

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101189017 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 03

(21) 申请号 200680019804. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 05. 02

A61K 33/40(2006. 01)

A61P 17/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61L 2/18(2006. 01)

60/676, 883 2005. 05. 02 US

60/730, 743 2005. 10. 27 US

60/760, 645 2006. 01. 20 US

60/760, 557 2006. 01. 20 US

60/760, 635 2006. 01. 20 US

60/760, 567 2006. 01. 20 US

(56) 对比文件

CN 1406142 A, 2003. 03. 26, 权利要求 8.

1.

US 2004/0208940 A1, 2004. 10. 21, 权利要求

李新武. 氧化电位水的应用及探讨. 中国医疗器械信息 9 1. 2003, 9(1), 47-48.

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 康旭亮

2007. 12. 04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/016856 2006. 05. 02

(87) PCT申请的公布数据

W02006/119300 EN 2006. 11. 09

(73) 专利权人 奥古露丝创新科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 H·阿里米

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈轶兰

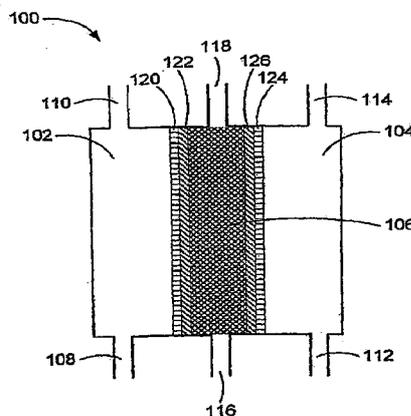
权利要求书 1 页 说明书 43 页 附图 10 页

(54) 发明名称

在牙科应用中使用氧化还原电位水溶液的方法

(57) 摘要

本发明提供了在牙科应用中使用保持稳定至少 2-4 小时的氧化还原电位 (ORP) 水溶液的方法。可以将 ORP 水溶液施用给患者进行对口腔的常规消毒, 作为持续进行的口腔卫生程序的一部分。ORP 水溶液可以进一步用于在牙科操作、口腔手术或颌面手术过程中冲洗和 / 或消毒口腔组织和表面。还可以施用 ORP 水溶液来治疗由疾病或手术引起的口腔组织损伤的患者。



1. 氧化还原电位水溶液制备用于治疗患者受损的口腔组织的药物的用途,其中所述溶液的 pH 是 6.4 到 7.8,并且其保持稳定至少 1 周,其中所述溶液包含的游离氯种类的总量为 50ppm 到 200ppm,其中所述受损的口腔组织是由于牙周病引起的。

2. 权利要求 1 的用途,其中所述溶液保持稳定至少 2 个月。

3. 权利要求 2 的用途,其中所述溶液保持稳定至少 1 年。

4. 权利要求 1 的用途,其中 pH 是从 7.4 到 7.6。

5. 权利要求 1 的用途,其中所述溶液包含阳极水和阴极水。

6. 权利要求 5 的用途,其中所含的阴极水的量占溶液体积的 10% 体积到 50% 体积。

7. 权利要求 6 的用途,其中所含的阴极水的量占溶液体积的 20% 体积到 40% 体积。

8. 权利要求 6 的用途,其中所含的阳极水的量占溶液体积的 50% 体积到 90% 体积。

9. 权利要求 1 的用途,其中通过用所述溶液冲洗口腔而给患者施用溶液。

10. 权利要求 9 的用途,其中给患者施用溶液至少 30 秒。

11. 权利要求 10 的用途,其中给患者施用溶液至少 2 分钟。

12. 权利要求 9 的用途,其中至少每天一次给患者施用溶液。

13. 权利要求 12 的用途,其中至少每天 3 次给患者施用溶液。

14. 氧化还原电位水溶液制备在牙髓操作中用以冲洗手术部位的药物的用途,其中所述溶液的 pH 是 6.4 到 7.8,并且其保持稳定至少 1 周,其中所述溶液包含的游离氯种类的总量为 50ppm 到 200ppm。

15. 权利要求 14 的用途,其中所述溶液保持稳定至少 2 个月。

16. 权利要求 14 的用途,其中所述溶液保持稳定至少 1 年。

17. 权利要求 14 的用途,其中 pH 是从 7.4 到 7.6。

18. 权利要求 14 的用途,其中所述溶液包含阳极水和阴极水。

19. 权利要求 14 的用途,其中所含的阴极水的量占溶液体积的 10% 体积到 50% 体积。

20. 权利要求 14 的用途,其中所含的阴极水的量占溶液体积的 20% 体积到 40% 体积。

21. 权利要求 19 的用途,其中所含的阳极水的量占溶液体积的 50% 体积到 90% 体积。

22. 权利要求 14 的用途,其中冲洗所述部位至少 1 分钟。

23. 权利要求 14 的用途,其中冲洗所述部位至少 3 分钟。

在牙科应用中使用氧化还原电位水溶液的方法

[0001] 相关申请的互参

[0002] 本专利申请要求以下美国临时专利申请的优先权:2006年1月20日提交的60/760,635、2006年1月20日提交的60/760,567、2006年1月20日提交的60/760,645、2006年1月20日提交的60/760,557、2005年10月27日提交的60/730,743和2005年5月2日提交的60/676,883,在此通过引用将其各自的全部内容并入本申请。

发明领域

[0003] 本发明涉及通过施用氧化还原电位水溶液治疗牙周病和其它牙科病症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 牙周(牙龈)病,包括龈炎和牙周炎,是严重的感染,如果不作治疗可导致牙丧失。牙周病可影响一颗牙或许多牙。牙周病始于“牙菌斑(plaque)”(一种时常在牙上形成的粘性无色薄膜)中的细菌引起牙龈发炎时。在该病的最轻形式(龈炎)中,牙龈变红、肿胀并容易出血。龈炎常由口腔卫生不当而引起。通过专业治疗和良好的家庭口腔护理,龈炎是可逆的。

[0006] 未经治疗的龈炎可进展为牙周炎。牙菌斑可随时间播散并生长到龈线以下。牙菌斑中的细菌产生的毒素刺激牙龈。牙龈可从牙齿分离,在牙齿与受到感染的牙龈之间形成空隙。随着疾病进展,牙龈组织和骨被破坏。逐渐地,牙齿可变得松动,可能不得不通过牙周手术除去。

[0007] 牙周病的主要原因是牙菌斑。但是,诸如遗传、妊娠、青春期、营养不良、压力、吸烟、糖尿病和其它全身疾病以及用药等因素可促成牙周病。抗生素常与机械去除牙菌斑(洁治术)联合用于治疗较为进展的牙周病。尽管如此,牙周病仍导致显著的发病率并给社会造成大量花费。因此,需要另外的对于牙周病的新的有效治疗。

[0008] 特别是,牙根管感染(一种细菌病因的感染性疾病)是世界范围内牙丧失的重要原因。目前的治疗方式包括对牙表面的洁治术和牙根澄清以消除牙菌斑和牙垢,和使用消毒溶液对抗广谱的口腔微生物引起的感染过程。但是这些消毒剂具有高毒性,因此不能长期使用。此外,有些常用的消毒剂具有不良副作用,如味觉失真和牙齿染色。

[0009] 氧化还原电位(ORP)水(也称作超氧化水)可以被用作多种情境下的无毒消毒剂以消灭微生物包括细菌、病毒和孢子。例如,ORP水可以应用于在卫生保健和医疗器械领域,对表面和医疗设备进行消毒。有利的是,OPR水对环境安全,因此避免了对昂贵的处置操作的需要。ORP水也可以应用于伤口护理、医疗设备灭菌、食品灭菌、医院、用户家居和抗生物恐怖方面。

[0010] 尽管ORP水是一种有效的消毒剂,但其只有极为有限的存放期,通常只有数个小时。由于这种短的寿命,必须在非常邻近于ORP水被用作消毒剂的地点进行ORP水的生产。这就意味着卫生保健单位例如医院必须购买、放置和维护生产ORP水所必需的设备。另外,现有的生产技术还不能生产足够的商业规模量的ORP水以容许其被广泛地用作为卫生保健单位的消毒剂。

[0011] 因此,需要在延长的时间内保持稳定的 ORP 水以及使用这种 ORP 水的方法。也需要更经济的制备商业规模量的 ORP 水的方法。本发明提供了这种 ORP 水以及制备和使用这种 ORP 水的方法。

[0012] 如美国专利申请公开 2002/0160053 A1 所述, ORP 水还已被用作患者组织细胞的生长促进剂。但是,迅速与组织脱离接触的水的应用不能使治疗有效性最大化。因此,需要含 ORP 水的组合物,其保持与所治疗的组织接触,并在长时间内保持稳定。通过在此所提供的发明描述,本发明的这些和其它的优点以及另外的发明特征将是显而易见的。

[0013] 发明简述

[0014] 本发明提供了一种通过施用氧化还原电位 (ORP) 水溶液治疗患者的牙周病的方法,其中所述溶液保持稳定至少 24 小时。本发明也涉及通过施用氧化还原电位水溶液治疗患者的牙周病的方法,其中所述溶液包含阳极水和阴极水。在一个实施方式中,本发明的方法所用的 ORP 水溶液包含过氧化氢和一种或多种氯种类。

[0015] 本发明还提供了一种治疗受损的口腔组织的方法,该方法包括用治疗有效量的 ORP 水溶液接触受损的或损伤的组织,其中溶液保持稳定至少 24 小时。该方法包括治疗组织,所述组织已被口腔手术损害或损伤或者已被不必定与手术相关的原因损害或损伤,所述原因例如是烧伤、切割、磨损、刮擦、皮疹、溃疡、刺伤、感染等。

[0016] 本发明还提供了在口腔或颌面牙科操作中使用 ORP 水溶液作为冲洗剂的方法,通过将足以冲洗部位的量的 ORP 水溶液施用给患者。

[0017] 本发明还提供了消毒表面的方法,该方法包括用抗感染量的 ORP 水溶液接触表面,其中溶液保持稳定至少 24 小时。表面可以是生物学的表面、无生命的表面或这些表面的组合,其可以根据本发明被消毒。可以根据本发明消毒的生物学的表面包括例如肌肉组织、骨骼组织、器官组织、粘膜组织及其组合。无生命的表面包括例如可经手术植入的装置、假体装置和医疗器械。

[0018] 本发明的另一个方面包括用于局部施用的包含氧化还原电位水溶液和增稠剂的制剂,其中制剂保持稳定至少 24 小时。

[0019] 本发明也涉及药物剂型,其包含 (1) 用于局部施用的包含氧化还原电位水溶液和增稠剂的制剂和 (2) 密封容器,其中制剂保持稳定至少 24 小时。

[0020] 另外,本发明涉及用于治疗患者的病症的方法,包括给患者局部施用治疗有效量的包含氧化还原电位溶液和增稠剂的制剂,其中制剂保持稳定至少约 24 小时。

[0021] 本发明还提供了促进患者的伤口愈合的方法,包括向伤口应用包含氧化还原电位水溶液和增稠剂的制剂,其中所施用的制剂的量足以促进伤口愈合,以及其中制剂保持稳定至少约 24 小时。

[0022] 本发明还提供了用于预防患者的病症的方法,包括给患者局部施用治疗有效量的包含氧化还原电位水溶液和增稠剂的制剂,其中制剂保持稳定至少约 24 小时。

[0023] 附图简要说明

[0024] 图 1 是用于生产本发明的氧化还原电位水溶液的三室电解池的示意图。

[0025] 图 2 举例说明了三室电解池,并描述了其中生成的离子种类。

[0026] 图 3 是用于生产本发明的氧化还原电位水的方法的图解流程图。

[0027] 图 4A-4C 描述了经示例的 ORP 水溶液 (MCN) 和过氧化氢 (HP) 处理的人皮肤成纤

维细胞 (HDF) 的细胞生存力、凋亡和坏死的图解比较。

[0028] 图 5 是经示例的 ORP 水溶液 (MCN) 和 500 μ M 过氧化氢 (HP) 处理的 HDF 中的 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG) 加合物水平的图解比较。

[0029] 图 6A-6B 举例说明了在慢性暴露于低浓度的示例 ORP 水溶液 (MCN) 和过氧化氢 (HP) 后 HDF 中衰老相关的 β -半乳糖苷酶的表达。

[0030] 图 7A-B 是牙根管研究中的患者组和结果的图示。

[0031] 发明详述

[0032] 本发明提供了预防或治疗患者的病症的方法,所述方法包括给患者施用治疗有效量的氧化还原电位 (ORP) 水溶液,其中所述溶液保持稳定至少 24 小时。病症可以包括例如医学病症、疾病,损伤、过敏等,所述病症可以用本发明的 ORP 水溶液治疗。

[0033] 在本发明的上下文中,给患者例如动物(特别是人)施用的治疗有效量应当足以在合理的时间框内在患者中实现治疗性或预防性反应。利用本领域熟知的方法可以容易地确定出剂量。本领域技术人员将认识到,任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素。例如,根据所采用的具体的 ORP 水溶液的强度、病症的严重性、患者的体重、患者的年龄、患者的体力和精神状态、一般健康情况、性别、饮食等可以确定出剂量。根据施用具体的 ORP 水溶液可能伴发的任何不良副作用的发生情况、性质和程度也可以确定出剂量的大小。在任何可能的情况下都希望保持不良副作用最小。

[0034] 对于具体剂量可能需要结合考虑的因素可以包括例如生物利用度、代谢谱、施用时间、施用途径、排泄率、具体的 ORP 水溶液在具体患者中的药物动力学等。其它因素可以包括例如 ORP 水溶液相对于所治疗的具体病症的效力或有效性、在治疗过程之前或期间出现的症状的严重度等。在一些情况中,通过使用一种或多种检测法也可以部分地确定出构成治疗有效量的剂量,例如能合理地预测出具体 ORP 水溶液用于治疗或预防具体病症的临床疗效的生物检测法。

[0035] 可以单独地或联合一种或多种其它的治疗剂给患者例如人治疗性地施用本发明的 ORP 水溶液,例如以便治疗已有的病症。也可以单独地或联合一种或多种其它的治疗剂给患者例如人预防性地施用本发明的 ORP 水溶液,所述患者已经暴露于一种或多种与病症相关的致病因素。例如,可以给已经暴露于一种或多种引起感染的微生物(例如病毒、细菌和/或真菌)的患者适当地预防性地施用本发明的 ORP 水溶液,以抑制或降低患者中感染的可能性或降低这种暴露所造成的感染的严重度。

[0036] 本领域技术人员知道可以获得施用本发明的 ORP 水溶液的合适方法,尽管可以使用一种以上的施用途径,但是特定的途径可以提供比另一种途径更为快速的和更为有效的反应。治疗有效量可以是在个体患者中获得 ORP 水溶液的“有效水平”所必需的剂量。治疗有效量例如可以被定义为施用给个体患者以获得本发明 ORP 水预防或治疗患者病症的血液水平、组织水平、和/或细胞内水平所需的量。

[0037] 当有效水平用作为给药的优选终点时,实际的剂量和时间表可以有所不同,取决于例如个体间在药物动力学、分布、代谢等方面的差异。当与除本发明的 ORP 水溶液外的一种或多种治疗剂联合使用本发明的 ORP 水溶液时,有效水平也可以有所不同,所述治疗剂例如是一种或多种抗感染药物、一种或多种“缓和剂”、“调节剂”或“中和剂”(例如美国专利 Nos. 5, 334, 383 和 5, 622, 848 所述)、一种或多种抗炎剂等。

[0038] 适当的指示可以被用于确定和 / 或监测有效水平。例如,通过对合适的患者样品(例如血液和 / 或组织)的直接分析(例如分析化学)或间接分析(例如临床化学指示物)可以确定出有效水平。例如,通过对例如尿代谢物浓度、病症相关标记物的变化(例如病毒感染中的病毒计数)、组织病理学和免疫化学分析、病症相关症状的减轻等的直接或间接观察也可以确定出有效水平。

[0039] 利用本领域已知的任何合适的施用方法都可以施用本发明所用的 ORP 水。可以联合一种或多种本领域已知的可药用载体、媒介、佐剂、赋形剂或稀释剂施用本发明所用的 ORP 水。本领域技术人员可以容易地确定出用于施用本发明的 ORP 水的合适的制剂和施用方法。根据其它因素例如副作用、患者的总体情况的变化等,本领域熟练技术人员可以容易地进行任何必要的剂量调整,使得更符合所治疗的病症的性质或严重程度。

[0040] 在一个实施方案中,所述病症是上呼吸道病症,其可通过本发明的 ORP 水溶液治疗。可以采用任何合适的施用方法根据本发明治疗或预防上呼吸道病症。优选地,将 ORP 水溶液施用到上气道,例如,以接触与上呼吸道病症相关的一种或多种上气道组织。可以将本发明的 ORP 溶液以蒸汽或喷雾的形式施用到上气道。另外,可以通过气雾化、喷雾或雾化施用本发明的 ORP 水溶液。当通过气雾化、喷雾或雾化施用本发明的 ORP 水溶液时,优选地以直径范围为约 1 微米到约 10 微米的微滴形式施用。

[0041] 用于气雾化、喷雾和雾化的方法和设备在本领域是公知的。例如医用雾化器用于将计量剂量的生理学活性液体递送到供受体吸入的吸气气流。参见例如美国专利 No. 6, 598, 602。可以操纵医用雾化器,生成液体微滴,所述微滴与吸入气体一起形成了气雾剂。在其它情况中,医用雾化器可以用于将小水滴注射到吸入气流中,给受体提供具有合适的含水量的气体,当吸入气流是由机械呼吸辅助例如呼吸器、呼吸机或麻醉递送系统提供时,这是特别有用的。

[0042] 例如在 WO 95/01137 中描述了示例的雾化器,其描述了一种手持设备,其运行将医用液体微滴射入通过的气流(吸入气流),后者由受体通过口罩的吸入作用生成。在美国专利 No. 5, 388, 571 中可以看到另一个实例,其描述了一种正压通气系统,给具有呼吸功能不全的患者提供呼吸的控制和强化,其包括向患者的气道和肺泡递送液体药物颗粒的雾化器。美国专利 No. 5, 312, 281 描述了一种超声波雾化器,其可以在低温下雾化水或液体,并且据报道可以调节雾的大小。另外,美国专利 No. 5, 287, 847 描述了具有可变流速和输出体积的气动雾化器,可用于向新生儿、儿童和成人递送药物气雾剂。另外,美国专利 No. 5, 063, 922 描述了一种超声波喷雾器。

[0043] 本发明的方法可用于预防或治疗上呼吸道病症,所述病症影响一种或多种上呼吸道组织,特别是鼻组织、鼻窦组织和肺组织。这类上呼吸道病症可包括,例如,鼻窦炎(例如鼻窦炎、急性鼻窦炎、慢性鼻窦炎等)、咽炎、哮喘等,其可用本发明的 ORP 溶液预防或治疗。

[0044] 慢性鼻窦炎通常指持续至少 3 周、但常持续数月或甚至数年的鼻窦炎症。变态反应常与慢性鼻窦炎相关。此外,哮喘患者具有特别高频率的慢性鼻窦炎。吸入空气传播的变应原(引发变应反应的物质),如灰尘、霉菌和花粉,常使变应反应(变应性鼻炎)发生,这继而可导致鼻窦炎。对真菌过敏的人可发生称为“变应性真菌性鼻窦炎”的病症。潮湿的气候或空气和建筑物中的污染物也可影响处于慢性鼻窦炎的人。

[0045] 象急性鼻窦炎一样,慢性鼻窦炎在免疫缺陷或粘液分泌或运动异常(例如免疫缺陷、

HIV 感染、囊性纤维化、卡塔格纳综合征) 的患者中更常见。此外, 一些患者有严重的哮喘, 鼻息肉, 和对阿司匹林和阿司匹林样药物 (所谓的非甾体抗炎药, 或 NSAID) 的严重哮喘反应。后面这些患者具有高频率的慢性鼻炎。

[0046] 医生可通过病史、身体检查、X 线和 (如果必要) MRI 或 CT 扫描 (磁共振显像和计算机体层摄影术) 诊断鼻炎。在诊断出鼻炎并识别了可能的原因后, 医生可开处方减轻炎症并缓解症状的疗程。治疗急性鼻炎通常需要重建鼻道引流, 控制或消除炎症来源, 和缓解疼痛。医生通常推荐解充血剂来减轻充血, 推荐抗生素来控制细菌感染 (如果存在) 和止痛剂来减轻疼痛。

[0047] 当药物治疗失败时, 手术可能是治疗慢性鼻炎的唯一选择, 例如切除腺样体、切除鼻息肉、修复偏曲的鼻中隔、内窥镜鼻窦手术等。据信, 根据本发明的方法施用 ORP 水可用于治疗慢性鼻炎, 作为备选, 以潜在避免更激进的疗法诸如抗生素和手术。

[0048] 关于咽炎, 据估计, 在全世界范围内, 到医生诊所、临床诊所和急诊室的所有就诊中 1-2% 是由于咽炎。在美国和墨西哥, 咽炎 / 扁桃体炎据报道分别为每年 1500 万和 1200 万次就诊。已确定, 这些病例是由多种细菌和病毒导致的。一方面, 我们知道由 A 群 β 溶血链球菌引起的咽炎和扁桃体炎显著增高穷人中风湿热的危险。另一方面, 据信仅 5-15% 的咽炎病例是由该细菌引起的, 而其余的急性病例是由流行病学相关性小的细菌和病毒引起的。后面所述的病例倾向于在几天内是自限性的, 不留下后遗症。

[0049] 已经验证, 世界上许多医生对于急性咽炎都不加区分地开处方抗生素。这发生在日常实践中, 常常是因为患者倾向于要求强有力的抗生素。不幸的是, 在临床上难以确立链球菌性咽炎 / 扁桃体炎的准确诊断, 并且用抗生素治疗急性咽炎 / 扁桃体炎的成本 / 效益比是可疑的。在一些国家如墨西哥, 除了失去的工作日外, 浪费政府资源来支付抗生素的花费, 代表着国家预算方面的重要损失。

[0050] 据信, 根据本发明的方法施用 ORP 水可用于辅助治疗急性咽炎 / 扁桃体炎。对急性咽炎 / 扁桃体炎的经验性治疗可以根据本发明施用 ORP 水溶液开始, 取决于演变或对链球菌的快速测试的结果, 仅在需要时, 可以在此后 48-72 小时开始抗生素。由此, 本发明的方法允许延迟使用抗生素, 同时减轻患者的症状并加速患者的恢复 (如果咽炎 / 扁桃体炎不是来自 A 群链球菌)。与抗生素一起辅助使用本发明的 ORP 水溶液来治疗链球菌性咽炎 / 扁桃体炎还可缩短临床反应的时间并减少复发的发生率。

