



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년06월30일

(11) 등록번호 10-1532778

(24) 등록일자 2015년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 33/40 (2006.01) A61K 33/20 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7024245

(22) 출원일자(국제) 2006년03월23일

심사청구일자 2011년03월23일

(85) 번역문제출일자 2007년10월22일

(65) 공개번호 10-2007-0113315

(43) 공개일자 2007년11월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/011251

(87) 국제공개번호 WO 2006/102680

국제공개일자 2006년09월28일

(30) 우선권주장

60/664,361 2005년03월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20040208940 A1

(73) 특허권자

오클루스 이노바티브 사이언시즈 인코포레이티드

미합중국, 캘리포니아 94954, 페달루마, 맥도웰
블러바드, 1129 엔

(72) 발명자

알리미, 호야브르

미국 95403 캘리포니아주 산타 로사 비센테니얼
웨이 #428 230

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 8 항

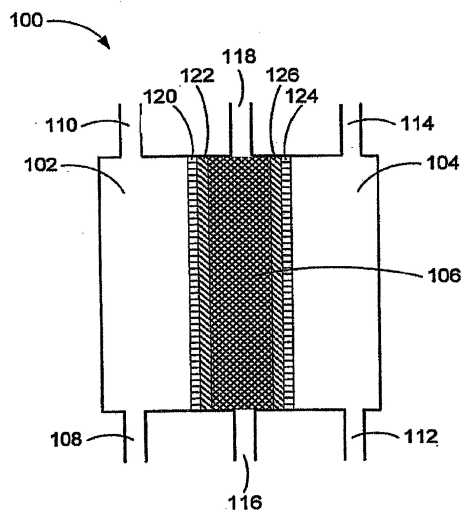
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 산화 환원 전위 수용액을 사용한 2도 및 3도 화상의 치료방법

(57) 요약

적어도 24시간 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액의 투여에 의한 화상, 바람직하게는 2도 및 3도 화상을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

60/667,101	2005년03월31일	미국(US)
60/676,883	2005년05월02일	미국(US)
60/730,743	2005년10월27일	미국(US)
60/760,557	2006년01월20일	미국(US)
60/760,567	2006년01월20일	미국(US)
60/760,635	2006년01월20일	미국(US)
60/760,645	2006년01월20일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

차아염소산, 차아염소산 이온, 차아염소산나트륨, 아염소산 이온, 클로라이드 이온, 용해된 염소 기체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군 중에서 선택되는 유리 염소 중 50 ppm 내지 80 ppm을 포함하고, 적어도 2개월 동안 안정하며, pH가 7.4 내지 7.6이고, 여기서 유리 염소 종이 15 ppm 내지 35 ppm의 차아염소산 및 25 ppm 내지 50 ppm의 차아염소산나트륨을 포함하는 것인 산화 환원 전위 수용액

을 포함하는, 환자의 2도 또는 3도 화상을 치료하기 위한 제약 제제.

청구항 27

삭제

청구항 28

제26항에 있어서, 화상에 용액을 분무함으로써 환자에게 투여되는 것인 제약 제제.

청구항 29

제28항에 있어서, 고압 관류 장치를 사용하여 화상에 용액을 분무함으로써 환자에게 투여되는 것인 제약 제제.

청구항 30

제28항에 있어서, 화상에 적어도 5분 동안 보습되는 것인 제약 제제.

청구항 31

제30항에 있어서, 화상에 적어도 15분 동안 보습되는 것인 제약 제제.

청구항 32

제26항에 있어서, 환자에게 적어도 매일 투여되는 것인 제약 제제.

청구항 33

제32항에 있어서, 환자에게 1일 3회 투여되는 것인 제약 제제.

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 화상의 치료 동안 항생제를 투여받지 않는 환자인 제약 제제.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

발명의 설명

[0001] <관련 출원에 대한 교차 참조>

[0002] 본원은 각각 그 전체 내용이 본원에 참고로 포함된, 2006년 1월 20일 출원된 미국 가출원 60/760,635, 2006년 1월 20일 출원된 미국 가출원 60/760,567, 2006년 1월 20일 출원된 미국 가출원 60/760,645, 2006년 1월 20일 출원된 미국 가출원 60/760,557, 2005년 10월 27일 출원된 미국 가출원 60/730,743, 2005년 5월 2일 출원된 미국 가출원 60/676,883, 2005년 3월 31일 출원된 미국 가출원 60/667,101, 및 2005년 3월 23일 출원된 미국 가출원 60/664,361을 기초로 한 우선권을 주장한다.

기술 분야

[0003] 본 발명은 산화 환원 전위 수용액을 투여함으로써 화상, 바람직하게는 2도 및 3도 화상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 초산화수(super-oxidized water)로도 또한 공지되어 있는 산화 환원 전위(ORP) 수는 다양한 환경에서 세균, 바이러스 및 포자를 포함하는 미생물을 박멸하기 위한 비-독성 소독제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, ORP 수

는 보건위생 및 의료장치 분야에서 표면 및 의료 설비를 소독하기 위해서 적용될 수 있다. 유리하게는, ORP 수는 환경적으로 안전하며, 따라서 비용이 많이 드는 처리 절차의 필요성을 피할 수 있다. ORP 수는 또한 상처 관리, 의료 장치 멸균, 식품 멸균, 병원, 소비자 가사 및 생화학 테러 방지에도 용도를 갖는다.

[0005] ORP 수가 효과적인 소독제이지만, 이것은 통상적으로는 단지 몇 시간의 매우 제한된 저장 수명을 갖는다. 이렇게 짧은 수명 때문에, ORP 수의 생산은 ORP 수가 소독제로 사용될 곳에 근접해서 수행하여야 한다. 이것은 병원과 같은 보건위생 시설이 ORP 수를 생산하는데 필요한 설비를 구입하여 보유하고 유지시켜야 함을 의미한다. 또한, 이전의 제조 기술은 보건 위생 시설에서 소독제로서의 그의 광범한 사용이 가능하도록 ORP 수를 충분한 상업적 규모의 양으로 생산할 수 없었다.

[0006] 따라서, 장기간에 걸쳐서 안정한 ORP 수 및 이러한 ORP 수를 사용하는 방법에 대한 필요성이 존재한다. 또한, ORP 수를 상업적 규모의 양으로 제조하는 비용 효율적인 방법에 대한 필요성도 존재한다. 본 발명은 이러한 ORP 수 및 이러한 ORP 수를 제조하고 사용하는 방법을 제공한다.

[0007] ORP 수는 또한 미국 특허 출원 공개 2002/0160053 A1에 기술된 바와 같이 환자에서 조직세포 성장 촉진제로서도 사용되었다. 특히 다중-항생제 내성 세균의 출현으로 상처 치료시에 감염이 문제가 되고 있다. 상기 감염은 예를 들어 아시네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*), 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 이. 콜라이 (*E. coli*), 및 기타 세균을 포함한다. 따라서, 감염을 예방하는, 화상 치료 시에 사용하기 위한 ORP 수를 포함하는 조성물에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명의 이들 및 그 밖의 다른 이점 및 본 발명의 추가의 특징은 본 명세서에 제시된 발명의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

[0008] <발명의 개요>

[0009] 본 발명은 적어도 24시간 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 투여함으로써 환자에서 화상을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 양극수 및 음극수를 포함하는 산화 환원 전위 수용액을 투여함으로써 환자에서 화상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 방법에서 사용된 ORP 수용액은 하나 이상의 염소 종을 포함한다.

[0010] 본 발명은 추가로 해를 입은 또는 손상된 조직을 적어도 24시간 동안 안정한 치료 유효량의 ORP 수용액과 접촉시키는 것을 포함하는, 해를 입은 또는 손상된 조직을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 수술에 의해 해를 입은 또는 손상된 조직, 또는 반드시 수술과 관련되지 않는 원인, 예를 들어 화상, 벤 상처, 찰과상, 찰상, 발진, 궤양, 자창, 감염 등에 의해 해를 입은 또는 손상된 조직을 치료하는 것을 포함한다.

[0011] 본 발명은 추가로 표면을 적어도 24시간 동안 안정한 항감염량의 ORP 수용액과 접촉시키는 것을 포함하는, 표면을 소독하는 방법을 제공한다. 표면은 생물학적 표면, 무생물적 표면일 수 있거나, 이들 표면의 조합 표면을 본 발명에 따라 소독할 수 있다. 생물학적 표면은 예를 들어 근육 조직, 뼈 조직, 기관 조직, 점막 조직을 포함하고, 이들의 조합물을 본 발명에 따라 소독할 수 있다. 무생물 표면은 예를 들어 수술에 의해서 이식할 수 있는 장치, 보철장치 및 의료장치를 포함한다.

[0012] 본 발명의 다른 측면은 산화 환원 전위 수용액 및 증점제를 포함하는, 적어도 24시간 동안 안정한 국소 투여용 제제를 포함한다.

[0013] 본 발명은 또한 (1) 산화 환원 전위 수용액 및 증점제를 포함하는, 적어도 24시간 동안 안정한 국소 투여용 제제 및 (2) 밀봉된 용기를 포함하는 제약 투여 형태에 관한 것이다.

[0014] 추가로, 본 발명은 산화 환원 전위 용액 및 증점제를 포함하는, 적어도 약 24시간 동안 안정한 치료 유효량의 제제를 환자에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 추가로 산화 환원 전위 수용액 및 증점제를 포함하는, 적어도 약 24시간 동안 안정한 제제를 상처 치유 촉진에 충분한 양으로 상처에 적용하는 것을 포함하는, 환자에서 상처 치유를 촉진하는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 추가로 산화 환원 전위 수용액 및 증점제를 포함하는, 적어도 약 24시간 동안 안정한 치료 유효량의 제제를 환자에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 병태를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 측면은 적어도 2개의 전해 전지를 포함하는, 산화 환원 전위 수용액을 제조하는 장치를 포함하고, 여기서, 각각의 전지는 양극 챔버, 음극 챔버 및 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 위치하는 염 용액 챔버를 포함하고, 양극 챔버는 양극 전극 및 제1 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리되고, 음극 챔버는 음극 전극 및

제2 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리된다. 장치는 염 이온 농도를 조절하고 유지하기 위해, 염 용액 챔버에 공급된 염 용액에 대한 재순환 시스템을 포함할 수 있다.

[0018] 본 발명은 추가로 각각 양극 챔버, 음극 챔버 및 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 위치하는 염 용액 챔버를 포함하고 양극 챔버는 양극 전극 및 제1 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리되고 음극 챔버는 음극 전극 및 제2 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리된 적어도 2개의 전해 전지를 제공하고, 양극 챔버 및 음극 챔버를 통한 물의 유동을 제공하고, 염 용액 챔버를 통한 염 용액의 유동을 제공하고, 양극 및 음극 챔버를 통한 물의 유동 및 염 용액 챔버를 통한 염 용액의 유동과 동시에 양극 전극 및 음극 전극에 전류를 공급하고, 전해 전지에 의해 생산된 산화 환원 전위 수용액을 수거하는 것을 포함하는, 산화 환원 전위 수용액을 제조하는 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 양극 챔버, 음극 챔버 및 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 위치하는 염 용액 챔버를 포함하고 양극 챔버는 양극 전극 및 제1 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리되고 음극 챔버는 음극 전극 및 제2 막에 의해 염 용액 챔버로부터 분리된 적어도 1개의 전해 전지를 제공하고, 양극 챔버 및 음극 챔버를 통한 물의 유동을 제공하고, 염 용액 챔버를 통한 염 용액의 유동을 제공하고, 양극 및 음극 챔버를 통한 물의 유동 및 염 용액 챔버를 통한 염 용액의 유동과 동시에 양극 전극 및 음극 전극에 전류를 공급하고, 전해 전지에 의해 생산된 산화 환원 전위수를 수거하는 것을 포함하는, 양극수 및 음극수를 포함하는 산화 환원 전위 수용액의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0026] 본 발명은 적어도 24시간 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 병태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 병태는 예를 들어 본 발명의 ORP 수용액으로 치료가능한 의학적 상태, 질병, 손상, 알레르기 등을 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명의 문맥에서 환자, 예를 들어 동물, 특히 인간에게 투여되는 치료 유효량은 합리적인 기간에 걸쳐 환자에게서 치료학적 또는 예방적 반응을 제공하는데 충분하여야 한다. 용량은 본 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 쉽게 결정될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 특정 환자에게 대한 구체적인 용량 수준이 다양한 인자에 따라 좌우될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 용량은 사용되는 특정한 ORP 수용액의 강도, 병태의 심도, 환자의 체중, 환자의 연령, 환자의 육체적 및 정신적 상태, 일반적인 건강상태, 성별, 식사 등에 따라서 결정될 수 있다. 용량의 크기는 또한 특정 ORP 수용액의 투여를 수반할 수도 있는 임의의 부작용의 존재, 성질 및 정도를 기준으로 하여 결정될 수 있다. 가능하다면 부작용을 최소로 유지시키도록 하는 것이 바람직하다.

[0028] 특정 투여량에 대해 고려되는 요인은 예를 들어 생체이용성, 대사 프로파일, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 특정 환자에서 특정 ORP 수용액과 관련된 약역학 등을 포함할 수 있다. 다른 요인은 예를 들어 치료할 특정 병태에 관한 ORP 수용액의 효능 또는 유효성, 치료 전에 또는 치료 과정 중에 나타나는 증상의 심도 등이 포함된다. 일부의 경우에, 치료 유효량을 구성하는 것은 또한 부분적으로는, 특정 병태의 치료 또는 예방을 위한 특정 ORP 수용액의 효능을 임상적인 면에서 합리적으로 예견하는 하나 이상의 분석, 예를 들어 생물학적 분석에 의해서 결정될 수 있다.

[0029] 본 발명의 ORP 수용액은 기존의 병태를 치료하기 위해서 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 환자, 예를 들어 인간에게 치료학적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액은 또한 병태와 연관된 하나 이상의 원인 인자에 노출된 환자, 예를 들어 인간에게 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 ORP 수용액은 적합하게는 하나 이상의 감염 유발 미생물 (예를 들어, 바이러스, 세균 및/또는 진균)에 노출된 환자에게 그 환자에게서 감염 가능성을 억제 또는 감소시키거나, 이러한 노출의 결과로 나타나는 감염의 심도를 저하시키기 위해서 예방적으로 투여될 수 있다.

[0030] 당업자는 본 발명의 ORP 수용액을 투여하는 적합한 방법을 이용할 수 있으며, 하나 이상의 투여경로가 사용될 수 있지만, 특정 경로가 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 치료 유효량은 각각의 환자에게서 ORP 수용액의 "효과적인 수준"을 달성하는데 필요한 용량일 수 있다. 치료 유효량은 예를 들어 환자에게서 병태를 예방 또는 치료하기 위한 본 발명의 ORP 수용액의 혈중 수준, 조직 수준 및/또는 세포내 수준을 수득하기 위해서 개개의 환자에게 투여되는데 필요한 양으로 정의될 수 있다.

[0031] 효과적인 수준이 투약을 위한 바람직한 종말점으로 사용되는 경우에, 실제 용량 및 투여 계획은 예를 들어 약력학, 분포, 대사 등에 있어서의 개인간 차이에 따라서 달라질 수 있다. 효과적인 수준은 또한 본 발명의 ORP 수

용액이 본 발명의 ORP 수용액 이외의 하나 이상의 치료제, 예를 들어 하나 이상의 항감염제, 예를 들어, 미국특허 5,334,383 및 5,622,848에 기술된 것과 같은 하나 이상의 "감속제 (moderating agent)", "변조제 (modulating agent)" 또는 "중화제", 하나 이상의 소염제 등과의 조합물로 사용되는 경우에 변화할 수 있다.

[0032] 효과적인 수준을 결정하고/하거나 모니터하기 위하여 적절한 지시약 (indicator)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 효과적인 수준은 직접 분석 (예를 들어, 분석화학)에 의해서, 또는 적절한 환자 샘플 (예를 들어, 혈액 및/또는 조직)의 간접 분석 (예를 들어, 임상 화학 지시약을 사용함)에 의해서 결정될 수 있다. 효과적인 수준은 또한 예를 들어 뇨 대사산물의 농도, 병태와 연관된 마커 (marker)의 변화 (예를 들어, 바이러스 감염인 경우에는 바이러스 수), 조직병리학 및 면역화학 분석, 병태와 연관된 증상의 감소 등과 같은 직접 또는 간접적인 관찰 결과에 의해서 결정될 수 있다.

[0033] 본 발명의 ORP 수는 본 기술분야에서 공지된 임의의 적합한 투여 방법으로도 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수는 본 기술분야에서 공지되어 있는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 비히클, 면역보강제 (adjuvant), 부형제 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 본 발명에 따른 ORP 수를 투여하기 위한 적절한 제제 및 투여 방법을 쉽게 결정할 수 있다. 임의의 필요한 용량의 조정은 예를 들어 부작용, 환자의 전반적인 상태의 변화 등과 같은 다른 인자들에 비추어서 치료할 병태의 성질 및 심도에 부합하도록 숙련된 전문가에 의해서 이루어질 수 있다.

[0034] 본 발명의 ORP 용액은 스팀 또는 스프레이로서 상기도에 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 ORP 수용액은 에어로졸화 (aerosolization), 분무화 (nebulization) 또는 미립자화 (atomization)에 의해서 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해 투여되는 경우, 이것은 약 1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터 범위의 직경을 갖는 소적의 형태로 투여된다.

[0035] 에어로졸화, 분무화 및 미립자화에 유용한 방법 및 장치는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 의료 분무기는 투여자에 의한 흡입을 위한 흡기 스트림 내로 계량된 용량의 생리학적으로 활성인 액체를 전달하기 위해 사용되어 왔다 (예를 들어, 미국 특허 6,598,602 참조). 의료 분무기는 흡기와 함께 에어로졸을 형성하는 액체 소적을 생성시키도록 작동할 수 있다. 다른 환경에서, 의료 분무기는 투여자에게 적합한 습윤 함량을 갖는 기체를 공급하기 위해 물 소적을 분사하기 위해 사용될 수 있고, 이것은 흡기 스트림이 기계적인 호흡 보조기, 예를 들어 호흡기, 인공호흡기 또는 마취 전달 시스템에 의해 제공되는 경우에 특히 유용하다.

[0036] 예시적인 분무기는 예를 들어 마우스피스를 통해 투여자의 흡입에 의해 생성되는 통과하는 공기 스트림 (흡기 스트림) 내로 의료용 액체의 소적을 분사하도록 작동되는 핸드 핸드 장치를 설명하고 있는 WO 95/01137에 설명되어 있다. 다른 예는 호흡 부전 환자에게 호흡 제어 및 증대를 제공하고 의약 액체 입자를 환자의 기도 및 폐의 폐포 내로 전달하기 위한 분무기를 포함하는 양압 인공호흡기 시스템을 설명하고 있는 미국 특허 5,388,571에서 볼 수 있다. 미국 특허 5,312,281에는 낮은 온도에서 물 또는 액체를 미립자화시키고 보고된 바에 의하면 미스트의 크기를 조정할 수 있는 초음파 분무기가 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 5,287,847은 신생아, 소아 및 성인에게 의약 에어로졸을 전달하기 위한 것으로, 측정가능한 유속 및 배출 (output) 용적을 갖는 공기역학적 분무 설비를 기술하고 있다. 추가로, 미국 특허 5,063,922에는 초음파 미립화기 (ultrasonic atomizer)가 기술되어 있다.

[0037] 본 발명의 방법은 또한 본 발명의 ORP 수용액으로 치료가능한 감염의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 감염은 하나 이상의 감염성 병원체, 예를 들어, 감염성 미생물에 의해 유발될 수 있다. 상기 미생물은 예를 들어, 바이러스, 세균 및 진균을 포함할 수 있다. 바이러스는 예를 들어 아데노바이러스, HIV, 리노바이러스 및 독감 바이러스로 이루어지는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 바이러스를 포함할 수 있다. 세균은 예를 들어 에스체리치아 콜라이 (*Escherichia coli*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코커스 아우레우스, 및 미코박테리움 튜베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*)로 이루어지는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 세균을 포함할 수 있다. 진균은 예를 들어 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 바실러스 서브틸리스 (*Bacillus subtilis*) 및 바실러스 아트로파에우스 (*Bacillus athrophaeus*)로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 진균을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 또한 본 발명의 ORP 수용액으로 치료가능한 염증성 질환 또는 알레르기 반응의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0038] 또한, 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액을 사용한 치료에 의해 조절, 감소, 사멸 또는 박멸될 수 있는 유기체는 예를 들어 슈도모나스 아에루기노사, 에스체리치아 콜라이, 엔테로코커스 히라에 (*Enterococcus hirae*), 아시네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 중, 박테로이데스 프라길리스 (*Bacteroides fragilis*), 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로코커스 파에칼리스

(*Enterococcus faecalis*), 반코마이신 내성-엔테로코커스 파에시움 (*Enterococcus faecium*) (VRE, MDR), 해모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 클렙시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*), 마이크로코커스 루테우스 (*Micrococcus luteus*), 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 스타필로코커스 아우레우스, 스타필로코커스 에피더미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 스타필로코커스 해몰리티쿠스 (*Staphylococcus haemolyticus*), 스타필로코커스 호미니스 (*Staphylococcus hominis*), 스타필로코커스 사프로피티쿠스 (*Staphylococcus saprophyticus*), 스트렙토코커스 뉴모니아에 (*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 살모넬라 콜레라에수이스 (*Salmonella choleraesuis*), 시겔라 디센테리아에 (*Shigella dysenteriae*), 및 다른 감수성 세균, 및 효모, 예를 들어 트리코피톤 멘타그로파이트 (*Trichophyton mentagrophytes*), 칸디다 알비칸스 및 칸디다 트로피칼리스 (*Candida tropicalis*)를 포함한다. ORP 수용액은 또한 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 리노바이러스, 인플루엔자 (예를 들어, 인플루엔자 A), 간염 (예를 들어, A형 간염), 코로나 바이러스 (예를 들어, 중증 급성 호흡 증후군 (SARS)의 원인 바이러스), 로타바이러스, 조류 독감 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 단순 포진 바이러스, 수두 대상 포진 바이러스, 풍진 바이러스, 및 다른 감수성 바이러스를 조절, 감소, 사멸 또는 박멸하기 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0039] 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 본 발명의 ORP 수용액을 비경구 투여하는 것을 포함한다. 비경구 투여는 본 발명의 ORP 수용액을 정맥내, 피하, 근내, 또는 복강내 투여하는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 ORP 수용액은 본 발명의 방법에 따라 병태를 예방 또는 치료하기 위해 정맥내 투여된다. 적합한 병태는 예를 들어 바이러스성 심근염, 다발 경화증 및 AIDS를 포함할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액의 정맥내 투여를 통해 바이러스성 심근염, 다발 경화증, 및 AIDS를 치료하는 방법을 기재하고 있는 미국 특허 5,334,383 및 5,622,848을 참조한다.

[0040] 본 발명은 손상되거나 해를 입은 조직을 본 발명의 ORP 수용액의 치료 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 본 발명에 따라서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 손상되거나 해를 입은 조직을 접촉시키는데 적합한 어떠한 방법이라도 사용될 수 있다. 예를 들어, 손상되거나 해를 입은 조직은 손상되거나 해를 입은 조직을 ORP 수와 접촉시키기 위해서 조직을 본 발명의 ORP 수용액으로 관류함으로써 본 발명에 따라서 치료될 수 있다. 별법으로 (및 추가로), 본 발명의 ORP 수용액은 손상되거나 해를 입은 조직이 ORP 수와 접촉하도록 스텝 또는 스프레이로서, 또는 전술한 바와 같이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해서 투여될 수 있다.

[0041] 본 발명의 방법은 예를 들어 수술에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 절개에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 구강 수술, 그라프트 (graft) 수술, 임플란트 (implant) 수술, 이식 수술, 소작술, 절단술, 방사선, 화학요법 및 이들의 조합에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 구강 수술에는 예를 들어 근관 수술, 발치, 치은 수술 등과 같은 치과 수술이 포함될 수 있다.

