



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I434701 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：098123967

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K8/20 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/15 美國

61/135,011

2008/10/16 美國

61/106,026

2009/02/06 美國

61/150,685

2009/07/14 美國

12/502,326

(71)申請人：巴斯夫催化劑公司 (美國) BASF CATALYSTS LLC (US)

美國

(72)發明人：司普羅尼洛 貝瑞 凱文 SPERONELLO, BARRY KEVEN (US)；凱斯堤拉納 法

蘭克 S CASTELLANA, FRANK S. (US)；拉特寇 琳達 HRATKO, LINDA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2006/0169949A1

WO 90/06126

審查人員：徐詩雯

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

不具細胞毒性之二氧化氯流體

NON-CYTOTOXIC CHLORINE DIOXIDE FLUIDS

(57)摘要

本發明揭示一種與實質上不具細胞毒性之二氧化氯溶液相關之組合物。該溶液可為稠化流體組合物。亦揭示一種製造及使用包含二氧化氯溶液之實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物或溶液的方法。亦揭示降低刺激性之氧化組合物。

Disclosed are compositions related to a substantially non-cytotoxic chlorine dioxide solution. The solution may be a thickened fluid composition. Also disclosed are methods of making and using a substantially non-cytotoxic thickened fluid compositions or solutions comprising chlorine dioxide solution. An oxidizing composition of reduced irritation is also disclosed.

發明專利說明書

公告本

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98123967

※申請日：98.7.15

※IPC 分類：A61K 8/20 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

不具細胞毒性之二氧化氯流體

NON-CYTOTOXIC CHLORINE DIOXIDE FLUIDS

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種與實質上不具細胞毒性之二氧化氯溶液相關之組合物。該溶液可為稠化流體組合物。亦揭示一種製造及使用包含二氧化氯溶液之實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物或溶液的方法。亦揭示降低刺激性之氧化組合物。

三、英文發明摘要：

Disclosed are compositions related to a substantially non-cytotoxic chlorine dioxide solution. The solution may be a thickened fluid composition. Also disclosed are methods of making and using a substantially non-cytotoxic thickened fluid compositions or solutions comprising chlorine dioxide solution. An oxidizing composition of reduced irritation is also disclosed.

98

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

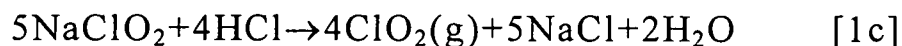
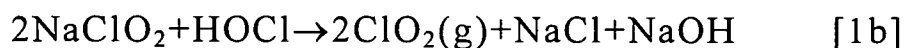
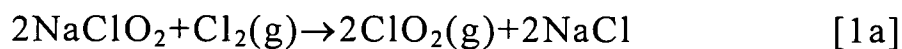
六、發明說明：

【先前技術】

二氧化氯(ClO_2)為呈+IV氧化態之氯的中性化合物。其藉由氧化來消毒；然而，其不以氯起作用。其為相對小、具揮發性且具高能之分子，且甚至在稀水溶液中亦為自由基。二氧化氯由於其獨特單電子轉移機制而充當高選擇性氧化劑，其中其被還原為亞氯酸根(ClO_2^-)。亞氯酸根離子/亞氯酸平衡之 pK_a 極低($\text{pH } 1.8$)。此顯著不同於發現接近中性之次氯酸/次氯酸根離子對平衡，且指示亞氯酸根離子在飲用水中將作為主要物質存在。

二氧化氯之一種最重要物理特性為其在水中，尤其在冷卻水中具有高溶解性。與氯氣於水中之水解相比，二氧化氯在水中不以任何顯著程度水解而以溶解氣體形式保持於溶液中。

製備二氧化氯之傳統方法包括使亞氯酸鈉與氣態氯($\text{Cl}_2(\text{g})$)、次氯酸(HOCl)或鹽酸(HCl)反應。該等反應為：

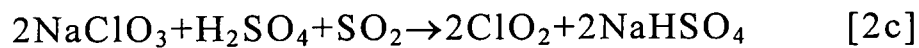
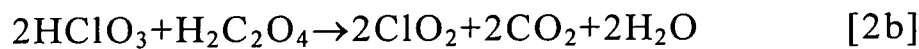
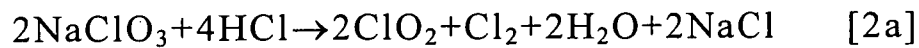


反應[1a]及[1b]在酸性介質中以高的多速率進行，所以實質上所有傳統二氧化氯產生化學反應產生具有低於3.5之 pH 值的酸性產物溶液。同樣，因為二氧化氯形成之動力學對亞氯酸根陰離子濃度要求較高，所以二氧化氯產生一

141700
set

般在高濃度(>1000 ppm)下完成，須將其稀釋至使用濃度以供應用。

二氧化氯亦可藉由酸化或酸化與還原之組合自氯酸根陰離子來製備。該等反應之實例包括：



在環境條件下，所有反應需要強酸性條件；最通常在7 N-9 N範圍內。將試劑加熱至較高溫度且自產物溶液持續移除二氧化氯可將所需酸度降低至1 N以下。

現場製備二氧化氯之方法使用稱作「穩定二氧化氯」之溶液。穩定二氧化氯溶液幾乎不含或不含二氧化氯，而是在中性或弱鹼性pH值下實質上由亞氯酸鈉組成。向亞氯酸鈉溶液中添加酸以使亞氯酸鈉活化，且在溶液中現場產生二氧化氯。所得溶液呈酸性。通常，亞氯酸鈉轉化為二氧化氯之程度較低且大量亞氯酸鈉殘留於溶液中。

WO 2007/079287教示二氧化氯溶液中污染有鹼金屬鹽會加速二氧化氯水溶液分解。WO 2007/079287進一步揭示一種製備儲存穩定性二氧化氯水溶液之方法，其中該溶液含有約2500 ppm或更少之鹼金屬鹽雜質。所揭示之鹼金屬鹽雜質為氯化鈉、氯化鎂、氯化鈣及硫酸鈉。

已知二氧化氯為清毒劑以及強氧化劑。二氧化氯之殺菌、殺藻、殺真菌、漂白及除臭特性亦為熟知的。已知二

氧化氯之治療及美容應用。

舉例而言，美國專利第6,287,551號論述二氧化氯溶液用於治療疱疹病毒感染之用途。美國專利第5,281,412號描述亞氯酸鹽及二氧化氯組合物在不使牙齒染色之情況下提供抗牙菌斑及抗齒齦炎之益處。

US 6,479,037揭示製備一種用於使牙齒增白之二氧化氯組合物，其中該組合物係藉由使二氧化氯前驅物(CDP)部分與酸化劑(ACD)部分組合來製備。CDP部分為pH值大於7之金屬亞氯酸鹽溶液。ACD呈酸性，較佳具有3.0至4.5之pH值。將CDP塗覆至牙齒表面。接著將ACD塗覆於CDP上以使金屬亞氯酸鹽活化且產生二氧化氯。接觸界面處之pH值較佳低於6且最佳處於約3.0至4.5之範圍內。因此，牙齒表面上之所得二氧化氯組合物呈酸性。另外，此方法可能使口腔黏膜與高度酸性試劑(ACD)發生接觸。

然而，上述所有專利皆描述損傷包括軟組織及硬組織之生物組織(諸如牙釉質及牙質)之組合物及方法的用途。此外，儘管此等溶液有效用於多種不同目的，但多種此等溶液的非稠化、稀薄及液體稠度限制該溶液之潛在用途且通常需要使用者之共同努力以確保該溶液以有效方式應用。

對不損傷生物組織之二氧化氯組合物及使用二氧化氯之方法存在需要。另外，需要一種稠化之二氧化氯混合物，該二氧化氯混合物具有使其在表面或基板上保持任何時間所需之稠度及在不需要使用者之顯著共同努力之情況下在該表面或基板上有效所需之二氧化氯濃度。本揭示案滿足

且致力於此等需求。

【發明內容】

下列概述不為詳盡概要。其既不欲確定各種實施例之重要或關鍵性要素，亦不界定其範疇。

在一態樣中，提供一種稠化流體組合物。該稠化流體組合物包含二氧化氯；增稠劑組份；及水性流體，且實質上不具細胞毒性。在一實施例中，該稠化流體組合物每公克組合物包含少於約0.2毫克氧氯陰離子。在一實施例中，該稠化流體組合物包含約5 ppm至約2000 ppm二氧化氯。在一實施例中，該稠化流體組合物具有約4.5至約11之pH值。在該稠化流體之一些實施例中，增稠劑組份係選自天然水膠體、半合成水膠體、合成水膠體及黏土組成之群。在一實施例中，增稠劑組份為半合成水膠體。一例示性半合成水膠體為羧甲基纖維素，諸如羧甲基纖維素鈉。

稠化流體組合物可包含一或多種選自抗細菌劑及惡臭控制劑之組份。在一實施例中，抗細菌劑為銀及第四銨化合物中之一者。

在一態樣中，提供一種流體組合物。該流體組合物包含二氧化氯及水性流體，且實質上不具細胞毒性。在一實施例中，該流體組合物每公克組合物包含少於約0.2毫克氧氯陰離子。在一實施例中，該流體組合物包含約5 ppm至約2000 ppm二氧化氯。在一實施例中，該流體組合物具有約4.5至約11之pH值。

在另一態樣中，提供一種用於產生包含實質上純二氧化

氯之稠化流體的組合物。該組合物包含形成二氧化氯之微粒狀反應物及增稠劑組份之混合物，其中該二氧化氯形成反應物包含金屬亞氯酸鹽、酸來源及可選用之鹵素來源，且用穩定化組份處理該混合物。在一實施例中，該組合物進一步包含水性流體。在一實施例中，該混合物可藉由使穩定化組份破壞、加熱穩定化組份或使穩定化組份曝露於電磁能而活化以便與水性流體反應。

亦提供一種製備包含二氧化氯之實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物之方法。該方法包含將實質上純二氧化氯溶液與增稠劑組份組合以形成實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物之步驟。在一實施例中，該方法進一步包含製備實質上純二氧化氯溶液之步驟。製備該實質上純二氧化氯溶液之步驟可包含將固體溶解於水中，其中該固體包含金屬亞氯酸鹽、酸來源及可選用之游離鹵素來源。視情況，該金屬亞氯酸鹽為亞氯酸鈉，該酸來源包含硫酸氫鈉及/或該游離鹵素來源包含選自由二氯異三聚氰酸、二氯異三聚氰酸之鹽、二氯異三聚氰酸之水合鹽及其組合組成之群的物質。視情況，該固體進一步包含氯化鎂及氯化鈉中之一者或兩者。在一實施例中，該實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物每公克組合物包含少於約0.2毫克氧氯陰離子。在一實施例中，該實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物包含約5 ppm至約2000 ppm二氧化氯。在一實施例中，該實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物具有約4.5至約11之pH值。在一些實施例中，增稠劑組份係選自

187

由天然水膠體、半合成水膠體、合成水膠體及黏土組成之群。在一實施例中，增稠劑組份為半合成水膠體。一種半合成水膠體實例為羧甲基纖維素，諸如羧甲基纖維素鈉。

【實施方式】

下列描述詳細闡述某些說明性態樣及實施例之實施。然而，此等態樣及實施僅指示可採用各種組合物及裝置之原則之各種方式中的幾種。組合物、裝置、系統及方法之其它目的、優勢及新穎特徵將由下列詳細描述中顯而易見。

稠化二氧化氯混合物如二氧化氯水溶液一般在此項技術中已知。已發現該等二氧化氯組合物可具有細胞毒性。先前，該等溶液及稠化組合物之細胞毒性基礎尚未知。本文中顯示，二氧化氯溶液或稠化組合物中存在之氧氯陰離子對生物組織及材料具有細胞毒性。因此，提供包含二氧化氯之實質上不具細胞毒性之組合物。在一些實施例中，組合物為稠化組合物。實質上不具細胞毒性之組合物適用於治療及美容應用中。

亦提供製備該等組合物之方法。

在一些實施例中，稠化二氧化氯混合物係藉由添加諸如黏土、聚合物、樹膠等之增稠劑至實質上純二氧化氯之水溶液中，產生稠化及假塑性水性流體混合物。在其它實施例中，將形成二氧化氯之微粒狀反應物與增稠劑組份在水性介質中混合。

