



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0027799
(43) 공개일자 2022년03월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/19 (2006.01) A61K 33/20 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 33/20 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7016846
- (22) 출원일자(국제) 2019년11월01일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년06월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/001231
- (87) 국제공개번호 WO 2020/089693
국제공개일자 2020년05월07일
- (30) 우선권주장
62/755,104 2018년11월02일 미국(US)

- (71) 출원인
더블유아이에이비 워터 이노베이션 에이비
스웨덴 211 33 말피 슬로츠가탄 20 레비술스그루
펜 이 말피 내
- (72) 발명자
알모스, 게이르, 헤르모드
노르웨이 1367 스나뢰야 랑고드바이엔 27데
- (74) 대리인
양영준, 이상영

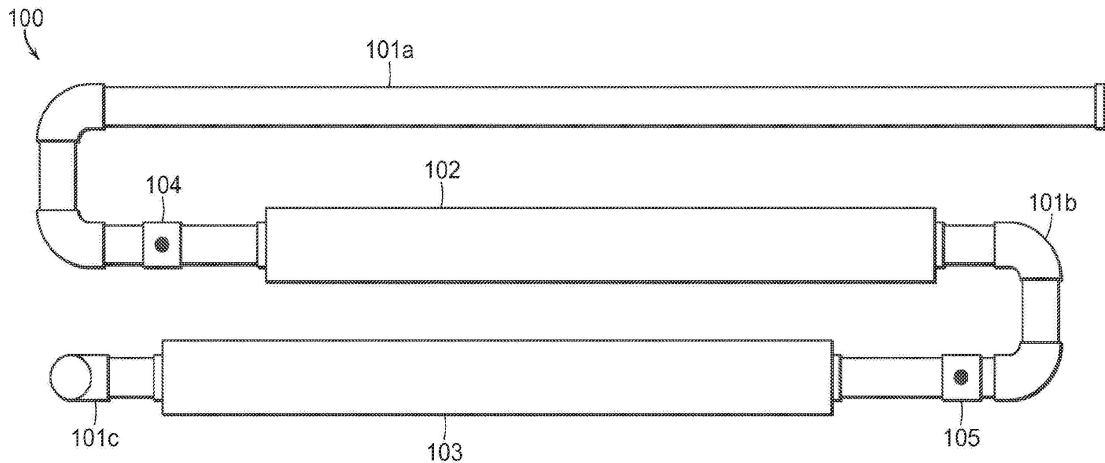
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 항미생물제 내성의 유도 없이 생물막을 치료하기 위한 조성물

(57) 요약

차아염소산 및 아세트산을 함유하는 소독용 조성물은 창상 또는 다른 피부 외상과 관련된 생물막을 비롯한 조직 내에 또는 상에 있는 생물막을 치료하는 데 유용하다. 조성물은 조직의 표면 상 및 표면 아래 둘 다에 있는 다양한 유형의 조직을 치료하는 데 유용하다. 항미생물제 내성의 유도 없이 생물막을 치료하기 위한 조성물이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/51 (2013.01)

A61P 31/02 (2018.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항미생물제 내성을 유도하지 않고 박테리아 생물막을 치료하기에 충분한 아세트산 및 차아염소산을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 아세트산 농도가 0.05% 내지 5.0%인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 아세트산 농도가 약 0.25% 초과인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 차아염소산 농도가 5 ppm 내지 2500 ppm인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 차아염소산 농도가 대략 25 ppm인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 아세트산이 조직을 침투하기에 충분한 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 차아염소산이 아세트산의 독성 성질을 조절하기에 충분한 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 젤, 크림, 연고 또는 오일로 제제화된 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 아세트산이 나노입자에 캡슐화된 것인 조성물.

청구항 10

항미생물제 내성의 유도 없이 아세트산, 및 상기 아세트산의 독성 성질을 조절하기에 효과적인 양의 차아염소산을 포함하는 조성물을 조직에 제공하는 것을 포함하는, 조직에서 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 아세트산이 피부를 침투하기에 충분한 농도로 존재하는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 아세트산이 약 0.05% 내지 약 1.0%의 양으로 존재하고, 상기 차아염소산이 약 5 ppm 내지 약 100 ppm의 농도로 존재하는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 조직이 피부이고, 차아염소산 농도가 약 25 ppm이고, 아세트산 농도가 약 0.0625% 내지 약 0.25%인 방법.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 관련 출원
- [0002] 본 출원은 2018년 11월 2일에 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/755,104를 우선권 주장하며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 일반적으로, 특히 항미생물제 내성의 유도 없이 생물막을 치료하기 위한 아세트산 및 차아염소산의 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 생물막을 생성하는 미생물 감염은 심각한 건강 문제를 제기할 수 있다. 과학자들은 포유동물에서 발병하는 모든 감염의 최대 80%가 생물막 감염이라고 추정한다. 생물막 성장 박테리아는 지속적인 염증 및 조직 손상을 특징으로 하는 만성 감염을 유발한다. 만성 감염은 항생제 요법에도 불구하고 지속되는 감염이며, 숙주의 선천성 및 적응성 면역 및 염증 반응이고, 콜로니화하는 대조적으로 면역 반응 및 지속적인 병리 상태를 특징으로 한다. (Hoiby N, Bjarnsholt T, Givskov M, Molin S, Ciofu O. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Jul 14];35(4):322-32).
- [0006] 표면에 부착되어 생물막으로서 성장하는 박테리아는 항생제에 의한 사멸로부터 보호된다. 감소된 항생제 감수성은 생물막 감염의 지속성에 기여한다. 예를 들어, 에스. 아우레우스(*S. aureus*) 및 피. 아에루기노사(*P. aeruginosa*) 감염의 지속은 생물막 형성으로 인한 것이다. (Int J Med Microbiol. 2002 Jul;292 (2):107-13. Stewart PS1).
- [0007] 박테리아에서의 항생제 및 항미생물제 내성은 점점 문제가 되고 있다. 항생제의 광범위한 사용으로 인해 항생제-내성 박테리아의 가속적인 발생이 강화되었다 (Science, 264:360-374 (1994)). 항생제 내성은 상이한 종의 박테리아를 비롯한 다른 박테리아로 신속하게 확산될 수 있다. 일부 박테리아 균주는 단지 하나의 항생제에 대해 감수성이고, 일부 박테리아가 임의의 항생제에 의해 더 이상 박멸되지 않는 것은 단지 시간 문제일 수 있다. (Peter David Ringel, Di Hu, Marek Basler. The Role of Type VI Secretion System Effectors in Target Cell Lysis and Subsequent Horizontal Gene Transfer. Cell Reports, 2017; 21 (13): 3927 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.020).
- [0008] 이러한 공중 보건 유행성은 또한 여러 항생제에 동시에 내성이 있는 병원체의 출현에 의해 효율적인 치료의 가능성이 감소되는 것에 기인한다 (WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva, World Health Organization, 2001, WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2). 생물막의 천연 내성 특성 및 항미생물제 내성 때문에 새로운 항미생물성 조성물 없이 생물막 감염을 치료하는 것이 점점 더 어려워지고 있다.
- [0009] 선행 기술의 조성물은 다양한 결점을 갖는다. 일부 선행 기술 조성물은 생물막 감염의 치료를 시도하면서 항미생물제 내성을 촉진하여, 생물막의 치료를 점점 더 어렵게 만든다. 다른 선행 기술 조성물은 이환된 문제에 장기간 노출되지 않으면서 생물막을 박멸할 수 없으며, 이는 항미생물제 내성을 유도한다. 다른 선행 기술 조성물은 성숙 생물막을 치료할 수 없다.

발명의 내용

- [0010] 본원에 기재된 바와 같은 차아염소산 및 유기산, 예컨대 아세트산을 포함하는 항미생물 조성물은 항미생물제 내성의 유도 없이 단순한 국소 소독제에서 창상 또는 다른 피부 외상에 이르는 조직 내 또는 조직 상의 생물막을 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 창상에서는 종종 창상의 표면 상에 및 표면 아래에 형성되는 항미생물제 내성 생물막을 비롯한 미생물 감염이 발생하기 쉽고, 이는 치유를 막고 만성 상태 또는 지속성 감염을 유도할 수 있다. 차아염소산 및 아세트산을 포함하는 조성물은 조직 상의 생물막을 치료하는 데 유용하며 항미생물제 내성을 유도하지 않는다. HOC1 및 HAC의 농도는 항미생물제 내성을 유도하지 않으면서, 조성물의 항미생물 능력이 각각의 성분 자체의 항미생물 특성을 기준으로 예상되는 것을 초과하는 상승작용적 효과를 달성하도록 균형을 이룬다. HOC1 및 HAC의 조성물은 또한 항미생물제 내성에 대해 방어하는 데 효과적이다. 아세트산은 특히 pH를 항상성 수준으로 유도하는 경향이 있는 환경에서 차아염소산의 최적의 성능을 허용하는 중요한 완충 능력을 제공한다. 예를 들어, 구강에서 천연 pH는 약 7.4이고, 아세트산은 이 환경에서 HOC1의 최적의 활성을 허용하는 완충 능력을 제공한다. 또한, 차아염소산은 아세트산의 독성을 조절하고, 진통 효과를 제공하여, 유해 부

작용, 환자 불편, 또는 항미생물제 내성 없이 보다 강력한 조성물이 피부 또는 다른 조직에 적용되도록 한다. 마지막으로, 아세트산은 혐기성 박테리아, 예컨대 슈도모나(*Pseudomona*)에 대해 특히 효과적이다. 아세트산 이외에도, 다른 유기 산, 예컨대 아스코르브산, 락트산, 포름산, 말산, 시트르산, 요산 및 다른 카르복실산 또는 술폰산이 있다. 또한, 차아염소산 및 아세트산의 조성물은 다른 미생물 처리의 항미생물 특성을 증진시킨다.

- [0011] 약 0.1% 내지 약 5%의 아세트산 농도가 유용하다. 5 ppm 초과와 차아염소산 농도가 생물막 감염을 치료하는 데 유용하다. 일부 조성물은 약 5 ppm, 25 ppm 초과, 50 ppm 초과, 약 2500 ppm 이하의 차아염소산 농도를 갖는다. 본 발명의 조성물은 차아염소산과 아세트산 사이의 상승작용적 균형으로 인해 생물막 감소에 특히 효과적이며, 이는 조성물에 생물막의 표면, 표면 바로 아래 및 보다 깊은 표면하 치료의 이중 효과를 제공한다. 일반적으로, 차아염소산은 표면에서 또는 표면 근처에서 급속히 작용할 수 있는 반면에; 아세트산은 보다 오랫동안 작용할 수 있어서, 조직 표면 아래에서 작용할 수 있다. 생물막에 대한 본 발명의 차아염소산 및 아세트산 조성물의 상승작용적 효과는 또한 항미생물제 내성 및 교차-내성의 가능성을 감소시킨다.
- [0012] 개시된 조성물의 감염된 영역에 대한 적용은 항미생물제 및 항생제에 대한 내성을 생성하지 않으면서, 생물막을 비롯한 박테리아 감염을 치료하는 데 도움이 된다.
- [0013] 본 발명의 조성물은 미성숙, 초기 및 성숙 생물막에 대해 효과적이다. 감염된 부위로의 조성물의 적용은 미성숙, 초기 및 성숙으로 분류되는 생물막의 치료를 보조하며 미생물 내성을 유도하지 않는다.
- [0014] 본 발명의 조성물은 겔 또는 크림으로서 제공될 수 있으며, 이는 항미생물제 내성 및 교차-내성의 유도 없이 조직과의 보다 긴 접촉 시간을 가능하게 한다. 창상 치료의 경우, 겔 및 크림 조성물은 또한 창상을 수화된 채로 유지하는 것을 도와서 치유를 촉진시킨다. 추가로, 본 발명의 조성물의 성분들 중 하나 또는 둘 또는 둘 다는 제어 또는 지연 방출을 위해 나노입자에 캡슐화될 수 있다.
- [0015] 본원에 기재된 조성물은 국소 투여를 용이하게 하기 위해 다양한 부형제 및 담체와 조합할 수 있다. 차아염소산 (및 유기 산) 제품은 겔, 크림, 로션, 스프레이, 액체, 발포체, 분말 및 관련 기술분야에 공지된 다른 전달 체제의 형태를 가질 수 있다. 대안적으로, 조성물은 직물 또는 섬유성 와이프 또는 창상 드레싱에 혼입되어 제공될 수 있다.
- [0016] 특정 측면에서, 본 발명은 아세트산 및 차아염소산으로 구성된 조성물을 포함한다. 아세트산은 약 0.05% 초과, 바람직하게는 약 5.0% 미만의 농도로 존재한다. 바람직한 차아염소산 농도는 약 5 ppm 내지 약 2500 ppm이다. 일부 실시양태에서, 아세트산 및 차아염소산의 특정한 농도는 치료 영역에 대한 조성물의 의도된 노출 시간에 따라 달라진다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 아세트산은 조직의 표면 아래로 침투하기에 충분한 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 아세트산 농도는 약 0.5% 초과, 바람직하게는 약 0.25% 초과이고, 일부 실시양태에서는 약 0.50% 이상이다. 아세트산은 제어 또는 지연 방출을 위해 나노입자에 캡슐화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 차아염소산은 창상의 표면 상에 및 바로 아래에 있는 생물막을 치료하기에 충분한 농도로 존재한다. 조성물은 겔, 크림, 연고 또는 오일을 추가로 포함할 수 있다.
- [0018] 관련 측면에서, 본 발명은 항미생물제 내성에 대해 보호하는 방법을 포함한다. 방법은 항미생물제 내성에 대해 보호하기에 충분한 양의 아세트산 및 차아염소산을 포함하는 조성물을 조직에 적용하는 것을 포함한다.
- [0019] 관련된 측면에서, 본 발명은 조직 내의 또는 상의 생물막을 치료하는 방법에 관한 것이다. 방법은 피부를 침투하기에 충분한 농도의 아세트산, 및 조직의 표면 상의 및 바로 아래의 생물막을 제거하기에 충분한 양의 차아염소산을 포함하는 조성물을 조직에 적용하는 것을 포함한다.
- [0020] 아세트산은 항미생물제 내성의 유도 없이 피부 표면 아래의 생물막을 제거하기에 충분한 양으로 존재할 수 있다. 아세트산은 약 0.5% 내지 약 5.0%의 양으로 존재할 수 있고, 차아염소산은 약 5 ppm 내지 약 2500 ppm의 농도로 존재할 수 있다.
- [0021] 관련 측면에서, 조직에서 생물막을 치료하는 방법은 아세트산을 포함하는 나노입자를 조직 부위에 적용하여 항미생물제 내성에 대해 보호하는 것을 포함한다. 나노입자는 지용성일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 본 발명의 방법에 따라 차아염소산을 생성하는 예시적인 시스템을 도시하는 개략도이다.

도 2는 도 1에 도시된 혼합 기기의 확대도를 도시하는 개략도이다.

도 3은 혼합 기기의 혼합 챔버의 내부도를 도시하는 개략도이다.

도 4는 혼합 챔버를 다수개의 하위-챔버로 나누는 부재의 정면도를 도시하는 개략도이다. 이 도면은 부재에 있는 구멍을 도시한다.

도 5는 폐기물 라인으로부터 생성물 수집 라인으로 전환시키기 위한 측정 센서로 구성된 밸브를 도시하는 개략도이다.

도 6은 폐기물 라인 및 생성물 수집 라인과 함께 연결된 밸브를 도시하는 개략도이다.

도 7은 본 발명의 방법에 따라 차아염소산을 생성하는 또 다른 예시적인 시스템을 도시하는 개략도이다. 이 시스템은 완충된 탈이온수에 의한 자동화 사용을 위해 구성된다. 완충제는 유입수에 포함될 수 있거나 또는 주입구를 통해 도입될 수 있다. 완충제는 또한 혼합 공정 동안에 NaOCl 중 NaOH를 사용함으로써 또는 별도로 주입함으로써 아세트산 또는 다른 유사한 산 또는 염기와 혼합될 수 있다.

도 8은 전도도에 대해 간접적으로 계산된 HOCl 농도 (ppm)를 도시하는 보정 곡선의 그래프이다.

도 9는 생성된 HOCl의 분광광도법적 분석을 도시하는 그래프이다. 일반적으로 HOCl의 생성 동안 생성된 기체는 ClO₂, Cl₂O 및 Cl₂이며, 이들은 모두 가시 범위에서 황색 또는 황색-적색으로서 검출가능하다. 그래프는 생성된 HOCl 중 착색 기체로부터의 흡수가 없음을 도시한다.

도 10은 초기 (T = 0)에 생성된 HOCl의 양 (백만분율 (ppm)) 및 시간 경과에 따른 그의 안정성을 도시하는 그래프이다.

도 11은 HOCl 생성물의 pH가 시간 경과에 따라 어떻게 변하는지를 도시하는 그래프이다.

도 12는 시간 경과에 따른 HOCl 생성물의 산화 및 환원 (산화환원)을 도시하는 그래프이다.

도 13은 나노입자에 캡슐화된 차아염소산의 수성 용액을 포함하는 항미생물성 조성물을 도시한다.

도 14는 나노입자에 캡슐화된 차아염소산의 수성 용액을 포함하는 항미생물성 조성물을 제조하는 방법의 예시이다.

도 15-21은 상이한 농도의 아세트산 및 차아염소산을 갖는 조성물에 노출될 때 다양한 생물막의 감소에 대한 데이터를 상업적으로 입수가능한 생물막 처리제와 비교하여 제공한다.

도 22는 1% 또는 4% 아세트산과 함께 다양한 농도의 HOCl의 사멸 효과를 도시하는 그래프이다.

도 23은 1%, 2% 또는 4% 아세트산과 함께 200 ppm 및 500 ppm에서의 HOCl의 사멸 효과를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 박테리아 감염 및 생물막의 치료는 유기 산, 예컨대 아세트산, 및 차아염소산을 포함하는 상승작용적 조성물을 사용하여 달성된다. 아세트산 성분은 조직으로 침투하는 데 특히 효과적인 반면에, 차아염소산은 조직의 외부 표면 상에 있는 생물막을 치료하는 데 특히 효과적이다. 아세트산은 창상 표면 아래로 최대 2 mm 이상까지 침투할 수 있어서, 달리 도달하기 어려운 생물막을 치료할 수 있다.

