



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110402084 B

(45) 授权公告日 2021.07.13

(21) 申请号 201780086874.5

(22) 申请日 2017.12.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110402084 A

(43) 申请公布日 2019.11.01

(30) 优先权数据

62/438,189 2016.12.22 US

62/438,198 2016.12.22 US

62/438,204 2016.12.22 US

62/438,202 2016.12.22 US

15/612,571 2017.06.02 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.20

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2017/001728 2017.12.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/115977 EN 2018.06.28

(73) 专利权人 威布水创新公司

地址 瑞典马尔默

(72) 发明人 G·H·阿勒马斯

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

代理人 康健 王思琪

(51) Int.Cl.

A01N 59/00 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/20 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

C01B 11/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2016271171 A1, 2016.09.22

US 2015150907 A1, 2015.06.04

US 2015150906 A1, 2015.06.04

JP 2011153095 A, 2011.08.11

审查员 白优爱

权利要求书1页 说明书21页 附图18页

(54) 发明名称

包含乙酸和次氯酸的组合物以及处理生物膜的方法

(57) 摘要

含有次氯酸和乙酸的消毒组合物可用于处理组织或组织上的生物膜,包括与伤口或其它皮肤创伤相关的生物膜。所述组合物可用于处理各种类型的组织,既可用于所述组织的表面上,也可用于所述组织的表面下方。提供了针对不同组织类型和感染水平具有不同浓度的组合物。组合物可以凝胶形式提供,并且可以包含纳米颗粒封装的分子,以实现受控释放。

1. 一种组合物,其包含0.1%至2.0%的量的乙酸和10 ppm至1000 ppm的浓度的次氯酸。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述乙酸的浓度大于0.25%。
3. 根据权利要求2所述的组合物,其中所述乙酸的浓度大于1.0%。
4. 根据权利要求3所述的组合物,其中所述乙酸的浓度为2.0%。
5. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述次氯酸的浓度为50 ppm至500 ppm。
6. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述次氯酸的浓度为200 ppm。
7. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述组合物被配制成凝胶、霜剂、软膏或油状物。
8. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述乙酸被包封在纳米颗粒中。
9. 包含0.1%至2.0%的量的乙酸和10 ppm至1000 ppm的浓度的次氯酸的组合物在制备用于处理组织中细菌感染的药物中的用途。
10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述乙酸以0.25%至2.0%的量存在,并且所述次氯酸以50 ppm至500 ppm的浓度存在。
11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述组织是牙齿组织,并且其中所述次氯酸的浓度为200 ppm,并且其中所述乙酸的浓度为0.1%至0.5%。
12. 根据权利要求9所述的用途,其中所述组织是皮肤,并且其中所述次氯酸的浓度为200 ppm,并且其中所述乙酸的浓度为0.1%至0.5%。
13. 根据权利要求9所述的用途,其中所述组织是伤口,并且其中所述次氯酸的浓度为200 ppm,并且其中所述乙酸的浓度为1.0%至2.0%。
14. 根据权利要求9所述的用途,其中所述组织是牙根,并且其中所述次氯酸的浓度为200 ppm,并且其中所述乙酸的浓度为1.0%至2.0%。

包含乙酸和次氯酸的组合物以及处理生物膜的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年6月2日提交的美国专利申请序列号15/612,571;2016年12月22日提交的美国临时专利申请序列号62/438,189;2016年12月22日提交的美国临时专利申请序列号62/438,198;2016年12月22日提交的美国临时专利申请序列号62/438,202;和2016年12月22日提交的美国临时专利申请序列号62/438,204的优先权和权益。

[0003] 以上引用的申请中的每一个的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0004] 概括地说,本发明涉及乙酸和次氯酸的组合物,其用于处理生物膜,特别是组织上和伤口中的生物膜,以及其它生物膜感染。

背景技术

[0005] 产生生物膜的微生物感染会造成严重的健康问题。科学家估计,侵袭哺乳动物的所有感染中,高达80%是生物膜感染。生物膜在伤口管理中尤其具有挑战性。医学专业人员长期以来一直在努力管理伤口中的生物膜,包括慢性伤口和与湿疹相关的伤口。诸如金黄色葡萄球菌(*S.aureus*)和铜绿假单胞菌(*P.aeruginosa*)等细菌在伤口上和伤口中形成生物膜。这些感染很难根除并且阻碍伤口愈合。例如,已经注意到,93.5%的慢性腿部溃疡含有金黄色葡萄球菌,52.2%的慢性腿部溃疡藏匿铜绿假单胞菌,并且含有铜绿假单胞菌的溃疡的特征在于更大的伤口尺寸和更慢的愈合速率。见Gjodsbol等人,2006, *International Wound Journal* 3(3):225-31;另见Fazli等人,2009, *Journal of Clinical Microbiology* 47(12):4084-89。

[0006] 现有技术的消毒组合物具有各种缺点。一些消毒组合物无法渗透伤口足够深,以彻底根除表面下方的生物膜。另一些消毒组合物分散得太快,无法长时间有效地攻击生物膜。还有一些消毒组合物的产品稳定性存在问题,需要现场产生,这使得它们更难以使用,更不易广泛获得。其它抗微生物组合物对组织有磨蚀作用,或者在其它方面与表面使用不相容。

发明内容

[0007] 本文所述的包含次氯酸和乙酸的消毒剂组合物可用于处理组织中或组织上的生物膜,范围从简单的表面消毒到伤口或其它皮肤创伤。例如,伤口通常易受微生物感染,包括在伤口表面上和伤口表面下方形成的生物膜,这阻碍愈合并可导致慢性疾病。包含次氯酸和乙酸的组合物可用于处理组织上的生物膜。平衡HOCl和HAc的浓度以实现协同效应,其中组合物的抗微生物能力大于基于每种组分本身的抗微生物性质所预期的抗微生物能力。用一定量的HOCl平衡的乙酸组合物比单独的乙酸提供更强的抗微生物活性,通常强几个数量级。此外,次氯酸调节乙酸的毒性并提供镇痛效果,从而允许将更强的组合物施用于皮肤或其它组织,而没有不良副作用或患者不适。

[0008] 所公开的组合物可用于处理各种类型的组织,既可用于表面上,也可用于表面下方。次氯酸组分对表面层面的生物膜或例如紧邻伤口表面的下方的生物膜有效,而乙酸更深地渗透至伤口或组织中。本文描述了各种组合物,每种酸组分的浓度不同,以便用于处理不同类型的组织和伤口。大于约0.25%的乙酸浓度可用于渗透伤口表面。因此,一些组合物具有约1.0%、约2.0%或更高、高达约5.0%的乙酸浓度。同样,取决于待处理组织的类型,次氯酸在组合物中的浓度有所不同。例如,80-250ppm的次氯酸可用于处理感染牙根的生物膜,而牙齿漱口水组合物仅需要5-60ppm。由于次氯酸和乙酸之间的协同平衡,本发明的组合物特别有益,所述协同平衡使组合物具有生物膜感染组织的表面处理、紧邻表面下方处理和更深的表面下处理的双重效果。通常,次氯酸能够在表面处或表面附近快速起作用;而乙酸需要更长的时间来起作用,因此可在伤口表面下方起作用。

[0009] 本发明的组合物可作为凝胶或霜剂提供,这使得与组织的接触时间更长。对于伤口处理,凝胶和霜剂组合物也有助于保持伤口水合,从而促进愈合。此外,本发明组合物的一种或两种组分可以包封在纳米颗粒中,以实现受控或延迟释放。

[0010] 所公开的组合物和处理方法对任何发现生物膜的地方都是有效的,无论是在伤口中、组织上或组织中、非组织表面上,还是在手术前或创伤后环境中。将组合物施用于皮肤创伤部位有助于通过预防和治疗细菌感染(包括生物膜)来对抗微生物感染。本发明的组合物可用于急救或手术环境中,用于在手术之前、期间或之后处理皮肤。在手术切开之前对手术区域进行消毒不仅有助于手术区域的消毒,而且降低手术期间感染扩散至其它组织的可能性。次氯酸和乙酸组合物也可用于清创和清洁受损组织。

[0011] 本文所述的组合物可以与各种赋形剂和载剂组合,以促进表面给药。次氯酸(和有机酸)产品可以采取凝胶、霜剂、洗剂、喷雾剂、液体、泡沫、粉末和本领域已知的其它递送剂的形式。或者,可以将组合物掺入布或纤维擦拭物或伤口敷料中来提供。

[0012] 由于所公开的组合物能够渗透至组织中,因此它们也能有效对抗伤口表面下方、皮下组织例如牙根、手术部位或深层组织伤口中的生物膜。

[0013] 在某些方面,本发明包括由乙酸和次氯酸构成的组合物。乙酸以大于约0.1%,优选大于约0.25%的浓度存在。优选的次氯酸浓度在约10ppm和约1000ppm之间。在各种实施方案中,乙酸和次氯酸的特定浓度取决于预期的处理区域和期望处理的组织表面下方的深度。

[0014] 在一些实施方案中,乙酸以足以渗透至组织表面下方的浓度存在。在一些实施方案中,乙酸浓度大于约0.5%,优选大于约1.0%,在一些实施方案中,其为约2.0%或更高。乙酸可以包封在纳米颗粒中,以实现受控或延迟释放。在一些实施方案中,次氯酸以足以处理伤口表面上和紧邻伤口表面的下方的生物膜的浓度存在。次氯酸浓度可以在约20ppm和约200ppm之间。所述组合物可进一步包括凝胶、霜剂、软膏或油状物。

[0015] 在相关方面,本发明涉及处理组织中或组织上的生物膜的方法。所述方法包括向组织施用组合物,所述组合物包含足以渗透皮肤的浓度的乙酸和足以去除组织表面上和紧邻组织表面的下方的生物膜的量的次氯酸。

[0016] 乙酸可以足以去除皮肤表面下方的生物膜的量存在。乙酸可以约0.1%至约2.0%的量存在,并且次氯酸可以约10ppm至约1000ppm的浓度存在。

[0017] 在一些实施方案中,待处理的组织是膀胱组织,并且次氯酸浓度为约80-250ppm。

在其它实施方案中,待处理的组织是肺组织,并且次氯酸浓度为约15-60ppm。在又一些其它实施方案中,待处理的组织是牙齿组织,并且次氯酸浓度为约5-60ppm,乙酸浓度在约0.05%和约5.0%之间。

[0018] 在一些实施方案中,待处理的生物膜形成在伤口部位,包括伤口表面和伤口表面下方。用于伤口处理的乙酸浓度可以在约0.5%和约5.0%之间。

[0019] 在相关方面,处理组织中生物膜的方法包括将包含乙酸的纳米颗粒施用至怀疑形成生物膜的组织部位。纳米颗粒可以是脂溶性的。

附图说明

[0020] 图1是显示根据本发明方法产生次氯酸的示例性系统的示意图。

[0021] 图2是显示图1中所示混合装置的放大视图的示意图。

[0022] 图3是显示混合装置的混合腔室的内部视图的示意图。

[0023] 图4是显示将混合腔室分成多个子腔室的构件的前视图的示意图。该视图显示了构件中的孔。

[0024] 图5是显示配置有测量传感器的阀的示意图,该阀用于从废弃物管线切换至产物收集管线。

[0025] 图6是显示与废弃物管线和产物收集管线在同一管线内的阀的示意图。

[0026] 图7是显示根据本发明方法产生次氯酸的另一示例性系统的示意图。该系统配置为自动使用缓冲去离子水。缓冲剂可以包含在流入的水中,或者可以通过注射口引入。缓冲剂也可以在混合过程期间通过使用在NaOCl中的NaOH,或者单独注射乙酸或其它类似的酸或碱来混合。

[0027] 图8是校准曲线的图表,其显示间接计算的HOCl浓度(ppm)与电导率的关系。

[0028] 图9是显示所产生的HOCl的分光光度分析的图表。HOCl产生过程中通常产生的气体为ClO₂、Cl₂O和Cl₂,所有这些气体在可见光范围内均可检测到,呈黄色或黄红色。该图表显示所产生的HOCl中没有有色气体的吸收。

[0029] 图10是显示最初产生(T=0)的HOCl的量(百万分率(ppm))及其随时间的稳定性的图表。

[0030] 图11是显示HOCl产物的pH随时间的变化的图表。

[0031] 图12是显示HOCl产物随时间的氧化和还原(氧化还原)的图表。

[0032] 图13显示包含包封在纳米颗粒中的次氯酸水溶液的抗微生物组合物。

[0033] 图14是制备抗微生物组合物的方法的图示,所述组合物包含包封在纳米颗粒中的次氯酸水溶液。

[0034] 图15-21提供与市售生物膜处理相比,当暴露于不同浓度的乙酸和次氯酸组合物时,各种生物膜减少的数据。

具体实施方式

[0035] 使用乙酸和次氯酸的协同组合物来实现细菌感染和生物膜的处理。乙酸组分对于渗透至组织中特别有效,而次氯酸对于处理组织外表面上的生物膜特别有效。乙酸可以渗透至伤口表面下方2mm或更深,以处理以其它方式难以触及的生物膜。

[0036] 本发明的组合物包含次氯酸和乙酸的协同组合。已经发现,用次氯酸优化乙酸(或等同有机酸)的杀生物量的平衡组合物获得最大治疗益处,无论是施用于表面还是以设计用于渗透皮肤的方式。例如,对于表面施用,乙酸相对于次氯酸的量低于渗透施用。根据本发明,表面细菌污染或生物膜用次氯酸和较低量的乙酸充分处理;但对于需要深度渗透的应用(例如伤口),必须增加乙酸的量。在这种情况下,次氯酸用于缓和乙酸对周围组织的毒性,同时允许乙酸攻击生物膜。此外,已经发现,乙酸和次氯酸的协同组合选择性地杀死有害生物膜,同时保留有益生物膜。本发明的组合物包含平衡浓度的乙酸和次氯酸,以便选择性地杀死有害生物膜。也考虑它们所针对的应用(例如,牙齿或皮肤的表面处理与伤口或牙根的深层组织处理)来平衡浓度。本申请提供了关于乙酸和次氯酸的各种组合的协同效应的指导。技术人员可以基于本说明书中提供的信息确定处理任何细菌感染或生物膜形成所需的乙酸和次氯酸的相对量。

[0037] 处理表面层面感染和皮下感染提供了伤口护理特别需要的双重作用处理。慢性伤口和湿疹受到生物膜的困扰,生物膜侵袭伤口的表面下部分。这些伤口通常具有金黄色葡萄球菌感染,这种感染通常存在于表面上或表面附近,并阻碍伤口闭合和愈合。此外,铜绿假单胞菌感染通常存在于伤口表面下方,通常更深。当存在深度感染时,重要的是在伤口从内向外愈合的同时保持伤口开放和水合,以防止伤口在更深度感染愈合之前闭合。仅处理表面层面感染会导致伤口闭合,并将更深的生物膜捕获在组织内,这可能导致败血症和其它并发症。

[0038] 例如,糖尿病足溃疡的一个常见问题是它们在表面闭合,从而在下方形成一个开放的空腔。该空腔含有脓液作为免疫系统反应的一部分,所述脓液由碎片、细菌和白细胞组成。包含在封闭隔室中的脓液,特别是足溃疡中的脓液,可帮助扩散感染,并可能引起败血症。然而,在适当包扎的开放伤口中,脓液将被排出到伤口床和敷料中。在闭合伤口内的脓液环境中存活的细菌会扩散感染。因此,在不首先或同时去除铜绿假单胞菌感染的情况下去除金黄色葡萄球菌感染可能不能完全根除生物膜感染,从而导致早期闭合和可能的败血症。

[0039] 抗微生物溶液,例如本文提供的组合物,减少伤口床深层区域中的感染,并允许伤口从内向外愈合,使得表面不会比内部伤口愈合得更快。乙酸以足以消毒伤口床下方的生物膜的量存在,并且次氯酸以足以消毒伤口表面的量存在。因此,所述组合物允许对伤口进行完全消毒,以防止过早闭合以及将生物膜捕获在闭合伤口的表面下方。