包含二氧化氯之實質上不具細胞毒性之溶液的優勢在於容易使用，同時降低或消除與生物組織及材料接觸時之細

胞毒性反應風險。舉例而言，使用不具細胞毒性之二氧化氯溶液作為局部消毒劑時，可減少或免除對保護裝備(諸如手套、防護罩及罩衫)的需要，或在使用後減少或免除徹底移除殘餘溶液或其它清潔法的需要。

包含二氧化氯之稠化混合物之一優勢在於對非水平或實質上垂直之表面的較佳黏著性。另外，稠化組合物相對於非稠化二氧化氯溶液而言具有降低之二氧化氯揮發性。因為二氧化氯自稠化混合物內部至表面之質量轉移(mass transfer)受到抑制，所以二氧化氯之揮發性降低。

定義

除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語一般具有與一般技術者通常所瞭解相同之含義。一般而言，本文中所用之命名法及細胞病理學(cytopathicity)分析、微生物分析、有機及無機化學及牙科臨床研究中之實驗室程序為此項技術中熟知且常用者。

如本文中所用，下列各術語具有與其在本章節中之含義相關之含義。

冠詞「一」在本文中用以指一個或一個以上(至少一個)該冠詞之語法賓語。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或一個以上要素。

術語「約」將為一般技術者所瞭解且將視其所使用之上下文而在某種程度上變化。一般而言，「約」涵蓋加上/減去參考值之10%的値之範圍。舉例而言，「約25%」涵蓋22.5%至27.5%之値。

應瞭解，本文中包括任何及所有介於本文中所闡明之任何範圍之間的全體或部分整數。

如本文中所用，「殺生物性」係指鈍化或殺死病原體(諸如細菌、藻類及真菌)之特性。

如本文中所用，藥劑之「有效量」欲意謂產生所需殺生物作用、所需美容作用及/或所需治療生物作用的該藥劑之任何量。在一實例中，用於牙齒增白之藥劑的有效量為以一或多種治療使牙齒增白之量。

術語「效能功效」係指包含氧化劑之組合物在意欲複製或模擬使用中效能的特定測試中之效能。舉例而言，細菌殺滅之活體外研究可用於模擬欲用作硬質表面清毒劑之組合物之效能。類似地，對所拔出之人類牙齒的漂白度之活體外研究可用於模擬欲用於牙齒增白之組合物的牙齒增白效能。

如本文中所用，「生物組織」係指動物組織，其包括以下一或多種：黏膜組織、表皮組織、真皮組織及皮下組織(亦稱作下皮組織)。黏膜組織包括頰黏膜、其它口腔黏膜(例如軟齶黏膜、口底黏膜及舌下黏膜)、陰道黏膜及肛門黏膜。此等黏膜組織在本文中總稱為「軟組織」。生物組織可為完整的或可具有一或多個切口、裂口或其它組織穿透性開口。在一些實施例中，生物組織為哺乳動物組織。

如本文中所用，「生物材料」包括(但不限於)動物(諸如哺乳動物)中所見之牙釉質、牙質、指甲、趾甲、硬角質化組織及其類似物。

如本文中所用，「細胞毒性」係指對哺乳動物細胞結構或功能造成致命性損傷之特性。若當活性醫藥成份(API)以有效量存在時，組合物滿足美國藥典(United States Pharmacopeia, USP)之 USP <87>「活體外生物反應性(Biological Reactivity, in vitro)」之瓊脂擴散測試之生物反應性限制(2007年生效之批准方案)，則將該組合物視作「實質上不具細胞毒性」。

如本文中所用，「刺激性」係指藉由直接、長期或反覆接觸而引起局部發炎反應(諸如變紅、腫脹、瘙癢、高熱或起皰)之特性。舉例而言，哺乳動物中齒齦組織炎症為對彼組織之刺激之適應症。若使用評定皮膚或黏膜刺激之任何標準方法判定組合物具有輕微刺激性或不具刺激性，則將該組合物視作「實質上不具刺激性」。適用於評定皮膚刺激之方法的非限制性實例為使用組織工程改造之真皮組織(諸如 EpiDerm™(MatTek Corp., Ashland, MA))(其為人類皮膚組織模型(參見例如 Chatterjee 等人，2006, Toxicol Letters 167: 85-94))或離體真皮樣品之體外測試之使用。適用於黏膜刺激之方法的非限制性實例包括：HET-CAM(雞胚絨毛膜尿囊膜測試(hen's egg test-chorioallantoic membrane))；蛞蝓黏膜刺激測試(slug mucosal irritation test)；及使用組織工程改造之口腔黏膜或陰道-外子宮頸組織之活體外測試。其它適用刺激量測方法包括活體內方法，諸如對大鼠或家兔皮膚之皮膚刺激。參見例如崔氏皮膚測試(Draize skin test)(OECD，2002，測試指南404(Test

Guidelines 404)，急性皮膚刺激／腐蝕 (Acute Dermal Irritation/Corrosion)) 及 EPA 健康影響測試指南 OPPTS 870.2500 急性皮膚刺激 (EPA Health Effects Testing Guidelines; OPPTS 870.2500 Acute Dermal Irritation)。熟習此項技術者熟悉評定皮膚或黏膜刺激之業內公認方法。

如本文中所用，「氧氯陰離子」係指亞氯酸根 (ClO_2^-) 及 / 或氯酸根 (ClO_3^-) 陰離子。

如本文中所用，「實質上純二氧化氯溶液」係指具有無細胞毒性之氧氯陰離子濃度的二氧化氯溶液。如本文中所用，「實質上純二氧化氯溶液」亦指含有某種濃度之氧氯陰離子的二氧化氯之濃溶液，其在稀釋至二氧化氯之有效量後，就氧氯陰離子之濃度而言不具細胞毒性。

如本文中所用，術語「穩定」欲意謂用於形成二氧化氯之組份 (亦即二氧化氯形成成份) 彼此不即刻反應形成二氧化氯。應瞭解該等組份可以任何方式 (諸如連續及 / 或同時) 組合，只要該組合在產生 ClO_2 之前穩定。

如本文中所用，術語「無反應性」欲意謂所用之組份或成份不即刻以不可接受之程度與所存在之其它組份或成份反應形成二氧化氯或減弱任何組份或成份在必要時在調配物中執行其功能之能力。如熟習此項技術者所瞭解，無反應性之可接受時限應視多種因素而定，包括調配物將如何調配及儲存，其將儲存多久及調配物將如何使用。因此，「不即刻反應」之時限應處於一或多分鐘至一或多個小時至一或多週之範圍內。在一實施例中，該時限為數分鐘之

範圍，例如，1分鐘至約60分鐘。在另一實施例中，該時限為數小時之範圍，例如，約1小時至約24小時。在另一實施例中，該時限為數天之範圍，例如，約1天至約1週。在另一實施例中，該時限為數週之範圍，例如，約1週至約4-6週。

短語「稠化流體組合物」涵蓋可在所施加之剪應力下流動之組合物，且當流動時，其視黏度大於具有相同濃度之相應二氧化氯水溶液之黏度。此短語涵蓋全部稠化流體組合物範圍，其包括：展現牛頓流動(Newtonian flow)之流體(其中剪切率與剪應力之比率為恆定的且與剪應力無關)、搖變減黏流體(其在流動前需要克服最小屈服應力，且其亦在持續剪切下展現剪切稀化)、假塑性及塑性流體(其在流動前需要克服最小屈服應力)、膨脹流體組合物(其視黏度隨剪切率增加而增加)及其它可在所施加屈服應力下流動之材料。

如本文中所用之短語「增稠劑組份」係指具有使其所添加之溶液或混合物稠化之特性的組份。「增稠劑組份」用於製備如上文所述之「稠化流體組合物」。

短語「視黏度」係定義為在引起流動之任何剪切條件集合下，剪應力與剪切率之比率。對於牛頓流體而言，視黏度與剪應力無關，且對於非牛頓流體組合物而言，其隨剪切率而變。

如本文中所用之關於有機聚合物之術語「疏水性」或「水不可溶性」係指有機聚合物在25°C下具有每100公克

水少於約1公克之水溶解度。

如本文中所用，術語「酸來源」係指自身呈酸性或當與液體水或固體氧氣陰離子接觸時產生酸性環境之物質，其通常為微粒狀固體物質。

術語「微粒」經定義以意謂所有固體物質。以非限制性實例的方式說明，微粒可彼此散布以在某種程度上互相接觸。此等固體物質包括包含大粒子、小粒子或大及小粒子兩者之組合的粒子。

如本文中所用，術語「游離鹵素來源」意謂與水反應後釋放鹵素之化合物或化合物混合物。

如本文中所用，術語「游離鹵素」意謂由游離鹵素來源釋放之鹵素。

如本文中所用，「微粒狀二氧化氯前驅物」係指呈微粒狀之二氧化氯形成反應物之混合物。ASEPTROL(BASF, Florham Park, NJ)之顆粒為一例示性微粒狀二氧化氯前驅物。

如本文中所用，術語「固體」意謂包含顆粒狀微粒成份之混合物的固體形狀，通常為多孔固體形狀或錠劑，其中微粒狀成份之尺寸實質上小於固體之尺寸。

如本文中所用，短語「氧化劑」係指吸引電子，由此使另一原子或分子氧化且由此經歷還原之任何物質。例示性氧化劑包括二氧化氯及過氧化物，諸如過氧化氫。

描述

提供包含氧化劑之組合物，其中該氧化劑包含二氧化

氣，該等組合物實質上不具細胞毒性。在一些實施例中，該組合物包含單一氧化劑，其中該氧化劑為二氧化氯。在一些實施例中，該等組合物亦實質上不具刺激性。本發明之組合物脫離先前技術之二氧化氯形式，後者可含有細胞毒性含量之氧氯陰離子且亦可為非稠化且稀薄的。

在一態樣中，先前技術之二氧化氯組合物由於二氧化氯溶液之稠度及濃度而具有受限之應用。先前技術之二氧化氯形式之稠度常需要使用者作出共同努力以確保特定類型之二氧化氯形式保持於預定表面上。另一方面，與非稠化二氧化氯溶液相比，稠化二氧化氯組合物提供與多種基板及表面之更佳黏著性。無論單獨使用或以二氧化氯支撐裝置來使用，稠化二氧化氯均較佳用於實質上非水平之表面，包括垂直表面。該稠化二氧化氯組合物相對於非稠化二氧化氯溶液可展現降低之二氧化氯揮發性。

先前技術之二氧化氯溶液及組合物形式由於氧氯陰離子及強酸性pH值而具有受限之生物應用。典型二氧化氯溶液包括顯著含量之氧氯陰離子(亞氯酸根(ClO_2^-)及/或氯酸根(ClO_3^-))。如本文中所表明，在先前技術中已知之二氧化氯溶液中主要存在氧氯陰離子，而非(例如)游離氯，使得先前技術溶液對生物組織及材料具有細胞毒性。

進一步提供一種氧化組合物，其包含二氧化氯作為第一氧化劑及至少一種第二氧化劑，諸如過氧化物基氧化劑。該氧化組合物與刺激性相對於具有可比效能功效但無二氧化氯之參照氧化組合物降低有關。亦提供其製備方法。

如本文中所述，本發明組合物之各種態樣克服先前技術之局限。在一實施例中，提供二氧化氯之水溶液及稠化流體組合物，其中該等溶液及組合物實質上不具細胞毒性。在另一實施例中，提供二氧化氯形成組合物，如本文中所述，其可用於製備不具細胞毒性之含二氧化氯組合物。在另一實施例中，提供細胞毒性降低之氧化組合物。在本文中亦闡述實質上不具細胞毒性之二氧化氯溶液及稠化流體組合物之製備及使用方法。

組合物

實質上不具細胞毒性之組合物為包含二氧化氯或用於產生二氧化氯之反應物(例如二氧化氯形成反應物)之水性流體。在一些實施例中，該組合物進一步包含增稠劑組份，其使得該組合物成為稠化水性流體。在另一實施例中，該組合物為非稠化溶液。進一步提供一種前驅組合物，其適用於製備實質上不具細胞毒性之二氧化氯組合物。在一些實施例中，不具細胞毒性之組合物可包含無細胞毒性量之第二氧化組份。在一實施例中，該第二氧化組份為過氧化物組份。在其它實施例中，不具細胞毒性之組合物不包括第二氧化組份，諸如過氧化物組份。