[0024] 본 발명의 바람직한 조성물은 아세트산과의 상승작용성 조합으로서 차아염소산을 포함한다. 살생량의 아세트산 (또는 등가의 유기 산)이 차아염소산과 최적화되어 있는 균형잡힌 조성물이, 표면으로 적용되건 또는 피부를 침투하도록 설계된 방식이건 간에, 최대의 치료 이익을 달성한다는 것이 발견되었다. 예를 들어, 표면 적용의 경우, 아세트산 대 차아염소산의 상대적인 양은 침투 적용의 경우에 비해 낮다. 본 발명에 따라, 표면 박테리아 오염 또는 생물막은 소량의 아세트산과 함께 차아염소산에 의해 충분히 치료될 수 있지만, 심부 침투를 필요로 하는 적용의 경우 (예를 들어, 창상)에는 아세트산의 양이 증가되어야 한다. 이러한 경우에, 차아염소산은 아세트산이 생물막을 공격할 수 있게 하면서 주변 조직에 대한 아세트산의 독성을 완화시키기 위해 사용된다. 또한, 아세트산 및 차아염소산의 상승작용성 조합물이 유해한 생물막을 선택적으로 사멸시키는 반면에, 유익한 생물막은 보존시킨다는 것이 발견되었다. 본 발명의 조성물은 유해한 생물막을 선택적으로 사멸시키기 위해 아세트산 및 차아염소산을 균형잡힌 농도로 포함한다. 농도는 또한 그들이 지정되는 적용을 고려하여 (예를 들어, 치아 또는 피부의 표면 치료 대 창상 또는 치근의 심부 조직 치료) 균형을 이룬다. 상기 적용은 아세트산 및

차아염소산의 다양한 조합물의 상승작용적 효과에 대한 지침을 제공한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 명세서에 제공된 정보에 기초하여 임의의 박테리아 감염 또는 생물막 형성의 치료에 필요한 아세트산 및 차아염소산의 상대적인 양을 결정할 수 있다.

[0025] 표면-수준 및 피하 감염 둘 다의 치료는 특히 창상 관리에 필요한 이중 작용 치료를 제공한다. 만성 창상 및 습진은 창상의 표면 아래 부분에 영향을 미치는 생물막에 의해 고통을 받는다. 이들 창상은 전형적으로 표면 상에 또는 근처에 존재하고 창상의 폐쇄 및 치유를 방지하는 에스. 아우레우스 감염을 빈번하게 갖는다. 또한, 피. 아에루기노사 감염이 종종 존재하며, 이는 일반적으로 창상 표면 아래로 더 깊이 존재한다. 심부 감염이 존재하는 경우, 더욱 심부의 감염이 치유되기 전에 창상이 폐쇄되는 것을 방지하기 위해, 내부로부터 치유하는 동안에 창상이 개방되고 수화된 채로 유지되는 것이 중요하다. 표면-수준 감염만을 치료하면 창상이 폐쇄되어 조직 내부에 있는 더욱 심부의 생물막이 가뭄지게 되며, 이는 패혈증 및 다른 합병증을 초래할 수 있다.

[0026] 본 발명의 특징은 또한 차아염소산 및 아세트산의 조절에서도 나타난다. 예를 들어, HOCI 또는 아세트산 중 하나의 농도를 다른 것은 일정하게 유지하면서 증가시키는 것은 조합물의 박테리아 사멸 효과를 증가시킨다. 또한, 아세트산의 농도를 증가시키는 것은 "오염" 샘플, 즉 유기물 (예컨대 혈액, 객담 및 다른 유기 화합물)을 함유하는 샘플에서 사멸 효과를 증가시킨다. 따라서, 오염 샘플에서, 아세트산의 농도를 조절하는 것이 더 중요하다. 도 22는 1% 또는 4% 아세트산과 함께 다양한 농도의 HOCI의 사멸 효과를 도시한다. 도 23은 사멸 효과의 가장 큰 점프가 1% 내지 2% 아세트산에서 발생한다는 것을 도시한다. 도 22 및 23 둘 다는 다양한 농도의 HOCI 및 아세트산을 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 감염의 창상 시뮬레이션 모델에 적용한 결과이다.

[0027] 생물막을 예방 및/또는 치료하기 위한 본 발명의 수많은 적용이 있다. 예를 들어, 당뇨병성 족부 궤양과 관련된 빈번한 문제점은 예를 들어 이들이 표면에서 폐쇄되어 아래로 개방된 공동이 생성된다는 것이다. 상기 공동은 면역계 반응의 일부로서 파편, 박테리아 및 백혈구로 구성된 고름을 함유할 것이다. 특히 족부 궤양에서 폐쇄된 구획에 함유된 고름은 감염의 전파를 도와서 잠재적으로 패혈증을 초래할 수 있다. 그러나, 적절하게 드레싱된 개방된 창상에서는, 고름이 창상 층 및 드레싱으로 방출될 것이다. 폐쇄된 창상 내부의 고름 환경에서 생존하는 박테리아는 감염을 전파시킬 수 있다. 따라서, 피. 아에루기노사 감염을 먼저 또는 동시에 제거하지 않고 에스. 아우레우스 감염을 제거하면 생물막 감염이 완전히 근절되지 않아서, 조기 폐쇄 및 가능하게는 패혈증이 초래될 수 있다.

[0028] 항미생물성 용액, 예컨대 본원에 제공된 조성물은 창상 층의 심부 영역에서 감염을 감소시키고, 내부로부터의 창상 치유를 가능하게 하여, 내부 창상에 비해 표면이 더 빨리 치유되지 않게 한다. 아세트산은 창상 층 아래의 생물막을 소독하기에 충분한 양으로 존재하고, 차아염소산은 창상 표면을 소독하기에 충분한 양으로 존재한다. 따라서, 상기 조성물은 창상의 완전한 소독을 가능하게 하여, 조기 폐쇄를 방지하고, 폐쇄된 창상의 표면 아래에 생물막이 가뭄지는 것을 방지한다.

[0029] 개시된 조성물은 차아염소산 및 아세트산의 농도의 균형을 이루어 표면 수준 생물막 및 표면 아래 생물막의 치료를 가능하게 하기 때문에 특히 효과적이다. 정확한 균형은 치료 부위 및 원하는 표면 침투 정도에 따라 좌우된다. 차아염소산은 약 10 ppm 내지 최대 약 500 ppm 이상 존재할 수 있다. 조직의 상이한 용도 및 유형은 더 높거나 또는 더 낮은 농도를 필요로 할 수 있다. 아세트산은 약 0.25% 내지 최대 약 2.0% 이상, 바람직하게는 약 1.0%로 존재할 수 있다. 두 성분의 균형을 이룸으로써, 조성물은 조직 또는 창상의 표면에서 및 표면 아래에서 이중 치료 효과를 가질 수 있다.

[0030] 본 개시내용에 따른 조성물은 다양한 용도를 위해 생성될 수 있다. 예를 들어, 비교적 적은 아세트산 (약 0.05% 정도로 적음) 및 약 5-60 ppm의 차아염소산의 조성물이 치아 조직에서 감염과 싸우기 위한 구강청결제로서 유용한 조성물이다. 상기 미생물 감염은 조직 내부로 깊이 침투하는 경향이 없기 때문에, 구강청결제 조성물에서는 보다 적은 농도의 아세트산이면 충분하다.

[0031] 다른 한편으로, 창상 치료를 위해서는, 조성물이 조직 내부의 심부에 있는 생물막을 더욱 효과적으로 치료하기 위해 보다 높은 농도의 아세트산 (약 1.0%, 약 2.0%, 약 3.0%, 약 4.0%, 또는 약 5.0%)을 포함할 수 있다.

[0032] 다른 용도는 각각의 성분을 더 많게 또는 더 적게 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 약 80-250 ppm의 차아염소산 농도를 갖는 조성물은 방광을 플러싱하는 데 유용하고, 이는 감염 및 폐색을 방지하기 위해 비뇨기 카테터를 갖는 환자에게서 흔히 필요한 처치이다. 약 15-60 ppm의 차아염소산 농도를 갖는 조성물은 감염된 폐를 치료하기에 충분하다.

- [0033] 특정 실시양태에서, 조성물은 겔의 형태를 갖고, 이는 창상과 더 오랜 시간 접촉할 수 있게 한다. 용액으로 세정하는 것은 방부제의 접촉 시간이 매우 짧을 수 있기 때문에 충분하지 않을 수 있다. 여러 경우에, 생물막을 충분히 제거하기 위해, 조성물은 수초에서 수분까지, 한 시간 이상에 이르는 연장된 시간 동안 접촉해야 한다. 조성물은 즉각적 증발 또는 분산에 저항하는 겔 또는 크립으로 제공될 수 있다. 국소 투여를 위한 겔, 크립, 연고, 오일, 및 다른 유사한 담체가 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0034] 추가로, 창상 치료를 위해, 겔 형태의 조성물은 창상의 부위에서 수분을 유지하는 이점을 갖는다. 본 발명의 조성물로 치료하는 동안에 및 치료한 후에 창상이 수화된 채로 유지되는 것이 중요하다. 개시된 조성물은 대부분 수분이며 (일반적으로 95% 이상), 이는 조성물의 방부제 성분이 창상에서 감염과 싸우는 동안 창상이 수화된 채로 유지되게 하고, 새로운 감염이 생성되는 것을 방지한다. 수화의 유지는 또한 창상이 조기에 폐쇄되어 조직 내부에 생물막을 가두는 것을 방지한다. 아세트산이 과반응성이지 않기 때문에, 아세트산은 겔로 용이하게 제제화된다. 다른 유기 산 또한 사용될 수 있고, 덜 반응성인 것들이 바람직하다.
- [0035] 느린-방출 조성물이 또한 사용될 수 있다. 일부 조성물에서, 아세트산은 지용성 나노입자에 캡슐화될 수 있고, 이는 아세트산이 나노입자로부터 방출되기 전에 창상의 표면 아래로 운반될 수 있게 한다. 상이한 성질을 갖는 나노입자의 투여는 아세트산이 시간 경과에 따라 느리게 방출되게 하고, 분산을 방지하고, 투여에 대한 다른 이점을 제공한다. 아세트산은 자유롭게 확산하고, 수용성이며, 높은 증기압을 갖는다. 이들 성질은 아세트산이 어디로 가는지 조절하기 어렵게 한다. 나노입자 캡슐화된 아세트산은 조성물이 더욱 정확하게 조절될 수 있게 한다. 나노입자는 하기에 더욱 상세하게 기재되며, 도 13 및 14에 도시된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자로부터 유리된 일부 아세트산 및 나노입자 내에 캡슐화된 일부 아세트산을 포함한다. 대안적으로, 느린-방출 제제는 그 자체로 또는 다른 즉각 작용 제제와 조합되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 창상을 아세트산 및 차아염소산의 조성물로 치료한 다음, 나노입자에 캡슐화된 아세트산을 주로 갖는 조성물로 치료하여, 초기 치료 이후에 창상의 심부로 아세트산의 지속적인 방출을 제공한다.
- [0037] 차아염소산 조성물의 생성
- [0038] 본 발명의 조성물 및 방법의 기반은 하이포클로라이트 이온 (OCl^-)의 양성자화이다. 예를 들어 HCl 또는 아세트산 (HAc) 및 NaOCl 을 이용하여, 용액에 산 (예를 들어, HCl)을 도입시킴으로써 하기 반응을 일으켜서 양성자화를 달성한다:
- [0039]
$$\text{HCl}_{(aq)} + \text{NaOCl}_{(aq)} \leftrightarrow \text{HOCl}_{(aq)} + \text{NaCl}_{(aq)}$$
- [0040] 또는
- [0041]
$$\text{HAc}_{(aq)} + \text{NaOCl}_{(aq)} \leftrightarrow \text{HOCl}_{(aq)} + \text{NaA}_{(aq)}$$
- [0042] 수성 용액 중 차아염소산은 음이온 하이포클로라이트 (OCl^-)로 부분적으로 해리되어, 수성 용액 중에서 차아염소산과 음이온 (OCl^-) 사이에 항상 평형을 이룬다. 이러한 평형은 pH 의존성이고, 더 높은 pH에서는 음이온이 우세하다. 수성 용액 중에서, 차아염소산은 다른 염소 종, 특히 염소 기체, Cl_2 , 및 다양한 염소 산화물과도 평형을 이룬다. 산성 pH에서는, 염소 기체가 점차적으로 우세해지는 반면에, 중성 pH에서는 상이한 평형에 의해 차아염소산이 우세한 용액이 된다. 따라서, 차아염소산의 생성에서 공기에 대한 노출 및 pH를 조절하는 것이 중요하다.
- [0043] 추가로, 양성자 (H^+)의 농도는 생성물의 안정성에 영향을 미친다. 본 발명은 양성자를 공여하기 위해 주어진 pH에서 더 적은 능력을 갖는 산을 사용함으로써 양성자 농도를 조절할 수 있음 (즉, 산이 완충 능력을 제공할 수 있음)을 인식한다. 예를 들어, 최종 용액의 원하는 pH가 대략 아세트산의 pKa일 때, 염산 대신에 아세트산을 이용하여 공정을 수행하는 것이 최적이다. 이는 물 중에서 250X 이상의 비로 혼합함으로써 달성될 수 있으며, 이는 100% 농도에서 1 부의 양성자 공여자 (예를 들어, HCl 또는 아세트산) 대 250 부의 물을 의미한다.
- [0044] 특정 실시양태에서, HOCl 의 제조 방법은 공기-무함유 환경에서 물 중에서 양성자 (H^+)를 생성하는 화합물 및 물 중에서 하이포클로라이트 음이온 (OCl^-)을 생성하는 화합물을 물 중에서 함께 혼합하여, 공기-무함유 차아염소산을 생성하는 것을 포함한다. 물은 수돗물 또는 정제수, 예컨대 물 정제 회사, 예컨대 밀리포어 (Millipore)

(매사추세츠주 발러리카)로부터 구입된 물일 수 있다. 일반적으로, 상기 방법 동안에 물의 pH를 약 4.5 내지 약 9로 유지하지만, 생성 공정 동안에 pH는 상기 범위 위 및 아래로 벗어날 수 있다. 공기-무함유 환경에서 본 발명의 방법을 수행하면 생성 공정 동안에 염소 기체의 축적이 방지된다. 추가로, 공기-무함유 환경에서 본 발명의 방법을 수행하면 생성된 HOCl이 추가로 안정화된다.

[0045] 물 중에서 하이포클로라이트 음이온 (OCl^-)을 생성하는 임의의 화합물이 사용될 수 있다. 예시적인 화합물에는 NaOCl 및 $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ 가 포함된다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 NaOCl이다. 본 발명의 방법에서 물 중에서 양성자 (H^+)를 생성하는 임의의 화합물을 사용할 수 있다. 예시적인 화합물은 산, 예컨대 아세트산, HCl 및 H_2SO_4 이다. 특정한 실시양태에서, 화합물은 HCl이다. 바람직한 실시양태에서, 화합물은 HCl보다 바람직한 pKa를 갖는 약산이기 때문에 아세트산이며, 이는 반응 동안에 HCl보다 적은 양성자를 공여하고 바람직한 pH 수준을 더욱 양호하게 유지할 수 있음을 의미한다.

[0046] 혼합은 임의의 유형의 용기 또는 챔버 또는 유체 시스템에서 수행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 도 1에 도시된 유체 시스템(100)을 사용하여 본 발명의 방법을 수행한다. 시스템(100)은 복수개의 파이프(101a-c)와 함께 다수개의 혼합 기기(102 및 103)를 갖는 일련의 상호연결된 파이프(101a-c)를 포함한다. 파이프 및 혼합 기기는 시스템으로부터 모든 공기가 피징되어 본 발명의 방법을 공기-무함유 환경에서 수행할 수 있도록 밀봉을 이용하여 상호연결될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법은 또한 압력하에 수행된다. 공기-무함유 환경에서 압력하에서의 HOCl의 제조는 생성된 HOCl을 탈안정화시킬 수 있는 공기 중의 기체 (예를 들어, 산소)와 상호작용하지 않는 HOCl의 생성을 가능하게 한다.

[0047] 파이프(101a-c)는 일반적으로 약 5 mm 내지 약 50 mm, 더욱 바람직하게는 약 17 mm 내지 약 21 mm 범위의 내부 직경을 갖는다. 구체적 실시양태에서, 파이프(101a-c)는 약 21 mm의 내부 직경을 갖는다. 파이프(101a-c)는 일반적으로 약 10 cm 내지 약 400 cm, 더욱 바람직하게는 약 15 cm 내지 약 350 cm의 길이를 갖는다. 특정 실시양태에서, 파이프(101a-c)는 동일한 길이를 갖는다. 다른 실시양태에서, 파이프(101a-c)는 상이한 길이를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 파이프(101a)는 약 105 cm의 길이를 갖고, 파이프(101b)는 약 40 cm의 길이를 갖고, 파이프(101c)는 약 200 cm의 길이를 갖는다.

[0048] 파이프 및 혼합기로부터의 물질이 유체 시스템 내에서 발생하는 반응과 관련되지 않도록 파이프 및 혼합기는 임의의 불활성 물질로 제조될 수 있다. 예시적인 물질은 PVC-U를 포함한다. 파이프는 조르그 피셔(Georg Fischer) AB로부터 상업적으로 입수가능하다. 파이프 및 혼합기가 직선으로 배열되도록 파이프 및 혼합기가 선형 배열을 갖는 것으로 구성될 수 있다. 대안적으로, 물이 공정을 통해 굴곡 및 곡선을 통해 흐르도록 파이프 및 혼합기가 비선형 배열을 가질 수 있다. 시스템(100)은 파이프(101a-c) 및 혼합기(102 및 103)의 비선형 배치를 도시한다.

[0049] 파이프(101a)는 시스템을 통해 흐르는 물을 수용하는 주입구 파이프이다. 일반적으로, 파이프(101a-c) 중의 물은 적어도 약 0.1 bar, 예컨대 예를 들어 0.2 bar 이상, 0.3 bar 이상, 0.4 bar 이상, 0.5 bar 이상, 0.7 bar 이상, 0.9 bar 이상, 1.0 bar 이상, 1.2 bar 이상, 1.3 bar 이상, 또는 1.5 bar 이상의 압력하에 있다. 이러한 압력에서, 난류성 물 흐름이 생성되고, 따라서 혼합 기기(102 및 103)에서 추가로 혼합하기 전에 시약과 물의 초기 혼합을 용이하게 하는 고난류성 물 흐름에 시약을 도입시킨다.

[0050] 생성 공정 동안에 pH를 조절하기 위해, 들어오는 물은 pH 3.5-9.0, 더욱 바람직하게는 6.0 내지 8.0 범위의 완충 능력을 가져야 하며, 이는 양성자를 생성하는 화합물 및 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물의 첨가를 용이하게 한다. 대부분의 수돗물에서 발견되는 용해된 염 및 다른 분자는 pH 5.5-9.0 범위의 완충 능력을 가지며, 따라서 수돗물은 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 물이다.