[0040] 所公开的组合物特别有效,因为平衡次氯酸和乙酸的浓度允许处理表面层面的生物膜以及表面下生物膜。精确的平衡取决于处理部位和所需的表面渗透量。次氯酸可以约10ppm至约500ppm或更高的量存在。不同用途和类型的组织可能需要更高或更低的浓度。乙酸可以约0.25%至约2.0%或更高,优选约1.0%存在。通过平衡这两种组分,组合物可具有在组织或伤口的表面和表面下方进行处理的双重效果。

[0041] 符合本公开的组合物可用于多种用途。例如,相对低乙酸(低至约0.05%)和约5-60ppm次氯酸的组合物是用作对抗牙齿组织感染的漱口水的有用组合物。漱口水组合物中较低浓度的乙酸就足够了,因为微生物感染不会深入组织内部。

[0042] 另一方面,对于伤口处理,组合物可包含更高浓度的乙酸(约1.0%、约2.0%、约3.0%、约4.0%或约5.0%),以更有效地处理组织内部深处的生物膜。

[0043] 其它用途可能需要更多或更少的每种组分。例如,次氯酸浓度为约80-250ppm的组合物可用于冲洗膀胱,这是使用导尿管的患者通常需要的处理,以防止感染或堵塞。次氯酸浓度为约15-60ppm的组合物足以处理受感染的肺。

[0044] 在某些实施方案中,组合物是凝胶的形式,这使得与伤口的接触时间更长。用溶液冲洗可能不够,因为抗菌药的接触时间很短。在许多情况下,为了完全去除生物膜,组合物应与生物膜接触较长的时间,从几秒钟到几分钟,到一小时或更长时间。组合物可以凝胶或霜剂的形式提供,这种凝胶或霜剂能抵抗立即蒸发或分散。用于表面给药的凝胶、霜剂、软膏、油状物和其它类似载剂在本领域中是已知的。

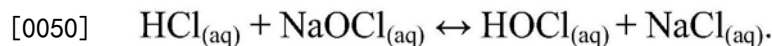
[0045] 此外,对于伤口处理,凝胶形式的组合物具有在伤口部位保持水分的益处。在用本发明的组合物处理期间和之后保持伤口水合是很重要的。所公开的组合物主要是水(通常为95%或更多),从而允许伤口保持水合,同时组合物的抗菌成分对抗伤口中的感染并防止新感染发生。保持水合还可防止伤口过早闭合以及将生物膜捕获在组织内。乙酸易于配制成凝胶,因为乙酸不具有过度的反应性。也可以使用其它有机酸,并且那些反应性较低的有机酸是理想的。

[0046] 也可以使用缓释组合物。在一些组合物中,乙酸可以被包封在脂溶性纳米颗粒中,这允许乙酸在从纳米颗粒释放之前被携带到伤口表面下方。用不同性质的纳米颗粒给药允许乙酸随时间缓慢释放,防止分散,并为给药提供其它益处。乙酸是自由扩散的、水溶性的,并且具有高蒸气压。这些性质增加了控制乙酸去向的难度。纳米颗粒包封的乙酸允许更精确地控制组合物。纳米颗粒将在下面更详细地描述,并在图13和图14中示出。

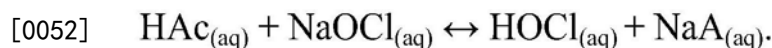
[0047] 在一些实施方案中,组合物包含一些不含纳米颗粒的乙酸和一些包封在纳米颗粒内的乙酸。或者,缓释制剂可以单独使用,也可以与其它速效制剂组合使用。例如,可以用乙酸和次氯酸的组合物处理伤口,然后用包封在纳米颗粒中的主要为乙酸的组合物处理伤口,以在初始处理后向伤口深部持续释放乙酸。

[0048] 次氯酸组合物的产生

[0049] 本发明的组合物和方法的基础是次氯酸根离子(OCl^-)的质子化。以HCl或乙酸(HAc)和NaOCl为例,质子化是通过向溶液中引入酸(例如HCl)来完成的,这导致发生以下反应:



[0051] 或



[0053] 水溶液中的次氯酸部分解成阴离子次氯酸根(OCl^-),因此在水溶液中次氯酸和阴离子(OCl^-)之间总是平衡的。这种平衡取决于pH,在较高的pH下,阴离子占主导地位。在水溶液中,次氯酸也与其它氯物质平衡,特别是氯气 Cl_2 和各种氯氧化物。在酸性pH下,氯气变得越来越占主导地位,而在中性pH下,不同的平衡导致次氯酸占主导地位的溶液。因此,在次氯酸的产生中,控制空气暴露和pH是很重要的。

[0054] 此外,质子(H^+)的浓度影响产物的稳定性。本发明认识到,质子浓度可通过使用在给定pH下贡献质子的能力较小的酸来控制(即,酸可提供缓冲能力)。例如,当最终溶液的期望pH大约为乙酸的pKa时,用乙酸而不是盐酸进行该过程是最佳的。这可以通过在水中250

倍或更大的混合比率来实现,即1份100%浓度的质子供体(例如HCl或乙酸)对250份水。

[0055] 在某些实施方案中,制备HOCl的方法包括在无空气环境中的水中,将在水中产生质子(H^+)的化合物和在水中产生次氯酸根阴离子(OCl^-)的化合物混合在一起,从而产生无空气次氯酸。水可以是自来水或纯净水,例如从水净化公司购买的水,例如Millipore (Billerica, MA)。通常,在该方法期间,水的pH保持在约4.5至约9,然而,在产生过程期间,pH可以高于和低于该范围。在无空气环境中实施本发明的方法防止在产生过程期间氯气的积累。此外,在无空气环境中实施本发明的方法进一步稳定所产生的HOCl。

[0056] 可以使用在水中产生次氯酸根阴离子(OCl^-)的任何化合物。示例性化合物包括NaOCl和Ca(OCl)₂。在特定实施方案中,该化合物是NaOCl。任何在水中产生质子(H^+)的化合物都可用于本发明的方法。示例性化合物是酸,例如乙酸、HCl和H₂SO₄。在特定实施方案中,该化合物是HCl。在优选实施方案中,该化合物是乙酸,因为乙酸是一种较弱的酸,与HCl相比具有优选的pKa,这意味着它在反应期间比HCl贡献更少的质子,并且能够更好地保持优选的pH水平。

[0057] 混合可以在任何类型的容器或腔室或流体系统中进行。在某些实施方案中,如图1中所示的流体系统100用于执行本发明的方法。系统100包括一系列互连的管道101a-c以及与多个管道101a-c在同一管线内的多个混合装置102和103。所述管道和混合装置可以使用密封件互连,使得所有空气可以从系统中排出,从而允许本发明的方法在无空气环境中执行。在某些实施方案中,本发明的方法也在压力下进行。在无空气环境中在压力下制备HOCl,可以产生不与空气中的气体(例如氧气)相互作用的HOCl,而空气中的气体可能会使所产生的HOCl不稳定。

[0058] 管道101a-c的内径通常为约5mm至约50mm,更优选约17mm至约21mm。在特定实施方案中,管道101a-c的内径为约21mm。管道101a-c的长度通常为约10cm至约400cm,更优选约15cm至约350cm。在某些实施方案中,管道101a-c具有相同的长度。在其它实施方案中,管道101a-c具有不同的长度。在特定实施方案中,管道101a的长度为约105cm,管道101b的长度为约40cm,并且管道101c的长度为约200cm。

[0059] 管道和混合器可以由任何惰性材料制成,使得来自管道和混合器的材料不会参与流体系统内发生的反应。示例性材料包括PVC-U。管道可从Georg Ficher AB商购获得。管道和混合器可以被配置成具有线性布置,使得管道和混合器被布置成直线。或者,管道和混合器可以具有非线性布置,使得水在整个过程中必须流过弯管和弯曲处。系统100示出了管道101a-c以及混合器102和103的非线性配置。

[0060] 管道101a是接收将流过系统的水的入口管道。通常,管道101a-c中的水处于至少约0.1巴的压力下,例如0.2巴或更大、0.3巴或更大、0.4巴或更大、0.5巴或更大、0.7巴或更大、0.9巴或更大、1.0巴或更大、1.2巴或更大、1.3巴或更大或者1.5巴或更大。在这样的压力下,产生湍流水流,因此试剂被引入高度湍流的水流中,这有利于在混合装置102和103中进一步混合之前试剂与水的初始混合。

[0061] 为了控制产生过程期间的pH,进水应具有在pH 3.5-9.0,更优选6.0-8.0范围内的缓冲能力,以便于添加产生质子的化合物和产生次氯酸根阴离子的化合物。在大多数自来水中发现的溶解盐和其它分子使自来水具有在pH 5.5-9.0范围内的缓冲能力,因此自来水是适用于本发明方法的水。

[0062] 在某些实施方案中,使用去离子水,所述去离子水添加已知缓冲剂以产生缓冲能力在pH 3.5-9.0范围内的水。在这个特定范围内的缓冲剂的一个实例是磷酸盐缓冲剂。为了更好的过程控制和一致性,使用配制的去离子水可能优于使用自来水,因为自来水可以在不同位置之间以及随时间变化。此外,使用含有已知添加剂的去离子水也确保进水水流的稳定pH。下面将更详细地讨论该过程。

[0063] 在特定实施方案中,在添加产生质子的化合物或产生次氯酸根阴离子的化合物之前,水的初始pH至少为约8.0,包括8.1或更大、8.2或更大、8.3或更大、8.4或更大、8.5或更大、8.6或更大、8.7或更大、8.8或更大、8.9或更大、9.0或更大、9.5或更大、10.0或更大、10.5或更大或者10.8或更大。在特定实施方案中,在添加产生质子的化合物或产生次氯酸根阴离子的化合物之前,水的pH为8.4。

[0064] 制备HOCl的方法包括将产生质子的化合物和产生次氯酸根阴离子的化合物以任何顺序(例如,同时或相继)和任何方式(水溶液形式、固体形式等)引入水中。例如,产生质子的化合物和产生次氯酸根阴离子的化合物各自为水溶液,并相继引入水中,例如,可以首先将产生质子的化合物引入水中,然后将产生次氯酸根阴离子的化合物引入水中。

[0065] 系统100被配置为将试剂相继引入水流中,并且在此描述了其中首先将产生质子的化合物引入水中,然后将产生次氯酸根阴离子的化合物引入水中的过程。在某些实施方案中,将产生质子的化合物和产生次氯酸根阴离子的化合物以小份等分试样,例如约0.1mL至约0.6mL引入水中。尽管添加了酸(产生质子的化合物)和碱(产生次氯酸根阴离子的化合物),但反复和微量滴定使控制pH成为可能。在某些实施方案中,在单个时间点向水中引入不超过约0.6mL量的产生质子的化合物。在其它实施方案中,在单个时间点向水中引入不超过约0.6mL量的产生次氯酸根阴离子的化合物。

[0066] 为了将试剂引入水中,管道101a包括注射口104,管道101b包括注射口105。注射口104和105允许将试剂引入水流中。在该实施方案中,产生质子的化合物水溶液通过注射口104被引入管道101a中的水中。产生质子的化合物由密封连接至注射口104的输注泵引入。以这种方式,控制在任何给定时间引入水中的产生质子的化合物的流速,从而控制其量。输注泵可以自动或手动控制。产生质子的化合物引入水中的速率取决于进水水质(电导率和pH水平)以及进水压力和流量。在某些实施方案中,泵被配置成每小时向水中引入约6.5升盐酸。引入可以是连续输注或间歇方式。由于水以湍流方式流过管道,因此在将盐酸引入水中时,产生质子的化合物与水初始混合。

[0067] 当水进入第一混合装置102时,发生进一步混合。图2示出了图1中所示混合装置102的放大视图。在图示的实施方案中,混合装置包括约5.5cm的长度和约5cm的直径。本领域技术人员应认识到,这些是示例性的尺寸,并且本发明的方法可以用具有与示例性尺寸不同的尺寸的混合装置来实施。混合装置102包括密封连接至管道101a的流体入口106和密封连接至管道101b的流体出口107。以这种方式,水可以从管道101a进入装置102的混合腔室108,并通过管道101b离开装置102的混合腔室108。

[0068] 混合装置102被配置成在装置内产生多个流体涡流。以这种方式配置的示例性装置在图3中示出,该图提供了装置102的腔室108的内部视图。腔室108包括多个构件109,这些构件间隔开并垂直于入口和出口固定在腔室108内,以便形成多个子腔室110。每个构件109包括至少一个允许流体流过的孔111。图4示出了构件109的前视图,从而可以看到孔

111。孔的尺寸取决于水的流量和系统中的压力。

[0069] 任意数量的构件109可以固定在腔室108中，固定在腔室108中的构件109的数量取决于期望的混合量。图4示出了四个构件109a-d，它们被固定在腔室中以产生四个子腔室110a-d。构件109可以在腔室108内以均匀的距离间隔开，从而产生均匀尺寸的子腔室110。或者，构件109可以在腔室108内以不同的距离间隔开，从而产生不同尺寸的子腔室110。构件109的尺寸使得它们可以固定到腔室108内的内壁。以这种方式，水不能在构件周围流动，只能穿过每个构件109中的孔111以移动通过混合装置102。通常，构件的直径为约1cm至约10cm。在特定实施方案中，构件的直径为约3.5cm。

[0070] 在每个子腔室110a-d内产生流体涡流。该涡流由水流过每个构件109中的孔111而产生。本发明的方法允许孔111围绕每个构件109的任何布置。图4示出了构件109内孔111的不同布置的非限制性实例。孔可以是任何形状。图4示出了圆孔111。在某些实施方案中，所有孔111都位于构件109的相同位置内。在其它实施方案中，孔111位于构件109的不同位置内。在单个构件109内，所有孔111可以具有相同的直径。或者，在单个构件110内，至少两个孔111具有不同的尺寸。在其它实施方案中，单个构件110内的所有孔111具有不同的尺寸。

[0071] 在某些实施方案中，构件110中的孔111具有第一尺寸，而不同构件110中的孔111具有不同的第二尺寸。在其它实施方案中，至少两个不同构件110中的孔111具有相同的尺寸。孔的尺寸取决于水的流量和系统中的压力。示例性孔径为约1mm至约1cm。在特定实施方案中，孔的直径为约6mm。

[0072] 溶液通过入口106进入混合装置102，入口106与管道101a密封配合。溶液进入腔室108，并且当溶液通过每个构件109a-d中的孔111穿过构件109a-d时，在每个子腔室110a-d中发生湍流混合。在最终的子腔室110d中混合之后，水通过流体出口107离开腔室108，流体出口107与管道101b密封配合。

[0073] 产生次氯酸根阴离子的化合物接着通过注射口105被引入流过管道101b的溶液中。产生次氯酸根阴离子的化合物由密封连接至注射口105的输注泵引入。以这种方式，控制在任何给定时间引入水中的产生次氯酸根阴离子的化合物的流速，从而控制其量。输注泵可以自动或手动控制。产生次氯酸根阴离子的化合物引入水中的速率取决于溶液的性质（电导率和pH水平）以及溶液的压力和流量。在某些实施方案中，泵被配置成每小时向溶液中引入约6.5升产生次氯酸根阴离子的化合物。引入可以是连续输注或间歇方式。由于溶液以湍流方式流过管道，因此在将产生次氯酸根阴离子的化合物引入溶液中时，产生次氯酸根阴离子的化合物与溶液初始混合。

[0074] 当溶液进入第二混合装置103时，发生进一步混合。混合装置103包括上面关于混合装置102所讨论的所有特征。混合装置103可以被配置成与混合装置102相同或不同，例如，相同或不同数量的子腔室、相同或不同直径的孔、相同或不同尺寸的子腔室等。然而，像混合装置102一样，混合装置103被配置成在每个子腔室内产生流体涡流。