[0042] 본 발명의 방법은 또한 반드시 수술에 의해서 야기되지는 않는 하나 이상의 화상, 벤 상처, 찰과상, 찰상, 발진, 궤양, 자창, 이들의 조합 등에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하는 것도 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 감염이 있는 손상되거나 해를 입은 조직, 또는 감염으로 인해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 사용될 수도 있다. 이러한 감염은 예를 들어 본 명세서에 기술된 바와 같은 바이러스, 세균 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 미생물과 같은 하나 이상의 감염성 병원체에 의해서 야기될 수 있다.

[0043] 본 발명은 추가로 본 발명의 ORP 수용액의 항감염량과 표면을 접촉시키는 것을 포함하는, 표면을 소독하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 따르면, 표면은 임의의 적합한 방법을 사용하여 접촉될 수 있다. 예를 들어, 표면은 본 발명에 따라 표면이 소독되도록 본 발명의 ORP 수용액으로 표면을 관류함으로써 접촉될 수 있다. 추가로, 표면은 표면이 본 발명에 따라 소독되도록 본 발명의 ORP 수용액을 스텝 또는 스프레이로서, 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해서 표면에 적용함으로써 접촉될 수도 있다. 또한, 본 발명의 ORP 수용액은 본 명세서에 기술된 세정 와이프 (cleaning wipe)로 표면에 적용될 수 있다. 본 발명에 따라 표면을 소독함으로써 표면은 감염성 미생물이 제거될 수 있다. 별법으로 (또는 추가로), 본 발명의 ORP 수용액은 표면에 적용하여 감염에 대한 장벽 (barrier)을 제공함으로써 본 발명에 따라 표면을 소독할 수 있다.

[0044] 본 발명의 방법은 생물학적, 무생물적 표면 또는 이들 표면의 조합 표면을 소독하기 위해서 사용될 수 있다. 생물학적 표면에는 예를 들어 구강, 동강 (sinus cavity), 두개강, 복강 및 흉강과 같은 하나 이상의 체강 내의 조직이 포함될 수 있다. 구강 내의 조직은 예를 들어 구강 조직, 치은 조직, 혀 조직 및 인후 조직을 포함한다. 생물학적 조직은 또한 피부 근육 조직, 뼈 조직, 기관 조직, 점막 조직, 무세포 및 세포-피부 대체물, 다른 생명공학 처리된 조직, 피부 이식편, 배아 및 성인 줄기세포 또는 분화된 세포 (예를 들어 섬유아세포, 각질세포), 및 이들이 조합을 포함할 수 있다. 무생물 표면에는 예를 들어 수술에 의해서 이식할 수 있는 장치, 보철장치 및 의료장치, 및 수술 중에 노출될 수 있는 내부 기관, 내장, 근육 등을 포함한다. 본 발명의 방법에 따르면, 수술 동안 노출될 수 있는 내부 장기, 내장, 근육 등의 표면은 예를 들어 수술 환경의 멸균성을 유지하기 위해 소독될 수 있다.

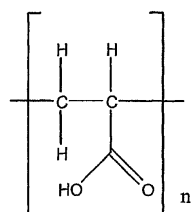
[0045] 본 발명은 산화 환원 전위 (ORP) 수용액 및 향상된 효능 및 안정성을 제공하기 위한 증점제를 포함하는 국소 투여용 제제를 제공한다.

[0046] 본 발명의 제제에 존재하는 물의 양은 일반적으로 제제의 중량을 기준으로 하여 약 10 중량% 내지 약 95 중량%이다. 바람직하게는, 존재하는 물의 양은 약 50 중량% 내지 약 90 중량%이다.

[0047] 발명의 제제는 바람직하게는 양극수 및 음극수를 포함하는 ORP 수용액을 포함한다. 양극수는 본 발명에 사용되는 전해 전지의 양극 챔버에서 생산된다. 음극수는 전해 전지의 음극 챔버에서 생산된다.

[0048] 본 발명에 따른 국소 투여용 제제는 추가로 증점제를 포함한다. 임의의 적합한 증점제가 ORP 수용액 단독의 경우보다 일반적으로 더 큰 목적하는 점도를 갖는 제제를 생산하기 위해서 사용될 수 있다. 이용되는 증점제는 제제 내의 ORP 수용액 및 다른 임의의 성분들과 상용성이어야 한다. 적합한 증점제에는 중합체 및 히드록시에틸셀룰로스가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 적합한 중합체는 단독중합체 또는 공중합체일 수 있으며, 임의로 가교결합된다. 그 밖의 다른 적합한 증점제는 일반적으로 본 기술분야에서 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives, 2nd ed., Ashe et al. eds. (2002), 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Rowe et al. eds. (2003)] 참조).

[0049] 바람직한 증점제는 아크릴산-계 중합체이다. 보다 바람직하게는, 증점제는 고분자량의 가교결합된 아크릴산-계 중합체이다. 상기 중합체는 하기의 화학식의 구조를 갖는다.



[0050]

[0051] 이러한 중합체는 노베온 (Noveon)에 의해서 상품명 카르보폴 (Carbopol™)로 판매된다. 카르보폴 중합체는 일반적으로 증점제로 사용하기 위한 유동성 조절제 (rheology modifier), 현탁화제 및 다양한 개인 위생 제품, 약제 및 가정용 세정제에서의 안정화제로서 공급된다. 카르보폴(등록상표) 중합체는 고체 (예를 들어, 분말) 또는 액체 형태로 사용될 수 있다.

[0052] 본 발명에서 사용하기에 적합한 아크릴산-계 중합체는 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 적합한 단독중합체는 바람직하게는 알릴 슈크로스 또는 알릴펜타에리트리톨에 의해서 가교결합될 수 있다. 아크릴산의 적합한 공중합체는 장쇄 (C_{10} - C_{30}) 알킬 아크릴레이트에 의해서 변형되며, 바람직하게는 알릴펜타에리트리톨에 의해서 가교결합될 수 있다.

[0053] 카르보폴(등록상표) 중합체는 최대 점도를 획득하기 위하여 중화된다. 공급된 상태로서, 카르보폴(등록상표) 중합체는 건조하고, 단단하게 코일화된 산성 분자이며, 수소 결합에 의해서 코일화된 구조로 유지된다. 일단 물 또는 또 다른 용매에 분산되면, 상기 중합체는 수화하고 부분적으로 코일이 풀리기 시작한다. 카르보폴(등록상표) 중합체로부터 최대 증점도를 획득하는 가장 통상적인 방법은 산성 중합체를 염으로 전환시키는 것이다. 이것은 수산화나트륨 (NaOH) 또는 트리에탄올아민 (TEA)과 같은 통상의 염기에 의해서 중화시킴으로써 쉽게 달성된다. 상기 중화는 장쇄 중합체의 "코일을 풀고" 분자를 효과적인 증점 형태로 팽창시킨다.

[0054] 적합한 증점제는 외관, 전단 저항성, 이온 저항성 및 열안정성과 같은 다른 특징뿐만 아니라 제제에 대하여 바

람직한 점도를 수득할 수 있다. 예를 들어, 카르보폴(등록상표) 934는 3000 센티포아즈 (cps)보다 큰 점도를 갖는 현탁액 또는 에멀전 (투명한 겔보다)인 제제에 바람직하다. 카르보폴(등록상표) 974P는 그의 유리한 생물 접착 특성 (bioadhesive property)을 위해서 대신 사용될 수 있다.

[0055] 임의의 적합한 양의 증점제가 제제에 대해 목적하는 점도를 수득하도록 본 발명의 제제에 존재한다. 일반적으로, 증점제의 양은 제제의 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%일 수 있다. 바람직하게는, 증점제의 양은 약 0.1 내지 약 10 중량%이다.

[0056] 다른 측면에서, ORP 수용액의 부피를 기준으로 한 증점제의 양은 일반적으로 약 0.1% 중량/부피 (mg/ml) 내지 약 50% 중량/부피 (mg/ml)이다. 바람직하게는, 증점제의 양은 약 0.1% w/v 내지 약 10% w/v이다.

[0057] 증점제의 양은 일반적으로 ORP 수용액 250 ml당 약 0.1 g 내지 약 50 mg이다. 바람직하게는, 존재하는 증점제의 양은 ORP 수용액 250 ml당 약 1 mg 내지 약 20 mg, 가장 바람직하게는 ORP 수용액 250 ml당 약 3 mg 내지 약 15 mg의 증점제를 포함할 수 있다.

[0058] 아크릴산-계 중합체가 저농도로 사용되는 경우에, 제제는 미끄러운 느낌으로 쉽게 유동한다. 보다 높은 농도에서 본 발명의 제제는 고점도를 가지며, 의가소성(pseudoplastic)이고 유동에 대해서 저항성이다. 전단력이 혼합기 또는 펌프에 의해서 적용되는 경우에, 겔보기 점도는 감소되며, 제제는 펌핑될 수 있다.

[0059] 본 발명의 제제는 임의로 중화제를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 중화제가 제제의 목적하는 pH를 수득하기 위해서 사용될 수 있다. 적합한 중화제에는 예를 들어 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 암모니아, 수산화칼륨, L-아르기닌, AMP-95, 뉴트롤 (Neutrol) TE, 트리스 아미노 (Tris Amino), 에토민 (Ethomeen), 디-이소프로판올 아민 및 트리-이소프로판올아민이 포함된다. 그 밖의 다른 중화제는 일반적으로 본 기술분야에서 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives, 2nd ed., Ashe et al. eds. (2002)], 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Rowe et al., eds. (2003)] 참조). 적합한 중화제는 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

[0060] 바람직하게는, 증점제가 카르보폴(등록상표)과 같은 아크릴산-계 중합체인 경우에 중화제 트리에탄올아민이 사용된다. 중화제는 제제를 겔로 전환시킨다.

[0061] 임의의 적합한 양의 중화제가 본 발명의 제제에 포함될 수 있다. 일반적으로, 중화제의 양은 제제의 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%이다. 바람직하게는, 중화제의 양은 제제의 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%이다. 부피를 기준으로 하여, 중화제의 양은 ORP 수용액의 부피를 기준으로 하여 약 1 부피% 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다.

[0062] 액체 형태로 첨가되는 경우에, 중화제는 ORP 수용액의 250 ml당 약 1 ml 내지 약 100 ml의 양으로 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 중화제의 양은 ORP 수용액의 250 ml당 약 10 ml 내지 약 90 ml이다. 추가로, 고체 형태일 때, 중화제는 상기 액체 형태에 대응하는 고체의 양으로 첨가될 수 있다.

[0063] 제제는 추가로 착색제, 방향제, 완충제, 생리학상 허용되는 담체 및/또는 부형제 등과 같은 추가의 성분들을 함유할 수 있다. 적합한 착색제의 예로는 이산화티탄, 산화철, 카르바줄 바이올렛, 크롬-코발트-알루미늄 옥사이드, 4-비스[(2-히드록시에틸)아미노]-9,10-안트라센디온 비스(2-프로페노익)에스테르 공중합체 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 어떤 적합한 방향제라도 사용될 수 있다.

[0064] 본 발명의 제제는 임의의 적합한 방법으로도 제조될 수 있다. ORP 수용액 및 증점제와 같은 제제의 성분은 어떠한 방식으로든 함께 혼합하여 균질한 혼합물을 수득할 수 있다. 바람직하게는, 성분들은 전기 혼합기 또는 균일성을 보장하는 그 밖의 다른 적합한 장치를 사용하여 수분 동안 함께 혼합시킨다. 제제의 성분들은 일반적으로 약 400 rpm 내지 약 1000 rpm, 바람직하게는 약 500 rpm 내지 약 800 rpm, 더욱 바람직하게는 약 500 rpm 내지 약 600 rpm으로 혼합된다.

[0065] 제제는 모든 성분들을 배합한 후에 균질한 혼합물을 수득하는데 충분한 시간 동안, 일반적으로는 약 1분 내지 약 10분 동안 혼합시킨다.

[0066] 증점제가 분말 형태인 경우에, 이것은 우선 체질하여 큰 응집체를 분쇄시켜 균질한 제제의 제조를 가능하게 한다.

[0067] 이어서, 트리에탄올아민과 같은 중화제를 ORP 수용액 및 증점제를 함유하는 제제에 첨가할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이, 트리에탄올아민의 첨가는 카르보폴(등록상표)과 같은 증점제가 코일이 풀려서 원하는 점도를 갖

는 제제를 수득할 수 있도록 허용할 수 있다.

- [0068] 착색제 또는 방향제는 또한 카르보폴(등록상표)과 같은 증점제를 ORP 수에 용해시키기 전 또는 후에, 그러나, 중화 단계 전에 혼합물에 첨가될 수 있다.
- [0069] 본 발명의 제제의 물리적 특성은 제제에 존재하는 ORP 수용액의 물리적 특성과 일반적으로 동일하다. ORP 수용액의 특성은 증점제 및 임의의 중화제를 첨가한 후에도 유지된다. 예를 들어, ORP 수용액 자체, 및 ORP 수용액을 함유하는 제제의 안정성 및 pH는 일반적으로 동일하다. 따라서, 본 명세서에 기술된 ORP 수용액의 모든 특징은 본 발명의 제제에 적용된다.
- [0070] 예를 들어, 본 발명의 제제는 일반적으로 적어도 약 20시간 동안, 전형적으로 적어도 2일 동안 안정하다. 보다 일반적으로는, 제제는 적어도 약 1주일 (예를 들어, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일 등) 동안, 바람직하게는 적어도 2개월 동안 안정하다. 보다 바람직하게는, 제제는 그 제조 후에 적어도 6개월 동안 안정하다. 훨씬 더 바람직하게는, 제제는 적어도 1년, 가장 바람직하게는 적어도 3년 동안 안정하다.
- [0071] 제제의 pH는 일반적으로 약 6 내지 약 8이다. 바람직하게는 제제의 pH는 약 6.2 내지 약 7.8, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0072] 본 발명의 제제는 환자에게 국소 투여하기에 적합한 임의의 형태로 사용될 수 있다. 적합한 형태에는 본 기술 분야에서 공지되어 있는 형태인 겔, 로션, 크림, 페이스트, 연고 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다 (예를 들어, Modern Pharmaceutics, 3rd ed., Banker et al. ed. (1996) 참조). 겔은 일반적으로 삼차원적 구조를 갖는 반고체 에멀전 또는 현탁액이다. 바람직하게는, 제제는 겔 형태이다.
- [0073] 페이스트는 일반적으로 종종 수성 또는 지방성 비히클에 분산된 고체의 대부분 (예를 들어, 20% 내지 50%)을 함유하는 반고체 현탁액이다. 로션은 일반적으로 수성 비히클 및 휘발성 물질 (50% 초과)을 함유하는 액체 에멀전이며, 붓기에 충분한 낮은 점도 (30,000 cps 미만)를 갖는다. 연고 및 크림은 일반적으로 다른 휘발성 성분들과 함께 담체의 일부로서 탄화수소 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 반고체 에멀전 또는 현탁액이다.
- [0074] 본 발명의 제제가 겔 형태일 때, 겔의 점도는 실온 (예를 들어 약 25°C)에서 약 10,000 내지 약 100,000 센티포와즈 (cps) (예를 들어, 약 15,000 cps, 약 20,000 cps, 약 25,000 cps, 약 30,000 cps, 약 35,000 cps, 약 40,000 cps, 약 45,000 cps, 약 50,000 cps, 약 55,000 cps, 약 60,000 cps, 약 65,000 cps, 약 70,000 cps, 약 75,000 cps, 약 80,000 cps, 약 85,000 cps, 약 90,000 cps, 약 95,000 cps, 또는 이들의 범위)이다.
- [0075] 겔의 pH는 일반적으로 약 6.0 내지 약 8.0이다. 상기 pH를 초과하면, 카르보폴(등록상표) 중합체와 같은 증점제의 점도는 감소하여 불충분한 국소용 제제를 생성시킬 수 있다. 바람직하게는, 겔의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8, 보다 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0076] 본 발명의 제제는 다양한 병태를 치료하기 위해서 인간 및/또는 동물을 포함하는 환자에게 국소 투여하기에 적합하다. 특히, 이 제제는 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 돼지, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 햄스터, 새) 및 인간에게 적용될 수 있다. 국소 투여는 피부에 대한 적용뿐만 아니라 경구, 비내, 기관지내 및 직장 투여 경로를 포함한다.
- [0077] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 환자의 병태에는 예를 들어 다음의 병태가 포함된다: 수술/개방 상처 세척제 (세정제); 피부 병원체 소독 (예를 들어, 세균, 마이코플라스마 (mycoplasma), 바이러스, 진균, 프리온 (prion)에 대한 것임); 상처 소독 (예를 들어, 싸움 상처); 상처 치유 촉진; 화상 치유 촉진; 피부 진균의 치료; 건선; 무좀; 귀의 감염증 (예를 들어, 수영자 외이염); 외상성 창상; 급성, 아만성 및 만성 감염증 (당뇨병성 족 감염증이 후자의 예이다), 압박 궤양 (pressure ulcer), 피부찰상 (derma-abrasion), 피사 조직을 제거한 상처, 레이저 재표면화 (re-surfacing), 공여부/이식편, 삼출성의 일부 및 전층의 창상, 표재성 손상 (열상, 벤상처, 찰과상, 미약한 피부 자극) 및 인체 또는 동물 신체 상에 또는 그 안에 대한 그 밖의 의학적 적용. 본 발명에 따라 치료되는 궤양은 존재하는 농양 또는 피사성 조직을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다.
- [0078] 추가로, 본 발명은 산화 환원 전위 수용액 및 증점제를 포함하는 제제를 상처에 적용함으로써 환자에서 상처 치유를 촉진하는 방법에 관한 것이다. 치료되는 상처는 임의의 수술, 궤양 또는 다른 수단에 의해 야기된 것일 수 있다. 치료될 수 있는 궤양은 예를 들어, 당뇨병 족부 궤양을 포함한다.
- [0079] 본 발명은 추가로 ORP 수용액 및 증점제를 포함하는 제제를 국소 투여함으로써 환자의 병태를 예방하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 제제 (예를 들어 겔 형태의)는 감염을 예방하기 위한 개방된 상처에 대한 장벽으로서

사용될 수 있다. 구체적으로, 제제 (예를 들어 겔 형태의)는 상처의 표면, 예를 들어 신경 및 혈관 합병증을 유발하기 쉬운 당뇨병의 족부 궤양에 적용될 수 있다. 이와 같이 적용된 제제는 상기 상처가 당뇨병 환자의 감염에 대한 주요 입구이기 때문에 감염에 대한 장벽을 제공할 수 있다.

[0080] 제제는 예를 들어 감염을 포함하여 환자의 성병을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 예방될 수 있는 상기 감염은 포진, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 및 질 감염을 포함한다. 제제가 겔 형태일 때, 제제는 살정제로서 사용될 수 있다.

[0081] 본 발명의 제제는 세균, 바이러스 및/또는 배아에 대해서 원하는 치료학적 효과를 제공하는 치료 유효량으로 사용되거나 적용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료 유효량은 치료하거나 예방되는 병태의 개선을 제공하는 제제의 양을 의미한다. 예를 들어, 감염을 치료하기 위해서 사용되는 경우에, 제제의 치료 유효량은 감염의 정도를 감소시키고/시키거나, 추가의 감염을 방지하는데 효과적인 양을 포함할 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 인지되는 바와 같이, 제제를 투여함으로써 제공되는 본 발명의 제제의 효능은 단기간 (즉, 수일) 및/또는 장기간 (예를 들어, 수개월)일 수 있다.

[0082] 제제는 또한 환자에게서 목적하는 효과가 관찰될 때까지 충분한 기간에 걸쳐서, 예를 들어, 1일, 2일, 수일, 1주일, 또는 수주일에 걸쳐서 적용될 수 있다.

[0083] 제제는 임의의 적합한 방식으로도 적용될 수 있다. 예를 들어, 제제의 양은 치료할 환자의 표면에 적용한 다음에, 환자 자신의 손가락을 사용하여 균일하게 펼쳐 바를 수 있다. 별법으로, 건강관리 제공자 (health care provider)가 제제를 환자의 조직에 적용할 수 있다. 적합한 도구, 예를 들어, 일회용 와이프 또는 클로스 (cloth)가 제제를 적용하기 위해서 사용될 수 있다.

[0084] 본 발명의 ORP 수는 전기분해 또는 산화환원 반응으로도 불릴 수 있는 산화-환원 방법에 의해서 생산될 수 있고, 여기서 전기적 에너지가 사용되어 수용액 중에서 하나 이상의 화학적 변화를 생성시킨다. 전기적 에너지는 전하를 하나의 포인트로부터 전류의 형태로 또다른 포인트로 전도시킴으로써 물에 도입되고 물을 통해서 수송된다. 전류를 발생시키고 유지시키기 위해서는, 물 중에 전하 캐리어가 존재하여야 하며, 캐리어가 이동하도록 만드는 힘이 존재하여야 한다. 전하 캐리어는 금속 및 반도체의 경우에서와 같이 전자일 수 있거나, 이들은 용액의 경우에 양이온 및 음이온일 수 있다.

[0085] 환원 반응은 본 발명에 따라 ORP 수용액을 제조하는 방법에서 음극에서 일어나는 반면에, 산화 반응은 양극에서 일어난다. 일어나는 특정 환원 및 산화 반응은 국제출원 공개 WO 03/048421 A1에 기술되어 있다.

[0086] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 양극에서 생산된 물은 양극수라고 불리며, 음극에서 생산된 물은 음극수라고 불린다. 양극수는 전해반응으로부터 생성된 산화된 종을 함유하는 반면에, 음극수는 반응으로부터 환원된 종을 함유한다.

[0087] 양극수는 일반적으로 약 1 내지 약 6.8의 낮은 pH를 갖는다. 양극수는 일반적으로 예를 들어 염소 기체, 클로라이드 이온, 염산 및/또는 차아염소산을 포함한 다양한 형태의 염소를 함유한다. 임의로, 예를 들어 산소 기체, 퍼옥사이드 및/또는 오존을 포함하는 다양한 형태의 산소가 또한 존재한다. 음극수는 일반적으로 약 7.2 내지 약 11의 높은 pH를 갖는다. 음극수는 일반적으로 수소 기체, 히드록실 라디칼 및/또는 나트륨 이온을 함유할 수 있다.

[0088] 본 발명의 ORP 수용액은 산성, 중성 또는 염기성일 수 있으며, 일반적으로 약 1 내지 약 14의 pH를 갖는다. 이 pH에서 ORP 수용액은 ORP 수용액과 접촉하게 되는 인간 피부와 같은 표면을 손상시키거나 개체에 해를 미치지 않으면서 경질 표면에 적합한 양으로 안전하게 적용될 수 있다. 일반적으로, ORP 수용액의 pH는 약 3 내지 약 8이다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8이며, 가장 바람직하게는 pH는 약 7.4 내지 약 7.6이다.

[0089] 본 발명의 ORP 수용액은 일반적으로 -1000 밀리볼트 (mV) 내지 +1350 밀리볼트 (mV)의 산화-환원 전위를 갖는다. 이 전위는 금속 전극에 의해서 탐지되고 동일한 용액 내에서의 기준 전극과 비교한 것으로 전자를 수송하거나 전달시키는 용액의 경향 (즉, 전위)의 척도이다. 이 전위는 예를 들어 표준 기준인 은/염화은 전극에 비해서 ORP 수용액의 전기 전위를 밀리볼트로 측정하는 것을 포함하는 표준 기술에 의해서 측정될 수 있다. ORP 수용액은 일반적으로 -400 mV 내지 +1300 mV 또는 +1150 mV의 전위를 갖는다. 바람직하게는, ORP 수용액은 0 mV 내지 +1250 mV, 보다 더 바람직하게는 +500 mV 내지 +1250 mV의 전위를 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는, 본 발명의 ORP 수용액은 +800 mV 내지 +1100 mV, 가장 바람직하게는 +800 mV 내지 +1000 mV의 전위를 갖는다.