[0051] 특정 실시양태에서, pH 3.5-9.0 범위의 완충 능력을 갖는 물을 생성하기 위해 공지된 완충제가 첨가된 탈이온수가 사용된다. 이 특정한 범위를 갖는 완충제의 예는 인산염 완충제이다. 수돗물은 장소마다 및 시간 경과에 따라 변할 수 있기 때문에, 보다 양호한 공정 제어 및 점조도를 위해, 수돗물을 사용하는 것보다는 제제화된 탈이온수를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 추가로, 공지된 첨가제를 갖는 탈이온수의 사용은 또한 들어오는 물 흐름의 안정한 pH를 보장한다. 이 공정은 하기에 더욱 상세하게 논의된다.

[0052] 특정한 실시양태에서, 양성자를 생성하는 화합물 또는 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 첨가하기 전에 물의 초기 pH는 적어도 약 8.0, 예컨대 8.1 이상, 8.2 이상, 8.3 이상, 8.4 이상, 8.5 이상, 8.6 이상, 8.7 이상, 8.8 이상, 8.9 이상, 9.0 이상, 9.5 이상, 10.0 이상, 10.5 이상, 또는 10.8 이상이다. 구체적 실

시양태에서, 양성자를 생성하는 화합물 또는 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 첨가하기 전에 물의 pH는 8.4이다.

[0053] HOCl을 제조하는 방법은 양성자를 생성하는 화합물 및 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물에 임의의 순서로 (예를 들어, 동시에 또는 순차적으로) 및 임의의 방식으로 (수성 형태, 고체 형태 등) 물을 도입시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 양성자를 생성하는 화합물 및 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물은 각각 수성 용액이고, 순차적으로 물에 첨가되며, 예를 들어, 양성자를 생성하는 화합물을 물에 첫번째로 도입할 수 있고, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 두번째로 도입할 수 있다.

[0054] 시스템(100)은 물 흐름에 시약을 순차적으로 도입하도록 구성되며, 양성자를 생성하는 화합물을 먼저 물에 도입시키고, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 두번째로 물에 첨가하는 공정이 본원에 기재된다. 특정 실시양태에서, 양성자를 생성하는 화합물 및 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 적은 분취량, 예를 들어 약 0.1 mL 내지 약 0.6 mL로 물에 도입한다. 반복적이고 미세한 적정은 산 (양성자를 생성하는 화합물) 및 알칼리 (하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물)의 첨가에도 불구하고 pH를 조절하는 것을 가능하게 한다. 특정 실시양태에서, 양성자를 생성하는 화합물 약 0.6 mL 이하의 양을 단일 시점에서 물에 도입시킨다. 다른 실시양태에서, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물 약 0.6 mL 이하의 양을 단일 시점에서 물에 도입시킨다.

[0055] 시약을 물에 도입시키기 위해, 파이프(101a)는 주입구(104)를 포함하고, 파이프(101b)는 주입구(105)를 포함한다. 주입구(104 및 105)는 시약을 물 흐름에 도입시키는 것을 가능하게 한다. 이 실시양태에서, 양성자를 생성하는 수성 화합물은 파이프(101a)에서 주입구(104)를 통해 물에 도입된다. 양성자를 생성하는 화합물은 주입구(104)에 밀봉가능하게 연결된 주입 펌프에 의해 도입된다. 이러한 방식으로, 임의의 주어진 시점에서 물에 도입되는 양성자를 생성하는 화합물의 유량, 따라서 양이 조절된다. 주입 펌프는 자동으로 또는 수동으로 조절될 수 있다. 양성자를 생성하는 화합물을 물에 도입하는 속도는 들어오는 물 품질 (전도도 및 pH 수준) 및 들어오는 물의 압력 및 흐름을 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 펌프는 시간당 약 6.5 리터의 염산을 물에 도입시키도록 구성된다. 도입은 연속 주입 또는 간헐적 방식일 수 있다. 물이 난류성 방식으로 파이프를 거쳐 흐르기 때문에, 염산을 물에 도입시킬 때 양성자를 생성하는 화합물과 물의 초기 혼합이 일어난다.

[0056] 물이 제1 혼합 기기(102)에 들어갈 때 추가의 혼합이 일어난다. 도 2는 도 1에 도시된 혼합 기기(102)의 확대도를 도시한다. 예시적인 실시양태에서, 혼합 기기는 약 5.5 cm의 길이 및 약 5 cm의 직경을 포함한다. 관련 기술분야의 기술자는 이들이 예시적인 치수이고, 본 발명의 방법이 예시된 치수와 상이한 치수를 갖는 혼합 기기에 의해 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 혼합 기기(102)는 파이프(101a)에 밀봉가능하게 커플링된 유체 주입구(106) 및 파이프(101b)에 밀봉가능하게 커플링된 유체 배출구(107)를 포함한다. 이러한 방식으로, 물은 파이프(101a)로부터 기기(102)의 혼합 챔버(108)로 들어가고, 파이프(101b)를 통해 기기(102)의 챔버(108)로부터 배출될 수 있다.

[0057] 혼합 기기(102)는 기기 내에서 다수개의 유체 와류를 생성하도록 구성된다. 이러한 방식으로 구성된 예시적인 기기가 도 3에 도시되며, 이는 기기(102)의 챔버(108)의 내부도를 제공하는 도면이다. 챔버(108)는 다수개의 부재(109)를 포함하고, 상기 부재는 이격되어 있으며, 주입구 및 배출구에 대해 수직으로 챔버(108) 내에 고정되어 있어서, 다수개의 하위-챔버(110)를 형성한다. 각각의 부재(109)는 유체가 흐를 수 있는 적어도 하나의 구멍(111)을 포함한다. 도 4는 구멍(111)을 볼 수 있도록 부재(109)의 정면도를 도시한다. 구멍의 크기는 시스템에서 물의 흐름 및 압력에 따라 좌우될 것이다.

[0058] 임의의 개수의 부재(109)가 챔버(108)에 고정될 수 있고, 챔버(108)에 고정된 부재(109)의 개수는 원하는 혼합 정도에 따라 좌우될 것이다. 도 4는 4개의 하위-챔버(110a-d)를 생성하기 위해 챔버에 고정된 4개의 부재(109a-d)를 도시한다. 부재(109)는 챔버(108) 내에서 균일한 거리로 이격되어, 균일한 크기를 갖는 하위-챔버(110)를 생성할 수 있다. 대안적으로, 부재(109)는 챔버(108) 내에서 상이한 거리로 이격되어, 상이한 크기를 갖는 하위-챔버(110)를 생성할 수 있다. 부재(109)는 챔버(108) 내에서 내부 벽에 고정될 수 있도록 하는 크기를 갖는다. 이러한 방식으로, 물은 부재 주변을 흐를 수 없고, 혼합 기기(102)를 이동하기 위해서는 각각의 부재(109)의 구멍(111)을 통해서만 통과할 수 있다. 일반적으로, 부재는 약 1 cm 내지 약 10 cm의 직경을 갖는다. 구체적 실시양태에서, 부재는 약 3.5 cm의 직경을 갖는다.

[0059] 유체 와류는 각각의 하위-챔버(110a-d) 내에서 생성된다. 각각의 부재(109)에서 구멍(111)을 통해 물이 흘러서 와류가 발생한다. 본 발명의 방법은 각각의 부재(109)에 대해 구멍(111)의 임의의 배열을 가능하게 한다. 도 4는 부재(109) 내에서 구멍(111)의 상이한 배열의 비제한적 예를 도시한다. 구멍은 임의의 형태를 가질 수 있

다. 도 4는 원형 구멍(111)을 도시한다. 특정 실시양태에서, 모든 구멍(111)은 부재(109)의 동일한 장소 내에 위치한다. 다른 실시양태에서, 구멍(111)은 부재(109)의 상이한 장소 내에 위치한다. 단일 부재(109) 내에, 모든 구멍(111)은 동일한 직경을 가질 수 있다. 대안적으로, 단일 부재(110) 내에, 적어도 2개의 구멍(111)이 상이한 크기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 단일 부재(110) 내의 모든 구멍(111)은 상이한 크기를 갖는다.

[0060] 특정 실시양태에서, 부재(110)에서 구멍(111)은 제1 크기를 갖고, 상이한 부재(110) 내의 구멍(111)은 상이한 제2 크기를 갖는다. 다른 실시양태에서, 적어도 2개의 상이한 부재(110)에서 구멍(111)은 동일한 크기를 갖는다. 구멍의 크기는 시스템에서 물의 흐름 및 압력에 따라 좌우될 것이다. 예시적인 구멍 직경은 약 1 mm 내지 약 1 cm이다. 구체적 실시양태에서, 구멍은 약 6 mm의 직경을 갖는다.

[0061] 용액은 파이프(101a)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 주입구(106)를 통해 혼합 기기(102)로 들어간다. 용액은 챔버(108)로 들어가고, 용액이 각각의 부재(109a-d)에 있는 구멍(111)을 통해 부재(109a-d)를 거쳐 통과함에 따라, 각각의 하위-챔버(110a-d)에서 난류성 혼합이 일어난다. 최종 하위-챔버(110d)에서 혼합된 후, 물이 파이프(101b)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 유체 배출구(107)를 통해 챔버(108)로부터 배출된다.

[0062] 다음으로, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물이 주입구(105)를 통해 파이프(101b)를 거쳐 흐르는 용액에 도입된다. 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물은 주입구(105)에 밀봉가능하게 연결된 주입 펌프에 의해 도입된다. 이러한 방식으로, 임의의 주어진 시점에서 물에 도입되는 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물의 유량, 따라서 양이 조절된다. 주입 펌프는 자동으로 또는 수동으로 조절될 수 있다. 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 물에 도입하는 속도는 용액의 성질 (전도도 및 pH 수준) 및 용액의 압력 및 흐름을 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 펌프는 시간당 약 6.5 리터의 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 용액에 도입시키도록 구성된다. 도입은 연속 주입 또는 간헐적 방식일 수 있다. 용액이 난류성 방식으로 파이프를 거쳐 흐르기 때문에, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 용액에 도입시킬 때 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물과 용액의 초기 혼합이 일어난다.

[0063] 용액이 제2 혼합 기기(103)에 들어갈 때 추가의 혼합이 일어난다. 혼합 기기(103)는 혼합 기기(102)와 관련하여 상기 논의된 모든 특징을 포함한다. 혼합 기기(103)는 혼합 기기(102)와 동일하거나 상이하게, 예를 들어 동일 또는 상이한 수의 하위-챔버, 동일 또는 상이한 직경의 구멍, 동일 또는 상이한 크기의 하위-챔버 등으로 구성될 수 있다. 그러나, 혼합 기기(102)와 마찬가지로, 혼합 기기(103)는 각각의 하위-챔버 내에 유체 와류를 생성하도록 구성된다.

[0064] 용액은 파이프(101b)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 기기의 주입구를 통해 혼합 기기(103)로 들어간다. 용액은 혼합 챔버로 들어가고, 용액이 각각의 부재에 있는 구멍을 통해 챔버의 부재를 거쳐 통과함에 따라, 혼합 기기의 각각의 하위-챔버에서 난류성 혼합이 일어난다. 최종 하위-챔버에서 혼합된 후, 물이 파이프(101c)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 혼합 기기의 유체 배출구를 통해 챔버로부터 배출된다.

[0065] 이 시점에서, 반응이 완료되었고, HOCl이 형성되었다. pH 및 전도도를 측정함으로써 생성을 함께 조절한다. pH는 분광광도법에 의해 측정된 전도도와 HOCl 농도 사이의 사전 보정된 관계를 기반으로 하여 전도도와 조합되어 이용된다. 측정된 전도도는 전기 전류를 전도시키는 용매의 능력의 척도이다. 공지된 상이한 농도의 HOCl 및 OCl⁻를 갖는 동일한 매트릭스와 비교할 때, 적정을 조절하고 공정을 제어하기 위해 pH 측정기와 조합하여 사용되는 보정 곡선 (도 8)이 정립되었다.

[0066] 파이프(101c)는 폐기물 라인(113)과 생성물 수집 라인(114) 사이를 전환시키는 전환 밸브(112)에 연결될 수 있다. 도 5 및 6에 도시되어 있다. 밸브(112)는 pH 측정기 및 전도도 측정 기기를 포함한다. 이들 기기는 생성되는 HOCl의 농도 (ppm), 순도 및 pH를 측정하고, 생성된 HOCl의 이러한 성질의 변화에 대한 피드백을 제공한다. 파이프(101c)에서 생성되는 HOCl이 필요한 농도, 순도 및 pH를 충족시키면, 밸브(112)가 폐기물 라인(113)으로부터 생성물 수집 라인(114)으로 전환되어 원하는 생성물을 수집한다.

[0067] 공기-무함유 방식으로 생성된 HOCl이 공기-무함유 방식으로 수집되어 병에 담긴다. 공기-무함유 방식으로 액체를 병에 담은 것은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 예시적인 방법은 부풀릴 수 있는 용기 (예컨대, 풍선)를 병에 담은 것을 포함한다. 부풀릴 수 있는 용기는 수집 라인(114)과 직접적으로 연결되고, HOCl이 공기에 노출되지 않고 병 안의 부풀릴 수 있는 용기로 펌핑된다. 또 다른 방법은 진공 하에 병을 충전하는 것을 포함한다. 또 다른 공기-무함유 충전 방법은 HOCl과 상호작용하지 않는 불활성 기체의 환경, 예컨대 아르곤 환경에서 병을 충전시키는 것을 포함한다.

[0068] 생성된 차아염소산은 공기-무함유이고, 약 4.5 내지 약 7.5의 pH를 가질 것이다. 그러나, 생성된 HOCl의 pH는

생성된 차아염소산에 산 (예를 들어, HCl) 또는 알칼리 (예를 들어, NaOCl)를 첨가함으로써 생산 공정 후에 조정될 수 있다. 예를 들어, 약 4.5 내지 약 7의 pH가 열 민감성 의료 장치를 재가공하는 적용에 특히 적합하다. 다른 적용, 예컨대 비-의학적 환경에서의 사용, 예를 들어 가금류 및 어류의 가공, 및 일반적인 농업적 및 석유 화학적 사용, 박테리아 생물막의 파괴, 및 수처리에는 상이한 pH 수준을 요구할 수 있다.

[0069] 상기 공정은 수동으로 또는 자동화된 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기재된 유체 시스템은 생성 공정을 제어하는 컴퓨터에 작동가능하게 연결될 수 있다. 컴퓨터는 PCL-논리 제어기 시스템일 수 있다. 컴퓨터는 시스템에서 센서로부터 제공받은 피드백 (예를 들어, 전도도, pH, 및 생성물 농도 (ppm))에 따라 물 주입구, 폐기물 물 배출구, 및 생성물 배출구에 대한 밸브를 개방 및 폐쇄시킨다. 컴퓨터는 또한 물의 압력 및 물의 양에 대한 값을 저장할 수 있고, 생성되는 HOC1의 성질과 관련하여 센서로부터 제공받은 피드백에 따라 이들을 조정할 수 있다. 컴퓨터는 또한 생성 공정에 대해 시약을 물에 주입하는 주입 펌프를 제어할 수 있다.

[0070] 상기 공정은 파이프(101c)가 제2 유체 시스템에 부착될 수 있고, 이어서 생성된 HOC1이 제2 시스템을 통해 흐르는 것으로 하여 반복적으로 수행될 수 있고, 여기서 상기 기재된 공정은 물 대신에 HOC1인 출발 용액으로 반복된다. 이러한 방식으로, 증가된 수율의 HOC1이 생성된다. 임의의 개수의 유체 시스템이 본 발명의 방법에 따라 상호연결된다.

[0071] 도 7은 본 발명의 방법에 따라 차아염소산을 생성하는 또 다른 예시적인 시스템(200)을 도시하는 개략도이다. 시스템(200)은 안정성을 위해 들어오는 물 및 주입 완충제의 pH를 조절하도록 구성된다. 시스템(200)에서, 물이 파이프(201a)로 도입된다. 파이프(201a)는 그에 연결된 pH 측정기(208)를 갖는다. pH 측정기(208)는 들어오는 물의 pH를 측정한다. pH 측정기(208)는 주입구(202)에 연결된다. 주입구(202)는 들어오는 물에 대해 적어도 1종의 완충제를 도입할 수 있게 한다. 완충제는 주입구(202)에 밀봉가능하게 연결된 주입 펌프에 의해 도입된다. 이러한 방식으로, 임의의 주어진 시점에서 물에 도입되는 완충제의 유량, 따라서 양이 조절된다. 주입 펌프는 자동으로 또는 수동으로 조절될 수 있다. 완충제를 물에 도입하는 속도는 들어오는 물 품질 (전도도 및 pH 수준), 완충제 조성, 및 들어오는 물의 압력 및 흐름을 기반으로 한다. 도입은 연속 주입 또는 간헐적 방식일 수 있다. 물이 난류성 방식으로 파이프(201a)를 거쳐 흐르기 때문에, 완충제를 물에 도입시킬 때 완충제와 물의 초기 혼합이 일어난다. 상기 초기 혼합은 들어오는 물의 특성을 적절히 조정하기에 충분할 수 있다.

[0072] 특정 실시양태에서, HOC1을 생성하는 공정을 수행하기 전에 물 및 완충제의 추가 혼합을 수행한다. 이들 실시양태에서, 추가 혼합은 물과 완충제가 제1 혼합 기기(203)에 들어갈 때 일어난다. 혼합 기기(203)는 혼합 기기(102)와 관련하여 상기 논의된 모든 특징을 포함한다. 혼합 기기(203)는 혼합 기기(102)와 동일하거나 또는 상이하게, 예를 들어 동일 또는 상이한 수의 하위-챔버, 동일 또는 상이한 직경의 구멍, 동일 또는 상이한 크기의 하위-챔버 등으로 구성될 수 있다. 그러나, 혼합 기기(102)와 마찬가지로, 혼합 기기(203)는 각각의 하위-챔버 내에 유체 와류를 생성하도록 구성된다.

[0073] 용액은 파이프(201a)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 기기의 주입구를 통해 혼합 기기(203)로 들어간다. 용액은 혼합 챔버로 들어가고, 용액이 각각의 부재에 있는 구멍을 통해 챔버의 부재를 거쳐 통과함에 따라, 혼합 기기의 각각의 하위-챔버에서 난류성 혼합이 일어난다. 최종 하위-챔버에서 혼합된 후, 물이 파이프(202b)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 혼합 기기의 유체 배출구를 통해 챔버로부터 배출된다. 물은 적어도 약 8.0, 바람직하게는 8.4의 pH, 및 pH 5.5-9.0의 완충 능력을 갖는다.