[0075] 溶液通过装置中的入口进入混合装置103，该入口与管道101b密封配合。溶液进入混合腔室，并且当溶液通过每个构件中的孔穿过腔室中的构件时，在混合装置的每个子腔室中发生湍流混合。在最终的子腔室中混合之后，水通过混合装置中的流体出口离开腔室，该流体出口与管道101c密封配合。

[0076] 此时，反应已经完成，并且HOCl已经形成。通过测量pH和电导率在线控制产生。基

于电导率和用分光光度法测量的HOCl浓度之间的预校准关系,将pH与电导率组合使用。测得的电导率是溶剂传导电流能力的量度。将具有不同已知浓度的HOCl和OCl⁻的相同基质进行比较,建立了校准曲线(图8),该曲线与pH计组合使用,以调节滴定并控制过程。

[0077] 管道101c可以连接至开关阀112,开关阀112在废弃物管线113和产物收集管线114之间切换。如图5和6中所示。阀112包括pH计和电导率测量装置。这些装置测量所产生的HOCl的浓度(ppm)、纯度和pH,并为改变所产生的HOCl的这些性质提供反馈。一旦管道101c中产生的HOCl满足所需的浓度、纯度和pH,阀112就从废弃物管线113切换至产物收集管线114以收集所需的产物。

[0078] 以无空气方式产生的HOCl以无空气方式进行收集和装瓶。以无空气方式将液体置于瓶中是本领域已知的。示例性方法包括将气胀式容器(例如气球)置于瓶中。气胀式容器直接连接至收集管线114,HOCl被直接泵入瓶中的气胀式容器中,而从未暴露于空气。另一种方法包括在真空下灌装瓶子。另一种无空气灌装方法包括在不与HOCl相互作用的惰性气体环境,例如氩气环境中灌装瓶子。

[0079] 产生的次氯酸是不含空气的,其pH为约4.5至约7.5。然而,在产生过程后,可以通过向所产生的次氯酸中加入酸(例如HCl)或碱(例如NaOCl)来调整所产生的HOCl的pH。例如,约4.5至约7的pH特别适合再处理热敏医疗仪器的应用。其它应用,例如在非医疗环境中的应用,例如在家禽和鱼类加工以及一般农业和石化应用、细菌生物膜的分解和水处理中的应用,可能需要不同的pH水平。

[0080] 该过程可以手动或自动执行。这里描述的流体系统可以可操作地连接至控制产生过程的计算机。计算机可以是PCL逻辑控制器系统。计算机根据从系统传感器接收的反馈(例如电导率、pH和所产生的产物的浓度(ppm))打开和关闭进水口、废水出口和产物出口的阀。计算机还可以存储水压和水量的值,并且可以根据从传感器接收的关于所产生的HOCl的性质的反馈来调整这些值。计算机还可以控制在产生过程中将试剂注入水中的输注泵。

[0081] 该过程可以反复进行,因为管道101c可以连接至第二流体系统,然后所产生的HOCl流过第二系统,在第二系统中重复上述过程,起始溶液是HOCl而不是水。以这种方式,所产生的HOCl的产率增加。在本发明的方法中,任何数量的流体系统可以互连。

[0082] 图7是显示根据本发明方法产生次氯酸的另一示例性系统200的示意图。系统200被配置用于调节进水的pH和注射缓冲剂以保持稳定性。在系统200中,水被引入管道201a中。管道201a连接有pH计208。pH计208测量进水的pH。pH计208连接至注射口202。注射口202允许将至少一种缓冲剂引入进水中。缓冲剂由密封连接至注射口202的输注泵引入。以这种方式,控制在任何给定时间引入水中的缓冲剂的流速,从而控制其量。输注泵可以自动或手动控制。缓冲剂引入水中的速率取决于进水水质(电导率和pH水平)、缓冲剂组成以及进水的压力和流量。引入可以是连续输注或间歇方式。由于水以湍流方式流过管道201a,因此在将缓冲剂引入水中时,缓冲剂与水初始混合。这种初始混合可能足以适当调整进水的性质。

[0083] 在某些实施方案中,水和缓冲剂的进一步混合在进行产生HOCl的过程之前实施。在那些实施方案中,当具有缓冲剂的水进入第一混合装置203时,发生进一步混合。混合装置203包括上面关于混合装置102所讨论的所有特征。混合装置203可以被配置成与混合装置102相同或不同,例如,相同或不同数量的子腔室、相同或不同直径的孔、相同或不同尺寸的子腔室等。然而,像混合装置102一样,混合装置203被配置成在每个子腔室内产生流体涡

流。

[0084] 溶液通过装置中的入口进入混合装置203,该入口与管道201a密封配合。溶液进入混合腔室,并且当溶液通过每个构件中的孔穿过腔室中的构件时,在混合装置的每个子腔室中发生湍流混合。在最终的子腔室中混合之后,水通过混合装置中的流体出口离开腔室,该流体出口与管道202b密封配合。水的pH至少为约8.0,优选为8.4,并且缓冲能力为pH 5.5-9.0。

[0085] 现在如上所述进行该方法以制备HOCl。产生质子的化合物接着通过注射口204被引入流过管道201b的水中。产生质子的化合物由密封连接至注射口204的输注泵引入。以这种方式,控制在任何给定时间引入水中的产生质子的化合物的流速,从而控制其量。输注泵可以自动或手动控制。产生质子的化合物引入水中的速率取决于水的性质(电导率和pH水平)、缓冲剂组成以及水的压力和流量。在某些实施方案中,泵被配置成每小时向水中引入约6.5升至约12升产生质子的化合物。引入可以是连续输注或间歇方式。由于水以湍流方式流过管道,因此在将盐酸引入水中时,产生质子的化合物与水初始混合。

[0086] 当溶液进入第二混合装置205时,发生进一步混合。混合装置205包括上面关于混合装置102所讨论的所有特征。混合装置205可以被配置成与混合装置203相同或不同,例如,相同或不同数量的子腔室、相同或不同直径的孔、相同或不同尺寸的子腔室等。然而,像混合装置203一样,混合装置205被配置成在每个子腔室内产生流体涡流。

[0087] 溶液通过装置中的入口进入混合装置205,该入口与管道201b密封配合。溶液进入混合腔室,并且当溶液通过每个构件中的孔穿过腔室中的构件时,在混合装置的每个子腔室中发生湍流混合。在最终的子腔室中混合之后,水通过混合装置中的流体出口离开腔室,该流体出口与管道201c密封配合。

[0088] 产生次氯酸根阴离子的化合物接着通过注射口206被引入流过管道201c的溶液中。产生次氯酸根阴离子的化合物由密封连接至注射口206的输注泵引入。以这种方式,控制在任何给定时间引入水中的产生次氯酸根阴离子的化合物的流速,从而控制其量。输注泵可以自动或手动控制。产生次氯酸根阴离子的化合物引入水中的速率取决于溶液的性质(电导率和pH水平)以及溶液的压力和流量。在某些实施方案中,泵被配置成每小时向溶液中引入约6.5-12升产生次氯酸根阴离子的化合物。引入的量取决于所需的HOCl浓度(ppm)和通过管道的水流量。引入可以是连续输注或间歇方式。由于溶液以湍流方式流过管道,因此在将产生次氯酸根阴离子的化合物引入溶液中时,产生次氯酸根阴离子的化合物与溶液初始混合。

[0089] 当溶液进入第二混合装置207时,发生进一步混合。混合装置207包括上面关于混合装置102所讨论的所有特征。混合装置207可以被配置成与混合装置205或203相同或不同,例如,相同或不同数量的子腔室、相同或不同直径的孔、相同或不同尺寸的子腔室等。然而,像混合装置205和203一样,混合装置207被配置成在每个子腔室内产生流体涡流。

[0090] 溶液通过装置中的入口进入混合装置207,该入口与管道201c密封配合。溶液进入混合腔室,并且当溶液通过每个构件中的孔穿过腔室中的构件时,在混合装置的每个子腔室中发生湍流混合。在最终的子腔室中混合之后,水通过混合装置中的流体出口离开腔室,该流体出口与管道201d密封配合。

[0091] 此时,反应已经完成,并且HOCl已经形成。可以如上所述测量和收集所产生的

HOC1。管道201d可以连接至开关阀,该开关阀在废弃物管线和产物收集管线之间切换。阀包括pH计和电导率测量装置。这些装置测量所产生的HOC1的浓度、纯度和pH,并为改变所产生的HOC1的这些性质提供反馈。一旦管道201d中产生的HOC1满足所需的浓度、纯度和pH,阀就从废弃物管线切换至产物收集管线以收集所需的产物。

[0092] 在另一个实施方案中,去离子器与进水在同一管线内放置。去离子器使水去离子,然后向去离子水中加入缓冲剂。然后,如对于系统200的实施方案所述进行产生过程,以产生具有至少约8,例如8.4的pH和pH 6-8的缓冲能力的水。

[0093] 通过上述方法产生的HOC1可用于许多不同的应用,例如医疗、食品服务、食品零售、农业、伤口护理、实验室、接待、牙科、脱木质化或花卉行业。

[0094] 伤口护理

[0095] 在某些实施方案中,本发明的组合物用于伤口护理。伤口护理包括处理受损或破损的皮肤,包括擦伤、撕裂、破裂、刺伤或烧伤。特定的伤口护理处理包括处理生物膜。当诸如细菌和真菌等自由漂浮的微生物附着在表面时,可能会形成生物膜。已知生物膜会损害皮肤伤口愈合,并在愈合或处理感染伤口中降低表面抗菌效率。与生物膜相关的其它常见健康状况包括尿路感染、中耳感染、慢性伤口和牙菌斑的形成。囊性纤维化、原发性瓣膜心内膜炎、中耳炎、牙周炎和慢性前列腺炎也涉及产生生物膜的微生物。通常与生物膜相关的微生物包括白色念珠菌(*Candida albicans*)、凝固酶阴性葡萄球菌(*coagulase-negative staphylococci*)、肠球菌(*Enterococcus*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)等。

[0096] 生物膜通常对传统的抗微生物治疗有抗性,因此是一个严重的健康风险。生物膜的抗性使得传统的抗生素和抗微生物治疗无效。由于生物膜可以大大降低对抗生素和消毒剂的易感性,因此需要能够分解生物膜但对患者没有太大毒性的处理。

[0097] 提供了向需要治疗生物膜相关感染的个体给药组合物的方法。本发明的方法包括生物膜相关感染的预防、治疗或治愈。方法包括给药治疗或预防有效量的一种或多种单位剂量的组合物,用于在个体中治疗现有的生物膜相关感染或预防生物膜相关感染的建立。在一些实施方案中,生物膜相关感染向个体中另一部位的扩散被抑制。在各种实施方案中,组合物可以胃肠外、口服、局部(*locally*)或表面(*topically*)给药。组合物可以通过静脉注射、肌肉注射或皮下注射施用。在本发明的方法中,组合物可以在药学上可接受的载剂中给药,载剂的实例在下面讨论。

[0098] 治疗(处理)包括杀死生物膜中的微生物或去除生物膜,抑制生物膜的形成,以及破坏现有的生物膜。本文公开的组合物对于治疗(处理)伤口中或伤口上的微生物生物膜特别有效。所述组合物可以是表面给药的伤口处理组合物的形式,其包含次氯酸和乙酸化合物。所述组合物可以与另外的抗微生物剂组合。

[0099] 本发明的组合物可以表面给药于个体,例如,通过将组合物直接铺展或涂抹于个体的表皮或上皮组织上。所述组合物可以配制成液体、粉末、洗剂、霜剂、凝胶、油状物、软膏、凝胶、固体、半固体制剂或气雾剂喷雾剂。此类制剂可以使用本领域技术人员熟知的合适载剂以常规方式制备。

[0100] 用于表面给药的合适载剂优选作为连续膜原位保留在皮肤上,并抵抗由于出汗或浸入水中而被除去。载剂可包括药学上可接受的润肤剂、乳化剂、增稠剂、溶剂等。

[0101] 所述组合物可以作为伤口敷料的一部分提供,其中组合物被提供在伤口敷料内或其伤口接触表面上。伤口敷料可施用于待治疗的伤口,其包括包含本发明的组合物的基质。这种敷料特别方便,因为它将本发明的组合物递送至待治疗的伤口,同时为其提供敷料。伤口敷料可以是例如纤维、泡沫、水胶体、胶原、膜、片状水凝胶或其组合。伤口敷料可以是分层敷料的形式,其中敷料的一层或多层至少部分由以下材料形成或由以下材料之一形成:天然纤维、藻酸盐、壳聚糖、壳聚糖衍生物、纤维素、羧甲基纤维素、棉花、人造丝、尼龙、丙烯酸树脂、聚酯、聚氨酯泡沫、水凝胶、水胶体、聚乙烯醇、淀粉、淀粉膜、胶原、透明质酸及其衍生物、生物可降解材料和本领域已知的其它材料。本发明的方法可进一步包括如本领域已知的负压伤口疗法。这种疗法包括对伤口施加负压,例如用真空敷料。

[0102] 组合物可以每天单剂量或多剂量给药,例如每天2、3、4或更多剂量。组合物的每日总量可以为约0.01mg、0.1mg、1mg、2mg等,最高约1000mg。在一些实施方案中,每日给药的总量为约0.01mg至约1mg、约1mg至约10mg、约10mg至约100mg、约100mg至约500mg或者约500mg至约1000mg。实际剂量可以根据给药的具体组合物、给药方式、待处理生物膜的类型或位置以及本领域已知的其它因素而变化。在一些实施方案中,也可以选择剂量以便每千克患者体重提供预定量的组合物。

[0103] 将所述化合物与另一种已知的抗微生物治疗结合使用可以提高抗微生物剂的功效。在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括给药(与本发明的组合物同时或相继)一种或多种剂量的抗生素物质,包括但不限于环丙沙星(ciprofloxacin)、氨苄西林(ampicillin)、阿奇霉素(azithromycin)、头孢菌素(cephalosporin)、多西环素(doxycycline)、夫西地酸(fusidic acid)、庆大霉素(gentamycin)、利奈唑胺(linezolid)、左氧氟沙星(levofloxacin)、诺氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、利福平(rifampin)、四环素(tetracycline)、妥布霉素(tobramycin)、万古霉素(vancomycin)、阿米卡星(amikacin)、头孢他啶(deflazidime)、头孢吡肟(cefepime)、甲氧苄啶(trimethoprim)/磺胺甲基异噁唑(sulfamethoxazole)、哌拉西林(piperacillin)/他唑巴坦(tazobactam)、氨曲南(aztreonam)、美罗培南(meropenem)、粘菌素(colistin)或氯霉素(chloramphenicol)。在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括给药一种或多种剂量的抗生素类抗生素物质,包括但不限于氨基糖苷类、碳头孢烯类、碳青霉烯类、第一代头孢菌素类、第二代头孢菌素类、第三代头孢菌素类、第四代头孢菌素类、糖肽类、大环内酯类、单环内酰胺类、青霉素类、多肽类、喹诺酮类、磺酰胺类、四环素类、林可酰胺类和噁唑烷酮类。在一些实施方案中,本发明的方法包括给药非抗生素抗微生物物质,包括但不限于舍曲林(sertraline)、硫利达嗪(thioridazine)的外消旋和立体异构形式、过氧化苯甲酰、牛磺罗定(taurolidine)和海克替啶(hexitidine)。

[0104] 处理其它组织上的生物膜

[0105] 本发明的组合物可用于处理影响身体不同部位或附着于不同表面的生物膜。在一些实施方案中,本发明的方法包括向有需要的个体给药治疗有效的组合物,用于治疗膀胱、肾、心脏、中耳、鼻窦、皮肤、肺、关节、皮下组织、软组织、血管组织和/或眼睛中的生物膜相关感染。在其它实施方案中,将治疗有效量的组合物给药至需要其的个体,用于治疗与生物膜相关的一种或多种下列疾病:尿路感染;慢性细菌性阴道病;前列腺炎;糖尿病引起的细菌感染,例如糖尿病皮肤溃疡;压力性溃疡;静脉导管相关溃疡;或手术伤口(例如手术部位