二氧化氯在組合物中之量應與該組合物之預定用途有關。熟習此項技術者應易於確定有效用於特定用途之二氧化氯之合適量或量之範圍。一般而言，適用於實施方法之組合物包含至少約百萬分(ppm)之五、至少約20 ppm及至少約30 ppm之二氧化氯。通常，二氧化氯之量可為至多約

1000 ppm，至多約700 ppm，至多約500 ppm及至多約200 ppm。在某些實施例中，二氧化氯濃度處於約5 ppm至約700 ppm二氧化氯，約20 ppm至約500 ppm二氧化氯及約30 ppm至約200 ppm二氧化氯之範圍內。在一實施例中，組合物包含約30 ppm至約40 ppm二氧化氯。在一實施例中，組合物包含約30 ppm二氧化氯。在另一實施例中，組合物包含約40 ppm二氧化氯。當在口中或鼻附近使用時，約5 ppm至約500 ppm之範圍內的較低濃度係適用的，以使對含二氧化氯組合物的氯氣樣氣味之曝露降至最低。當在含有相當高濃度之反應性有機物質(諸如創口中之創口滲液)之區域中使用時，約20 ppm至約2000 ppm之範圍內的較高濃度係適用的。當在口腔外部處理相對惰性之材料(諸如假牙)時，較高濃度亦可有利於促進功效。

如本文中所示，對於包含由二氧化氯組成之氧化劑的組合物而言，細胞毒性主要由存在氧氯陰離子所導致。因此，每公克組合物包含0毫克(mg)氧氯陰離子至每公克組合物包含不超過約0.25 mg氧氯陰離子、每公克組合物包含0 mg至約0.24 mg、0.23 mg、0.22 mg、0.21 mg或0.20 mg氧氯陰離子、每公克組合物包含0 mg至約0.19 mg、0.18 mg、0.17 mg、0.16 mg、0.15 mg、0.14 mg、0.13 mg、0.12 mg、0.11 mg或0.10 mg氧氯陰離子或每公克組合物包含0 mg至約0.09 mg、0.08 mg、0.07 mg、0.06 mg、0.05 mg或0.04 mg氧氯陰離子，且不含其它造成細胞毒性之組份的包含二氧化氯之組合物實質上不具細胞毒性。

18
34

軟組織刺激可由極端酸性及鹼性pH值所引起。為使含二氧化氯組合物對軟組織之刺激降至最低，實質上不具細胞毒性之組合物具有至少約3.5之pH值。在一些實施例中，組合物具有至少約5或大於約6之pH值。在某些實施例中，pH值處於約4.5至約11、約5至約9或大於約6且小於約8之範圍內。在一實施例中，pH值為約6.5至約7.5。成信氧氯陰離子之濃度不造成軟組織刺激。

實質上不具細胞毒性之包含二氧化氯之組合物可使用具有中性pH值之實質上純二氧化氯溶液來製備。在一些實施例中，實質上純二氧化氯溶液具有約5至約9或約6.5至約7.5之pH值。

可藉由任何已知方法來製備實質上純二氧化氯，接著使氣體(例如空氣)鼓泡穿過彼溶液(起泡(sparging))且進入具有去離子之第二水容器中以製備實質上純二氧化氯之產物溶液。僅將 ClO_2 且可能將一些水蒸汽自來源溶液轉移至產物溶液中。所有鹽成份及酸仍殘留於來源溶液中。因此，實質上純產物溶液中不存在氧氯陰離子。一種製備二氧化氯之方法包含使亞氯酸鈉水溶液與無機酸組合以使溶液pH值降低至約3.5以下且允許溶液反應足夠長時間(例如約30分鐘)以產生二氧化氯。接著如上文所述使所得溶液起泡以製備實質上純二氧化氯之產物溶液。

雖然實質上純二氧化氯可經歷一定程度的分解，但速率相對緩慢。藉由使溶液保持加蓋密封且經保護以免遭紫外線曝露，可使分解率減慢至二氧化氯在7天內減少約5%至

約25%之速率。實質上純二氧化氯亦可使用全蒸發技術(諸如美國專利第4,683,039號中所揭示之技術)來製備。另外,可使金屬亞氯酸鹽與酸來源在溶液中反應以使得高度轉化為二氧化氯且產生大於2000 ppm之二氧化氯溶液。接著可將濃溶液緩衝至中性pH值。類似地,可使用美國專利第5,399,288號中所述之組合物來製備二氧化氯溶液,該組合物在酸性pH值下產生高濃度二氧化氯溶液。接著可緩衝濃溶液以達成實質上中性之pH值來製備實質上純二氧化氯溶液。

實質上純二氧化氯溶液之另一來源為使用 ASEPTROL(BASF Corp., Florham Park, NJ)材料製備之二氧化氯,其係描述於共同讓渡之美國專利第6,432,322號及第6,699,404號中。此等專利揭示包含微粒狀試劑之實質上無水之固體,該等微粒狀試劑用於當添加至水中時製備高度轉化之二氧化氯溶液。固體中之微粒狀試劑包含金屬亞氯酸鹽(諸如亞氯酸鈉)、酸來源(諸如硫酸氫鈉)且視情況包含游離鹵素來源(諸如二氯異三聚氯酸之鈉鹽或其水合物(在本文中總稱為「NaDCCA」))。當 ASEPTROL 材料與水或水性介質接觸時,產生二氧化氯。如美國專利第6,432,322號及第6,699,404號中所述,ASEPTROL材料可經製備以在水溶液中具有極高之轉化率,產生高濃度二氧化氯及低濃度氧氯陰離子。因此,ASEPTROL材料提供在實質上中性之pH值下有效產生二氧化氯之方式,因此避免先前酸性二氧化氯基產品所存在之問題。

適用於製備組合物之亞氯酸鹽包括金屬亞氯酸鹽。該金屬亞氯酸鹽一般可為任何金屬亞氯酸鹽。在一些實施例中，金屬亞氯酸鹽為鹼金屬亞氯酸鹽，諸如亞氯酸鈉及亞氯酸鉀。亦可使用鹼土金屬亞氯酸鹽。鹼土金屬亞氯酸鹽之實例包括亞氯酸鋇、亞氯酸鈣及亞氯酸鎂。在許多實施例中，金屬亞氯酸鹽為亞氯酸鈉。

酸來源可包括無機酸鹽、包含強酸之陰離子及弱鹼之陽離子的鹽、當與水接觸時可將質子釋放至溶液中之酸、有機酸及其混合物。在另一態樣中，特定組合物應用中之酸來源為在乾燥儲存期間實質上不與金屬亞氯酸鹽反應，而當存在水性介質時與金屬亞氯酸鹽反應形成二氧化氯之微粒狀固體物質。酸來源可具有水可溶性，實質上不可溶於水，或介於兩者之間。例示性酸來源為彼等產生低於約7及低於約5之pH值的酸來源。

例示性實質上水可溶性酸來源形成組份包括(但不限於)水可溶性固體酸，諸如硼酸、檸檬酸、酒石酸；水可溶性有機酸酐，諸如順丁烯二酸酐；及水可溶性酸鹽，諸如氯化鈣、氯化鎂、硝酸鎂、氯化鋰、硫酸鎂、硫酸鋁、硫酸氫鈉(NaHSO_4)、磷酸二氫鈉(NaH_2PO_4)、硫酸氫鉀(KHSO_4)、磷酸二氫鉀(KH_2PO_4)；及其混合物。在一些實施例中，酸來源形成組份為硫酸氫鈉(sodium acid sulfate/sodium bisulfate)。其他水可溶性酸來源形成組份將為熟習此項技術者所已知。

如本文中所用，術語「游離鹵素來源」意謂與水反應後

釋放鹵素之化合物或化合物混合物。如本文中所用，術語「游離鹵素」意謂由游離鹵素來源釋放之鹵素。在一實施例中，游離鹵素來源為游離氯來源且游離鹵素為游離氯。無水組合物中所用之游離鹵素來源之合適實例包括二氯異三聚氰酸及其鹽(諸如NaDCCA)、三氯三聚氰酸、次氯酸之鹽(諸如次氯酸鈉、次氯酸鉀及次氯酸鈣)、溴氯二甲基乙內醯脲、二溴二甲基乙內醯脲及其類似物。例示性游離鹵素來源為NaDCCA。

二氧化氯溶液中之氯陰離子可使用熟習此項技術者所已知之任何方法來量測，包括按照EPA測試方法300之一般程序(Pfaff, 1993, 「Method 300.0 Determination of Inorganic Anions by Ion Chromatography,」 Rev. 2.1, US Environmental Protection Agency)進行離子層析，或基於電流計法(Eaton等人編，「Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater」第19版，American Public Health Association, Washington DC, 1995中之電流計法II)之滴定法。或者，氯陰離子可藉由等同於電流計法之滴定技術來量測，但其使用將碘化物氧化成碘且繼而用硫代硫酸鈉滴定至澱粉終點來替代電流滴定；此方法在本文中稱作「pH 7緩衝滴定」。亞氯酸鹽分析標準品可由工業級固體亞氯酸鈉來製備，後者一般假定包含約80重量%之純亞氯酸鈉。

對於不具細胞毒性之二氧化氯溶液而言，必要時可稀釋實質上純二氧化氯溶液以達到所需二氧化氯濃度。可根據需要用實質上純水或緩衝液稀釋溶液以調節最終pH值。為

製備包含二氧化氯之實質上不具細胞毒性且在一些實施例中不具刺激性之稠化水性組合物，可將實質上純二氧化氯溶液與增稠劑組份及水性介質組合。

用於實施方法之水性稠化流體組合物可包含任何於水性介質中之增稠劑組份，其中該稠化流體組合物不具細胞毒性且在一些實施例中，對軟組織不具刺激性。另外，在大多數實施例中，增稠劑在組合物製備及用於處理之時間標度(time scale)上不受二氧化氯不利影響。多種增稠劑在此項技術中為已知的，包括(但不限於)卡波姆(carbomer)(例如卡巴浦爾(CARBOPOL)增稠劑，Lubrizol Corp., Wickliffe, OH)、羧甲基纖維素(CMC)、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、天然蒙脫石黏土(例如 VEEGEM, R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT)、合成黏土(例如 LAPONITE(Southern Clay Products, Gonzales, TX))、甲基纖維素、超級吸附性聚合物(諸如聚丙烯酸酯(例如 LUQUASORB 1010, BASF, Florham Park, NJ))、泊洛沙姆(poloxamer)(PLURONIC, BASF, Florham Park, NJ)、聚乙醇醇、海藻酸鈉、黃耆膠及三仙膠。該等增稠劑可歸為4類：天然水膠體(亦稱作「樹膠」)、半合成水膠體、合成水膠體及黏土。天然水膠體之一些實例包括阿拉伯膠、黃耆膠、褐藻酸、角叉菜膠、刺槐豆膠、瓜爾膠及明膠。半合成水膠體之非限制性實例包括甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉。合成水膠體(亦稱作「聚合物」，包括聚合物、交聯聚合物及共聚物)之一些實例包括聚丙烯酸酯、超級吸附

性聚合物、高分子量聚乙二醇及聚丙二醇、聚環氧乙烷及卡巴浦爾。黏土(包括膨脹黏土)之非限制性實例包括合成鋰皂石(LAPONITE)、鎂鋁海泡石(attapulgite)、膨潤土及矽酸鎂鋁(VEEGUM)。在一些實施例中，增稠劑組份為半合成水膠體。在一些實施例中，增稠劑組份為羧甲基纖維素(CMC)。

CMC為具有羧甲基($-\text{CH}_2-\text{COOH}$)之纖維素衍生物，該等羧甲基與構成纖維素主鏈之葡萄糖吡喃糖單體之一些羥基結合。其係藉由纖維素與氯乙酸之鹼催化反應來合成。極性(有機酸)羧基使纖維素具有可溶性及化學反應性。CMC之功能特性視纖維素結構之取代度(亦即多少羥基參加取代反應)及纖維素主鏈結構之鏈長而定。

在一態樣中，CMC為高黏度羧甲基纖維素鈉(NaCMC粉末)。然而，應瞭解可使用CMC之任何鹽及/或衍生物。基於本文中所述之揭示內容，熟習此項技術者應瞭解基於所需組合物之物理及化學特性，CMC之鹽或衍生物應為最有利的。在一例示性實施例中，NaCMC係用於治療及美容應用。

可得到處於黏度等級範圍內且達到USP標準之CMC。高黏度CMC(諸如來自Spectrum Chemical Manufacturing Company之CA194型)在於水中之1%濃度下在25°C下具有介於1500 cps與3000 cps之間的黏度。