[0051] 本发明的方法也可以用于预防或治疗感染, 所述感染可以用本发明的 ORP 水溶液治疗。感染可以是由一种或多种感染性病原体例如感染性微生物引起的。这些微生物可以包括例如病毒、细菌和真菌。病毒可以包括例如一种或多种选自腺病毒、HIV、鼻病毒和流感病毒组成的组中的病毒。细菌可以包括例如一种或多种选自大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和结核分枝杆菌组成的组中的细菌。真菌可以包括例如一种或多种选自白色念珠菌、枯草杆菌和 *Bacillus anthracis* 组成的组中的真菌。本发明的方法也可以用于预防或治疗炎症病症或过敏反应, 其可以用本发明的 ORP 水溶液治疗。

[0052] 另外, 通过用根据本发明使用的 ORP 水溶液进行处理可以控制、减少、杀灭或清除的生物体包括例如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、希氏肠球菌、鲍曼不动杆菌、不动杆菌属、脆弱拟杆菌、产气肠杆菌、粪肠球菌、耐万古霉素的屎肠球菌 (VRE、MDR)、流感嗜血杆菌、产酸克雷伯氏菌、肺炎克雷伯氏菌、藤黄细球菌、奇异变形菌、粘质沙雷菌、金黄色葡萄球菌、表皮

葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌、腐生葡萄球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、猪霍乱沙门菌、痢疾志贺菌、和其它敏感细菌,以及酵母菌例如须疮癣菌、白色念珠菌和热带念珠菌。根据本发明也可以用 ORP 水溶液控制、减少、杀灭或清除病毒,包括例如腺病毒、人免疫缺陷病毒 (HIV)、鼻病毒、流感病毒 (例如流感病毒 A)、肝炎病毒 (例如甲肝病毒)、冠状病毒 (造成例如严重急性呼吸综合征 (SARS))、轮状病毒、禽流感病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、风疹病毒、和其它敏感病毒。

[0053] 在另一个实施方式中,本发明的方法包括肠外施用本发明的 ORP 水溶液。肠外施用可以包括静脉内、皮下、肌肉内或腹膜内施用本发明的 ORP 水溶液。在一个优选的实施方式中,根据本发明的方法,静脉内施用本发明的 ORP 水溶液,以预防或治疗病症。合适的病症可以包括例如病毒性心肌炎、多发性硬化和 AIDS。参见例如美国专利 5,334,383 和 5,622,848,其描述了经静脉内施用 ORP 水溶液治疗病毒性心肌炎、多发性硬化和 AIDS 的方法。

[0054] 本发明还提供了治疗受损的或损伤的组织的方法,所述方法包括用治疗有效量的本发明的 ORP 水溶液接触受损的或损伤的组织。可以用任何合适的方法接触受损的或损伤的组织,以便根据本发明治疗受损的或损伤的组织。例如,通过用本发明的 ORP 水溶液冲洗组织使得受损的或损伤的组织与 ORP 水接触,可以根据本发明治疗受损的或损伤的组织。或者 (和另外),可以以蒸汽或喷雾的形式或者通过在此所述的气雾作用、喷雾或雾化施用本发明的 ORP 水溶液,使得受损的或损伤的组织与 ORP 水接触。

[0055] 本发明的方法可以用于治疗已经被例如手术所损坏或损伤的组织。例如,本发明的方法可以用于治疗已经被切割所损坏或损伤的组织。另外,本发明的方法可以用于治疗已经被口腔手术、嫁接手术、植入手术、移植手术、烧灼、截肢、辐射、化疗及其组合所损坏或损伤的组织。口腔手术可包括例如牙科手术例如牙根管手术、拔牙、牙龈手术等。

[0056] 本发明的方法还包括治疗已经被一种或多种烧伤、切割、磨损、刮擦、皮疹、溃疡、刺伤及其组合等损坏或损伤的组织,这些损坏或损伤不一定是由手术造成的。本发明的方法还可以用于治疗受感染的受损的或损伤的组织或者由于感染而受损的或损伤的组织。这些感染可以是由一种或多种感染性病原体引起的,例如一种或多种选自由病毒、细菌和真菌组成的组中的微生物,如本文所述。

[0057] 本发明还提供了一种消毒表面的方法,所述方法包括用抗感染量的本发明的 ORP 水溶液接触表面。根据本发明的方法,可以用任何合适的方法接触表面。例如,通过用本发明的 ORP 水溶液冲洗表面可以接触表面,以便根据本发明消毒表面。另外,可以向表面施用蒸汽或喷雾形式的本发明的 ORP 水溶液或者通过在此所述的气雾作用、喷雾或雾化作用接触表面,以便根据本发明消毒表面。此外,可以用清洗擦向表面施用本发明的 ORP 水溶液,如在此所述。通过根据本发明消毒表面,可以清除表面的感染性微生物。或者 (或另外),可以给表面施用本发明的 ORP 水溶液,以便提供对感染的屏障,据此根据本发明消毒表面。

[0058] 本发明的方法可以用于消毒表面,所述表面是生物学的、无生命的表面或其组合。生物学表面可以包括例如一种或多种体腔内的组织,例如口腔、窦腔、颅腔、腹腔和胸腔。口腔内的组织包括例如口组织、牙龈组织、舌组织和咽喉组织。生物学组织也可以包括肌肉组织、骨骼组织、器官组织、粘膜组织、及其组合。无生命的表面可以包括例如手术植入的设备、假体设备和医疗器械。根据本发明的方法,例如,在手术期间可能被暴露的内部器官、内

脏、肌肉等的表面都可以被消毒,以维持手术环境的无菌性。

[0059] 本发明也提供了用于局部给药的制剂,其包含氧化还原电位 (ORP) 水溶液和增稠剂,所述制剂被制备成提供增强的效力和稳定性。

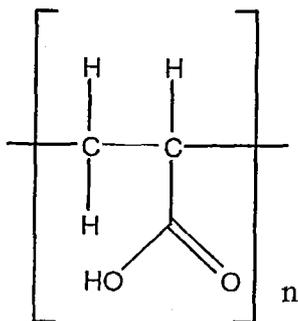
[0060] 本发明的制剂中存在的水量通常是从制剂重量的约 10% 重量到约 95% 重量。优选地,所含的水量是从约 50% 重量到约 90% 重量。

[0061] 本发明的制剂优选地包括包含阳极水和阴极水的 ORP 水溶液。阳极水是在本发明所用的电解池的阳极室中生成的。阴极水是在电解池的阴极室中生成的。

[0062] 根据本发明用于局部给药的制剂还包含增稠剂。任何合适的增稠剂都可以用于生产具有所需粘度的制剂,所述粘度通常比单用 ORP 水溶液更高。所用的增稠剂优选与 ORP 水溶液以及制剂中的其它任选的组分相容。合适的增稠剂包括但不限于聚合物和羟乙基纤维素。合适的聚合物可以是同聚物或共聚物,并且是任选交联的。其它合适的增稠剂是本领域公知的(见例如 Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives, 2nd ed., Ashe et al. eds. (2002), 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Rowe et al. eds. (2003))。

[0063] 优选的增稠剂是基于丙烯酸的聚合物。更优选地,增稠剂是高分子量的、交联的、基于丙烯酸的聚合物。这些聚合物具有以下通式结构:

[0064]



[0065] 这类聚合物由 Noveon 以商品名 Carbopol[®] 出售。Carbopol[®] 聚合物通常被作为流变学修饰剂,用作各种个人护理产品、药品、和家居清洁剂中的增稠剂、助悬剂和稳定剂。可以使用固体(例如粉末)或液体形式的 Carbopol[®] 聚合物。

[0066] 适用于本发明的基于丙烯酸的聚合物可以是同聚物或共聚物。合适的同聚物可以优选地与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联。合适的丙烯酸共聚物被长链 (C₁₀-C₃₀) 烷基丙烯酸酯所修饰,并且可以优选与烯丙基季戊四醇交联。

[0067] 为了获得最大的粘度而中和 Carbopol[®] 聚合物。所提供的 Carbopol[®] 聚合物是干的、紧密卷曲的酸性分子,通过氢键保持卷曲结构。一旦其被分散于水或另一种溶剂时,它们开始水化并部分解卷曲。通过 Carbopol[®] 聚合物实现最大增稠作用的最常用方式是将酸性聚合物转化成盐。通过常用碱例如氢氧化钠 (NaOH) 或三乙醇胺 (TEA) 的中和作用容易实现这一点。这种中和作用使得长链聚合物“解卷曲”,使分子膨胀成有效的增稠形式。

[0068] 合适的增稠剂将为制剂提供所需的粘度以及其它特征例如外观、剪切抗性、离子抗性和热稳定性。例如对于粘度大于 3000 厘泊 (cps) 的悬浮液或乳状液(而不是透明凝胶)制剂而言,Carbopol[®] 934 是优选的。由于其有益的生物粘附性能,也可以使用

Carbopol [®] 974P。

[0069] 为了产生制剂所需的粘度,本发明的制剂可以包含任何合适量的增稠剂。增稠剂的量一般是从制剂重量的约 0.1% 重量到约 50% 重量。优选地,增稠剂的量是从约 0.1% 到约 10% 重量。

[0070] 换句话说,基于 ORP 水溶液体积,增稠剂的量通常是约 0.1% 重量 / 体积 (mg/mL) 到约 50% 重量 / 体积 (mg/mL)。优选地,增稠剂的量是从约 0.1% w/v 到约 10% w/v。

[0071] 增稠剂的量一般是从约 0.1g/250mL 到 50mg/250mL ORP 水溶液。优选地,存在的增稠剂的量是从约 1mg/250mL 到约 20mg/250mL ORP 水溶液,以及最优选地从约 3mg/250mL 到约 15mg/250mL。

[0072] 当使用低浓度的基于丙烯酸的聚合物时,制剂容易相当平滑地流动。在更高浓度,本发明的制剂具有高粘度并且是假塑性的和难以流动的。当通过混合器或泵施加剪切力时,表观粘度减低,并且可以泵出制剂。

[0073] 本发明的制剂可以任选地包括中和剂。任何合适的中和剂都可以被用于生成制剂所需的 pH 值。合适的中和剂包括例如氢氧化钠、三乙醇胺、氨、氢氧化钾、L- 精氨酸、AMP-95、Neutrol TE、Tris Amino、Ethomeen、二异丙醇胺、和三异丙醇胺。其它中和剂通常是本领域已知的 (见,例如 Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives, 2nd ed., Ashe et al. eds. (2002), 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Rowe et al. eds. (2003))。合适的中和剂可以是液体或固体形式。

[0074] 优选地,当增稠剂是基于丙烯酸的聚合物例如 Carbopol [®] 时,使用中和剂三乙醇胺。中和剂将制剂转化成了凝胶。

[0075] 本发明的制剂可以包括任何合适量的中和剂。通常,中和剂的量是从制剂重量的约 0.1% 重量到约 50% 重量。优选地,中和剂的量是从制剂重量的约 0.1% 到约 10% 重量。就体积而言,所含的中和剂的量是从约 1% 到约 50% 体积,基于 ORP 水溶液的体积。

[0076] 当加入液体形式的中和剂时,所加入的中和剂的量可以是从约 1mL/250mL 到约 100mL/250mL ORP 水溶液。优选地,中和剂的量是从约 10mL/250mL 到约 90mg/250mL ORP 水溶液。另外,当中和剂是固体形式时,可以加入对应于这些液体量的固体量的中和剂。

[0077] 制剂还可以包含附加的组分例如着色剂、芳香剂、缓冲剂、生理上可接受的载体和 / 或赋形剂等。合适的着色剂的实例包括但不限于二氧化钛、氧化铁类、喹啉紫、铬 - 钴 - 铝氧化物、4- 二 [(2- 羟乙基) 氨基] - 9, 10- 蒽二酮双 (2- 丙烯酸) 酯共聚物等。可以使用任何合适的芳香剂。

[0078] 用任何合适的方法都可以制备出本发明的制剂。可以按任何方式将制剂的组分例如 ORP 水溶液和增稠剂混合在一起,生成均匀的混合物。优选地,利用电动混合器或其它合适的设备将组分混合在一起数分钟,以保证均匀度。通常从约 400rpm 到约 1000rpm, 优选地从约 500rpm 到约 800rpm 以及更优选地从约 500rpm 到约 600rpm 地混合制剂的组分。

[0079] 制剂被混合足够长的一段时间,以生成均匀的混合物,所述时间一般是从已经组合了所有组分之后约 1 分钟到约 10 分钟。

[0080] 当增稠剂是粉末形式时,可以先过筛增稠剂,打碎大的团块,以便容许制备均匀的制剂。

[0081] 随后可以往含有 ORP 水溶液和增稠剂的制剂中加入中和剂例如三乙醇胺。如上所

述,三乙醇胺的加入可以容许增稠剂例如 Carbopol[®] 解卷曲,据此生成具有所需粘度的制剂。

[0082] 也可以在将增稠剂例如 Carbopol[®] 溶解于 ORP 水之前或之后向混合物中加入着色剂或芳香剂,但是一一定要在中和步骤之前。

[0083] 本发明的制剂的物理性能通常与存在于制剂中的 ORP 水溶液的相同。甚至在加入增稠剂和任选的中和剂之后,仍保留了 ORP 水溶液的性能。例如,通常 ORP 水溶液本身和含有 ORP 水溶液的制剂的稳定性和 pH 值都是相同的。因此,在此所述的 ORP 水溶液的所有的特征都适用于本发明的制剂。

[0084] 例如,本发明的制剂通常保持稳定至少 24 小时,典型地至少 2 天。更典型地,制剂保持稳定至少约 1 周(例如 1 周、2 周、3 周、4 周等),优选地至少约 2 个月。更优选地,制剂在其制备之后保持稳定至少 6 个月。甚至更优选地,制剂保持稳定至少 1 年以及最优选地保持稳定至少 3 年。

[0085] 制剂的 pH 值通常是从约 6 到约 8。优选地,制剂的 pH 值是从约 6.2 到约 7.8,更优选地是从约 7.2 到约 7.5,以及最优选地是从约 7.4 到约 7.6。

[0086] 本发明的制剂可以任何适于向患者局部施用的形式使用,合适的形式包括但不限于凝胶、洗剂、乳霜、糊剂、软膏等,这些形式都是本领域已知的(见例如 Modern Pharmaceutics, 3rd ed., Banker et al. ed. (1996))。凝胶一般是具有三维结构的半固体的乳状液或悬浮液。优选地,制剂是凝胶形式。

[0087] 糊剂一般都是半固体的悬浮液,其常常含有大部分被分散于水性或脂肪载体中的固体(例如从约 20% 到约 50%)。洗剂通常是含有基于水的载体和挥发剂(超过 50%)的液体乳状液,其具有足够低的可以被倾倒入出的粘度(小于 30,000cps)。软膏和乳霜通常是半固体的乳状液或悬浮液,其可以含有作为载体一部分的碳氢化合物或聚乙二醇以及其它的挥发性组分。

[0088] 当本发明的制剂是凝胶形式时,在约室温(例如约 25°C)下,凝胶的粘度范围是从约 10,000 到约 100,000 厘泊(cps)(例如约 15,000cps、约 20,000cps、约 25,000cps、约 30,000cps、约 35,000cps、约 40,000cps、约 45,000cps、约 50,000cps、约 55,000cps、约 60,000cps、约 65,000cps、约 70,000cps、约 75,000cps、约 80,000cps、约 85,000cps、约 90,000cps、约 95,000cps、或其范围)。

[0089] 凝胶的 pH 值通常是从约 6.0 到约 8.0。当高于该 pH 值时,增稠剂例如 Carbopol[®] 聚合物的粘度可以下降,导致不令人满意的局部用制剂。优选地,凝胶的 pH 值是从约 6.4 到约 7.8,更优选地是从约 7.2 到约 7.5,以及更优选地是从约 7.4 到约 7.6。

[0090] 本发明的制剂适合于局部施用给患者包括人和/或动物,以便治疗各种病症。具体而言,制剂可以被施用给动物(例如小鼠、大鼠、猪、牛、马、狗、猫、兔、豚鼠、仓鼠、鸟)和人。局部施用包括施用于皮肤以及口、鼻内、支气管内和直肠的施途径。

[0091] 在另一个实施方式中,本发明涉及通过局部施用包含 ORP 水溶液和增稠剂的制剂治疗患者的病症的方法。

[0092] 本发明可以治疗的患者的病症包括例如下面的病症:手术/开放性伤口清洁剂、皮肤病原体消毒(例如细菌、支原体、病毒、真菌、朊病毒)、伤口消毒(例如战伤)、促进伤

口愈合、促进烧伤愈合、治疗皮肤真菌、牛皮癣、运动员足、耳部感染（例如游泳者耳）、外伤性伤口、急性、亚慢性和慢性感染（例如糖尿病足感染是后者的实例）、压迫性溃疡、皮肤磨损、经清创的伤口、激光表面重建、供体部位 / 移植物、渗出的部分和全层的伤口、浅表损伤（划破、切割、磨损、小的皮肤刺激）以及人或动物机体上或内的其它医学应用。根据本发明所治疗的溃疡可以具有或不具有脓肿或坏死组织存在。

[0093] 另外，本发明涉及通过向伤口施用包含氧化还原电位水溶液和增稠剂的制剂促进患者伤口愈合的方法。所治疗的伤口可以由任何手术、溃疡或其它方式引起的。可以被治疗的溃疡包括例如糖尿病足溃疡。

[0094] 本发明还涉及通过局部施用包含 ORP 水溶液和增稠剂的制剂预防患者的病症的方法。例如，制剂（例如凝胶形式）可以被用作开放伤口上预防感染的屏障。具体地，制剂（例如凝胶形式）可以被施用于伤口的表面例如糖尿病患者的足溃疡上，所述伤口倾向于发生神经和血管的并发症。所施用的制剂因此可以提供对感染的屏障，因为这些伤口是糖尿病患者感染的主要门户。

[0095] 制剂可以被用于预防患者的性传播疾病包括例如感染。可以被预防的这些感染包括疱疹、人免疫缺陷病毒 (HIV) 和阴道感染。当制剂是凝胶形式时，其可以用作为杀精剂。

[0096] 可以使用或施用治疗有效量的本发明的制剂，以便提供所需的对细菌、病毒和 / 或病菌的治疗作用。治疗有效量在此表示造成所治疗的或预防的病症得到改善的制剂的量。例如，当用于治疗感染时，治疗有效量的制剂减轻了感染的程度和 / 或预防了进一步的感染。本领域技术人员了解，通过施用制剂所获得的本发明制剂的效力可以是短期的（例如数天）和 / 或长期的（例如数月）。

[0097] 还可以施用制剂一段足够长的时间，例如 1、2、或数天、约 1 周或数周，直到在患者身上观察到所需的作用。

[0098] 可以通过任何合适的方式施用 ORP 水溶液或其制剂。例如，可以将一定量的制剂施用到被治疗的患者的表面，然后患者用自己的手指将其均匀地涂抹。或者，医务工作者可以将制剂施用到患者的组织。可以用合适的装置例如一次性擦或布施用制剂。

[0099] 通过氧化还原方法生产本发明的 ORP 水，所述方法可以称作电解或氧化还原反应，其中用电能产生水性溶液中的化学变化。通过以电流的形式将电荷从一个点传导到另一个点而将电能引入到并传输通过水。为了发生并保持电流，水中必须具有电荷载体，并且必须具有使得载体发生移动的力。对于金属和半导体而言，电荷载体可以是电子，或者对于溶液而言，它们可以是正离子和负离子。

[0100] 在用于制备本发明的 ORP 水溶液的方法中，在阴极发生还原反应，同时在阳极发生氧化反应。在国际申请 WO 03/048421 A1 中描述了所发生的特异的还原和氧化反应。

[0101] 如本文中所示，在阳极生成的水称作阳极水，在阴极生成的水称作阴极水。阳极水含有从电解反应中生成的氧化的种类，同时阴极水含有来自反应的还原的种类。

[0102] 阳极水一般具有低的 pH 值，通常从约 1 到约 6.8。阳极水一般含有各种形式的氯，包括例如氯气、氯离子、氢氯酸和 / 或次氯酸。任选地也可以存在各种形式的氧，包括例如氧气、过氧化物和 / 或臭氧。阴极水一般具有高的 pH 值，通常从约 7.2 到约 11。阴极水一般含有氢气、羟基自由基、和 / 或钠离子。

[0103] 本发明的 ORP 水溶液可以是酸性的、中性的或碱性的，pH 值一般是从约 1 到约 14。

在该 pH 值时,可以将合适量的 ORP 水溶液安全地施用到硬的表面,而不损伤表面或伤害与 ORP 水溶液接触的物体例如人体皮肤。ORP 水溶液的 pH 值通常是从约 3 到约 8。更优选地,ORP 水溶液的 pH 值是从约 6.4 到约 7.8,甚至更优选地是从约 7.2 到约 7.5,以及最优选地,pH 值是从约 7.4 到约 7.6。

[0104] 本发明的 ORP 水溶液的氧化-还原电位一般是从约 -1000 毫伏 (mV) 到约 +1350 毫伏 (mV)。该电位是对溶液接受或转移电子的趋势(即潜能)的衡量,其被金属电极感知的并与相同溶液中的参比电极进行比较。可以用标准技术测定出该电位,包括例如通过测定 ORP 水溶液相对于标准的参比银/氯化银电极的毫伏电位。ORP 水的电位一般是从约 -400mV 到约 +1150mV。优选地,ORP 水溶液的电位是从约 0mV 到约 +1250mV,更优选地是从约 +500mV 到约 +1250mV。甚至更优选地,本发明的 ORP 水的电位是从约 +800mV 到约 +1100mV,甚至更优选地是从约 +800mV 到约 +1000mV,以及最优选地是从约 +850mV 到约 +1000mV。

[0105] 本发明的 ORP 水溶液中可以存在多种不同的离子种类和其它种类。例如,ORP 水溶液可以含有氯(例如游离氯和结合氯),以及任选地含有臭氧和过氧化物(例如过氧化氢)。相信一种或多种这些种类的存在使得 ORP 水溶液具有了杀死多种微生物例如细菌、真菌和病毒的消毒能力。

[0106] 游离氯通常包括但不限于次氯酸(HClO)、次氯酸盐离子(ClO^-)、次氯酸钠(NaOCl)、氯离子(Cl^-)、亚氯酸盐离子(ClO_2^-)、溶解的氯气(Cl_2)和其它自由基氯种类。次氯酸与次氯酸盐离子的比例取决于 pH 值。在 pH 值为 7.4 时,次氯酸水平是从约 25ppm 到约 75ppm。温度也影响游离氯组分的比例。

[0107] 结合氯是与氨或有机胺(例如氯胺)的化学组合中的氯。结合氯的含量通常至多约 20ppm。

[0108] 在本发明的 ORP 水溶液中可以存在任何合适量的氯和任选存在臭氧及过氧化氢。用本领域已知的方法可以测定出这些组分的水平。

[0109] 总氯含量(包括游离氯和结合氯)通常是从约 50 百万分之一(ppm)到约 200ppm。优选地,总氯含量为约 80ppm 到约 150ppm。

[0110] 用本领域已知的方法可以测定出氯含量,例如 DPD 比色法(Lamotte Company, Chestertown, Maryland)或环境保护署建立的其它已知的方法。在 DPD 比色法中,游离氯和 N, N-二乙基-对苯二胺(DPD)反应生成黄色,用经校准的比色计测定出强度,其提供百万分之一为单位的输出结果。再进一步加入碘化钾可以将溶液转化成粉色,以提供总氯数值。然后通过总氯减去游离氯可以测定出结合氯的含量。