感染)。在一些实施方案中,生物膜位于个体的皮肤上。在一些实施方案中,生物膜与伤口相关,包括擦伤、撕裂、破裂、刺伤、烧伤和慢性伤口。在一些实施方案中,生物膜位于皮肤表面之下的皮下组织中,例如深层组织伤口或手术部位感染。

[0106] 处理非组织表面上的生物膜

[0107] 还设想了用于处理生物膜的其它应用。例如,本发明的组合物可用于处理表面上的微生物生物膜,例如医院(例如手术室或患者护理室)中的表面以及其它表面(例如家庭工作表面)。本发明还包括处理在植入的医疗器械和假体上形成的生物膜。

[0108] 如本领域所知,植入的医疗器械容易形成生物膜,包括真菌生物膜和细菌生物膜。本发明的方法和组合物也可用于处理在植入的医疗器械例如导管和假体的表面上形成的生物膜。本发明的组合物可以在植入前施用于医疗器械。或者,医疗器械可以包括含有组合物的储存器,使得组合物可以在植入后以受控方式释放。用于处理植入的医疗器械的方法可参见美国专利5,902,283和6,589,591以及美国专利公开2005/0267543,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0109] 牙科治疗(处理)

[0110] 在本发明的另一个实施方案中,提供治疗(处理)口腔相关生物膜例如牙菌斑的方法。本发明提供用于预防口腔菌斑、治疗口腔菌斑感染、治疗牙齿过敏、消毒牙根管或治疗牙齿疾病的方法。

[0111] 本发明的方法包括使口腔表面例如牙齿、牙龈、齿龈或舌头与治疗有效量的组合物接触。本发明的一些方法包括通过向个体给药预防有效量的组合物来预防口腔相关生物膜。组合物可以配制成牙齿清洁剂,例如牙膏,用于处理或预防牙菌斑。在其它实施方案中,生物膜可以位于舌头、口腔粘膜或牙龈上。在一些实施方案中,组合物被配制成漱口水。在一些实施方案中,组合物被配制成例如含氟化物组合物中的涂料(paint)、泡沫、凝胶或涂剂(varnish)。在一个实施方案中,组合物为口腔防护器中的凝胶或泡沫的形式,患者佩戴该口腔防护器几分钟用于氟化物处理。在其它实施方案中,使组合物与粘合带(adhesive strip)接触,该粘合带可以施用于牙齿或其它口腔表面。组合物可以包含液体聚合物制剂,该制剂是优选表面施用于表面例如牙齿、皮肤、粘膜的组合物,并且干燥成膜粘附至该表面,以抵抗在正常条件下,例如当施用于牙齿和口腔粘膜时,进食或刷牙,或者当施用于皮肤时,正常洗涤和磨损被除去。或者,组合物可以施用于绷带、敷料、纱布、刷子、植入物等,并允许其在给药患者前干燥成膜。

[0112] 乳腺炎治疗

[0113] 在本发明的另一个实施方案中,提供用于治疗乳腺炎的组合物和方法。乳腺炎是哺乳动物乳房或乳腺中的炎症组织。它通常与细菌感染有关,例如铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、无乳链球菌(*Streptococcus agalactiae*)、乳房链球菌(*Streptococcus uberis*)等。一些已知引起乳腺炎的细菌也形成生物膜,但并非所有乳腺炎都是由生物膜形成引起的。

[0114] 乳腺炎可以发生在任何哺乳动物身上,例如人类、母牛(奶牛)和其它动物。乳腺炎是奶牛的一个特殊问题。在牛中,白细胞释放到乳腺中时会发生这种情况,通常是对乳头管中细菌的反应。经常反复感染的母牛必须宰杀,以防止牛群中的广泛感染。受感染母牛的牛

奶损失以及由于感染导致的母牛和整个牛群的损失给全世界的乳制品行业造成了巨大的经济损失。例如,在美国,估计乳腺炎每年给乳制品行业造成高达20亿美元的损失。

[0115] 提供了向需要乳腺炎治疗的哺乳动物给药组合物的方法。本发明的方法包括乳腺炎的预防、治疗或治愈。在一些实施方案中,乳腺炎向另一乳区或另一动物的扩散被抑制。

[0116] 上面讨论的制剂、剂量和给药途径适用于本发明的这些实施方案。例如,在各种实施方案中,组合物可以胃肠外、口服、局部(locally)或表面(topically)给药。组合物可以通过静脉注射、肌肉注射或皮下注射施用。如本领域已知的,组合物可以通过乳头管输注施用。在本发明的方法中,组合物可以在药学上可接受的载剂中给药,载剂可包括润肤剂、乳化剂、增稠剂、溶剂等。

[0117] 组合物可以每天单剂量或多剂量给药,例如每天2、3、4或更多剂量。组合物的每日总量可以为约0.01mg、0.1mg、1mg、2mg等,最高约1000mg。在一些实施方案中,每日给药的总量为约0.01mg至约1mg、约1mg至约10mg、约10mg至约100mg、约100mg至约500mg或者约500mg至约1000mg。实际剂量可以根据给药的具体组合物、给药方式以及本领域已知的其它因素而变化。组合物可以与另一种已知的抗微生物治疗例如抗生素联合给药。

[0118] 可以通过将组合物直接施用或涂抹至乳房或乳头上,将组合物表面给药至母牛乳房。所述组合物可以配制成液体、粉末、洗剂、霜剂、凝胶、油状物、软膏、凝胶、固体、半固体制剂或气雾剂喷雾剂。本发明的方法可进一步包括将乳头浸入组合物中。乳头浸渍可用于治疗已经感染的乳房或预防性地预防乳腺炎的发展。组合物可在即将挤奶之前、挤奶后即刻或两者施用。乳头浸渍的方法在本领域中是已知的,并且在美国专利4,113,854以及美国专利公开2003/0235560和2003/0113384中有更详细的描述,每个专利的全部内容通过引用并入本文。方法可进一步包括在给药组合物后使用乳头密封剂为乳头管口形成物理屏障。

[0119] 在其它实施方案中,组合物可以通过乳房内输注来提供。乳房内输注包括迫使抗生素通过乳头管进入乳房中。输注液体可包含本文公开的组合物以及药学上可接受的载剂例如菜籽油。在输注之前,例如用酒精拭子清洁乳头。抗生素输注装置可包括尺寸和形状适于配合至乳头管中的套管。套管可以完全或部分插入乳头管。输注方法在本领域中是已知的,并且在例如美国专利4,983,634和5,797,872中进行了描述,每个专利的全部内容通过引用并入本文。

[0120] 本发明的方法可进一步包括联合本发明的组合物给药抗生素,或者在给药组合物之前或之后以连续剂量给药抗生素。

[0121] 伤口和手术用途

[0122] 所述组合物也可用于预防和处理其它类型活组织上的生物膜。组织包括例如皮肤、粘膜、伤口或造口术。如上所述,组合物可用于伤口处理。伤口包括褥疮、慢性伤口、烧伤、压力伤口、糖尿病伤口和其它形式的皮肤创伤。伤口通常易受生物膜形成的影响,生物膜的形成会阻碍愈合,并可能导致慢性疾病。次氯酸和乙酸组合物可用于清创和清洁受损组织。

[0123] 所述组合物也可用于手术环境中,用于在手术之前或手术之后处理皮肤。所述组合物可预防导致生物膜形成的感染。有时,需要手术的区域,例如创伤伤口,可能已经有形成生物膜的风险。次氯酸组合物可用于在手术切开之前对该区域进行消毒,这不仅有助于处理生物膜,而且降低其在手术期间扩散至其它组织的可能性。所述组合物可用于对外科

手术区内的任何表面进行消毒。

[0124] 其它医疗用途

[0125] 除了伤口护理之外,本发明的HOC1组合物也可用于非创伤性组织处理。它们可用于膀胱冲洗、预防或治疗膀胱感染或导管相关的尿路感染等。它们可以类似地用于治疗呼吸消化道感染,例如鼻窦和肺感染,或者口腔、咽、鼻窦、鼻窦道、喉、梨状窦或食道的感染。它们可以用来对抗导致感染的微生物生长,并减少引起不良免疫反应的变应原。所述组合物也可以给药至胃肠道,包括胃、肠和结肠,以对抗微生物感染,例如胃肠炎、难辨梭菌(*Clostridium difficile*)感染和小肠细菌过度生长(SIBO)。

[0126] 在各种其它实施方案中,组合物可以滴眼液的形式给药以对抗眼睛感染,或者可以用于清洁或储存隐形眼镜以防止细菌生长和生物膜形成。在其它实施方案中,组合物可用作口腔冲洗剂或漱口水,以对抗口腔中生物膜的累积,或者可用于清洁或储存假牙。

[0127] 除了用作抗菌药来处理或预防活组织上的生物膜之外,所述组合物还可用作其它表面上的消毒剂,例如用于医疗保健设施、食品制备、烹饪器具等。组合物可用于消毒台面、病床或食品制备表面。

[0128] 例如,组合物可用于医疗器械和外科器械的消毒。医疗器械最初通常是无菌供应的,但可能需要额外或后续的清洁和消毒或灭菌。特别是可重复使用的医疗器械在重复使用前必须灭菌或消毒。组合物可以使用任何已知的技术施用于医疗器械。例如,可以通过将组合物擦拭或涂抹至器械的表面上,通过将气雾剂或薄雾形式的组合物喷洒至器械上,通过将器械浸入含有一定体积组合物的容器中,或者通过将器械置于例如来自水龙头的组合物流中,来施用组合物。另外或可选择地,医疗器械和外科器械也可以浸没在组合物中储存,并在使用时取出。

[0129] 用本文公开的次氯酸组合物的处理可以在其它已知技术例如高压灭菌之外进行。或者,可以使用所述组合物代替高压灭菌。由于热灭菌不是对所有装置都有用(例如,一些装置含有不能承受高温的精密部件或电子器件),因此次氯酸组合物是一种有用的替代物,提供了对这些装置进行灭菌或消毒的有效方法。

[0130] 所述组合物还可用于在将植入物和假体引入体内之前对它们进行消毒。这种装置包括矫形外科植入物、金属丝、螺钉、杆、人造椎间盘、假体关节、软组织填充物、起搏器、子宫内避孕器、冠状支架、耳管、人工晶状体、牙科植入物以及本领域已知的许多其它装置。

[0131] 本文所述的稳定次氯酸和乙酸组合物可用于本文所讨论的所有表面和组织上的生物膜预防和生物膜去除。由于生物膜使微生物对传统抗微生物剂的抗性大大增强,因此形成生物膜的微生物能够更好地分享和修饰它们的抗性基因,并扩散至空气和周围环境中。生物膜形成的结果是,简单的感染可能变成慢性感染,抗生素和抗菌药停止工作,新的感染菌株出现。

[0132] 然而,乙酸(或其它有机酸)和次氯酸对于处理和预防生物膜特别有用。本文公开的HOC1组合物模拟免疫系统的天然消毒剂。因此,组合物不易受微生物抗性的影响。此外,它们无毒、不刺痛,并且止痒。

[0133] 如本领域所理解的,上述各种实施方案和用途包括各种给药方法。

[0134] 次氯酸组合物由于HOC1分子的小尺寸而对透皮治疗特别有效。次氯酸能够渗透上皮和伤口表面,因此通常可以到达更深的组织层,而不需要注射。这对于在表层皮肤下形成

的生物膜感染特别有用。与许多其它抗微生物处理不同，乙酸和类似的有机酸可以渗透皮肤的深层，而不需要侵入性递送机制。

[0135] 然而，在一些实施方案中，可能希望防止HOCl渗透至皮肤中，因此组合物可以与赋形剂、载剂、乳化剂、聚合物或其它成分组合，其实例在美国专利申请2016/0271171中讨论，该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0136] 除了表面使用之外，其中表面使用中组合物可以被喷洒、擦拭或摩擦至皮肤上，在其它实施方案中，组合物可以被注射至需要处理的特定组织中。组合物可以胶囊形式摄入，用于胃肠道给药。它们可以缓释或延迟释放胶囊供应。组合物可以作为栓剂提供，用于插入直肠或阴道中。

[0137] 在其它实施方案中，组合物可以作为鼻喷雾剂提供，用于治疗呼吸消化道，可包括治疗过敏反应、鼻窦感染等。鼻喷雾剂可以是液滴、气雾剂、凝胶或粉末形式。根据需要，缓冲次氯酸和乙酸组合物可以与减充血剂或抗炎剂或抗组胺剂中的一种或多种组合。组合物可以用本领域已知的鼻喷雾剂分配器雾化。

[0138] 鼻喷雾剂还可以包含药学上可接受的载剂，例如稀释剂，以便于递送至鼻粘膜。载剂可以是水性载剂，例如盐水。组合物可以是等渗的，具有与血液和泪液相同的渗透压。合适的无毒的药学上可接受的载剂是本领域技术人员已知的。各种载剂可特别适合于组合物的不同制剂，例如它是用作滴剂还是用作喷雾剂、鼻用混悬剂、鼻用软膏、鼻用凝胶或另一种鼻用形式。也可以包含其它添加剂、赋形剂、乳化剂、分散剂、缓冲剂、防腐剂、润湿剂、稠度助剂和胶凝剂。优选地，应当选择赋予所需特性而不降低次氯酸稳定性的添加剂。添加剂可有助于将组合物均匀地给药至粘膜上，或者有助于降低或延迟组合物的吸收速率。

[0139] 组合物可以通过本领域已知的用于给药滴剂、液滴和喷雾剂的各种装置来递送。鼻喷雾剂组合物可以通过滴管、吸管或分配来递送。细小的液滴、喷雾剂和气雾剂可以通过鼻内泵分配器或挤压瓶来递送。组合物也可以通过定量吸入器，例如干粉吸入器或喷雾器吸入。

[0140] 纳米颗粒包封下的受控释放

[0141] 次氯酸和/或乙酸的稳定水溶液可以包封在纳米颗粒中，允许酸从纳米颗粒受控释放。受控释放允许持久的抗微生物保护。

[0142] 图13显示包含包封在纳米颗粒1305中的次氯酸水溶液1303的抗微生物组合物1301。次氯酸水溶液1303通过本文所述的方法制备，以产生酸稳定的溶液。然后将稳定的次氯酸溶液1303包封在纳米颗粒1305中。纳米颗粒允许次氯酸逐渐释放。尽管未描绘，乙酸也可以包封在纳米颗粒中以实现受控释放。

[0143] 纳米颗粒可以是提供酸从纳米颗粒受控释放的任何类型的纳米颗粒。纳米颗粒可包含聚合物，例如有机聚合物。适用于受控释放纳米颗粒的聚合物的实例包括丙烯酸、角叉菜胶、纤维素聚合物（例如乙基纤维素或羟丙基纤维素）、壳聚糖、环糊精、明胶、瓜尔胶、高淀粉酶淀粉、透明质酸、刺槐豆胶、果胶、聚丙烯酰胺、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)、聚(乳酸)、聚(己二酸木糖醇水杨酸酯)、聚酸酐、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯亚胺)、脂肪酸的聚甘油酯、多糖、聚乙烯醇、聚维酮、藻酸钠和黄原胶。有关使用聚合物形成受控释放纳米颗粒的详细信息，请参见Binnebose等人，PLoS Negl Trop Dis 9:e0004713 (2015)；Campos等人，Scientific Reports 5:13809 (2015)；Dasgupta等人，Mol. Pharmaceutics 12:3479-3489；