在製備不具細胞毒性之組合物中，可在製備組合物的時間之前組合該組合物之一或多種組份。或者，可在使用時

128
31

製備組合物之所有組份。對於不具細胞毒性之溶液或不具細胞毒性之稠化組合物而言，如本文中別處所述，可包括適用於不具細胞毒性之二氧化氯溶液之預定用途的其它可選用之組份。溶液中之二氧化氯將隨時間推移而分解。為避免由該分解所引起之問題，該等問題包括功效損失及亞氯酸根陰離子產生，實質上純二氧化氯溶液一般在其即將稀釋之前或其即將與增稠劑組份及水性介質組合之前即刻製備。或者，可使用 WO 2007/079287 之儲存穩定性二氧化氯溶液，限制條件為氯陰離子濃度足夠低以至視作為實質上純二氧化氯溶液。

另外，包含二氧化氯之稠化組合物一般在其即將用於治療或美容應用之前即刻製備。如本文中所用之「...之前即刻」係指不長於會引起功效減弱或細胞毒性跡象之時段的時段。一般而言，「...之前即刻」係少於約 14 天，不長於約 24 小時或不長於約 2 小時。在一些實施例中，實質上純二氧化氯溶液係在製備組合物約 8 小時內製備。亦可採取預防措施以避免二氧化氯溶液或所製備之組合物曝露於強紫外光或高溫(例如，高於環境溫度(約 25°C)之溫度)。

或者，包含二氧化氯之稠化組合物可適當地在其使用前使用 WO 2007/079287 之儲存穩定性二氧化氯溶液來製備，限制條件為氯陰離子濃度足夠低。一般而言，「提前適當製備」為約 14 天以上，或約 60 天以上。在此實施例中，增稠劑組份需要相對抵抗二氧化氯氧化以在儲存期間限制二氧化氯可能降解為亞氯酸根陰離子，及增稠劑之可能降

解且限制稠化組合物黏度可能隨之降低。

包含二氧化氯之稠化組合物之製備方法亦揭示於共同讓渡之美國專利公開案第2006/0169949號及第2007/0172412號中。在實施此等2個公開案中所述之方法中，須進行控制氧氣濃度之步驟(如本文中所述)以產生不具細胞毒性之組合物。

包含二氧化氯之實質上不具細胞毒性之稠化組合物亦可使用微粒狀 ClO_2 前驅物及水性稠化流體組合物來製備。因此亦提供雙組份系統，其包含含有微粒狀二氧化氯前驅物之第一組份及含有於水性介質中之增稠劑組份的第二組份。第一及第二組份之組合產生包含有效用於治療或美容應用之量的二氧化氯之不具細胞毒性之組合物。如本文中別處所述，二氧化氯形成試劑包括金屬亞氯酸鹽、金屬氯酸鹽、酸來源及可選用之鹵素來源。微粒狀前驅物可包含此等物質中之一者或此等物質之任何組合。在一些實施例中，微粒狀前驅物為ASEPTROL產品，諸如ASEPTROL S-Tab2。ASEPTROL S-Tab2以重量(%)計具有下列化學組成： NaClO_2 (7%)、 NaHSO_4 (12%)、 NaDCC (1%)、 NaCl (40%)、 MgCl_2 (40%)。美國專利第6,432,322號之實例4描述S-Tab2之一例示性製造方法。可藉由將壓製之S-Tab2錠劑粉碎或藉由乾式碾壓S-Tab2組份之非壓製粉末，繼而使所得壓緊之帶狀物或團塊分散且接著篩分以獲得所需尺寸顆粒來產生顆粒。在暴露於水或水性稠化流體後，自ASEPTROL顆粒產生二氧化氯。在一實施例中，包含二氧化氯之實質上

不具細胞毒性之組合物係藉由使-40篩目之顆粒與水性稠化流體組合來製備。在一實施例中，稠化流體之增稠劑組份為羧甲基纖維素。熟習此項技術者應瞭解二氧化氯在使用微粒狀 ClO_2 前驅物所製備之稠化流體組合物中之產生雖然快速但並非即刻進行。因此，需要足夠長時間來產生二氧化氯且相應消耗亞氯酸根陰離子以獲得實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物。鑒於此揭示案中之教示及對此項技術之認識，熟習此項技術者可易於確定多長時間為充足的。

促成亞氯酸根陰離子轉化為二氧化氯之所需轉化度所需之ASEPTROL錠劑之孔隙尺寸及孔隙體積範圍應視多種因素而定，例如固體中之特定試劑組合、固體尺寸、固體形狀、水之溫度、水中所溶解之其它化學品、亞氯酸根陰離子轉化為二氧化氯之所需轉化度、待遞送至溶液中之游離鹵素之所需量等。因此，咸信不存在產生最佳結果之單一最佳孔隙尺寸或孔隙體積範圍。改變固體(諸如其錠劑或顆粒)之孔隙尺寸及孔隙體積以達成關於實質上不具細胞毒性之二氧化氯溶液或稠化組合物的所需結果係屬於熟習此項技術者之能力範圍內。一般而言，高轉化率係由若干因素來促成，包括：使用實際上最大尺寸顆粒；在使亞氯酸根陰離子在反應形成二氧化氯之前於整體水相中之溶解降至最低的條件(例如，在二氧化氯形成期間使對組合物之攪拌減至最少)下使顆粒反應以形成二氧化氯；及以使得顆粒具有足夠強度以在混合期間及混合之後保持其粒度

的方式(例如藉由高壓製壓力)形成顆粒。

在一些實施例中，水性稠化流體係在與ASEPTROL顆粒組合之前經充分製備以使增稠劑組份能夠完全水合。在一實施例中，稠化流體組合物係藉由將高黏度NaCMC粉末添加至蒸餾水中而形成。使NaCMC水化至少8小時且接著攪拌混合物直至使其均勻。接著藉由使經定尺寸ASEPTROL顆粒與NaCMC稠化流體混合來製備實質上不具細胞毒性之組合物。與水合NaCMC混合物中之水性介質接觸使ASEPTROL顆粒活化且產生二氧化氯。

進一步提供一種前驅組合物，其適用於製備實質上不具細胞毒性之包含二氧化氯之稠化流體組合物。該前驅組合物包含含有形成二氧化氯之微粒狀成份(金屬亞氯酸鹽、酸來源及可選用之鹵素來源)之混合物、增稠劑組份且視情況包含水，其中該等成份經組合以不具反應性，因此形成穩定組合物。在一態樣中，出於防止一或多種活性組份在意欲使用組合物之前反應或降解之目的，穩定組合物為包含至少一種「穩定化組份」之組合物。在一態樣中，在將組合物引入水性介質後，穩定化組份使一或多種活性組份之反應延遲。

適用於組合物中之穩定化組份包括(但不限於)安置於微粒狀組份之一或多者上之塗層或囊封材料。在穩定化組份未活化之情況下，該等穩定化組份經設計以緩慢而非即刻溶解或實質上不可溶解。例示性塗層或囊封材料包括例如親油性材料及疏水性(水不溶性)聚合材料。可充當穩定化

18/

組份之囊封或塗層材料之其它非限制性實例包括習知可食用樹膠、樹脂、蠟及礦物油。該等穩定化塗層材料防止含有形成二氧化氯之微粒狀試劑之混合物與水性介質之間的即時反應。穩定化組份可藉由一般技術者已知之技術活化以便即時反應，該等技術諸如(但不限於)藉由(例如)攪拌及加熱或曝露於電磁能(諸如紫外光或超音波)使該等穩定化組份破裂或移除活破壞穩定化組份以使組份暴露於水性介質。

單獨或與一或多種其它組份組合而適用作穩定化組份之合適水不溶性聚合物之非限制性實例包括：聚乙酸乙烯酯、聚丙烯醯胺、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚胺基甲酸酯及其類似物。合適親油性塗層或囊封材料之非限制性實例包括石蠟、礦物油、可食用油(諸如花生油、椰子油、棕櫚油或紅花油)、親油性有機酯(諸如 silomane 十四烷酸異丙酯或棕櫚酸異丙酯)、可食用聚矽氧烷及其類似物。含有石蠟及蠟之混合物的囊封材料亦為合適穩定化組份。

穩定化組份可使混合物之一或多種組份穩定。在一實施例中，至少一種組份為水性組份且剩餘組份經穩定化。為確保最終組合物不具細胞毒性，將形成二氧化氯之微粒狀反應物組合以形成微粒狀前驅物，使得在使穩定化組份活化後而暴露於水性介質之後，存在有利於高轉化率之條件，從而消耗實質上所有亞氯酸鈉。詳言之，微粒狀前驅物中之反應物應保持局部濃縮且彼此接近以在暴露於水性

介質後提供高轉化率。在一些實施例中，微粒狀前驅物為 ASEPTROL 材料。在一實施例中，形成二氧化氯之微粒狀反應物經囊封以防止經水或水性介質(諸如水性稠化流體)即刻活化。在另一實施例中，經囊封微粒狀反應物與增稠劑組份組合以形成前驅組合物。在將水或水性流體添加至前驅組合物中後，增稠劑組份將使水或水性流體稠化。穩定化組份可在添加水之前、期間或之後活化。在另一實施例中，亦可使經囊封微粒狀反應物(諸如經囊封 ASEPTROL 顆粒)懸浮於水合稠化流體中以形成前驅組合物。當需要產生二氧化氯時，使囊封材料破裂或破壞，使得形成二氧化氯之微粒狀試劑與水合稠化流體接觸，從而活化二氧化氯產生且形成實質上不具細胞毒性之組合物。

在另一實施例中，實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物亦可在預定使用部位形成。舉例而言，體液(諸如唾液、潮濕皮膚或黏膜組織之黏液)可充當水性介質以使微粒狀二氧化氯前驅物(諸如 ASEPTROL 顆粒)活化。在一實施例中，混合物可為呈粉末形式之微粒，且可混合於增稠劑組份層中，從而形成稠化基質。可將該基質直接塗覆於生物組織上，其中使其暴露於生物組織中所存在之水分，活化二氧化氯產生以形成實質上不具細胞毒性之組合物。或者，可在即將使用之前潤濕該基質且接著塗覆至生物組織上。在另一實施例中，可用稠化基質浸漬諸如拋棄式布或紙之載體。接著將該經浸漬載體施用至潮濕硬質表面上以在使用部位活化實質上不具細胞毒性之二氧化氯組合物

之產生。或者，在即將用於硬質表面上之前用水性介質潤濕該經浸漬載體。在另一實施例中，(例如)藉由添加可延展性蠟而使ASEPTROL顆粒及增稠劑組份之混合物成形為某種形狀，且接著將該形狀施用於牙齒。唾液使顆粒活化，形成二氧化氯及增稠劑組份水合物，從而現場形成稠化流體組合物。在另一實施例中，將ASEPTROL顆粒及增稠劑組份之混合物置放於牙條、牙膜上或牙托中。牙條係指可充分可撓性地固定於牙齒上之由塑膠骨架製成之實質上平面之物體。牙膜係指可實質上固定於牙齒表面之由柔韌順應性材料製成之實質上平面之物體。視情況，牙條可溶解於水性介質(諸如唾液)中。將牙條、牙膜或牙托安置於牙齒上，且唾液充當如上文所述之水性介質以現場產生實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物。或者，在安置於牙齒上之前，使牙條或牙托上之混合物與水或水性介質接觸。

氧氯陰離子之量可藉由量測水溶液中之氧氯陰離子(稠化前)且以最終稠化流體重量計調節最終濃度來準確估算。本文中別處所述之滴定法預期適用於評定稠化流體組合物中之二氧化氯濃度及氧氯陰離子濃度。預期稠化流體組合物中之氧氯陰離子可使用如本文中別處所述之離子層析來量測，限制條件為進行以水合增稠劑組份排除管柱之污染物的步驟。一步驟係在塗覆至層析管柱之前，使用分子量過濾器移除水合增稠劑組份(諸如水合CMC)。必要時，可在分析前用水稀釋稠化流體組合物，以降低其黏度

或以其它方式使其更易於測試。熟習此項技術者可易於藉由使用 USP <87>之瓊脂擴散測試之 USP 生物反應性限制來確定調配物是否具有細胞毒性而根據經驗確定特定調配物是否具有足夠低之氧氣濃度。