- [0090] 다양한 이온 중 및 다른 종이 본 발명의 ORP 수용액 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 염소 (예를 들어, 유리 염소 및 임의로 결합된 염소), 및 임의로 오존 및 퍼옥사이드 (예를 들어, 과산화수소)를 함유할 수 있다. 하나 이상의 이들 종의 존재는 바이러스뿐만 아니라 세균 및 진균과 같은 다양한 미생물을 사멸하는 ORP 수용액의 소독 능력에 기여하는 것으로 생각된다.
- [0091] 유리 염소는 일반적으로 차아염소산 (HClO), 차아염소산 이온 (ClO^-), 및 차아염소산나트륨 (NaOCl), 클로라이드 이온 (Cl^-), 아염소산 이온 (ClO_2^-), 용해된 염소 기체 (Cl_2) 및 다른 라디칼 염소 종을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 차아염소산 대 차아염소산 이온의 비는 pH에 따라 좌우된다. pH 7.4에서, 차아염소산 수준은 약 25 ppm 내지 약 75 ppm이다. 온도도 유리 염소 성분의 비에 영향을 미친다.
- [0092] 결합된 염소는 암모니아 또는 유기 아민 (예를 들어, 클로라민)과 화학적으로 조합된 염소이다. 결합된 염소는 일반적으로 약 20 ppm 이하의 양으로 존재한다.
- [0093] 염소 및 임의로 오존 및 과산화수소는 ORP 수용액에 임의의 적합한 양으로도 존재할 수 있다. 이들 성분의 수준은 본 기술 분야에서 공지된 방법에 의해서 측정될 수 있다.
- [0094] 일반적으로, 유리 염소 및 임의로 결합된 염소 모두를 포함하는 총 염소 함량은 약 50 ppm (parts per million) 내지 약 200 ppm이다. 바람직하게는, 총 염소 함량은 약 80 ppm 내지 약 150 ppm이다.
- [0095] 염소 함량은 DPD 비색법 (라모테 컴퍼니 (Lamotte Company), 미국 메릴랜드주 चेस्터타운) 또는 환경보호청 (Environmental Protection Agency)에 의해서 확립된 방법과 같은 다른 공지된 방법과 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 측정될 수 있다. DPD 비색법에서, 황색 색상은 유리 염소와 N,N-디에틸-p-페닐렌디아민 (DPD)과의 반응에 의해서 형성되며, 강도는 출력 (output)을 ppm으로 제공하는 검정된 비색계 (calibrated calorimeter)에 의해서 측정된다. 요오드화칼륨의 추가의 첨가는 용액을 분홍색으로 전환시켜 총 염소 값을 제공한다. 이어서, 존재하는 결합된 염소의 양은 총 염소로부터 유리 염소를 공제함으로써 결정된다.
- [0096] 오존은 임의로 0.03 ppm 내지 약 0.2 ppm, 바람직하게는 0.10 ppm 내지 약 0.16 ppm이다.
- [0097] 과산화수소는 임의로 약 0.01 ppm 내지 약 200 ppm, 바람직하게는 약 0.05 ppm 내지 약 100 ppm의 수준으로 ORP 수용액에 존재한다. 보다 바람직하게는, 과산화수소는 약 0.1 ppm 내지 약 40 ppm, 가장 바람직하게는 약 1 ppm 내지 4 ppm의 양으로 존재한다. 퍼옥사이드 (예를 들어, H_2O_2 , H_2O_2^- 및 HO_2^-)는 임의로 0.12 밀리몰 (mM) 미만의 농도로 존재한다.
- [0098] ORP 수용액 내에 존재하는, 전술한 염소 중, 산소 중 및 Cl^- , ClO_3^- , Cl_2^- 및 ClO_x 와 같이 측정하기 어려울 수 있는 추가의 종을 포함하는 산화성 화학물질 종의 총량은 바람직하게는 약 2 밀리몰 (mM)의 범위이다. 존재하는 산화성 화학적 종의 수준은 또한 (스핀 트랩 (spin trap) 분자로서 템폰 (Tempone) H를 사용하여) ESR 분광법에 의해서 측정될 수도 있다.
- [0099] 본 발명의 ORP 수용액은 일반적으로 적어도 약 24시간 동안, 및 일반적으로 적어도 약 2일 동안 안정하다. 보다 일반적으로, 수용액은 적어도 약 1주 (예를 들어, 1주, 2주, 3주, 4주 등) 동안, 바람직하게는 적어도 약 2개월 동안 안정하다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 그의 제조 후에 적어도 6개월 동안 안정하다. 보다 더 바람직하게는, ORP 수용액은 적어도 1년 동안, 가장 바람직하게는 적어도 3년 동안 안정하다.
- [0100] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한"은 일반적으로 그의 제조 후에 통상적인 저장 상태 (즉 실온) 하에 특정 기간 동안 ORP 수용액이 의도하는 그의 용도, 예를 들어 오염 방지, 소독, 멸균, 항-미생물 세정, 및 상처 세정에 적합한 상태로 유지하는 능력을 의미한다.
- [0101] 본 발명의 ORP 수용액은 또한 가속 조건, 일반적으로 약 30°C 내지 약 60°C에서 적어도 약 90일, 바람직하게는 약 180일 동안 저장시에 안정하다.
- [0102] 용액에 존재하는 이온 및 다른 종의 농도는 일반적으로 ORP 수용액의 보관 수명 동안 유지된다. 일반적으로, 유리 염소, 차아염소산 및 임의로 오존 및 과산화수소의 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 70% 이상으로 유지된다. 바람직하게는, 상기 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 80% 이상으로 유지된다. 보다 바람직하게는, 상기 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상으로 유지된다.

- [0103] 본 발명의 ORP 수용액의 안정성은 ORP 수용액에 노출시킨 후 샘플에 존재하는 유기체의 양의 감소를 기초로 하여 결정될 수 있다. 유기체 농도 감소의 측정은 세균, 진균, 효모 또는 바이러스를 포함한 임의의 적합한 유기체를 사용하여 수행될 수 있다. 적합한 유기체는 예를 들어 에스체리치아 콜라이, 스태필로코커스 아우레우스, 칸디다 알비칸스, 및 바실러스 아트로파에우스 (*Bacillus athrophaeus*) (종전의 비. 섭틸리스 (*B. subtilis*))를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. ORP 수용액은 생존 미생물 농도의 약 4 로그 (10^4) 감소를 제공할 수 있는 저-수준 소독제 및 생존 미생물 농도의 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있는 고-수준 소독제로서 모두 기능할 수 있다.
- [0104] 본 발명의 한 측면에서, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정하면, 1분 동안 노출시킨 후에 총 유기체 농도의 적어도 4 로그 (10^4) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 6개월 후에 측정할 때에, 유기체 농도의 상기 감소를 제공할 수 있다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때에, 가장 바람직하게는 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 3년 후에 측정할 때에 유기체 농도의 상기 감소를 제공할 수 있다.
- [0105] 본 발명의 다른 측면에서, ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때 노출 1분 내에 다음 미생물로 이루어지는 군 중에서 선택되는 생존 미생물 샘플 농도의 적어도 약 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있다: 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 및 칸디다 알비칸스. 바람직하게는, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 보다 바람직하게는 적어도 1년 후에 측정할 때에, 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 또는 칸디다 알비칸스 유기체 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 그를 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때 노출 1분 내에 상기 생존 미생물 농도의 적어도 약 7 로그 (10^7) 감소를 제공할 수 있다.
- [0106] 본 발명의 ORP 수용액은 일반적으로 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출 1분 이내에 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 및 칸디다 알비칸스를 포함하고 이로 제한되지 않는 생존 미생물의 샘플을 약 1×10^6 내지 약 1×10^8 유기체/ml의 초기 농도로부터 약 0 유기체/ml의 최종 농도로 감소시킬 수 있다. 이것은 유기체 농도의 6 로그 (10^6) 내지 8 로그 (10^8) 감소이다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 보다 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때에 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 또는 칸디다 알비칸스 유기체의 상기 감소를 달성할 수 있다.
- [0107] 별법으로, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출 약 5분 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.
- [0108] ORP 수용액은 또한 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때, 노출 약 30초 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 4 로그 (10^4) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.
- [0109] ORP 수용액은 또한 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때, 노출 약 5 내지 약 10분 이내에 아스퍼질러스 니게르 (*Aspergillus niger*) 포자와 같은 진균 포자 농도의 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 진균 포자의 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.
- [0110] 한 실시태양에서, 본 발명의 ORP 수용액은 임의로 과산화수소 (H_2O_2) 및 하나 이상의 염소 종을 포함한다. 바람직하게는, 존재하는 염소 종은 유리 염소 종이다. 유리 염소 종은 차아염소산 ($HOCl$), 차아염소산 이온 (OCl^-), 차아염소산나트륨 ($NaOCl$), 아염소산 이온 (ClO_2^-), 클로라이드 이온 (Cl^-), 용해된 염소 기체 (Cl_2), 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군 중에서 선택될 수 있다.

- [0111] 과산화수소는 임의로 일반적으로 약 0.01 ppm 내지 약 200 ppm, 바람직하게는 약 0.05 ppm 내지 약 100 ppm의 양으로 ORP 수용액에 존재한다. 보다 바람직하게는, 과산화수소는 약 0.1 ppm 내지 약 40 ppm, 가장 바람직하게는 약 1 ppm 내지 약 4 ppm의 양으로 존재한다.
- [0112] 유리 염소 종의 총량은 일반적으로 약 10 ppm 내지 약 400 ppm, 바람직하게는 약 50 ppm 내지 약 200 ppm, 가장 바람직하게는 약 50 ppm 내지 약 80 ppm이다. 차아염소산의 양은 일반적으로 약 15 ppm 내지 약 35 ppm이다. 차아염소산나트륨의 양은 일반적으로 약 25 ppm 내지 약 50 ppm이다. 이산화염소 수준은 일반적으로 5 ppm 미만이다.
- [0113] 일반적으로, ORP 수용액은 적어도 약 1주 동안 안정하다. 바람직하게는, ORP 수용액은 적어도 약 2개월 동안 안정하고, 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 그의 제조 후 적어도 약 6개월 동안 안정하다. 훨씬 더 바람직하게는, ORP 수용액은 적어도 약 1년 동안, 가장 바람직하게는 적어도 약 3년 동안 안정하다.
- [0114] 상기 실시태양에서 ORP 수용액의 pH는 일반적으로 약 6 내지 약 8이다. 바람직하게는, ORP 수용액의 pH는 약 6.2 내지 약 7.8, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0115] 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하지 않으면서, pH를 조절하면 염소 중, 예를 들어 차아염소산 및 차아염소산 이온이 공존하는 안정한 ORP 수용액을 얻을 수 있다고 생각된다.
- [0116] 그 제조 후에, 본 발명의 ORP 수용액 또는 제제는 예를 들어 병원, 영양원, 진료소, 외래환자 수술센터, 치과 진료소 등을 포함하는 의료 시설과 같은, 최종 사용자에게 분배 및 판매하기 위하여 밀봉된 용기에 옮길 수 있다. 본 발명에 따른 제약 투여 형태는 본원에 기재된 국소 투여용 제제 및 제제가 포함되는 밀봉된 용기를 포함한다.
- [0117] 용기에 포함되는 ORP 수용액 또는 제제의 멸균성 및 안정성을 유지하는 임의의 적합한 밀봉된 용기를 사용할 수 있다. 용기는 ORP 수용액 또는 제제의 성분, 예를 들어 ORP 수용액 및 증점제와 상용성인 임의의 물질로 제작될 수 있다. 용기는 일반적으로 ORP 수용액 내에 존재하는 이온이 임의의 평가가능한 정도로 용기와 반응하지 않도록 비반응성이어야 한다.
- [0118] 바람직하게는, 용기는 플라스틱 또는 유리로 제작된다. 플라스틱은 용기를 선반 위에서 저장할 수 있도록 경질일 수 있다. 별법으로, 플라스틱은 유연한 백과 같이 유연할 수 있다.
- [0119] 적합한 플라스틱에는 예를 들어 폴리프로필렌, 폴리에스테르 테레프탈레이트 (PET), 폴리올레핀, 시클로올레핀, 폴리카보네이트, ABS 수지, 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직하게는, 용기는 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE), 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE) 및 선형 저밀도 폴리에틸렌 (LLDPE)으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리에틸렌을 포함한다. 가장 바람직하게는, 용기는 고밀도 폴리에틸렌이다.
- [0120] 용기는 투여되는 ORP 수용액 또는 제제의 환자에 대한 분배를 가능하게 하는 개방부 (opening)를 갖는다. 용기 개방부는 임의의 적합한 방식으로든 밀봉될 수 있다. 예를 들어, 용기는 트위스트-오프 (twist-off) 방식의 캡 (cap) 또는 스톱퍼 (stopper)에 의해서 밀봉될 수 있다. 임의로, 개방부는 호일층 (foil layer)으로 더 밀봉할 수도 있다.
- [0121] 밀봉된 용기의 헤드스페이스 (headspace) 기체는 ORP 수용액 또는 ORP 수용액을 포함하는 제제의 다른 성분과 반응하지 않는 공기 또는 다른 적합한 기체일 수 있다. 적합한 헤드스페이스 기체는 질소, 산소 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0122] 본 발명은 추가로 양극수 및 음극수를 포함하는 ORP 수용액을 제공한다. 양극수는 본 발명에 사용되는 전해 전지의 양극 챔버에서 생산된다. 음극수는 전해 전지의 음극 챔버에서 생산된다.
- [0123] 음극수는 일반적으로 용액의 약 10 부피% 내지 약 90 부피%의 양으로 존재한다. 바람직하게는, 음극수는 용액의 약 10 부피% 내지 약 50 부피%, 보다 바람직하게는 약 20 부피% 내지 약 40 부피%, 가장 바람직하게는 약 20 부피% 내지 약 30 부피%의 양으로 존재한다. 추가로, 양극수는 용액의 약 50 부피% 내지 약 90 부피%의 양으로 ORP 수용액에 존재할 수 있다.
- [0124] 본원에서 알 수 있는 바와 같이, 양극수와 음극수를 모두 포함하는 ORP 수용액은 산성, 중성 또는 염기성일 있고, 일반적으로 그 pH는 약 1 내지 약 14이다. 일반적으로 ORP 수용액의 pH는 약 3 내지 약 8이다. 바람직하게는, pH는 약 6.4 내지 약 7.8, 보다 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0125] 본 발명의 ORP 수용액은 환경에 존재하는 원치 않거나 유해한 물질의 활성을 억제하기 위해 소독제, 세척제, 세

정제, 방부제 등으로서 매우 광범한 용도를 갖는다. ORP 수용액으로 처리될 수 있는 물질은 예를 들어 유기체 및 알레르겐을 포함한다.

[0126] ORP 수용액은 또한 소독제, 멸균제, 오염방지제, 방부제 및/또는 세척제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액은 다음과 같은 대표적인 용도에 적합하다: 의료, 치과 및/또는 수의학적 장비 및 장치; 식품 산업 (예를 들어, 경질 표면, 과일, 야채, 육류); 병원/치료 시설 (예를 들어, 경질 표면); 미용업 (예를 들어, 피부 세정기); 가사 (예를 들어, 바닥, 계산대, 경질 표면); 전자 산업 (예를 들어, 세정 회로, 하드 드라이브); 및 생물학적 테러 방지 (예를 들어, 탄저병, 감염성 미생물).

[0127] ORP 수용액은 예를 들어 다음을 포함하여 상이한 병태 치료를 위해 인간 및/또는 동물에게 적용될 수 있다: 수술/개방 상처 세정제; 피부 병원체 소독 (예를 들어, 세균, 마이코플라즈마 (mycoplasma), 바이러스, 진균, 프리온 (prion)에 대한 것임); 싸움 상처 소독; 상처 치유 촉진; 화상 치유 촉진; 위궤양 치료; 상처 관류; 피부 진균; 건선; 무좀; 유행성 결막염 및 다른 안질환; 귀의 감염증 (예를 들어, 수영자 외이염); 폐/코/동 (sinus) 감염; 및 인체 또는 동물 신체 상에 또는 그 안에 대한 그 밖의 의학적 적용. ORP 수용액의 조직 세포 성장 촉진제로서의 용도는 미국 특허 출원 공개 2002/0160053 A1에 기재되어 있다.

[0128] 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하지 않으면서, ORP 수용액은 그와 접촉하는 세균을 박멸하고 단백질 및 DNA를 포함하여 세균 세포 성분을 파괴하는 것을 생각된다.

[0129] 예를 들어, ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때 노출한 지 30초 내에, 슈도모나스 아에루기노사, 에스체리치아 콜라이, 엔테로코커스 히라에, 아시네토박터 바우만니이, 아시네토박터 중, 박테로이데스 프라길리스, 엔테로박터 아에로게네스, 엔테로코커스 파에칼리스, 반코마이신 내성-엔테로코커스 파에시움 (VRE, MDR), 헤모필루스 인플루엔자에, 클렙시엘라 옥시토카, 클렙시엘라 뉴모니아에, 마이코코커스 루테우스, 프로테우스 미라빌리스, 세라티아 마르세센스, 스탕필로코커스 아우레우스, 스탕필로코커스 에피더미디스, 스탕필로코커스 헤몰리티쿠스, 스탕필로코커스 호미니스, 스탕필로코커스 사프로피티쿠스, 스트렙토코커스 뉴모니아에, 스트렙토코커스 피오게네스, 칸디다 알비칸스 및 칸디다 트로피칼리스로 이루어진 군 중에서 선택된 생존 미생물 샘플의 농도를 적어도 약 5 로그 (10^5) 감소시킬 수 있다.

[0130] 한 실시태양에서, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 1분 이내에 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스탕필로코커스 아우레우스 및 칸디다 알비칸스를 포함하여 이로 제한되지 않는 생존 미생물의 샘플을 약 1×10^6 내지 약 1×10^8 유기체/ml의 초기 농도로부터 약 0 유기체/ml의 최종 농도로 감소시킬 수 있다. 이것은 유기체 농도의 약 6 로그 (10^6) 내지 8 로그 (10^8) 감소에 대응한다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 보다 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스탕필로코커스 아우레우스 또는 칸디다 알비칸스 유기체의 약 10^6 내지 10^8 감소를 달성할 수 있다.

[0131] 별법으로, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5분 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 약 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 약 10^6 감소를 달성할 수 있다. ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 30초 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 약 4 로그 (10^4) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.

[0132] ORP 수용액은 또한 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5 내지 약 10분 이내에 아스퍼질러스 니게르 포자와 같은 진균 포자 농도의 약 6 로그 (10^6) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 1년 후에 측정할 때, 진균 포자 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.

[0133] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 추가로 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5 내지 약 10분 후에 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 및 아테노바이러스와 같은 바이러스 농도를 3 로

그 (10^3)를 초과하여 감소시킬 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 바이러스 농도의 약 10^3 초과의 감소를 달성할 수 있다.

- [0134] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 추가로 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때 약 5분 노출 내에 미코박테리움 보비스 (*Mycobacterium bovis*)의 성장을 완전히 억제할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때 미코박테리움 농도를 완전히 억제할 수 있다.
- [0135] 따라서, ORP 수용액에 의한 치료에 의해서 조절, 감소, 사멸 또는 박멸될 수 있는 유기체는 세균, 진균, 효모 및 바이러스를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 감수성 세균은 에스체리치아 콜라이, 스태필로코커스 아우레우스, 바실러스 아트로파에우스, 스트렙토코커스 피오게네스, 살모넬라 콜레라에수이스, 슈도모나스 아에루기노사, 시겔라 디센테리아에 (*Shigella dysenteriae*) 및 다른 감수성 세균을 포함한다. ORP 수용액으로 치료될 수 있는 진균 및 효모는 예를 들어 칸디다 알비칸스 및 트리코피톤 멘타그로파이트 (*Trichophyton mentagrophytes*)를 포함한다. ORP 수용액은 또한 바이러스, 예를 들어 아데노바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 리노바이러스, 인플루엔자 (예를 들어, 인플루엔자 A), 간염 (예를 들어, A형 간염), 코로나 바이러스 (예를 들어, 중증 급성 호흡 증후군 (SARS)의 원인 바이러스), 로타바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 단순 포진 바이러스, 수두 대상 포진 바이러스, 풍진 바이러스, 및 다른 감수성 바이러스에도 적용될 수 있다.
- [0136] 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 ORP 수용액은 1도, 2도 또는 3도 화상 환자를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 복합 화상, 예를 들어 2도 및 3도 화상을 갖는 환자도 ORP 수용액으로 치료될 수 있다. 1도 화상은 표피 및 그 아래의 진피에 영향을 준다. 3도 화상은 표피, 진피 및 피하조직에 영향을 준다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 2도 또는 3도 화상 환자를 치료하기 위해 투여된다. 본 발명에 따라 치료하기 적합한 화상은 예를 들어 불, 끓는 액체 (예를 들어 물, 우유 등) 및 전기와의 접촉을 포함하는 다양한 손상에 의해 발생하고, 일반적으로 환자의 조직의 약 0% 내지 약 69%까지 침범한다.
- [0137] ORP 수용액은 임의의 적합한 방식으로 화상 환자에게 투여될 수 있다. ORP 수용액은 분무, 목욕법 (bathing), 침액, 와이핑 (wiping) 또는 다른 방식에 의한 화상의 보습에 의해 국소 투여될 수 있다. ORP 수용액은 화상을 치료하기 위해 충분한 양으로 투여된다. ORP 수용액은 적어도 1일 1회, 바람직하게는 그보다 빈번하게 화상에 투여된다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 1일 3회 화상에 투여된다.
- [0138] ORP 수용액은 예를 들어 용기로부터 붓거나 저장기로부터 분무하여 화상 영역에 직접 적용될 수 있다. 화상에는 임의의 적합한 장치를 사용하여 분무할 수 있다. 바람직하게는, 고압 관류 장치를 사용하여 ORP 수용액을 화상 위에 분무한다.
- [0139] 화상은 화상을 부분적으로 또는 완전히 ORP 수용액에 침지시킴으로써 침액될 수 있다. 화상은 임의의 적합한 기간 동안 침액될 수 있다. 일반적으로, 화상은 ORP 수용액에 적어도 약 1분 동안 침액된다. 바람직하게는, 화상은 약 5분 내지 약 15분 동안 침액된다.
- [0140] 별법으로, ORP 수용액은 ORP 수로 포화된 기재, 예를 들어 거즈를 사용하여 화상에 적용될 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 분무를 포함한 여러 방법에 의해 적용되고, 화상은 분무되고 침액된다.
- [0141] 화상은 임의로 ORP 수용액으로 포화된 습윤 상처 드레싱을 적용함으로써 드레싱될 수 있다. 습윤 상처 드레싱 이외에, 화상은 임의로 건조한 거즈 및 접착 커버링으로 드레싱될 수 있다. 임의의 적합한 고약, 크림, 젤 및/또는 연고도 ORP 수용액 투여 후에 화상 표면에 적용될 수 있다.
- [0142] 한 실시태양에서, 치료를 요하는 화상을 갖는 환자는 본 발명의 ORP 수용액을 사용한 세척 과정이 적용된다. ORP 수용액은 먼저 고압 관류 장치를 사용하여 화상에 분무된다. 이어서, 화상은 적합한 기간 동안 ORP 수용액에 침액된다. 침액 후에, 화상에 대해 다시 ORP 수용액을 분무한다. 이어서, 화상은 적어도 약 5분 동안 보습된 상태로 유지된다. 이 과정을 환자의 화상에 대해 적어도 1일 1회, 바람직하게는 1일 2회, 보다 바람직하게는 1일 3회 수행한다. 상기 실시태양에서, 화상의 표면은 바람직하게는 ORP 수용액의 투여 사이에 드레싱되지 않는다.
- [0143] ORP 수용액의 투여 전에, 화상은 바람직하게는 조각질화된, 괴사, 및 건강한 외관상 조직 아래의 다른 형태의 건강하지 않은 조직을 제거하기 위해 괴사 조직 제거 요법에 적용된다. 화상에 대해 괴사 조직 제거를 실시할 때, 창면부는 건강한 출혈 조직까지 절제된다. 화상은 괴사 조직 제거술 후에 조직 파편을 세정할 수 있다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 피부 궤양의 괴사 조직 제거를 위해 사용되는 히드로서저리

(hydrosurgery) 장치를 위한 관류 용액으로서 사용될 수 있다. 적합한 히드로서저리 장치는 예를 들어 스미스 앤 내뷰 (Smith and Nephew)에 의해 미국에서 시판되는 VersaJet 장치, 메닥시스 (Medaxis)에 의해 유럽에서 시판되는 Debritom, 드로알 (DeRoyal)에 의해 미국 및 유럽에서 시판되는 JetOx 또는 이탈리아에서 시판되는 PulsaVac를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 상처의 미생물 부하를 감소시키고 괴사 조직 제거술 과정 동안 감염성 미스트 (mist)의 형성을 방지함으로써 장치와 상승 효과를 보이는 작용을 수행할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 상기 장치는 본 발명에 따라 연속 관류를 사용하여 화상의 괴사 조직 제거를 위해, 감염 과정의 감소를 위해, 및 감염성 미스트의 형성 방지를 위해 사용될 수 있다.