Gao等人, *The Journal of Antibiotics* 64:625-634, (2011); Lee等人, *International Journal of Nanomedicine* 11:285-297 (2016); 以及美国专利第8,449,916号(通过引用并入)。纳米颗粒可含有铝硅酸盐(例如沸石,例如方沸石、菱沸石、斜发沸石、片沸石、白榴石、蒙脱石、钠沸石、钙十字沸石或辉沸石)、硝酸铵钙、羟基磷灰石(例如尿素改性羟基磷灰石)、金属氢氧化物、金属氧化物、多磷酸盐或硅化合物(例如二氧化硅)。纳米颗粒可含有脂质,即,它可以是脂质纳米颗粒。纳米颗粒可包含脂质体。有关使用脂质体形成受控释放纳米颗粒的详细信息,请参见Weiniger等人, *Anaesthesia* 67:906-916 (2012)。脂质体可以是多层的。纳米颗粒可含有凝胶、溶胶-凝胶、乳液、胶体或水凝胶。有关使用水凝胶形成受控释放纳米颗粒的详细信息,请参见Grijalvo等人, *Biomater. Sci.* 4:555 (2016)。纳米颗粒可含有多种形式的组合,例如包封在脂质体内的水凝胶。纳米颗粒可具有核壳结构。纳米颗粒可以是生物可降解的。本发明的组合物可包含抗代谢剂。抗代谢剂可以是金属离子。例如,抗代谢剂可以是锌、铜或银。

[0144] 允许受控释放次氯酸或乙酸的纳米颗粒允许酸的扩散比酸从相同体积的未包封在纳米颗粒中的酸的相同水溶液中扩散更慢。次氯酸或乙酸的受控释放可能是由于纳米颗粒的渗透性特性,例如,纳米颗粒对酸的部分渗透性或差渗透性。受控释放纳米颗粒可能是由于纳米颗粒降解或其结构完整性受损而以时间依赖性方式释放酸的纳米颗粒。酸从纳米颗粒的释放可以由环境条件触发,例如pH、温度、光、压力、氧化还原条件或特定化学物质的存在。

[0145] 图14是制备抗微生物组合物的方法1401的图示,所述组合物包含包封在纳米颗粒1405中的次氯酸水溶液1403。该方法需要在腔室1413中在水中混合1411在水中产生质子(H^+)的化合物1415和在水中产生次氯酸根阴离子(OCl^-)的化合物1417,空气已经从腔室1413中排出。混合1411产生次氯酸的无空气水溶液1403。溶液1403然后被包封1421在纳米颗粒1405中。包封可以在无空气环境中进行,以产生基本上无空气的组合物。

[0146] 用于呼吸消化道治疗的组合物

[0147] 本发明提供包含次氯酸的组合物以及用所述组合物治疗和/或调节呼吸消化道的方法。根据本发明,如本文所述制备的次氯酸组合物对于治疗呼吸消化道感染和/或调节肠道生物群落是安全有效的。

[0148] 包含次氯酸和乙酸的组合物可以作为鼻喷雾剂提供,用于治疗呼吸消化道。鼻喷雾剂可以是液滴、气雾剂、凝胶或粉末形式。根据需要,缓冲次氯酸和乙酸组合物可以与减充血剂或抗炎剂或抗组胺剂中的一种或多种组合。组合物可以用本领域已知的鼻喷雾剂分配器雾化。

[0149] 鼻喷雾剂还可以包含药学上可接受的载剂,例如稀释剂,以便于递送至鼻粘膜。载剂可以是水性载剂,例如盐水。组合物可以是等渗的,具有与血液和泪液相同的渗透压。合适的无毒的药学上可接受的载剂是本领域技术人员已知的。各种载剂可特别适合于组合物的不同制剂,例如它是用作滴剂还是用作喷雾剂、鼻用混悬剂、鼻用软膏、鼻用凝胶或另一种鼻用形式。也可以包含其它添加剂、赋形剂、乳化剂、分散剂、缓冲剂、防腐剂、润湿剂、稠度助剂和胶凝剂。优选地,应当选择赋予所需特性而不降低次氯酸稳定性的添加剂。添加剂可有助于将组合物均匀地给药至粘膜上,或者有助于降低或延迟组合物的吸收速率。

[0150] 根据本发明使用的组合物如本文所述制备,并配制成用于递送至所有或部分呼吸

消化道。例如,次氯酸可以如本文所述配制成用于鼻内递送的气雾剂。鼻内递送可以是处理整个呼吸消化道的一种手段,但主要用于治疗鼻、鼻窦、肺和上GI道的感染。在其它实例中,次氯酸被配制用于口服递送。本发明的组合物在用于药物递送(例如,口服给药)的适当稀释剂或佐剂中制备,或者配制成作为饮料递送的流体的一部分。根据本发明,次氯酸组合物可以配制成水合饮料(例如,运动饮料)、奶昔、电解质平衡饮料、冰沙等。本发明的组合物也可以整合到食物中,例如酸奶。此外,本发明的组合物可以配制成用于通过例如栓剂、灌肠剂或手术期间直接施用而直接递送至呼吸消化道。

[0151] 本发明的组合物可以与其它组分一起配制。例如,次氯酸组合物可以与抗生素、抗病毒剂、益生菌以及其它药物或营养剂组合。因此,本发明的组合物可用于调节呼吸消化道和治疗呼吸消化道感染。

[0152] 组合物可以通过本领域已知的用于给药滴剂、液滴和喷雾剂的各种装置来递送。鼻喷雾剂组合物可以通过滴管、吸管或分配来递送。细小的液滴、喷雾剂和气雾剂可以通过鼻内泵分配器或挤压瓶来递送。组合物也可以通过定量吸入器,例如干粉吸入器或喷雾器吸入。

[0153] 用于生物膜处理的乙酸和次氯酸的组合物

[0154] 所公开的乙酸和次氯酸的制剂对于处理包括皮肤或其它组织在内的表面上的生物膜是优异的。组合物使用平衡配方,其中乙酸和次氯酸的组合比单独的任何一种物质提供更好的消毒质量。事实上,本发明认识到,所公开的特定组合提供比加入乙酸和次氯酸所预期的更强的消毒能力。换句话说,已经发现组合物强于其各组成部分的总和。这些益处显示在图15-21中的附带数据中,其证明了乙酸和次氯酸的平衡组合物如何提供增强的抗生物膜消毒能力,并优于市场上的所有其它产品。性能上的差异在各种浓度下都有所体现。

[0155] 此外,由于乙酸在高浓度下是有毒的,现有技术已经教导不要将其用于皮肤或其它组织,除非是痕量的。一些公开的组合物含有2%或更多的乙酸,并且已经证明,当与HOCl组合时,对处理皮肤和其它组织是安全有效的。已经发现这些组合物中的HOCl具有调节乙酸的作用。这允许组合物利用乙酸的抗微生物性质,而不会对组织造成损害。此外,HOCl具有镇痛功能,因此它还允许在皮肤或其它组织上使用更高浓度的HAc,而不会对患者造成过度疼痛或不适。

[0156] 例如,图15显示不同浓度的HOCl和乙酸与其它市售抗微生物组合物的比较。如x轴所示,测试了八种不同的处理。将每种组合物暴露于24小时过滤器生长的金黄色葡萄球菌生物膜,生物膜的减少以每毫升菌落形成单位(cfu/ml)测量,并沿y轴以对数刻度报告。在3小时和6小时记录生物膜减少的测量值。因此,每根柱都有两根杆,显示每种组合物随时间推移对生物膜的影响。

[0157] 前三根柱显示200ppm HOCl与三种不同浓度乙酸(分别为0.25%、1.0%和2.0%)的结果。第四根柱显示仅1%乙酸。接下来的四根柱显示市售抗微生物产品:Prontosan; Octenilin; 西吡氯铵(PyriSept); 以及Microdacyn,其为次氯酸组合物。

[0158] 结果表明,乙酸和次氯酸的所有三种组合比任何其它组合物更有效地对抗生物膜。3小时时,测试组合物A(200ppm HOCl和0.25%HAc)的表现与生物膜处理的当前市场领导者Prontosan大致相当。它的表现也远远优于1%HAc或其它市售产品。然而,6小时后,组合物A显示出甚至比Protosan更强的功效。

[0159] 同时,测试组合物B(200ppm HOCl和1.0%HAc)在处理生物膜方面甚至更有效。将组合物B与1%HAc(第四根柱)进行比较,显示添加HOCl具有意想不到的益处。尽管乙酸的浓度相同,但组合物B在3小时和6小时时都远远优于单独1%HAc。

[0160] 在所有测试组合物中,组合物C(200ppm HOCl和2.0%HAc)显示最最大的生物膜减少。在3小时和6小时时,它比市售产品有效几个数量级。

[0161] 这些数据表明,除了比任何市售产品更有效地减少生物膜之外,同时含有乙酸和次氯酸的组合物比单独的乙酸(1%HAc)或单独的次氯酸(microdacyn)更有效,并且这些优异的结果不能仅仅通过两种组分的加性效应来解释。不受任何特定机制的限制,数据表明乙酸和次氯酸的组合提供了协同效应,使得组合物比基于单独每种组分的功效所预测的更有效。

[0162] 图16-19显示HOCl和HAc的不同组合物对铜绿假单胞菌生物膜的影响。图16显示含有1%乙酸和不同浓度HOCl的组合物的比较。用浓度为0ppm、50ppm、100ppm、150ppm和200ppm的HOCl测试了五种不同的处理。将每种组合物暴露于24小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜,生物膜的减少以每毫升菌落形成单位(cfu/ml)测量,并沿y轴以对数刻度报告。在2小时和4小时记录生物膜减少的测量值。

[0163] 如图所示,HOCl浓度越高,2小时时的减少越大,在150ppm下出现特别显著的峰值。4小时时,在甚至更低的HOCl浓度下出现峰值。

[0164] 图17显示不同组合物对铜绿假单胞菌的影响,其中HOCl的浓度保持在100ppm,乙酸的百分比从0.25%变化到2%。图18显示HOCl和HAc均增加时的效果。

[0165] 图19-21显示在不同条件下对抗金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的HOCl和HAc的不同组合物。这些图显示次氯酸和乙酸的组合所获得的优异结果,表明了这两种化合物的协同效应。

[0166] 所公开的各种制剂可有效治疗不同类型组织中的生物膜感染。例如,200ppm HOCl和0.25%HAc组合物可用于表面施用,例如手消毒或漱口水。如图15中所示,该组合物在处理表面水平生物膜方面比其它市售产品更有效。为了处理更深地渗透至组织中,或者为了清除特别严重的生物膜感染或已经渗透至表面下的侵入性生物膜,可以使用更高百分比的HAc,例如200ppm HOCl与2%HAc的制剂。该组合物可用于治疗受感染的伤口、预防伤口生物膜、治疗湿疹或治疗其它感染。已经发现这种制剂有效对抗在牙根中形成的生物膜。

[0167] 图20-21显示支持乙酸和次氯酸组合物对各种生物膜的意外功效的额外数据,特别是与现有技术和市售组合物相比。如图所示,以不同方式平衡HOCl和HAc浓度的各种组合物提供了各种消毒组合物,其可以靶向不同类型组织上的不同类型生物膜。

[0168] 所公开的HOCl和HAc组合物的另一个益处是,尽管它们在减少致病生物膜方面特别有效,但是已经发现它们不抑制“有益”生物膜以及其它共生在组织上和组织中的微生物的生长。在一些试验中,有益生物膜的减少比致病生物膜的减少要少,并且它比目标生物膜更快地生长回来。特别是与基于酒精的消毒剂相比,所公开的组合物在靶向致病生物膜感染方面更有效,而不会损害有益的微生物。因此,所公开的组合物是靶向处理,对抗生物膜感染而不会对身体的天然菌群造成损害。

[0169] 通过引用并入

[0170] 在整个本公开中作出的对其它文献的任何和所有引用和引证,例如专利、专利申

请、专利出版物、期刊、书籍、论文、网页内容,出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0171] 等同物

[0172] 在不脱离本发明的精神或基本特征的情况下,本发明可以其它特定形式实施。因此,前述实施方案在所有方面都被认为是说明性的,而不是对本文描述的本发明的限制。

[0173] 实施例

[0174] 实施例1:产物分析

[0175] 当分光光度法扩展到也覆盖可见光范围时,可以检测颜色。HOCl产生过程中通常产生的气体为ClO₂、Cl₂O和Cl₂,所有这些气体在可见光范围内均可检测到,呈黄色或黄红色。Tzanavaras等人,(Central European J.of Chemistry,2007,5(1)1-12)。图9中的数据表明,通过本发明的方法产生的HOCl未显示有色气体的吸收,如缺乏有色物质所示。众所周知,HOCl在292nm处产生一个峰(Feng等人,2007,J.Environ.Eng.Sci.6,277-284)。

[0176] 实施例2:

[0177] 通过上述方法产生的HOCl在40℃的热应力下储存,以便使用四种不同类型的水溶液加速降解:(1)试剂级水(去离子水);(2)自来水;(3)具有磷酸盐缓冲剂的试剂级水;以及(4)具有磷酸盐缓冲剂的自来水。初始反应(T=0);4周(T=4);8周(T=8);以及12周(T=12)后,监测HOCl产物的特性。

[0178] 图10是显示最初产生(T=0)的HOCl的量(百万分率(ppm))及其随时间的稳定性的图表。数据显示,不含磷酸盐缓冲剂的试剂级水(去离子水)在12周内最稳定,显示与初始产量相比,产品降解量最小。使用去离子水产生的产物比使用自来水产生的产物稳定得多。此外,令人惊讶的是,数据显示磷酸盐缓冲剂可能会对HOCl产物的产量产生负面影响。

[0179] 图11是显示HOCl产物的pH随时间的变化的图表。在所有情况下,随着时间的推移,pH下降,然而,在所有情况下,pH在12周内保持在pH=4至pH=7的范围内。

[0180] 图12是显示HOCl产物随时间的氧化能力的图表。数据显示,不管起始水如何,产物在12周内保持氧化能力。

[0181] 实施例3:乙酸与盐酸的比较

[0182] 使用上述方法,使用盐酸(HCl)和乙酸来制备HOCl,然后在40℃的热应力下储存。记录最初产生的HOCl的量(T=0),然后记录12天后剩余的HOCl产物的量。每种情况产生三批。HCl产生的HOCl的数据显示于表1中。乙酸产生的HOCl的数据显示于表2中。

[0183] 表1:用HCl产生的HOCl

批号	初始量 (ppm)	初始 pH	12天后的 量(ppm)	12天后 的 pH	降解量	pH 变化 量
[0184] 1	192	7.12	159	5.71	17.2%	19.8%
2	183	5.88	147	4.01	19.7%	31.8%
3	189	5.21	154	3.97	18.5%	23.8%

[0185] 表2:用乙酸产生的HOCl

批号	初始量 (ppm)	初始 pH	12 天后的 量(ppm)	12 天后 的 pH	降解量	pH 变化 量
[0186] 1	205	4.62	180	4.50	12.4%	2.7%
2	205	5.33	178	5.04	13.3%	5.4%
3	207	4.07	178	3.89	13.9%	4.6%

[0187] 数据显示,使用乙酸提供更高的产物稳定性,这最有可能是由于pH的更高稳定性。不受任何特定理论或作用机制的限制,据信乙酸与盐酸相比具有不同的质子化能力,即乙酸向液体中贡献的质子比盐酸少,使得HOCl随时间的稳定性更高。