亦提供一種氧化組合物，其包含二氧化氯及至少一種其它氧化劑，諸如過氧化物基氧化劑。例示性第二漂白劑包括鹼金屬過碳酸鹽(諸如過碳酸鈉)、過氧化碳醯胺、過硼酸鈉、過硫酸鉀、過氧化鈣、過氧化鋅、過氧化鎂、過氧化氫錯合物(諸如 PVP-過氧化氫錯合物)、過氧化氫、游離鹵素氧化劑(諸如游離氯或次氯酸根陰離子)及其組合。在一些實施例中，第二漂白劑為過氧化物基漂白劑。過氧化物基氧化劑在有效氧化濃度下可具有刺激性及細胞毒性。預期實質上不具細胞毒性之二氧化氯組合物與另一氧化劑組合將產生有效之氧化組合物，相對於包含足夠量之氧化劑以在不存在二氧化氯之情況下具有可比效能功效之組合物而言，該氧化組合物具有降低之刺激性及可能亦降低之細胞毒性。效能功效係相對於預定最終用途來評定。舉例而言，用於使牙齒增白之可比功效係指在相同處理條件下所達成之可比牙齒增白(例如2個30分鐘處理後色澤值單位變化)。該種氧化組合物亦預期保持有效殺菌活性。此組合物適用於需要氧化組合物之任何應用且該任何應用可受益於刺激性降低且可耐受輕度細胞毒性。如本文中別處所述，可選用之組份相對最有效抗氧化。氧化組合物可藉由本文中關於不具細胞毒性組合物所述之方法，藉由併入至

85
37

少一種其它氧化劑來製備。適用於製備實質上不具細胞毒性之稠化流體組合物的前驅組合物亦可藉由將至少一種其它氧化劑添加至所製備之不具細胞毒性之稠化流體組合物中而用於製備氧化組合物。舉例而言，可將增稠劑添加至過氧化氫水溶液中以形成稠化過氧化氫混合物。接著可使彼混合物與-40篩目之ASEPTROL S-Tab2調配物顆粒組合以產生二氧化氯且產生包含二氧化氯及過氧化氫兩者之稠化混合物。亦涵蓋氧化組合物之前驅組合物，其包含微粒狀二氧化氯前驅物及至少一種第二漂白劑之微粒狀前驅物。舉例而言，當與水性流體接觸時，包含微粒狀二氧化氯前驅物及過硼酸鈉、過硫酸鉀、過氧化碳醯胺或鹼金屬過碳酸鹽中之一或多者的經混合藥劑前驅組合物將產生二氧化氯及過氧化氫。微粒狀物質一般無水或以其它方式經穩定化以防止或實質上限制過早活化。使組份穩定之方法論述於(例如)標題為「Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids」之共同讓渡申請案及美國專利公開案第2007/0172412號中。

在一些實施例中，細胞毒性降低之氧化組合物包含二氧化氯及過氧化物劑。代表性過氧化物劑包括(但不限於)過氧化氫、過氧化鈉、過氧化鉀、過氧化銨、過氧化鈣、過氧化鎂、過氧化鋅及過氧化碳醯胺。在一些實施例中，過氧化物劑為過氧化氫。在組合物中存在大於約1%(以重量計)且少於約30%、少於約10%或等於或少於約6%之過氧化物劑。為將歸因於極端pH值導致之刺激性降至最小，氧化

組合物一般具有大於3.5、大於約5或大於約6之pH值。如本文中別處所述，在某些實施例中，pH值處於約4.5至約11、約5至約9或大於約6且小於約8之範圍內。

組合物為水性流體。在一些實施例中，流體為稠化水性流體，其具有適於將稠化流體塗覆至實質上非水平之表面且使流體在適當位置留置一段時間而無顯著滴落或流淌之流動特性。該時段之持續時間視應用而定。一般而言，該時段處於至少約5秒，至少約10秒、20秒、30秒、45秒或60秒，或至少約2分鐘、3分鐘、4分鐘、5分鐘、6分鐘、7分鐘、8分鐘、9分鐘、10分鐘或10分鐘以上之範圍內。因此，具有足夠屈服點以當塗覆至實質上非水平之表面上時保持其形狀但該屈服點足夠低以易於藉由(例如)擦拭或用水沖洗來移除之假塑性組合物為有利的。

組合物可視情況包含其它組份。該等組份將受組合物之預定用途影響。舉例而言，欲用於口腔美容及/或治療應用之組合物可包含包括(但不限於)甜味劑、調味劑、著色劑及芳香劑之組份。甜味劑包括糖醇。例示性糖醇包括山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、麥芽糖醇、氫化澱粉水解產物、赤藻糖醇、還原巴拉金糖(reducing paratinose)及其混合物。調味劑包括例如天然或合成精油以及各種調味醛、酯、醇及其它物質。精油之實例包括綠薄荷、胡椒薄荷、鹿蹄草、檫樹、丁香、鼠尾草、桉樹、馬郁蘭、肉桂、檸檬、白檸檬、葡萄柚及橙子之油。著色劑包括經管理機構批准用於併入食物、藥物或美容劑中之著色劑，諸

如經FDA批准在美國使用之FD&C或D&C顏料及染料。芳香劑包括薄荷醇、乙酸薄荷酯、乳酸薄荷酯、樟腦、桉樹油、桉油醇、大茴香腦、丁香酚、桂皮、氧雜環己二酮(oxanone)、 α -紫羅蘭酮、丙烯基乙基愈創木酚(propenyl guaithol)、瑞香草酚、沉香醇、苯甲醛、肉桂醛、N-乙基-對薄荷烷-3-甲醯胺、N,2,3-三甲基-2-異丙基丁醯胺、3-(1-薄荷氧基)-丙烷-1,2-二醇、肉桂醛甘油縮醛(CGA)、薄荷酮甘油縮醛(MGA)及其類似物。

意欲用於口腔美容及/或治療用途之組合物的其它可選用之組份包括：抗細菌劑(除二氧化氯之外)、酶、惡臭控制劑(除二氧化氯之外)、清潔劑(諸如磷酸鹽)、抗齒齦炎劑、抗牙菌斑劑、抗牙石劑、防齲劑(諸如氟離子來源)、抗牙周炎劑、營養素、抗氧化劑及其類似物。

意欲用於硬質表面局部消毒劑之組合物的可選用之組份包括：芳香劑；著色劑；界面活性劑；泡騰劑；清潔劑，諸如月桂基硫酸鈉；及其類似物。對於生物組織之局部消毒劑而言，可選用之成份包括：芳香劑；著色劑；局部麻醉劑，諸如薄荷醇、氯仿及苯佐卡因(benzocaine)；潤膚劑或保濕劑；鎮痛劑；清潔劑，諸如月桂基硫酸鈉；抗細菌劑(除二氧化氯之外)；惡臭控制劑(除二氧化氯之外)；生物黏著聚合物，諸如聚卡波菲(polycarbophil)、聚乙烯吡咯啶酮或其混合物；及其類似物。因此，亦提供包含二氧化氯作為第一抗細菌劑或惡臭控制劑及至少一種第二抗細菌劑或惡臭控制劑之組合物。用於該種組合物之例示性

抗細菌劑包括(但不限於)銀及第四銨化合物。在其它實施例中，組合物不包括第二抗細菌劑或惡臭控制劑。

在大多數實施例中，因為二氧化氯對組合物組份之氧化會減少用於氧化以用於其預定功能之可用二氧化氯，所以所有可選用之組份對二氧化氯(及組合物中存在之任何其它氧化劑)之氧化具有相對抵抗力。「相對抵抗」意謂在應用中在製備及使用含二氧化氯之組合物的時間標度下，可選用之組份之功能未不可接受地減弱，且組合物保持與二氧化氯(及其它氧化劑(若存在))有關之可接受功效/效能水準且保持實質上不具細胞毒性(或對於包含一或多種額外氧化劑之組合物而言具有降低之細胞毒性)。在一些實施例中，該等組合物亦保持實質上不具刺激性。

組合物可用於應受益於實質上不具細胞毒性之二氧化氯組合物特性的任何應用。二氧化氯組合物之特性包括有效殺生物活性、除臭活性及漂白活性。利用該等特性應用之應用包括(但不限於)口腔護理、口腔漱口水、牙齒增白、牙周病治療、減少齲齒、手部漂洗、假牙或牙刷清潔、硬質表面清洗、陰道灌洗、灌腸、創口治療及護理、皮膚治療、燒傷皮膚治療、皮膚漂白、毛髮漂白、消除氣味、趾甲、指甲及/或皮膚之真菌感染、念珠菌(*Candida*)皮膚及黏膜感染治療及隱形眼鏡消毒。

值得注意的是，如本文中所示，實質上不具細胞毒性之二氧化氯溶液有效對抗二甲氧苯青黴素抗性金黃素葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)及

綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*/P. *Aeruginosa*)。MRSA 為常見細菌金黃素葡萄球菌之抗性變體。其演化出倖存於以 β -內醯胺酶抗性 β -內醯胺抗生素治療之能力，該等 β -內醯胺抗生素包括二甲氧苄青黴素、雙氯青黴素 (dicloxacillin)、乙氧萘青黴素 (nafcillin) 及新青黴素 (oxacillin)。綠膿桿菌為革蘭氏陰性菌。可發現典型假單胞菌在自然界中以生物膜形式附著於一些表面或基板。綠膿桿菌以其對抗生素之抗性而出名，且因此為尤其危險之病原體。該細菌歸因於其革蘭氏陰性外膜所提供之滲透性障壁而對多種抗生素具有天然抗性。綠膿桿菌以生物膜形式拓殖表面之趨向亦使該等細胞對治療濃度抗生素具有抗性。

MRSA 及綠膿桿菌在醫院相關性(醫院內)感染中尤其棘手。此兩者對於具有削弱之免疫系統、燒傷、手術創口、有創性醫療裝置或嚴重潛在健康問題之患者而言尤其危險。在健康護理環境中，MRSA 可在表面及織物上存活，包括隱私窗簾 (privacy curtain) 或護理提供者所穿著之衣服。完全表面衛生對於消除患者自有創性程序恢復之區域中之 MRSA 而言為必需的。綠膿桿菌在醫院中可具有大量儲存宿主：清毒設施、呼吸設備、食物、水槽、水龍頭、廁所、淋浴器及拖把。此外，其常常位於水果、植物、蔬菜上而再引入醫院環境中，以及藉由來訪者及患者自其他設施轉移至醫院環境中。藉由患者直接與受污染之儲存宿主接觸以及藉由攝取受污染之食物及水而經醫院人員之手

在患者之間發生傳播。因此，不具細胞毒性之組合物在此等環境中之消毒用途預期高度有效且因不具細胞毒性且在一些實施例中對生物組織及材料不具刺激性而尤其有利。

亦提供適用於製備實質上不具細胞毒性之組合物的裝置。在一實施例中，形成二氧化氯之微粒狀反應物存在於第一分配器(諸如注射器)中且於水性介質中之增稠劑組份存在於第二分配器中。可將第二分配器中之水性稠化流體直接添加至第一分配器中之微粒狀混合物中，該組合允許反應以產生 ClO_2 ，且接著混合直至均勻。或者，可將水性介質添加至形成二氧化氯之微粒狀反應物中以製備實質上純二氧化氯溶液。接著將合適量之此溶液與另一分配器中之水性增稠劑混合。此等實施例皆有利於使用注射器作為分配器來實施。在任一實施例中，可將兩個注射器相互連接，且藉由將一個注射器之內容物分配至另一注射器中，接著將混合物分配回另一注射器中直至混合物均勻來使內容物組合。在另一實施例中，2個分配器為雙筒注射器之2個筒。

在另一實施例中，形成二氧化氯之微粒狀反應物(諸如ASEPTROL材料)及水性介質(諸如水性稠化流體)可保持於分配單元中，該分配單元使微粒狀反應物與水性介質在使用前分離，且當分配時使該2種組份組合。分配單元可包含單個架構單元，該架構單元具有與該架構整合之分離物或間隔物以使形成二氧化氯之微粒狀反應物與水性介質僅在自分配單元中配送出來後才相遇。或者，分配單元可包

含具有易碎之分離物或間隔物的單個架構單元，該分離物或間隔物初始使微粒狀試劑與水性介質分離，但之後允許微粒狀反應物與水性介質當穿透該易碎間隔物時混合。分配單元之另一變體包括容納2個個別易碎容器的分配單元，一個容器用於微粒狀反應物且另一容器用於水性介質；該等個別易碎容器在施加壓力後破裂。此等及其他分配單元係充分描述於美國專利第4,330,531號中且以引用之方式全部併入本文中。