[0144]

본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 부종을 감소시키고 혈류를 증가시키기 위해 사용되는 음압 장치의 관류 용액으로서 사용될 수 있다. 적합한 음압 장치는 예를 들어 하나 이상의 진공 보조 (assisted) 상처 봉합 장치, 예를 들어 키네틱 컨셉트, 인크. (Kinetic Concepts, Inc.)에 의해 미국에서 시판되는 V.A.C.(등록상표) 및 V.A.C.(등록상표) 인스틸 (Instill™) 장치를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 미생물 부하를 감소시키면서 염증-알레르기 과정을 억제함으로써 장치와 상승 효과를 보이는 작용을 수행할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 장치는 본 발명에 따라 조직 감염 또는 괴사를 치료 또는 예방하기 위해 간헐적인 또는 연속적인 관류에 의해 개방된 화상 상처에 적용될 수 있다.

[0145]

임의로, 생명공학 처리된 피부 (Apligraf, 오르가노제네시스, 인크 (Organogenesis, Inc., 캔턴), 무세포 피부 대용물 (오아시스 wound 매트릭스 (Oasis Wound Matrix), 헬스포인트 (Healthpoint)), ORP 수용액의 초음파 적용, 및 국소 산소 대체 또는 고압 산소 처리 (예를 들어, 고압 부츠 (boots), 벤트-옥스 시스템 (Vent-Ox System))를 포함하여 복수의 면역보강제 요법도 본 발명에 따라 이용될 수 있다.

[0146]

필요한 경우 ORP 수용액의 투여는 화상 치유를 촉진하기 위해 피부 이식편과 조합하여 사용될 수 있다.

[0147]

ORP 용액의 투여는 임의로 국소 및/또는 전신 항생제의 투여와 조합될 수 있다. 적합한 항생제는 페니실린, 세팔로스포린 또는 다른 β -세팔로스포린, 마크로라이드 (예를 들어, 에리트로마이신, 6-O-메틸에리스로마이신, 및 아지트로마이신), 플루오로퀴놀론, 술폰아미드, 테트라사이클린, 아미노글리코사이드, 클린다마이신, 퀴놀론, 메트로니다졸, 반코마이신, 클로람페니콜, 항균 효과를 갖는 그의 유도체 및 이들의 조합물을 포함할 수 있고, 이로 제한되지 않는다. 적합한 항감염제는 또한 항진균제, 예를 들어 암포테리신 B, 플루코나졸, 플루시토신, 케토코나졸, 미코나졸, 그의 유도체, 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 적합한 소염제는 예를 들어 하나 이상의 소염 약물, 예를 들어 하나 이상의 소염 스테로이드 또는 하나 이상의 비-스테로이드 소염 약물 (NSAID)을 포함할 수 있다. 예시적인 소염 약물은 예를 들어 시클로필린, FK 결합 단백질, 항-시토킨 항체 (예를 들어 항-TNF), 스테로이드 및 NSAID를 포함할 수 있다.

[0148]

본 발명의 다른 실시태양에서, 환자의 2도 및/또는 3도 화상은 초기에 괴사 조직을 제거한 후, 고압 관류 장치를 사용하여 ORP 수용액을 분무한다. 화상 세척에 사용되는 ORP 수용액의 양은 바람직하게는 조직 파편 제거에 충분한 양이다. 이어서, 화상은 적합한 기간 동안 ORP 수용액에 침액된다. 이어서, 환자의 화상에 ORP 수용액을 분무하고, 용액이 적합한 기간, 바람직하게는 약 5분 내지 약 15분 동안 화상을 보습하도록 한다. 분무 및 보습은 1일 약 3회 반복된다. ORP 수용액의 투여 사이에서, 화상의 표면은 드레싱되지 않는다.

[0149]

화상에 대한 고압 분무, 임의로 침액, 분무, 및 보습의 과정은 적합한 간격으로 반복될 수 있다. 바람직하게는, 화상에 대해 고압 분무하고, 임의로 침액시키고, 분무하고 보습하는 과정은 약 1주 1회, 보다 바람직하게는 약 1일 1회 반복된다. ORP 수용액을 사용한 화상 치료는 화상이 충분히 치유될 때까지 계속될 수 있고, 이것은 일반적으로 수일에 걸친 과정의 반복을 필요로 한다. 일반적으로, ORP 수용액은 적어도 약 3일 동안 매일 적용된다. 일반적으로, ORP 수용액은 적어도 약 5일, 바람직하게는 적어도 약 7일, 보다 바람직하게는 적어도 약 10일 동안 매일 적용된다. 화상 치유는 일반적으로 흉터 수축 및 상피화 비율에 의해 측정된다.

[0150]

본 발명의 ORP 수는 또한 환경에 존재하는 알레르겐의 활성 억제에 사용하기 적합하다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 알레르겐은 감수성인 사람 또는 동물에서 유해한 면역 반응, 또는 알레르기를 촉발할 수 있는 세균, 진균, 효모, 또는 바이러스 이외의 다른 임의의 물질을 포함한다. 천식은 하나 이상의 알레르겐에 노출된 후에 통상적인 생리학적 반응이다. 알레르겐은 생존성 (즉, 살아있거나 죽은 유기체) 또는 비-생존성 (예를 들어, 무생물, 예를 들어 식물)일 수 있고, 환경, 예를 들어 집안 및/또는 작업장에 존재할 수 있다.

[0151]

ORP 수로 치료될 수 있는 단백질계 집안 알레르겐은 예를 들어 동물 털, 피부, 및 배설물, 집안 먼지, 잡초, 풀, 나무, 진드기 및 꽃가루를 포함한다. 동물 알레르겐은 예를 들어 고양이 상피, 개 상피, 말 비듬, 소 비듬, 개 비듬, 기니아 피그 상피, 거위 깃털, 마우스 상피, 마우스 소변, 래트 상피 및 래트 소변을 포함한다.

- [0152] 직업성 알레르겐은 예를 들어 고분자량 물질, 예를 들어 일반적으로 식물 또는 동물 단백질에서 유래한 천연 단백질 및 저분자량 화합물, 예를 들어 디이소시아네이트 및 일부 식물에서 발견되는 다른 물질을 포함한다. 작업장에 존재할 수 있는 다른 화학적 알레르겐은 예를 들어 안히드라이드, 항생제, 목분 및 염료를 포함한다. 많은 단백질은 식물성 검, 효소, 동물 단백질, 곤충, 식물 단백질 및 콩류를 포함하는 직업성 알레르겐일 수 있다.
- [0153] ORP 수용액에 의한 치료에 적합한 추가의 알레르겐은 문헌 [Korenblat and Wedner, Allergy Theory and Practice (1992) 및 Middleton, Jr., Allergy Principles and Practice (1993)]에 기재되어 있다.
- [0154] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 정상 조직 및 정상 포유동물 세포에 대한 독성이 실질적으로 존재하지 않음이 밝혀졌다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 진행세포 생존성의 유의한 감소, 세포자멸의 유의한 증가, 세포 노화의 유의한 촉진 및/또는 포유동물 세포에서 유의한 산화성 DNA 손상을 야기하지 않는다. 아마도 놀랍게도, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액의 소독력이 과산화수소와 거의 동등하지만 과산화수소가 정상 조직 및 정상 포유동물 세포에 대해 갖는 것보다 유의하게 독성이 더 낮음을 고려할 때 비-독성이 특히 유리하다. 상기 발견은 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액이 예를 들어 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 안전함을 입증한다.
- [0155] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액에 대해, 세포 생존율은 ORP 수용액에 약 30분 노출된 후에 바람직하게는 적어도 약 65%, 보다 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 75%이다. 또한, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 ORP 수용액과 약 30분 이하 동안 접촉할 때 (예를 들어, ORP 수용액과 약 30분 또는 약 5분 접촉한 후에) 단지 약 10% 이하의 세포, 보다 바람직하게는 약 5% 이하의 세포, 보다 더 바람직하게는 약 3% 이하의 세포만이 그의 세포 표면 상의 에릭신-V에 노출되도록 한다. 또한, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액에 대한 만성 노출 후에 바람직하게는 약 15% 미만의 세포, 보다 바람직하게는 약 10% 미만의 세포, 보다 더 바람직하게는 약 5% 미만의 세포가 SA- β -갈락토시다제 효소를 발현하도록 한다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 염수 용액에 의해 유도되는 동일한 비율의 산화성 DNA 에딕트 형성, 예를 들어 동등한 조건 하에 처리된 세포에서 과산화수소에 의해 정상적으로 유도되는 산화성 DNA 에딕트 형성의 약 20% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 이하의 산화성 DNA 에딕트 형성을 유도한다.
- [0156] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 유의한 RNA 분해를 야기하지 않는다. 따라서, ORP 수용액에 약 30분 노출한 후 또는 약 30분 동안 노출한 지 약 3시간 후에 인간 세포 배양물로부터 추출하여 변성 겔 전기영동에 의해 분석한 RNA는 일반적으로 유의한 RNA 분해를 보이지 않을 것이고, 일반적으로 리보솜 진행세포 RNA (즉 28S 및 18S)에 대응하는 2개의 특유한 밴드를 보일 것이고, 이것은 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액이 RNA를 실질적으로 무손상 상태로 유지시킴을 나타낸다. 유사하게, ORP 수용액에 약 30분 노출한 후 또는 약 3시간 노출한 후에 인간 세포 배양물로부터 추출한 RNA는 구성적 인간 GAPDH (글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제) 유전자의 역전사 및 증폭 (RT-PCR)에 적용되어 RT-PCR 산물의 겔 전기영동 상에 강한 GAPDH 밴드를 생성시킬 수 있다. 이와 대조적으로, 유사한 기간 동안 HP로 처리된 세포는 유의한 RNA 분해를 보이고, 임의의 GAPDH RT-PCR 산물을 거의 보이지 않았다.
- [0157] 본 발명의 ORP 수용액은 요구되는 살균, 살바이러스, 멸균 및/또는 항-알레르겐 효과를 제공하기에 적합한 임의의 양으로 사용되거나 적용될 수 있다.
- [0158] ORP 수용액은 임의의 적합한 방식으로 소독 및 멸균하기 위해서 적용될 수 있다. 예를 들어, 의료 또는 치과용 설비를 소독 및 멸균하기 위해, 설비는 설비 상에 존재하는 유기체의 수준을 목적하는 수준까지 감소시키는데 충분한 시간 동안 ORP 수용액과 접촉된다.
- [0159] 경질 표면의 소독 및 멸균을 위해서는, ORP 수용액을 ORP 수용액이 저장되는 용기로부터 직접 경질 표면에 적용할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 경질 표면에 붓거나, 분무하거나, 또는 다른 식으로 직접 적용될 수 있다. 그 후, ORP 수용액은 예를 들어 천, 직물 또는 종이 타월과 같은 적합한 기재를 사용하여 경질 표면 상에 분포시킬 수 있다. 병원 적용의 경우에, 기제는 바람직하게는 멸균 상태이다. 별법으로, 우선 ORP 수용액을 천, 직물 또는 종이 타월과 같은 기재에 적용할 수 있다. 그 후, 습윤된 기재를 경질 표면과 접촉시킨다. 별법으로, ORP 수용액은 용액을 본 명세서에 기술된 바와 같이 공기 중에 분산시킴으로써 경질 표면에 적용할 수 있다. ORP 수용액은 유사한 방식으로 인간 및 동물에게 적용될 수 있다.
- [0160] 본 발명은 또한 수불용성 기재 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 ORP 수용액을 포함하는 세정 와이프를 제공하

며, 여기에서 ORP 수용액은 기재 상에 분배된다. ORP 수용액은 함침시키거나, 코팅하거나, 피복시키거나, 기재에 다른 식으로 적용할 수 있다. 바람직하게는, 기재는 세정 와이프를 최종 사용자에게 분배하기 전에 ORP 수용액으로 전처리한다.

[0161] 세정 와이프용 기재는 임의의 적합한 수불용성 흡수제 또는 흡수성 물질을 포함할 수 있다. 매우 다양한 물질이 기재로 사용될 수 있다. 이것은 충분한 습윤 강도, 마모성 (abrasivity), 로프트 (loft) 및 다공성을 가져야 한다. 또한, 기재는 의도하는 용도를 방해할 정도로 ORP 수용액의 안정성에 악영향을 미치지 않아야 한다. 그의 예로는 부직 기재, 직조 기재, 하이드로인탱글 (hydroentangled) 기재 및 스폰지가 포함된다.

[0162] 기재는 하나 이상의 층을 가질 수 있다. 각각의 층은 동일하거나 상이한 조직 (texture) 및 마모성을 가질 수 있다. 조직이 상이한 것은 물질의 상이한 배합물의 사용 또는 상이한 제조 공정의 사용으로 인한 것일 수 있다. 기재는 처리될 표면에 ORP 수용액을 송달하기 위한 비히클을 제공한다.

[0163] 기재는 단일 부직시트 또는 다중 부직시트일 수 있다. 부직시트는 목재 펄프, 합성섬유, 천연섬유, 및 이들의 블렌드 (blend)로 만들어질 수 있다. 기재에 사용하기에 적합한 합성섬유에는 폴리에스테르, 레이온, 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 그 밖의 셀룰로스 중합체 및 이들 섬유의 혼합물이 포함된다. 부직물에는 용융취입, 공형성 (coform), 공기-적층 (air-laid), 스핀본드 (spun bond), 습식 적층 (wet laid), 본디드-카드 (bonded-carded) 웹 물질, 하이드로인탱글 (또한, 스핀레이스 (spunlaced)로도 공지됨) 물질, 및 이들의 조합물을 포함하는 부직 섬유상 시트 물질이 포함될 수 있다. 이들 물질은 합성 또는 천연 섬유 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 결합제가 임의로 기재 내에 존재할 수 있다.

[0164] 적합한 부직 수불용성 기재의 예로는 리틀 래피즈 코퍼레이션 (Little Rapids Corporation)의 100% 셀룰로스 와딩 그레이드 (Wadding Grade) 1804, 아메리칸 넌-우븐즈 코퍼레이션 (American Non-wovens Corporation)의 100% 폴리프로필렌 니들펀치 (needlepunch) 물질 NB 701-2.8-W/R, 알스트롬 파이버 콤포지트 (Ahlstrom Fibre Composites)의 셀룰로스성 및 합성 섬유의 블렌드인 하이드라스핀 (Hydraspun) 8579, 및 피지아이 논우븐스 폴리머 코퍼레이션 (PGI Nonwovens Polymer Corp.)의 70% 비스코스/30% PES 코드 (Code) 9881이 포함된다. 세정 와이프에 사용하기에 적합한 부직 기재의 추가의 예는 미국 특허 4,781,974, 4,615,937, 4,666,621 및 5,908,707 호 및 국제특허출원 공개 WO 98/03713, WO 97/40814 및 WO 96/14835에 기술되어 있다.

[0165] 기재는 또한, 면섬유, 면/나일론 혼방, 또는 다른 직물과 같은 제직물로 만들어질 수도 있다. 스폰지를 제조하는데 사용되는 재생 셀룰로즈, 폴리우레탄 폼 등이 또한 사용하기에 적합할 수 있다.

[0166] 기재의 액체 부하능 (loading capacity)은 그의 건조 중량의 적어도 약 50%-1000%, 가장 바람직하게는 적어도 약 200%-800%이어야 한다. 이것은 기재 중량의 1/2 내지 10배의 부하로 표현된다. 기재의 중량은 약 0.01 내지 약 1,000 g/m², 가장 바람직하게는 25 내지 120 g/m² ("기초 중량 (basis weight)"으로 불림)로 변화하지만, 이로 제한되지는 않으며, 일반적으로 적절한 형태 및 크기로 절단되거나, 다이 (die)-절단되거나 또는 다른 식으로 크기에 맞게 만들어진 시트 또는 웹으로 생산된다. 세정 와이프는 바람직하게는 약 25 내지 약 250 뉴톤 (Newton)/m, 더욱 바람직하게는 약 75-170 뉴톤/m (이로 제한되지 않음)인 특성의 습윤 인장강도를 가질 수 있다.

[0167] ORP 수용액은 임의의 적합한 방법에 의해서 기재에 분배, 함침, 코팅, 피복 또는 다른 식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 기재의 각각의 부분들은 별개의 양의 ORP 수용액으로 처리될 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액에 의한 기재 물질의 연속 웹의 대량 처리가 수행된다. 기재 물질의 전체 웹을 ORP 수용액에 침액시킬 수 있다. 별법으로, 기재 웹이 감김에 따라서, 또는 심지어 부직 기재의 생성 중에 ORP 수용액은 웹상에 분무되거나, 계량 공급된다. 기재의 개별적으로 절단되고 크기를 맞춘 부분의 스택 (stack)은 제조자에 의해서 그의 용기 내에서 ORP 수용액으로 함침시키거나 코팅할 수 있다.

[0168] 세정 와이프는 임의로 와이프의 특성을 개선시키기 위한 추가의 성분들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 세정 와이프는 와이프의 특성을 개선시키기 위하여 중합체, 계면활성제, 폴리사카라이드, 폴리카복실레이트, 폴리비닐 알콜, 용매, 킬레이트화제, 완충제, 농후제 (thickener), 염료, 착색제, 방향제, 및 이들의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 이들 임의의 성분은 의도하는 용도를 방해할 정도로 ORP 수용액의 안정성에 악영향을 미치지 않아야 한다. 세정 와이프 내에 임의로 포함될 수 있는 다양한 성분의 예는 미국 특허 6,340,663, 6,649,584 및 6,624,135에 기술되어 있다.

[0169] 본 발명의 세정 와이프는 열-밀봉가능하거나 아교로 붙일 수 있는 열가소성 오버랩 (overwrap) (예를 들어, 폴리에틸렌, 마일라 (Mylar) 등)에 의해서 개별적으로 밀봉될 수 있다. 와이프는 또한 더욱 경제적인 분배를 위

해서 다수의 개별적인 시트로 포장될 수도 있다. 세정 와이프는 우선 기재의 다수의 시트를 분배기 내에 배치한 다음에, 기재 시트를 본 발명의 ORP 수용액과 접촉시킴으로써 제조될 수 있다. 별법으로, 세정 와이프는 ORP 수용액을 제조 공정 중에 기재에 적용한 다음에, 습윤된 기재를 분배기 내에 부가함으로써 연속적 웹으로서 형성될 수 있다.

[0170] 분배기는 밀폐부 (closure)를 갖는 캐니스터 (canister), 또는 밀폐부를 갖는 터브 (tub)를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 분배기 상의 밀폐부는 습윤된 와이프를 외부 환경으로부터 밀봉시키고, 액체 성분의 조기 휘발을 방지하기 위한 것이다.

[0171] 분배기는 기재 및 ORP 수용액 둘 다와 상용성인 임의의 적합한 물질로 제조될 수 있다. 예를 들어, 분배기는 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET), 폴리비닐 클로라이드 (PVC) 또는 그 밖의 다른 강성 플라스틱과 같은 플라스틱으로 만들어질 수 있다.

[0172] 와이프의 연속적 웹은 분배기의 상부에 있는 얇은 개방부를 통해서, 가장 바람직하게는 밀폐부를 통해서 빠져나올 수 있다. 이어서, 웹으로부터 와이프의 목적하는 길이 및 크기를 맞추는 수단이 필요할 수 있다. 웹을 목적하는 크기로 절단하는 칼날, 톱니 모양의 에지 (edge) 또는 그 밖의 다른 수단이 분배기의 상부에 제공될 수 있으며, 비제한적인 예로 얇은 개방부는 실제로 절단 에지로서 이중으로 작용한다. 별법으로, 와이프의 연속적 웹은 균일하거나 불균일한 크기 또는 길이로 새김눈을 내거나, 접거나, 분할되거나, 구멍을 내거나, 또는 부분적으로 절단될 수 있으며, 이것은 예리한 절단 에지에 대한 필요성을 제거할 수 있다. 또한, 와이프는 하나의 와이프를 제거하면 다음 와이프가 앞으로 진행되도록 서로 끼워져 있을 수도 있다.

[0173] 본 발명의 ORP 수용액은 별법으로, 공기와 같은 기상 매질을 통해서 환경 내로 분산될 수도 있다. ORP 수용액은 임의의 적합한 수단에 의해서도 공기 중으로 분산될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 임의의 적합한 크기의 소적으로 형성되어, 방 안에 분산될 수도 있다.

[0174] 소규모 적용을 위해서, ORP 수용액은 스탠드파이프 (standpipe) 및 펌프를 포함하는 스프레이 병을 통해서 분배될 수 있다. 별법으로, ORP 수용액은 에어로졸 용기 내에 포장될 수도 있다. 에어로졸 용기는 일반적으로 분배할 물질, 추진제, 용기 및 밸브를 포함한다. 밸브는 작동기 (actuator) 및 딥 튜브 (dip tube) 둘 다를 포함한다. 용기의 내용물은 작동기를 아래로 눌러줌으로써 분배된다. 에어로졸 용기의 다양한 성분은 ORP 수용액과 상용성이다. 적합한 추진제는 액화된 탄화수소, 탄화수소 또는 할로카본-탄화수소 블렌드, 또는 이산화탄소, 질소 또는 아산화질소와 같은 압축 기체를 포함할 수 있다. 에어로졸 시스템은 일반적으로 크기가 약 0.15 μm 내지 약 5 μm 인 소적을 생성한다.

[0175] ORP 수용액은 폐 및/또는 기도에서 감염의 치료 및/또는 상기 신체 부분에서 상처의 치유를 위한 흡입기 시스템의 일부분으로서 에어로졸 형태로 분배될 수 있다.

[0176] 더 큰 규모의 적용을 위해서는, 가습기 (humidifier), 분무기 (mister), 연무기 (fogger), 기화기 (vaporizer), 미립화기 (atomizer), 물 스프레이 (water spray) 및 그 밖의 다른 스프레이 장치를 포함하는 (이들로 제한되지는 않음), 공기 중에 ORP 수용액을 분배하는 임의의 적합한 장치라도 사용될 수 있다. 이러한 장치는 연속식으로 ORP 수용액의 분배를 허용한다. 노즐에서 공기와 물을 직접 혼합시키는 방출기 (ejector)가 사용될 수도 있다. ORP 수용액은 저압 스팀과 같은 스팀으로 전환되어, 공기 스트림 내로 방출될 수도 있다. 초음파 가습기, 스트림 가습기 또는 기화기 및 증발식 가습기와 같은 다양한 타입의 가습기가 사용될 수 있다.