[0074] 상기 공정은 이제 HOC1을 생성하기 위해 상기 기재된 바와 같이 수행된다. 다음으로, 양성자를 생성하는 화합물이 주입구(204)를 통해 파이프(201b)를 거쳐 흐르는 물에 도입된다. 양성자를 생성하는 화합물은 주입구(204)에 밀봉가능하게 연결된 주입 펌프에 의해 도입된다. 이러한 방식으로, 임의의 주어진 시점에서 물에 도입되는 양성자를 생성하는 화합물의 유량, 따라서 양이 조절된다. 주입 펌프는 자동으로 또는 수동으로 조절될 수 있다. 양성자를 생성하는 화합물을 물에 도입하는 속도는 물의 성질 (전도도 및 pH 수준), 완충제 조성, 및 물의 압력 및 흐름을 기반으로 한다.

[0075] 특정 실시양태에서, 펌프는 시간당 약 6.5 리터 내지 약 12 리터의 양성자를 생성하는 화합물을 물에 도입시키도록 구성된다. 도입은 연속 주입 또는 간헐적 방식일 수 있다. 물이 난류성 방식으로 파이프를 거쳐 흐르기 때문에, 염산을 물에 도입시킬 때 양성자를 생성하는 화합물과 물의 초기 혼합이 일어난다.

[0076] 용액이 제2 혼합 기기(205)로 들어갈 때 추가의 혼합이 일어난다. 혼합 기기(205)는 혼합 기기(102)와 관련하여 상기 논의된 모든 특징을 포함한다. 혼합 기기(205)는 혼합 기기(203)와 동일하거나 또는 상이하게, 예를 들어 동일 또는 상이한 수의 하위-챔버, 동일 또는 상이한 직경의 구멍, 동일 또는 상이한 크기의 하위-챔버 등

으로 구성될 수 있다. 그러나, 혼합 기기(203)와 마찬가지로, 혼합 기기(205)는 각각의 하위-챔버 내에 유체 와류를 생성하도록 구성된다.

[0077] 용액은 파이프(201b)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 기기의 주입구를 통해 혼합 기기(205)로 들어간다. 용액은 혼합 챔버로 들어가고, 용액이 각각의 부재에 있는 구멍을 통해 챔버의 부재를 거쳐 통과함에 따라, 혼합 기기의 각각의 하위-챔버에서 난류성 혼합이 일어난다. 최종 하위-챔버에서 혼합된 후, 물이 파이프(201c)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 혼합 기기의 유체 배출구를 통해 챔버로부터 배출된다.

[0078] 다음으로, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물이 주입구(206)를 통해 파이프(201c)를 거쳐 흐르는 용액에 도입된다. 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물은 주입구(206)에 밀봉가능하게 연결된 주입 펌프에 의해 도입된다. 이러한 방식으로, 임의의 주어진 시점에서 물에 도입되는 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물의 유량, 따라서 양이 조절된다. 주입 펌프는 자동으로 또는 수동으로 조절될 수 있다. 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 물에 도입하는 속도는 용액의 성질 (전도도 및 pH 수준) 및 용액의 압력 및 흐름을 기반으로 한다. 특정 실시양태에서, 펌프는 시간당 약 6.5-12 리터의 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 용액에 도입시키도록 구성된다. 도입되는 양은 HOC1의 원하는 농도 (ppm) 및 파이프를 거치는 물의 흐름에 따라 좌우된다. 도입은 연속 주입 또는 간헐적 방식일 수 있다. 용액이 난류성 방식으로 파이프를 거쳐 흐르기 때문에, 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물을 용액에 도입시킬 때 하이포클로라이트 음이온을 생성하는 화합물과 용액의 초기 혼합이 일어난다.

[0079] 용액이 제2 혼합 기기(207)로 들어갈 때 추가의 혼합이 일어난다. 혼합 기기(207)는 혼합 기기(102)와 관련하여 상기 논의된 모든 특징을 포함한다. 혼합 기기(207)는 혼합 기기(205 또는 203)와 동일하거나 또는 상이하게, 예를 들어 동일 또는 상이한 수의 하위-챔버, 동일 또는 상이한 직경의 구멍, 동일 또는 상이한 크기의 하위-챔버 등으로 구성될 수 있다. 그러나, 혼합 기기(205 및 203)와 마찬가지로, 혼합 기기(207)는 각각의 하위-챔버 내에 유체 와류를 생성하도록 구성된다.

[0080] 용액은 파이프(201c)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 기기의 주입구를 통해 혼합 기기(207)로 들어간다. 용액은 혼합 챔버로 들어가고, 용액이 각각의 부재에 있는 구멍을 통해 챔버의 부재를 거쳐 통과함에 따라, 혼합 기기의 각각의 하위-챔버에서 난류성 혼합이 일어난다. 최종 하위-챔버에서 혼합된 후, 물이 파이프(201d)와 밀봉가능하게 짝을 이룬 혼합 기기의 유체 배출구를 통해 챔버로부터 배출된다.

[0081] 이 시점에서, 반응이 완료되었고, HOC1이 형성되었다. 생성된 HOC1을 상기 기재된 바와 같이 측정하고 수집할 수 있다. 파이프(201d)는 폐기물 라인과 생성물 수집 라인 사이를 전환시키는 전환 밸브에 연결될 수 있다. 밸브는 pH 측정기 및 전도도 측정 기기를 포함한다. 이들 기기는 생성되는 HOC1의 농도, 순도 및 pH를 측정하고, 생성된 HOC1의 이러한 성질의 변화에 대한 피드백을 제공한다. 파이프(201d)에서 생성되는 HOC1이 필요한 농도, 순도 및 pH를 충족시키면, 밸브가 폐기물 라인으로부터 생성물 수집 라인으로 전환되어 원하는 생성물을 수집한다.

[0082] 또 다른 실시양태에서, 탈이온화기가 들어오는 물과 함께 배치된다. 탈이온화기는 물을 탈이온화시키고, 이어서 완충제가 탈이온수에 첨가된다. 이어서, 생성 공정을 시스템(200)의 실시양태에 대해 기재된 바와 같이 수행하여, 적어도 약 8, 예를 들어 8.4의 pH, 및 pH 6-8의 완충 능력을 갖는 물을 생성한다.

[0083] 상기 공정에 의해 생성된 HOC1은 수많은 상이한 적용, 예를 들어 의료, 외식 산업, 식품 소매, 농업, 창상 치유, 실험실, 병원, 치과, 탈리그닌화, 또는 꽃 산업에서 사용될 수 있다.

[0084] 창상 치유

[0085] 특정 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 창상 치유를 위해 사용된다. 창상 치유는 손상된 또는 파괴된 피부, 예컨대 찰과상, 열상, 과열상, 천자상 또는 화상을 치료하는 것을 포함한다. 특정한 창상 치유 치료는 생물막을 치료하는 것을 포함한다. 박테리아 및 진균과 같은 자유 부동 미생물이 표면에 부착할 때, 생물막이 형성될 수 있다. 생물막은 피부 창상 치유를 손상시키고, 감염된 창상의 치유 또는 치료시에 국소 항박테리아 효율을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 생물막과 관련된 다른 흔한 건강 상태에는 요로 감염, 중이염, 만성 창상, 및 치아 플라크 형성이 포함된다. 양성 섬유증, 천연 판막 심내막염, 중이염, 치주염, 및 만성 전립선염도 또한 생물막을 생성하는 미생물과 관련이 있다. 생물막과 통상적으로 연관된 미생물은 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 코아굴라제-음성 스태필로코키(*staphylococci*), 엔테로코커스(*Enterococcus*), 클레브시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 등이 포함된다.

- [0086] 생물막은 종종 전형적인 항미생물제 치료에 대해 내성이며, 따라서 중증의 건강상 위험을 갖는다. 생물막의 내성은 전형적인 항생제 및 항미생물제 치료가 비효과적이게 만든다. 생물막이 항생제 및 소독제에 대한 민감성을 크게 감소시킬 수 있기 때문에, 생물막을 파괴할 수 있지만 환자에게 너무 독성은 아닌 치료가 필요하다.
- [0087] 생물막-관련된 감염에 대한 치료를 필요로 하는 개체에게 조성물을 투여하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 생물막-관련된 감염의 예방, 치료 또는 치유를 포함한다. 상기 방법은 개체에서 기존 생물막-관련된 감염의 치료 또는 생물막-관련된 감염의 수립의 예방을 위해 치료적으로 또는 예방적으로 효과적인 양으로 하나 이상의 단위 용량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체에서 생물막-관련된 감염의 또 다른 부위로의 전파가 억제된다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 비경구, 경구, 국부 또는 국소로 투여될 수 있다. 조성물은 정맥내, 근육내, 또는 피하 주사에 의해 적용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 조성물은 하기 논의되는 제약상 허용가능한 담체 중에서 투여될 수 있다.
- [0088] 치료는 생물막에 서식하는 미생물을 사멸시키거나 또는 생물막을 제거하고, 생물막 형성을 억제하고, 기존 생물막을 파괴시키는 것을 포함한다. 본원에 개시된 조성물은 창상 내에 또는 상에 있는 미생물 생물막의 치료에 특히 효과적이다. 조성물은 차아염소산 및 아세트산 화합물을 포함하는, 국소 투여가능한 창상 치료 조성물의 형태를 가질 수 있다. 조성물은 추가의 항미생물제와 조합될 수 있다.
- [0089] 본 발명의 조성물은 예를 들어 대상체의 표피 또는 상피 조직 상에 조성물을 직접 칠하거나 펴바름으로써 국소적으로 투여될 수 있다. 조성물은 액체, 분말, 로션, 크림, 젤, 오일, 연고, 젤, 고체, 반고체 제제, 또는 에어로졸 스프레이로서 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 관련 기술분야의 기술자에게 널리 공지된 적절한 담체를 이용하여 통상적인 방식으로 생성될 수 있다.
- [0090] 국소 투여에 적합한 담체는 바람직하게는 연속 필름으로서 피부 상에 남아 있고, 땀을 흘림으로써 또는 물에 담금으로써 제거되는 것에 대해 저항한다. 담체에는 제약상 허용가능한 연화제, 유화제, 증점제, 용매 등이 포함될 수 있다.
- [0091] 조성물이 창상 드레싱 내에 또는 그의 창상-접촉 표면 상에 제공되는 창상 드레싱의 일부로서 조성물이 제공될 수 있다. 창상 드레싱은 치료할 창상에 적용되도록 의도될 수 있고, 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 기질을 포함한다. 이러한 드레싱은 본 발명의 조성물을 치료할 창상에 전달하고, 동시에 그를 위한 드레싱을 제공하기 때문에 특히 편리하다. 창상 드레싱은 예를 들어 섬유, 발포체, 히드로콜로이드, 콜라겐, 필름, 시트 히드로겔 또는 그의 조합일 수 있다. 창상 드레싱은, 드레싱의 하나 이상의 층이 천연 섬유, 알기네이트, 키토산, 키토산 유도체, 셀룰로스, 카르복시메틸-셀룰로스, 면직물, 레이온, 나일론, 아크릴, 폴리에스테르, 폴리우레탄 발포체, 히드로겔, 히드로콜로이드, 폴리비닐 알콜, 전분, 전분 필름, 콜라겐, 히알론산 및 그의 유도체, 생분해성 물질, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 물질 중 적어도 일부 또는 하나로 형성된 층상형 드레싱의 형태를 가질 수 있다. 본 발명의 방법은 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 음압 창상 요법을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 요법은 창상에 대해 음압을 적용하는 것, 예컨대 진공 드레싱을 사용하는 것을 포함한다.
- [0092] 조성물은 단일 1일 용량으로 또는 다중 용량으로, 예를 들어 1일당 2, 3, 4회 이상으로 투여될 수 있다. 조성물의 총 1일 양은 약 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 2 mg 등 최대 약 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 1일 투여량은 약 0.01 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg이다. 실제 용량은 투여되는 구체적인 조성물, 투여 방식, 치료할 생물막의 유형 또는 위치, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 용량은 또한 환자 체중 킬로그램당 조성물의 예정된 양을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0093] 상기 화합물을 또 다른 공지된 항미생물제와 조합하여 사용하면, 항미생물제 효능을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 항생제 물질, 예컨대 비제한적으로, 시프로플락신, 암피실린, 아지트로마이신, 세팔로스포린, 독시시클린, 푸시딘산, 겐타마이신, 리네졸리드, 레보플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 리팜핀, 테트라시클린, 토브라마이신, 반코마이신, 아미카신, 데프타지다임, 세페팜, 트리메토프림/술파메톡사졸, 피페라실린/타조박탐, 아스트레아남, 메로페넴, 콜리스틴, 또는 클로람페니콜의 하나 이상의 용량을 (본 발명의 조성물과 동시에 또는 순차적으로) 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 항생제 부류, 예컨대 비제한적으로, 아미노글리코시드, 카르바세뎀, 카르바페뎀, 1세대 세팔로스포린, 2세대 세팔로스포린, 3세대 세팔로스포린, 4세대 세팔로스포린, 글리코펩티드, 마크롤리드, 모노박탐, 페니실린, 폴리펩티드, 퀴놀론, 술폰아미드, 테트라시클린, 린코사미드, 및 옥사졸리디논으로부터의 항생제 물질의 하나 이상의 용량을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 비항생제성 항미생물성 물질, 예컨대 비제한적으로 세르트랄린, 라세미체 및 입체이성질체 형태의 티오리다진, 벤조일 퍼옥시드, 타우롤리딘,

및 핵시티딘을 투여하는 것을 포함한다.

- [0094] 다른 조직 상에 있는 생물막의 치료
- [0095] 본 발명의 조성물은 신체의 다양한 부분에서 발병하거나 다양한 표면에 부착된 생물막을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 방광, 신장, 심장, 중이, 부비강, 피부, 폐, 관절, 피하 조직, 연조직, 혈관 조직 및/또는 눈에서 생물막-관련된 감염을 치료하기 위해 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적으로 유효한 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물의 치료 유효량은 생물막과 관련된 하기 상태: 요로 감염; 만성 박테리아성 질염; 진립선염; 당뇨병으로 인한 박테리아 감염, 예컨대 당뇨병성 피부 궤양; 압력 궤양; 정맥 카테터-관련된 궤양; 또는 수술 창상 (예를 들어, 수술 부위 감염) 중 하나 이상을 치료하기 위해 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 생물막이 개체의 피부 상에 있다. 일부 실시양태에서, 생물막은 창상, 예컨대 찰과상, 열상, 파열, 천자상, 화상, 및 만성 창상과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 생물막은 피부 표면 아래, 피하 조직에, 예컨대 심부 조직 창상 또는 수술 부위 감염에 있다.
- [0096] 비-조직 표면 상에서 생물막의 처리
- [0097] 생물막을 처리하기 위한 다른 적용이 또한 예상된다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 표면, 예를 들어 병원에서 표면 (예컨대, 수술실 또는 환자 치료실)뿐만 아니라 다른 표면 (예를 들어, 가사용 작업 표면) 상의 미생물 생물막의 처리를 위해 적용된다. 본 발명은 또한 이식된 의료 기기 및 보철 상에 형성된 생물막을 처리하는 것을 포함한다.
- [0098] 관련 기술분야에 공지된 바와 같이, 이식된 의료 기기에는 생물막, 예컨대 진균 생물막 및 박테리아 생물막이 형성되기 쉽다. 본 발명의 방법 및 조성물은 또한 이식된 의료 기기, 예컨대 카테터 및 보철의 표면 상에 형성된 생물막을 처리하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물은 의료 장치 이식전에 적용될 수 있다. 대안적으로, 의료 기기는 조성물을 함유하는 저장소를 포함할 수 있어서, 조성물이 이식 후에 제어된 방식으로 방출될 수 있다. 이식된 의료 기기를 처리하는 방법은 미국 특허 5,902,283 및 6,589,591, 및 미국 특허 공개 2005/0267543에서 확인할 수 있으며, 이들 각각은 그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함된다.
- [0099] 치아 치료
- [0100] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 구강-관련 생물막, 예컨대 치아 플라크를 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명은 구강 플라크를 예방하거나, 구강 플라크 감염을 치료하거나, 치아 과민증을 치료하거나, 근관을 멸균시키거나, 치아 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0101] 본 발명의 방법은 구강 표면, 예컨대 치아, 치은, 치육 또는 혀를 치료 유효량의 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 본 발명의 일부 방법은 개체에게 예방 유효량의 조성물을 투여함으로써 구강-관련 생물막을 예방하는 것을 포함한다. 조성물은 치아 플라크의 치료 또는 예방을 위해 치약과 같은 치아용 제제로 제제화될 수 있다. 다른 실시양태에서, 생물막은 혀, 구강 점막 또는 치은에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 구강 세정제로서 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 페인트, 발포체, 겔 또는 바니시의 형태로, 예를 들어 플루오라이드-함유 조성물로 제제화된다. 한 실시양태에서, 조성물은 플루오라이드 처리를 위해 환자가 수분 동안 착용하는 마우스가드에서 겔 또는 발포체의 형태를 갖는다. 다른 실시양태에서, 조성물은 치아 또는 다른 구강 표면에 적용될 수 있는 접착 스트립과 접촉한다. 조성물은 바람직하게는 치아, 피부, 점막과 같은 표면에 국소적으로 적용되고, 피부에 적용시, 치아 및 구강 점막에 적용을 위해 정상적인 조건, 예컨대 섭식 또는 브러싱, 또는 정상적인 세정 및 마모하에 제거에 대해 저항하는 방식으로, 그 표면에 접촉하는 필름으로서 건조되는 조성물인 액체 중합체 제제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 조성물은 붕대, 드레싱, 거즈, 브러쉬, 임플란트 등에 적용될 수 있고, 환자에게 투여하기 전에 필름으로 건조될 수 있다.
- [0102] 유선염 치료
- [0103] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 유선염을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 유선염은 포유동물의 유방 또는 젖가슴에서의 염증 조직이다. 이는 흔히 박테리아 감염, 예컨대 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 스트렙토코커스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*), 스트렙토코커스 우베리스(*Streptococcus uberis*) 등과 연관되어 있다. 유선염을 일으키는 것으로 공지된 일부 박테리아가 또한 생물막을 형성할 수 있지만, 모든 유선염이 생물막 형성으로 인한 것은 아니다.