[0111] 通常,二氧化氯的存在量为约 0.01ppm 到约 5ppm,优选从约 1.0ppm 到约 3.0ppm,更优选是从约 1.0ppm 到约 1.5ppm。

[0112] 任选存在的臭氧的量是从约 0.03ppm 到约 0.2ppm,优选地是从约 0.10ppm 到约 0.16ppm。ORP 水溶液中的过氧化氢水平任选地范围是从约 0.01ppm 到约 200ppm,优选地是从约 0.05ppm 到约 100ppm。更优选地,所含的过氧化氢的量是从 0.1ppm 到约 40ppm,最优选地是从约 1ppm 到 4ppm。通常过氧化物(例如 H_2O_2 , H_2O_2^- 和 HO_2^-)的存在浓度小于 0.12 毫摩尔浓度 (mM)。

[0113] ORP 水溶液所含的氧化化学种类的总量范围约为 2 毫摩尔浓度 (mM),其包括前述的氯种类、氧种类以及可能难以测定的其它种类例如 Cl^- 、 ClO_3^- 、 Cl_2^- 、和 ClO_x 。也可以通过

ESR 波谱法（利用 TemponeH 作为自旋捕获分子）测定出所含的氧化化学种类的水平。

[0114] 本发明的 ORP 水溶液一般保持稳定至少约 24 小时，通常至少约 2 天。更常见的，ORP 水溶液保持稳定至少约 1 周（例如约 1 周、约 2 周、约 3 周、约 4 周等），以及优选地至少约 2 个月。更优选地，ORP 水溶液在其制备之后保持稳定至少约 6 个月。甚至更优选地，ORP 水溶液保持稳定至少约 1 年，以及最优选地保持稳定至少约 3 年。

[0115] 如本文中所示，术语稳定一般表示 ORP 水溶液在其制备之后在正常的储存条件（即室温）下保持适于其预期用途一段指定时间的能力，所述用途是例如去污、消毒、灭菌、抗微生物清洁和伤口清洁。

[0116] 当储存于加速条件（通常从约 30°C 到约 60°C）时，本发明的 ORP 水溶液也能保持稳定至少约 90 天，以及优选地约 180 天。

[0117] 溶液所含的离子种类和其它种类的浓度在 ORP 水溶液的存放期间一般得以维持。典型地，游离氯和任选地臭氧及过氧化氢的浓度维持于其初始浓度的约 70% 或更高，至少维持到制备出 ORP 水溶液后约 2 个月。优选地，这些浓度维持于其初始浓度的约 80% 或更高，至少维持到制备出 ORP 水溶液后约 2 个月。更优选地，这些浓度为其初始浓度的约 90% 或更高，至少维持到制备出 ORP 水溶液后约 2 个月，最优选地约 95% 或更高。

[0118] 根据在暴露于 ORP 水溶液之后样品中所含的生物体的量的减少也可以测定出本发明的 ORP 水溶液的稳定性。使用任何合适的生物体包括细菌、真菌、酵母菌或病毒都可以进行对生物体浓度的降低的测定。合适的生物体包括但不限于：大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌和 *Bacillus atrophaeus*（先前称作枯草芽孢杆菌）。ORP 水溶液既可以用作为能够降低活体微生物浓度约 4 个对数级 (10^4) 的低水平的消毒剂，也可以用作能够降低活体微生物浓度约 6 个对数级 (10^6) 的高水平的消毒剂。

[0119] 在本发明的一个方面，当在制备出溶液后至少 2 个月进行测定时，在暴露 1 分钟之后，ORP 水溶液能够造成生物体总浓度减少至少约 4 个对数级 (10^4)。优选地，当在制备出溶液后至少约 6 个月进行测定时，ORP 水溶液也能够达到这种水平的生物体浓度的减少。更优选地，当在制备出 ORP 水溶液后至少约 1 年进行测定时，ORP 水溶液也能够达到这种水平的生物体浓度的减少，最优选地，当在制备出溶液后至少 3 年进行测定时，ORP 水溶液也能够达到这种水平的生物体浓度的减少。

[0120] 在本发明的另一个方面，当在制备出 ORP 水溶液后至少 2 个月进行测定，ORP 水溶液能够在暴露 1 分钟内使得活体微生物样品的浓度减少至少约 6 个对数级 (10^6)，所述微生物选自大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌组成的组。优选地，当在制备后至少约 6 个月以及更优选地在制备后至少约 1 年进行测定时，ORP 水溶液能够实现大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或白色念珠菌的这种减少。优选地，当在制备后至少约 2 个月时进行测定，ORP 水溶液能够在暴露 1 分钟内使得这些活体微生物的浓度减少至少约 7 个对数级 (10^7)。

[0121] 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时，本发明的 ORP 水溶液一般能够在暴露 1 分钟内使得活体微生物样品从初始浓度约 1×10^6 到约 1×10^8 个微生物 /ml 下降到终浓度为约 0 个微生物 /ml，所述微生物包括但不限于大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌。微生物浓度的减少是在约 6 个对数级 (10^6) 到约 8 个对数级 (10^8) 之间。优选地，当在制备后至少约 6 个月以及更优选地在制备后至少约 1 年进行测定

时, ORP 水溶液能够实现大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或白色念珠菌生物体的这种水平的减少。

[0122] 或者, 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, 本发明的 ORP 水溶液能够在暴露约 5 分钟内将 *Bacillus athrophaeus* 孢子的孢子悬浮液的浓度减少约 6 个对数级 (10^6)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少约 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现 *Bacillus athrophaeus* 孢子浓度的这种减少。

[0123] 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, ORP 水溶液还能够在暴露约 30 秒钟内将 *Bacillus athrophaeus* 孢子的孢子悬浮液的浓度减少约 4 个对数级 (10^4)。优选地, 当在制备后至少 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现这种水平的 *Bacillus athrophaeus* 孢子浓度的减少。

[0124] 当在制备出 ORP 水溶液后至少 2 个月进行测定时, ORP 水溶液也能够在暴露约 5 到 10 分钟内将真菌孢子例如黑曲霉孢子的浓度减少约 6 个对数级 (10^6)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少约 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现这种水平的真菌孢子浓度的减少。

[0125] 在一个实施方式中, 本发明的 ORP 水溶液任选地包含过氧化氢 (H_2O_2) 和一种或多种氯种类。所含的氯种类优选地是游离氯种类。游离氯种类可以选自自由次氯酸 ($HOCl$)、次氯酸盐离子 (OCl^-)、次氯酸钠 ($NaOCl$)、亚氯酸盐离子 (ClO_2^-)、氯离子 (Cl^-)、溶解的氯气 (Cl_2) 及其混合物组成的组。

[0126] ORP 水溶液任选含有的过氧化氢一般是从约 0.01ppm 到约 200ppm, 优选地从约 0.05ppm 到约 100ppm。更优选地, 所含的过氧化氢的量是从约 0.1ppm 到约 40ppm, 以及最优选地从约 1ppm 到约 4ppm。

[0127] 游离氯种类的总量一般是从约 10ppm 到约 400ppm, 优选地从约 50ppm 到约 200ppm, 以及最优选地从约 50ppm 到约 80ppm。次氯酸的量一般是从约 15ppm 到约 35ppm。次氯酸钠的量的范围一般是从约 25ppm 到约 50ppm。

[0128] 如上所述, 包含一种或多种氯种类的 ORP 水溶液是稳定的。ORP 水溶液一般能保持稳定至少约 1 周。优选地, ORP 水溶液能保持稳定至少约 2 个月, 更优选地 ORP 水溶液在其制备后能保持稳定至少约 6 个月。甚至更优选地, ORP 水溶液能保持稳定至少约 1 年以及最优选地能保持稳定至少约 3 年。

[0129] 在这个实施方式中, ORP 水溶液的 pH 值一般是从约 6 到约 8。优选地, ORP 水溶液的 pH 值是从约 6.2 到约 7.8, 以及最优选地是从约 7.4 到约 7.6。本发明的示例 ORP 水溶液可包含, 例如, 约 15ppm 到约 35ppm 次氯酸, 约 25ppm 到约 50ppm 次氯酸钠, pH 为约 6.2 到约 7.8, 并且保持稳定至少约 1 周。

[0130] 虽然不想限制本发明, 但是相信控制 pH 值容许形成稳定的 ORP 水溶液, 其中过氧化氢和氯种类例如次氯酸和次氯酸盐离子共存。

[0131] 在制备之后, 本发明的 ORP 水溶液或制剂可以被转移到密封容器, 用于分配并销售给终端用户例如卫生保健单位包括医院、疗养所、医生诊所、门诊手术中心、牙科诊所等等。根据本发明的药物剂型包含如在此所述的用于局部给药的制剂和向其中置入制剂的密封容器。

[0132] 可以使用任何合适的密封容器, 其保持了容器所装的 ORP 水溶液或制剂的无菌性

和稳定性。容器可以由与 ORP 水溶液或制剂组分（例如 ORP 水溶液或增稠剂）相容的任何材料制成。容器应当通常是非反应性的，使得 ORP 水溶液中所含的离子不与容器发生任何明显程度的反应。

[0133] 优选地，容器是由塑料或玻璃制成。塑料可以是硬的，使得容器能被储存于物架上。或者，容器可以是柔性的，例如柔性的袋子。

[0134] 合适的塑料包括聚丙烯、聚对苯二甲酸酯 (PET)、聚烯烃、环烯烃、聚碳酸酯、ABS 树脂、聚乙烯、聚氯乙烯及其混合物。优选地，容器包括选自高密度聚乙烯 (HDPE)、低密度聚乙烯 (LDPE) 和线性低密度聚乙烯 (LLDPE) 组成的组中的聚乙烯。最优选地，容器是高密度聚乙烯。

[0135] 容器具有容许分配 ORP 水溶液或制剂以向患者施用的开口。可以用任何合适的方式密封容器开口。例如，可以用扭转帽或塞子密封容器。任选地，还可以用箔片密封开口。

[0136] 密封容器的顶部气体可以是空气或者其它不会与 ORP 水溶液或含 ORP 水溶液的制剂中的其它组分反应的合适的气体。合适的顶部气体包括氮气、氧气及其混合物。

[0137] 本发明还提供了包含阳极水和阴极水的 ORP 水溶液。在本发明所用的电解池的阳极室中生成阳极水。在电解池的阴极室中生成阴极水。

[0138] 本发明的 ORP 水溶液所含的阴极水的量一般是从约 10% 溶液体积到约 90% 溶液体积。优选地，ORP 水溶液所含的阴极水的量是从约 10% 体积到约 50% 体积，更优选地是从约 20% 溶液体积到约 40% 溶液体积，以及最优选地是从约 20% 溶液体积到约 30% 溶液体积。另外，ORP 水溶液所含的阳极水的量是从约 50% 溶液体积到约 90% 溶液体积。

[0139] 如此所述，含有阳极水和阴极水的 ORP 水溶液可以是酸性的、中性的或碱性的，pH 值一般是从约 1 到约 14。ORP 水溶液的 pH 值通常是从约 3 到约 8。优选地，pH 值是从约 6.4 到约 7.8，更优选地是从约 7.4 到约 7.6。

[0140] 本发明的 ORP 水溶液具有广泛的用途，作为控制环境中存在的不想要的或有害的物质的活性的消毒剂、清洗剂、清洁剂、杀菌防腐剂等。可以用 ORP 水溶液处理的物质包括例如生物体和过敏原。

[0141] ORP 水溶液可以用作为消毒剂、灭菌剂、去污剂、杀菌防腐剂和 / 或清洗剂。本发明的 ORP 水溶液适用于下面的代表性应用：医学、牙医学和 / 或兽医学设备和装置、食品工业（例如硬表面、水果、蔬菜、肉）、医院 / 卫生保健单位（例如硬表面）、化妆品工业（例如皮肤清洁剂）、家居用品（例如地板、柜台、硬表面）、电子工业（例如清洗线路、硬盘）、和生物恐怖（例如炭疽、感染性微生物）。

[0142] ORP 水溶液也可以被施用于人和 / 或动物，以治疗各种病症例如包括下面的病症：手术 / 开放性伤口清洗剂、皮肤病原体消毒（例如针对细菌、支原体、病毒、真菌、朊病毒）、战伤消毒、促进伤口愈合、促进烧伤愈合、治疗胃溃疡、伤口冲洗、皮肤真菌、牛皮癣、运动员足、红眼病和其它眼部感染、耳部感染（例如游泳者耳）、肺 / 鼻 / 鼻窦感染、以及在人或动物体上或内的其它医学应用。在美国专利申请公开 2002/0160053 A1 中还描述了 ORP 水溶液作为组织细胞生长促进剂的用途。

[0143] 虽然不以任何方式限制本发明，但是相信 ORP 水溶液清除了与其接触的细菌以及破坏了细菌的细胞组分包括蛋白和 DNA。

[0144] 例如，当在制备出 ORP 水溶液后至少 2 个月进行测定时，ORP 水溶液能够在暴露 30

秒钟内将活体微生物样品的浓度减少至少约 5 个对数级 (10^5), 所述活体微生物选自自由铜绿假单胞菌、大肠杆菌、希氏肠球菌、鲍曼不动杆菌、不动杆菌属、脆弱拟杆菌、产气肠杆菌、粪肠球菌、耐万古霉素的屎肠球菌 (VRE、MDR)、流感嗜血杆菌、产酸克雷伯氏菌、肺炎克雷伯氏菌、藤黄细球菌、奇异变形菌、粘质沙雷菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、人葡萄球菌、腐生葡萄球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、白色念珠菌和热带念珠菌组成的组。

[0145] 在一个实施方式中, 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, 根据本发明施用的 ORP 水溶液能够在暴露约 1 分钟内将活体微生物样品从约 1×10^6 到约 1×10^8 生物体 /ml 的初始浓度减少到约 0 个生物体 /ml 的终浓度, 所述活体微生物包括但不限于大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌。这对应于生物体浓度减少约 6 个对数级 (10^6) 到约 8 个对数级 (10^8)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后约 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或白色念珠菌等生物体减少约 10^6 到约 10^8 。

[0146] 或者, 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, 根据本发明施用的 ORP 水溶液能够在暴露约 5 分钟内将 *Bacillus athrophaeus* 孢子的孢子悬浮液的浓度减少约 6 个对数级 (10^6)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后约 1 年时进行测定时, 根据本发明施用的 ORP 水溶液能够实现 *Bacillus athrophaeus* 孢子的浓度减少约 10^6 。当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, ORP 水溶液还能够在暴露约 30 秒钟内将 *Bacillus athrophaeus* 孢子的孢子悬浮液的浓度减少约 4 个对数级 (10^4)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后约 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现这种水平的 *Bacillus athrophaeus* 孢子浓度的减少。

[0147] 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, ORP 水溶液也能够在暴露约 5 到 10 分钟内将真菌孢子例如黑曲霉孢子的浓度减少约 6 个对数级 (10^6)。优选地, 当在制备后至少 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少 1 年时进行测定时, ORP 水溶液能够实现这种水平的真菌孢子浓度的减少。

[0148] 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, 根据本发明施用的 ORP 水溶液还能够在暴露约 5 到 10 分钟之后将病毒例如人类免疫缺陷病毒 (HIV) 和腺病毒的浓度减少超过 3 个对数级 (10^3)。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少约 1 年进行测定时, ORP 水溶液能够实现病毒浓度减少 $> 10^3$ 。

[0149] 当在制备出 ORP 水溶液后至少约 2 个月进行测定时, 根据本发明施用的 ORP 水溶液还能够在暴露约 5 分钟内完全抑制牛分枝杆菌的生长。优选地, 当在制备后至少约 6 个月进行测定时, 以及更优选地当在制备后至少约 1 年进行测定时, ORP 水溶液能够实现对分枝杆菌浓度的完全抑制。

[0150] 因此, 通过用 ORP 水溶液处理可以控制、减少、杀死或清除的生物体包括但不限于细菌、真菌、酵母菌和病毒。易感细菌包括但不限于大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、*Bacillus athrophaeus*、酿脓链球菌、猪霍乱沙门菌、铜绿假单胞菌、痢疾志贺菌、和其它易感细菌。可以用 ORP 水溶液处理的真菌和酵母菌包括例如白色念珠菌和须疮癣菌。ORP 水溶液也可以被施用于病毒, 包括例如腺病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、鼻病毒、流感病毒 (例如 A 型流感病毒)、肝炎病毒 (例如甲肝病毒)、冠状病毒 (造成严重急性呼吸综合征 (SARS))、轮状

病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、风疹病毒、和其它易感病毒。

[0151] 在一个优选的实施方案中,可以将本发明的 ORP 水溶液用于多种牙科应用中。首先,可以将 ORP 水溶液施用于患者对口腔作常规消毒作为持续进行的口腔卫生程序的一部分。其次,可在口腔或颌面操作过程中用 ORP 水溶液冲洗和 / 或消毒口组织、牙表面、髓腔(cavities) 或牙管。第三,可以施用 ORP 水溶液以治疗由例如口腔或颌面操作或疾病引起的口组织损伤的患者。最后,ORP 水溶液可用于消毒与口腔医学相关的物体,包括,例如,牙科器械、牙科诊所冲洗系统的冲洗管线和假牙。

[0152] 在牙科应用中使用消毒溶液,例如氯己定、过氧化氢和漂白剂是本领域已知的。目前的口腔消毒溶液存在若干缺点。有意义的是,这些口用消毒剂具有高毒性且可损害健康组织,导致愈合时间延迟。另外,由于高毒性,这些口用消毒剂不能长时间应用。其它不良副作用包括味觉失真和牙齿染色。相反,ORP 水溶液既无毒性也无刺激性,提供用口腔消毒溶液进行治疗和消毒的改进方法。

[0153] 在一个实施方案中,可以将 ORP 水溶液施用于患者对口腔作常规消毒作为持续进行的口腔卫生程序的一部分。ORP 水溶液降低口腔中存在的广谱口腔微生物的水平,从而减少感染性疾病的发生。以任何合适的方式将 ORP 水溶液施用于患者。优选地,将 ORP 水溶液作为口腔清洗剂或漱口剂施用。优选地,患者清洗(漱口)至少约 30 秒,更优选至少约 1 分钟,最优选至少约 2 分钟。例如,患者每天进行清洗,或每天两次,或每天三次。优选地,患者应在餐后用 ORP 水溶液进行清洗(漱口)。患者应每天刷牙并使用牙线清理牙齿,联合使用 ORP 水溶液进行清洗。例如,患者可在用 ORP 水溶液进行清洗前刷牙并使用牙线清理牙齿。

[0154] 可以监测用 ORP 水溶液清洗后口腔微生物菌群的减少。口腔微生物菌群水平通过培养从颊粘膜取的细菌学拭子来测量。首先,取基线细菌学拭子。通过在清洗后约 10 分钟和清洗后约 15 分钟取细菌学拭子,可以测定用 ORP 水溶液清洗后口腔微生物菌群的立即减少。还可以测定在清洗方案后口腔微生物菌群的长期减少。例如,可在用 ORP 水溶液清洗一个月后取细菌学拭子。

[0155] 在第二个实施方案中,ORP 水溶液还可以用作口腔或颌面操作过程中的冲洗剂和 / 或消毒剂。ORP 水溶液可以用作超声洁治术中的冲洗剂。超声洁治术是用于治疗牙周病的操作,其去除牙龈线以上和以下的牙菌斑。超声洁治器与冷却剂或冲洗剂联合操作,溶液中的空腔形成活性促使瓦解并去除牙菌斑。通常,冲洗剂是水。使用 ORP 水溶液代替水可减缓牙菌斑去除后微生物的再定殖。可以监测该治疗,评估炎症、出血和袋深度。用 ORP 水溶液作为冲洗剂进行超声洁治术可与其它后续治疗联合。患者应每天刷牙和用牙线清理牙齿。优选地,将超声洁治术与门诊施用冲洗剂形式的 ORP 水溶液相联合。在超声洁治操作后,患者用 ORP 水溶液清洗至少约 2 个月,或优选至少约 3 个月。

[0156] 在牙修复过程中用 ORP 水溶液作为冲洗剂清洁和消毒髓腔或牙管。治疗牙腐损或龋洞包括去除腐损的物质并更换为修复材料或填充材料。首先,通过钻孔去除腐损的物质。接下来,将牙齿准备好填充,包括清洁和消毒牙本质表面和 / 或珐琅质的步骤。ORP 水溶液可以用作冲洗剂洗去碎屑如碎牙质。或者 ORP 水溶液可以用于在填充之前消毒牙本质表面和 / 或珐琅质。可以通过对表面进行喷雾或用刷子或海绵湿润表面来应用 ORP 水溶液。类似地,ORP 水溶液可以用作牙髓或根管治疗过程中的冲洗溶液。如果患者在牙神经组织中有

细菌感染,就需要牙髓治疗。牙髓治疗包括用钻头向牙冠腔作接入孔,将牙内部清理干净,用根管填充材料填充并封住牙内部,和填充接入孔。作为清洁步骤的一部分,使用冲洗剂来溶解和冲出碎屑。ORP 水溶液可用作牙髓治疗过程中的冲洗剂。或者,ORP 水溶液可以用于在清洁后和填充前消毒牙内部。

[0157] ORP 水溶液用作拔牙过程中的冲洗剂和 / 或消毒剂。在牙拔出之后,用 ORP 水溶液冲洗牙槽以溶解或冲出碎屑。可以冲洗牙槽至少约 30 秒,或者至少约 1 分钟,或至少约 2 分钟,或更长,如果需要的话。优选地,当由于脓肿或牙周病拔牙时使用 ORP 水溶液。

[0158] ORP 水溶液用作颌面手术过程中的冲洗剂和 / 或术中消毒剂。颌面手术中的两个屡现的问题是出血和感染。ORP 水溶液减少手术野的出血。ORP 水溶液还缩短术后愈合时间。

[0159] 以任何合适的方式将 ORP 水溶液施用给经历颌面手术的患者。可以在手术之前即刻、过程中或之后即刻,施用 ORP 水溶液。例如,可以在切口之前冲洗整个口腔一次、两次或三次。优选地,冲洗口腔两次。ORP 水溶液可用于冲洗手术部位。优选地,在缝合之前用 ORP 水溶液冲洗手术部位。可以冲洗手术部位至少 1 分钟,或至少 2 分钟,或至少 3 分钟,或更长,如果需要的话。

[0160] 在第三个实施方案中,ORP 水溶液可施用于由于疾病或口腔或颌面操作而口组织受损的患者。优选地,将 ORP 水溶液施用于患有牙周病的患者。牙周病是一种慢性细菌感染,其影响支承牙的牙龈和骨,并且是牙丧失的主导原因之一。引起疾病的细菌存在于牙龈线以上和以下的牙菌斑中。牙周病的实例包括龈炎或牙龈组织的炎症,和牙周炎(牙周组织的炎性疾病)。用 ORP 水溶液治疗导致阻止感染。还存在炎症和出血的减轻或消除。此外,在许多情况下,用 ORP 水溶液治疗导致骨再生,停止了牙周附着的丧失。