亦提供一種套組，其包含組合物或其成份及描述該組合物之製備及使用的說明書。如本文中所用，「說明書」包括出版物、記錄、圖表或任何其他表現媒體，其可用於傳達套組中之組合物及/或化合物之效用。套組之說明書可(例如)附著於容納化合物及/或組合物之容器上，或可與容納化合物及/或組合物之容器一起裝運。或者，該說明書可與容器分開裝運，意圖使接受者共同使用說明書及化合物。說明書之遞送可(例如)藉由實體遞送傳達套組效用之出版物或其他表現媒體，或者可藉由電子傳輸，例如藉助於電腦(諸如藉由電子郵件或自網站下載)來達成。

在一實施例中，套組包含2個適用於製備組合物之分配器。一個分配器包含顆粒狀二氧化氯前驅物。第二分配器包含於水性介質中之增稠劑組份。

在另一實施例中，套組包含含有形成二氧化氯之微粒狀反應物(微粒狀前驅物)及水性介質之混合物的分配單元。

在一實施例中，分配單元包含單個架構單元，該架構單元

具有與該架構整合之分離物或間隔物以使微粒狀前驅物與水性介質僅在自分配單元分配後相遇。在另一實施例中，分配單元包含具有易碎分離物或間隔物之單個架構單元，該分離物或間隔物初始使微粒狀前驅物與水性介質分離，但之後允許微粒狀前驅物與水性介質當穿透該易碎間隔物時混合。在第三實施例中，分配單元包含容納至少2個個別易碎之容器的分配單元，一個容器用於微粒狀前驅物且另一容器用於水性介質；該等個別易碎容器在施加壓力後破裂。

在套組之一些實施例中，微粒狀前驅物為ASEPTROL顆粒，諸如ASEPTROL S-Tab2顆粒。在套組之一些實施例中，增稠劑組份為CMC。在套組之一些實施例中，微粒狀前驅物包含ASEPTROL S-Tab2顆粒且增稠劑組份包含CMC。

實例

藉由參考下列實驗實例進一步詳細描述組合物、系統、裝置及方法。除非另外說明，否則此等實例係僅出於說明之目的提供而不欲具有限制性。因此，組合物、系統、裝置及方法無論如何不應視作限於下列實例，而應視作涵蓋由於本文中所提供之教示而變得明顯之任何及所有變體。

實驗實例1：細胞毒性分析

為測試二氧化氯對哺乳動物細胞之影響，進行下列實驗。製備包含不同量亞氯酸根陰離子之2個系列樣品。實例1-4使用超級吸附性聚丙烯酸酯凝膠(標記為「S」型凝膠)。實例5-8使用羧甲基纖維素(CMC)凝膠(標記為「C」

型凝膠)。

在此實驗中所用之凝膠組合物中使用 ASEPTROL S-Tab2 顆粒。顆粒之化學組成展示於表 1 中。

表 1

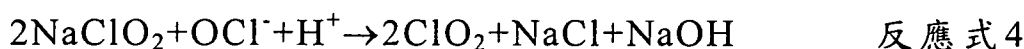
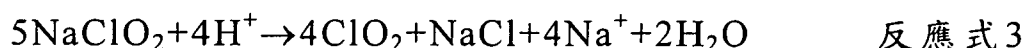
組份	% (wt/wt)
亞氯酸鈉	7%
二氯異三聚氰酸，鈉鹽	1%
硫酸氫鈉	12%
氯化鈉	40%
氯化鎂	40%

亞氯酸鈉 (Aragonesas Energia, Spain) 為工業級，標稱含有 80 重量 % (0.8) 之 NaClO_2 及 20% 無機穩定劑鹽 (諸如 NaCl 、 NaOH 、 Na_2CO_3 及 Na_2SO_4)。二氯異三聚氰酸鈉鹽 ($\text{NaCl}_2(\text{CNO})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 係以 ACL-56 形式自 Oxychem 獲得。

製成顆粒之錠劑係基本上如美國專利第 6,432,322 號 (其係以引用之方式併入本文中) 之實例 4 中所述來製備。簡言之，使顆粒之每一單獨組份乾燥。將合適量之組份混合於一起且使用水力台式壓機將混合物壓製成錠劑形式。使用研鉢及研杵將由此形成之錠劑研磨成顆粒。使用 40 篩目 US 標準篩篩分所得顆粒；-40 篩目尺寸之部分用於實驗中。

ASEPTROL S-Tab2 錠劑具有亞氯酸根陰離子轉化為 ClO_2 之高轉化度 (參見美國專利第 6,432,322 號中之實例)。通常，由該等錠劑製成之溶液將含有約為剩餘亞氯酸根陰離子 10 倍之 ClO_2 。當與水 (液體) 接觸時，水被吸附至錠劑之孔隙中，在此處其形成組份之飽和水溶液。該等條件 (高亞氯酸

根陰離子濃度及低pH值)有利於亞氯酸根陰離子(ClO_2^-)與酸或氯藉由下列反應來反應以產生二氧化氯(ClO_2)：



溶液中之剩餘亞氯酸根陰離子可由若干來源產生。溶液中之剩餘亞氯酸根陰離子之一個來源為亞氯酸鈉，其自ASEPTROL錠劑(或顆粒)之外表面溶解於本體溶液中。亞氯酸根陰離子轉化為 ClO_2 之轉化率在本體溶液極稀及大體中性pH值條件下較低，所以自錠劑或顆粒之外表面溶解之任何亞氯酸根陰離子將實質上保持未經轉化且在溶液中仍保持亞氯酸根陰離子形式。因此，在亞氯酸鈉轉化為 ClO_2 之前，增強亞氯酸鈉之表面溶解的任何物質將使得亞氯酸根陰離子在所得溶液或凝膠中之濃度增加。

各基質凝膠(水性稠化流體)略不相同以抵償最終樣品中之不同活性成份濃度。在各系列中，增稠劑組份於所製備凝膠樣品中之最終濃度係相同的。製成約30公克量之各樣品。藉由使去離子水與膠凝劑(增稠劑組份)組合來製備基質凝膠。為使膠凝劑完全水合，將混合物放置若干小時至隔夜。接著攪拌基質凝膠混合物以使基質凝膠均勻。

在臨用前藉由使ASEPTROL顆粒與基質凝膠組合來製備樣品。使用前將ASEPTROL材料對環境濕氣或水之暴露降至最低以避免損失效能。將ASEPTROL顆粒添加至基質凝膠中之後，以不鏽鋼或塑膠刮刀將樣品混合30秒，加蓋密

封且在室溫下放置5分鐘。接著第二次將樣品混合30秒以使樣品均勻。將所製備之樣品加蓋密封直至測試之時。保護亞氯酸鈉顆粒及所製備之樣品免遭強UV光破壞以限制UV誘發之分解。製備樣品後不超過2個小時開始測試。

藉由pH 7緩衝滴定對其他樣品使用碘化鉀(KI)及硫代硫酸鈉來評定二氧化氯濃度。樣品1及5不具有二氧化氯。樣品2及6具有約30 ppm之 ClO_2 。樣品3及7具有約40 ppm之 ClO_2 且樣品4及8具有約580 ppm之 ClO_2 。

不存在極其精確之用於直接量測稠化流體組合物中之亞氯酸根陰離子的方法。因此，下文提供所製備之各樣品中可能存在之最大亞氯酸根陰離子濃度。預期亞氯酸根陰離子之實際量低於最大值，因為反應物在水性介質存在下活化且產生二氧化氯，因此消耗亞氯酸根陰離子。使用下式來計算樣品中可能存在之亞氯酸根陰離子之最大量：

$$((S\text{-Tab2顆粒重量} \times \text{顆粒中亞氯酸鈉之重量分數} \times \text{亞氯酸鈉中亞氯酸根之重量分數} \times \text{亞氯酸鈉之標稱重量分數}) \times 1000) / \text{最終樣品總重量}$$
。S-Tab2顆粒中所用之亞氯酸鈉之重量分數為0.07。亞氯酸鈉中亞氯酸根之重量分數為0.74。顆粒中所用之亞氯酸鈉粉末中之實際亞氯酸鈉之標稱重量分數(亦即亞氯酸鈉純度)為0.8。因此，例如，對於樣品2而言，每公克凝膠中氧氯陰離子之毫克數計算為 $((0.143 \text{ g} \times 0.07 \times 0.74 \times 0.8) \times 1000) / 30$ 公克最終樣品。

實例之最終調配物展示於表2及3中。

表 2

組份	樣品1	樣品2	樣品3	樣品4
聚丙烯酸鈉 ¹	1.4	1.4	1.4	1.4
NaCl	1	1	1	0
聚環氧乙烷 ²	1.6	1.6	1.6	1.6
去離子水	26	25.9	25.6	25.6
S-Tab2顆粒(-40篩目)	0	0.143	0.357	1.43
每公克凝膠中亞氯酸根之最大毫克數	0	0.2	0.5	2.0

1-LUQUASORB 1010, BASF Corp

2-POLYOX WSR N3000, Dow Chemical Corp.

表 3

組份	樣品5	樣品6	樣品7	樣品8
羧甲基纖維素鈉(NaCMC) ¹	0.75	0.75	0.73	0.73
Na ₂ HPO ₄	0	0	0	0.2
去離子水	29.3	29.3	29.3	29.2
S-Tab2顆粒(-40篩目)	0	0.143	0.357	1.43
每公克凝膠中亞氯酸根之最大毫克數	0	0.2	0.5	2.0

1-Sigma Aldrich 419338

根據 USP <87> 來測試所製備之各樣品。該方法涉及使用瓊脂擴散測試來測定哺乳動物細胞培養物在與局部凝膠產物接觸後的生物反應性。此測試中之細胞為培養於補充有血清之 MEM(最低必需培養基)中之 L929 哺乳動物(小鼠)纖維母細胞。大於 80% 匯合之細胞單層在 37°C 下在加濕培養箱中生長不少於 24 小時且接著用瓊脂覆蓋。瓊脂層充當「緩衝墊層」以保護細胞免遭機械損傷，同時允許來自測試樣本之可浸出化學品擴散。將待測試物質塗覆至一塊濾紙上，接著置於瓊脂上。

具體而言，將紙圓盤浸泡於無菌鹽水中以將該圓盤浸透。測定所吸收之鹽水量(在潤濕之前及之後對圓盤進行稱重)。將一定量的測試樣本分配於經潤濕之圓盤表面

上。保持樣本等分試樣處於圓盤邊界範圍內但不擴散遍及整個圓盤。再次對具有樣本等分試樣之圓盤進行稱重以評定圓盤上之樣品量。接著將圓盤置放於瓊脂上覆層頂部上。隨時間推移定期評價培養物之細胞毒性跡象且如表4中所總結，按照0(無細胞毒性跡象)至4(重度細胞毒性)之等級表來分級。若48小時測試後暴露於樣品之細胞培養物無一展示大於輕度之細胞毒性(等級2)，則將該樣品視作滿足測試要求。48小時期間展示等級3或4反應性之樣品視作具有細胞毒性。

表 4

等級	反應性	反應區之描述
0	無	樣本周圍或下方無可偵測之反應區
1	輕微	在樣本下方存在一些畸形或退化細胞
2	輕度	反應區限於樣本下方區域
3	中度	反應區延伸至超出樣本0.5 cm至1.0 cm
4	重度	反應區延伸至超出樣本大於1.0 cm

所製備之各實例之所測試體積在此實驗實例中為約0.1 cc(0.1 ml)。結果展示於表5中。

表 5

樣品編號	凝膠類型	每公克凝膠中亞氯酸根之最大毫克數	測試結果
1	S	0	通過
2		0.2	通過
3		0.5	失敗
4		2.0	失敗
5	C	0	通過
6		0.2	通過
7		0.5	失敗
8		2.0	失敗
陽性對照			失敗
陰性對照			通過

樣品 1、2、5 及 6 滿足活體外 USP 生物反應性標準，指示生物相容性。樣品 3、4、7 及 8 不滿足活體外 USP 生物測試之要求。因此，具有每公克凝膠大於約 0.2 mg 亞氯酸根陰離子之最大亞氯酸根陰離子濃度之凝膠在此實驗中產生細胞毒性作用。此等資料表明細胞毒性以劑量依賴性方式與 S-TAB2 顆粒之二氧化氯、氧氯陰離子或一些其他組份之存在相關。