[0177] ORP 수용액을 분배하기 위해서 사용되는 특정 장치는 전체 집 또는 건강관리 시설 (예를 들어, 병원, 요양소 등) 전체에 대한 ORP 수의 광범한 적용이 제공되도록 환기 시스템에 통합될 수도 있다.

[0178] 본 발명은 양극 챔버, 음극 챔버 및 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 위치하는 염 용액 챔버를 포함하는 적어도 하나의 전해 전지를 사용하여 양극수 및 음극수를 포함하는 ORP 수용액을 생산하기 위한 방법을 추가로 제공한다. 본 발명에 유용한 전형적인 3-챔버 전해 전지의 그림은 도 1에 나타내었다.

[0179] 전해 전지 (100)은 양극 챔버 (102), 음극 챔버 (104) 및 염 용액 챔버 (106)을 갖는다. 염 용액 챔버는 양극 챔버 (102)와 음극 챔버 (104) 사이에 위치한다. 양극 챔버 (102)는 유입구 (108)와 배출구 (110)를 가져서 양극 챔버 (102)를 통한 물의 흐름이 가능하도록 한다. 음극 챔버 (104)도 유사하게 유입구 (112)와 배출구 (114)를 가져서 음극 챔버 (104)를 통한 물의 흐름이 가능하도록 한다. 염 용액 챔버 (106)은 유입구 (116) 및 배출구 (118)를 갖는다. 전해 전지 (100)은 바람직하게는 모든 성분들을 함께 보유하는 하우징 (housing)을 포함한다.

- [0180] 양극 챔버 (102)는 양극 전극 (120)과 양극 이온 교환막 (122)에 의해서 염 용액 챔버로부터 분리된다. 양극 전극 (120)은 양극 전극 (120)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 막 (122)에 의해서 양극 챔버 (102)에 인접하도록 배치될 수 있다. 별법으로, 막 (122)이 막 (122)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 양극 전극 (120)에 의해서 양극 챔버 (102)에 인접하게 배치될 수 있다.
- [0181] 음극 챔버 (104)는 음극 전극 (124)과 음극 이온 교환막 (126)에 의해서 염 용액 챔버로부터 분리된다. 음극 전극 (124)은 음극 전극 (124)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 막 (126)에 의해서 음극 챔버 (104)에 인접하도록 배치될 수 있다. 별법으로, 막 (126)이 막 (126)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 음극 전극 (124)에 의해서 음극 챔버 (104)에 인접하게 배치될 수 있다.
- [0182] 전극은 일반적으로 전압 전위 (voltage potential)가 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 적용되도록 금속으로 제작된다. 금속 전극은 일반적으로 평면상이며, 이온교환막과 유사한 치수 및 단면 표면적을 갖는다. 전극은 이온 교환막 표면의 상당 부분이 그들 각각의 양극 챔버와 음극 챔버에서 물에 노출되도록 배열된다. 이것은 염 용액 챔버, 양극 챔버 및 음극 챔버 사이에서 이온 종의 이동을 허용한다. 바람직하게는, 전극은 전극의 표면을 가로질러서 균일한 간격을 두고 다수의 통로 (passage) 또는 구멍 (aperture)을 갖는다.
- [0183] 전기적 전위의 공급원은 양극 챔버 (102)에서 산화 반응 및 음극 챔버 (104)에서 환원 반응을 유도하도록 양극 전극 (120) 및 음극 전극 (124)에 연결된다.
- [0184] 전해 전지 (100)에 사용된 이온교환막 (122) 및 (126)은 클로라이드 이온 (Cl^-)과 같이 염 용액 챔버 (106)와 양극 챔버 (102) 사이에서, 및 나트륨 이온 (Na^+)과 같이 염 용액 챔버 (106)와 음극 챔버 (104) 사이에서 이온 교환이 이루어지도록 임의의 적합한 물질로 제작될 수 있다. 양극 이온 교환막 (122) 및 음극 이온 교환막 (126)은 동일하거나 상이한 제작 물질로 만들어질 수 있다. 바람직하게는, 양극 이온 교환막은 불소화된 중합체로 이루어진다. 적합한 불소화된 중합체에는 예를 들어 퍼플루오로술폰산/PTFE 공중합체 및 퍼플루오로술폰산/TFE 공중합체와 같은 퍼플루오로술폰산 중합체 및 공중합체가 포함된다. 이온교환막은 물질의 단일층 또는 다수의 층으로 제작될 수 있다.
- [0185] 전해 전지 (100)의 양극 챔버 (102) 및 음극 챔버 (104)에 대한 물의 공급원은 임의의 적합한 물 공급원일 수 있다. 물은 시 차지단체의 물 공급원으로부터 제공될 수 있거나, 별법으로 전해 전지에서 사용하기 전에 전처리될 수 있다. 바람직하게는, 전처리된 물은 연화수, 정제수, 증류수 및 탈이온수로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 전처리된 물 공급원은 역삼투 정제 장치를 사용하여 수득된 초고순도의 물이다.
- [0186] 염 용액 챔버 (106)에서 사용하기 위한 염 수용액은 ORP 수용액을 생산하기에 적합한 이온 종을 함유하는 임의의 염 수용액일 수 있다. 바람직하게는, 염 수용액은 통상적으로 또한 염수 용액으로도 불리는 수성 염화나트륨 (NaCl) 염 용액이다. 그 밖의 다른 적합한 염 용액에는 염화칼륨, 염화암모늄 및 염화마그네슘과 같은 그 밖의 다른 클로라이드 염뿐만 아니라, 칼륨 및 브롬 염과 같은 그 밖의 다른 할로젠 염이 포함된다. 염 용액은 염의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0187] 염 용액은 임의의 적합한 농도를 가질 수 있다. 염 용액은 포화되거나 농축될 수 있다. 바람직하게는, 염 용액은 포화된 염화나트륨 용액이다.
- [0188] 본 발명에 유용한 3-챔버 전해 전지에서 생산된 다양한 이온 종이 도 2에 예시되어 있다. 3-챔버 전해 전지 (200)은 양극 챔버 (202), 음극 챔버 (204) 및 염 용액 챔버 (206)을 포함한다. 양극 (208) 및 음극 (210)에 대해 적합한 전류를 인가하면, 염 용액 챔버 (206)을 통해서 유동하는 염 용액에 존재하는 이온은 음이온 교환막 (212) 및 양이온 교환막 (214)를 통해서 각각 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)를 통해서 유동하는 물 안으로 이동한다.
- [0189] 본 발명에서 유용한 3-챔버 전해 전지에서 생산된 다양한 이온 종으로 생각되는 종이 도 2에 예시되어 있다. 3-챔버 전해 전지 (200)은 양극 챔버 (202), 음극 챔버 (204) 및 염 용액 챔버 (206)을 포함한다. 양극 (208) 및 음극 (210)에 대해 적합한 전류를 인가하면, 염 용액 챔버 (206)을 통해서 유동하는 염 용액에 존재하는 이온은 음이온 교환막 (212) 및 양이온 교환막 (214)를 통해서 각각 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)를 통해서 유동하는 물 안으로 이동한다.
- [0190] 양이온은 염 용액 챔버 (206)을 통해서 유동하는 염 용액 (216)으로부터 음극 챔버 (204)를 통해서 유동하는 음극수 (218)로 이동한다. 음이온은 염 용액 챔버 (206)을 통해서 유동하는 염 용액 (216)으로부터 양극 챔버

(202)를 통해서 유동하는 양극수 (220)으로 이동한다.

- [0191] 바람직하게는, 염 용액 (216)은 나트륨 이온 (Na^+) 및 클로라이드 이온 (Cl^-) 이온을 모두 함유하는 수성 염화나트륨 (NaCl)이다. Na^+ 양이온은 염 용액 (216)으로부터 음극수 (218)로 이동한다. Cl^- 음이온은 염 용액 (216)으로부터 양극수 (220)로 이동한다.
- [0192] 나트륨 이온 및 클로라이드 이온은 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)에서 더 반응을 수행할 수 있다. 예를 들어, 클로라이드 이온은 양극수 (220)에 존재하는 다양한 산소 이온 및 다른 종 (예를 들어, 유리 산소 라디칼, O_2 , O_3)과 반응하여 ClO_n^- 및 ClO^- 를 생산할 수 있다. 그 밖의 다른 반응은 또한 유리 산소 라디칼, 수소 이온 (H^+), 산소 (O_2 로서), 오존 (O_3) 및 과옥사이드를 포함하는 양극 챔버 (202)에서 일어날 수도 있다. 음극 챔버 (204)에서는 수소 기체 (H_2), 수산화나트륨 (NaOH), 히드록시드 이온 (OH^-), ClO_n^- 이온 및 그 밖의 라디칼이 형성될 수 있다.
- [0193] 본 발명은 추가로 적어도 2개의 3-챔버 전해 전지를 사용하여 ORP 수용액을 생산하는 방법 및 장치를 제공한다. 본 발명의 2개의 전해 전지를 사용하여 ORP 수용액을 생산하는 방법의 도식은 도 3에 나타내었다.
- [0194] 이 방법 (300)은 2개의 3-챔버 전해 전지, 구체적으로 제1 전해 전지 (302) 및 제2 전해 전지 (304)를 포함한다. 물은 물 공급원 (305)로부터 제1 전해 전지 (302)의 양극 챔버 (306) 및 음극 챔버 (308)로, 및 제2 전해 전지 (304)의 양극 챔버 (310) 및 음극 챔버 (312)로 전달, 펌프 또는 다른 식으로 분배된다. 일반적으로, 본 발명의 방법은 약 1 리터/분 내지 약 50 리터/분의 ORP 수용액을 생산할 수 있다. 생산능은 추가의 전해 전지를 사용함으로써 증가될 수 있다. 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그보다 많은 3-챔버 전해 전지를 사용하여 본 발명의 ORP 수용액의 생산량을 증가시킬 수 있다.
- [0195] 양극 챔버 (306) 및 양극 챔버 (310)에서 생산된 양극수는 혼합탱크 (314)에서 수집된다. 음극 챔버 (308) 및 음극 챔버 (312)에서 생산된 음극수의 일부분은 혼합탱크 (314)에서 수집되어 양극수와 배합된다. 이 방법에서 생산된 음극수의 나머지 부분은 버린다. 음극수는 혼합탱크 (314)에 첨가하기 전에 임의로, 기체 분리기 (316) 및/또는 기체 분리기 (318)에 보내질 수 있다. 기체 분리기는 생산 공정 중에서 음극수에서 형성된 수소 기체와 같은 기체를 제거한다.
- [0196] 혼합탱크 (314)는 임의로 재순환 펌프 (315)에 연결되어 전해 전지 (302) 및 (304)로부터의 양극수와 일부의 음극수가 균질하게 혼합되도록 한다. 또한, 혼합탱크 (314)는 임의로 ORP 수용액의 수준 및 pH를 모니터링하는 데 적합한 장치를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 혼합탱크의 위치에서 또는 그에 근접하여 소독 또는 멸균시키기 위하여 펌프 (317)에 의해 혼합탱크 (314)로부터 전달될 수도 있다. 별법으로, ORP 수용액은 멀리 떨어진 장소 (예를 들어, 창고, 병원 등)로 수송하기 위하여 적합한 용기 내로 분배될 수도 있다.
- [0197] 이 방법 (300)은 추가로 제1 전해 전지 (302)의 염 용액 챔버 (322) 및 제2 전해 전지 (304)의 염 용액 챔버 (324)에 염 용액을 제공하기 위한 염 용액 재순환 시스템을 포함한다. 염 용액은 염 탱크 (320)에서 제조된다. 염 용액은 펌프 (321)에 의해서 염 용액 챔버 (322) 및 (324)로 전달된다. 바람직하게는, 염 용액은 우선 염 용액 챔버 (322)을 통과하고, 이어서 염 용액 챔버 (324)를 통해서 연속하여 유동한다. 별법으로, 염 용액은 두개의 염 용액 챔버에 동시에 펌핑될 수도 있다.
- [0198] 염 탱크 (320)에 복귀하기 전에, 염 용액은 필요에 따라서 ORP 수용액의 온도를 조절하기 위해서 혼합탱크 (314) 내의 열 교환기 (326)을 통해서 유동할 수 있다.
- [0199] 염 용액에 존재하는 이온은 제1 전해 전지 (302) 및 제2 전해 전지 (304)에서 시간이 경과함에 따라서 고갈된다. 이온의 추가의 공급원은 주기적으로 혼합탱크 (320)에 첨가되어 양극수 및 음극수에 전달된 이온을 대체시킬 수 있다. 이온의 추가의 공급원을 사용하여 시간이 경과함에 따라서 강하게 되는 (즉, 산성으로 되는) 염 용액을 일정한 pH로 유지시킬 수 있다. 추가의 이온의 공급원은 예를 들어 염화나트륨과 같은 염을 포함하는 임의의 적합한 화합물일 수 있다. 바람직하게는, 수산화나트륨을 혼합탱크 (320)에 첨가하여 양극수 및 음극수에 전달된 나트륨 이온 (Na^+)을 대체시킨다.
- [0200] 다른 실시태양에서, 본 발명은 적어도 2개의 3-챔버 전해 전지를 포함하는 산화 환원 전위 수용액을 제조하기 위한 장치를 제공한다. 각각의 전해 전지는 양극 챔버, 음극 챔버, 및 양극 챔버와 음극 챔버를 분리시키는 염 용액 챔버를 포함한다. 이 장치는 전해 전지에 의해서 생산된 양극수 및 하나 이상의 전해 전지에 의해서 생산

된 음극수의 일부를 수집하기 위한 혼합탱크를 포함한다. 바람직하게는, 장치는 추가로 전해 전지의 염 용액 챔버에 공급된 염 용액의 재순환이 가능하도록 염 재순환 시스템을 포함한다.

이하의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하는 것으로서, 물론 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 이해하지 않아야 한다.

실시예 1-3

이들 실시예는 본 발명의 ORP 수용액의 독특한 특징을 설명하는 것이다. 실시예 1-3에서 ORP 수용액의 샘플은 본 명세서에 기술된 방법에 따라서 분석하여 각각의 샘플에 존재하는 이온 종 및 그 밖의 다른 화학물질 종의 물리적 특성 및 수준을 결정하였다. 이산화염소, 오존 및 과산화수소에 대해 얻은 결과는 상기 종을 측정하기 위해 사용된 표준 시험을 기초로 한 것이다. 그러나, 결과는 상이한 종을 나타낼 수 있고, 이것은 또한 양성 시험 결과를 생성시킬 수 있다. 또한, 이산화염소, 오존 및 과산화수소가 차아염소산염과 반응하여 그의 소비 및 다른 종 (예를 들어, HCl 및 O₂)의 생산을 유도할 수 있음이 보고되었다. ORP 수용액의 각각의 샘플에 대한 pH, 산화-환원 전위 (ORP) 및 존재하는 이온 종은 표 1에 제시된다.

표 1

ORP 수용액 샘플에 대한 물리적 특성 및 존재하는 이온 종			
	실시예 1	실시예 2	실시예 3
pH	7.45	7.44	7.45
ORP (mV)	+879	+881	+874
총 Cl ⁻ (ppm)	110	110	120
결합된 Cl ⁻ (ppm)	5	6	6

이들 결과에 의해서 입증되는 바와 같이, ORP 수용액은 소독, 살균 및/또는 세정에 사용하기에 적합한 물리적 특성을 갖는다.

실시예 4-10

이들 실시예는 본 발명에 따른 ORP 수용액에 다양한 양의 표백제를 첨가하는 것을 설명한다. 특히, 이들 실시예는 조성물의 향미생물 활성 및 식물 표백능을 입증한다.

10% 클로록스 (Clorox™) 표백 용액은 증류수를 사용하여 제조하였다. 그 후, 10% 표백 용액을 사용하여 이하의 용액을 제조하였다: 80% ORP 수용액/20% 표백제 (실시예 4); 60% ORP 수용액/40% 표백제 (실시예 5); 40% ORP 수용액/60% 표백제 (실시예 6); 20% ORP 수용액/80% 표백제 (실시예 7); 및 0% ORP 수용액/100% 표백제 (실시예 8). 100% ORP 수용액/0% 표백제 (실시예 9) 및 0.01% 트윈 (Tween) 20 세제를 함유하는 ORP 수용액 (실시예 10)를 포함하는 두가지 대조용액을 또한 비교용으로 사용하였다. 상기 샘플의 물리적 특성, 특히 pH, 산화-환원전위 (ORP), 총 염소 (Cl⁻) 함량, 차아염소산 (HClO⁻) 함량, 이산화염소 함량 및 퍼옥사이드 함량을 측정하였으며, 표 2에 제시한다.

표 2

ORP 수용액/표백제 조성물의 물리적 특성				
	pH	ORP (mV)	총 Cl ⁻ (ppm)	HClO ⁻ (ppm)
실시예 4	8.92	+789	1248	62
실시예 5	9.20	+782	2610	104
실시예 6	9.69	+743	4006	80
실시예 7	9.86	+730	4800	48
실시예 8	9.80	+737	5000	50
실시예 9	7.06	+901	64	32
실시예 10	6.86	+914	51	26

[0211] 표백제의 일부분으로서 첨가된 큰 볼러스 (bolus)의 염소 이온은 n.d. 표식으로 나타낸 바와 같이 이산화염소 및 퍼옥사이드 수준의 정확한 측정을 방해하였다. 또한, 이산화염소 및 퍼옥사이드에 대해 얻은 결과는 상기 중을 측정하기 위해 사용된 표준 시험을 기초로 한 것이다. 그러나, 결과는 상이한 중을 나타낼 수 있고, 이것은 또한 양성 시험 결과를 생성시킬 수 있다. 또한, 이산화염소, 오존 및 과산화수소가 차아염소산염과 반응하여 그의 소비 및 다른 중 (예를 들어, HCl 및 O₂)의 생산을 유도할 수 있음이 보고되었다. 이들 실시예가 입증하는 바와 같이, 표백제를 첨가하거나 첨가하지 않은 ORP 수용액의 차아염소산 수준은 유사하다.

[0212] 실시예 4-10의 샘플을 바실러스 서브틸리스 변종 니게르 (Bacillus subtilis var. niger) 포자 (에스피에스 메디칼 (SPS Medical, 미국 뉴욕주 러쉬)로부터 취득된 ATCC #9372)를 사용하여 고폭자수 시험 (high spore count test)에 적용하였다. 포자 현탁액은 (멸균 후드 내에서 증발시킴으로써) 100 마이크로리터당 4x10⁶ 포자로 농축시켰다. 포자 현탁액의 100 마이크로리터 샘플을 실시예 4-10에서의 각각의 샘플 900 마이크로리터와 혼합하였다. 샘플을 표 3에 기술된 바와 같이 1 내지 5분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 나타낸 시점에, 100 마이크로리터의 배양된 샘플을 각각의 TSA 플레이트 상에 도말하고, 35℃±2℃에서 24시간 동안 인큐베이팅한 후에, 각각의 플레이트 상에 생성된 콜로니의 수를 측정하였다. 대조 플레이트는 출발 포자 농도가 > 1x10⁶ 포자/100 마이크로리터였음을 나타내었다. 다양한 인큐베이팅 시간에서 다양한 샘플에 대한 바실러스 포자의 농도 (2회 측정치의 평균)를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0213]

바실러스 포자 농도 (포자/100 마이크로리터)					
	1분	2분	3분	4분	5분
실시예 4	>> 1000	411	1	0	2
실시예 5	>> 1000	1000	1	0	0
실시예 6	>> 1000	>> 1000	> 1000	22	0
실시예 7	>> 1000	>> 1000	> 1000	15	0
실시예 8	>> 1000	>> 1000	> 1000	3	1
실시예 9	>> 1000	74	0	0	0
실시예 10	>> 1000	239	3	0	0

[0214] 이들 결과가 입증하는 바와 같이, 표백제 (10% 표백제 수용액으로서)의 농도가 증가함에 따라서, 사멸된 바실러스 포자의 양은 2-3 분 동안 배양된 샘플의 경우에 감소된다. 그러나, 5분 동안 인큐베이팅된 샘플의 경우에는 표백제 농도가 바실러스 포자 사멸에 영향을 미치지 않는다. 또한, 이 결과는 ORP 수용액에 대한 0.01% 세제의 첨가는 포자 사멸을 감소시키지 않는 것을 입증한다.

[0215] 실시예 4-10의 샘플을 식물 표백 시험에 적용하였다. 샘플을 시험한 직물은 암청색 염료 패치 (patch)를 갖는 100% 레이온의 소아용 티셔츠였다. 염색된 직물의 2인치 정사각형 조각을 50 ml 플라스틱 튜브에 넣었다. 각각의 식물 조각을 실시예 4-10의 샘플 용액으로 덮었다. 직물의 증백에 의해서 측정된 것으로서, 완전한 표백이 획득될 때까지의 경과된 시간을 표 4에 나타낸다.