[0161] 以任何合适的方式将 ORP 水溶液施用于患有牙周病的患者。优选地,将 ORP 水溶液作为口腔清洗剂或漱口剂施用。优选地,患者清洗(漱口)至少约 30 秒,更优选至少约 1 分钟,最优选至少约 2 分钟。患者每天清洗,或每天两次,或优选每天三次。优选地,患者应在餐后用 ORP 水溶液漱口。患者应每天刷牙并使用牙线清理牙齿,联合使用 ORP 水溶液进行清洗。施用 ORP 水溶液治疗牙周病可持续直到疾病消退。取决于疾病的进展,ORP 水溶液可施用至少约 1 个月,或优选约 2 个月,或更优选约 3 个月,或更长。ORP 水溶液的施用可与其它牙周病治疗相联合。这样的治疗包括机械去除牙菌斑和牙垢,和施用抗生素。优选地,ORP 水溶液的施用与机械去除牙菌斑和牙垢相联合。优选地,ORP 水溶液的施用不与抗生素联合。

[0162] 还可将 ORP 水溶液施用给具有口粘膜损害或溃疡的患者。损害伴随有疼痛和发红,并可影响咀嚼和吞咽。损害或溃疡可具有许多原因。例如假牙口炎和损害是由戴假牙引起的。免疫受损的患者也更可能发生口粘膜损害或溃疡。口腔念珠菌病,一种粘膜的真菌感染,引起口周的损害。口粘膜炎症是接收癌症治疗如化疗、放射或骨髓移植的患者经历的常见副作用。

[0163] 以任何合适的方式将 ORP 水溶液施用于患有口粘膜损害或溃疡的患者。优选地,将 ORP 水溶液作为口腔清洗剂或漱口剂施用。优选地,患者清洗(漱口)至少约 30 秒,更优选至少约 1 分钟,最优选至少约 2 分钟。患者每天清洗,或每天两次,或更优选每天三次。使用 ORP 水溶液治疗口粘膜损害或溃疡可持续直到损害或溃疡愈合。取决于疾病的进展,

ORP 水溶液可施用例如约 2 周,或约 3 周,或约 4 周,或约 2 个月,或更长。在易发生口粘膜损害或溃疡的患者中施用 ORP 水溶液可以是预防性的。

[0164] 可以将 ORP 水溶液施用于患者以促进例如由牙科操作、口腔手术或颌面手术而损伤的口组织的愈合。ORP 水溶液可以作为这类操作或手术的术后后续施用。与无 ORP 水溶液的标准治疗相比,患者表现出缩短的愈合时间。

[0165] 以任何合适的方式将 ORP 水溶液施用于经历口腔或颌面操作后的患者。优选地,将 ORP 水溶液作为口腔清洗剂或漱口剂施用。优选地,患者清洗(漱口)至少约 30 秒,更优选至少约 1 分钟,最优选至少约 2 分钟。患者每天清洗,或优选每天两次,或更优选每天三次。ORP 水溶液可施用于约 1 周,或约 2 周,或约 1 个月,或约 3 个月,或更长,如果有必要的话。ORP 水溶液可与 NSAID 联合施用。ORP 水溶液还可与抗生素联合施用。优选地,不施用抗生素。

[0166] 可应用 ORP 水溶液来消毒和灭菌牙科设备。例如,为了消毒和灭菌牙科器械,将器械维持与 ORP 水溶液接触足以降低设备上存在的生物体的水平至希望水平的水平的时间。为了消毒和灭菌牙科诊所冲洗管线,例如,用 ORP 水溶液冲洗所述冲洗管线。细菌水平的降低可通过在冲洗所述管线前后取细菌培养来测量。

[0167] 可应用 ORP 水溶液来消毒和灭菌假牙。例如,为了消毒和灭菌假牙,将假牙维持与 ORP 水溶液接触足以降低设备上存在的生物体的水平至希望水平的水平的时间。以任何合适的方式维持假牙与 ORP 水溶液接触。例如,可以将假牙浸在 ORP 水溶液中。或者,可以用 ORP 水溶液和刷子擦洗假牙。

[0168] 根据本发明施用的 ORP 水溶液也可以用作作用于口腔损害清创的水疗手术(hydrosurgery)设备的冲洗溶液。合适的水疗手术设备可以包括例如 Smith 和 Nephew 在美国出售的 VersaJet 设备、Medaxis 在欧洲出售的 Debritor、DeRoyal 在美国和欧洲出售的 JetOx 或意大利的 PulsaVac。相信 ORP 水溶液可以与所述设备协同作用,通过减少口腔损害中的微生物负荷以及避免在清创过程中形成感染性雾。因此,根据本发明,可以用所述设备在连续冲洗下进行口腔损害清创,减少感染过程以及避免感染性雾的形成。

[0169] 根据本发明施用的 ORP 水溶液也可以用作作用于减轻水中和增加血流的负压设备的冲洗溶液。合适的负压设备可以包括例如一种或多种真空辅助伤口闭合设备例如 Kinetic Concepts 公司在美国出售的 V.A.C.® 和 V.A.C.® Instill™。相信 ORP 水溶液可以与所述设备协同作用,通过控制炎症-过敏过程,同时减少微生物负荷。因此,根据本发明,可以在间断或连续冲洗下,对开放性口腔损害应用所述设备,以便治疗或预防组织感染或坏死。

[0170] ORP 溶液的施用可任选地与局部和/或全身施用抗生素相联合。合适的抗生素可包括但不限于青霉素类、头孢菌素类或其它 β-内酰胺类,大环内酯类(例如红霉素、6-O-甲基红霉素和阿齐霉素),氟喹诺酮类,磺胺类,四环素类,氨基糖苷类,克林霉素,喹诺酮类,甲硝唑,万古霉素,氯霉素,其抗菌有效的衍生物,及其组合。合适的抗感染剂还可包括抗真菌剂,例如两性霉素 B、氟康唑、氟胞嘧啶、酮康唑、咪康唑,其衍生物,及其组合。合适的抗炎剂可包括例如一种或多种抗炎药物,例如一种或多种抗炎甾体,或一种或多种非甾体抗炎药(NSAID)。示例性的抗炎药物可包括,例如 cyclophilins,FK 结合蛋白,抗细胞因子抗体(例如抗 TNF),甾体类,和 NSAID。

[0171] 已经发现根据本发明施用的 ORP 水溶液事实上对正常组织和正常哺乳动物细胞都没有毒性。根据本发明施用的 ORP 水溶液不会造成真核细胞生存力的显著下降、凋亡的显著增加、细胞衰老的显著加速和 / 或哺乳动物细胞的显著的氧化性 DNA 损伤。无毒性是特别有益的,甚至可能是令人惊讶的,因为根据本发明施用的 ORP 水溶液的消毒能力与过氧化氢的消毒能力大致相同,但是其对正常组织和正常哺乳动物细胞的毒性却显著小于过氧化氢。这些发现证实根据本发明施用的 ORP 水溶液可以安全地应用于例如哺乳动物包括人。

[0172] 对于根据本发明施用的 ORP 水溶液而言,在暴露于 ORP 水溶液约 30 分钟之后,细胞生存力率优选地是至少约 65%,更优选地至少约 70%,仍更优选地至少约 75%。另外,当与 ORP 水溶液接触长达约 30 分钟或更短时间(例如在与 ORP 水溶液接触约 30 分钟之后或接触约 5 分钟之后)时,根据本发明施用的 ORP 水溶液优选地最多只造成约 10% 细胞、更优选地最多只造成约 5% 细胞以及仍更优选地最多只造成约 3% 细胞于其细胞表面上暴露膜联蛋白 V。此外,根据本发明施用的 ORP 水溶液优选地造成小于约 15% 细胞,更优选地小于约 10% 细胞,以及仍更优选地小于 5% 细胞在慢性暴露于 ORP 水溶液之后表达 SA- β -半乳糖苷酶。根据本发明施用的 ORP 水溶液优选地造成与盐水溶液造成的氧化 DNA 加合物形成相同分数的氧化 DNA 加合物形成,例如是过氧化氢在经等同条件下处理的细胞中正常造成的氧化 DNA 加合物形成的约 20% 以下,约 10% 以下,或约 5% 或以下。

[0173] 根据本发明施用的 ORP 水溶液不会造成显著的 RNA 降解。因此,从暴露于 ORP 水溶液约 30 分钟之后或约 30 分钟暴露之后 3 个小时的人细胞培养物中提取到的并经变性凝胶电泳分析的 RNA 通常不会显示出显著的 RNA 降解,通常将展现两条离散的对应于核糖体真核 RNA(即 28S 和 18S)的条带,说明根据本发明施用的 ORP 水溶液使得 RNA 基本上保持完整。同样,从暴露于 ORP 水溶液 30 分钟之后或者暴露约 3 个小时之后的人细胞培养物中提取到的 RNA 可以进行逆转录并扩增(RT-PCR)组成型人 GAPDH(甘油醛-3-磷酸脱氢酶)基因,在 RT-PCR 产物的凝胶电泳上形成强的 GAPDH 条带。相比之下,经 HP 处理相同时间的细胞显示出显著的 RNA 降解以及很少的(如果有的话)GAPDH RT-PCR 产物。

[0174] 本发明的 ORP 水也适用于控制环境中存在的过敏原的活性。如本文所用,过敏原包括除细菌、真菌、酵母菌或病毒外的任何能够在易感的人或动物中引发不利的免疫反应或过敏症的物质。哮喘是一种在暴露于一种或多种过敏原之后的常见的生理反应。过敏原可以是活的(即来自活的或死的生物体)或无生命的(例如非活体如纺织品),可以存在于环境例如家居和 / 或工作场所中。

[0175] 可以用 ORP 水处理的基于蛋白的家居过敏原包括例如动物毛发、皮屑和粪便、家居粉尘、豚草、草、树、螨和花粉。动物过敏原包括例如猫的上皮、狗的上皮、马的皮屑、牛的上皮、狗的皮屑、豚鼠的上皮、鹅毛、小鼠的上皮、小鼠的尿、大鼠的上皮和大鼠的尿。

[0176] 职业过敏原包括例如高分子量物质如通常源自植物或动物蛋白的天然蛋白和低分子量化学物质如二异氰酸酯以及其它在一些纺织品中发现的材料。工作场所可能存在的其它化学性过敏原包括例如酞、抗生素、木尘和染料。多种蛋白都可以是职业过敏原包括植物胶、酶、动物蛋白、昆虫、植物蛋白、和豆类。

[0177] 在 Korenblat 和 Wedner 的 Allergy Theory and Practice(1992) 和 Middleton, Jr. 的 Allergy Principles and Practice(1993) 中描述了适合于用 ORP 水溶液处理的其

它过敏原。

[0178] 为了提供所需的杀细菌、杀病毒、杀病菌和 / 或抗过敏原的作用,可以使用或施用任何合适量的本发明的 ORP 水溶液。

[0179] 可以用任何合适的方式施用 ORP 水溶液进行消毒和灭菌。例如,为了消毒和灭菌医疗设备或牙科设备,将设备与 ORP 水溶液保持接触一段足够长的时间,以便将设备上存在的生物体水平降低到所需水平。

[0180] 为了硬表面的消毒和灭菌,可以从储存 ORP 水溶液的容器中将 ORP 水溶液直接施用到硬表面上。例如,可以将 ORP 水溶液倾倒、喷射或以其它方式直接地施用到硬表面上。然后,可以用合适的基材例如布、织物或纸巾将 ORP 水溶液分布到整个硬表面上。在医院应用中,基材优选地是无菌的。或者,可以首先将 ORP 水溶液施用到基材例如布、织物或纸巾。然后将湿润的基材与硬表面接触。或者,可以通过如在此所述地将溶液分散到空气中而将 ORP 水溶液施用到硬表面上。通过相似的方式可以将 ORP 水溶液施用于人和动物。

[0181] 可以任选地使用器具来将 ORP 水溶液应用于应表面如地板、墙壁和天花板。例如,可以将 ORP 水溶液分配到拖把头上以应用于地板。将 ORP 水溶液应用于硬表面的其它合适的器具描述于美国专利 6,663,306 中。

[0182] 本发明还提供了清洁擦,包括不溶于水的基材和在此所述的 ORP 水溶液,其中 ORP 水溶液被调配到基材之上。可以用 ORP 水溶液浸泡、包被、覆盖或以其它方式应用到基材。优选地,在将清洁擦分配到终端用户之前,用 ORP 水溶液预处理基材。

[0183] 清洁擦的基材可以是任何合适的不溶于水的吸收性或吸附性材料。多种材料都可以作为基材。其应当具有足够的湿强度、冲蚀度、loft 和多孔性,并且基材不应当不利地影响 ORP 水溶液的稳定性。实例包括无纺基材、纺织基材、hydroentangled 基材和海绵。

[0184] 基材可以具有一层或多层。每一层都可以具有相同的或不同的质地构造和磨损性。不同的质地构造可以源自应用不同的材料组合或源自应用不同的生产过程或其组合。基材不应溶于水或在水中崩解。基材为将 ORP 水溶液递送到待处理的基材提供载体。

[0185] 基材可以是单个无纺片或多个无纺片。无纺片可以由木质纸浆、合成纤维、天然纤维、和其掺和物制成。基材所用的合适的合成纤维包括但不限于聚酯、人造丝、尼龙、聚丙烯、聚乙烯、其它纤维素聚合物和这些纤维的混合物。无纺材料可以包括无纺纤维片材料,其包括熔喷、coform、气流铺置、纺粘、wet laid、粘合-粗梳纤维网材料、hydroentangled(也叫做射流喷网成布)材料及其组合。这些材料可以包括合成的或天然的纤维或其组合。基材可任选地含有粘合剂。

[0186] 合适的无纺、不溶于水的基材的实例包括 100% 纤维素 WaddingGrade 1804、100% 聚丙烯 needlepunch 材料 NB 701-2.8-W/R、纤维素和合成纤维的掺和物 Hydraspun 8579、以及 70% Viscose/30% PES Code9881。在美国专利 4,781,974、615,937、4,666,621、和 5,908,707,以及国际专利申请公开 WO 98/03713、WO 97/40814、和 WO 96/14835 中都描述了适用于清洁擦的无纺基材的其它实例。

[0187] 基材也可以由纺织材料制成,例如棉花纤维、棉花 / 尼龙掺和物、或其它纺织品。用于制备海绵的再生纤维素、聚氨酯泡沫等也适用。

[0188] 基材的液体负荷能力至少应当是其干重的约 50% -1000%,优选地至少约 200% -800%。这表示为负荷量是基材重量的约 1/2 到 10 倍。基材的重量可从每平方米

约 0.01 到约 1000 克不等,但并不限于此,最优选地是从约 25 到约 120 克 /m²(称作“基础重量”),通常被制成为片或网,其可以被切割、模切或以其它方式形成合适的形状和大小。清洁擦优选地具有一定的湿拉伸强度,其优选地是从约 25 到约 250 牛顿 /m,更优选地是约 75-170 牛顿 /m。

[0189] 用任何合适的方法可以将 ORP 水溶液分配、浸泡、包被、覆盖或以其它方式应用于基材。例如,可以用不同量的 ORP 水溶液处理基材的单个部分。优选地,进行 ORP 水溶液对基材材料的连续网的集中处理。整个基材材料网都可以浸泡于 ORP 水溶液中。或者,当轴串基材网时或者甚至在生成无纺基材期间,都可以将 ORP 水溶液喷雾或计量到网上。生产商可以用 ORP 水溶液在其容器中浸泡或包被一叠分别切割并有一定大小的基材部分。

[0190] 清洁擦可以任选地含有附加的组分,以便提高清洁擦的性能。例如,清洁擦还可以包括聚合物、表面活性剂、多糖、聚羧酸酯、聚乙烯醇、溶剂、螯合剂、缓冲液、增稠剂、染料、着色剂、芳香剂和其混合物,以便提高清洁擦的性能。这些任选的组分应当不会不利地影响 ORP 水溶液的稳定性。在美国专利 6,340,663、6,649,584 和 6,624,135 中描述了清洁擦可以任选包含的各种组分的实例。

[0191] 可以用隔热的或可胶粘的热塑性外包装(例如聚乙烯、Mylar 等)单独地密封本发明的清洁擦。为了更经济的调配,清洁擦可以被包装成很多单个的片。通过首先将多片基材放置于分配器中,然后将基材片与本发明的 ORP 水溶液接触,可以制备出清洁擦。或者,通过在生产过程中给基材应用 ORP 水溶液然后将湿润的基材装到分配器中,可以形成连续网形式的清洁擦。

[0192] 分配器包括但不限于具有闭合的罐或具有闭合的盆。分配器上的闭合是为了将湿润的擦与外部环境隔离以及避免液体组分的过早挥发。

[0193] 分配器可以由与基材和 ORP 水溶液都相容的任何合适的材料制成。例如,分配器可以由塑料例如高密度聚乙烯,聚丙烯、聚碳酸酯、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、聚氯乙烯(PVC)或其它硬塑料制成。

[0194] 擦的连续网可以穿过分配器上方的狭小开口,最优选地穿过闭合物。然后需要从网中裁剪出所需长度或尺寸的擦的工具。在分配器上方可以提供将网裁剪成所需尺寸的刀刃、锯齿刀刃或其它工具,不受限的实例是狭小的开口实际上具有刀刃的双重功能。或者,擦的连续网可以被压痕、折叠、分段、打孔或部分切割成统一的或不统一的尺寸或长度,这就消除了对锋利刀刃的需要。此外,擦可以被交错放置,使得取出一片就直接显露出下一片。

[0195] 本发明的 ORP 水溶液可以通过气态介质例如空气被分散到环境中。ORP 水溶液可以通过任何合适的方式被分散到空气中。例如,ORP 水溶液可以形成任何合适尺寸的小液滴并分散到房间中。

[0196] 对于小规模的使用,可以通过喷药瓶包括储水管和泵施用 ORP 水溶液。或者,ORP 水溶液可以被包装到气雾剂容器内。气雾剂容器一般包括所要施用的产品、推进剂、容器和阀门。阀门包括促动器和浸管。通过压迫促动器可以施用容器的内容物。气雾剂容器中的各种组分都与 ORP 水溶液相容。合适的推进剂可以包括液化的卤烃、烃、或卤烃-烃掺合物或压缩气体例如二氧化碳、氮气或一氧化二氮。气雾剂系统通常生成大小范围从约 0.15 μm 到约 5 μm 的小滴。

[0197] 作为用于治疗肺部和 / 或气道感染或用于身体这类部分的伤口愈合的吸入系统的一部分,可以以气雾剂的形式分配 ORP 水溶液。

[0198] 对于更大规模的应用,可以用任何合适的设备将 ORP 分散到空气中,包括但不限于加湿器、造雾器、成雾器、喷雾器、雾化器、喷水器和其它喷雾设备。这些设备容许连续地施用 ORP 水溶液。可以采用在喷嘴处直接混合气体和水的喷雾器。ORP 水溶液可以被转化成蒸汽例如低压蒸汽,并释放成空气射流。可以使用不同类型的加湿器例如超声加湿器、蒸汽加湿器或雾化器、和蒸发加湿器。

[0199] 用于分散 ORP 水溶液的特殊设备可以被整合到通气系统,以便提供 ORP 水溶液在整个房子或卫生保健单位(例如医院、养老院等)中的广泛应用。

[0200] ORP 水溶液可任选地包含漂白剂。漂白剂可以是任何合适的使基材颜色变淡或变白的物质。含有漂白剂的 ORP 水溶液可用于家庭洗涤,以对细菌和微生物进行消毒和灭菌,并使衣物变亮。合适的漂白剂包括但不限于含氯漂白剂和含过氧化物的漂白剂。还可将漂白剂的混合物加入 ORP 水溶液。优选地,将漂白剂以水溶液的形式加入 ORP 水溶液中。

[0201] 可用于本发明的含氯漂白剂包括氯、次氯酸盐、N- 氯化物和二氧化氯。优选地,加入 ORP 水溶液的含氯漂白剂是次氯酸钠或次氯酸。其它合适的含氯漂白剂包括氯、次氯酸钙、漂白液(例如次氯酸钙与氯化钙的水溶液)、漂白粉(例如次氯酸钙、氢氧化钙、氯化钙及其水合物的混合物)、二碱式次氯酸镁(dibasic magnesiumhypochlorite)、次氯酸锂、氯化磷酸三钠。可使用含氯漂白剂的混合物。

[0202] 可以任何合适的方式向 ORP 水溶液中加入漂白剂。优选地,首先制备含漂白剂的水溶液。可以使用家用漂白剂(例如 Clorox[®] 漂白剂)或含氯漂白剂或其它漂白剂的其它合适来源制备含漂白剂的水溶液。然后将漂白剂溶液与 ORP 水溶液合并。

[0203] 可以任何合适的量向 ORP 水溶液中加入漂白剂。优选地,含有漂白剂的 ORP 水溶液对人或动物皮肤无刺激性。优选地,含有含氯漂白剂的 ORP 水溶液的总氯离子含量为约 1000ppm 到约 5000ppm,优选从约 1000ppm 到约 3000ppm。含有含氯漂白剂的 ORP 水溶液的 pH 优选为约 8 到约 10,且氧化还原电位为约 +700mV 到约 +800mV。

[0204] ORP 水溶液可任选地含有适于家庭和工作场所清洁环境的添加剂。合适的添加剂包括表面活性剂,如去污剂和清洁剂。香水或其它产生香味的化合物也可包括在内以提高消费者对 ORP 水溶液接受程度。

[0205] 本发明还提供了利用至少一个电解池生产 ORP 水溶液的方法,所述电解池包括阳极室、阴极室和位于阳极室与阴极室之间的盐溶液室,其中 ORP 水溶液包含阳极水和阴极水。图 1 显示了本发明所用的经典的三室电解池的示意图。

[0206] 电解池 100 具有阳极室 102、阴极室 104 和盐溶液室 106。盐溶液室位于阳极室 102 和阴极室 104 之间。阳极室 102 具有入口 108 和出口 110,以便容许水流经过阳极室 102。阴极室 104 同样具有入口 112 和出口 114,以便容许水流经过阴极室 104。盐溶液室 106 具有入口 116 和出口 118。电解池 100 优选地包括装盛所有组分在一起的槽。

[0207] 通过阳极电极 120 和阳极离子交换膜 122 将阳极室 102 与盐溶液室分开。阳极电极 120 可以邻近于阳极室 102,而膜 122 位于阳极电极 120 和盐溶液室 106 之间。或者,膜 122 可以邻近于阳极室 102,而阳极电极 120 位于膜 122 和盐溶液室 106 之间。

[0208] 通过阴极电极 124 和阴极离子交换膜 126 将阴极室 104 与盐溶液室分开。阴极电

极 124 可以邻近于阴极室 104, 而膜 126 位于阴极电极 124 和盐溶液室 106 之间。或者, 膜 126 可以邻近于阴极室 104, 而阴极电极 124 位于膜 126 和盐溶液室 106 之间。