實驗實例 2：細胞毒性分析

為證實細胞毒性係由氧氯陰離子而非其他可能有毒成份所誘發，進行下列實驗。

製備一系列樣品以測試各種成份或條件以得出其在誘發細胞毒性中之作用。使用 ASEPTROL S-Tab10 錠劑來製備此實驗中之一些樣品。錠劑之化學組成係展示於表 6 中。基本上如美國專利第 6,432,322 號之實例 5 中所述來製備 ASEPTROL S-Tab10 錠劑。

表 6

組份	% (wt/wt)
亞氯酸鈉	26%
二氯異三聚氰酸，鈉鹽	7%
硫酸氫鈉	26%
氯化鈉	20%
氯化鎂	21%

所有樣品包含 NaCMC 作為增稠劑組份。使用自 ASEPTROL S-Tab10 錠劑製備之 -40 篩目粒度級(mesh fraction)顆粒來製備樣品 9、16 及 17。使用呈非顆粒狀之 ASEPTROL S-Tab10

錠劑之成份來製備樣品10、19及20。具體而言，使5種成份乾燥且混合以形成具有表5中所示之組成之粉末；該粉末未經壓製及顆粒化。因此，樣品9及10具有相同化學組成但由呈不同實體形式之固體組份製成。類似地，樣品16與19具有相同組成，樣品17與20亦然。使用具有ASEPTROL錠劑中之成份子集之粉末來製備樣品11-14，其中置換一或多個成份(詳細參見表7之第二欄)。樣品15含有實質上純 ClO_2 。樣品18僅為NaCMC。

如實驗實例1中所述製備樣品9-14及16-20。簡言之，臨用前才將固體部分(例如ASEPTROL顆粒)與基質凝膠組合，來製備樣品。基質凝膠為允許水化之NaCMC。將固體部分添加至基質凝膠中後，以不鏽鋼或塑膠刮刀將樣品混合30秒，加蓋密封且在室溫下放置5分鐘。接著第二次將樣品混合30秒以使樣品均勻。將所製備之樣品緊緊加蓋密封直至測試之時。保護亞氯酸鈉顆粒及包含亞氯酸鈉之其他固體混合物及所製備之樣品免遭強UV光破壞，以限制UV誘發之分解。製備樣品後在不超過2個小時內開始測試。

使用水合NaCMC之基質凝膠及在製備樣品且開始測試當天所製備之實質上純二氧化氯溶液來製備樣品15。將0.75 gm羧甲基纖維素鈉粉末(Sigma-Aldrich，700,000分子量類型)添加至19.2 gm去離子水中，將混合物在有蓋之廣口瓶中放置隔夜，且混合以使基質凝膠均勻，製備基質凝膠。實質上純二氧化氯溶液係如下製備：將十二(12)個

ASEPTROL S-Tab10錠劑(各1.5公克)置放於1公升可飲用自來水中，產生具有>1000 ppm二氧化氯之深黃色來源溶液。使空氣以每分鐘約1公升之速率鼓泡進入來源溶液底部，以使二氧化氯自來源溶液排出而進入空氣。接著使所得之負載二氧化氯之空氣鼓泡進入1公升去離子水之底部，形成純二氧化氯溶液。僅ClO₂及可能一些水蒸汽會自來源轉移至產物溶液中。所有鹽成份仍殘留於來源溶液中。因此，產物溶液為實質上純ClO₂溶液。當來源溶液之黃色幾乎消失時，結束鼓泡。使用Hach 2010 型UV/可見光分光光度計分析實質上純二氧化氯溶液之樣品的二氧化氯濃度；發現實質上純溶液含有700 ppm二氧化氯(以重量計)。將十(10)公克700 ppm純二氧化氯溶液添加至基質凝膠中，且混合產生含有約233 ppm二氧化氯且實質上無氧氯陰離子之凝膠。如上，保護含NaClO₂之組份及所製備之樣品免遭強UV光破壞，以限制UV誘發之分解。亦保護所有乾燥固體成份，以免暴露到水(例如環境濕氣)。

除以0.04 cc劑量而非0.1 cc劑量來測試樣品17及20之外，如實驗實例1中所述測試樣品。製備樣品後不超過2個小時開始測試。

結果展示於表7中。

表 7

樣品 編號		每公克最終凝膠 中亞氯酸根之 最大毫克數	USP <87> 之結果
9	用ASEPTROL S-Tab10顆粒所製備	0.5	失敗
10	用非顆粒狀之ASEPTROL S-Tab10 成份所製備	0.5	失敗
11	用三聚氰酸置換NaDCCA	0.5	失敗
12	用NaCl置換NaClO ₂	0	通過
13	移除NaDCCA	0.5	失敗
14	用NaCl置換NaClO ₂ ，且用三聚氰 酸置換NaDCCA	0	通過
15	用純ClO ₂ 製備(無其他鹽)	0.5	通過
16	用3×水所製備之樣品9	0.17	失敗
17	樣品9，圓盤上劑量為0.04 cc	0.5	失敗
18	單獨NaCMC而無顆粒、鹽或ClO ₂	0	通過
19	用3×水所製備之樣品10	0.17	失敗
20	樣品10，圓盤上劑量為0.04 cc	0.5	失敗
陽性對照		0	失敗
陰性對照		0	通過

樣品 9-11、13、16、17、19及20皆未滿足活體外 USP 生物反應性標準。因此，模擬 USP <87>之溶離型測試不改變結果(比較樣品 10與19及樣品 9與16)。降低劑量不改變結果(比較樣品 9與17及樣品 10與20)。此等資料指示測試中所用之劑量及使用具有 3×水之凝膠皆不對所觀察到之細胞毒性起作用。

樣品 9及10之結果指示 ASEPTROL 組份之實體形式不顯著影響細胞毒性。樣品 11及13之結果指示氯產生劑 NaDCCA之存在不顯著影響細胞毒性。此結果表明所觀察到之細胞毒性不由氯引起。

樣品 12、14、15及18滿足活體外 USP 生物反應性標準，指示生物相容性。此等資料指示細胞毒性不單獨由凝膠

(樣品18)所引起。觀測到含有純 ClO_2 而無其他鹽之樣品15不引起細胞毒性作用，指示二氧化氯本身不為在包含ASEPTROL S-Tab10顆粒之樣品中所觀察到之細胞毒性之成因。

樣品12、14、15及18之共同特徵為無一含有亞氯酸根陰離子。因此，樣品12、14及18中無一者含有氧氯陰離子。包含純 ClO_2 之樣品15由於 ClO_2 分解而在形式上可能含有一些氧氯陰離子，然而，其量不顯著。

鑒於此等結果，結論為氧氯陰離子為造成在此等實驗中所觀察到之細胞毒性的成因。

實驗實例3：細胞毒性分析

實驗實例1中之資料指示氧氯陰離子之細胞毒性呈劑量依賴性。具體而言，在每公克凝膠最高具有0.2 mg亞氯酸根陰離子之凝膠中未觀察到細胞毒性，然而在每公克最高具有0.5 mg亞氯酸根陰離子之凝膠中觀察到細胞毒性。此實驗經設計以進一步使用亞氯酸鈉溶液來研究亞氯酸根陰離子之細胞毒性，其允許對所測試之稠化流體組合物中之亞氯酸根陰離子濃度進行更準確之估算。另外，亦評定含有10%過氧化氫作為漂白劑之市售非處方過氧化物基牙齒增白產品的細胞毒性。

藉由臨用前將亞氯酸鈉水溶液與基質凝膠組合來製備樣品22-24。因此，樣品22-25中無一者含有二氧化氯。此等樣品亦不含酸來源或游離鹵素來源。藉由將亞氯酸鈉水溶液與基質凝膠混合30秒，將樣品加蓋密封且將其室溫下

放置5分鐘，再混合30秒來製備樣品22-24。樣品25係以類似方式製備但使用水替代亞氯酸鈉溶液。樣品22-25中無一者含有酸來源或游離鹵素來源。

樣品26為非處方(OTC)產品，其為含有10%過氧化氫之凝膠；該凝膠材料係以在包裹箔之條狀物上呈遞之方式使用。

使用藉由使ASEPTROL S-Tab10錠劑於水中反應所製備之實質上純二氧化氯溶液來製備樣品21。具體而言，使1個1.5 mg錠劑在200 ml H₂O中反應。所得二氧化氯溶液未經起泡。如使用Hach型號2010 UV可見光分光光度計所評定，溶液之二氧化氯濃度為約733 ppm。在用2份凝膠稀釋1份溶液後，樣品21因此具有約244 ppm之ClO₂。

細胞毒性結果展示於表8中。

表 8

樣品編號	凝膠	每凝膠中亞氯酸根毫克數	USP <87>之結果
21	CMC	0 (由約700 ppm ClO ₂ 溶液製成)	通過
22		0.04	通過
23		1.0	失敗
24		2.0	失敗
25		0	通過
26	未知	具有10%過氧化氫之OTC產品	失敗
陽性對照			失敗
陰性對照			通過

樣品22-24之結果指示高濃度亞氯酸根陰離子對人類細胞具有細胞毒性，證實實驗實例2之結論。樣品21之結果指示不具細胞毒性之具有高二氧化氯濃度之稠化流體組合物可使用利用ASEPTROL S-Tab10錠劑所製備之實質上純

二氧化氯溶液來製備。

此資料亦展示10% H_2O_2 (樣品26)對哺乳動物細胞具有細胞毒性。實際上，反應區延伸至超過凝膠樣本1 cm以上，表明重度細胞毒性。

實驗實例4：其他細胞毒性研究

為進一步研究細胞毒性與稠化流體組合物中氧氯陰離子濃度之間的關係，進行下列實驗。

藉由在臨用前將亞氯酸鈉水溶液(10 ml)與20 g基質凝膠(水合高黏度NaCMC)組合來製備樣品27-31。NaCMC為自Spectrum Chemical獲得之USP級CMC(貨號CA194)；1%水溶液具有約1500 cp-3000 cp之黏度。使用每30 g最終組合物0.85 g NaCMC來製備基質凝膠以達成與自Sigma Aldrich獲得之CMC之流變學相當之流變學。樣品27-30中無一者含有二氧化氯。樣品27係以類似方式製備但使用水替代亞氯酸鈉溶液。藉由使亞氯酸鈉水溶液(或水)與基質凝膠混合直至均勻來製備樣品26-30。

使用雙注射器混合法來製備具有與樣品6相同之相對組成及約40 ppm二氧化氯之樣品31。一個注射器容納-40篩目ASEPTROL S-Tab2顆粒(0.048 g)。第二注射器容納基質凝膠(10公克)。如下組合2個注射器之內容物。在針尖朝上之情況下固持容納顆粒之注射器。移除出口塞且與耐綸連接器相連。耐綸連接器之另一末端與容納基質凝膠之注射器出口相連。緩慢壓下凝膠注射器之柱塞，將凝膠排出至顆粒中。接著將凝膠及顆粒混合物擱置5分鐘以使顆粒活

化，從而產生二氧化氯；在此時段期間注射器保持連接。5分鐘後，以快速速率交替壓下注射器柱塞以使混合物在2個注射器主體之間來回移動至少15次，或直至樣品之顏色均勻。接著凝膠備用於USP <87>之瓊脂擴散測試。

細胞毒性測試之結果展示於表9中。

表 9

樣品編號	凝膠	每凝膠中亞氯酸根毫克數	USP <87>之結果
27	CMC	0	通過
28		0.1	通過
29		0.2	失敗
30		0.4	失敗
31		0.2*	通過
陽性對照			失敗
陰性對照			通過

*可能存在之亞氯酸根陰離子之最大量；如實驗實例1中所述來計算

此等資料進一步支持以下發現：亞氯酸根陰離子以劑量依賴性關係對人類細胞具有細胞毒性。每公克最終組合物含有0.2 mg亞氯酸根之樣品29未通過測試，而每公克含有0.1 mg亞氯酸根陰離子之樣品28通過測試。此結果表明每公克組合物具有少於0.2 mg亞氯酸根陰離子之二氧化氯組合物對人類細胞不具細胞毒性。此結果亦支持以下期望：在二氧化氯產生中，消耗由ASEPTROL顆粒或粉末製成之凝膠中所存在之亞氯酸根陰離子。具體而言，發現使用ASEPTROL顆粒或粉末製備且具有每公克最終組合物0.2 mg亞氯酸根陰離子之最大可能量之凝膠不具細胞毒性。因此，此等凝膠中亞氯酸根陰離子之表觀濃度經估算低於每