- [0104] 유선염은 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 소 (젓소), 및 다른 동물에서 발생할 수 있다. 유선염은 젓소의 경우에 특히 문제가 된다. 소에서 상기 상태는 종종 유두관에서 박테리아에 대한 반응으로서 백혈구가 유선으로 방출될 때 발생한다. 종종 무리에서 널리 퍼진 감염을 예방하기 위해 반복적으로 감염되는 소는 도태시켜야 한다. 감염된 소로부터의 우유 손실 및 감염으로 인한 소와 전체 무리의 손실은 전세계 낙농 산업에 대해 큰 경제적 손실을 일으킨다. 미국에서, 예를 들어, 유선염은 낙농 산업에 대해 매년 최대 20억 달러의 비용이 드는 것으로 추정된다.
- [0105] 유선염의 치료가 필요한 포유동물에게 조성물을 투여하는 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 유선염의 예방, 치료 또는 치유를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유선염이 또 다른 구역 또는 또 다른 동물에게 퍼지는 것이 억제된다.
- [0106] 상기 논의된 제제, 용량 및 투여 경로는 본 발명의 이들 실시양태에 적용될 수 있다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 조성물은 비경구, 경구, 국부 또는 국소로 투여될 수 있다. 조성물은 정맥내, 근육내, 또는 피하 주사에 의해 적용될 수 있다. 조성물은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 유두관을 통해 주입에 의해 적용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 조성물은 연화제, 유화제, 증점제, 용매 등을 포함할 수 있는 제약상 허용가능한 담체 중에서 투여될 수 있다.
- [0107] 조성물은 단일 1일 용량으로 또는 다중 용량으로, 예를 들어 1일당 2, 3, 4회 이상으로 투여될 수 있다. 조성물의 총 1일 양은 약 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 2 mg 등 최대 약 1000 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 총 1일 투여량은 약 0.01 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 500 mg 내지 약 1000 mg이다. 실제 용량은 투여되는 구체적인 조성물, 투여 방식, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 인자에 따라 달라질 수 있다. 조성물은 또 다른 공지된 항미생물제 치료, 예컨대 항생제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0108] 조성물은 유방 또는 유두 상에 조성물을 직접 적용하거나 피발라서 소의 유방에 국소적으로 투여될 수 있다. 조성물은 액체, 분말, 로션, 크림, 젤, 오일, 연고, 젤, 고체, 반고체 제제, 또는 에어로졸 스프레이로서 제제화될 수 있다. 본 발명의 방법은 유두를 조성물에 침지시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 유두 침지를 이용하여 이미 감염된 유방을 치료하거나 또는 유선염이 발생하는 것을 예방적으로 방지할 수 있다. 조성물을 수유 직전에, 수유 직후에, 또는 이들 둘 다에 적용할 수 있다. 유두 침지 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 미국 특허 4,113,854, 뿐만 아니라 미국 특허 공개 2003/0235560 및 2003/0113384에 더욱 상세하게 기재되어 있으며, 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 상기 방법은 조성물을 투여한 후에 유두 구멍에 대해 물리적 장벽을 생성하기 위해 유두 밀봉제를 사용하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0109] 다른 실시양태에서, 조성물은 유방내 주입을 통해 제공될 수 있다. 유방내 주입은 항생제를 유두관을 통해 유방 내로 밀어 넣는 것을 포함한다. 주입 액체는 본원에 개시된 조성물을 제약상 허용가능한 담체, 예컨대 카놀라유와 조합하여 포함할 수 있다. 주입하기 전에, 유두를 예를 들어 알콜솜으로 세정한다. 항생제 주입 기기는 유두관에 맞도록 크기가 조절되고 성형된 캐놀라를 포함할 수 있다. 캐놀라는 유두관을 통해 완전히 또는 부분적으로 삽입될 수 있다. 주입 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 4,983,634 및 5,797,872에 기재되어 있고, 이들 각각은 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0110] 본 발명의 방법은 항생제를 본 발명의 조성물과 함께, 또는 조성물의 투여 전에 또는 후에 별도의 용량으로 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0111] 창상 및 수술 용도
- [0112] 다른 유형의 살아있는 조직 상의 생물막을 예방하고 치료하기 위해서도 조성물을 적용할 수 있다. 조직에는 예를 들어 피부, 점막, 창상 또는 조루술(ostomies)이 포함된다. 상기 기재된 바와 같이, 조성물은 창상 치료에 유용하다. 창상에는 욕창, 만성 창상, 화상, 압력 창상, 당뇨병 창상, 및 다른 형태의 피부 외상이 포함된다. 창상은 종종 치유를 방지하고 만성 상태를 초래할 수 있는 생물막이 형성되기 쉽다. 차아염소산 및 아세트산 조성물은 피사 조직 제거 및 손상된 조직의 세정을 위해 사용될 수 있다.
- [0113] 조성물은 또한 수술 상황에서, 수술 이전 또는 이후에 피부를 처리하기 위해 사용될 수 있다. 조성물은 생물막 형성을 초래하는 감염을 예방한다. 때로는, 수술을 요하는 부위, 예컨대 외상성 창상은 이미 생물막이 발생할 위험을 안고 있을 수 있다. 차아염소산 조성물을 이용하여 수술적 절개 이전에 상기 부위를 소독할 수 있으며, 이는 생물막을 치료하는 데 도움이 될 뿐만 아니라, 수술 동안에 다른 조직으로 퍼질 가능성을 줄여준다. 조성물을 이용하여 수술실 내에서 임의의 표면을 소독할 수 있다.

- [0114] 다른 의학적 용도
- [0115] 창상 치유 외에도, 본 발명의 HOC1 조성물은 또한 비-외상성 조직 치료에 사용될 수 있다. 이들은 방광 감염 또는 카테터-관련된 요로 감염 등을 예방 또는 치료하기 위해 방광 관주에 사용될 수 있다. 이들은 호흡소화관에서의 감염, 예컨대 부비강 및 폐 감염, 또는 구강, 인두, 부비강, 등비로, 후두, 이성과 또는 식도에서의 감염을 치료하기 위해 유사하게 사용될 수 있다. 이들은 감염을 유도하는 미생물 성장과 싸우고 불리한 면역 반응을 일으키는 알러젠을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 조성물은 또한 미생물 감염, 예컨대 위장염, 클로스트리디움 디피실레(*Clostridium difficile*) 감염, 및 소장 박테리아 과성장 (SIBO)과 싸우기 위해 위장관, 예컨대 위, 장 및 결장에 투여될 수 있다.
- [0116] 다양한 다른 실시양태에서, 조성물은 안구 감염과 싸우기 위해 점안제의 형태로 투여될 수 있거나, 또는 박테리아 성장 및 생물막 형성을 예방하기 위해 콘택트 렌즈를 세척하거나 보관하기 위해 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 구강에서 생물막 축적과 싸우기 위해 구강세정제 또는 구강청결제로서 사용될 수 있거나, 또는 틀니를 세척하거나 보관하기 위해 사용될 수 있다.
- [0117] 살아있는 조직 상에서 생물막을 치료하거나 예방하기 위해 소독제로서 사용하는 것 외에도, 조성물은 건강관리 시설, 식품 제조, 조리 도구 등에서 사용되는 것과 같이 다른 표면에서 소독제로서 사용될 수 있다. 조성물은 조리대, 병원 침대 또는 식품 제조 표면을 소독하기 위해 사용될 수 있다.
- [0118] 조성물은 예를 들어 의료 기기 및 수술 장비를 소독하기 위해 사용될 수 있다. 의료 기기는 종종 초기에는 소독성으로서 공급되지만, 추가의 또는 후속적인 세정 및 소독 또는 멸균이 필요할 수 있다. 재사용가능한 의료 기기는 특히 재사용하기 전에 멸균 또는 소독되어야 한다. 조성물은 임의의 공지된 기술을 이용하여 의료 기기에 적용될 수 있다. 예를 들어, 기기의 표면 상에 조성물을 닦거나 퍼바름으로써, 에어로졸 또는 미스트 형태의 조성물을 기기 상에 분무함으로써, 소정 부피의 조성물을 함유하는 용기에 기기를 침지시킴으로써, 또는 예컨대 수도꼭지로부터의 조성물의 흐름에 기기를 뚫으로써 조성물을 적용할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 의료 기기 및 수술 장비를 또한 조성물에 잠기게 하여 보관하고, 사용 시점에서 꺼낼 수 있다.
- [0119] 본원에 개시된 차아염소산 조성물로의 처리는 다른 공지된 기술, 예컨대 오토클레이빙에 대해 추가로 수행될 수 있다. 대안적으로, 조성물을 오토클레이빙 대신에 적용할 수 있다. 열 멸균이 모든 기기에 대해 유용한 것은 아니기 때문에 (예를 들어, 일부 기기는 고온에 견딜 수 없는 민감한 부품 또는 전자기기를 함유함), 차아염소산 조성물은 이러한 기기를 멸균하거나 소독하는 효과적인 방식을 제공하는 유용한 대안이다.
- [0120] 조성물은 또한 임플란트 및 보철을 체내에 도입시키기 전에 이들을 소독하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 기기에는 정형외과용 임플란트, 와이어, 나사, 막대, 인공 디스크, 인공 관절, 연조직 충전제, 심박조율기, 자궁 내 기기, 관상 동맥 스텐트, 귀 튜브, 인공 렌즈, 치아용 임플란트, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 것들이 포함된다.
- [0121] 상기 기재된 다양한 실시양태 및 용도는 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이 다양한 투여 방법을 포함한다.
- [0122] 차아염소산 조성물은 HOC1 분자의 작은 크기로 인해 경피 처리에 특히 효과적이다. 차아염소산은 상피 및 창상 표면을 침투할 수 있고, 따라서 일반적으로 주사를 필요로 하지 않고 더욱 심부 조직에 도달할 수 있다. 이는 피부의 맨 위층 아래에 형성된 생물막 감염에 특히 유용하다. 여러 다른 항미생물제 처리와는 달리, 아세트산 및 유사한 유기 산은 침습성 전달 메커니즘을 필요로 하지 않고 피부의 더욱 심부 층을 침투할 수 있다.
- [0123] 그러나, 일부 실시양태에서, HOC1이 피부 내로 침투하는 것을 방지하는 것이 바람직할 수 있고, 따라서 조성물을 부형제, 담체, 유화제, 중합체 또는 다른 성분과 조합할 수 있으며, 그 예는 미국 특허 출원 2016/0271171에 논의되어 있고, 이는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0124] 조성물을 피부 상에 분무하거나 닦거나 문지르는 국소 용도 외에도, 다른 실시양태에서 조성물을 치료를 요하는 특정한 조직에 주사할 수 있다. 조성물은 위장관에 투여하기 위해 캡슐 형태로 섭취될 수 있다. 이들은 느린-방출 또는 지연-방출 캡슐로 공급될 수 있다. 조성물은 직장 또는 질 내로 삽입하기 위해 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0125] 다른 실시양태에서, 조성물은 알러지 반응, 부비강 감염 등의 치료를 비롯하여 호흡소화관 치료를 위해 코 스프레이로서 제공될 수 있다. 코 스프레이는 비말, 에어로졸, 젤 또는 분말 형태를 가질 수 있다. 완충된 차아염소산 및 아세트산 조성물은 필요에 따라 충혈 완화제 또는 항염증제 또는 항히스타민제 중 하나 이상과 조합될 수 있다. 조성물은 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 코 스프레이 디스펜서에 의해 분무될 수 있다.

- [0126] 코 스프레이는 또한 코 점막으로의 전달을 용이하게 하기 위해 제약상 허용가능한 담체, 예컨대 희석제를 포함할 수 있다. 담체는 수성 담체, 예컨대 식염수일 수 있다. 조성물은 등장성일 수 있으며, 혈액 및 누액과 동일한 삼투압을 갖는다. 적합한 무독성의 제약상 허용가능한 담체는 관련 기술분야의 기술자에게 공지되어 있다. 다양한 담체는 상이한 제제의 조성물에 특히 적합할 수 있으며, 예를 들어 이는 점적제 또는 스프레이, 코 현탁액, 코 연고, 코 겔 또는 또 다른 코 제제로 사용된다. 다른 첨가제, 부형제, 유화제, 분산화제, 완충제, 보존제, 습윤제, 점조도 보조제, 및 겔화제 또한 포함될 수 있다. 바람직하게는, 차아염소산의 안정성을 감소시키지 않고 원하는 특징을 부여하는 첨가제를 선택해야 한다. 첨가제는 조성물을 점막을 통해 균일하게 투여하거나 또는 조성물의 흡수 속도를 감소 또는 지연시키는 데 도움이 될 수 있다.
- [0127] 조성물은 점적제, 비말 및 스프레이를 투여하기 위해 관련 기술분야에 공지된 다양한 기기에 의해 전달될 수 있다. 코 스프레이 조성물은 점적기, 피펫, 또는 디스펜서에 의해 전달될 수 있다. 미세 비말, 스프레이 및 에어로졸은 비내 펌프 디스펜서 또는 눌러짜는 병에 의해 전달될 수 있다. 조성물은 또한 계량 용량 흡입기, 예컨대 건조 분말 흡입기 또는 네블라이저를 통해 흡입될 수 있다.
- [0128] 나노입자 캡슐화에 의한 제어 방출
- [0129] 차아염소산 및/또는 아세트산의 안정한 수성 용액은 나노입자로부터 산의 제어 방출을 가능하게 하는 나노입자에 캡슐화될 수 있다. 제어 방출은 지속적인 향미생물성 보호를 가능하게 한다.
- [0130] 도 13은 나노입자(1305)에 캡슐화된 차아염소산의 수성 용액(1303)을 포함하는 향미생물성 조성물(1301)을 도시한다. 차아염소산의 수성 용액(1303)은 본원에 기재된 방법에 의해 제조되어, 산이 안정한 용액을 제공한다. 이어서, 안정한 차아염소산 용액(1303)을 나노입자(1305)에 캡슐화시킨다. 나노입자는 차아염소산의 점진적인 방출을 가능하게 한다. 도시되지는 않았지만, 아세트산이 또한 제어 방출을 위해 나노입자에 캡슐화될 수 있다.
- [0131] 나노입자는 나노입자로부터 산의 제어 방출을 제공하는 임의의 유형의 나노입자일 수 있다. 나노입자는 중합체, 예컨대 유기 중합체를 포함할 수 있다. 제어 방출 나노입자에 적합한 중합체의 예에는 아크릴산, 카라기난, 셀룰로스계 중합체 (예를 들어, 에틸 셀룰로스 또는 히드록시프로필 셀룰로스), 키토산, 시클로덱스트린, 젤라틴, 구아 검, 고 아밀라제 전분, 히알루론산, 로커스트 빈 검, 펙틴, 폴리아크릴아미드, 폴리(D,L-락티드-co-글리콜리드 산), 폴리(락트산), 폴리(크실리톨 아디페이트 살리실레이트), 폴리무수물, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌이민), 지방산의 폴리글리세롤 에스테르, 폴리사카라이드, 폴리비닐 알콜, 포비돈, 알긴산나트륨, 및 크산탄 검이 포함된다. 제어 방출 나노입자를 형성하기 위한 중합체의 사용에 대한 세부사항에 대해 문헌 [Binnebose, et al., PLOS Negl Trop Dis 9:e0004713 (2015); Campos, et al., Scientific Reports 5:13809 (2015); Dasgupta et al., Mol. Pharmaceutics 12:3479-3489; Gao, et al., The Journal of Antibiotics 64:625-634, (2011); Lee, et al., International Journal of Nanomedicine 11:285-297 (2016)]; 및 미국 특허 번호 8,449,916을 참조한다 (참고문헌으로 포함됨). 나노입자는 알루미늄실리케이트 (예컨대, 제올라이트, 예를 들어 아날심, 카바지트, 클리노프틸올라이트, 홀란다이트, 류사이트, 몬트모릴로나이트, 나트롤라이트, 필립사이트, 또는 스틸사이트), 질안석회, 히드록시아파타이트 (예를 들어, 우레아-개질된 히드록시아파타이트), 금속 히드록시드, 금속 옥사이드, 폴리인산염, 또는 귀소 화합물 (예를 들어, 이산화구소)을 함유할 수 있다. 나노입자는 지질을 함유할 수 있고, 즉, 이는 지질 나노입자일 수 있다. 상기 나노입자는 리포솜을 포함할 수 있다. 제어 방출 나노입자를 형성하기 위한 리포솜의 사용에 대한 세부사항에 대해 문헌 [Weiniger et al., Anaesthesia 67:906-916 (2012)]을 참조한다. 리포솜은 다중-층상일 수 있다. 나노입자는 겔, 줄-겔, 에멀전, 콜로이드 또는 히드로겔을 함유할 수 있다. 제어-방출 나노입자를 형성하기 위한 히드로겔의 사용에 대한 세부사항에 대해 문헌 [Grijalvo et al., Biomater. Sci. 4:555 (2016)]을 참조한다. 나노입자는 리포솜 내에 캡슐화된 히드로겔과 같은 방식의 조합물을 함유할 수 있다. 나노입자는 코어셸 구조를 가질 수 있다. 나노입자는 생분해성일 수 있다. 본 발명의 조성물은 항대사제를 포함할 수 있다. 항대사제는 금속 이온일 수 있다. 예를 들어, 항대사제는 아연, 구리 또는 은일 수 있다.
- [0132] 차아염소산 또는 아세트산의 제어 방출을 가능하게 하는 나노입자는 산이 나노입자에 캡슐화되지 않은 산의 동일한 수용액의 동일 부피로부터 확산되는 것보다 산의 확산이 더 느리게 일어나게 한다. 차아염소산 또는 아세트산의 제어 방출은 나노입자의 투과성 특징으로 인한 것일 수 있고, 예를 들어 나노입자는 산에 대해 부분적이거나 낮은 투과성이다. 제어 방출 나노입자는 시간-의존적 방식으로 나노입자의 분해 또는 그의 구조 일체성의 손상으로 인해 산을 방출하는 나노입자일 수 있다. 나노입자로부터 산의 방출은 환경적 조건, 예컨대 pH, 온도, 빛, 압력, 산화환원 조건, 또는 특정한 화학물질의 존재에 의해 촉발될 수 있다.