표 4

[0216]

식물 샘플의 완전한 표백까지의 시간	
실시예	시간
4	39분
5	23분
6	18분
7	19분
8	10분
9	>6시간
10	>6시간

- [0217] 이들 실시예에 의해서 입증되는 바와 같이, 조성물에서 ORP 수용액의 농도가 증가함에 따라서, 완전한 표백이 획득될 때까지의 시간은 증가한다.
- [0218] 실시예 11
- [0219] 본 실시예는 본 발명의 ORP 수용액의 독물학적 프로파일에 관한 것이다. 본 발명의 ORP 수용액의 예인 마이크로신 (Microcyn) 60 (또는 M60)이 본 연구에서 사용되었다.
- [0220] 안전성의 관점에서, M60은 국제 표준 (AAMI 1997; NV SOP 16G-44; PFEUM 2000)에 따라서 시험된 것으로 토끼의 피부 또는 결막에 대한 자극성이 없었다. 또한, 래트에서의 급성 흡입 독성 시험은 이 경로에 의한 마이크로신 60의 투여가 안전함을 입증하였다.
- [0221] 마이크로신 60의 잠재적인 자극 효과는 토끼에서의 1차적 안구 자극 시험 (primary ocular irritation study)에서 평가되었다. 0.1 ml 부피의 마이크로신 60을 3마리의 뉴질랜드 흰토끼의 오른쪽 눈에 점안하였다. 각각의 동물의 왼쪽 눈은 대조군으로서 처리하지 않았다. 눈을 각막 궤양 형성 또는 혼탁, 홍채의 염증, 및 결막의 발적 (redness) 또는 결막부종에 대해서 1, 24, 48 및 72시간에 관찰하고, 평점을 매겼다. 모든 동물을 또한 사망률 및 발병 징후에 대하여 1일 1회 관찰하였다.
- [0222] 시험 중의 어느 시점에서든 처리된 눈 또는 대조군 군의 어떤 것에서도 눈 자극의 징후는 관찰되지 않았다. 모든 동물은 시험 기간 중에 임상적으로 건강한 것으로 나타났다. 이러한 발견은 마이크로신 60이 양성 자극 반응을 야기하지 않음을 나타낸다.
- [0223] 급성 흡입 독성 시험을 또한 래트에서 수행하여 마이크로신 60의 잠재적 흡입 독성을 측정하였다. 10마리의 스프라그-도울리 (Sprague-Dawley) 알비노 래트를 희석되지 않은 마이크로신 60으로부터 생성된 에어로졸에 4시간 동안 노출시켰다. 마이크로신 60의 농도는 2.16 mg/L인 것으로 측정되었다. 모든 동물의 사망률 및 독성의 임상적/거동적 징후를 노출시킨 날에 다수 회 및 그 후 14일 동안 1일 1회 관찰하였다. 모든 동물은 제14일에 안락사시키고, 육안 검사를 수행하였다.
- [0224] 모든 동물은 노출을 시작한 지 4.5 및 6시간 후에 매우 미약하거나 미약한 털 세우기 및 매우 미약하게 감소된 활성을 나타내었지만, 다음날까지 증상을 보이지 않았고, 연구 기간 중에 임상적으로 정상인 것으로 나타났다. 한 마리의 수컷은 0일과 7일 사이에 체중이 증가하지 않았다. 사망률이 없었으며, 육안 검사에서는 관찰가능한 비정상성이 나타나지 않았다. 본 연구로부터 추정된 급성 흡입 LD50은 2.16 mg/L보다 크다.
- [0225] 추가의 독물학적 시험을 토끼에서 수행하였다. 에어로졸 초산화된 물 (1 ml)을 15, 30, 45 및 60일 동안 1일 3회씩 20마리의 뉴질랜드 토끼에게 양압 장치에 의해서 오른쪽 비공에 송달한다. 왼쪽-대조 비공은 어떤 처리하지도 않고 그대로 둔다. 비처리된 및 M60 처리된 비공으로부터 수득한 비점막 생검 (nasomucosa biopsy)을 각각의 시점에 5마리의 동물로부터 수득한다. 그 후, 이들 조직을 광학 및 전자 현미경 하에서 관찰한다. 완전한 의학적 검사를 각각의 동물에게서 격일로 수행하여 비폐색, 안면 통증, 압박, 점액농성 콧물, 및 권태감을 기록한다. 부작용은 아주 드물고, 온화하며 일시적인 것으로 보고된다.
- [0226] 비점막에 대한 변화는 M60을 60일 동안 비내 적용한 후에 나타났다. 60일에 모든 샘플에서 경미한 상피의 파괴, 상피하 부위의 이산적 염증성 침윤 및 선 및 혈관의 과다형성이 있었다. 초미세구조적 (ultrastructural) 관찰 하에서, 본 발명자들은 상피세포 내에서 다양한 낭포양 (cyst-like) 변화가 나타났으며; 미토콘드리아는 압축되고 변형되었으며, 막의 일부는 용해되었음을 확인하였다. 일부 상피세포는 박리되었으며; 상피 섬모는 거의 소실되었고, 그의 막은 용해되었으며, 세포간 공간이 확대되었다. 일부 세포는 기저막으로부터 박리되었다. 고유층 (tunica proria)은 경미하게 부종이 있었다.
- [0227] 본 연구는 M60이 60일 동안 비내 투여한 후에 비점막을 경미하게 자극할 수 있음을 입증한다. 그러나, 이 손상은 최소였고, 가역적이었으며, 따라서 M60 투여의 비내 경로는 안전한 것으로 생각될 수 있다. 이것은 비점막이 수년 동안 혈관수축제를 적용한 후에 심각하게 손상될 수 있지만, 이것은 이들 약물을 중단한 후에 정상으로 회복될 것이라는 사실을 기초로 한다. 이것은 기저세포 및 기저막이 손상 후에 온전하게 남아 있는지 여부에 따른 비점막의 재생 과정에 기인할 수 있다. 이웃하는 기저세포는 기저막을 따라서 병소로 이동하여 병소를 덮을 수 있다. 따라서, M60 처리 후에 일부 부위에서의 상피세포의 경미한 박리의 존재 하에서도 기저막은 생존하였으며, 병리학적 부위에 인접한 생존 상피세포는 상피가 결여된 부위 쪽으로 성장하였다. 더구나, 국소 스테로이드를 또한 적용하여 비점막의 구조 및 기능의 회복을 촉진시킬 수 있었다.
- [0228] 결론적으로, 5일 동안 M60의 비내 투여는 상기 집단에서 안전하였다. 병리학적 점막 변화는 작고

가역적이었다. 따라서, M60의 비내 투여가 광범하게 사용될 수 있었다.

[0229] 실시예 12

[0230] 본 실시예는 예시적인 ORP 수의 활성, 안정성, 및 독성 결여를 입증한다.

[0231] 본 연구에 사용된 한 예시적인 ORP 수용액은 최근에 방부제로서 멕시코 시장에 도입된 "마이크로신"으로 알려진 것이다. 마이크로신은 멕시코 보건국 (Secretariat of Health of Mexico)에서 입수한 인증서에 따르면 살균, 멸균 및 상처 방부 활성을 갖는 중성 pH의 초산화 용액이다. 마이크로신은 순수한 물 및 염 (NaCl)으로부터 제조되고, 낮은 농도의 나트륨 (예를 들어, <55 ppm) 및 염소 (예를 들어, <80 ppm)를 함유하고, pH는 7.2 내지 7.8이고, 산화 반응-환원 전위는 840 mV 내지 960 mV이다. 마이크로신은 한 농도로만 제조되고, 활성화되거나 희석될 필요가 없다.

[0232] 상기 용액은 역삼투에 의해 제조된 물로부터 제조된 후, 고압 및 염화나트륨에 의해 생성된 전기화학적 구배에 적용된다. 이러한 방식으로, 전기화학 구배가 생성되는 다중 챔버에서 형성되는 반응성 종은 마이크로신을 생성시키기 위해 제어된 방식으로 선택된다. 그 결과는 높은 산화 반응-환원 전위 (+840 mV 내지 +960 mV) 및 이에 따른 높은 항균 활성을 부여하는 제어된 함량의 유리 라디칼을 갖는 용액이다.

[0233] 차아염소산 및 차아염소산나트륨은 낮은 농도의 기타 성분, 특히 예를 들어 과산화수소, 오존, 클로라이드 이온, 히드라이드 및 수산화나트륨과 함께 마이크로신에 포함되는 가장 풍부한 성분이다. 특정 이온에 매이기를 원하지 않지만, 소독 효과는 반드시 염소의 양에 의존하지는 않고, 마이크로신 내의 나트륨 및 염소 수준이 각각 50 및 60 ppm이기 때문에 오히려 유리 라디칼에 의존하는 것으로 생각된다. 또한, 문헌에 보고된 다른 초산화 용액과 달리, 마이크로신은 중성 pH (6.4-7.8)를 갖고, 부식성이 아니며, 2년까지 보관시에 안정하다. 상기 모든 특징 때문에 고수준 소독제로서 효과적이고 무생물적 표면 및 조직 모두에 사용하기 적합한 초산화 용액을 제조할 수 있다.

[0234] 가속 안정성 시험은 2년 동안 그의 소독 활성을 상실하지 않으면서 크게 상이한 온도 조건, 즉 4 내지 65°C에서 보관될 수 있음을 입증하였다. 상기 장기 보관 안정성은 또한 제조 직후에 사용시에만 효과적인 이전에 보고된 초산화 용액과 상이한 것이다. 즉, 마이크로신은 그의 항미생물 활성을 상실하지 않으면서 극한 조건에서도 보관 및 배포할 수 있는 반면에, 다른 용액은 그 용액을 사용하고자 하는 모든 병원에서 고가의 특수 기기에 의해 생산되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 제조자는 마이크로신 용기를 일단 개봉하면 균일한 활성 및 일정한 결과를 보장하기 위해서는 30일 내에 사용되어야 한다고 권장하고 있다.

[0235] 마이크로신은 단지 하나의 농도로만 제조되기 때문에, 마이크로신의 용량은 단지 피부 단위면적당 적용되는 부피의 변화에 의해 변화될 수 있다. 독성학적 연구에서, 무손상 피부에 국소 적용되는 마이크로신의 용량은 0.05 내지 0.07 mL/cm²로 상이하였고, 급성 피부 독성 연구에서 및 피부 자극 조사에서, 용량은 8.0 mL/cm² 이하였고, 깊은 상처에 대한 적용을 조사한 연구에서는 마이크로신은 0.09 mL/cm²의 용량으로 적용되었다.

[0236] 4 내지 24시간 노출시키는 단일 적용을 사용하여 마이크로신을 무손상 피부에 국소 적용하는 독성학적 연구를 수행하였다. 7일 동안 마이크로신의 1일 1회 또는 2회의 다중 적용을 래트의 깊은 상처에 대해 평가하였다.

[0237] 급성 자극 및 피부 독성에 대한 마이크로신의 효과를 평가하기 위해서 토끼의 무손상 피부에 대해 두 연구를 수행하였다. 생검시에 임상 징후, 피부 자극, 또는 피부의 이상이 마이크로신에 노출된 어떠한 동물에서도 관찰되지 않았다.

[0238] 깊은 상처에 국소 적용된 마이크로신으로부터 국소 및 전신 독성의 특성을 래트에서 평가하였다. 혈액 화학 또는 혈액 세포학 파라미터의 이상, 유의한 차이가 관찰되지 않았고, 생검의 변형이 관찰되지 않았다. 적용 부위 근처의 상처 및 조직의 피부 자극 등급 및 조직병리학은 마이크로신으로 처리된 상처와 염수 용액으로 처리된 대조군 사이에 어떠한 차이도 보이지 않았다.

[0239] 또한, 마이크로신의 전신 독성을 마우스의 복강내 주사에 의해 평가하였다. 이를 위해, 5마리의 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 마이크로신을 복강내 경로로 주사하였다. 동일한 방식으로, 5마리의 대조 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 염수 용액 (0.9%의 염화나트륨)을 주사하였다. 상기 조사에서, 복강내 단일 용량의 마이크로신을 투여한, LD50이 50 mL/kg을 초과하는 임의의 동물에서 사망률 또는 임의의 전신 독성 증거가 관찰되지 않았다.

[0240] 마이크로신을 흡수시키고 임의의 고유한 독성 효과를 특성화하기 위해 마이크로신을 경구 경로로 래트에게 투여

하였다. 이를 위해, 단일 용량 (4.98 mL/kg)을 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 종의 3마리의 알비노 래트에게 식도관에 의해 투여하였다. 단일 경구 용량의 마이크로신에게 노출된 임의의 동물의 사망률, 임상 징후 또는 생검 이상이 존재하지 않았다.

[0241] 국소 적용된 마이크로신의 안구 자극 가능성을 또한 토끼에서 평가하였다. 안구 자극 또는 임의의 다른 임상 징후가 안구 경로를 통한 국소 투여에 의해 마이크로신에 노출된 임의의 동물에서 관찰되지 않았다.

[0242] 흡입에 의한 급성 독성 가능성을 결정하기 위해 마이크로신을 흡입 경로에 의해 래트에게 적용하였다. 모든 동물은 노출 후에 활성 및 털세우기의 매우 경미하거나 경미한 감소를 보였지만, 다음날에 모두 증상을 보이지 않았다. 흡입에 의해 마이크로신에 노출된 동물의 생검에서 사망률 또는 이상이 관찰되지 않았다.

[0243] 마이크로신을 사용한 피부 감각 가능성에 대한 평가는 변형 폐색 패치법 (Buehler)을 사용하여 기니아 피그에서 수행하였다. 자극은 단순 처리 시험 후에 대조군 동물 및 처리 시험 후에 평가된 동물 (유도에 의해 처리됨)에서 관찰되지 않았다. 따라서, 마이크로신은 감각 반응을 야기하지 않는다.

[0244] 따라서, 무손상 피부, 깊은 개방성 피부 상처, 결막낭에 경구 및 흡입 경구에 의해 또는 복강내 주사에 의해 적용될 때, 마이크로신은 그와 관련한 유해한 효과를 보이지 않았다. 또한, 500명 초과와 처리 환자에서 상처가 피부 및 점막에서 매우 다양한 특성을 보이고, 우수한 방부성 및 미용상의 결과를 보였다. 따라서, 국소 적용된 마이크로신은 상기 임상 시험에서 효과적이고, 약물 허용성이 우수하여야 한다.

[0245] 마이크로신을 투명한 240 mL PET 병에 충전한다. 이를 실온에서 보관하고, 병을 개봉하지 않으면 선반에서 2년 이하 동안 안정하게 유지시킨다. 개봉시에는 모든 제품은 90일 미만 내에 사용할 것이 권장된다. 그의 높은 생물학적 안전성 프로파일로부터, 마이크로신은 오염 또는 부식 위험이 없이 싱크대로 배출할 수 있다.

[0246] 마이크로신을 사용한 다수회의 미생물 시험이 미국과 멕시코에서 수행되었다. 처음 노출 수초 내에 90% 초과 의 세균이 박멸된다. 상기 표준에 따라 마이크로신이 보이는 항균 및 항진균 활성을 표 5에 요약한다.

표 5

[0247]

마이크로신의 항균 및 항진균 활성		
세균	카탈로그	작용 시간 (99.999% 미만의 감소)
슈도모나스 아에루기노사	ATCC 25619	1분
스타필로코커스 아우레우스	ATCC 6538	1분
에스체리치아 콜라이	ATCC 11229	1분
살모넬라 티피 (S. typhi)	CDC 99	1분
칸디다 알비칸스	ATCC	1분
바실러스 서브틸리스	9372	
저 포자 (10^4)		10분
고 포자 (10^6)		15분

[0248] 살포자활성 실험은 PAHO [Pan-America Health Organization]/WHO 프로토콜에 따라서 수행되었다.

[0249] 살바이러스 활성에 대해, 마이크로신은 5분 이내에 인간 면역결핍 바이러스 (균주 SF33)의 바이러스 부하를 3 로그 초과까지 감소시키는 것으로 나타났다. 이것은 마이크로신에 의해서 처리된 바이러스의 시험에서 세포병리학적 효과의 부재에 의해 및 항원 Agp24 수준에 의해서 증명되었다 (이들 실험은 미국 환경 보호청 (United States Environmental Protection Agency)(DIS/TSS-7/1981. 11. 12)의 살바이러스제 프로토콜에 따라서 수행되었다.

[0250] 마이크로신의 살바이러스 활성은 HIV 및 폴리오 바이러스에 대하여 최근에 미국에서 수행된 시험에서 최근에 확인되었으며, 리스테리아 모노사이토게네스 (*Listeria monocytogenes*), MRSA 및 마이코박테리움 튜베르쿨로시스에 대한 그의 활성도 또한 기록되었다. 즉, 마이크로신은 추천된 바와 같이 투여된 경우에 1 내지 15분의 노출에 의하여 세균, 진균, 바이러스 및 포자를 박멸할 수 있는 것으로 입증되었다.

[0251] 실시예 13

[0252]

본 실시예는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신의 효과적인 항미생물 용액으로서의 용도를 입증한다.

[0253]

시험관내 시간-사멸 평가를 마이크로신 산화 환원 전위수를 사용하여 수행하였다. 마이크로신을 50개의 상이한 미생물 균주, 즉 25개의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC) 균주 및 문헌 [Tentative Final Monograph, Federal Register, 17 June 1994, vol. 59:116, pg. 31444]에 기재된 바와 같은 25개의 동일한 종의 임상 단리물 (Clinical Isolate)의 시험 현탁액에 대해 평가하였다. 30초, 1분, 3분, 5분, 7분, 9분, 11분, 13분, 15분, 및 20분 동안 마이크로신에 노출시킨 후에 각각의 시험 균주의 초기 집단으로부터의 감소율 및 Log₁₀ 감소를 결정하였다. 모든 아가 도말은 2회 수행하였고, 마이크로신은 99% (v/v) 농도에서 평가하였다. 모든 시험은 21 C.F.R. Part 58에 명시된 군 래버러토리 프랙티스 (Good Laboratory Practices)에 따라 수행하였다.

[0254]

하기 표는 5.0 Log₁₀보다 큰 수준으로 감소된, 시험된 모든 집단에 대한 30초 노출 마크 (mark)시의 상기 시험관내 시간-사멸의 평가 결과를 요약한 것이다.

표 6

시험관 내 30초 사멸

번호	미생물 종	초기 집단 (CFU/mL)	노출 후 집단 (CFU/mL)	Log ₁₀ 감소	감소율
1	아시네토박터 바우만나이 (ATCC #19003)	2.340 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.3692	99.9999
2	아시네토박터 바우만나이 임상 단리물 BSLI #061901Ab3	1.8150 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.2589	99.9999
3	박테로이데스 프라길리스 (ATCC #43858)	4.40 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	7.6435	99.9999
4	박테로이데스 프라길리스 임상 단리물 BSLI #061901Bf6	2.70 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	7.4314	99.9999
5	칸디다 알비칸스 (ATCC #10231)	2.70 x 10 ¹⁰	< 1.00 x 10 ³	6.3345	99.9999
6	칸디다 알비칸스 임상 단리물 BSLI #042905Ca	5.650 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.7520	99.9999
7	엔테로박터 아에로게네스 (ATCC #29007)	1.2250 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0881	99.9999
8	엔테로박터 아에로게네스 임상 단리물 BSLI #042905Ea	1.0150 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0065	99.9999
9	엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212)	2.610 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.4166	99.9999
10	엔테로코커스 파에칼리스 임상 단리물 BSLI #061901Ef82	1.2850 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.1089	99.9999
11	엔테로코커스 파에시움 VRE, MDR (ATCC #51559)	3.250 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.5119	99.9999
12	엔테로코커스 파에시움 임상 단리물 BSLI #061901Ef1	1.130 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ³	6.0531	99.9999
13	에스체리치아 콜라이 (ATCC #11229)	5.00 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.6990	99.9998
14	에스체리치아 콜라이 임상 단리물 BSLI #042905Ec1	3.950 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.5966	99.9997
15	에스체리치아 콜라이 (ATCC #25922)	6.650 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.8228	99.9998
16	에스체리치아 콜라이 임상 단리물 BSLI #042905Ec2	7.40 x 10 ⁸	< 1.00 x 10 ³	5.8692	99.9998
17	해모필루스 인플루엔자에 (ATCC #8149)	1.5050 x 10 ⁹	< 1.00 x 10 ⁴	5.1775	99.9993

[0255]

18	해모필루스 인플루엔자에 임상 단리물 BSLI #072605Hi	1.90×10^9	$< 1.00 \times 10^4$	5.2788	99.9995
19	클렙시엘라 옥시토카 MDR (ATCC #15764)	1.120×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0492	99.9999
20	클렙시엘라 옥시토카 임상 단리물 BSLI #061901Ko1	1.810×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2577	99.9999
21	클렙시엘라 뉴모니아에 오제나에 중 (ATCC #29019)	1.390×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1430	99.9999
22	클렙시엘라 뉴모니아에 임상 단리물 BSLI #061901Kpn2	9.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
23	마이क्र로코커스 루테우스 (ATCC #7468)	6.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.8420	99.9999
24	마이क्र로코커스 루테우스 임상 단리물 BSLI #061901M12	1.5150×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1804	99.9999
25	프로테우스 미라빌리스 (ATCC #7002)	1.5950×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2028	99.9999
26	프로테우스 미라빌리스 임상 단리물 BSLI #061901Pm2	2.0950×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.3212	99.9999
27	슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #15442)	6.450×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.8096	99.9999
28	슈도모나스 아에루기노사 임상 단리물 BSLI #072605Pa	1.3850×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1414	99.9999
29	슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #27853)	5.550×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.7443	99.9999
30	슈도모나스 아에루기노사 임상 단리물 BSLI #061901Pa2	1.1650×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0663	99.9999
31	세라티아 마르세센스 (ATCC #14756)	9.950×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
32	세라티아 마르세센스 임상 단리물 BSLI #042905Sm	3.6650×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.5641	99.9999
33	스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538)	1.5050×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1775	99.9999
34	스타필로코커스 아우레우스 임상 단리물 BSLI #061901Sa1	1.250×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0969	99.9999
35	스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #29213)	1.740×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.2405	99.9999

[0256]

36	스타필로코커스 아우레우스 임상 단리물 BSLI #061901Sa2	1.1050×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0434	99.9999
37	스타필로코커스 에피테르미디스 (ATCC #12228)	1.0550×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.0233	99.9999
38	스타필로코커스 에피테르미디스 임상 단리물 BSLI #072605Se	4.350×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.6385	99.9998
39	스타필로코커스 해몰리타쿠스 (ATCC #29970)	8.150×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9112	99.9999
40	스타필로코커스 해몰리타쿠스 임상 단리물 BSLI #042905Sha	8.350×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9217	99.9999
41	스타필로코커스 호미니스 (ATCC #27844)	2.790×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.4456	99.9996
42	스타필로코커스 호미니스 임상 단리물 BSLI #042905Sho	5.20×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.7160	99.9998
43	스타필로코커스 사프로피타쿠스 (ATCC #35552)	9.10×10^8	$< 1.00 \times 10^3$	5.9590	99.9999
44	스타필로코커스 사프로피타쿠스 임상 단리물 BSLI #042905Ss	1.4150×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.1508	99.9999
45	스트렙토코커스 뉴모니아에 (ATCC #33400)	2.1450×10^9	$< 1.00 \times 10^4$	5.3314	99.9995
46	스트렙토코커스 피오게네스 (ATCC #19615)	5.20×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.7160	99.9999
47	스트렙토코커스 피오게네스 임상 단리물 BSLI #061901Spy7	2.5920×10^9	$< 1.00 \times 10^3$	6.4141	99.9999

[0257]

[0258]

그의 미생물 감소는 5.0 Log_{10} 미만에서 측정되었지만, 마이크로신은 또한 표 6에 포함되지 않은 3개의 나머지 종에 대한 항미생물 활성을 보였다. 보다 구체적으로, 마이크로신에 대한 30초 노출은 스트렙토코커스 뉴모니아에 (임상 단리물; BSLI #072605Spn1)의 집단을 4.5 Log_{10} 보다 큰 수준으로 감소시켰고, 이것은 상기 종에 대한 검출 한계이었다. 또한, 칸디다 트로피칼리스 (ATCC #750)으로 시험할 때, 마이크로신은 30초 노출 후에 3.0 Log_{10} 을 초과한 미생물 감소를 보였다. 추가로, 칸디다 트로피칼리스 (BSLI #042905Ct)로 시험할 때, 마이크로신은 20분 노출 후에 3.0 Log_{10} 을 초과한 미생물 감소를 보였다.

[0259]

시험관내 시간-사멸 평가의 예시적인 결과는 마이크로신 산화 환원 전위수가 넓은 스펙트럼의 시험 미생물에 대해 신속한 (즉, 대부분의 경우에 30초 미만) 항미생물 활성을 보임을 입증한다. 평가된 50개의 그람 양성, 그람 음성 및 효모종 중에서 47개의 미생물 집단은 생성물에 노출한 지 30초 내에 5.0 Log_{10} 보다 큰 수준으로 감소하였다.

[0260]

실시예 14

[0261]

본 실시예는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신 대 히비클렌스 (HIBICLENS)(등록상표) 클로르헥시딘 글루코네이트 용액 4.0% (w/v) 및 0.9% 염화나트륨 관류액 (USP)의 항미생물 활성을 비교하여 보여준다.

[0262]

시험관내 시간-사멸 평가를 대조 생성물로서 히비클렌스(등록상표) 클로르헥시딘 글루코네이트 용액 4.0% (w/v) 및 a 평균 0.9% 염화나트륨 관류 용액 (USP)을 사용하여 실시예 13에 기재된 바와 같이 수행하였다. 각각의 대조 생성물은 구체적으로 TENTATIVE 파이널 모노그래프 (Tentative Final Monograph)에 표시된 10개의 아메리칸 타이 컬처 컬렉션 (ATCC) 균주의 현탁액에 대해 평가하였다. 이어서, 수집된 데이터를 실시예 11에 기록된 마이크로신 미생물 감소 활성에 대해 분석하였다.

[0263]

마이크로신 산화 환원 전위수는 5개의 시험 균주의 미생물 집단을 히비클렌스(등록상표) 클로르헥시딘 글루코네이트 용액에 대해서 관찰된 값과 동등한 수준으로 감소시켰다. 마이크로신과 히비클렌스(등록상표)는 모두 에스체리치아 콜라이 (ATCC #11229 및 ATCC #25922), 슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #15442 및 ATCC #27853), 및 세라티아 마르세센스 (ATCC #14756)에 대해 30초 노출 후에 5.0 Log_{10} 보다 큰 수준의 감소를 제공하였다. 또한, 상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 마이크로신은 30초 노출 후에 5.8420 Log_{10} 감소를 제공함으로써 마이크로코커스 루테우스 (ATCC #7468)에 대해 우수한 항미생물 활성을 보였다. 그러나, 히비클렌스(등록상표)과의 직접적인 마이크로코커스 루테우스 (ATCC #7468) 활성 비교는 가능하지 않았는데, 그 이유는 30초 노출 후에, 히

비클렌스가 시험 검출 한계만큼 집단을 감소시켰기 때문이다 (상기 경우에, 4.8 Log₁₀보다 큰 수준으로). 평균 0.9% 염화나트륨 관류 용액은 상기 논의한 각각의 6개의 시험 군주의 미생물 집단을 20분 노출 후에 0.3 Log₁₀ 미만의 수준으로 감소시켰음을 알 수 있다.

