



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114306213 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 12

(21) 申请号 202210019531.X

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2014.10.07

A61K 9/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 33/00 (2006.01)

61/887,898 2013.10.07 US

A61K 33/14 (2006.01)

61/913,803 2013.12.09 US

A61K 33/40 (2006.01)

14/321,423 2014.07.01 US

A61K 47/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/32 (2006.01)

201480066499.4 2014.10.07

A61K 47/04 (2006.01)

(71) 申请人 再生氧探索集团股份有限公司

A61P 17/18 (2006.01)

地址 美国犹他

A61K 8/04 (2006.01)

(72) 发明人 A·胡沃 J·派克

A61K 8/22 (2006.01)

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

A61K 8/20 (2006.01)

有限公司 11038

A61K 8/19 (2006.01)

代理人 谭冀

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

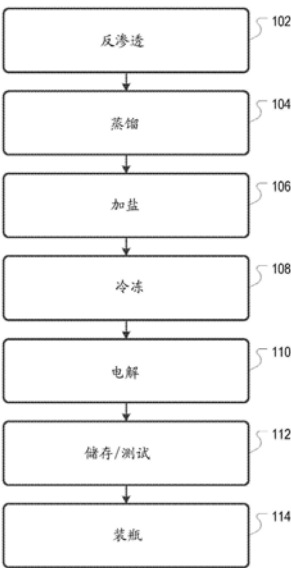
权利要求书3页 说明书50页 附图22页

(54) 发明名称

氧化还原信号凝胶制剂

(57) 摘要

本发明公开了氧化还原信号凝胶。此类凝胶包含：含有至少一种反应性氧物质 (ROS) 的组合物和流变改性剂。本发明还公开了一种制备所述凝胶的工艺，所述工艺包括按下列步骤制备所述组合物：将水纯化，制得超纯水；将盐加入所述超纯水中，形成盐碱水；在4.3至5.8℃温度下电解所述盐碱水，其中利用阳极、阴极和电源完成电解，所述电源包括变压器和整流器，但不包括滤波电容器。



1. 一种制备组合物的方法,包括:
将水纯化,制得超纯水;
将盐加入所述超纯水中,形成盐碱水;
在小于10℃的温度下电解所述盐碱水;和
将所述电解的盐碱水与流变改性剂合并,制得凝胶组合物。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中电解包括使用电源使所述盐碱水与阴极和阳极接触,在小于10℃的温度下持续至少10分钟,其中所述电源包括变压器和整流器,但不包括滤波电容器,并且其中在电解过程中在所述阳极和所述阴极之间不使用膜。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物含有至少一种反应性氧物质 (ROS)。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述至少一种反应性氧物质 (ROS) 为超氧化物。
5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述至少一种反应性氧物质 (ROS) 为次氯酸或次氯酸盐。
6. 根据权利要求3所述的方法,其中所述至少一种反应性氧物质 (ROS) 在一年后的含量至少为其初始浓度的25%。
7. 根据权利要求1所述的方法,其中所述流变改性剂包括 SiO_2 、 MgO 、 Li_2O 和 Na_2O 。
8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述流变改性剂包括交联丙烯酸聚合物。
9. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括直接将所述超纯水送入炭过滤器中。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中将所述超纯水引向软水器内的树脂床以除去溶解的矿物质。
11. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括借助重力将所述超纯水送入盐水集装储槽中。
12. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括检测水的盐度以根据盐度测量结果作出纠正。
13. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在半透明的盐水贮槽中填充和混合盐水。
14. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括检测所述盐碱水的盐度,以加入盐或水调节槽内的盐度。
15. 根据权利要求1所述的方法,其中在9V和12V之间的电压下进行所述电解。
16. 根据权利要求1所述的方法,其中进行所述电解过程4.5-5小时。
17. 根据权利要求1所述的方法,其中在电解过程中保持温度和/或电流基本恒定。
18. 根据权利要求1所述的方法,其中所述组合物是包含氧化还原信号剂的氧化还原信号组合物。
19. 一种制备凝胶制剂的方法,其中所述凝胶制剂包含:
包含至少一种反应性氧物质 (ROS) 的组合物,和
流变改性剂;
所述方法包括下列步骤:将水纯化,制得超纯水;将盐加入所述超纯水中,形成盐碱水;和在小于10℃的温度下电解所述盐碱水,其中利用阳极、阴极和电源完成电解,使得:a) 所述电源包括变压器和整流器,但不包括滤波电容器,和b) 在电解过程中在所述阳极和所述阴极之间不使用膜。
20. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法,其中所述至少一种反应性氧物质