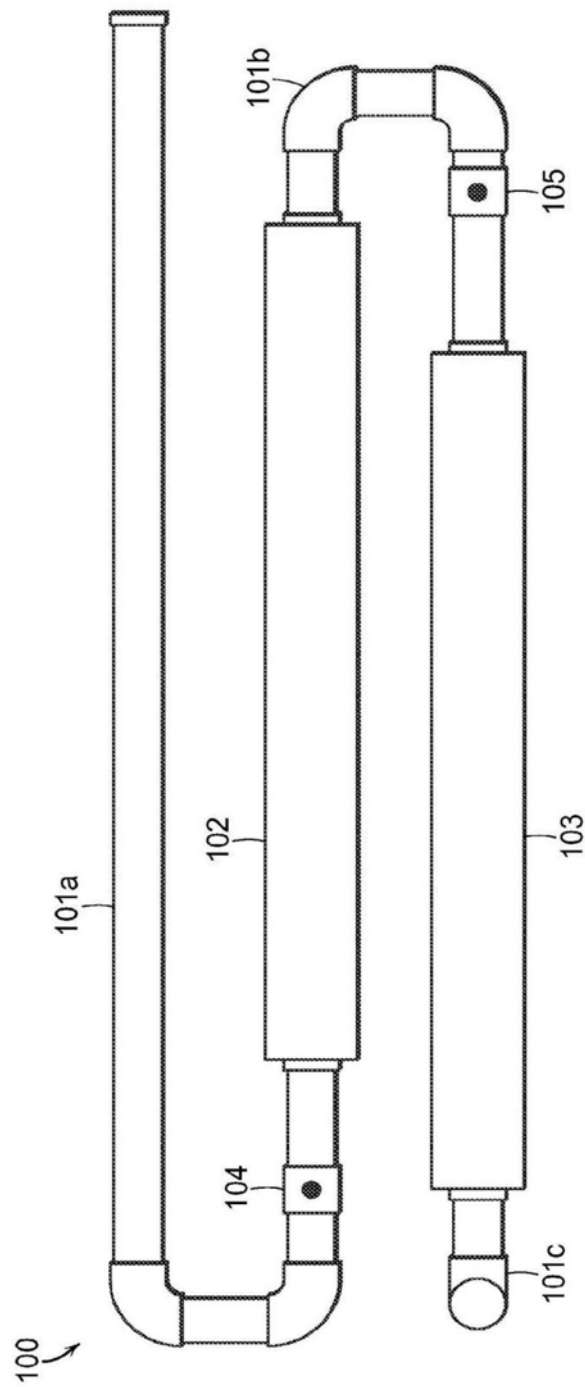


图1

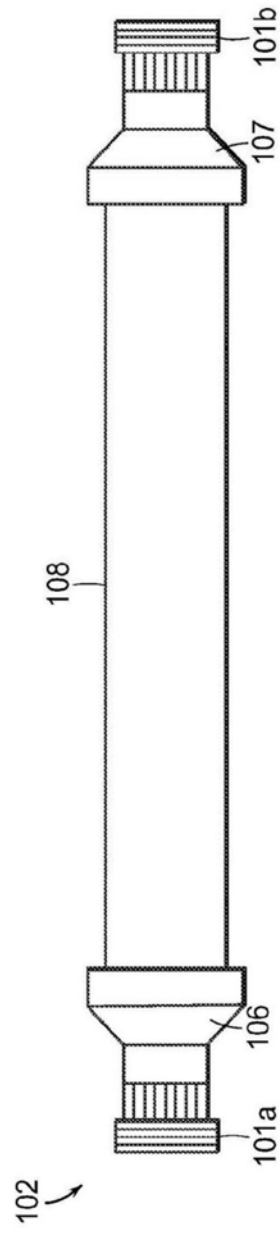


图2

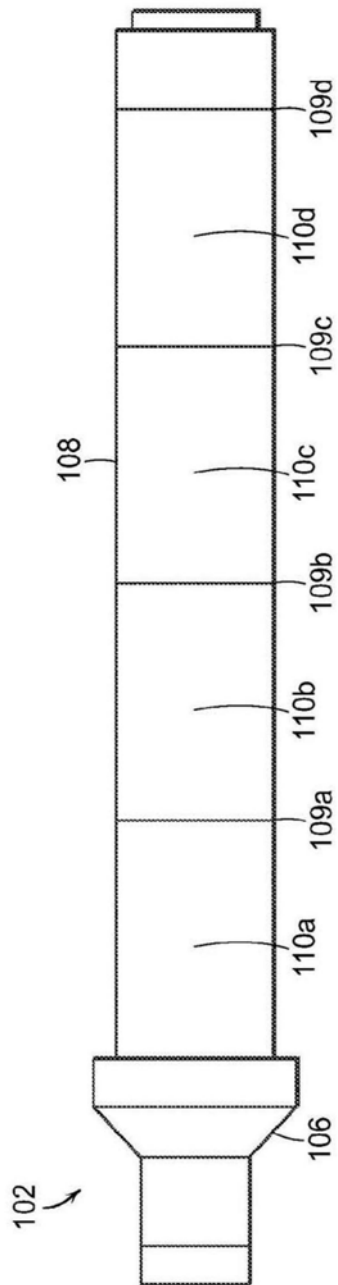


图3

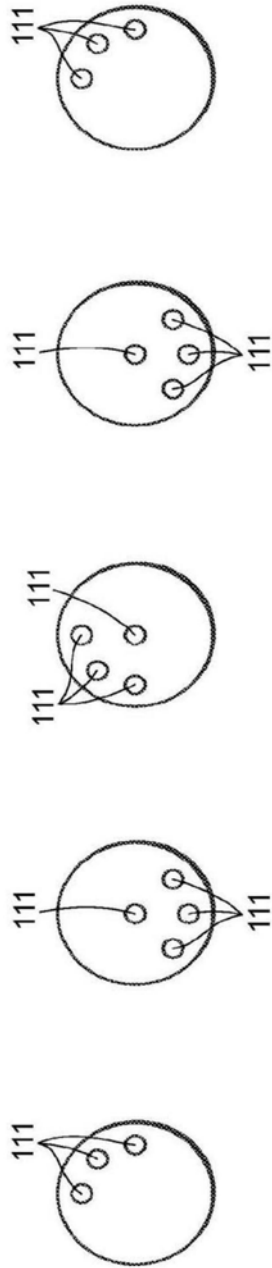


图4

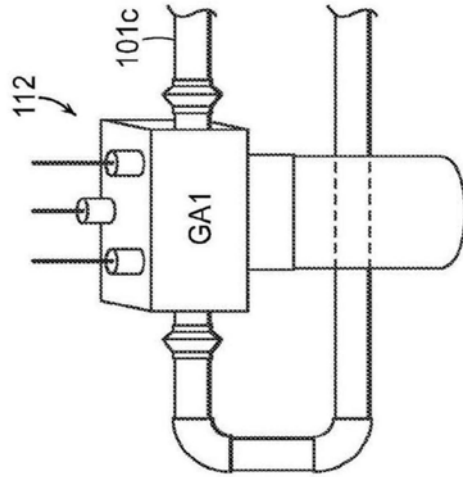


图5

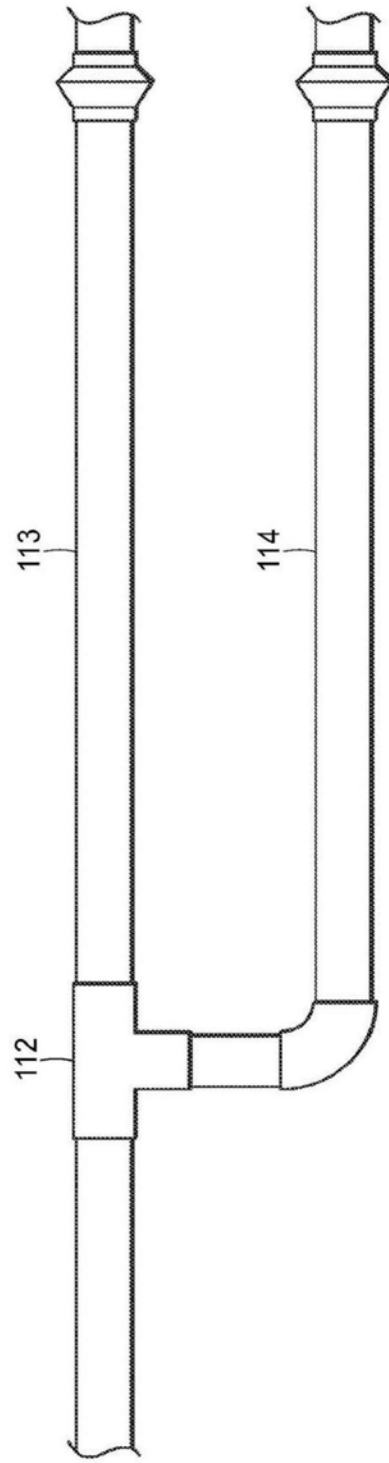


图6

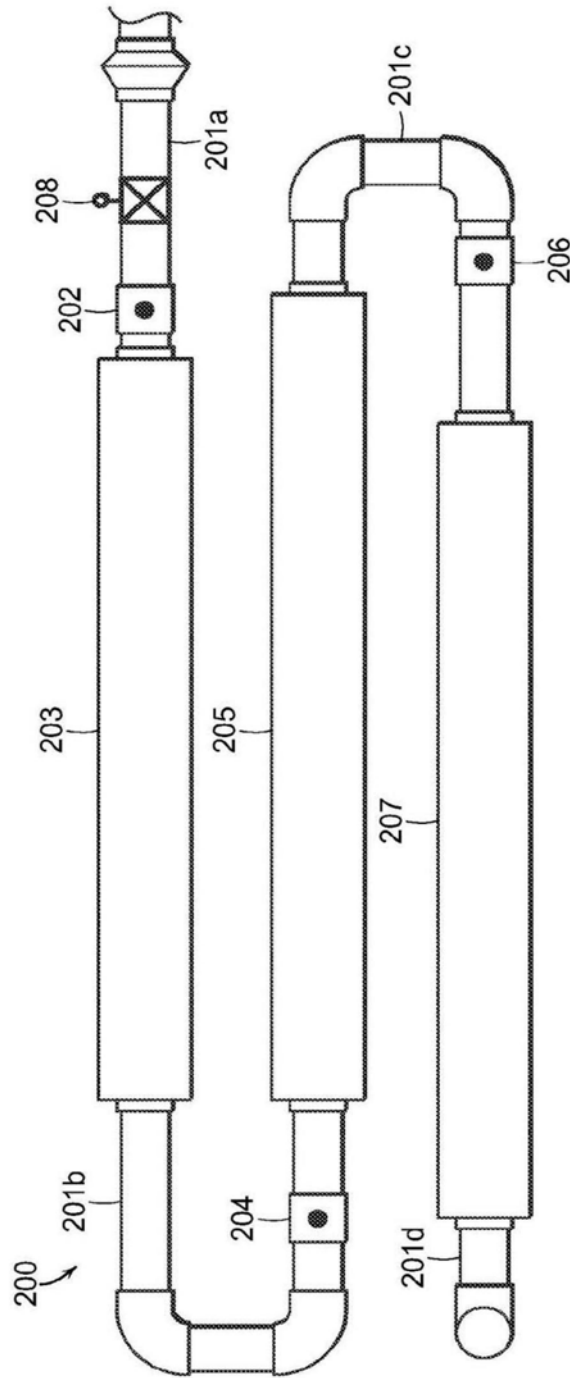


图7

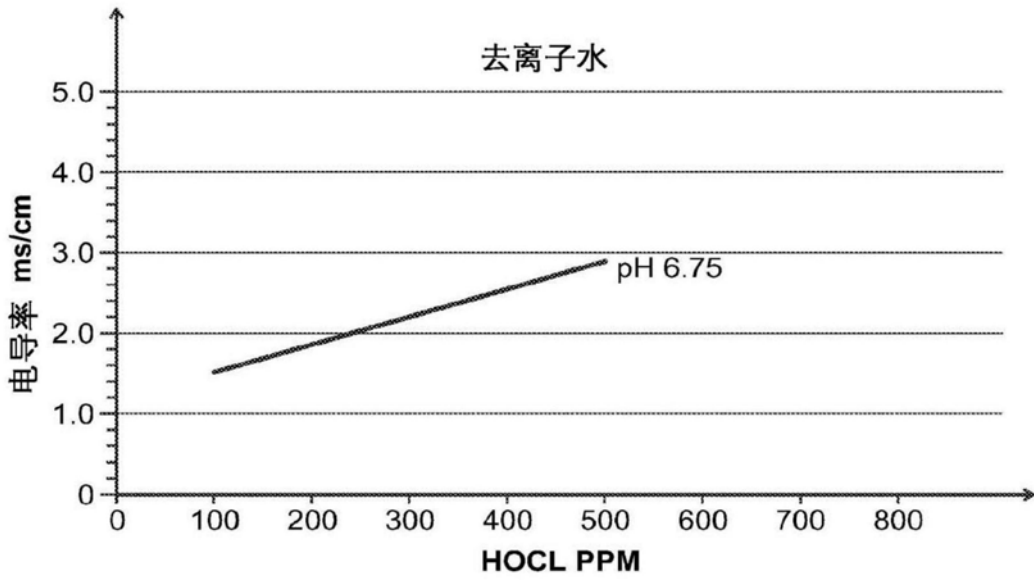


图8

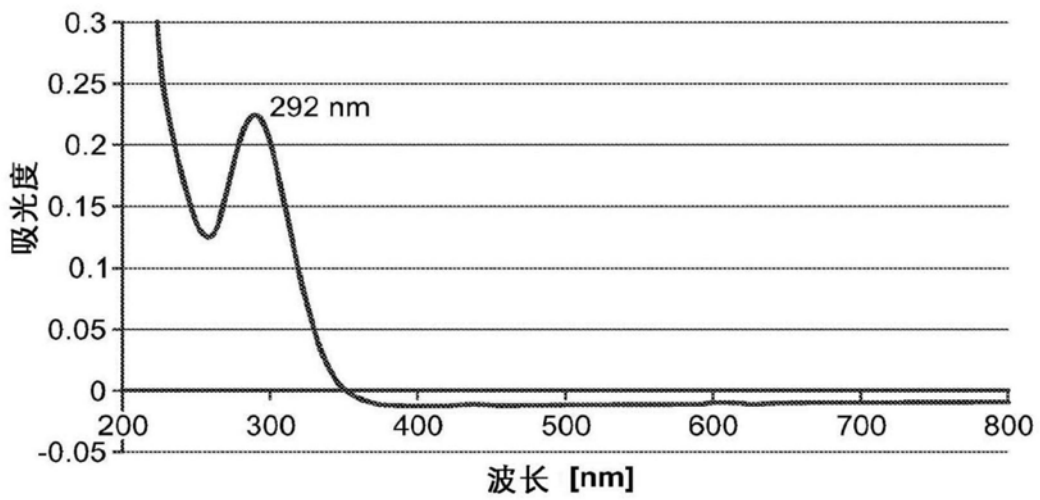


图9

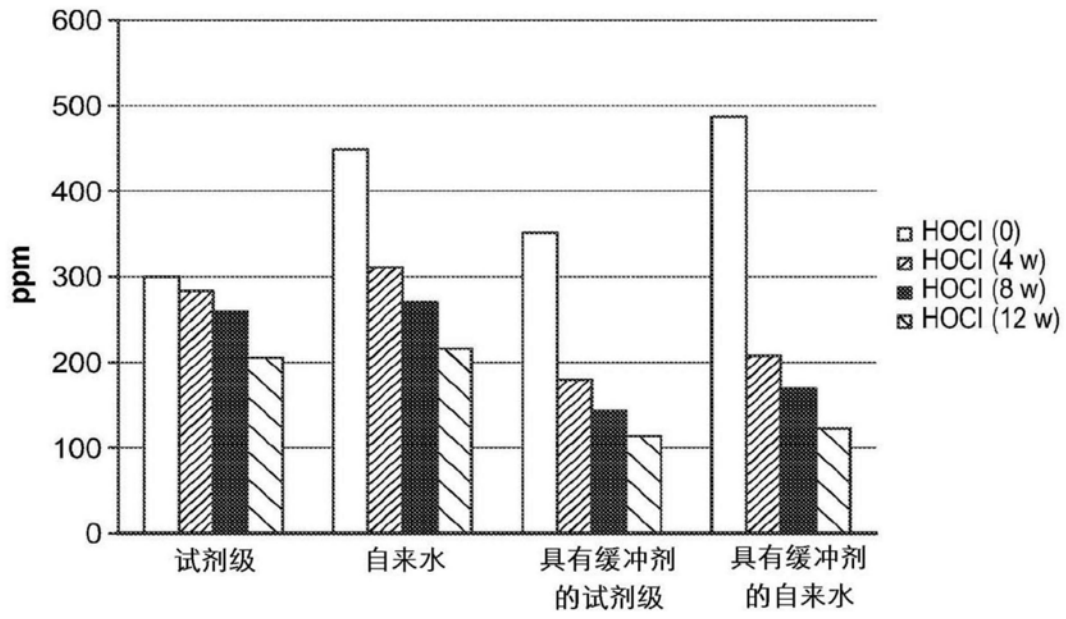


图10

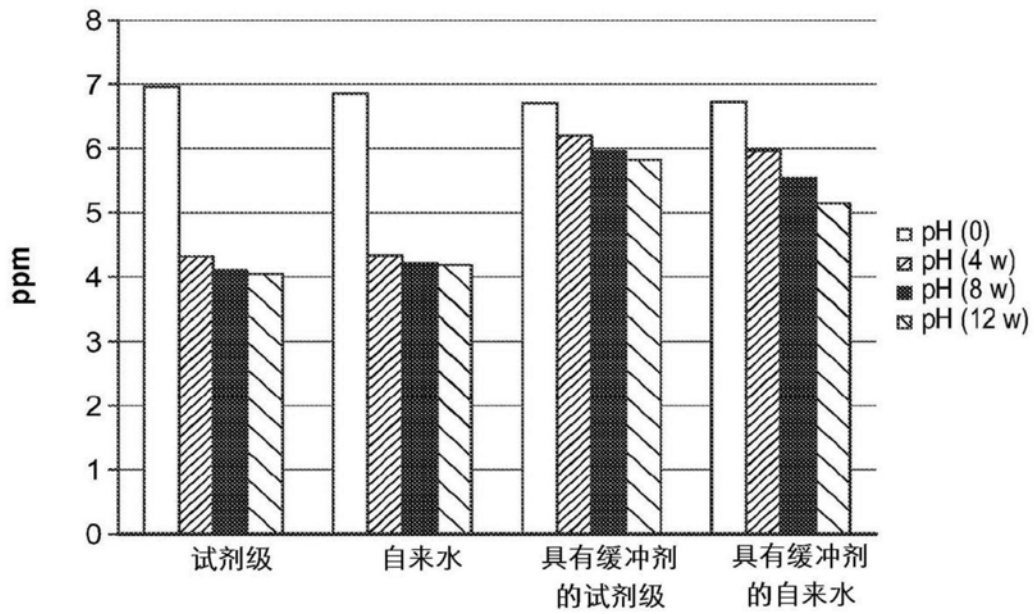


图11

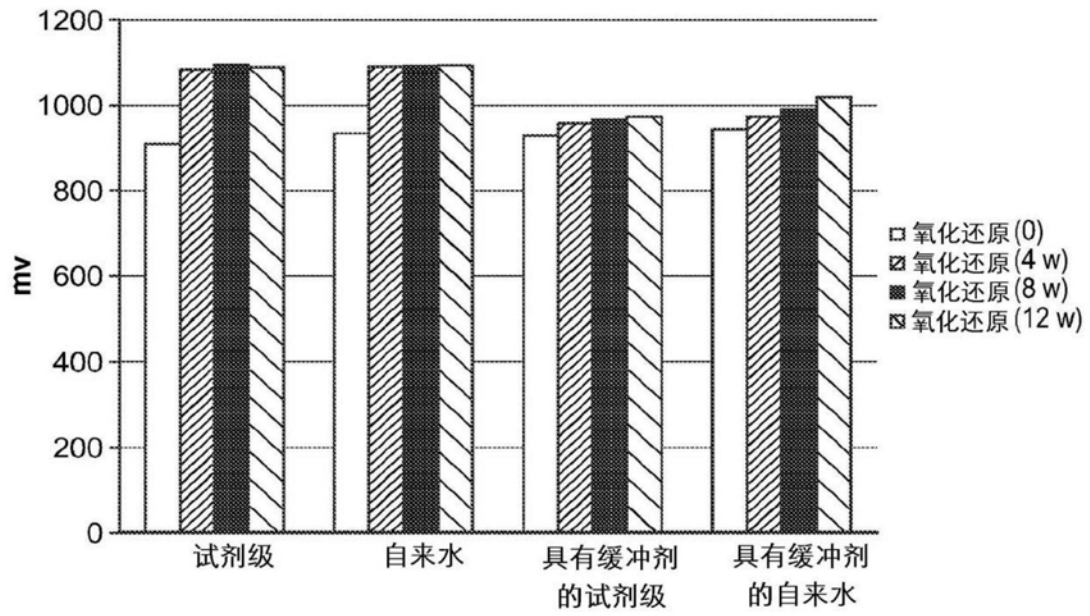