[0264]

마이크로신 산화 환원 전위수는 시험된 4개의 시험 군주, 즉 엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212), 스태필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538 및 ATCC #29213), 및 스태필로코커스 에피더미디스 (ATCC #12228)에 대해 히비클렌스(등록상표)와 염화나트륨 관류액 모두보다 큰 항미생물 활성을 제공하였다. 하기 표는 상기 4개의 종에 대한 시험관내 시간-사멸 평가의 미생물 감소 결과를 요약한 것이다.

표 7

사멸 비교 결과

미생물 종	노출 시간	Log ₁₀ 감소		
		마이크로신	히비클렌스(등록상표)	NaCl 관류액
엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212)	30 초	6.4166	1.6004	0.3180
	1 분	6.4166	2.4648	0.2478
	3 분	6.4166	5.2405	0.2376
	5 분	6.4166	5.4166	0.2305
	7 분	6.4166	5.4166	0.2736
	9 분	6.4166	5.4166	0.2895
	11 분	6.4166	5.4166	0.2221
	13 분	6.4166	5.4166	0.2783
	15 분	6.4166	5.4166	0.2098
	20 분	6.4166	5.4166	0.2847
스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538)	30 초	6.1775	1.1130	0.0000
	1 분	6.1775	1.7650	0.0191
	3 분	6.1775	4.3024	0.0000
	5 분	6.1775	5.1775	0.0000
	7 분	6.1775	5.1775	0.0000
	9 분	6.1775	5.1775	0.0000
	11 분	6.1775	5.1775	0.0267
	13 분	6.1775	5.1775	0.0000
	15 분	6.1775	5.1775	0.0191
	20 분	6.1775	5.1775	0.0000
스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #29213)	30 초	6.2405	0.9309	0.0000
	1 분	6.2405	1.6173	0.0000
	3 분	6.2405	3.8091	0.0460
	5 분	6.2405	5.2405	0.0139
	7 분	6.2405	5.2405	0.0000
	9 분	6.2405	5.2405	0.0113
	11 분	6.2405	5.2405	0.0283
	13 분	6.2405	5.2405	0.0000
	15 분	6.2405	5.2405	0.0000
	20 분	6.2405	5.2405	0.0615
스타필로코커스 에피더미디스 (ATCC #12228)	30 초	5.6385	5.0233	0.0456
	1 분	5.6385	5.0233	0.0410
	3 분	5.6385	5.0233	0.0715
	5 분	5.6385	5.0233	0.0888
	7 분	5.6385	5.0233	0.0063
	9 분	5.6385	5.0233	0.0643
	11 분	5.6385	5.0233	0.0211
	13 분	5.6385	5.0233	0.1121
	15 분	5.6385	5.0233	0.0321
	20 분	5.6385	5.0233	0.1042

[0265]

[0266]

상기 시험관내 시간-사멸 비교 평가 결과는 마이크로신 산화 환원 전위수가 히비클렌스(등록상표)와 동등한, 에스체리치아 콜라이 (ATCC #11229 및 ATCC #25922), 슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #15442 및 ATCC #27853), 세라티아 마르세센스 (ATCC #14756) 및 마이크로코커스 루테우스 (ATCC #7468)에 대한 항미생물 활성을 보일뿐만 아니라, 엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212), 스태필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538 및 ATCC #29213) 및 스태필로코커스 에피더미디스 (ATCC #12228)에 대한 보다 효과적인 치료를 제공함을 입증한다. 표 7에 제시된 바와 같이, 마이크로신은 일부 종에서 보다 신속한 항미생물 반응 (즉, 30초 미만)을 보인다. 또한, 마이크로신에 노출시키면 표 7에 나열된 모든 종에서 총 미생물 감소가 보다 크게 나타난다.

[0267]

실시예 15

[0268]

본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:

[0269]	성분	양
[0270]	ORP 수용액	250 mL
[0271]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	15 g
[0272]	트리에탄올아민 (중화제)	80 mL
[0273]	실시에 16	
[0274]	본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:	
[0275]	성분	양
[0276]	ORP 수용액	1000 mL
[0277]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	15 g
[0278]	트리에탄올아민 (중화제)	80 mL
[0279]	실시에 17	
[0280]	본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:	
[0281]	성분	양
[0282]	ORP 수용액	250 mL
[0283]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	7 g
[0284]	트리에탄올아민 (중화제)	12 mL
[0285]	실시에 18	
[0286]	본 실시예는 ORP 수용액 및 증점제를 포함하는 본 발명의 제제의 제조를 설명한다.	
[0287]	ORP 수용액을 유리 비이커 또는 자아 (jar)와 같은 적합한 용기에 넣는다. 카르보폴(등록상표) 974P 중합체는 거친 체 (또는 여과기 (strainer))를 통과시켜 빠른 살포를 허용하면서 동시에 어떤 큰 응집체라도 파쇄가 가능하도록 한다. 그 후, 카르보폴(등록상표) 974P를 증점제로서 첨가한다. 카르보폴(등록상표) 중합체는 덩어리가 형성되는 것을 방지하고, 따라서 과도하게 긴 혼합 사이클을 피하기 위해서 서서히 첨가한다.	
[0288]	용액은 분말이 실온에서 용해하도록 카르보폴(등록상표) 중합체를 첨가하는 동안 빠르게 혼합시킨다. 그 후, 중화제인 트리에탄올아민을 용액에 첨가하고, 전기 혼합기 또는 그 밖의 다른 적합한 장치를 사용하여 균질한 겔이 수득될 때까지 혼합시킨다. 카르보폴(등록상표) 중합체 조성물에 중화제를 첨가하여 제제를 겔로 전환시킨다.	
[0289]	실시에 19	
[0290]	본 실시예는 소아 화상 환자에서 화상, 특히 2도, 및 3도 화상의 치료를 위한 본 발명에 따른 ORP 수용액의 용도를 설명한다.	
[0291]	총 64명의 인간 소아 화상 환자를 ORP 수용액으로 치료하였다. 연구군을 통상적인 화상 요법으로 치료된 64명의 환자로 이루어진 대조군과 비교하였다. 연구군은 다음과 같이 구성되었다: 1도 화상 환자 1명, 1도와 2도의 조합 화상 환자 6명, 2도 화상 환자 38명, 3도 화상 환자 4명, 및 2도와 3도 조합 화상의 환자 15명. 또한, 연구군은 다음 신체 비율의 화상 (즉, 화상 정도)을 갖는 환자로 구성되었다: 0 내지 9% 정도의 화상을 갖는 환자 10명, 10 내지 19% 정도의 화상을 갖는 환자 27명, 20 내지 29% 정도의 화상을 갖는 환자 11명, 30 내지 39% 정도의 화상을 갖는 환자 8명, 40 내지 49% 정도의 화상을 갖는 환자 4명, 50 내지 59% 정도의 화상을 갖는 환자 1명, 60 내지 69% 정도의 화상을 갖는 환자 3명. 각각의 화상에 대해 초기에 괴사 조직 제거를 수행하였다. 용액을 고압 관류 (irrigation) 장치를 사용하여 분무에 의해 적용하였다. 이어서, 용액을 분무에 의해 적용하고, 5 내지 15분 동안 화상을 보습하도록 유지시키고, 이를 1일 3회 반복하였다. 화상은 용액의 투여 사이에 드레싱하지 않았다.	
[0292]	화상 표면 상의 미생물의 존재를 결정하기 위해 채취한 배양물에서, ORP 수용액으로 치료된 6명의 환자만이 입원 7-15일 후에 양성 배양물을 보인 반면에, 대조군에서는 22명의 환자가 양성 배양물을 보였다. 연구군 (58)	

및 대조군 (42)의 나머지 환자는 음성 배양물을 보였다. 연구군 및 대조군의 양성 배양물에 존재하는 미생물을 표 8에 제시한다.

표 8

화상 미생물			
대조군		연구군	
	%		%
스타필로코커스 아우레우스	56.0	스타필로코커스 아우레우스	57.1
엔테로박터 클로아카에 (cloacae)	8.0	엔테로박터 클로아카에	28.2
		스타필로코커스 헤몰리티쿠스	14.2
슈도모나스 아에루기노사	19.0		
칸디다 알비칸스	12.0		
클렙시엘라 중	5.0		
총	100.0	총	100.0

ORP 수용액의 투여 빈도는 각각의 환자의 화상의 특성에 따라 상이하였다. 연구군 및 대조군의 화상 등급에 의한 평균 입원 기간을 표로 만들었다. 1도 화상의 경우, 평균 입원은 연구군 (6명의 환자)에서 4.6일인 반면에, 대조군 (45명의 환자)에서 19.2일이었다. 2도 화상의 경우에는, 평균 입원은 연구군 (44명의 환자)에서 10.6일인 반면, 대조군 (9명의 환자)에서 26.9일이었다. 3도 화상에 있어서는, 평균 입원은 연구군 (14명의 환자)에서 29.5일인 반면, 대조군 (10명의 환자)에서 39.8일이었다. 전체적으로, 평균 입원 기간은 소아 화상 환자에게 본 발명의 ORP 수용액을 투여할 때 28.6일에서 14.9일로 48% 감소하였다. 화상 정도를 기초로 한 대조군 대 연구군의 평균 입원 일수를 표 9에 제시한다.

표 9

입원 기간		
화상 정도	대조군의 입원 일수	연구군의 입원 일수
0 내지 9%	16.1	6.9
10 내지 19%	11.7	8.2
20 내지 29%	8.6	22.7
30 내지 39%	40.2	16.8
40 내지 49%	32.3	26.5
50 내지 59%	0 (치료된 환자 없음)	55
60 내지 69%	34.3	68.0

본 실시예로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 ORP 수용액은 소아 화상 환자에게 투여하여 입원 기간을 단축시킬 수 있다.

실시예 20

본 실시예는 항생제를 투여하지 않으면서 본 발명의 ORP 수용액을 소아 화상 환자에게 투여하는 것을 설명한다.

실시예 19에 기재된 바와 같이 입원 7-15일 후에 측정시에 음성 미생물 배양물을 보인 연구군의 58명의 환자를 항생제로 치료하지 않았다. 상기 환자군의 평균 입원 기간은 12.3일이었다. 대조군에서, 항생제는 ORP 수용액의 투여에 추가하여 46명의 환자에 대해 사용하였다. 미생물의 양성 배양물은 상기 환자 중 22명에서 관찰되었고, 항생제를 사용한 환자의 평균 입원 기간은 28.6일이었다.

본 실시예에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 ORP 수용액은 항생제를 통상적인 방식으로 사용하지 않으면서 소아 화상 환자에게 유리하게 투여될 수 있다.

실시예 21

본 실시예는 인간 이배체 섬유아세포 (HDF)의 생존성에 대한 예시적인 ORP 수용액 대 과산화수소 (HP)의 효과를 입증한다. 상기 잠재적인 독성을 연구하기 위해, HDF를 시험관 내에서 ORP 수용액 및 과산화수소 (HP)에 노출

시켰다. HP는 진핵세포에 독성이고, 세포자멸 및 괴사를 증가시키고, 세포 생존성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 본 실시예에서, 세포 생존성, 세포자멸 및 괴사는 5 및 30분 동안 순수한 ORP 수용액 및 880 mM HP (HP의 방부 용도를 위해 사용되는 농도)에 노출된 HDF에서 측정하였다.

[0303] HDF 배양액은 3개의 상이한 음경 포피로부터 얻고, 이를 본 연구를 위해 함께 모아 동결보존하였다. 이배체 세포만을 모든 실험에 사용하였다. 세포 주기 분석에서, DNA 이배체성은 적어도 총 20,000회로부터 수집된 CV < 7%의 단일 G0-G1 피크 및 대응하는 G2/M 피크의 존재로서 정의되었다. 도 4A-4C는 5 및 30분의 노출 시간에 따른 결과를 각각 백색 및 흑색 막대로 표시한 그래프이다. 상기 파라미터의 동시 분석은 A) 7-아미노악티노마이신 D (7 AAD); B) 애넥신 V-FITC 및 C) 요오드화프로피듐을 사용하여 유동 세포 측정에 의해 동일한 세포 집단에서 수행하였다. 도 8A-8C는 비율값을 평균 \pm SD (n=3)로 표현하였다.

[0304] 세포 생존성은 ORP 수용액 및 HP에 5분 노출한 후에 각각 75% 및 55%이었다 (도 4A). 노출을 30분으로 연장하면, 세포 생존성은 각각 60% 및 5%로 더욱 감소하였다. 분명한 사실은, ORP 수용액이 괴사를 통해 세포 사멸을 유도하였다는 사실이고, 이것은 15%의 세포가 두 노출 시간에서 유동 세포 측정 분석에서 요오드화프로피듐을 포함하였기 때문이다 (도 4C). 임의의 특정 이론에 매이기를 원하지 않지만, 상기 결과는 세포가 성장인자 또는 이온이 첨가되지 않은 상태에서 ORP 수용액 중에서만 유지되기 때문에 마이크로신 (13 mOsm)의 저장성에 의해 유도되는 삼투 효과에 의한 것일 수 있다. 세포자멸은 단지 3%의 ORP 수용액 처리된 세포만이 세포 표면에 애넥신-V (세포자멸 마커)를 노출하기 때문에 그에 의해 ORP 수용액이 세포 사멸을 유도하는 메커니즘으로는 보이지 않는다 (도 4B). 상기 비율은 대조군에서 측정된 것과 실질적으로 유사하였다. 이와 대조적으로, HP는 5 및 30분 노출 후에 각각 20% 및 75%의 처리된 세포의 괴사 및 15% 및 20%의 세포자멸을 유도하였다. 상기 결과는 함께 (비회석된) ORP 수용액이 방부 농도의 HP보다 HDF에 대한 독성이 훨씬 더 낮음을 보여준다.

[0305] 실시예 22

[0306] 본 실시예는 HDF에서 산화성 DNA 손상 및 DNA 애덕트 8-히드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG)의 형성에 대한 예시적인 ORP 수용액의 효과를 과산화수소 (HP)와 비교하여 보여준다. 세포에서 8-OHdG 애덕트의 생산은 DNA의 특정 잔기의 산화성 손상의 마커이다. 또한, 상기 애덕트의 높은 세포 수준은 돌연변이 발생, 발암 및 세포 노화와 밀접하게 관련된다.

[0307] 도 5는 30분 동안의 대조군 처리, ORP 수용액 처리 및 HP 처리 후에 HDF로부터의 DNA 샘플에 존재하는 8-OHdG 애덕트의 수준을 보여준다. DNA는 노출 직후 (T0, 백색 막대) 또는 시험 기간 3시간 후 (T3, 흑색 막대)에 추출하였다. DNA를 소화시키고, 8-OHdG 애덕트를 제조자의 지시에 따라 ELISA 키트로 측정하였다. 값 (ng/mL)은 평균 \pm SD로 제시된다 (n=3). 30분 동안 ORP 수용액에 노출한 경우, 30분 동안 인큐베이팅한 후의 대조군 세포에 비해 처리된 세포에서 애덕트의 형성이 증가되지 않았다. 이와 대조적으로, 치사 농도 미만 및 비치료적 HP 농도 (500 μ M HP)의 고회석된 HP로 30분 처리하면 대조군 처리된 또는 ORP 수용액 처리된 세포에 비해 8-OHdG 애덕트의 수가 약 25배 증가되었다.

[0308] ORP 수용액 처리된 세포는 ORP 수용액에 노출된 후 3시간 동안 보충된 DMEM에 유지될 경우 8-OHdG 애덕트의 수준을 감소시킬 수 있었다. 3시간의 동일한 회수 기간에도 불구하고, HP 처리된 세포는 대조군 처리된 또는 ORP 수용액 처리된 세포보다 약 5배 더 많은 애덕트를 계속 제시하였다. 이들 결과는 함께 ORP 수용액에 대한 급성 노출은 유의한 DNA 산화성 손상을 유도하지 않음을 입증한다. 상기 결과는 또한 ORP 수용액이 시험관 내 또는 생체 내에서 돌연변이 발생 또는 발암을 유도하지 않을 것임을 나타낸다.

[0309] 실시예 23

[0310] 본 실시예는 낮은 농도의 예시적인 ORP 수용액 대 HP에 대한 만성 노출의 HDF에 대한 효과를 입증한다. 만성 산화성 스트레스는 세포의 조기 노화를 유도한다고 알려져 있다. 지속적인 산화성 스트레스를 모방하기 위해서, 1차 HDF 배양액을 20회의 군집 배가 (doubling) 동안 낮은 농도의 ORP 수용액 (10%) 또는 비치사 농도의 HP (5 μ M)에 만성적으로 노출시켰다. SA- β -갈락토시다제 효소의 발현 및 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 노화 과정과 관련된 것으로 보고되었다. 본 실시예에서 SA- β -갈락토시다제 효소의 발현은 ORP 수용액 또는 HP에 HDF를 1개월 동안 연속 노출시킨 후에 분석하였다. 그 결과를 도 6에 도시하였다. 효소 SA- β -갈락토시다제의 발현은 20개의 현미경 영역에서 청색 세포의 수를 계수함으로써 분석하였다 (염색 패턴에 대해서는 패널 A 참조). 패널 B는 SA- β -갈락토시다제를 과다발현하는 세포의 수 (n=3)에 의해 제시되는 바와 같이 HP 처리만이 세포 노화를 가속시킴을 보여준다. 낮은 용량의 HP로 만성 처리하면, 86%의 세포에서 SA- β -Gal 발현이 증가한 반면, ORP 수용액으로 처리한 경우에는 상기 단백질의 과다발현을 유도하지 않았다. 본 실시예로

부터 ORP 수용액은 조기 세포 노화의 유도자가 아니라고 결론내릴 수 있다.

[0311] 실시예 24

[0312] 본 실시예는 예시적인 ORP 수용액을 사용한 독성 연구 결과를 보여준다.

[0313] 급성 전신 독성 연구는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신 60의 잠재적인 전신 독성을 결정하기 위해 마우스에서 수행하였다. 5마리의 마우스에게 복강내 경로에 의해서 단일 용량 (50 mL/kg)의 마이크로신 60을 주사하였다. 5마리의 대조 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 염수 (0.9% 염화나트륨)를 주사하였다. 모든 동물에서 사망률 및 유해한 반응을 주사 직후, 주사 4시간 후, 및 이어서 7일 동안 1일 1회 관찰하였다. 모든 동물을 또한 주사 전 및 제7일에 체중을 측정하였다. 연구 동안 사망은 발생하지 않았다. 모든 동물은 연구 기간 내내 임상적으로 정상으로 보였다. 모든 동물의 체중이 증가하였다. 본 연구로부터 추정된 마이크로신 60 급성 복강내 LD50은 50 mL/kg을 초과하였다. 본 실시예는 마이크로신 60이 유의한 독성을 보이지 않고 본 발명에 따른 치료 용도에 안전함을 입증한다.

[0314] 실시예 25

[0315] 본 실시예는 예시적인 ORP 수용액의 잠재적인 세포유전학적 독성을 결정하기 위해 수행된 연구를 보여준다.

[0316] ORP 수용액의 마우스에 대한 복강내 주사의 돌연변이 유발 잠재력을 평가하기 위해 예시적인 ORP 수용액 (마이크로신 10%)을 사용하여 미소핵 (micronucleus) 시험을 수행하였다. 포유동물의 생체내 미소핵 시험은 쥐의 성숙 다염성 적혈구의 염색체 또는 유사분열 기구의 손상을 야기하는 물질을 확인하기 위해 사용된다. 상기 손상은 늦은 (lagging) 염색체 단편 또는 단리된 전체 염색체를 포함하는 세포내 구조체인 "미소핵"을 형성시킨다. ORP 수용액 연구는 각각 10마리의 마우스 (수컷 5마리/암컷 5마리)의 3개의 군, 즉 ORP 수용액을 투여한 시험군; 0.9% NaCl 용액을 투여한 음성 대조군; 및 돌연변이원성 시클로포스파미드 용액을 투여한 양성 대조군을 포함하였다. 시험 및 음성 대조군에는 각각 ORP 수용액 또는 0.9% NaCl 용액을 2일 (제1일 및 2일) 동안 연속적으로 복강내 주사하였다 (12.5 mL/kg). 양성 대조군 마우스에는 제2일에 시클로포스파미드 (8 mg/mL, 12.5 mL/kg)를 단일 복강내 주사로 투여하였다. 모든 마우스를 주사 직후에 임의의 유해한 반응에 대해 관찰하였다. 모든 동물은 연구 기간 내내 임상적으로 정상으로 보였고, 어떠한 독성 징후도 임의의 군에서 볼 수 없었다. 제3일에, 모든 마우스의 체중을 측정하고, 희생시켰다.

[0317] 대퇴골을 희생시킨 마우스로부터 절제하고, 골수를 추출하고, 2개의 도말 표본을 각각의 마우스로부터 제조하였다. 각각의 동물에 대한 골수 슬라이드를 40X 배율로 관찰하였다. 총 적어도 200개의 적혈구를 계수함으로써 골수 독성 지수인 다염성 적혈구 (PCE) 대 정염성 적혈구 (NCE)의 비율을 각각의 마우스에 대해 결정하였다. 이어서, 마우스당 최소 2000개의 측정가능한 PCE의 미소핵화된 다염성 적혈구의 발생률을 평가하였다. 데이터의 통계적 분석은 통계 소프트웨어 패키지 (Statview 5.0, 에스에이에스 인스티튜트 인크. (SAS Institute Inc., 미국))로부터 만과 휘트니 (Mann and Whitney) 시험 (5% 위험 역치에서)을 사용하여 수행하였다.

[0318] 양성 대조군 마우스는 그의 각각의 음성 대조군에 비해 통계상 유의하게 더 낮은 PCE/NCE 비를 나타냈고 (수컷: 0.77 대 0.90 및 암컷: 0.73 대 1.02), 처리된 골수에 대한 시클로포스파미드의 독성을 보였다. 그러나, ORP 수용액 처리된 마우스 및 음성 대조군의 PCE/NCE 비 사이에 통계상 유의한 차이가 존재하지 않았다. 유사하게, 양성 대조군 마우스는 수용액 처리된 마우스 (수컷: 11.0 대 1.4 / 암컷: 12.6 대 0.8) 및 음성 대조군 (수컷: 11.0 대 0.6 / 암컷: 12.6 대 1.0) 모두에 비해 통계상 유의하게 매우 많은 미소핵 함유 다염성 적혈구를 보유하였다. ORP 수용액 처리된 및 음성 대조군 마우스에서 미소핵 함유 다염성 적혈구의 수 사이에 통계상 유의한 차이가 존재하지 않았다.

[0319] 본 실시예는 마이크로신 10%가 마우스에게 복강내 주사한 후에 독성 또는 돌연변이 유발 효과를 유도하지 않았음을 입증한다.

[0320] 실시예 26

[0321] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신에 독성이 존재하지 않음을 입증한다.

[0322] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 세포독성 유발능을 결정하기 위해 ISO 10993-5:1999 표준에 따라 수행하였다. 0.1 mL의 더마신을 함유한 필터 디스크를 마우스 섬유아세포 세포 (L-929)의 단일층 위에 직접 아가로스 표면 상에 배치하였다. 제조된 샘플을 5% CO₂의 존재 하에 37°C에서 24시간 인큐베이션한 후에 세포독성 손상에 대해 관찰하였다. 관찰 결과를 양성 및 음성 대조군 샘플과 비교하였다. 더마신을 함유하는 샘플은 세

포 용해 또는 독성의 임의의 증거를 보이지 않은 반면, 양성 및 음성 대조군은 예상된 바와 같은 결과를 보였다.