(ROS) 为超氧化物。

21. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述至少一种反应性氧物质(ROS) 为次氯酸或次氯酸盐。

22. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述至少一种反应性氧物质(ROS) 在一年后的含量至少为其初始浓度的25%。

23. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 进一步包括在室温下循环所述盐碱水, 持续超过72小时。

24. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述盐是氯化钠。

25. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述方法进一步包括脉动电压, 使得该电压每秒内变为0的次数至少为30次, 并且电压始终保持为正。

26. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述凝胶具有在6和9之间的pH。

27. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述组合物包含:

a. 浓度为1000至1400ppm的钠, 其中钠是利用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS) 测得;

b. 浓度为1200至1600ppm的氯, 其中氯是利用ICP-MS测得; 或浓度为0至1ppm的氯, 其中氯是利用³⁵Cl核磁共振(³⁵Cl NMR) 测得;

c. 浓度为16至24ppm的次氯酸, 其中次氯酸是利用比色法测得; 或浓度为2300至2700ppm的次氯酸, 其中次氯酸是利用²⁵Cl核磁共振(²⁵Cl NMR) 测得;

d. 浓度为94μM的超氧自由基, 其中超氧自由基是利用5-(二异丙氧基磷酰基)-5-1-吡咯啉-N-氧化物核磁共振(DIPPMP0-NMR) 测得, 或不含超氧自由基;

e. 浓度为241μM的羟基自由基, 其中羟基自由基是利用DIPPMP0-NMR测得; 或浓度为0至10ppm的羟基自由基, 其中羟基自由基是利用质谱法(MS) 测得; 或不含羟基自由基。

28. 根据权利要求27所述的制备凝胶制剂的方法, 其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在制出组合物后小于一年内测定。

29. 根据权利要求27所述的制备凝胶制剂的方法, 其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在制出组合物后一年内的任何时间测定。

30. 根据权利要求27所述的制备凝胶制剂的方法, 其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在不同时间测定。

31. 根据权利要求27所述的制备凝胶制剂的方法, 其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在同一时间测定。

32. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述流变改性剂包括SiO₂、MgO、Li₂O和Na₂O。

33. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述流变改性剂包括交联丙烯酸聚合物。

34. 根据权利要求19所述的制备凝胶制剂的方法, 其中所述组合物是包含氧化还原信号剂的氧化还原信号组合物。

35. 一种凝胶制剂, 包含:

组合物, 其含有:

次氯酸,

钠,

氯化物,

包括 O_2^{*-} 或 HO_2^* 的超氧自由基,和

包括 SiO_2 、 MgO 、 Li_2O 、硅酸镁钠和 Na_2O 中的一种或多种的流变改性剂,并且其中13个月内至少95%的超氧自由基是稳定的,

其中制备所述组合物的工艺包括下列步骤:将水纯化,制得超纯水;将盐加入所述超纯水中,形成盐碱水;在4.3至5.8℃的温度下电解所述盐碱水,其中利用阳极、阴极和电源完成电解,使得:所述电源包括变压器和整流器,但不包括滤波电容器,在电解过程中在所述阳极和所述阴极之间不使用膜。

36.一种凝胶制剂,包含:

组合物,其含有:

次氯酸,

钠,

氯化物,

超氧自由基,和

流变改性剂,

其中所述组合物通过如下生成:将水纯化,将盐加入所述水中以形成盐碱水,和电解所述盐碱水。

氧化还原信号凝胶制剂

[0001] 本申请是2014年10月07日提交的申请号为201480066499.4并且发明名称为“氧化还原信号凝胶制剂”的发明专利申请的分案申请。

背景技术

[0002] 长期以来人们就知道电解流体可获得有用的产品。因此提出了各种用于电解盐水溶液的设备和方法,但所有以前可用的方案都存在一个或多个缺陷。此外,相关行业一直试图找到形成稳定凝胶形式的电解流体的方法。