公克 0.2 mg 亞氯酸根。

實驗實例 5：抗微生物研究

進行實驗以確定不具細胞毒性之二氧化氯溶液及稠化組合物之抗微生物功效。測試具有三種不同二氧化氯濃度之不具細胞毒性之二氧化氯溶液。測試以不同方式製備之不具細胞毒性之二氧化氯稠化組合物。

在研究中使用人類之兩種機會性病原體：二甲氧苯青黴素抗性金黃素葡萄球菌(MRSA)及綠膿桿菌(*P. Aeruginosa*)。

樣品 32-34 為分別含有約 599 ppm、約 99 ppm 及約 40 ppm 二氧化氯之二氧化氯溶液。樣品 35 及 36 為分別含有約 110 ppm 二氧化氯及約 40 ppm 二氧化氯之稠化二氧化氯組合物。

樣品 32-34 係如下製備。藉由將 2 個 1.5 公克 S-Tab10 錠劑添加至於 16 oz 棕黃色廣口瓶中之 400 ml 去離子水中來製成包含 599 ppm 二氧化氯之實質上純二氧化氯溶液。將該廣口瓶加蓋密封且在未攪拌或攪動之情況下使錠劑與水在室溫下反應 10 分鐘。接著將該廣口瓶渦動以混合內容物且使任何剩餘固體溶解。使用 Hach 2010 分光光度計量測最終溶液中之二氧化氯濃度。藉由用去離子水適當稀釋 599 ppm 二氧化氯溶液來製成另外三種溶液(約 319 ppm、約 99 ppm 及約 40 ppm)。

使用第一及第二基質凝膠來製備樣品 35 及 36。第一及第二基質凝膠略不相同；然而增稠劑組份於所製備之凝膠樣品 35 及 36 中之最終濃度為相同的。製成約 30 公克量之各樣

my
26

品。藉由將去離子水與膠凝劑(增稠劑組份)組合來製備基質凝膠。為使膠凝劑完全水合，將混合物放置若干小時至隔夜。接著攪拌基質凝膠混合物直至使基質凝膠均勻。

藉由在臨用前將10 ml之約319 ppm二氧化氯溶液(上文關於樣品32-34所述之製備)與20公克第一基質凝膠組合來製備樣品35。將溶液添加至基質凝膠中之後，以不鏽鋼或塑膠刮刀將樣品混合30秒，加蓋密封且在室溫下放置10分鐘。接著第二次將樣品混合30秒以使樣品均勻。

藉由在臨用前將固體部分(-40篩目ASEPTROL S-Tab2顆粒)與30公克第二基質凝膠組合來製備樣品36。基質凝膠為允許水化之NaCMC。將固體部分添加至基質凝膠中之後，以不鏽鋼或塑膠刮刀將樣品混合30秒，加蓋密封且在室溫下放置5分鐘。接著第二次將樣品混合30秒以使樣品均勻。

將所製備之樣品緊緊加蓋密封直至測試之時。保護ASEPTROL顆粒及所製備之樣品免遭強UV光破壞以限制UV誘發之分解。

製備樣品後不超過2個小時開始測試。

根據USP 29第61章非無菌產品之微生物學檢驗：微生物列舉測試(2007)(Microbiological Examination of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests (2007))使用Dow 923「震盪燒瓶(Shake Flask)」測試來評定樣品對抗兩種病原體(MRSA ATCC 33591及綠膿桿菌ATCC 9027)之功效。簡言之，在腦心浸液培養液中進行初始稀釋。在75 ml磷

酸鹽緩衝水中進行最終稀釋。對各震盪燒瓶進行標準培養盤計數以測定初始有機體總數。對測試物品量(0.75 g)進行稱重且將其置放於具有經接種75 ml磷酸鹽緩衝水的單獨無菌拋棄式PBW容器中。對於MRSA及綠膿桿菌而言，樣品接種體量分別為420,000 cfu/ml及250,000 cfu/ml。將各燒瓶放置於機械腕式震盪器(wrist action shaker)中且用力震盪一個(1)小時。自震盪器移出燒瓶，且將測試溶液置放於皮氏培養皿(Petri dish)中。接著添加標準方法瓊脂且培育該等培養皿。於第15分鐘、第30分鐘、第1小時及第24小時測定每毫升中之需氧菌培養盤計數。

結果總結於表10中。

表 10

樣品	ClO ₂ (ppm)	病原體	以下培育時間後存活有機體數目： 15 min、30 min、1 hr及24 hr
32	599	MRSA	在所有培育時間下每毫升<1*
		綠膿桿菌	在所有培育時間下每毫升<1*
33	99	MRSA	在所有培育時間下每毫升<1*
		綠膿桿菌	在所有培育時間下每毫升<1*
34	40	MRSA	在所有培育時間下每毫升<1*
		綠膿桿菌	在所有培育時間下每毫升<1*
35	106	MRSA	在所有培育時間下每毫升<1*
		綠膿桿菌	在所有培育時間下每毫升<1*
36	40	MRSA	在所有培育時間下每毫升<1*
		綠膿桿菌	在所有培育時間下每毫升<1*

*所用方法之偵測極限

資料表明無論處於溶液或凝膠(稠化流體組合物)中，在所有二氧化氯濃度下，實質上不具細胞毒性之組合物展現對抗MRSA及綠膿桿菌兩者之有效抗微生物活性。因此，含二氧化氯之組合物之抗微生物活性不需要具有細胞毒性

[3]

173
15

之氧氣陰離子。實質上不具細胞毒性之組合物因此適用作用於硬質表面及用於在創口中對抗細菌處理之清毒試劑。

實驗實例6：創口癒合研究

為確定不具細胞毒性之二氧化氯稠化組合物在局部投藥中是否不利地影響創口癒合，使用豬作為動物模型來進行下列實驗。豬為創口癒合之常用模型，在某種程度上因為豬皮膚與人皮膚具有許多共同特徵。豬模型係視作評價欲用於人類創口中之候選藥劑之優良工具。

實驗使用三隻雌性約克夏豬(Yorkshire swine)，在實驗開始時，各自重量介於45 lb與52 lb之間。根據「實驗室動物護理及使用指南DHEW(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals DHEW)」(NIH)圈養該等豬。其每日用新鮮豬膳食飼養且水可隨意獲取。將豬圈養於具有12小時明/暗週期之溫度受控之動物房間中。保持房間清潔且無寄生蟲。

用異氟烷使動物麻醉且在各動物上切出八(8)個全厚度切口(2.5 cm×2.5 cm正方形)，每側腹部4個切口。因此，存在總共24個單獨測試部位。各在6個部位測試三種不同樣品37-39。剩餘6個部位用作未處理對照。每日將0.5 ml樣品等分試樣塗覆至測試部位，歷時連續7天。

樣品37及38為分別包含約40 ppm二氧化氯及約200 ppm二氧化氯之稠化水性流體組合物。樣品37之基質凝膠略不同於樣品38之基質凝膠，然而所製備之凝膠樣品37及38中增稠劑組份之最終濃度相同。製成約30公克量之各樣品。

藉由將去離子水與膠凝劑(增稠劑組份)組合來製備基質凝膠。為使膠凝劑完全水合，將混合物放置若干小時至隔夜。接著攪拌基質凝膠混合物直至使基質凝膠均勻。

以與製備樣品36之方式相同之方式來製備樣品37。以與樣品35相同之方式製備38，區別在於使用約600 ppm二氧化氯溶液(如實驗實例5中所述製備)之10 ml等分試樣，得到約30公克之約200 ppm二氧化氯水性凝膠。

樣品39為約200 ppm二氧化氯水溶液。藉由用去離子水稀釋約600 ppm實質上純二氧化氯溶液(如實驗實例5中所述製備)來製備樣品39。

將所製備之樣品加蓋密封直至測試之時。保護亞氯酸鈉顆粒及所製備之樣品免遭強UV光破壞以限制UV誘發之分解。製備樣品後不超過2個小時開始測試。樣品每天新鮮製備。

藉由評定創口面積收縮率來評定各樣品對創口癒合之作用。研究第0天及第7天在乾淨醋酸纖維(acetate)上畫出各創口區域之輪廓以用於創口面積測定。自醋酸纖維薄片剪出創口之摹圖(tracing)且稱重。藉由對相同醋酸纖維薄片之10 cm×10 cm部分進行稱重而產生換算因數(公克數對平方公分數)。第7天在結束時對創口進行拍照。創口面積收縮率係使用下列公式來計算： $(\text{第1天面積} - \text{第7天面積}) / \text{第1天面積}$ 。

每日塗覆各樣品，歷時連續7天。每日用聚胺基甲酸酯膜敷料包紮傷口且用ELASTIKON膠帶(Johnson & Johnson, New Brunswick NJ)固定。

表 11

樣品	簡單描述	% 創口收縮 (n=6)	SEM
37	40 ppm水性凝膠	55.84	3.86
38	200 ppm水性凝膠	56.92	3.0
39	200 ppm水溶液	50.10	3.16
n/a	未處理創口(對照)	57.49	2.94

資料展示於表11中。與對照創口比較，經處理創口之全厚度收縮率不存在統計學差異。因此，結論為向全厚度皮膚創口局部投與不具細胞毒性之二氧化氯稠化組合物對創口癒合速率不具有不利影響。

本文中所引用之各個及每個專利、專利申請案及公開案之揭示內容係以引用之方式全部併入本文中。

雖然已參考特定實施例揭示了組合物、系統、裝置及方法，但顯而易見的是，其他實施例及變體可由其他熟習此項技術者想出而不悖離該等組合物、系統、裝置及方法之真實精神及範疇。隨附申請專利範圍意欲視作包括所有該等實施例及等效變化。

七、申請專利範圍：

103. 1. 14 修正頁(本)
年 月 日 劃線

1. 一種稠化流體組合物，其包含：

- a) 至少約 20 ppm 之二氧化氯；
- b) 氧氯陰離子；
- c) 增稠劑組份；及
- d) 水性流體，

其中該組合物中每公克組合物包含不超過約 0.25 mg 氧氯陰離子，及其中該增稠劑組份係選自由天然水膠體、半合成水膠體、黏土、高分子量聚乙二醇、高分子量聚丙二醇、聚環氧乙烷及卡巴浦爾(carbomer)所組成之群組。

2. 如請求項 1 之組合物，其中該組合物中每公克組合物包含少於約 0.2 毫克之氧氯陰離子。

3. 如請求項 2 之組合物，其中該組合物包含約 20 ppm 至約 2000 ppm 之二氧化氯。

4. 如請求項 3 之組合物，其中該組合物具有約 4.5 至約 11 之 pH 值。

5. 如請求項 2 之組合物，其中該增稠劑組份係選自由天然水膠體、半合成水膠體及黏土所組成之群組。

6. 如請求項 1 之組合物，其進一步包含一或多種選自抗細菌劑及惡臭控制劑之組份。

7. 如請求項 6 之組合物，其中該抗細菌劑為銀及第四銨化合物中之一者。

8. 如請求項 1 之組合物，其中該增稠劑組份係羧甲基纖維

素。

9. 一種製備包含二氧化氯之稠化流體組合物的方法，該方法包括將包含氧氯陰離子之二氧化氯溶液與增稠劑組份組合以形成稠化流體組合物之步驟，
其中該組合物包含至少約20 ppm之二氧化氯，且每公克組合物包含不超過約0.25 mg氧氯陰離子，及其中該增稠劑組份係選自由天然水膠體、半合成水膠體、黏土、高分子量聚乙二醇、高分子量聚丙二醇、聚環氧乙烷及卡巴浦爾所組成之群組。
10. 如請求項9之方法，其進一步包含製備該包含氧氯陰離子之二氧化氯溶液之步驟。
11. 如請求項10之方法，其中該製備該二氧化氯溶液之步驟包括將固體溶解於水中，其中該固體包含金屬亞氯酸鹽、酸來源及可選用之游離鹵素來源。
12. 如請求項9之方法，其中該稠化流體組合物中每公克組合物包含少於約0.2毫克氧氯陰離子。
13. 如請求項9之方法，其中該稠化流體組合物包含約20 ppm至約2000 ppm二氧化氯。
14. 如請求項9之方法，其中該稠化流體組合物具有約4.5至約11之pH值。
15. 如請求項9之方法，其中該增稠劑組份係選自由天然水膠體、半合成水膠體及黏土所組成之群組。