[0323] 본 연구를 기초로 하여, 더마신은 성숙 섬유아세포에 대해 세포독성 효과를 생성시키지 않는다고 결론을 내릴 수 있다.

[0324] 실시예 27

[0325] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 국소 허용성 및 전층의 피부 상처 치유 모델에서 상처층의 조직병리학에 대한 그의 효과를 평가하기 위해 16마리의 래트를 사용하여 수행하였다. 상처는 대상 래트의 옆구리에 만들었다. 치유 과정 동안, 피부 섹션을 좌측 또는 우측 옆구리에서 채취하였다 (예를 들어, 각각 더마신 처리 및 염수 처리).

[0326] 더마신 및 염수 처리된 외과적 상처 부위의 마손 트리크롬 (Masson's trichrome) 염색 섹션 및 콜라겐 타입 II 염색 섹션을 인증된 수의학적 병리학자에 의해 평가하였다. 섹션은 연결 조직 증식, 섬유아세포 형태 및 콜라겐 형성, 단면에 신생 표피의 존재, 염증 및 피부 궤양 형성 정도의 표시로서 콜라겐 타입 2 발현의 양에 대해 평가하였다.

[0327] 조사 결과는 더마신이 래트에 잘 허용됨을 보여준다. 두 옆구리의 상처 (각각 더마신 처리 및 염수 처리된)로부터의 피부 섹션에 처리 관련 조직병리학적 병변이 존재하지 않았다. 염수 처리된 상처 부위와 더마신 처리된 상처 부위 사이에 관련되는 조직병리학적 차이가 존재하지 않았고, 이는 더마신 치료가 잘 허용됨을 나타낸다. 염수 처리된 상처 부위와 더마신 처리된 상처 부위 사이에 콜라겐 타입 2 발현의 유의한 차이가 존재하지 않았고, 이는 더마신이 상처 치유 동안 섬유아세포 또는 콜라겐 합성에 대해 유해한 효과를 갖지 않음을 나타낸다.

[0328] 실시예 28

[0329] 본 연구는 복사뼈에서 먼 괴사 조직 (궤양)의 치료시에 Versajet™ (스미스 앤 내뷰) 제트 세척 시스템의 대체 용액으로서 본 발명에 따라 사용되는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 안전성 및 효능을 표준요법에 비교하여 입증하기 위해 수행할 수 있다.

[0330] 이것은 전향 (prospective), 무작위, 이중 맹검 대조 연구일 것이다. 약 30명의 환자 (더마신 군의 약 20명/대조군의 약 10명)가 연구에 등록될 것이다. 본 연구를 위한 집단은 하지 궤양 (예를 들어, 당뇨병 족부 궤양, 정맥 울혈 궤양) 환자일 것이다. 모든 연구의 포함 및 배제 기준은 연구에 등록되기에 적합한 환자에 대해 제0일에 충족되어야 한다. 포함 기준은 다음과 같다: 환자는 18세 이상이고, 환자의 하지 궤양에는 괴사 조직이 존재하고 제트 세척 시스템에 의한 기계적인 괴사 조직 제거술의 후보이고, 환자의 궤양은 복사뼈에서 멀리 위치하고, 환자의 궤양 표면적은 1.0 cm^2 이상이고, 환자의 궤양은 진피를 통해 피하 조직 내로 확장되고 (육아 조직은 존재할 수 있음), 근육 또는 힘줄은 노출될 수 있지만, 뼈 및/또는 관절낭은 수반하지 않고, 도플러 (Doppler)에 의한 환자의 발목-팔 지수 (ankle-arm index)는 0.8 이상의 ABI이거나 환자의 발가락 압력은 40 mmHg 이상이다.

[0331] 배제 기준은 다음과 같다: 환자는 치료되는 사지의 임의의 일부 상에 괴저에 대한 임상 증거가 존재하고, 환자의 궤양은 연구 기간 동안 절제 또는 절단될 것으로 예상되고, 환자는 전신 염증 반응 증후군 (SIRS)의 후속 증상을 보이고; 환자의 궤양의 총 표면적은 1 cm^2 미만이고, 환자는 조사자가 환자를 본 연구에 대해 부적절한 것으로 판단하게 하는 하나 이상의 의학적 상태(들) (신장, 간, 혈액, 신경, 또는 면역 질환 포함)을 보이고, 환자는 현재 알콜 또는 약물 남용이 알려져 있고, 환자는 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 세포독성제를 투여하거나, 또는 연구 과정 동안 상기 약제를 필요로 할 것으로 예상되고, 환자는 염소에 대한 알레르기가 알려져 있고, 환자의 궤양에는 골수염이 수반되고; 환자는 본 연구를 완료하기 위한 환자의 능력을 심하게 손상시키는 임의의 상태(들)이 존재한다.

[0332] 고지 동의서를 받은 후, 포함 및 배제 기준이 충족된 후에, 환자를 다음 처리 중의 하나로 무작위로 분류할 것이다 (2:1 무작위 분류): 처리군 - 제트 세척 시스템을 사용한 더마신 + 히드로겔 상처 드레싱 요법의 사용; 대조군 - 염수 (제트 세척 시스템을 사용한 표준 처리) + 히드로겔 상처 드레싱 요법의 사용.

[0333] 더마신으로 무작위 분류된 각각의 환자에게 연구 용액 더마신을 투여하고, 환자의 상처의 기계적인 괴사 조직 제거술 동안 Versajet 제트 세척 시스템을 사용할 것이다. Versajet의 표준 압력 설정은 복사뼈에서 먼 당뇨병 족부 궤양에 대해 사용될 것이다. 괴사 조직 제거술 후에, 더마신은 조직 파편이 없는 상처층을 세정하기 위해

충분한 양으로 상처에 적용될 것이다. 상처는 히드로겔 드레싱으로 덮일 것이다. 드레싱 교체시마다, 상처를 더마신으로 세정하고, 새 히드로겔 드레싱으로 덮을 것이다. 드레싱은 조사자가 달리 특정하지 않으면 3일마다 교체될 것이다. 임상 반응 인자 (CFR) ((1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 욕아 조직의 발생)는 매주 방문하여 결정될 것이다.

[0334] 각각의 대조군 환자에게 대조군 용액 (염수 용액)을 투여하고, 환자의 상처의 기계적인 피사 조직 제거술 동안 Versajet 제트 세척 시스템을 사용할 것이다. 피사 조직 제거술 후에, 염수는 조직 파편이 없는 상처창을 세정하기 위해 충분한 양으로 상처에 적용될 것이다. 상처는 히드로겔 드레싱으로 덮일 것이다. 드레싱 교체시마다, 상처를 염수로 세정하고, 새 히드로겔 드레싱으로 덮을 것이다. 드레싱은 조사자가 달리 특정하지 않으면 3일마다 교체될 것이다. 임상 반응 인자는 매주 방문하여 결정될 것이다.

[0335] 상처의 피사 조직 제거술은 각각의 매주 방문시에 수행할 수 있다. 임의의 피사 조직은 상처 평가 전에 제트 세척으로 피사 조직이 제거될 것이다. 궤양으로부터의 조직 파편은 더마신 또는 염수로 세정될 것이다 (무작위 분류에 따라). 방문 사이에, 환자는 드레싱 교체시마다 상처를 더마신 또는 염수로 세정할 것이다 (무작위 분류에 따라). 상처 사진은 피사 조직 제거술 후에 방문시마다 찍을 것이다.

[0336] 1차 효능 중점은 (1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 욕아 조직의 발생일 것이다. 안전성은 연구에 무작위 분류된 모든 환자에서 평가될 것이다. 응급하고 심각한 유해 사건의 치료는 기록될 것이다.

[0337] 실시예 29

[0338] 본 연구는 하지 궤양의 피사 조직 치료시에 Jet-0x ND 세척 시스템의 대체 용액으로서 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 안전성 및 효능을 Jet-0x ND 시스템에 의해 사용되는 표준요법에 비교하여 입증할 것이다.

[0339] Jet-0x ND 시스템은 그 아래의 건강한 조직을 손상시키지 않으면서 멸균 염수의 제어된 분무 세척을 통해 만성 상처로부터 피사 조직을 제거한다. 본 연구는 염수를 더마신으로 대체하고, 이는 동일한 분무 세척 효과를 제공하고 추가로 상처 봉합을 억제할 수 있는 상처의 세균 부하를 감소시킬 것으로 예상된다.

[0340] 20명의 환자를 연구할 것이다 (10명의 더마신 환자 및 10명의 대조군 환자로 무작위 분류함). 포함 기준은 다음과 같다: 환자는 18세 초과이고, 환자의 하지 무릎 아래 다리 궤양에 피사 조직이 존재하고 Jet-0x ND 세척 시스템을 사용한 기계적인 피사 조직 제거술의 후보이고, 환자 궤양은 선택하기 위한 방문 전에 30일을 초과하여 존재하고, 궤양 표면적은 $>1 \text{ cm}^2$ 이고, 궤양은 진피를 통해 피하 조직 내로 연장되고 (욕아 조직은 존재할 수 있음), 근육, 힘줄은 노출될 수 있지만, 뼈 또는 관절낭은 노출되지 않고, 도플러에 의한 환자의 발목/팔 지수는 >0.8 이고/이거나 환자의 발가락 압력은 $>40 \text{ mmHg}$ 이고, 환자는 발등 및/또는 후꿈골 동맥에서 측지가능한 맥박을 갖는다.

[0341] 배제 기준은 다음과 같다: 조사자가 환자를 본 연구에 대해 부적절한 것으로 판단하게 하는, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천적 면역 결핍 증후군 (AIDS)을 포함하여 신장, 간, 혈액, 신경 또는 면역 손상된 환자, 감염의 임상 징후를 보이는 상처, 치료되는 사지의 임의의 부분 상의 괴저, 궤양은 노출된 뼈 (뼈에 대한 양성 프로브)를 보이거나 궤양 부위 아래의 골수염의 다른 증거를 갖고, 감염된 궤양이 연구 기간 동안 절단되거나 절제될 것으로 예상되고, <2.0 의 알부민으로 제시되는 심각한 영양실조, 알려진 알콜 또는 약물 남용, 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 세포독성제, 쿠마딘, 헤파린을 투여하거나, 또는 연구 과정 동안 상기 약제를 필요로 할 것으로 예상되고, 환자는 염소에 대한 알레르기가 알려져 있다.

[0342] 각각의 대상을 두 처리군, 즉 더마신 또는 염수군 중의 하나로 무작위 분류할 것이다. 표적 궤양에는 기계적인 피사 조직 제거술을 시행한 후, 상처에 더마신 또는 염수를 관류하고 히드로겔 드레싱으로 감을 것이다. 정량적 배양물에 대한 중앙 상처 생검을 실험 연구 (적절한 혈액학, 혈청 화학 및 임신 시험), 비-침습성 말초 혈관 연구, 의료 병력 및 신체 검사, 궤양 추적 (tracing) 및 궤양 사진과 함께 채취할 것이다.

[0343] Jet-0x ND 세척 시스템을 더마신 또는 염수, 히드로겔 및 붕대 물질과 함께 제공할 것이다. 가정에서 사용하기 위한 지침서도 제공될 것이다. 방문은 선별 및 무작위 분류에 의한 등록 [제0일], 피사 조직 제거술을 실시하는 매주 방문, 사진 및 평가를 포함할 것이다. 효능은 (1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 연구 과정 동안 욕아 조직의 발생에 의해 결정될 것이다. 안전성은 연구에서 무작위 분류된 모든 환자에서 평가될 것이다. 응급하고 심각한 유해 사건의 치료는 기록될 것이다.

[0344] 본 명세서에 인용된 공보, 특허출원, 및 특허를 포함한 모든 문헌은 마치 이들 각각의 문헌이 개별적으로 및 구

체적으로 참고로 포함된 것을 나타내고 본 명세서에 전체로서 기술된 것처럼 동일한 정도로 참고로 포함된다

[0345] 본 발명의 기술하는 문맥에서 (특히, 이하의 청구범위의 문맥에서) 용어 부정관사 ("a"와 "an") 및 정관사 ("the") 및 유사한 지시어의 사용은 본 명세서에서 다른 식으로 지시되거나 문맥에 의해서 명백히 반대되는 것이 아닌 한은 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "이루어지는", "갖는", "포함하는" 및 "함유하는"은 다른 식으로 지시되지 않는 한은 제한이 없는 용어 (즉, "포함하며, ~로 제한되지는 않는"을 의미함)로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 값의 범위를 열거한 것은 본 명세서에서 다른 식으로 나타내지 않는 한은, 단지 이 범위에 속하는 각각의 별개의 값에 대하여 개별적으로 언급하는 약기적인 (shorthand) 방법에 대한 대응으로 사용하기 위한 의도이며, 각각의 별개의 값은 마치 이것이 본 명세서에 개별적으로 열거된 것처럼 명세서에 포함된다. 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에 다른 식으로 나타내거나, 다른 식으로는 문맥에 의해서 명백하게 반대되지 않는 한은 임의의 적합한 순서로도 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 임의의, 그리고 모든 예 및 예시적 용어 (예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하기 위한 것이며, 다른 식으로 특허청구되지 않는 한은 본 발명의 범위에 대한 제한을 두고자 하는 것은 아니다. 명세서의 어떤 언어도 본 발명을 실시하는데 필수적인 것으로서 어떤 비-특허청구된 요소를 나타내는 것으로 이해되지는 않아야 한다.

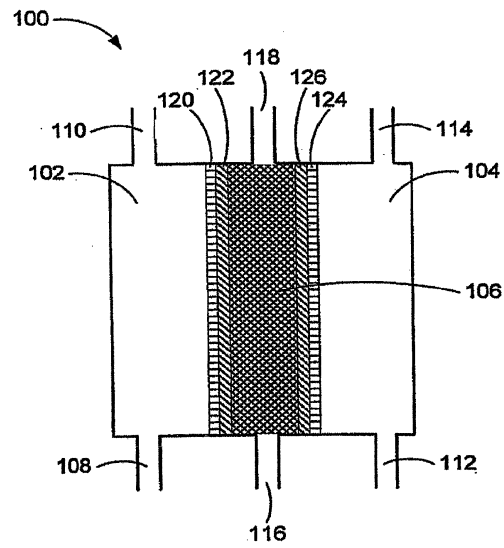
[0346] 본 발명을 수행하기 위하여 본 발명자들에게 공지된 최상의 모드를 포함한 본 발명의 바람직한 구체예가 본 명세서에 기술되어 있다. 이들 바람직한 구체예의 변형은 전술한 설명을 읽음으로써 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 명백하게 될 것이다. 본 발명자들은 숙련된 전문가가 필요에 따라서 이러한 변형을 사용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 명세서에 구체적으로 기술된 것과는 다른 식으로 본 발명을 실시하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에서 허용하는 바에 따라서 본 명세서에 첨부된 특허청구범위에 열거된 내용의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 그의 모든 가능한 변형에서 상술한 요소들의 모든 조합은 본 명세서에 다른 식으로 나타내거나, 다른 식으로는 문맥에 의해서 명백하게 반대되지 않는 한 본 발명에 포함된다

도면의 간단한 설명

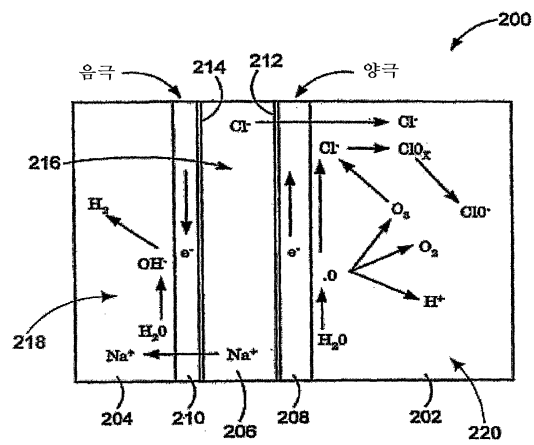
- [0020] 도 1은 본 발명의 산화 환원 전위 수용액을 생산하기 위한 3-챔버의 (three-chambered) 전해 전지 (electrolysis cell)의 모식도이다.
- [0021] 도 2는 3-챔버의 전해 전지를 도시한 것으로서, 전지에서 생성된 이온 종을 보여준다.
- [0022] 도 3은 본 발명의 산화 환원 전위수를 생산하기 위한 방법의 개략적 흐름도이다.
- [0023] 도 4A-4C는 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 과산화수소 (HP)로 처리된 인간 진피 섬유아세포 (HDF)에서 세포 생존성, 세포자멸 및 괴사의 비교 그래프이다.
- [0024] 도 5는 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 500 μ M 과산화수소 (HP)로 처리된 HDF에서 8-히드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG) 애덕트 수준의 비교 그래프이다.
- [0025] 도 6A-6B는 낮은 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 과산화수소 (HP)에 대한 만성 노출 후에 HDF에서 β -갈락토시다제와 연관된 노화의 발현을 보여준다.

도면

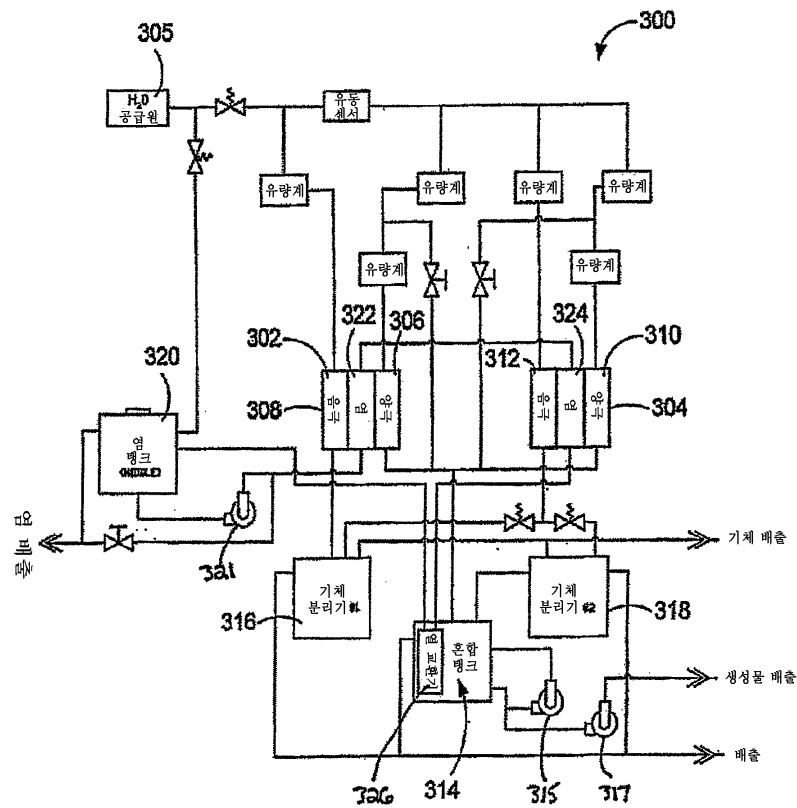
도면1



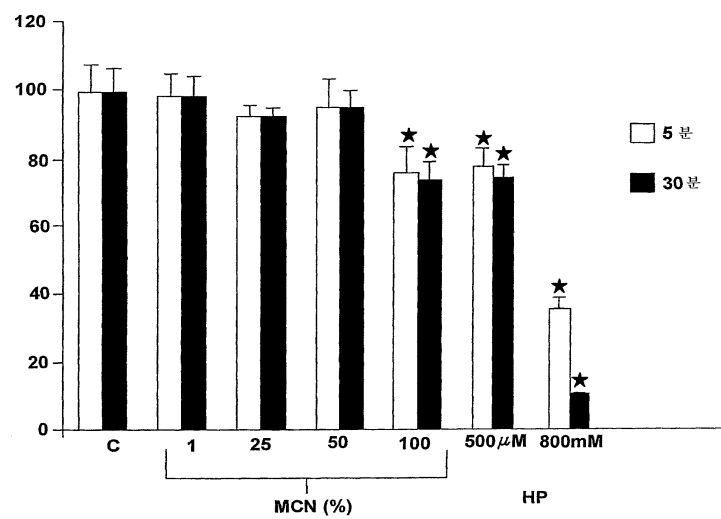
도면2



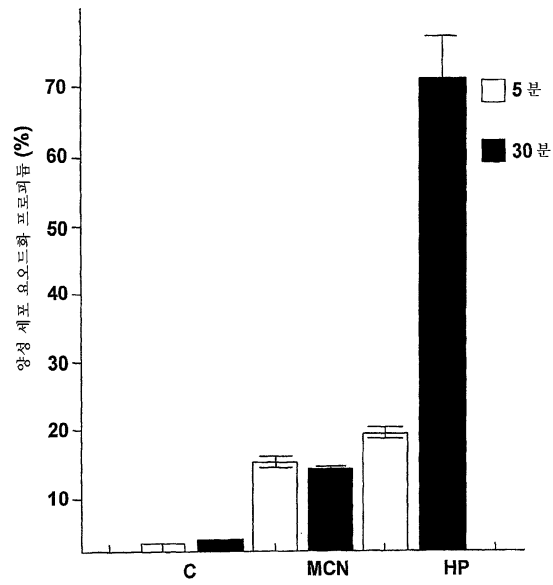
도면3



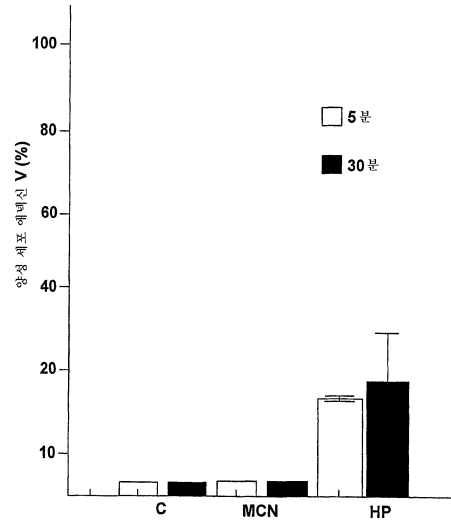
도면4A



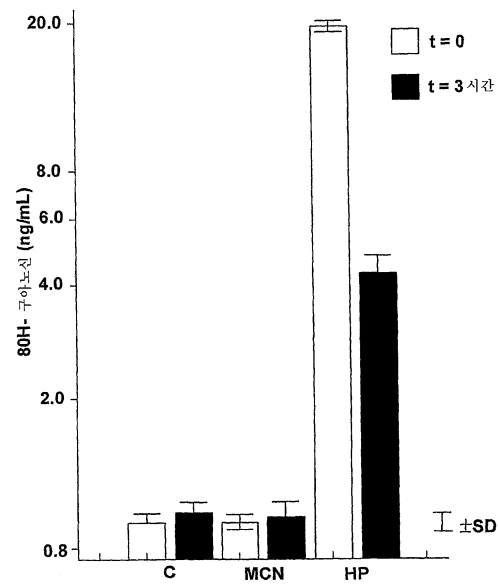
도면4B



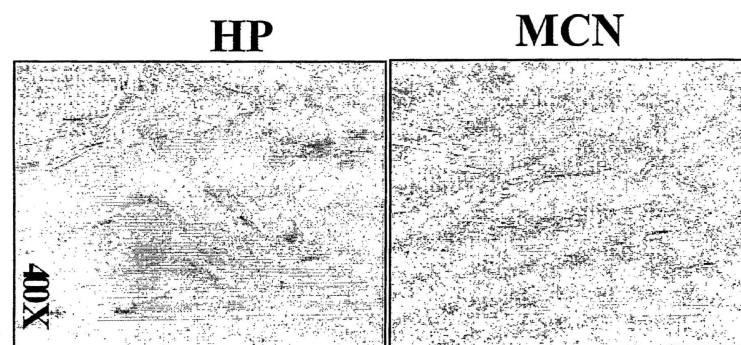
도면4C



도면5



도면6A



도면6B

