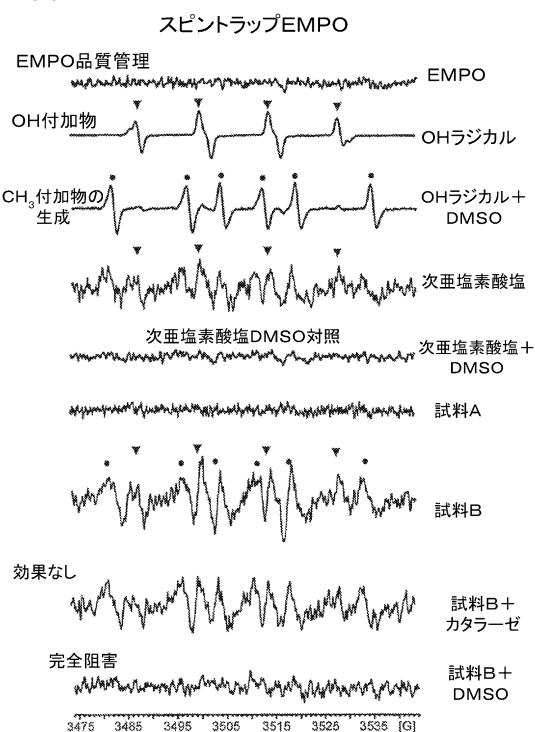
【図27】



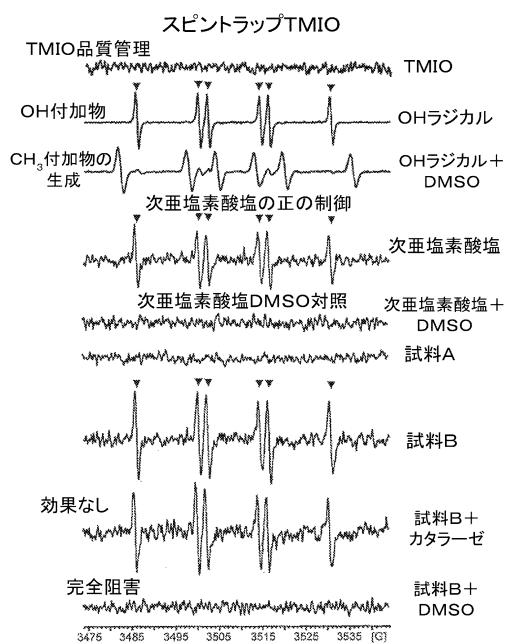
【図28】



【図29】



【図30】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 25 B 1/30 (2006.01) C 25 B 1/30

(31)優先権主張番号 14/321,423
(32)優先日 平成26年7月1日(2014.7.1)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ジェームズ パック
アメリカ合衆国 84098 ユタ州 パーク シティ ジェレミー ポイント コート 885
5

審査官 萩原 周治

(56)参考文献 特表2008-540430 (JP, A)
米国特許出願公開第2013/0243883 (US, A1)
実公平02-038937 (JP, Y2)
特開昭59-023888 (JP, A)
特開平08-010767 (JP, A)
特開平11-010153 (JP, A)
特開2005-230280 (JP, A)
特開2005-058848 (JP, A)
特開2006-346203 (JP, A)
特表2008-534517 (JP, A)
特表2008-534516 (JP, A)
特表2015-534608 (JP, A)
特表2015-530405 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 25 B 1 / 00 - 15 / 08
C 02 F 1 / 46 - 1 / 48