[0209] 电极通常是由金属构成的, 容许在阳极室和阴极室之间施加电压电位。金属电极通常是平面的, 与离子交换膜具有相似的尺寸和横截表面积。电极被配置成使得离子交换膜的大部分表面都暴露于它们相应的阳极室和阴极室中的水。这容许离子种类在盐溶液室、阳极室和阴极室之间移动。优选地, 电极具有多个均匀地分布于电极表面上的通道或孔。

[0210] 电位源与阳极电极 120 和阴极电极 124 相连, 使得能诱发阳极室 102 中的氧化反应和阴极室 104 中的还原反应。

[0211] 电解池 100 所用的离子交换膜 122 和 126 可以由任何合适的材料构成, 以容许盐溶液室 106 和阳极室 102 之间的离子交换 (例如氯离子 Cl^-) 以及盐溶液室 106 和阴极室 104 之间的离子交换 (例如 Na^+)。阳极离子交换膜 122 和阴极离子交换膜 126 可以由相同的或不同的材料制成。优选地, 阳极离子交换膜包括氟化聚合物。合适的氟化聚合物包括例如全氟磺酸聚合物和共聚物例如全氟磺酸 /PTFE 共聚物和全氟磺酸 /TFE 共聚物。离子交换膜可以由单层材料或多层材料制成。

[0212] 电解池 100 的阳极室 102 和阴极室 104 的水源可以是任何合适的供水系统。水可以来自市政供水系统或者可以在用于电解池之前被预处理。优选地, 水被预处理并选自由软化水、纯净水、蒸馏水、和去离子水组成的组。更优选地, 预处理的水源是通过反渗透化装置获得的超纯水。

[0213] 在盐溶液室 106 中所用的盐水溶液可以是任何水性盐溶液, 其含有生产 ORP 水溶液的合适的离子种类。优选地, 盐水溶液是水性氯化钠 (NaCl) 盐溶液, 也常称作盐水溶液。其它合适的盐溶液包括其它氯化物盐例如氯化钾、氯化铵和氯化镁以及其它的卤盐例如钾盐和溴盐。盐溶液可以包含盐的混合物。

[0214] 盐溶液可以具有任何合适的浓度。盐溶液可以是饱和或浓缩的。优选地, 盐溶液是饱和的氯化钠溶液。

[0215] 图 2 显示了据信是在本发明所用的三室电解池中生成的各种离子种类。三室电解池 200 包括阳极室 202、阴极室 204 和盐溶液室 206。在给阳极 208 和阴极 210 施加合适的电流之后, 流经盐溶液室 206 的盐溶液所含的离子分别迁移通过阳极离子交换膜 212 和阴极离子交换膜 214 进入流经阳极室 202 和阴极室 204 的水中。

[0216] 正离子从流经盐溶液室 206 的盐溶液 216 中移行到流经阴极室 204 的阴极水 218 中。负离子从流经盐溶液室 206 的盐溶液 216 移行到流经阳极室 202 的阳极水 220 中。

[0217] 优选地, 盐溶液 216 是含有钠离子 (Na^+) 和氯离子 (Cl^-) 离子的氯化钠 (NaCl) 水溶液。正的 Na^+ 离子从盐溶液 216 移行到阴极水 218 中。负的 Cl^- 离子从盐溶液 216 移行到阳极水 220 中。

[0218] 钠离子和氯离子在阳极室 202 和阴极室 204 中还可以经历进一步的反应。例如, 氯离子可以与阳极水 220 所含的各种氧离子和其它种类 (例如氧自由基、 O_2 、 O_3) 反应生成 ClO_n^- 和 ClO^- 。还可以在阳极室 202 中发生其它反应, 包括形成氧自由基、氢离子 (H^+)、氧气 (O_2)、臭氧 (O_3) 和过氧化物。在阴极室 204 中, 可以形成氢气 (H_2)、氢氧化钠 (NaOH)、氢氧化物离子 (OH^-)、 ClO_n^- 离子和其它基团。

[0219] 本发明还提供了利用至少两个三室电解池生产 ORP 水溶液的方法和装置。图 3 显示了利用两个本发明的电解池生产 ORP 水溶液的方法的示意图。

[0220] 方法 300 包括两个三室电解池, 具体的是第一个电解池 302 和第二个电解池 304。将水从水源 305 转移、泵入或以其它方式分配到第一个电解池 302 的阳极室 306 和阴极室 308 以及第二个电解池 304 的阳极室 310 和阴极室 312 中。本发明的方法通常可以生产从约 1 升 / 分钟到约 50 升 / 分钟的 ORP 水溶液。通过利用附加的电解池可以提高生产能力。例如, 可以用 3、4、5、6、7、8、9、10 或更多个三室电解池增加本发明的 ORP 水溶液的输出量。

[0221] 将阳极室 306 和阳极室 310 所产的阳极水收集到混合罐 314 中。将阴极室 308 和阴极室 312 所产的一部分阴极水收集到混合罐 314 中, 并与阳极水混合。倒掉本方法所产的剩余部分的阴极水。在加入到混合罐 314 之前, 阴极水可以任选地经过气体分离器 316 和 / 或气体分离器 318 的处理。气体分离器去除在生产过程期间在阴极水中所形成的气体例如氢气。

[0222] 混合罐 314 可以任选地与循环泵 315 相连接, 以便容许均匀地混合来自电解池 302 和 304 的阳极水和部分阴极水。此外, 混合罐 314 可以任选地包括用于监测 ORP 水溶液的水平 and pH 值的合适设备。经泵 317 可以将 ORP 水溶液从混合罐 314 转移以应用于混合罐位置处或附近进行消毒或灭菌。或者, ORP 水溶液可以被分配到合适的容器内, 以便运送到远处 (例如仓库、医院等)。

[0223] 方法 300 还包括盐溶液循环系统, 以便给第一个电解池 302 的盐溶液室 322 和第二个电解池 304 的盐溶液室 324 提供盐溶液。在盐罐 320 中制备盐溶液。经泵 321 将盐溶液转移到盐溶液室 322 和 324 中。优选地, 盐溶液依次首先流过盐溶液室 322, 随后是盐溶液室 324。或者, 可以将盐溶液同时泵入到两个盐溶液室中。

[0224] 在返回到盐罐 320 之前, 盐溶液可以流经混合罐 314 中的热交换器 326, 以便按需控制 ORP 水溶液的温度。

[0225] 随着时间第一个电解池 302 和第二个电解池 304 中的盐溶液中的离子被消耗。可以定期地往混合罐 320 中加入额外的离子来源, 以取代被转移到阳极水和阴极水的离子。可以用额外的离子来源保持盐溶液的恒定的 pH 值, 所述 pH 值随着时间会倾向于下降 (即成为酸性)。额外的离子来源可以是任何合适的化合物, 包括例如盐如氯化钠。优选地, 向混合罐 320 中加入氯化钠, 以取代被转移到阳极水和阴极水中的钠离子 (Na^+)。

[0226] 在另一个实施方式中, 本发明提供了生成氧化还原电位水溶液的装置, 所述装置包括至少两个三室电解池。每个电解池包括阳极室、阴极水以及分隔阳极室与阴极室的盐溶液室。该装置包括用于收集电解池生成的阳极水和一部分由一个或多个电解池生成的阴极水的混合罐。优选地, 该装置还包括容许供给电解池的盐溶液室的盐溶液再循环的盐循环系统。

[0227] 下面的实施例进一步地例示了本发明, 当然这不应理解为构成对本发明范围的任何限制。

[0228] 实施例 1-3

[0229] 这些实施例表明了本发明的 ORP 水溶液的独特特征。根据在此所述的方法分析实施例 1-3 中的 ORP 水溶液样品, 以确定出每个样品中存在的离子种类和其它化学种类的物理性质和水平。所获得的二氧化氯、臭氧和过氧化氢的结果都是依据于用于测定这些种类

的标准测试方法；但是，结果可能指示也可以产生阳性测试结果的不同种类。此外，已经报道二氧化氯、臭氧和过氧化氢可以与次氯酸盐反应，造成它们的消耗以及其它种类（例如 HCl 和 O₂）的生成。表 1 显示了每个 ORP 水溶液样品的 pH 值、氧化还原电位 (ORP) 和所存在的离子种类。

[0230] 表 1 :ORP 水溶液样品的物理特征和所含的离子种类

[0231]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3
pH	7.45	7.44	7.45
ORP (mV)	+879	+881	+874
总 Cl ⁻ (ppm)	110	110	120
结合 Cl ⁻ (ppm)	5	6	6

[0232] ORP 水溶液具有适用于消毒、灭菌和 / 或清洁的合适的物理特征。

[0233] 实施例 4-10

[0234] 这些实施例展示了向本发明的 ORP 水溶液中加入不同量的漂白剂。特别是，这些实施例表明了组合物的抗微生物活性和织物漂白能力。

[0235] 用蒸馏水制备出 10% Clorox[®] 漂白溶液。然后用 10% 漂白溶液制备出下面的溶液：80% ORP 水溶液 / 20% 漂白剂（实施例 4）；60% ORP 水溶液 / 40% 漂白剂（实施例 5）；40% ORP 水溶液 / 60% 漂白剂（实施例 6）；20% ORP 水溶液 / 80% 漂白剂（实施例 7）；和 0% ORP 水溶液 / 100% 漂白剂（实施例 8）。也用两种对照溶液进行比较，包括 100% ORP 水溶液 / 0% 漂白剂（实施例 9）和含 0.01% Tween20 去污剂的 ORP 水溶液（实施例 10）。确定出这些样品的物理特征，特别是 pH 值、氧化还原电位 (ORP)、总氯 (Cl⁻) 含量、次氯酸 (HC1O⁻) 含量、二氧化氯含量和过氧化物含量，

[0236] 表 2 显示了这些数据。

[0237] 表 2 :ORP 水溶液 / 漂白剂组合物的物理特征

	pH	ORP (mV)	总 Cl ⁻ (ppm)	HC1O ⁻ (ppm)
实施例 4	8.92	+789	1248	62
实施例 5	9.20	+782	2610	104
实施例 6	9.69	+743	4006	80
实施例 7	9.86	+730	4800	48
实施例 8	9.80	+737	5000	50
实施例 9	7.06	+901	64	32
实施例 10	6.86	+914	51	26

[0238]

[0239] 加入作为漂白剂的一部分的大量的氟离子阻止了对二氧化氯和过氧化物水平的准确测定,如标记 n. d. 所示。所获得的二氧化氯和过氧化物的结果也都是依据于用于测定这些种类的标准测试方法;但是,结果可能指示也可以产生阳性测试结果的不同种类。此外,已经报道二氧化氯、臭氧和过氧化氢可以与次氯酸盐反应,造成它们的消耗以及其它种类(例如 HCl 和 O₂)的生成。如这些实施例所示,加入或未加入漂白剂的 ORP 水溶液中的次氯酸水平是相似的。

[0240] 利用枯草芽孢杆菌黑色变种孢子(从 SPS Medical of Rush, NewYork 获得的 ATCC#9372)对实施例 4-10 的样品进行高孢子计数测定。将孢子悬浮液浓缩(通过无菌罩中蒸发)到每 100 微升 4×10⁶ 个孢子。将 100 微升孢子悬浮液样品与 900 微升实施例 4-10 的各个样品混合。如表 3 所示,将样品在室温下温育 1 到 5 分钟时间。在所示的时间,将 100 微升经温育的样品铺板到单个 TSA 板上并在 35°C ±2°C 下温育 24 小时,之后确定出每个板上所形成的菌落的数目。对照平板证实起始孢子浓度 > 1×10⁶ 孢子/100 微升。表 3 显示出了不同样品在不同温育时间的芽孢杆菌孢子的浓度(两次测定的平均值)。

[0241] 表 3:芽孢杆菌孢子浓度(孢子/100 微升)

[0242]

	1 分钟	2 分钟	3 分钟	4 分钟	5 分钟
实施例 4	>> 1000	411	1	0	2
实施例 5	>> 1000	1000	1	0	0
实施例 6	>> 1000	>> 1000	> 1000	22	0
实施例 7	>> 1000	>> 1000	> 1000	15	0
实施例 8	>> 1000	>> 1000	> 1000	3	1
实施例 9	>> 1000	74	0	0	0
实施例 10	>> 1000	239	3	0	0

[0243] 这些结果表明,随着漂白剂浓度(作为 10%水性漂白溶液)的增加,温育 2-3 分钟的样品中杀死的杆菌孢子的数目减少。但是,对于温育 5 分钟的样品,漂白剂浓度不会影响对杆菌孢子的杀灭作用。此外,结果表明向 OPR 水溶液中加入 0.01%去污剂不会减少孢子杀死。

[0244] 用实施例 4-10 的样品进行织物漂白测试。用于样品测试的织物是 100%人造丝的具有深蓝色染料斑点的儿童 T 恤。将 2 平方英寸经染色的织物片放入到 50mL 塑料管中。用实施例 4-10 中的溶液样品覆盖住每片织物。表 4 显示了直到实现了完全漂白作用所耗费的时间(通过织物变白确定)。

[0245] 表 4:完全漂白织物样品所耗费的时间

[0246]

实施例	时间
实施例 4	39 分钟
实施例 5	23 分钟
实施例 6	18 分钟
实施例 7	19 分钟
实施例 8	10 分钟
实施例 9	> 6 小时
实施例 10	> 6 小时

[0247] 这些实施例表明,当增加组合物中的 ORP 水溶液的浓度时,实现完全漂白所耗费的时间增加。

[0248] 实施例 11

[0249] 本实施例涉及本发明的 ORP 水溶液的毒理学特征。在这些研究中使用了 Microcyn 60 (或 M60) - 本发明的示例的 ORP 水溶液。

[0250] 就安全性而言,如根据国际标准 (AAMI 1997、NV SOP 16G-44、PFEUM 2000) 所测试的那样,M60 对兔子的皮肤或结膜没有刺激作用。此外,大鼠的急性吸入毒性研究证实通过这种途径施用 Microcyn 60 是安全的。

[0251] 在兔的主要眼刺激研究评价了 Microcyn 60 的潜在的刺激作用。将 0.1mL 体积的 Microcyn 60 滴入到 3 只新西兰白兔的右眼内。每只动物的左眼未处理作为对照。观察眼睛,并在第 1、24、48 和 72 小时对角膜溃疡形成或浑浊度、虹膜炎症、结膜发红或结膜水肿进行评分。也每天一次观察所有动物的死亡率和不健康的征象。

[0252] 在整个研究期间的任何时候在任何经处理的眼或对照眼中都没有观察到眼睛刺激的征象。所有动物在研究持续期间都表现为临床健康状态。这些发现说明 Microcyn 60 不会引起阳性的刺激反应。

[0253] 也在大鼠中进行了急性吸入毒性研究,以确定出 Microcyn 60 的潜在的吸入毒性。将 10 只 Sprague-Dawley 白化大鼠暴露于由未稀释的 Microcyn 60 所形成的气雾剂 4 个小时。测定出 Microcyn 60 的浓度是 2.16mg/L。在暴露当天频繁地观察动物以及之后 14 天中每天一次地观察所有动物的死亡率和毒性的临床 / 行为征象。在第 14 天对所有动物实施安乐死,并进行大体尸体剖检。

[0254] 所有动物在暴露开始后 41/2 和 6 小时表现出非常轻微到轻微的发毛和非常轻微的活动减少,但是到次日已没有症状,并且在研究持续期间都表现出临床正常。1 只雄鼠在第 0 到第 7 天之间没有增加体重。没有死亡率以及大体尸检没有发现可见的异常。从这项研究估计的急性吸入 LD50 大于 2.16mg/L。

[0255] 在兔中进行了附加的毒理学研究。通过正压设备向 20 只新西兰兔的右侧鼻孔内递送气雾剂超氧化水 (1mL),每天 3 次共 15、30、45 和 60 天。左侧对照鼻孔未做任何处理。在每个时间点从 5 只动物中获得未处理和 M60 处理的鼻孔的鼻粘膜活检。然后在光镜和电镜下观察这些组织。隔日对每只动物进行全面的医学检查,记录下鼻塞、面神经痛、压迫、粘

液脓性鼻漏和不适。副作用报道为罕见、轻微和短暂的。

[0256] 在施用鼻内 M60 60 天后出现了鼻粘膜的改变。在第 60 天时,所有样品中都出现了上皮的轻微破坏、上皮区域离散的炎性浸润以及腺体和血管的增生。在超微结构观察下,我们发现在上皮细胞中出现了多种不同的囊样改变,线粒体凝聚变形,部分膜溶解。一些上皮细胞分离,上皮纤毛几乎消失,其膜溶解且胞内空间变宽。一些细胞与基底膜发生分离。固有层是轻度水肿的。

[0257] 这个研究证实在鼻内施用 60 天后 M60 可轻微地刺激鼻粘膜。但是,这种损伤是很小和可逆的,因此鼻内施用 M60 途径可以被认为是安全的。这所依据的事实是尽管在施用血管收缩剂数年后鼻粘膜可以受到严重的损伤,但是其在停用这些药物后仍能恢复到正常。这是可能的,因为鼻粘膜再生的过程取决于基底细胞和基底膜在损伤后是否仍保持完整。邻近的基底细胞可以沿着基底膜移动到病损处,并覆盖住病损。因此,甚至在 M60 处理后一些区域存在着上皮细胞轻微分离的情况下,基底膜仍存活,且邻近病变区域的存活上皮细胞向缺乏上皮的区域生长。此外,也可以施用局部用类固醇,以促进鼻粘膜结构和功能的恢复。

[0258] 总而言之,鼻内施用 M60 5 天在此群组中是安全的。病理性粘膜改变是轻微和可逆的。因此,可以广泛地使用 M60 的鼻内施用。

[0259] 实施例 12

[0260] 本实施例描述了示例 ORP 水溶液的活性、稳定性和缺乏毒性。

[0261] 本研究所用的一种这样的 ORP 水溶液叫做“Microcyn”,其最近作为消毒防腐剂被引入到墨西哥市场。Microcyn 是具有中性 pH 值的超氧化溶液,根据从墨西哥健康署获得的证书,其具有杀菌、灭菌和伤口杀菌防腐的活性。Microcyn 从纯水和盐 (NaCl) 制备,其具有低浓度的钠 (< 55ppm) 和氯 (< 80ppm),pH 值范围是从 7.2 到 7.8,氧化还原电位的范围是从 840mV 到 960mV。只制备一个浓度的 Microcyn,不需要活化或稀释。

[0262] 用经反渗透获得的水制备该溶液,然后用高电压和氯化钠生成的电化学梯度进行处理。以这种方式,按受控的方式选择出在其中生成电化学梯度的多个室中所形成的反应性种类以生成 Microcyn。结果是获得了具有受控含量的自由基的溶液,所述自由基提供了高的氧化还原电位 (+840mV 到 +960mV),溶液因此具有高的抗微生物活性。

[0263] 次氯酸和次氯酸钠是 Microcyn 所含的最为丰富的组分, Microcyn 还含有其它较低浓度的组分例如过氧化氢、臭氧、氯离子、氢化物 and 氢氧化钠等。尽管申请者不愿受到特定理论的限制,相信消毒杀菌作用不必然依赖于氯的量,而是取决于自由基的含量,因为 Microcyn 中的钠和氯的水平分别小于 50 和 60ppm。另外,与文献已经报道的其它超氧化溶液相比, Microcyn 具有中性的 pH 值 (6.4-7.8),其是无腐蚀性的,并最长可以稳定储存 2 年。所有这些特征都使得可以生成能有效地作为高水平的消毒剂以及适用于无生命的表面和组织的超氧化溶液。

[0264] 加速稳定性测试已经证实 Microcyn 可以被储存于广泛变化的温度条件 (从 4 到 65°C),且在 2 年内都不丧失其消毒活性。这种在货架上的延长稳定性也不同于先前报道的超氧化溶液,后者仅仅在制备后即刻使用才有效。换句话说,甚至可以在极端条件下储存和分配 Microcyn 而不丧失其抗微生物活性,但是其它溶液必须由想使用该溶液的每个医院内的专门的和昂贵的机器生成。尽管如此,产商仍推荐,为了保证其统一的活性和一致的结

果,一旦打开了 Microcyn 的容器,应当在 30 天内使用。

[0265] 因为只生成一个浓度的 Microcyn,因此只能通过每单位面积皮肤所施用的体积的变化来改变 Microcyn 的剂量。在毒理学研究中,给完整皮肤局部施用的 Microcyn 的剂量是在 0.05 和 0.07mL/cm² 之间,在急性皮肤毒性研究和皮肤刺激研究中,剂量最高达 8.0mL/cm²,在探讨其在深部伤口的应用的研究中,所施用的 Microcyn 的剂量是 0.09mL/cm²。

[0266] 进行毒理学研究,其中给完整皮肤局部施用 Microcyn,单次施用,暴露 4 到 24h。评价 Microcyn 在大鼠深部伤口的多次施用,每天 1 次或 2 次共 7 天。

[0267] 在兔的完整皮肤上进行两个研究,评价 Microcyn 的急性刺激作用和皮肤毒性。在暴露于 Microcyn 的任何动物中都没有发现临床征象、皮肤刺激或尸检时的皮肤异常。

[0268] 用大鼠评价了给深部伤口局部施用 Microcyn 所引起的局部和全身毒性的特征。没有观察到血液生化或血液细胞学参数的任何异常、显著差异,尸检也没有观察到异常。皮肤刺激分级以及伤口和施用部位周围组织的组织病理学都没有显示经 Microcyn 处理的伤口和经盐水溶液处理的对照组的伤口之间的任何不同。

[0269] 通过小鼠的腹膜内注射也评价了 Microcyn 的全身毒性。对此,经腹膜内途径给 5 只小鼠注射单次剂量 (50mL/kg) Microcyn。用相同的方式给 5 只对照小鼠注射单次剂量 (50mL/kg) 盐水溶液 (0.9%氯化钠)。在本研究中,在接受单次腹膜内剂量 Microcyn 的任何动物中都没有观察到死亡率或任何全身毒性的证据,其 LD₅₀ 大于 50mL/kg。

[0270] 通过口服途径给大鼠施用 Microcyn,以便容许其吸收并表征产品的任何内在固有的毒作用。为此,通过食道管给 3 只 Sprague-Dawley 系白化大鼠施用单次剂量 (4.98mL/kg)。在暴露于单次口服剂量 Microcyn 的所有动物中都没有死亡率,也没有临床征象或尸检异常。

[0271] 也用兔子评价了局部施用 Microcyn 引起眼睛刺激的可能性。在暴露于经眼睛途径局部施用的 Microcyn 的所有动物中都没有观察到眼睛刺激和任何其它临床征象。

[0272] 通过吸入途径给大鼠施用 Microcyn,以测定吸入造成的可能的急性毒性。在暴露之后,所有动物都显示出非常轻微的或轻微的活动减少和立毛,但是它们在次日都是无症状的。在经吸入暴露于 Microcyn 的动物中没有观察到死亡率或尸检异常。