图12

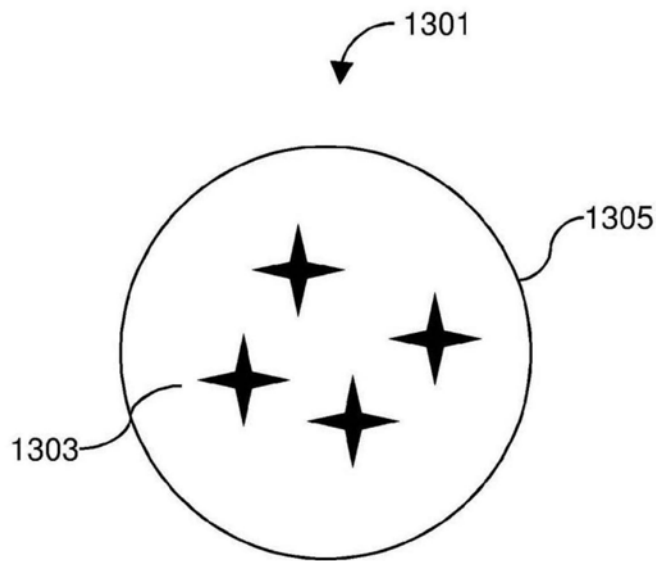


图13

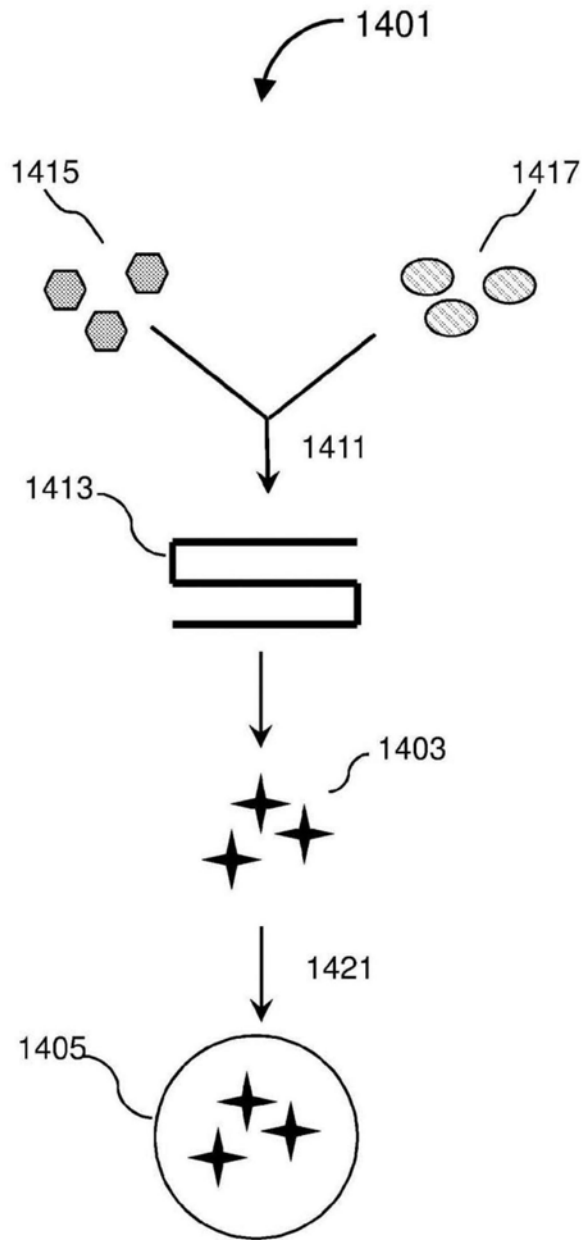


图14

24小时过滤器生长的金黄色葡萄球菌生物膜

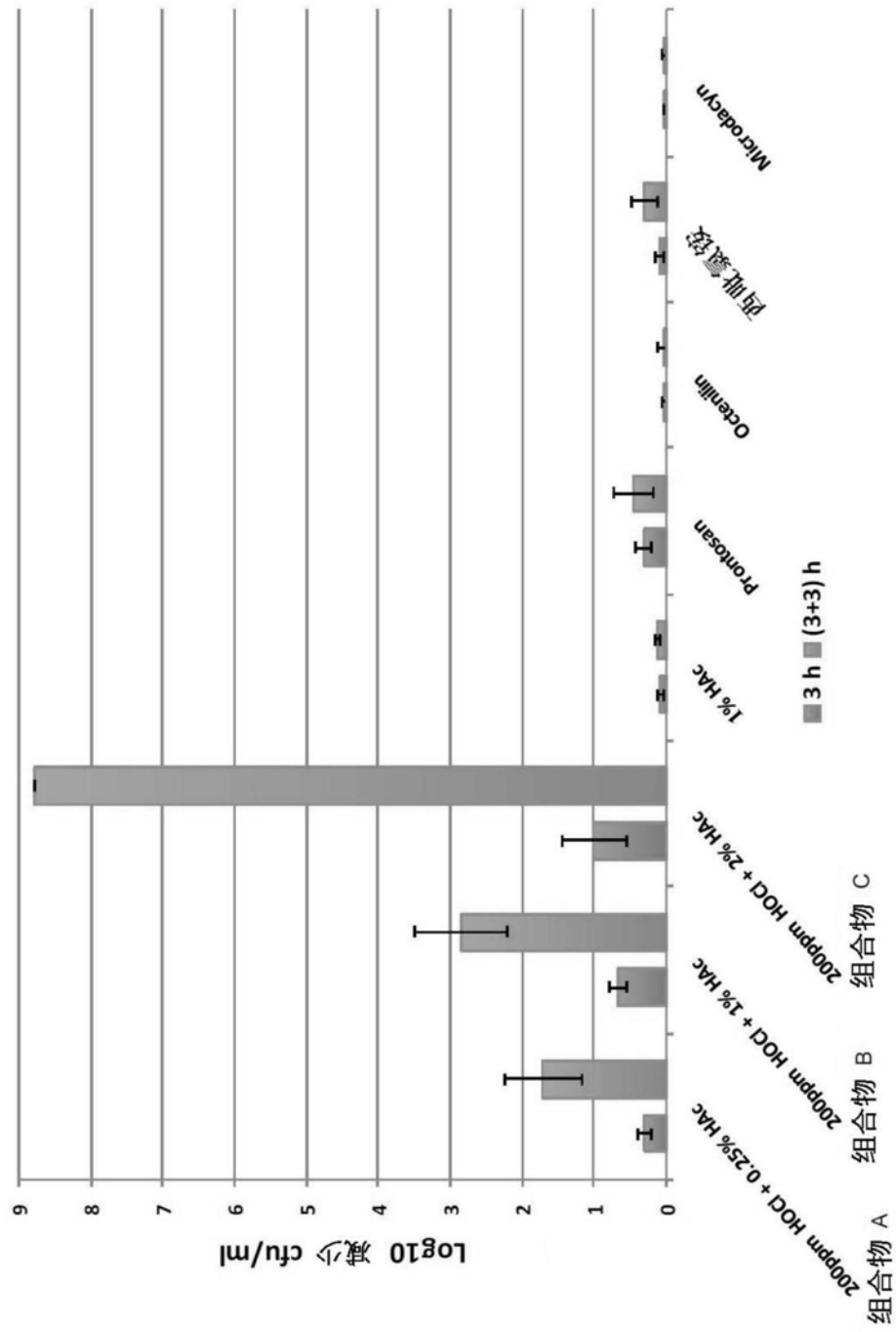


图15

24小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜

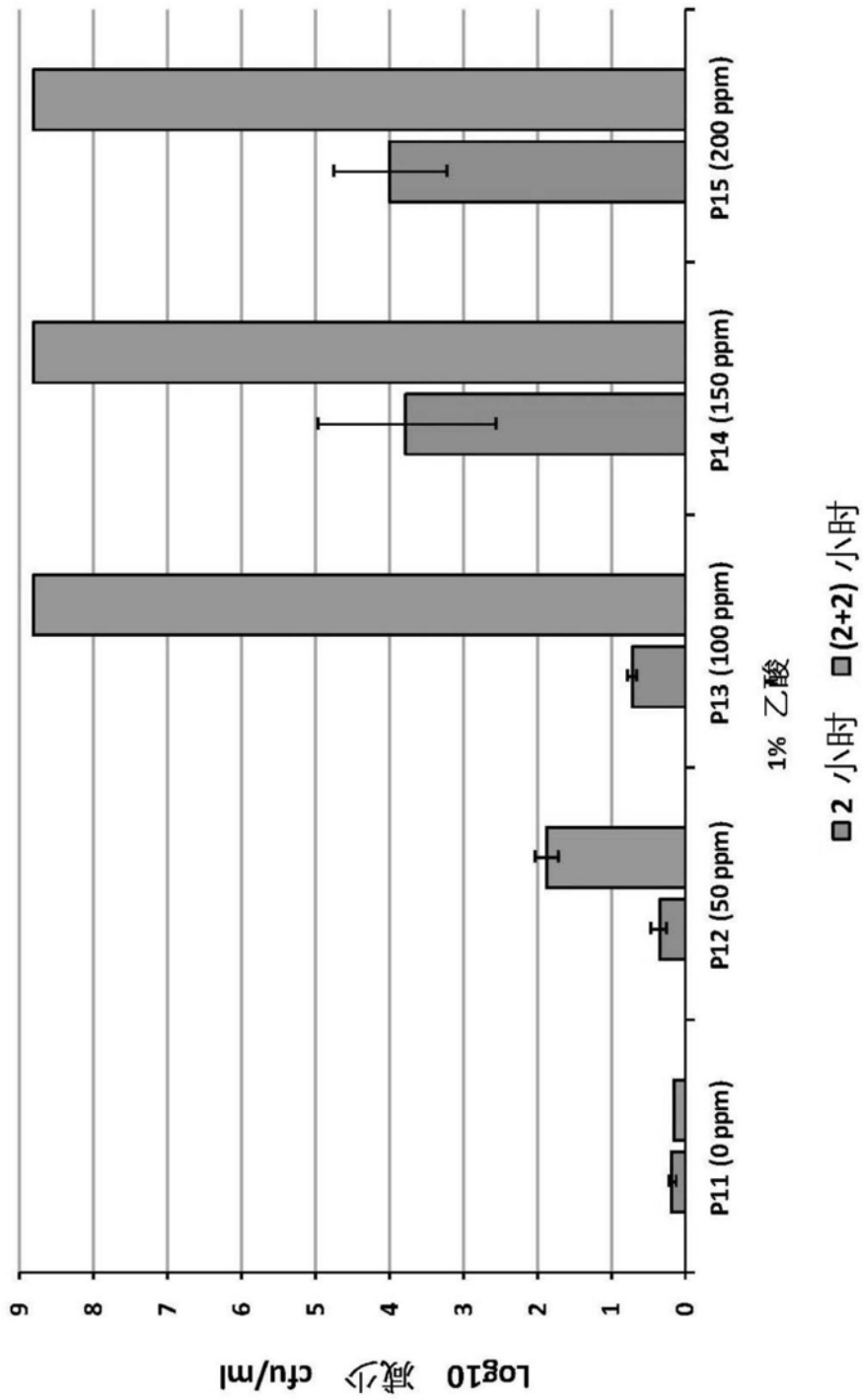


图16

24小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜

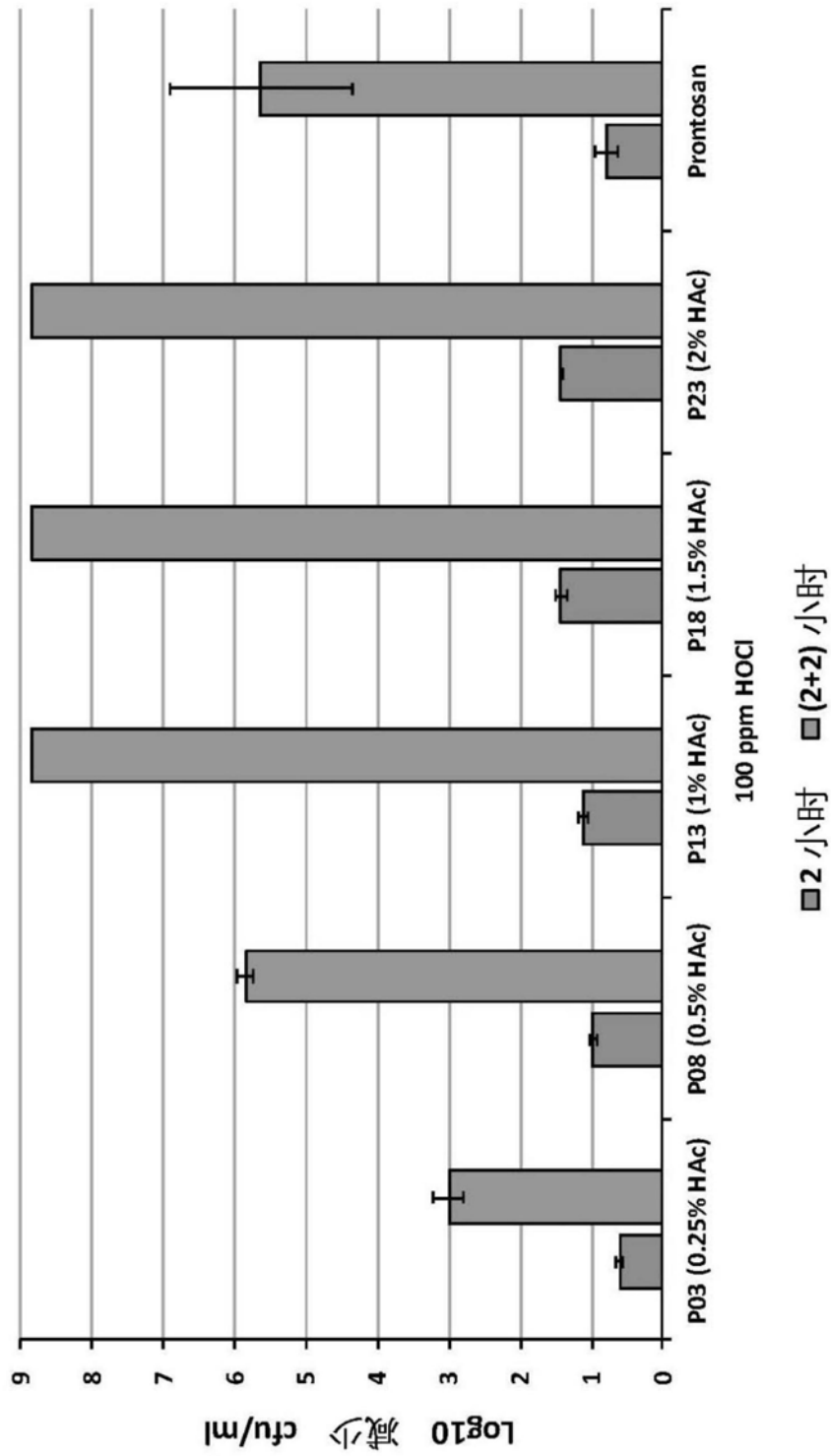


图17

48小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜

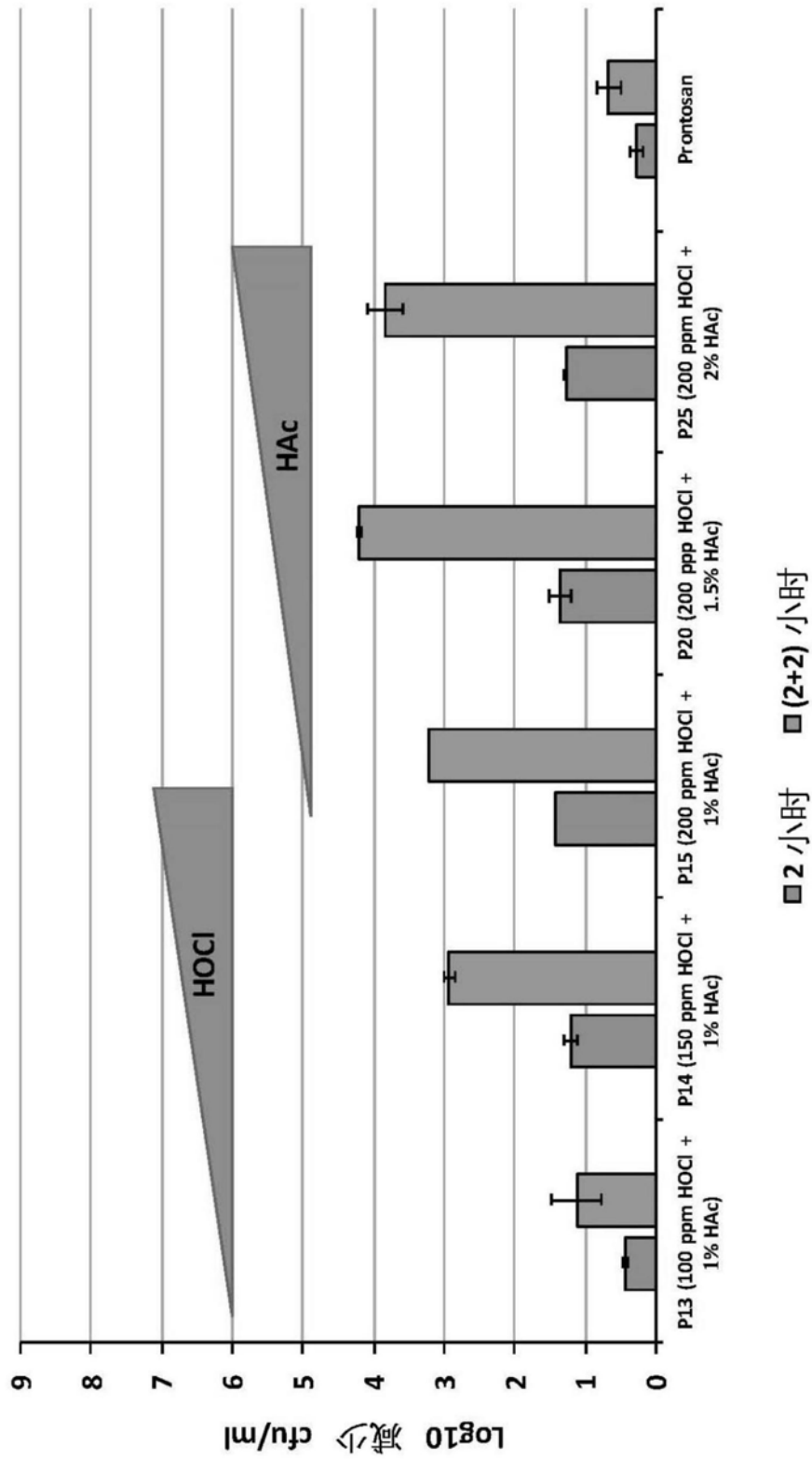


图18

24小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜

Log10 减少 cfu/ml

处理2小时后

HAc / HOCl	0 ppm	50 ppm	100 ppm	150ppm	200ppm
0.25%			0,60	5,57	8,75
0.5%			0,97	5,34	8,75
1%	0,18	0,35	1,11	3,77	4,00/8,75
1.5%	0,00	0,00	1,43		8,75
2%	0,19	0,00	1,42		8,75

处理2+2小时后

HAc / HOCl	0 ppm	50 ppm	100 ppm	150ppm	200ppm
0.25%			3,00	8,66	8,75
0.5%			7,31	8,66	8,75
1%	0,15	1,86	8,85	8,80	8,80
1.5%	0,00	1,08	8,85		8,75
2%	0,00	1,23	8,85		8,75

图19

48小时过滤器生长的铜绿假单胞菌生物膜; (3+3) 小时处理

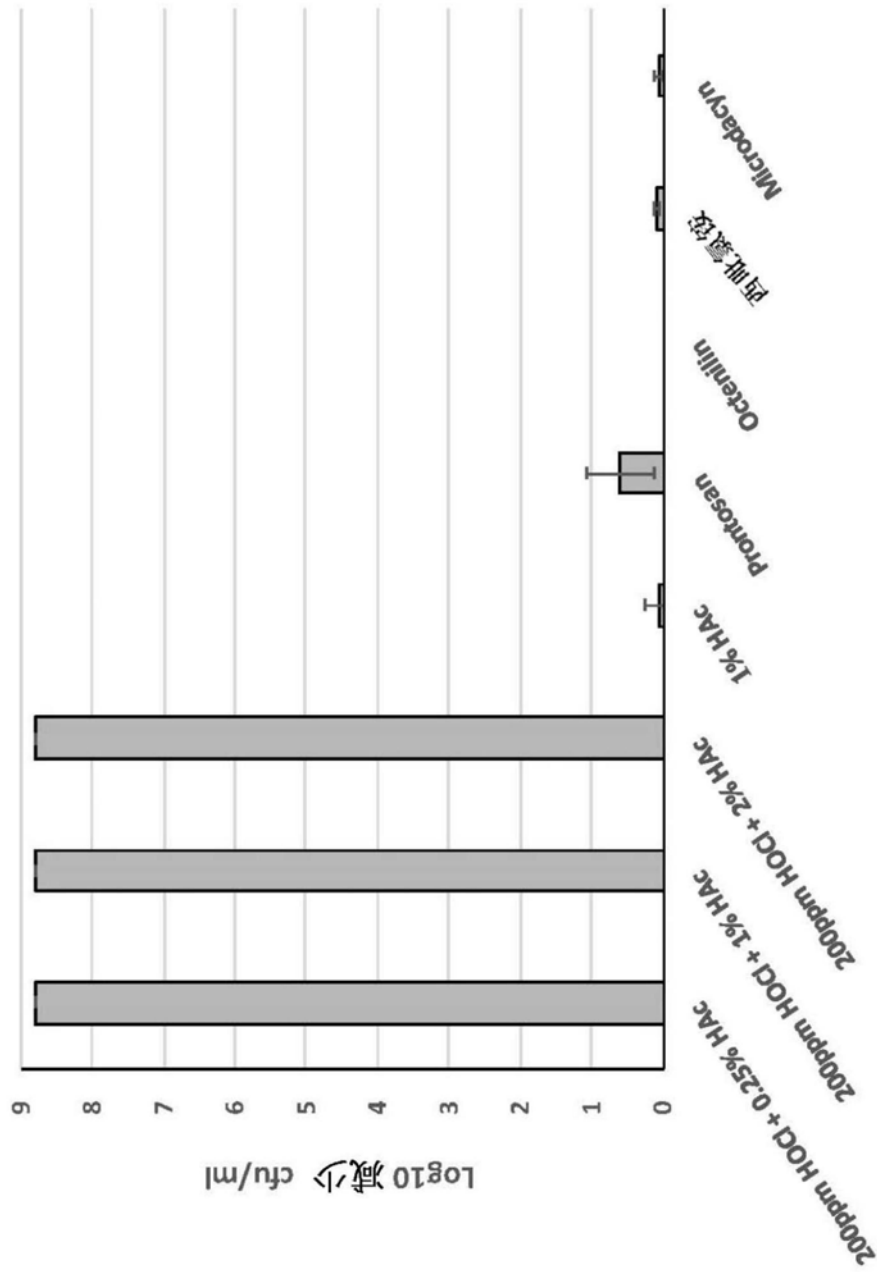


图20

24小时过滤器生长的金黄色葡萄球菌生物膜; (3+3) 小时处理的减少%

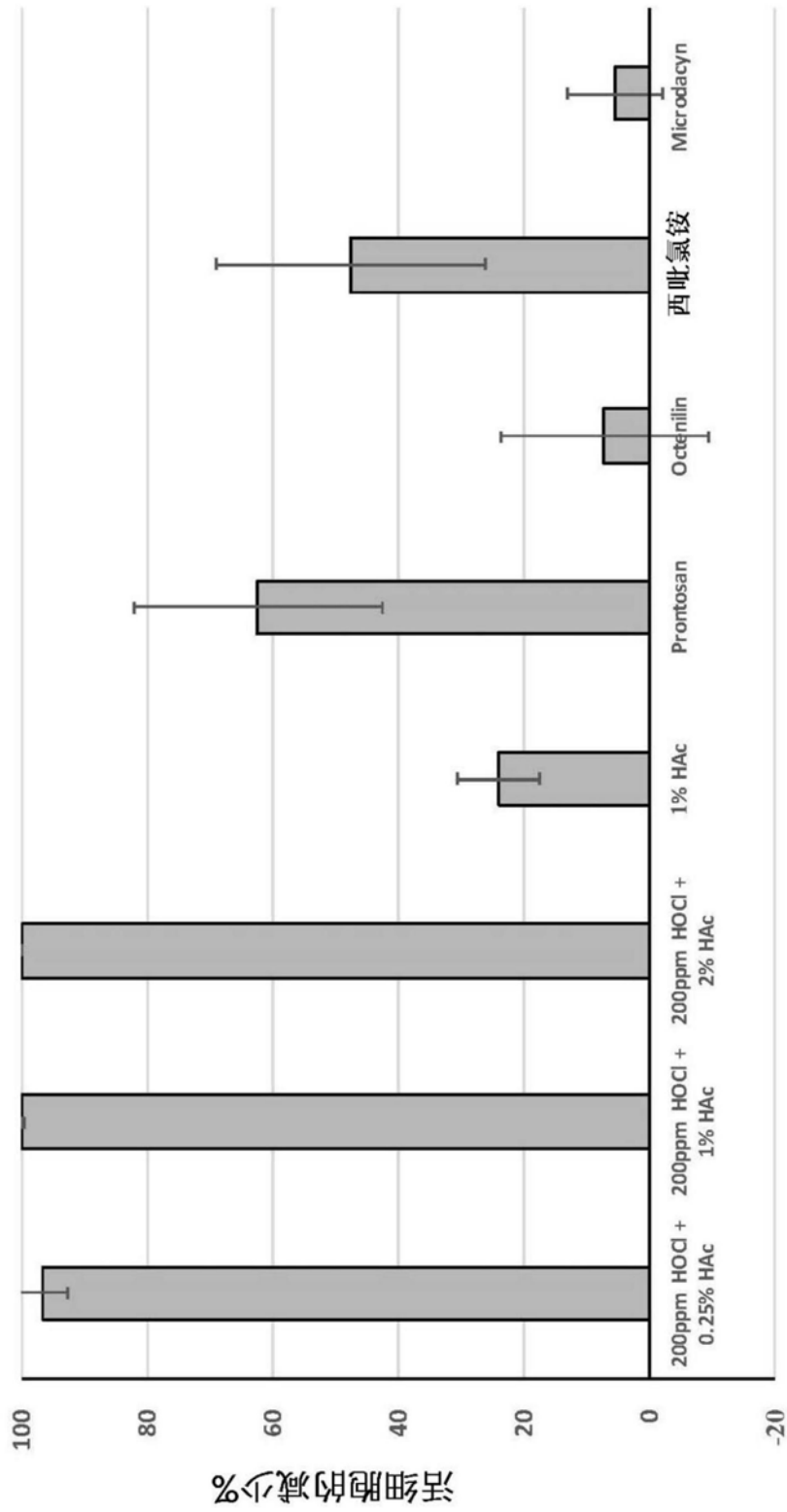


图21