- [0133] 도 14는 나노입자(1405)에 캡슐화된 차아염소산의 수성 용액(1403)을 포함하는 항미생물성 조성물을 제조하는 방법(1401)의 예시이다. 상기 방법은 물에서 양성자 (H^+)를 생성하는 화합물(1415) 및 물에서 하이포클로라이트 음이온 (OCl^-)을 생성하는 화합물(1417)을 공기가 퍼징된 챔버(1413)에서 물 중에서 혼합(1411)하는 것을 수반한다. 혼합(1411)은 차아염소산의 공기-무함유 수성 용액(1403)을 생성한다. 이어서, 용액(1403)을 나노입자(1405)에 캡슐화(1421)시킨다. 캡슐화를 공기-무함유 환경에서 수행하여, 공기를 실질적으로 함유하지 않는 조성물을 생성한다.
- [0134] 생물막 치료를 위한 아세트산 및 차아염소산의 조성물
- [0135] 아세트산 및 차아염소산의 개시된 제제는 피부 또는 다른 조직을 비롯한 표면 상에 있는 생물막을 치료하는 데 우수하다. 조성물은 아세트산 및 차아염소산의 조합물이 물질 단독보다 더 우수한 소독 품질을 제공하는 균형을 이룬 제제를 이용한다. 실제로, 본 발명은 아세트산 및 차아염소산을 첨가함으로써 개시된 특정한 조합물이 예상되는 것보다 더 우수한 소독 능력을 제공한다는 것을 인식한다. 달리 말하면, 조성물은 그들 부분들의 합보다 더 우수한 것으로 확인되었다. 이들 이점이 도 15-21에 수반된 데이터로 도시되며, 이는 아세트산 및 차아염소산의 균형잡힌 조성물이 어떻게 생물막에 대한 개선된 소독 능력을 제공하는지와 시중 다른 모든 제품을 증가하는지를 입증한다. 성능에서의 차이가 광범위한 농도에 걸쳐 도시된다.
- [0136] 추가로, 아세트산이 고농도에서 독성이기 때문에, 선행 기술은 미량을 제외하고는 피부 또는 다른 조직 상에서 그의 사용을 배제하는 것을 교시하였다. 개시된 조성물 중 일부는 2% 이상의 아세트산을 함유하고, 이는 HOCl 과 조합될 때 피부 및 다른 조직을 치료하기에 안전하고 효과적인 것으로 입증되었다. 이들 조성물 내의 HOCl 은 아세트산의 조절 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이는 조성물이 조직을 해치지 않으면서 아세트산의 항미생물성 성질의 이점을 가질 수 있게 한다. 추가로, HOCl은 진통제 기능을 가지며, 따라서 이는 환자에게 과도한 통증 또는 불편함을 일으키지 않고 피부 또는 다른 조직 상에서 보다 높은 농도의 HAC를 사용할 수 있게 한다.
- [0137] 예를 들어, 도 15는 다양한 농도의 HOCl 및 아세트산과 다른 상업적으로 입수가 가능한 항미생물성 조성물의 비교를 도시한다. x-축을 따라 열거된 바와 같이 8가지 상이한 처리를 시험하였다. 각각의 조성물을 24-시간 필터-성장된 에스. 아우레우스 생물막에 노출시키고, 생물막의 감소를 밀리리터당 콜로니-형성 단위 (cfu/ml)로 측정하고, y-축을 따라 로그 규모로 기록하였다. 생물막 감소의 측정은 3시간 및 6시간째에 기록하였다. 따라서, 각각의 칼럼은 2개의 막대를 갖고, 시간 경과에 따른 생물막에 대한 각각의 조성물의 효과를 도시한다.
- [0138] 처음 3개의 칼럼은 200 ppm HOCl과 3가지 상이한 농도의 아세트산 (각각 0.25%, 1.0% 및 2.0%)의 결과를 도시한다. 4번째 칼럼은 1% 아세트산 단독을 도시한다. 다음 4개의 칼럼은 상업적으로 입수가 가능한 항미생물성 제품: 프론토산(Prontosan); 옥테닐린(Octenilin); 피리셉트(Pyrisept) 및 마이크로다신(Microdacyn) (차아염소산 조성물임)을 도시한다.
- [0139] 결과는 아세트산 및 차아염소산의 3가지 모든 조합물이 임의의 다른 조성물에 비해 생물막에 대해 더욱 효과적 이었음을 도시한다. 3시간째에, 시험 조성물 A (200 ppm HOCl 및 0.25% HAC)가 생물막 치료에서 현재 시장 선 두 제품인 프론토산과 거의 비슷하게 수행하였다. 이는 1% HAC 또는 다른 상업적으로 입수가 가능한 제품을 훨씬 능가하였다. 그러나, 6시간 후에, 조성물 A는 심지어 프론토산보다 훨씬 더 우수한 성능을 나타냈다.
- [0140] 한편, 시험 조성물 B (200 ppm HOCl 및 1.0% HAC)는 생물막 치료에 있어서 훨씬 더 효과적이었다. 조성물 B와 1% HAC의 비교 (4번째 칼럼)는 HOCl 첨가의 예상외의 이점을 보여준다. 동일한 농도의 아세트산을 가짐에도 불구하고, 조성물 B는 3시간 및 6시간째 둘 다에서 1% HAC 단독을 훨씬 능가하였다.
- [0141] 조성물 C (200 ppm HOCl 및 2.0% HAC)는 지금까지 시험한 조성물들 중에서 생물막에서 가장 우수한 감소를 나타 냈다. 이는 3시간 및 6시간째 둘 다에서 상업적으로 입수가 가능한 제품에 비해 수십 배 더 효과적이었다.
- [0142] 이들 데이터는, 아세트산 및 차아염소산 둘 다를 함유하는 조성물이 임의의 상업적으로 입수가 가능한 제품에 비해 생물막 감소에 있어서 더욱 효과적일 뿐만 아니라, 아세트산 단독 (1% HAC) 또는 차아염소산 단독 (마이크로다 신)에 비해서도 더욱 효과적이었음을 나타내고, 이들 우수한 결과는 단순히 두 성분의 상가적 효과에 의해서는 설명될 수 없다. 상기 데이터는 아세트산 및 차아염소산 조합물이 임의의 특정한 메카니즘에 구애되지 않고 각 각의 성분 단독의 성능을 기반으로 하여 예상되는 것보다 조성물이 더욱 효과적이게 하는 상승작용적 효과를 제 공한다는 것을 도시한다.
- [0143] 도 16-19는 피. 아에루기노사 생물막에 대한 HOCl 및 HAC의 다양한 조성물의 효과를 도시한다. 도 16은 1% 아세트산 및 다양한 농도의 HOCl을 갖는 조성물의 비교를 도시한다. 0 ppm, 50 ppm, 100 ppm, 150 ppm 및 200

ppm 농도의 HOCl을 사용하여 5가지 상이한 처리를 시험하였다. 각각의 조성물을 24-시간 필터-성장된 피. 아에루기노사 생물막에 노출시키고, 생물막의 감소를 밀리리터당 콜로니-형성 단위 (cfu/ml)로 측정하고, y-축을 따라 로그 규모로 기록하였다. 생물막 감소의 측정은 2시간 및 4시간째에 기록하였다.

- [0144] 그래프에 도시된 바와 같이, HOCl의 농도가 높을수록 2시간째의 감소가 더 우수하였고, 150 ppm에서 특히 유의한 스파이크를 나타냈다. 4시간째에, 상기 스파이크는 훨씬 낮은 농도의 HOCl에서 나타났다.
- [0145] 도 17은 피. 아에루기노사에 대한, HOCl의 농도가 100 ppm으로 유지되고 아세트산의 백분율이 25% 내지 2%로 달라지는 상이한 조성물의 효과를 나타낸다:
- [0146] 도 18은 HOCl 및 HAc 둘 다가 증가함에 따른 효과를 도시한다.
- [0147] 도 19-21은 다양한 조건하에 에스. 아우레우스 및 피. 아에루기노사에 대한 HOCl 및 HAc의 상이한 조성물을 도시한다. 상기 도면들은 차아염소산 및 아세트산의 조합물에 의해 수득된 우수한 결과를 도시하며, 이는 이들 두 화합물의 상승작용적 효과를 입증한다.
- [0148] 개시된 다양한 제제는 상이한 유형의 조직에서 생물막 감염을 치료하는 데 효과적일 수 있다. 예를 들어, 200 ppm HOCl 및 0.25% HAc 조성물은 손 소독 또는 구강 세정과 같은 국소 적용에 유용하다. 도 15에 도시된 바와 같이, 이 조성물은 표면-수준 생물막의 치료에 있어서 다른 상업적으로 입수가능한 제품에 비해 더욱 효과적이다. 조직 내로 더 깊이 침투하는 것을 치료하기 위해, 또는 특히 불량한 생물막 감염 또는 표면 아래로 침투한 침습성 생물막을 제거하기 위해, 보다 높은 백분율의 HAc, 예컨대 200ppm HOCl과 2% HAc의 제제가 사용될 수 있다. 이 조성물은 감염된 창상을 치료하거나, 창상에서 생물막을 예방하거나, 습진을 치료하거나, 다른 감염을 치료하는 데 유용하다. 이 제제는 치근에서 형성된 생물막과 싸우는 데 효과적인 것으로 확인되었다.
- [0149] 도 20-21은 다양한 생물막에 대한 아세트산 및 차아염소산 조성물의 예상치 못한 효능을 뒷받침하는 추가의 데이터를 특히 선행 기술 및 상업적으로 입수가능한 조성물과 비교하여 도시한다. 상기 도면들로부터 명백한 바와 같이, 상이한 방식으로 HOCl 및 HAc의 농도에서 균형을 이룬 다양한 조성물이 상이한 유형의 조직 상에 있는 상이한 유형의 생물막을 표적으로 할 수 있는 여러가지 소독 조성물을 제공한다.
- [0150] 최소 억제 농도
- [0151] 개시된 차아염소산 및 아세트산 조성물의 최소 억제 농도는 본원에 논의된 표면 및 조직 상의 생물막 제거에 유용하다. 박테리아 (아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*) (카르바페넴 내성), 슈도모나스 아에루기노사 (카르바페넴 내성), 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*) (반코마이신 내성), 칸디다(*Candida*) 종 (플루코나졸 내성) 및 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*))의 5종의 병원성 균주에 대한 최소 억제 농도(MIC)의 결정을 96 웰 마이크로타이터 플레이트에서 브로쓰 마이크로희석 (2배 희석)에 의해 수행하였다. 마이크로타이터 트레이에서 24시간 동안 인큐베이션한 후, 광학 밀도를 측정하여 성장을 평가할 것이다. 추가로, 현탁액을 한천 상에 플레이팅하고, 다음날 성장에 대해 대조 시험하였다. 5종의 미생물을 10종의 상이한 농도의 항미생물 화합물 HOCl 및 아세트산에 대해 시험하고, 성장 대조군 및 멸균 대조군을 포함시켰다.
- [0152] 시험된 모든 유기체에 대해, MIC는 놀랍게도 낮았고 (HOCl 및 아세트산에 대해 각각 25 ppm 및 0.25%), 최소 살 박테리아 농도(MBC)는 HOCl 및 아세트산에 대해 각각 50 ppm 및 0.5%였다.
- [0153] 항미생물제 내성의 유도가 없는 생물막의 치료
- [0154] 본원에 기재된 안정화된 차아염소산 및 아세트산 조성물은 본원에서 논의된 모든 표면 및 조직 상에서 생물막 예방 및 생물막 제거 둘 다에 유용하다. 생물막은 미생물이 전형적인 항미생물제에 대해 훨씬 더 내성하도록 만들기 때문에, 생물막을 형성하는 미생물은 그들의 내성 유전자를 더 공유하여 변형시킬 수 있고, 공기 및 주변으로 퍼트릴 수 있다. 생물막 발생의 결과로서, 단순한 감염이 만성이 되고, 항생제 및 방부제는 작용을 멈추고, 새로운 감염 균주가 출현할 수 있다.
- [0155] 그러나, 아세트산 (또는 다른 유기 산) 및 차아염소산 둘 다는 생물막의 치료 및 예방에 특히 유용하다. 본원에 개시된 HAc 및 HOCl 조성물은 면역계의 천연 소독성을 모방한다. 따라서, 조성물은 미생물 내성에 취약하지 않다.
- [0156] 슈도모나스 아에루기노사가 개시된 조성물에 대해 내성이 될 수 있는지 여부를 조사하기 위해 시험을 수행하였다. 피. 아에루기노사의 임상 분리주를 성장시키고, 개시된 조성물의 증가되는 농도를 함유하는 밀러 힌톤 (Mueeller Hinton) 브로쓰의 용액 내로 매일 계대배양하였다. 매일 분리주를 동일한 농도를 함유하거나 또는

보다 높은 농도로 시험접종된 새로운 튜브 내로 계대배양하고 (1:100 및 1:1000), 이를 14일 동안 수행하였다. 실험 말미에, 피. 아에루기노사를 성장이 확인된 최고 농도로부터 단리하고, 3종의 상이한 항생제 (토브라마이신, 콜리스틴 및 시프로플록사신)에 대한 그의 감수성에 대해 시험하였다. 대조군으로서, 약물에 적용되지 않은 동일한 분리주를 또한 항생제 감수성에 대해 시험하였다. 놀랍게도, 결과는 개시된 조성물이 시험된 항미생물 물질에 대한 내성 또는 교차-내성을 유도할 수 없음을 제공하였다. 본원에 개시된 아세트산 및 차아염소산의 조성물은 항미생물제 내성의 유도 없이 생물막을 치료 및 예방하는 데 효과적이다. 추가로, 이들은 무독성이고, 따끔거리지 않으며, 가려움을 완화시킨다.

- [0157] 참조로 포함
- [0158] 본 개시내용에 걸쳐 이루어진 다른 문서, 예컨대 특허, 특허 출원, 특허 공개, 저널, 서적, 서류, 웹 콘텐츠에 대한 모든 임의의 언급 및 인용은 모든 목적을 위해 그들의 전문가 본원에 참조로 포함된다.
- [0159] 등가물
- [0160] 본 발명은 그의 개념 및 필수 특징을 벗어나지 않고 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 오히려 모든 관련 예시로서 고려되어야 한다.
- [0161] 실시예
- [0162] 실시예 1: 생성물 분석
- [0163] 분광광도법을 가시 범위도 포괄하도록 확장시키면, 색상을 검출하는 것이 가능하다. HOCl의 생성 동안 일반적으로 생성되는 기체는 ClO₂, Cl₂O 및 Cl₂이며, 이들 모두는 황색 또는 황색-적색으로서 가시 범위에서 검출가능하다 (Tzanavaras et al. (Central European J. of Chemistry, 2007, 5 (1)11-12)). 도 9의 데이터는 본 발명의 방법에 의해 생성된 HOCl이 착색된 물질의 결여에 의해 확인되는 바와 같이 착색된 기체로부터의 흡수가 없음을 도시한다. HOCl은 292 nm에서 피크를 생성하는 것으로 공지되어 있다 (Feng et al. 2007, J. Environ. Eng. Sci. 6, 277-284).
- [0164] 실시예 2:
- [0165] 상기 기재된 공정에 의해 생성된 HOCl을 40°C에서 열 스트레스하에 보관하여, 4가지 상이한 유형의 수성 용액: (1) 시약 등급 물 (탈이온수); (2) 수돗물; (3) 인산염 완충제를 갖는 시약 등급 물; 및 (4) 인산염 완충제를 갖는 수돗물을 이용하여 분해를 가속화하였다. HOCl 생성물의 특징을 초기 반응 (T = 0); 4주 (T = 4); 8주 (T = 8) 및 12주 (T = 12) 후에 모니터링하였다.
- [0166] 도 10은 초기 (T = 0)에 생성된 HOCl의 양 (백만분율(ppm)) 및 시간 경과에 따른 그의 안정성을 보여주는 그래프이다. 데이터는 인산염 완충제가 없는 시약 등급 물 (탈이온수)이 12주에 걸쳐 가장 안정하고, 생성된 초기의 양으로부터 가장 적은 양의 생성물 분해를 나타냄을 보여준다. 탈이온수는 수돗물을 사용하여 생성된 것에 비해 훨씬 더 안정한 생성물을 생성한다. 추가로, 놀랍게도, 데이터는 인산염 완충제가 생성된 HOCl 생성물의 양에 부정적인 영향을 미칠 수 있음을 나타낸다.
- [0167] 도 11은 HOCl 생성물의 pH가 시간 경과에 따라 어떻게 변하는지를 보여주는 그래프이다. 모든 경우에, pH가 시간 경과에 따라 감소하였지만, 모든 경우에 pH가 12주에 걸쳐 pH = 4 내지 pH = 7의 범위에 머물렀다.
- [0168] 도 12는 시간 경과에 따른 HOCl 생성물의 산화 능력을 보여주는 그래프이다. 데이터는 생성물이 출발하는 물에 관계없이 12주에 걸쳐 산화 능력을 보유하였음을 나타낸다.
- [0169] 실시예 3: 염산과 비교한 아세트산
- [0170] 상기 기재된 공정을 사용하여, HOCl을 염산(HCl) 및 아세트산을 사용하여 생성하고, 그 후에 40°C에서 열 스트레스 하에 보관하였다. 초기 (T= 0)에 생성된 HOCl의 양을 기록한 다음, 12일 후에 남은 HOCl 생성물의 양을 기록하였다. 각각의 3개의 배치를 생성하였다. HCl에 의해 생성된 HOCl에 대한 데이터를 표 1에 나타냈다. 아세트산에 의해 생성된 HOCl에 대한 데이터를 표 2에 나타냈다.

[0171] 표 1. HCl로 생성된 HOCl

배치 번호	초기 양 (ppm)	초기 pH	12 일 후의 양 (ppm)	12 일 후의 pH	분해량	pH 변화량
1	192	7.12	159	5.71	17.2%	19.8%
2	183	5.88	147	4.01	19.7%	31.8%
3	189	5.21	154	3.97	18.5%	23.8%

[0172]

[0173] 표 2. 아세트산으로 생성된 HOCl

배치 번호	초기 양 (ppm)	초기 pH	12 일 후의 양 (ppm)	12 일 후의 pH	분해량	pH 변화량
1	205	4.62	180	4.50	12.4%	2.7%
2	205	5.33	178	5.04	13.3%	5.4%
3	207	4.07	178	3.89	13.9%	4.6%

[0174]

[0175] 데이터는 아세트산을 사용하는 것이 보다 큰 생성물 안정성을 제공한다는 것을 보여주고, 이는 pH에서의 보다 큰 안정성에 기인했을 가능성이 가장 크다. 임의의 특정 이론 또는 작용 메커니즘에 의해 제한되지 않으면서, 염산과 비교하여 아세트산의 상이한 양성자화 능력, 즉 아세트산이 염산보다 액체에 보다 적은 양성자를 공여하는 것은 시간 경과에 따라 보다 큰 HOCl 안정성을 유발하는 것으로 여겨진다.

[0176] 실시예 4: 손 소독제

[0177] 개시된 조성물의 일과성 박테리아 사멸 효과를 결정하기 위해 건강한 대상체의 손에 대해 시험을 수행하였다.