[0273] 利用修饰的 occlusion 贴片方法 (Buehler) 在豚鼠身上进行了对 Microcyn 致敏皮肤的可能性的评价。在单次处理攻击之后的对照组的动物以及在处理攻击之后的所评价的动物 (经诱导处理) 中都没有观察到刺激。因此, Microcyn 不会引发致敏反应。

[0274] 因此,当通过口服和吸入途径或通过腹膜内注射将 Microcyn 施用于完整皮肤、深部开放性皮肤伤口、结膜囊时, Microcyn 没有显示出与产品相关的不良作用。也有着治疗 500 多例具有非常不同性质的皮肤和粘膜伤口的患者的经验,有着极好的抗菌防腐和美容结果。因此,在本临床试验中,局部施用 Microcyn 应当是有效的和较好耐受的。

[0275] Microcyn 被包装于透明的 240mL PET 瓶内。在室温下保存该产品,如果瓶子不被打开,其可以在货架上保持稳定长达 2 年。一旦已经打开瓶子,推荐所有的产品应当在 90 天内用完。由于其高的生物安全性, Microcyn 可以被倒入水槽中,没有污染或腐蚀的危险。

[0276] 在美国和墨西哥已经进行了多项对 Microcyn 的微生物试验。在头数秒钟的暴露中可以清除 90% 以上的细菌。表 5 总结了根据此标准 Microcyn 所表现出的抗细菌和抗真菌的活性。

[0277] 表 5. Microcyn 的抗细菌和抗真菌活性

[0278]

细菌	编号	作用时间 (减少低于 99.999%)
铜绿假单胞菌	ATCC 25619	1 min
金黄色葡萄球菌	ATCC 6538	1 min
大肠杆菌	ATCC 11229	1 min
伤寒沙门氏菌	CDC 99	1 min
白色念珠菌	ATCC	1 min
枯草芽孢杆菌	9372	
低孢子 (10^4)		10 min
高孢子 (10^6)		15 min

[0279] 依据 PAHO[全美卫生组织]/WHO 方案进行杀孢子活性试验。

[0280] 关于杀病毒活性,发现 Microcyn 在 5 分钟内将人免疫缺陷病毒 (SF33 株) 的病毒负荷减少了 3 个对数级以上。通过经 Microcyn 处理过的病毒试验中细胞致病作用和抗原 Agp24 的缺失证实了这一点。根据美国环境保护署的杀病毒剂方案 (DIS/TSS-7/1981 年 11 月 12 日) 实施这些试验。

[0281] 最近在美国进行的针对 HIV 和脊髓灰质炎病毒的研究中已经证实了 Microcyn 的杀病毒活性,也已经证实了其抗单核细胞增多性李斯特菌、MRSA 和结核分枝杆菌的活性。因此,已经证实当如推荐的施用 Microcyn 时, Microcyn 能在暴露 1 到 15 分钟后清除细菌、真菌、病毒和孢子。

[0282] 实施例 13

[0283] 本实施例表明了示例 ORP 水溶液 Microcyn 作为有效的抗微生物溶液的用途。

[0284] 用 Microcyn 氧化还原电位水实施了体外时间 - 杀伤评价。评价了 Microcyn 对抗 50 种不同的微生物菌株的攻击悬浮液的能力,其中 25 种美国标准菌库 (ATCC) 菌株,25 种这些相同物种的临床分离株,如 Tentative Final Monograph, Federal Register, 17 June 1994, vol. 59 :116, pg. 31444 所述。在暴露于 Microcyn 30 秒钟、1 分钟、3 分钟、5 分钟、7 分钟、9 分钟、11 分钟、13 分钟、15 分钟和 20 分钟之后,测定出每种攻击菌株自初始菌群数量减少的百分比和 Log₁₀ 减少。所有的琼脂铺板都重复进行两次,所评价的 Microcyn 浓度是 99% (v/v)。根据 Good Laboratory Practices(如 21 C.F.R 第 58 部分所述) 进行所有的测试。

[0285] 下面的表总结了在 30 秒钟暴露标记处减少超过 5.0 Log₁₀ 的所有测试群的上述体外时间 - 杀死评价的结果。

[0286] 表 6 :体外 30 秒杀菌

[0287]

No.	微生物物种	初始数量 (CFU/mL)	暴露后数量 (CFU/mL)	Log ₁₀ 减少	减少百分比
1	鲍曼不动杆菌 (ATCC #19003)	2.340 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.3692	99.9999
2	鲍曼不动杆菌 临床分离株 BSLI #061901Ab3	1.8150 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.2589	99.9999
3	脆弱拟杆菌 (ATCC #43858)	4.40 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	7.6435	99.9999
4	脆弱拟杆菌 临床分离株 BSLI #061901Bf6	2.70 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	7.4314	99.9999
5	白色念珠菌 (ATCC #10231)	2.70 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	6.3345	99.9999
6	白色念珠菌 临床分离株 BSLI #042905Ca	5.650 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.7520	99.9999
7	产气肠杆菌 (ATCC #29007)	1.2250 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0881	99.9999
8	产气肠杆菌 临床分离株 BSLI #042905Ea	1.0150 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0065	99.9999
9	粪肠球菌 (ATCC #29212)	2.610 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.4166	99.9999
10	粪肠球菌 临床分离株 BSLI #061901Efs2	1.2850 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.1089	99.9999
11	屎肠球菌 VRE, MDR (ATCC #51559)	3.250 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.5119	99.9999
12	屎肠球菌 临床分离株 BSLI #061901Efm1	1.130 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0531	99.9999
13	大肠杆菌 (ATCC #11229)	5.00 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.6990	99.9998
14	大肠杆菌 临床分离株 BSLI #042905Ec1	3.950 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.5966	99.9997
15	大肠杆菌 (ATCC #25922)	6.650 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.8228	99.9998
16	大肠杆菌 临床分离株 BSLI #042905Ec2	7.40 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.8692	99.9998
17	流感嗜血杆菌 (ATCC #8149)	1.5050 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ⁴	5.1775	99.9993
18	流感嗜血杆菌 临床分离株 BSLI #072605Hi	1.90 x 10 ⁷	< 1.00 x 10 ⁴	5.2788	99.9995
19	产酸克雷伯氏菌 MDR (ATCC #15764)	1.120 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0492	99.9999

[0288]

20	产酸克雷伯氏菌 临床分离株 BSLI #061901Ko1	1.810×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2577	99.9999
21	肺炎克雷伯氏菌 臭鼻亚种 (ATCC #29019)	1.390×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1430	99.9999
22	肺炎克雷伯氏菌 临床分离株 BSLI #061901Kpn2	9.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
23	藤黄微球菌 (ATCC #7468)	6.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.8420	99.9999
24	藤黄微球菌 临床分离株 BSLI #061901M12	1.5150×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1804	99.9999
25	奇异变形菌 (ATCC #7002)	1.5950×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2028	99.9999
26	奇异变形菌 临床分离株 BSLI #061901Pm2	2.0950×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.3212	99.9999
27	铜绿假单胞菌 (ATCC #15442)	6.450×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.8096	99.9999
28	铜绿假单胞菌 临床分离株 BSLI #072605Pa	1.3850×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1414	99.9999
29	铜绿假单胞菌 (ATCC #27853)	5.550×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.7443	99.9999
30	铜绿假单胞菌 临床分离株 BSLI #061901Pa2	1.1650×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0663	99.9999
31	粘质沙雷菌 (ATCC #14756)	9.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
32	粘质沙雷菌 临床分离株 BSLI #042905Sm	3.6650×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.5641	99.9999
33	金黄色葡萄球菌 (ATCC #6538)	1.5050×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1775	99.9999
34	金黄色葡萄球菌 临床分离株 BSLI #061901Sa1	1.250×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0969	99.9999
35	金黄色葡萄球菌 (ATCC #29213)	1.740×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2405	99.9999
36	金黄色葡萄球菌 临床分离株 BSLI #061901Sa2	1.1050×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0434	99.9999
37	表皮葡萄球菌 (ATCC #12228)	1.0550×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0233	99.9999
38	表皮葡萄球菌 临床分离株 BSLI #072605Se	4.350×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.6385	99.9998
39	溶血性葡萄球菌 (ATCC #29970)	8.150×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9112	99.9999

[0289]

40	溶血性葡萄球菌 临床分离株 BSLI #042905Sha	8.350×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9217	99.9999
41	人葡萄球菌 (ATCC #27844)	2.790×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.4456	99.9996
42	人葡萄球菌 临床分离株 BSLI #042905Sho	5.20×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.7160	99.9998
43	腐生葡萄球菌 (ATCC #35552)	9.10×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9590	99.9999
44	腐生葡萄球菌 临床分离株 BSLI #042905Ss	1.4150×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1508	99.9999
45	肺炎链球菌 (ATCC #33400)	2.1450×10^9	$< 1.00 \times 10^4$	5.3314	99.9995
46	酿脓链球菌 (ATCC #19615)	5.20×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.7160	99.9999
47	酿脓链球菌 临床分离株 BSLI #061901Spy7	2.5920×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.4141	99.9999

[0290] 对于表 6 没有包含的剩余 3 种菌株而言,尽管测定其微生物减少小于 5.0Log_{10} ,但是 Microcyn 也显示出了对抗这 3 种菌株的抗微生物活性。更具体而言,对 Microcyn 的 30 秒钟的暴露使得肺炎链球菌(临床分离株;BSLI#072605Spn1)的数量减少超过 4.5Log_{10} ,这是这种菌种的检出限。此外,当用热带念珠菌(ATCC#750)攻击时, Microcyn 在暴露 30 秒钟后使得微生物减少超过了 3.0Log_{10} 。另外,当用热带念珠菌(BSLI#042905Ct)攻击时, Microcyn 在暴露 20 分钟之后使得微生物减少超过了 3.0Log_{10} 。

[0291] 这项体外时间-杀死评价的示例结果表明 Microcyn 氧化还原电位水具有快速的(即大多数情况中都小于 30 秒钟)抗广谱攻击性微生物的抗微生物活性。在暴露于该产品 30 秒钟内,所评价的 50 种革兰氏阳性、革兰氏阴性和酵母菌种中的 47 种菌株的微生物量都减少了 5.0Log_{10} 以上。

[0292] 实施例 14

[0293] 本实施例表明了示例 ORP 水溶液 Microcyn 与 HIBICLENS[®] 葡萄糖酸洗必泰溶液 4.0% (w/v) 和 0.9% 氯化钠冲洗液 (USP) 的抗微生物活性的比较。

[0294] 利用 HIBICLENS[®] 葡萄糖酸洗必泰溶液 4.0% (w/v) 和无菌的 0.9% 氯化钠冲洗液 (USP) 作为参照产物,如实施例 13 所述的进行体外时间-杀伤评价。用在 Tentative Final Monograph 特别指定的 10 种美国标准菌库 (ATCC) 菌株的悬浮液评价每种参照产物。然后分析所收集的数据,并与实施例 13 所记录的 Microcyn 的降低微生物的活性进行比较。

[0295] Microcyn 氧化还原电位水使得 5 种攻击菌株的数量减少的水平与对 HIBICLENS[®] 葡萄糖酸洗必泰溶液观察到的水平相当。Microcyn 和 HIBICLENS[®] 在下面的菌种暴露 30 秒钟之后都使得其微生物减少 5.0Log_{10} 以上:大肠杆菌 (ATCC#11229 和 ATCC#25922)、铜绿假单胞菌 (ATCC#15442 和 ATCC#27853)、和粘质沙雷菌 (ATCC#14756)。此外,如上面表 5 所示, Microcyn 显示出极好的抗藤黄微球菌 (ATCC#7468) 的抗微生物活性,在 30 秒暴露后减少了 5.8420Log_{10} 。但是,直接比较 HIBICLENS[®] 的抗藤黄微球菌

(ATCC#7468) 活性是不可能的,因为在暴露 30 秒钟后,HIBICLENS[®] 使得菌株数量的减少达到了测试的检出限(在这个具体实例中是超过了 4.8Log_{10})。值得注意的是,无菌的 0.9% 氯化钠冲洗溶液在充分暴露 20 分钟后只使得上面所讨论的 6 种攻击菌株每一种的微生物数量减少小于 0.3Log_{10} 。

[0296] 对于 4 种测试攻击菌株:粪肠球菌(ATCC#29212)、金黄色葡萄球菌(ATCC#6538 和 ATCC#29213)、和表皮葡萄球菌(ATCC#12228)而言, Microcyn 氧化还原电位水提供比 HIBICLENS[®] 和氯化钠冲洗更高的抗微生物活性。下面的表总结了这 4 种菌种的体外时间-杀伤评价的微生物减少的结果:

[0297] 表 7:比较杀菌结果

[0298]

微生物种类	暴露时间	LOG ₁₀ 减少		
		Microcyn	HIBICLENS®	NaCl 冲洗
粪肠球菌 (ATCC #29212)	30 秒钟	6.4166	1.6004	0.3180
	1 分钟	6.4166	2.4648	0.2478
	3 分钟	6.4166	5.2405	0.2376
	5 分钟	6.4166	5.4166	0.2305
	7 分钟	6.4166	5.4166	0.2736
	9 分钟	6.4166	5.4166	0.2895
	11 分钟	6.4166	5.4166	0.2221
	13 分钟	6.4166	5.4166	0.2783
	15 分钟	6.4166	5.4166	0.2098
	20 分钟	6.4166	5.4166	0.2847
金黄色葡萄球菌 (ATCC #6538)	30 秒钟	6.1775	1.1130	0.0000
	1 分钟	6.1775	1.7650	0.0191
	3 分钟	6.1775	4.3024	0.0000
	5 分钟	6.1775	5.1775	0.0000
	7 分钟	6.1775	5.1775	0.0000
	9 分钟	6.1775	5.1775	0.0000
	11 分钟	6.1775	5.1775	0.0267
	13 分钟	6.1775	5.1775	0.0000
	15 分钟	6.1775	5.1775	0.0191
	20 分钟	6.1775	5.1775	0.0000
金黄色葡萄球菌 (ATCC #29213)	30 秒钟	6.2405	0.9309	0.0000
	1 分钟	6.2405	1.6173	0.0000
	3 分钟	6.2405	3.8091	0.0460
	5 分钟	6.2405	5.2405	0.0139
	7 分钟	6.2405	5.2405	0.0000
	9 分钟	6.2405	5.2405	0.0113
	11 分钟	6.2405	5.2405	0.0283
	13 分钟	6.2405	5.2405	0.0000
	15 分钟	6.2405	5.2405	0.0000
	20 分钟	6.2405	5.2405	0.0615
表皮葡萄球菌 (ATCC #12228)	30 秒钟	5.6385	5.0233	0.0456
	1 分钟	5.6385	5.0233	0.0410
	3 分钟	5.6385	5.0233	0.0715
	5 分钟	5.6385	5.0233	0.0888
	7 分钟	5.6385	5.0233	0.0063
	9 分钟	5.6385	5.0233	0.0643
	11 分钟	5.6385	5.0233	0.0211
	13 分钟	5.6385	5.0233	0.1121
	15 分钟	5.6385	5.0233	0.0321
	20 分钟	5.6385	5.0233	0.1042

[0299] 这项比较体外时间-杀伤评价的结果证实 Microcyn 氧化还原电位水不仅表现出与 HIBICLENS® 相当的抗大肠杆菌 (ATCC#11229 和 ATCC#25922)、铜绿假单胞菌

(ATCC#15442 和 ATCC#27853)、粘质沙雷菌 (ATCC#14756) 和藤黄微球菌 (ATCC#7468) 的抗微生物活性,而且还提供了更为有效地抗粪肠球菌 (ATCC#29212)、金黄色葡萄球菌 (ATCC#6538 和 ATCC#29213)、和表皮葡萄球菌 (ATCC#12228) 的治疗。如表 7 所示, Microcyn 在一些菌种中表现出了更为快速的抗微生物效应 (即小于 30 秒钟)。此外, Microcyn 暴露造成了表 7 所列所有菌种的更大的总体微生物的减少。

[0300] 实施例 15

[0301] 本实施例提供了适用于局部施用给患者的本发明的制剂。制剂包含下面的组分：

	<u>组分</u>	<u>数量</u>
	ORP 水溶液	250 mL
[0302]	Carbopol® 聚合物粉 (增稠剂)	15 g
	三乙醇胺 (中和剂)	80 mL

[0303] 实施例 16

[0304] 本实施例提供了适用于局部施用给患者的本发明的制剂。制剂包含下面的组分：

	<u>组分</u>	<u>数量</u>
	ORP 水溶液	1000mL
[0305]	Carbopol® 聚合物粉 (增稠剂)	15 g
	三乙醇胺 (中和剂)	80 mL

[0306] 实施例 17

[0307] 本实施例提供了适用于局部施用给患者的本发明的制剂。制剂包含下面的组分：

	<u>组分</u>	<u>数量</u>
	ORP 水溶液	250 mL
[0308]	Carbopol® 聚合物粉 (增稠剂)	7g
	三乙醇胺 (中和剂)	12mL

[0309] 实施例 18

[0310] 本实施例描述了包含 ORP 水溶液和增稠剂的本发明制剂的生产。

[0311] 将 ORP 水溶液倒入到合适的容器例如玻璃烧杯或瓶内。将 Carbopol ® 974P 聚合物经粗筛 (或滤网), 其容许快速筛选, 同时能打碎所有大的凝结块。然后加入聚合物 Carbopol ® 974P 作为增稠剂。缓慢加入 Carbopol ® 聚合物, 以避免凝块的形成, 并因此避免过长的混合周期。

[0312] 在加入 Carbopol ® 聚合物期间快速地混合溶液, 使得粉末在室温下溶解。然后向溶液中加入中和剂三乙醇胺, 并用电动混合器或其它合适的设备混合, 直到获得均匀的凝胶。向 Carbopol ® 聚合物组合物中加入中和剂使得制剂变成了凝胶。

[0313] 实施例 19

[0314] 本实施例描述了使用 ORP 水治疗牙周病。

[0315] 进行对 14 名龈炎和初始牙周炎患者的研究。使用氧化还原电位水溶液作为 Cayitron 中的冲洗剂通过超声洁治术治疗患者。在超声洁治操作后,患者使用氧化还原电位水作为口腔清洗剂。患者用氧化还原电位水溶液漱口 2 分钟,每天 3 次,优选在餐后进行。不施用抗生素或其它药物。

[0316] 洁治术后每周对患者进行评价,共 12 周。患者龈炎的消退时间为 2-4 周。刷牙时的出血在 24 小时-4 天内缓解。没有患者表现出因使用氧化还原电位水溶液而产生的不良作用。在治疗 2 周内,所有患者都表现出骨再生的迹象。

[0317] 实施例 20

[0318] 本实施例显示了示例 ORP 水溶液和过氧化氢 (HP) 对人二倍体成纤维细胞 (HDF) 的生存力的作用。为了研究该潜在的毒性,将 HDF 体外暴露于 ORP 水溶液和过氧化氢 (HP)。已知 HP 对真核细胞是有毒的,增加了细胞凋亡和坏死以及降低了细胞生存力。在本实施例中,测定了暴露于纯 ORP 水溶液和 880mM HP (HP 的抗菌用途所采用的浓度) 5 分钟和 30 分钟的 HDF 的细胞生存力、凋亡和坏死。

[0319] 从 3 个不同的包皮中获得 HDF 培养物,将其汇集并冷藏在一起用于本研究。所有试验只使用二倍体细胞。在细胞周期分析中, DNA 二倍性被定义为在所收集到的至少 20,000 个总事件中存在 CV 小于等于 7% 的单个 G0-G1 峰以及相应的 G2/M 峰。图 4A-4C 描述了结果,其中分别用白条和黑条描述暴露时间为 5 和 30 分钟的结果。利用:图 4A) 7-氨基放线菌素 D (7AAD)、图 4B) 膜联蛋白 V-FITC, 和图 4C) 碘化丙锭,通过流式细胞术对相同的细胞群进行这些参数的同时分析。图 4A-4C 描述了百分比值,用平均值 \pm SD (n = 3) 表示。

[0320] 在暴露于 ORP 水溶液和 HP 5 分钟后的细胞生存力分别是 75% 和 55% (图 4A)。如果将暴露延长到 30 分钟,细胞生存力分别进一步降低到 60% 和 5%。ORP 水溶液显然通过坏死诱导了细胞死亡,因为在两个时间点的流式细胞分析中都有 15% 细胞掺入了碘化丙锭 (图 4C)。虽然不想受任何特定理论的束缚,这个结果可能是因为 Microcyn 的低张性 (13mOsm) 诱导的渗透作用,因为细胞只用 ORP 水溶液维持,没有因为只有 3% 经 ORP 水溶液处理过的细胞在其细胞表面上暴露出膜联蛋白 v (凋亡的标记物) (图 4B)。该百分比事实上与在对照组测定到的结果相似。相反地, HP 在暴露 5 分钟和 30 分钟之后分别诱导了 20% 和 75% 处理细胞的坏死以及 15% 和 20% 的凋亡。这些结果一起表明 (未稀释的) ORP 水溶液对 HDF 的毒性远低于抗菌浓度的 HP。

[0321] 实施例 21

[0322] 本实施例描述了示例 ORP 水溶液相对于过氧化氢 (HP) 对 HDF 中的氧化 DNA 损伤和 DNA 加合物 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-OHdG) 形成的作用。已知细胞内的 8-OHdG 加合物形成是 DNA 的特定残基处的氧化损伤的标记物。另外,细胞内高水平的这种加合物与诱变、致癌和细胞衰老相关。

[0323] 图 5 显示了在对照处理、ORP 水溶液处理和 HP 处理 30 分钟后来自 HDF 的 DNA 样品中所含的 8-OHdG 加合物的水平。在暴露后即刻 (T0, 白条) 或在攻击期后 3 个小时 (T3, 黑条) 提取出 DNA。消化 DNA, 并根据商品说明书用 ELISA 试剂盒测定 8-OHdG 加合物。数值 (ng/mL) 用平均值 \pm SD (n = 3) 表示。与温育 30 分钟后的对照细胞相比较, ORP 水溶液暴露 30 分钟不增加处理细胞内的加合物的形成。相反的, 高度稀释的 HP (低到亚致死和无治疗作用的 HP 浓度 (500 μ M HP)) 的处理 (用 500 μ M HP 处理 30 分钟) 使得 8-OHdG 加合

物的数量比对照处理的或 ORP 水溶液处理的细胞中的数量增加了约 25 倍。

[0324] 如果在暴露于 ORP 水溶液之后,将细胞留在补充 DMEM 中 3 个小时,经 ORP 水溶液处理过的细胞能够降低 8-OHdG 加合物的水平。尽管容许存在相同的 3 个小时的恢复期,经 HP 处理过的细胞仍具有比对照处理过的或 ORP 水溶液处理过的细胞高约 5 倍的加合物。总之,这些结果证实了对 ORP 水溶液的急性暴露不会诱导显著的 DNA 氧化损伤。这些结果也表明 ORP 水溶液在体外或体内都不太可能诱导诱变或致癌作用。