[0178] 이 실험에서, 18명의 대상체는 그의 손을 세척하고, 그의 손가락 끝을 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*)의 용액 내로 침지시켰다. 핸드럽(Handrub) 절차 PN-EN 1500:2013-07에 따라 대상체의 손이 건조되면, 개시된 조성물의 분취물 (5 mL의 160 ppm HOCl, 0.13% Hac)을 대상체의 건조한 손에 적용하고, 30회 피부에 문질러 피부 상의 일과성 박테리아 제거를 촉진하였다. 참조 알콜 2-프로판올 60% v/v 3 mL을 사용하여 동일하게 수행하였다.

[0179] 결과는 개시된 조성물 및 참조 알콜 둘 다 일과성 박테리아의 존재를 4-로그 감소만큼 감소시켰음을 제공하였다.

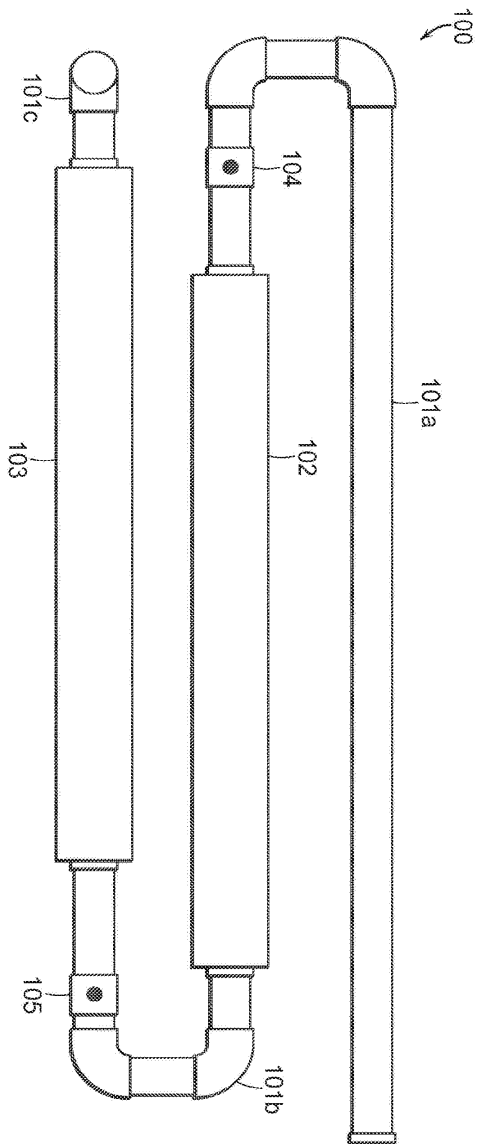
[0180] 또 다른 실험에서 개시된 조성물의 분취물 (3 mL의 0.03% HOCl, 0.13% Hac)을 20명의 대상체의 각각의 손에 적용하였다. 각각의 대상체에 대해, 한 손은 맨손이고, 다른 손은 손을 덮는 수술용 장갑을 착용했다. 핸드럽 절차 PN-EN 12791:2005에 따라 조성물을 손 및 팔뚝에 5분 동안 문질러 조성물에 대한 노출을 유지하였다. 동일하게 참조 알콜 프로판-1-올 3 mL, 60% v/v를 사용하여 3분 노출 유지를 수행하였다.

[0181] 에스케리키아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스타필로코쿠스 아레우스 및 엔테로코쿠스 히라에 (*Enterococcus hirae*)의 박테리아 사멸을 적용 직후에 측정하고, 적용 3시간 후에 다시 측정하였다. 결과는 참조 알콜이 천연 박테리아를 적용 직후 2.48로그 및 적용 3시간 후 2.16-로그 감소만큼 감소시켰음을 입증하였다. 개시된 조성물은 적용 3시간 후에 천연 박테리아를 0.69로그만큼 감소시켰고, 적용 직후에 1.01-로그만큼 감소시켰다.

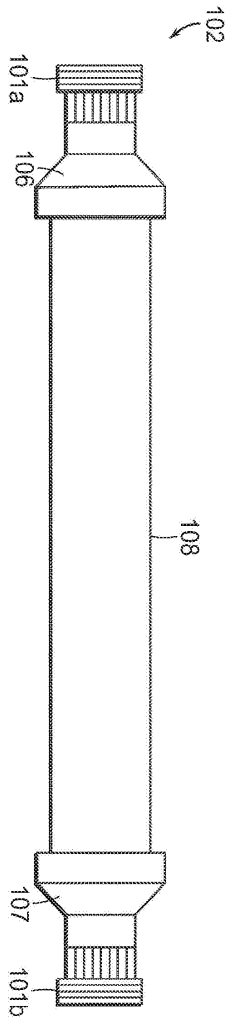
[0182] 놀랍게도, 본 발명의 개시된 조성물은 선행 기술의 알콜-기재 소독제와 비교하여 천연 박테리아를 손상시키지 않으면서 일과성 병원성 박테리아를 표적화하는 데 보다 효과적이었다. 따라서, 개시된 조성물은 피부를 보호하는 신체의 천연 균총을 해치지 않으면서 병원성 생물막 감염의 표적화 치료하는 데 효과적이다.