[0325] 实施例 22

[0326] 本实施例描述了对低浓度的示例 ORP 水溶液和 HP 的慢性暴露对 HDF 的作用。已知慢性氧化应激能诱导细胞的过早衰老。为了模拟延长的氧化应激,在 20 次群体倍增期间,将原代 HDF 培养物慢性地暴露于低浓度的 ORP 水溶液 (10%) 或非致死性的 HP 浓度 (5 μ M)。先前已经发现 SA- β -半乳糖苷酶的表达和活性与体内和体外的衰老过程相关。在本实施例中,在 HDF 连续暴露于 ORP 水溶液或 HP 1 个月后分析 SA- β -半乳糖苷酶的表达。图 6 显示了结果。通过计数 20 个显微镜视野中的蓝色细胞的数目分析 SA- β -半乳糖苷酶的表达 (示例的染色模式见小图 A)。小图 B 显示只有 HP 处理加速了细胞的衰老,如过度表达 SA- β -半乳糖苷酶的细胞数目 (n = 3) 所示。低剂量 HP 的慢性处理增加了 86% 细胞中的 SA- β -Gal 的表达,而 ORP 水溶液的处理不诱导这种蛋白的过度表达。从这个实施例中可以得出结论,即 ORP 水溶液不是过早细胞衰老的诱导剂。

[0327] 实施例 23

[0328] 本实施例描述了利用示例 ORP 水溶液的毒性研究的结果。

[0329] 在小鼠中进行急性全身毒性研究,以便确定出示例 ORP 水溶液 Microcyn 60 的可能的全身毒性。给 5 只小鼠腹膜内注射单次剂量 (50mL/kg) 的 Microcyn 60。给 5 只对照小鼠注射单次剂量 (50mL/kg) 的盐水 (0.9% 氯化钠)。在注射后即刻、注射后 4 小时观察所有动物的死亡率和不良反应,然后每天观察 1 次共 7 天。在注射之前还称量所有动物,第 7 天再次称量一次。在研究期间都没有死亡率。所有动物在整个研究期间的临床表现都正常。所有动物都增加了体重。从本研究估计的 Microcyn 60 的急性腹膜内 LD50 大于 50mL/kg。本实施例证实了 Microcyn 60 缺乏显著的毒性,对于本发明的治疗性应用应当是安全的。

[0330] 实施例 24

[0331] 本实施例描述了为了测定示例 ORP 水溶液的潜在的细胞遗传学毒性而实施的研究。

[0332] 利用示例 ORP 水溶液 (Microcyn 10%) 进行微核试验,以评价给小鼠腹膜内注射 ORP 水溶液的诱变可能性。哺乳动物体内微核试验被用于鉴定引起鼠的多染性红细胞的染色体或有丝分裂装置的损伤的物质。该损伤造成了“微核”的形成,这是一种含有落后染色体片段或孤立全染色体的细胞内结构。ORP 水溶液研究包括 3 个组,每组 10 只小鼠 (5 只雄性 / 5 只雌性): 测试组 (施用 ORP 水溶液)、阴性对照组 (施用 0.9% NaCl 溶液) 和阳性对照组 (施用可诱变的环磷酰胺溶液)。测试组和阴性对照组分别接受了腹膜内注射 (12.5mL/kg) ORP 水溶液或 0.9% NaCl 溶液,共连续 2 天 (第 1 和 2 天)。阳性对照小鼠在第 2 天接受单次腹膜内注射环磷酰胺 (8mg/mL, 12.5mL/kg)。在注射后即刻观察所有小鼠的任何不良反应。所有动物在整个研究期间在临床上表现正常,在任一组中都没有发现毒

性征象。在第 3 天,给所有动物称重,并处死动物。

[0333] 从处死小鼠中切下股骨,取出骨髓,对每只小鼠都制备一式两份骨髓涂片。在 40X 放大下阅读每只动物的骨髓片。通过计数总共至少 200 个红细胞测定出每只小鼠的多染性红细胞 (PCE) 与正染性红细胞 (NCE) 的比值,这是骨髓毒性的指标。然后每只小鼠最少评价 2000 个可评分的 PCE,计算出微核的多染性红细胞的发生率。用统计软件包 (Statview 5.0, SAS Institute Inc., USA) 中的 Mann 和 Whitney 检验 (5% 危险阈值) 对数据进行统计学分析。

[0334] 当与它们相应的阴性对照比较时,阳性对照小鼠具有统计学显著更低的 PCE/NCE 比值 (雄鼠 :0.77 对 0.90,雌鼠 :0.73 对 1.02),显示出了环磷酰胺对处理过的骨髓的毒性。但是,在 ORP 水溶液处理过的小鼠和阴性对照的 PCE/NCE 比值之间没有统计学显著差异。同样,阳性对照小鼠比 ORP 水溶液处理过的小鼠 (雄鼠 :11.0 对 1.4,雌鼠 :12.6 对 0.8) 和阴性对照 (雄鼠 :11.0 对 0.6,雌鼠 :12.6 对 1.0) 具有统计学显著更高数目的具有微核的多染性红细胞。在 ORP 水溶液处理过的小鼠和阴性对照小鼠中具有微核的多染性红细胞数目之间没有统计学显著差异。

[0335] 本实施例证实了 Microcyn 10% 在给小鼠腹膜内注射之后不诱导毒性或诱变作用。

[0336] 实施例 25

[0337] 本研究证实了示例 ORP 水溶液 Dermacyn 缺乏毒性。

[0338] 根据 ISO 10993-5 :1999 标准进行本研究,以确定出示例 ORP 水溶液 Dermacyn 引起细胞毒性的可能性。将含有 0.1mL Dermacyn 的滤纸片放置到琼脂糖表面,直接压在单层小鼠成纤维细胞 (L-929) 之上。在存在 5% CO₂、37°C 下温育 24 小时之后,观察所制备的样品的细胞毒损伤。将观察结果与阳性和阴性对照样品进行比较。含有 Dermacyn 的样品没有表现出任何细胞裂解或毒性的证据,而阳性和阴性对照有着预期的表现。

[0339] 基于这项研究,结论是 Dermacyn 不会对小鼠成纤维细胞产生细胞毒作用。

[0340] 实施例 26

[0341] 用 16 只大鼠进行本研究,以评价示例 ORP 水溶液 Dermacyn 的局部耐受性以及其对全层皮肤伤口愈合模型中的伤口床的组织病理学的作用。在对象大鼠的两侧制成伤口。在愈合过程中,取下左侧或右侧的皮肤切片 (例如分别经 Dermacyn 处理和盐水处理)。

[0342] 经委员会认证的兽医病理学家评价 Dermacyn 和盐水处理过的手术伤口部位的 Masson 三色染色切片和 II 型胶原染色切片。评价切片中的作为结缔组织增生表现的 2 型胶原表达的数量、成纤维细胞形态学和胶原形成、横切面中的新生表皮的出现、炎症和皮肤溃疡的程度。

[0343] 结果表明大鼠很好地耐受 Dermacyn。在任一侧伤口 (分别经 Dermacyn 处理和盐水处理) 的皮肤切片中都没有治疗相关的组织病理学病损。在盐水处理和 Dermacyn 处理的伤口部位之间没有相关的组织病理学差异,说明 Dermacyn 处理是被很好耐受的。在盐水处理和 Dermacyn 处理的伤口部位之间没有 2 型胶原表达的显著差异,说明 Dermacyn 对成纤维细胞或对伤口愈合期间的胶原产生加工都没有不良作用。

[0344] 实施例 27

[0345] 本研究可以被用于证实本发明所用的示例 ORP 水溶液 Dermacyn 作为

Versajet™(Smith&Nephew) 喷洗系统的替代溶液用于治疗踝远端的坏死组织（溃疡）的安全性和疗效，并与标准方案进行比较。

[0346] 这是前瞻性、随机对照、双盲研究。研究入选约 30 例患者（约 20 例在 Dermacyn 组，约 10 例在对照组）。该研究的人群是患有下肢溃疡（例如糖尿病足溃疡、静脉淤滞性溃疡）的患者。在第 0 天时，所有合格入选研究的患者都必须满足所有的研究入选和排除标准。入选标准是：患者年龄大于等于 18 岁；患者的下肢溃疡显露出坏死组织以及是经喷洗系统的机械性清创术的候选者；患者的溃疡位于踝部远端；患者的溃疡表面积大于或等于 1.0cm^2 ；患者的溃疡延伸通过真皮进入皮下组织（可以出现肉芽组织），以及可能暴露出肌肉或肌腱，但没有骨和 / 或关节囊的受累；经 Doppler 测定到的患者的踝 - 臂指数 (ABI) 大于或等于 0.8，或者患者的趾压大于或等于 40mmHg。

[0347] 排除标准是：患者的治疗肢体的任何部位出现坏疽的临床证据；在研究期间预计患者的溃疡需要被切除或截肢；患者具有下面的全身性炎症反应综合征 (SIRS) 的征象；患者的溃疡的总表面积小于 1cm^2 ；患者具有一种或多种医学病症（包括肾脏、肝脏、血液、神经或免疫疾病），使得研究者认为患者不适合于本研究；患者已知有活跃的酗酒或药物滥用；患者正在接受口服或肠外的糖皮质激素、免疫抑制剂或细胞毒性剂，或者预期在研究期间需要这些药物；患者已知对氯过敏；患者的溃疡伴有骨髓炎；以及患者患有任何会严重地妨碍患者完成本研究的能力的病症。

[0348] 在签署知情同意书和满足入选及排除标准之后，患者被随机分组（2：1 随机分组）到以下治疗的其中一组：治疗组：用喷洗系统施用 Dermacyn，加上使用水凝胶伤口敷料方案；对照组：盐水（用喷洗系统的标准治疗），加上施用水凝胶伤口敷料方案。

[0349] 被随机分组到 Dermacyn 的每个患者在对患者伤口进行机械性清创期间都将接受经 Versajet 喷洗系统施用研究产物 Dermacyn。Versajet 上的标准压力装置将被用于位于踝远端的糖尿病足溃疡。在清创之后，将 Dermacyn 施用于伤口上，其量足以冲洗掉伤口床上的所有碎片。用水凝胶敷料覆盖伤口。在每次敷料更换时，用 Dermacyn 冲洗伤口并用新的水凝胶敷料覆盖伤口。每 3 天更换敷料一次，除非研究者有其它不同的说明。在每周访视期间确定出临床反应因子 (CFR)（(1) 伤口细菌的减少；(2) 伤口面积的缩小；和 (3) 肉芽组织的发生）。

[0350] 每个对照患者在对患者伤口进行机械性清创期间都将接受经 Versajet 喷洗系统施用对照产品（盐水溶液）。在清创之后，将盐水施用于伤口上，其量足以冲洗掉伤口床上的所有碎片。用水凝胶敷料覆盖伤口。在每次敷料更换时，用盐水冲洗伤口并用新的水凝胶敷料覆盖伤口。每 3 天更换敷料一次，除非研究者有其它不同的说明。在每周访视期间确定出临床反应因子。

[0351] 在每周访视时可以进行伤口清创。在伤口评价之前，用喷洗系统清除掉任何坏死组织。用 Dermacyn 或盐水（取决于随机分组）冲洗掉溃疡上的碎片。在访视之间，在每次敷料更换时患者将用 Dermacyn 或盐水（取决于随机分组）冲洗伤口。在每次访视时在清创之后，都拍摄伤口的照片。

[0352] 主要疗效终点是：(1) 伤口细菌的减少；(2) 伤口面积的缩小；和 (3) 肉芽组织的发生。对研究中所有被随机分组的患者都评价安全性。记录下对紧急和严重不良事件的治疗。

[0353] 实施例 28

[0354] 本研究将证实示例 ORP 水溶液 Dermacyn 作为 Jet-Ox ND 冲洗系统的替代溶液用于治疗下肢溃疡中的坏死组织的安全性和疗效,并与 Jet-Ox ND 系统所用的标准方案进行比较。

[0355] Jet-Ox ND 系统通过受控的无菌盐水的喷洗而去除慢性伤口中的坏死组织,且不损伤下面的健康组织。本研究将用 Dermacyn 取代盐水,预计这能提供相同的喷洗作用,还能减少可能会抑制伤口闭合的伤口中的细菌负荷。

[0356] 研究 20 名患者(随机分组成 10 名 Dermacyn 患者和 10 名对照患者)。入选标准是:患者年龄大于 18 岁;患者具有出现坏死组织的双膝以下的溃疡,并且是用 Jet-Ox ND 冲洗系统进行机械性清创的候选者;在筛选访视之前,患者的溃疡已经存在 > 30 天;溃疡表面积 > 1cm²;溃疡延伸通过真皮进入皮下组织(可以出现肉芽组织),以及可能暴露出肌肉或肌腱,但没有暴露的骨和/或关节囊;经 Doppler 测定到的患者的踝/臂指数 > 0.8 和/或患者的趾压 > 40mmHg;可触及患者的足背动脉和/或胫后动脉的搏动。

[0357] 排除标准如下:肾脏、肝脏、血液、神经或免疫功能受损的患者,包括有人免疫缺陷病毒(HIV)或获得性免疫缺陷综合征(AIDS);其中研究者认为患者不适合于参加本研究;具有下面的感染临床征象的伤口;治疗肢的任何部位的坏疽;溃疡显露出骨骼(可探及骨骼)或具有溃疡部位潜在骨髓炎的其它证据;预计受感染的溃疡在治疗期间将被截肢或切除;严重的营养不良,如白蛋白 < 2.0 所示;已知的酗酒或药物滥用;患者正在接受口服或肠外糖皮质激素、免疫抑制剂或细胞毒药物、香豆素类、肝素或预计在治疗期间需要这些药物;以及患者已知对氯过敏。

[0358] 每个个体都被随机分组到两个治疗组中的一组:Dermacyn 或盐水。靶溃疡将接受机械性清创,之后用 Dermacyn 或盐水冲洗伤口,并用水凝胶敷料敷裹包扎伤口。取出中心伤口活检用于定量培养,以及进行实验室研究(适宜的血液学、血清化学以及妊娠检查)、非侵入性周围血管研究、病史和体格检查、溃疡追踪和溃疡照片。

[0359] Jet-Ox ND 冲洗系统可以与 Dermacyn 或盐水、水凝胶和敷裹包扎材料一起被施用。提供家庭施用的指导。访视包括筛选、入组(第 0 天)和随机分组、每周访视进行清创、拍照和评价。通过研究期间(1)伤口细菌的减少;(2)伤口面积的缩小;和(3)肉芽组织的发生评价疗效。对研究中所有被随机分组的患者都评价安全性。记录下对紧急和严重不良事件的治疗。

[0360] 实施例 28

[0361] 本实施例展示了使用示例 ORP 水溶液作为根管操作的一部分。

[0362] 牙管未被完全清洁或填充所致的感染是可发生在 10-30%接受根管治疗病例中的并发症。这可能是由于根管系统的复杂性,例如有些根管可能非常狭窄或弯曲。感染还可能由于根本未清洁或填充的牙管(如果 X 线未显示所有的牙管)。此外,某些细菌可能对根管治疗无反应。由于 ORP 水溶液发挥宽范围的抗菌活性而不致敏或刺激皮肤和粘膜,评价 ORP 水溶液在预防根管治疗后的急性反应中的效用。

[0363] 从 2003 年 10 月到 2005 年 4 月在 Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, Morelia, Mexico 所见到诊断为根管感染的所有连续患者包括在 ORP 水溶液组中。急性根管定义为 X 线图像显示根尖周损害,以及阴性的牙髓生机检验和阳性的叩击临床试

验。进行对 2002-2003 年间呈现类似的根管感染的配对病例的回顾性分析,用于对照组 (“SH”组)(参见图 7A-B)。

[0364] 在操作过程中,分离导管以避免污染。打开髓腔并钻磨牙根。ORP 水溶液冲洗与钻磨过程一起开始,代替使用水或盐水溶液。使用旋转 NiTi 仪器按照 crown down 技术进行仪器使用。通过 X 线测量,根据导管的延伸完成仪器使用。在使用每种仪器后用 ORP 水溶液进行导管冲洗。用 ORP 水溶液对根腔作最后冲洗长达 15 分钟(接触时间);可选地用皮下针头注射 ORP 水溶液以用 ORP 水溶液浸润牙根周围的软组织,对导管进行充分去污净化。用牙科用纸干燥导管,并用氢氧化钙和环氧树脂通过侧方压缩完成咬合。门诊治疗包括用 ORP 水溶液清洗口腔(漱口)30 天,每天 3 次,每次 2 分钟(每 30 秒更换 15mL)。30 天后,推荐无限期地每天一次进行口腔清洗。用 ORP 水溶液治疗的患者都不接受抗生素或止痛剂。

[0365] 在对照患者中进行标准的现有技术已知的采用次氯酸钠(SH)的治疗操作,用于根管治疗。作特别的护理以避免在操作过程中溶液浸润到根尖周区域。对照组中的所有患者都接受氨苄西林(500mg tid)或头孢氨苄(500mg bid)共 7 天以及抗炎药物(萘普生 500mg bid)(按需)。

[0366] 研究包括 238 名患者,用 2.5% SH 进行根管治疗(129 名)(对照或“SH”组)或用 ORP 水溶液进行根管治疗(109 名)。两组的人口统计学特征相似(图 7A&B)。对照组和 ORP 水溶液组的平均年龄分别为 42.5(范围 17-68)和 40(范围 13-67)岁。对照组和 ORP 水溶液组的男性:女性比也相似(分别为 44:56 相对于 39:61)。

[0367] 在用 ORP 水溶液进行根管治疗后仅 2 名患者发生急性局部反应,而用 2.5% SH 组中有 16 名患者。但是,考虑 ORP 水溶液组(2)相对于 SH 组(23)中受影响的牙齿总数,则结果更为显著。牙丧失仅发生在 SH 对照组中。

[0368] 在大多数病例中疼痛在 24 小时内缓解。在 24 小时内患者也可咀嚼,而使用其他消毒剂时通常要 72 小时才能咀嚼。

[0369] 在 ORP 水溶液组的 109 名患者中有 10 名当用 ORP 水溶液漱口时舌上有轻微的烧灼感。在这些病例中,烧灼感仅发生在应用的头两天,并且仅仅需要指示患者吐出溶液而不进一步清洗。烧灼就会消散,无任何其它继发效应。对使用 ORP 水溶液没有注意到禁忌症。

[0370] 因此,本实施例证实,ORP 水溶液治疗在减少根管治疗后急性反应发生率方面优于 2.5%次氯酸钠溶液。此外,在 ORP 水溶液治疗组中失败的患者可以成功地用该溶液再次治疗。因此,SOS 组中没有患者失去牙齿。而且,用 SOS 进行的强力的冲洗和浸润操作不能用任何其他目前使用的消毒剂完成(由于可能的周围组织坏死)。

[0371] 通过引用将在此引用的所有参考文献包括出版物、专利申请和专利都并入本申请,程度如同单独地且具体地指示在此通过引用将每篇参考文献都并入本申请并在本文中全文列出。

[0372] 术语“一”和“该”以及在描述本发明的上下文中(特别是在下面权利要求书的上下文中)相似的指代的使用应理解为涵盖单数和复数,除非在本文中有其它不同的说明或清楚的否定。术语“包括”、“具有”、“包含”和“含有”应理解为开放式术语(即表示“包括但不限于”),除非有其它不同的说明。在此对数值范围的陈述只打算作为单个地表示落在范围之内的每个单独数值的速记法,除非在此有其它不同的说明,且每个单独数值都被整

合到说明书中,如同它们在此被单个地陈述。可以按任何合适的次序进行在此所述的所有方法,除非在此有其它不同的说明或上下文中有清楚的否定。任何和所有实施例或在此所提供的示例语言(例如“例如”)都只打算更好地举例说明发明,并不打算限制本发明的范围,除非有不同的要求。说明书中的所有语言都不应当理解为指示任何未要求的元素是实践本发明所必不可少的。

[0373] 在此描述了本发明的优选的实施方式,包括发明者已知的实现发明的最好的模式。在阅读上述的描述之后,那些优选实施方式的变异对于本领域一般技术人员将是显而易见的。发明者预期熟练技术人员会合适地采用这些变异,发明者打算可以用与在此具体所述的方式不同的方式实践发明。因此,本发明包括适用法律容许的在所附权利要求书中所述的主题的所有修饰和等同方案。此外,本发明包括在所有可能的变异中的上述元素的任何组合,除非在此有其它不同的说明或上下文中有清楚的否定。