도면

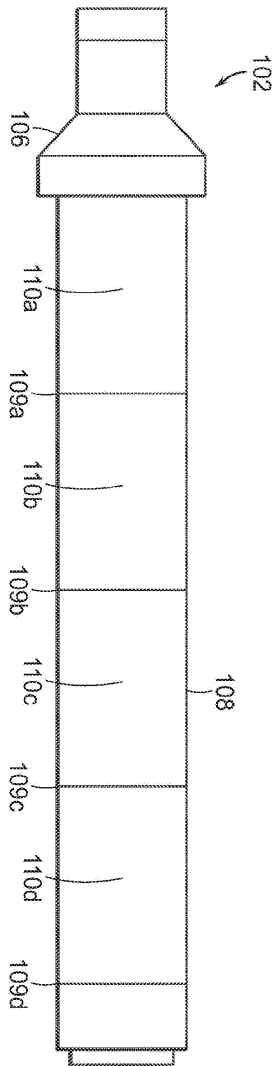
도면1



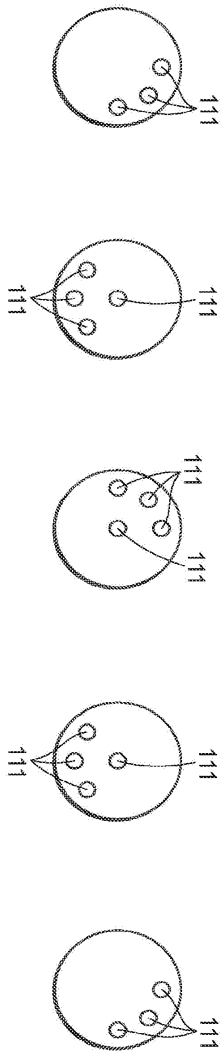
도면2



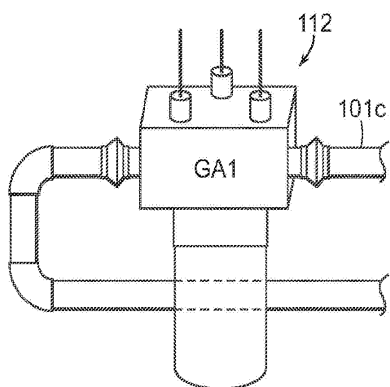
도면3



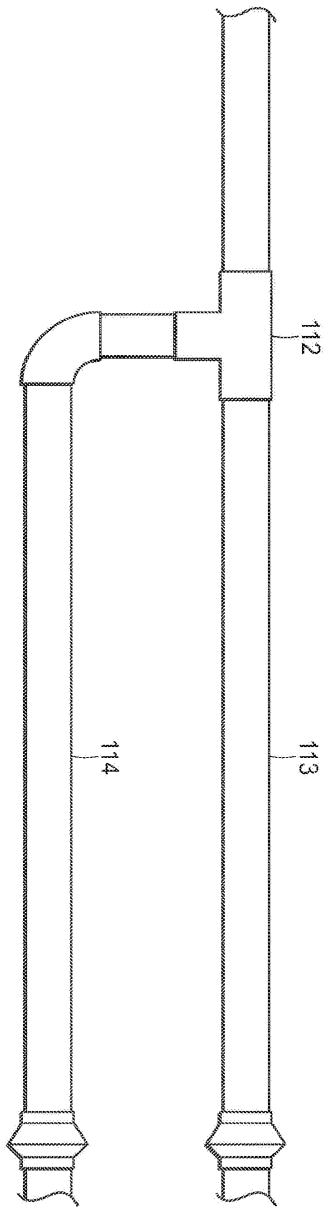
도면4



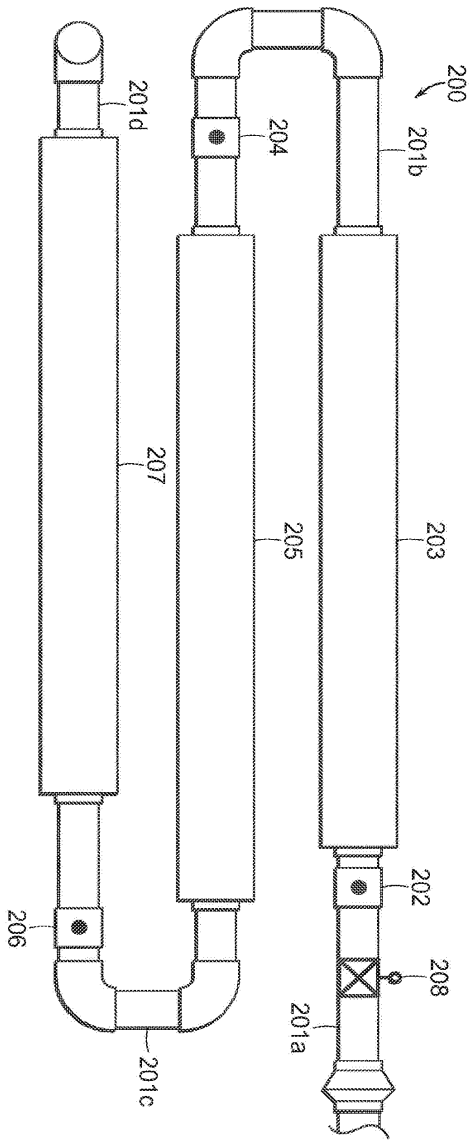
도면5



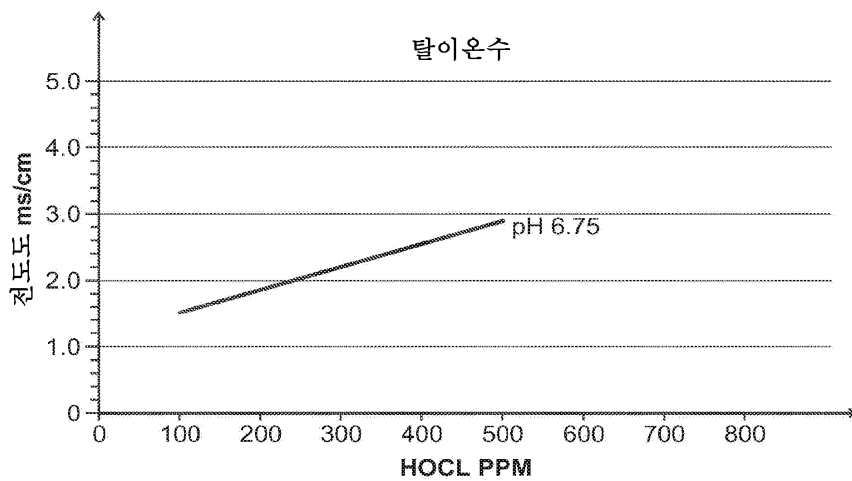
도면6



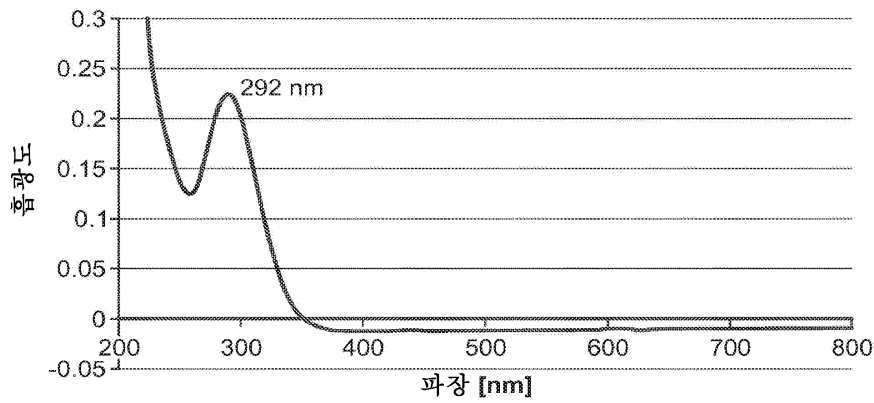
도면7



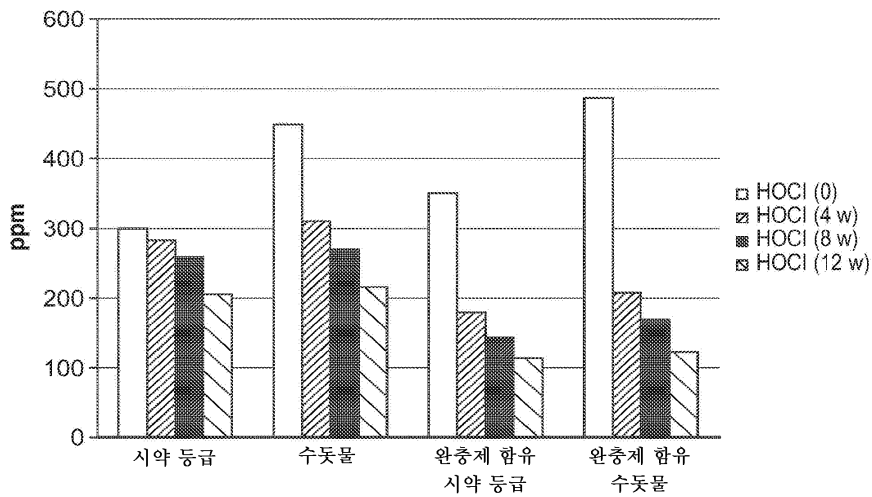
도면8



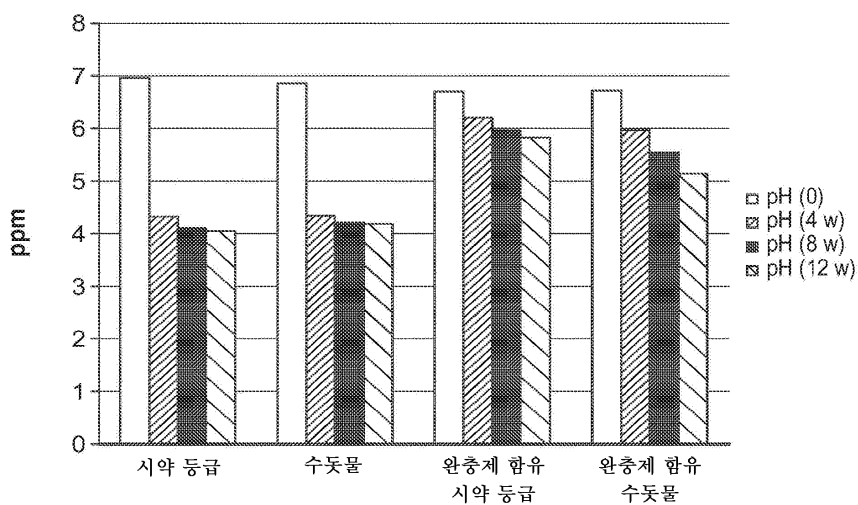
도면9



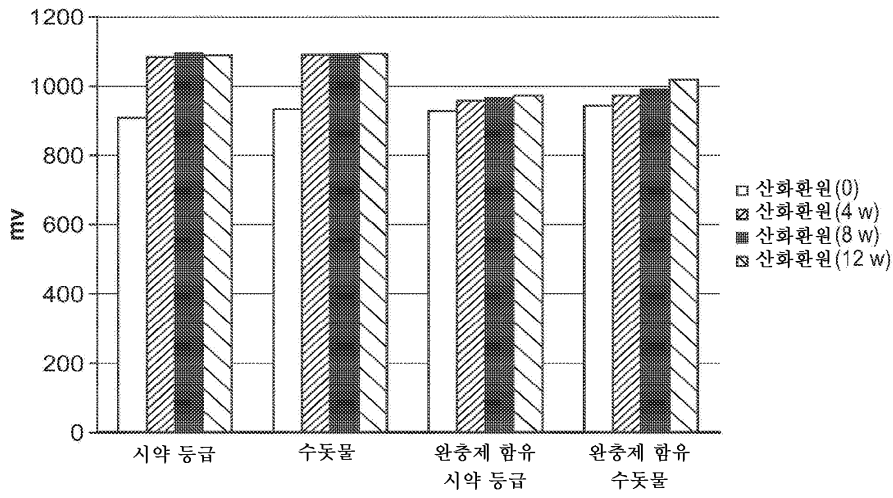
도면10



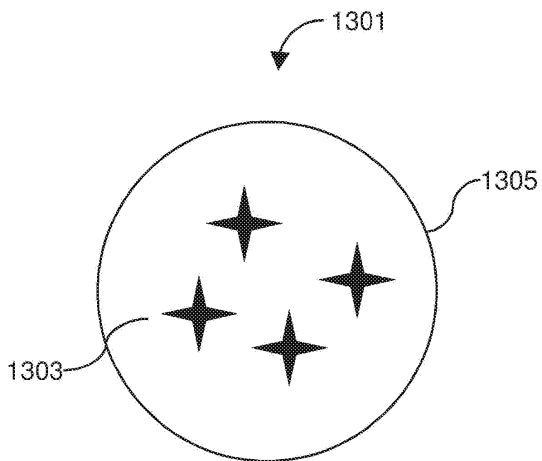
도면11



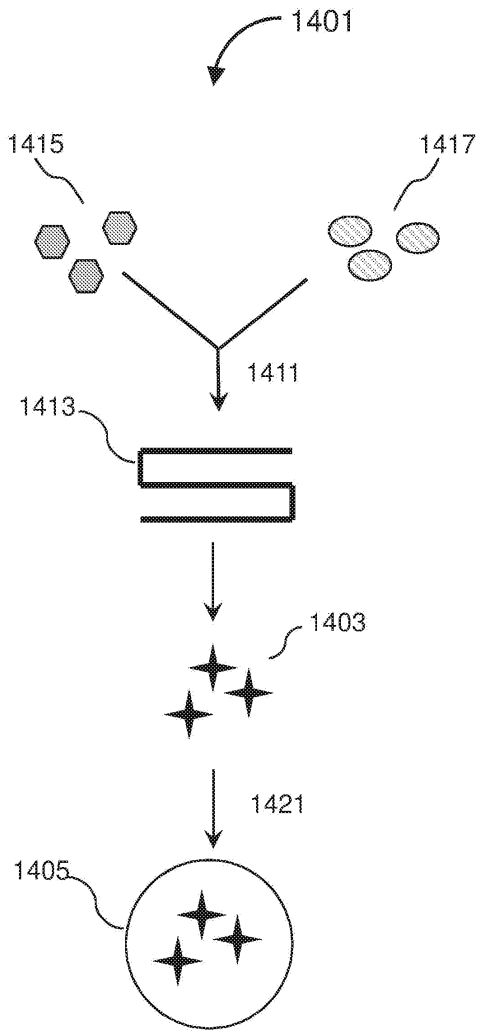
도면12



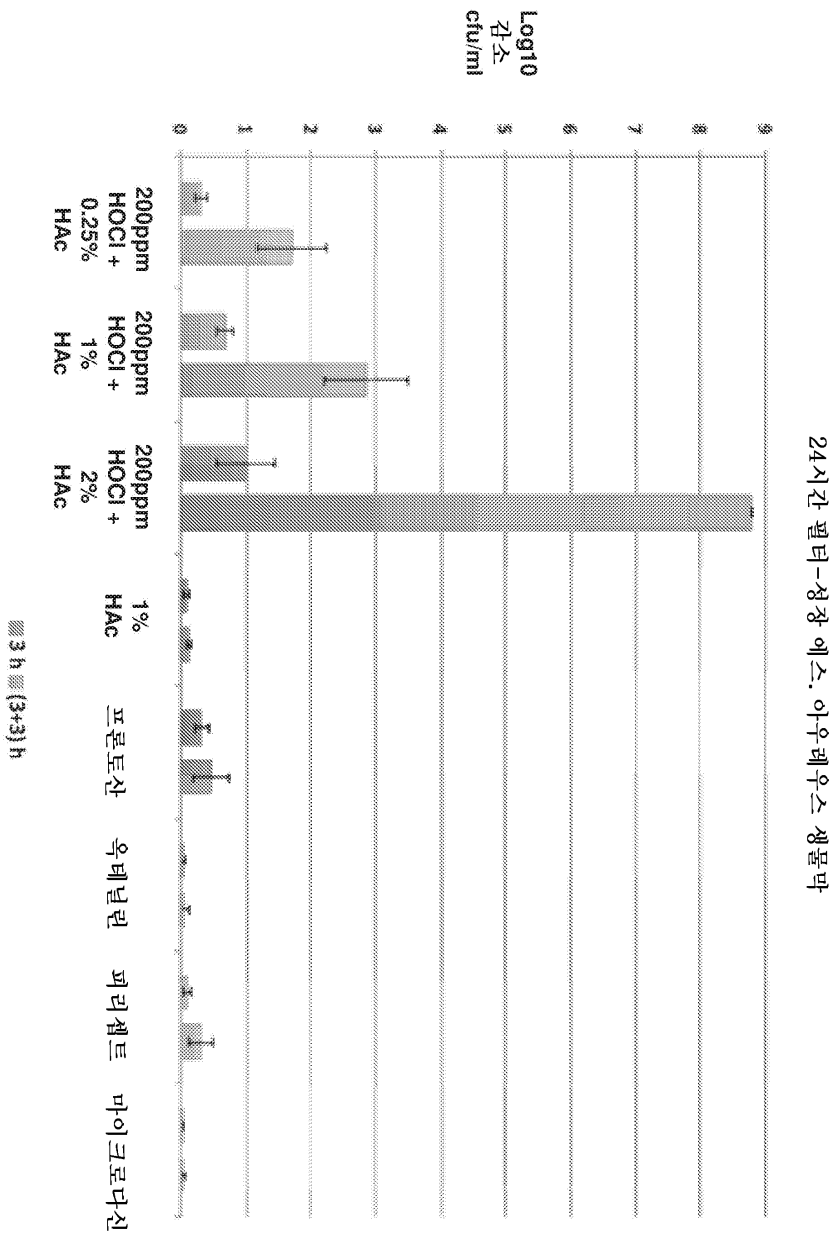
도면13



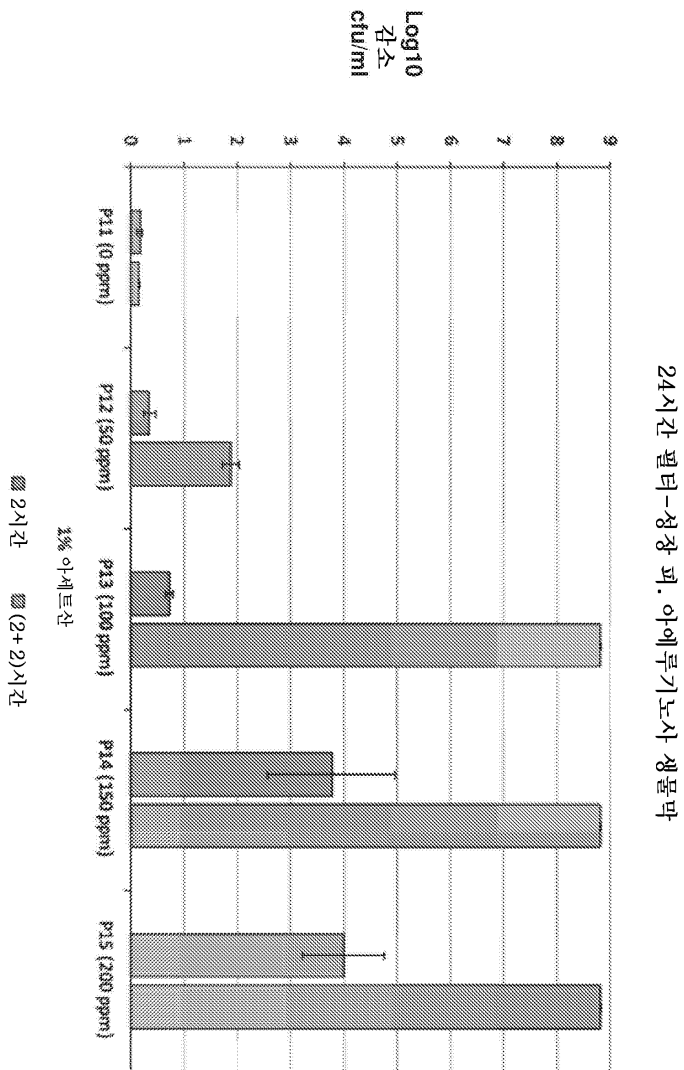
도면14



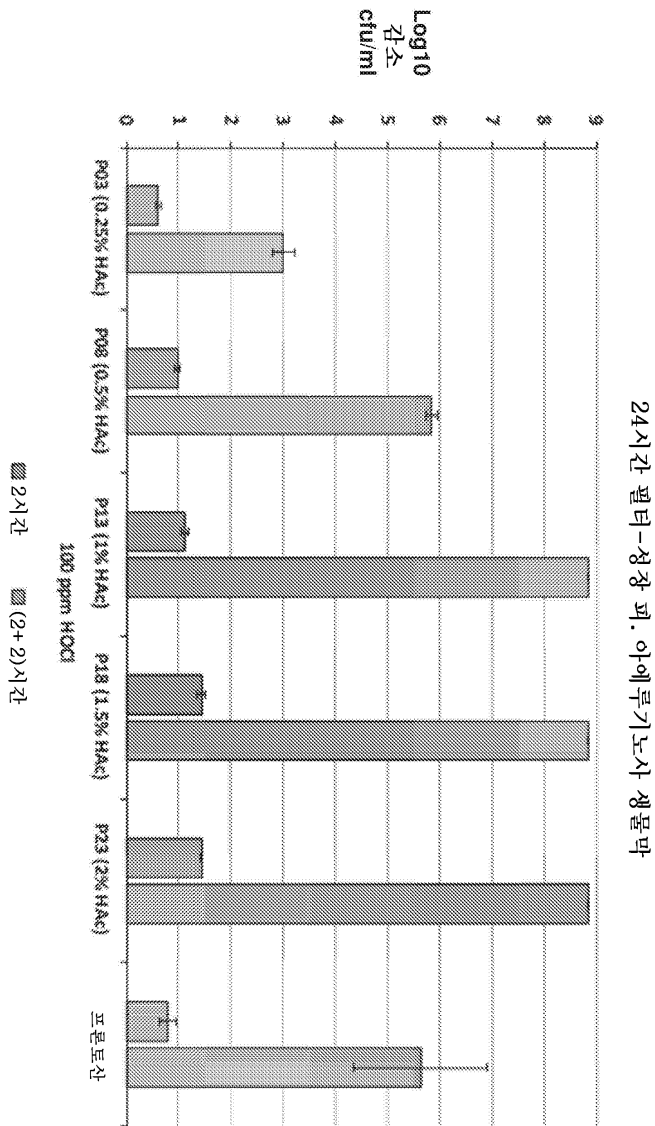
도면15



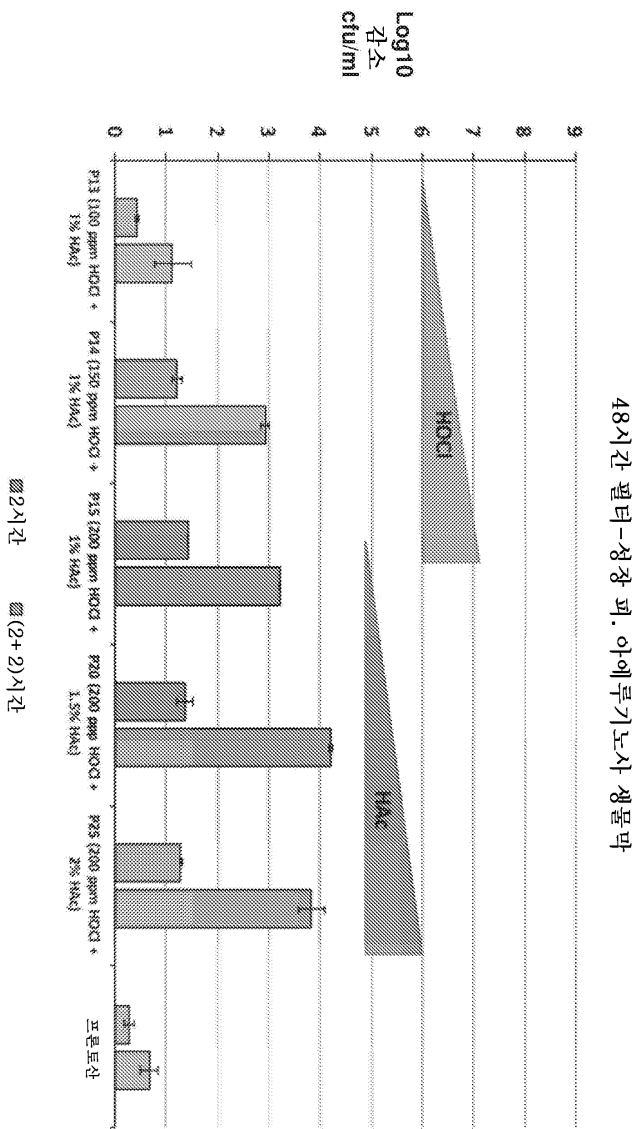
도면16



도면17



도면18



도면19

24시간 펠터-성장 피. 아에루기 노사 생물막

Log10 감소 cfu/ml

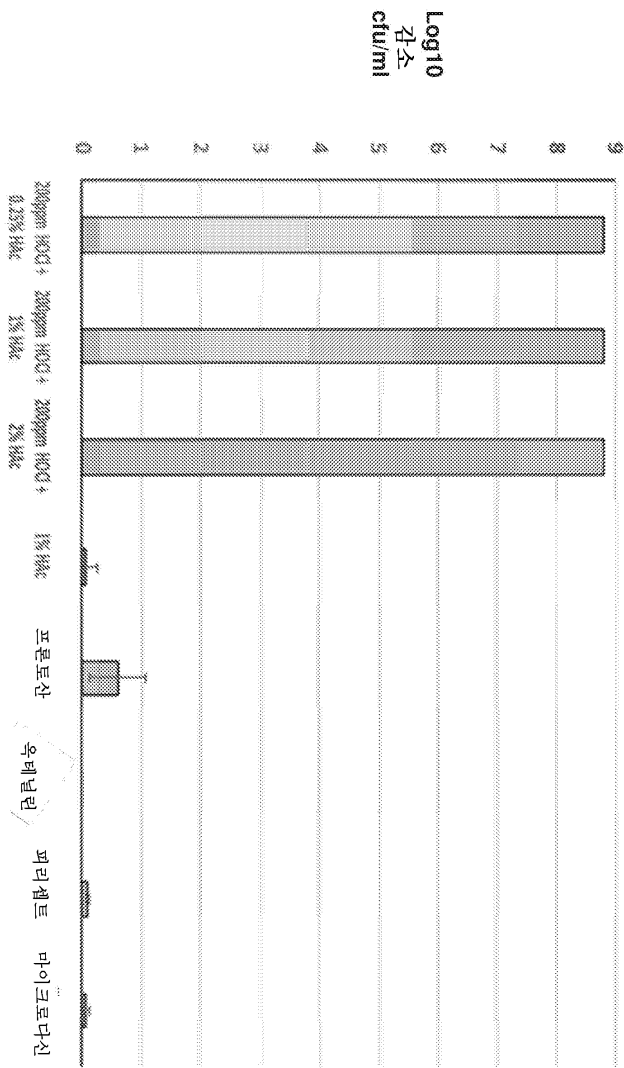
2시간 처리 후

HAC / HOCl	0 ppm	50 ppm	100 ppm	150ppm	200ppm
0.25%			0.60	5.57	8.75
0.5%			0.97	5.34	8.75
1%	0.18	0.35	1.11	3.77	4.00/8.75
1.5%	0.00	0.00	1.43		8.75
2%	0.19	0.00	1.42		8.75

2+2시간 처리 후

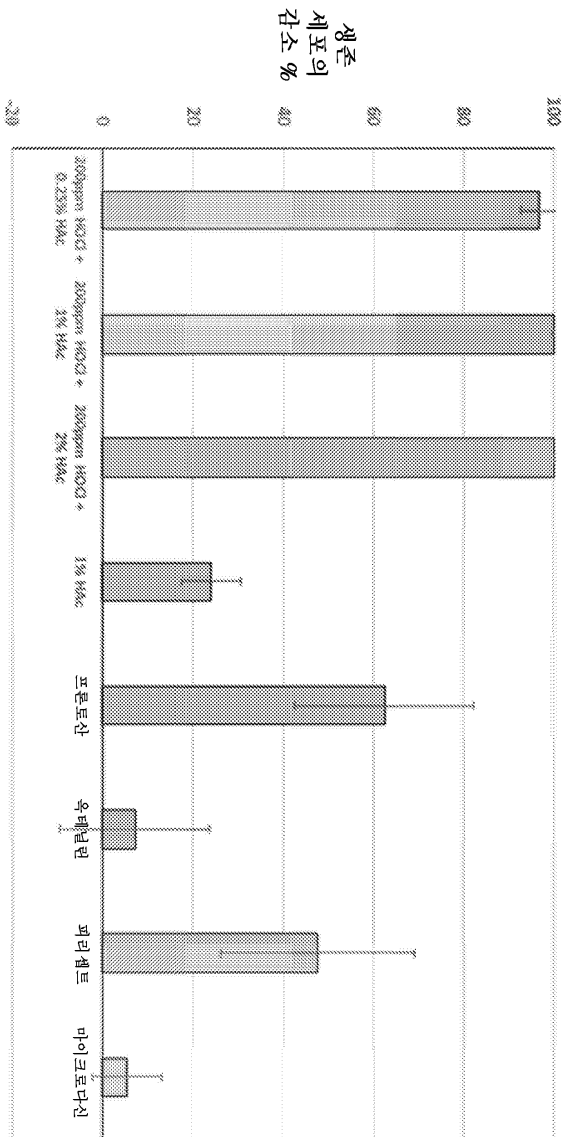
HAC / HOCl	0 ppm	50 ppm	100 ppm	150ppm	200ppm
0.25%			3.03	8.66	8.75
0.5%			7.31	8.66	8.75
1%	0.15	1.86	8.85	8.80	8.80
1.5%	0.00	1.08	8.85		8.75
2%	0.00	1.23	8.85		8.75

도면20



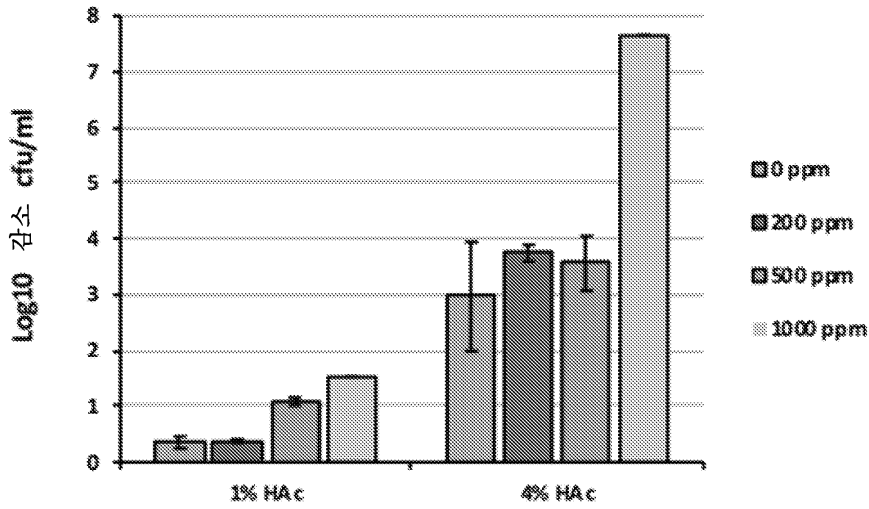
48시간 필터-성장 피. 아에 루기노사 생물막; (3+3)시간 처리

도면21



도면22

반-고체 상처 시뮬레이션 모델
48시간 피. 아에루기노사 생물막 (60분 처리)



도면23

반-고체 상처 시뮬레이션 모델
48시간 에스. 아우레우스 생물막 (30분 처리)