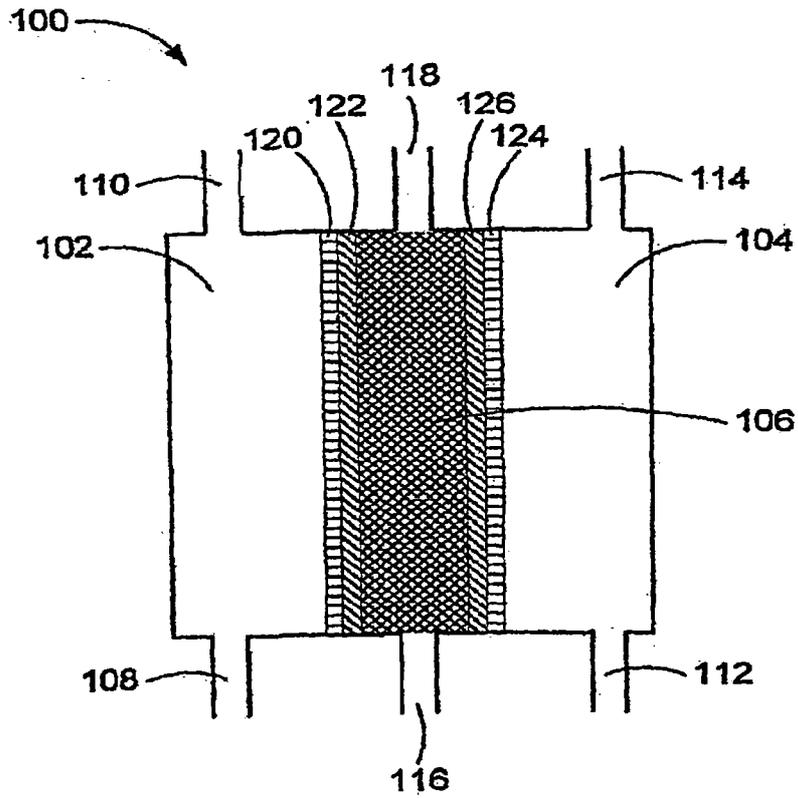


图1

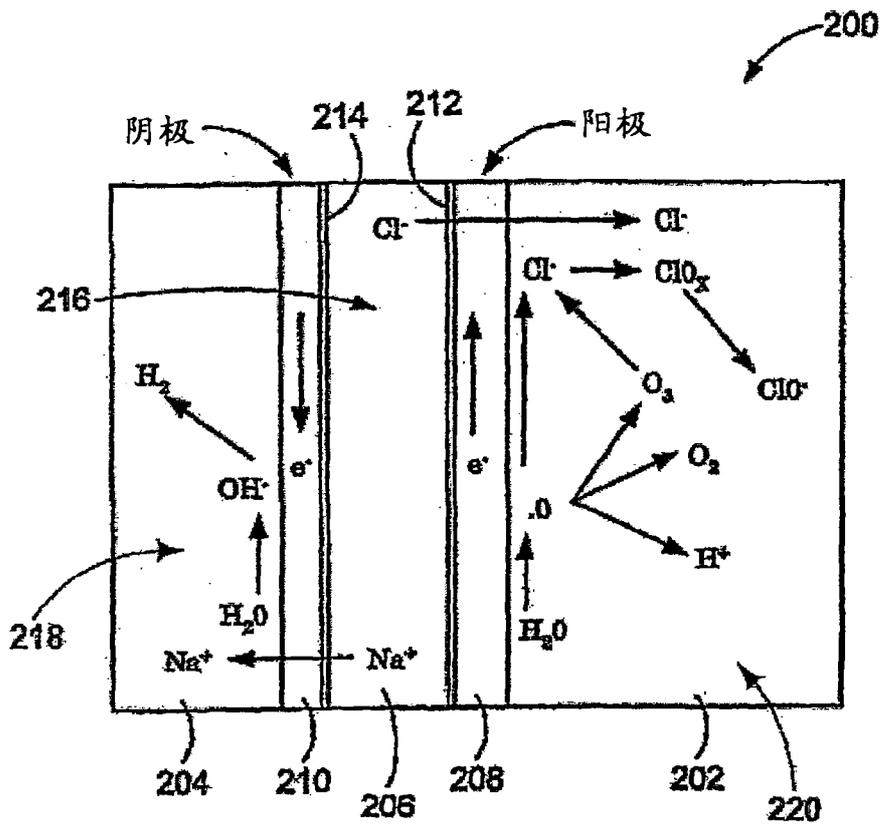


图 2

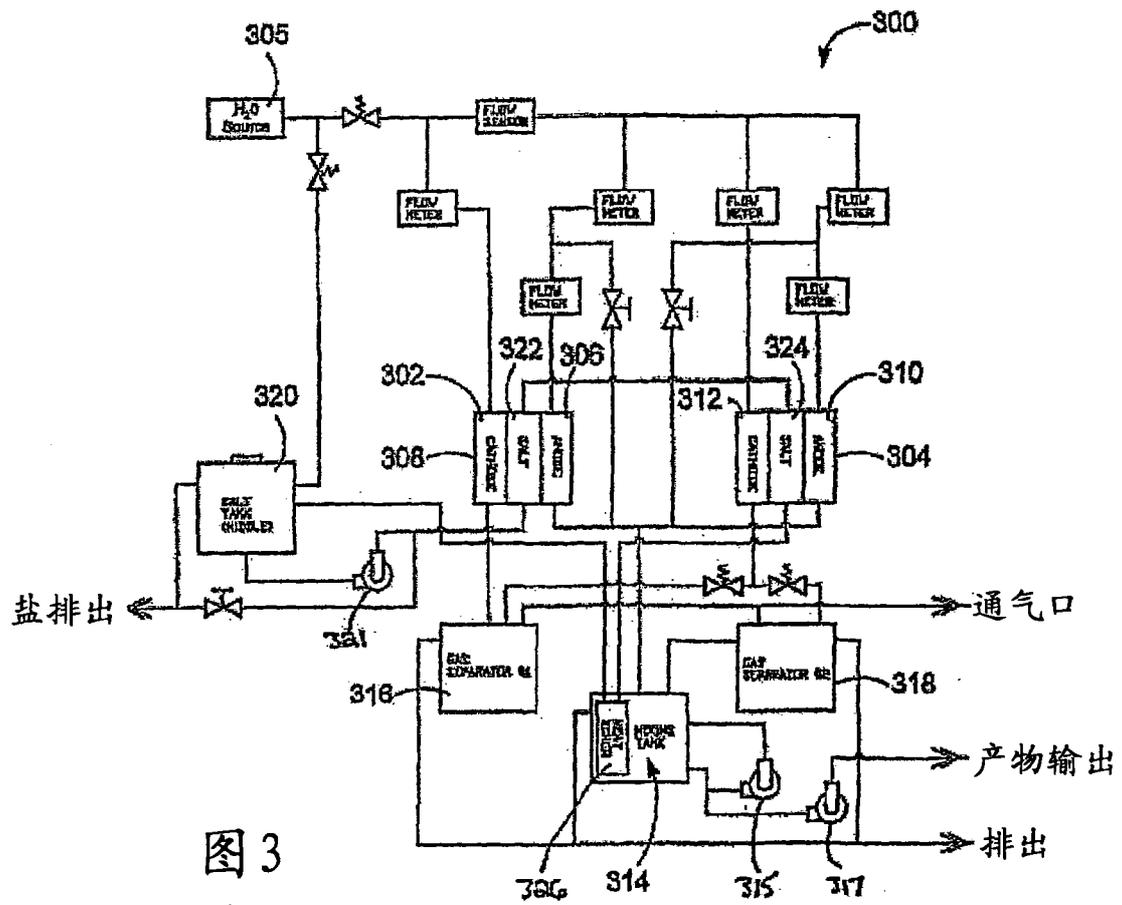


图 3

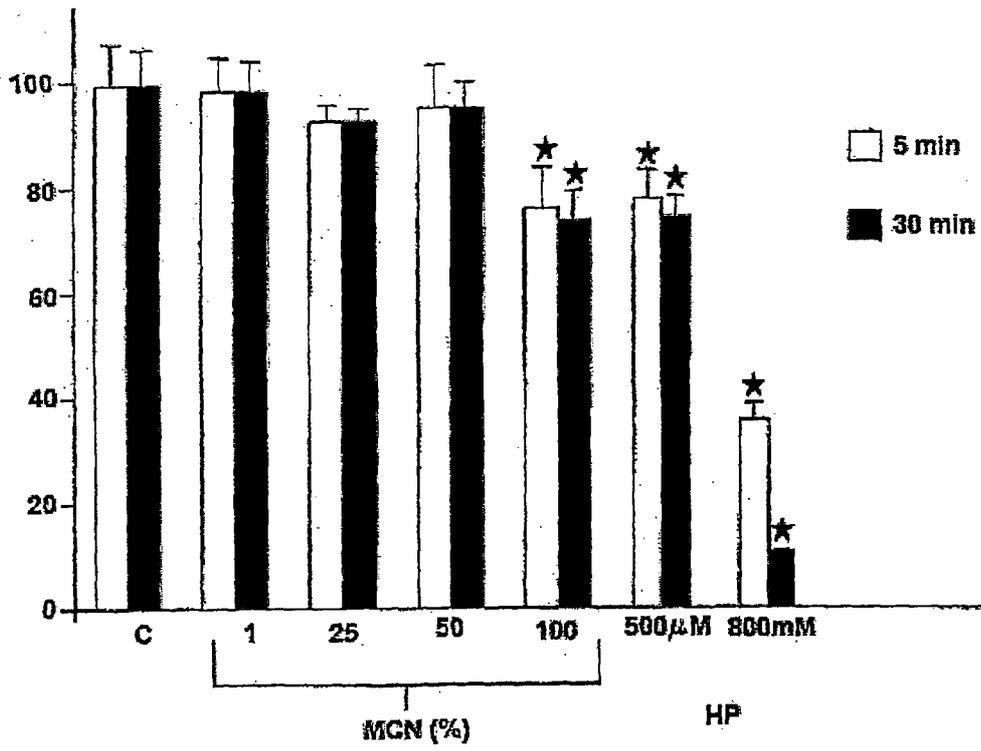


图 4A

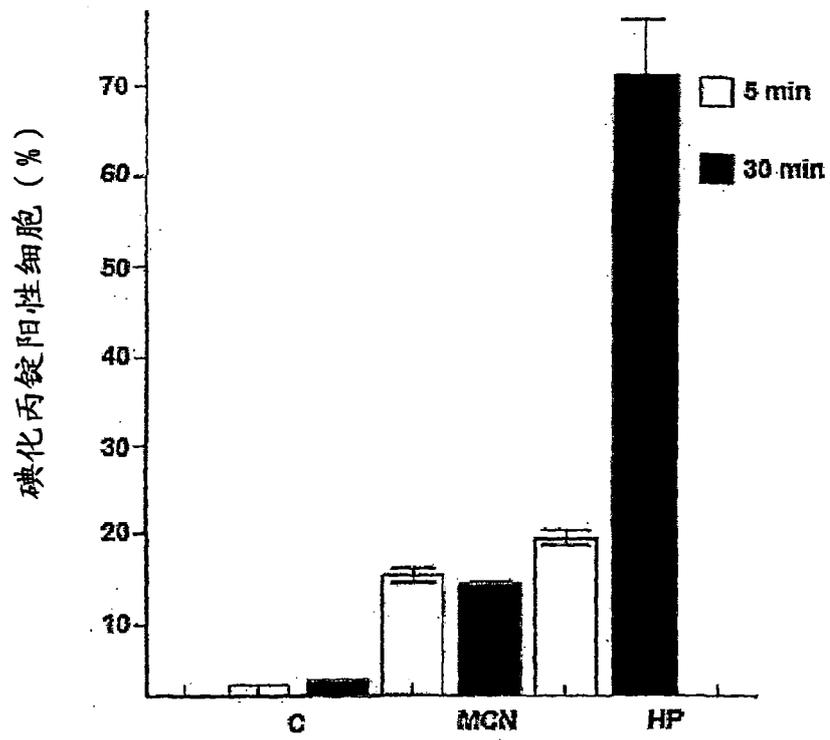


图 4B

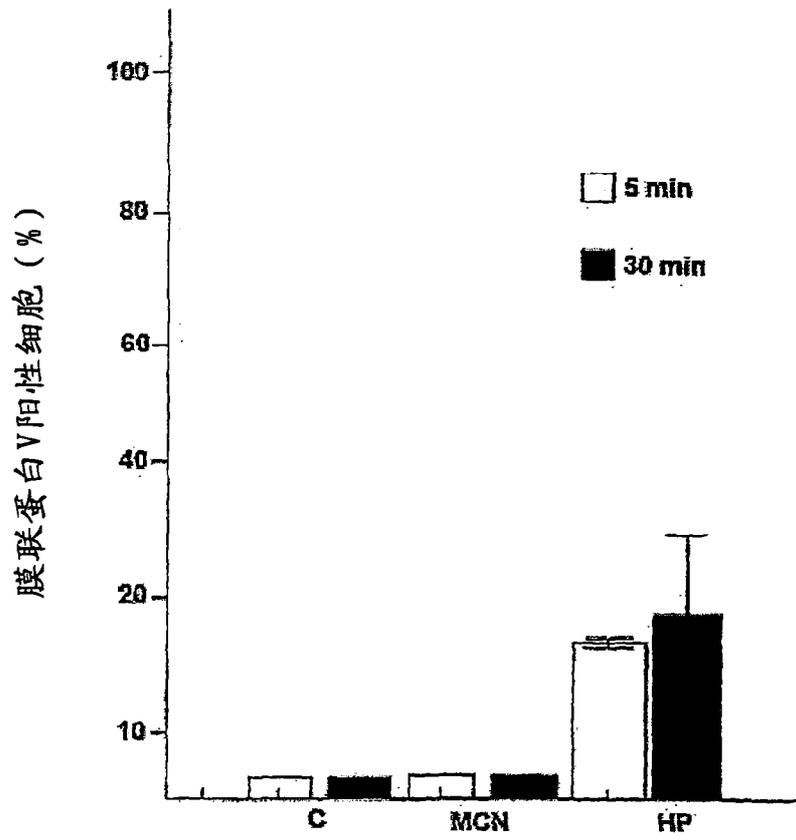


图 4C

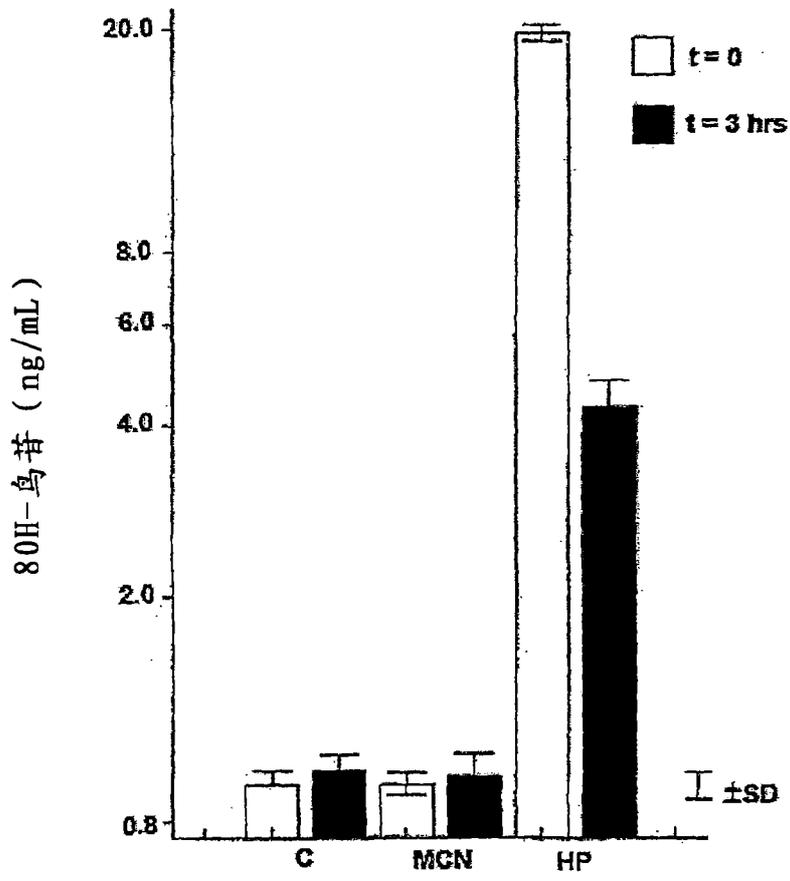


图5

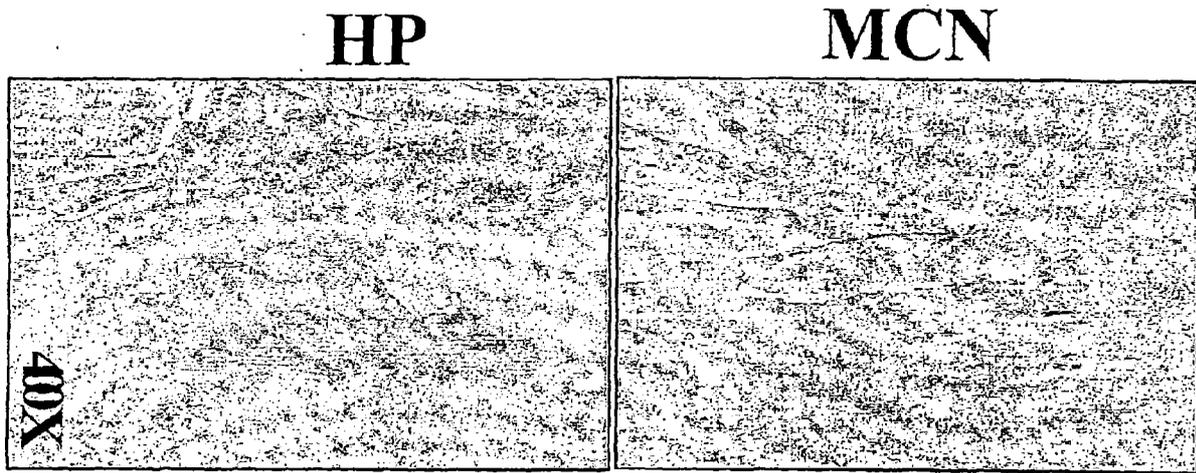


图 6A

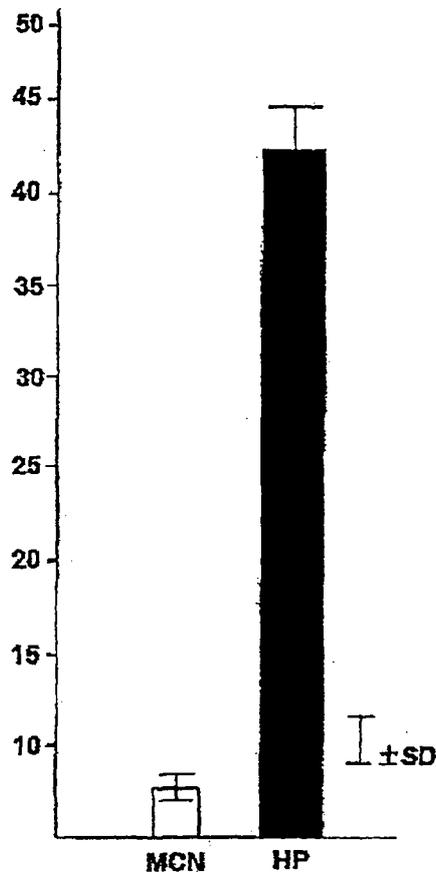


图 6B

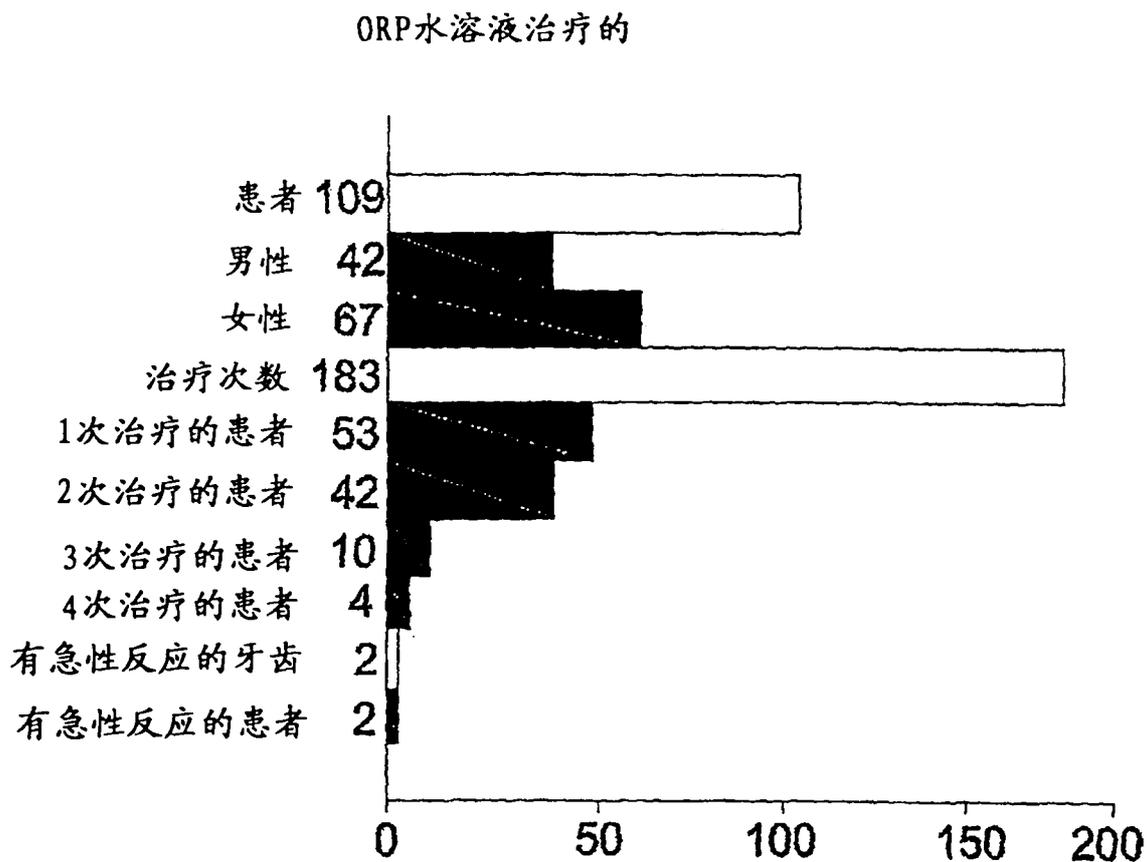


图7A

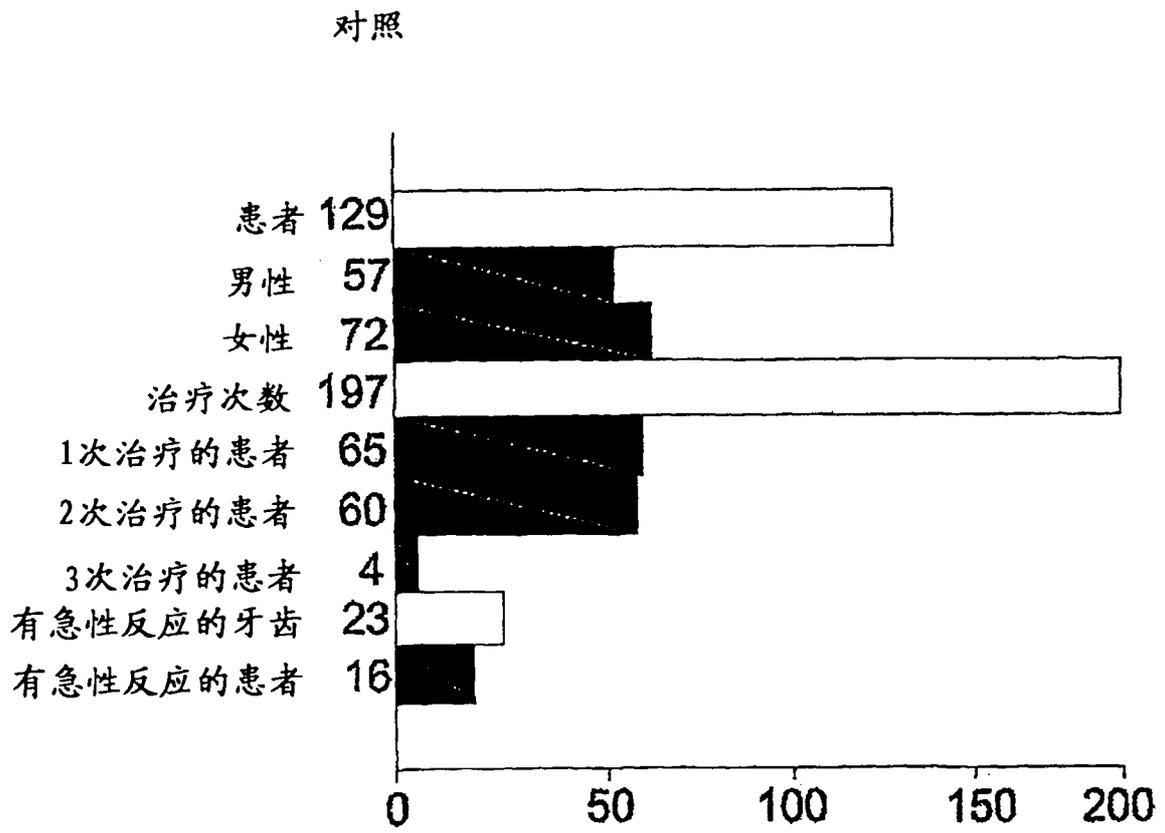


图 7B