[0003] 例如,授予Alimi等人的美国专利No.8,323,252 B2提出了一种用于治疗糖尿病足溃疡的凝胶制剂,该专利全文以引用方式并入本文。类似地,Northey提交的美国专利申请No.2012/0164235 A1提出了一种包含氧化还原电位水(ORP水)的水凝胶,该专利申请全文以引用方式并入本文。

[0004] 授予Field的美国专利公布No.2011/0121110 A1整体涉及一种用于制备和排放ORP水的设备,该专利公布全文以引用方式并入本文。该设备本身包括电极、控制电路和分配ORP水的路线。

[0005] 授予Rogozinski的美国专利No.6,333,054 B1整体涉及一种由电解获得的次氯酸盐溶液制成的凝胶,该专利全文以引用方式并入本文。所用的凝胶包含合成锂皂石。

[0006] 授予Robinson等人的美国专利公布No.2014/0044800 A1全文以引用方式并入本文,该专利公布整体涉及包含反应性氧物质的电解水。

[0007] 例如,授予Daly等人的美国专利No.7,691,249提出了用于制备电解水的方法和设备,其中设备包括用于柱形电解池的绝缘端盖,该专利全文以引用方式并入本文。

[0008] 例如,授予Themy的美国专利No.4,236,992和No.4,316,787公开了用于电解稀盐水溶液以产生有效量的消毒剂(例如氯、臭氧和氢氧根离子)的电极、方法和设备。这两篇参考文献全文以引用方式并入本文。

[0009] 美国专利No.5,674,537、美国专利No.6,117,285和美国专利No.6,007,686也提出了多种电解流体,这些专利全文以引用方式并入本文。

[0010] 美国专利No.4,810,344提出了一种包括多个电解装置的水电解设备,其中每个电解装置都包括电解容器和电解隔膜,所述电解容器具有彼此相对的阴极和阳极,所述电解隔膜用于分隔这两个电极之间的空间,其中所述多个装置连成一串,使得这些装置的两个离子水排放通道中只有一个构成向装置和后续阶段供水的通道,该专利全文以引用方式并入本文。

[0011] 美国专利No.7,691,249现全文以引用方式并入本文,该专利涉及用于制备电解水的方法和设备。

[0012] 美国专利No.5,334,383现全文以引用方式并入本文,该专利示出了利用电解溶液处理生理流体的方法,还提出了一种被恰当地制备并施用于体内的电解盐水溶液,该电解盐水溶液可有效治疗抗原入侵导致的各种感染,尤其是病毒性感染。

[0013] 美国专利No.5,507,932现全文以引用方式并入本文,该专利提出了一种用于电解

流体的设备。

[0014] 文中整体描述了包含至少一种稳定的反应性和/或自由基物质的含水制剂。

[0015] US 8,062,501 B2涉及一种用于生产中性电解水的方法,该中性电解水包含OH、D2、HD和HD0作为活性元素,该专利文献全文以引用方式并入本文。

[0016] 需要在人体外在不使用溶剂或催化剂的情况下在含水介质中稳定的或包含的超氧化物、羟基自由基和/或 $\text{OOH}^{\bullet}$ 。本领域的研究表明,超氧化物、羟基自由基和/或 $\text{OOH}^{\bullet}$ 维持的时间极短。甚至在本申请优先权日之后的几年内,尤其是要使超氧化物保持稳定,事实证明这不仅难以实现,也不切合实用:Hayyan et al.Generation and stability of superoxide ion in tris(pentafluoroethyl)trifluorophosphate anion-based ionic liquids.Journal of Fluorine Chemistry.Volume 142,October 2012,Pages 83-89 (Hayyan等人,“在三(五氟乙基)三氟磷酸阴离子基离子液体中超氧化物离子的生成及稳定性”,《氟化学杂志》,2012年10月,第142卷,第83-89页);Hayyan et al.Long term stability of superoxide ion in piperidinium,pyrrolidinium and phosphonium cations-based ionic liquids and its utilization in the destruction of chlorobenzenes.Journal of Electroanalytical Chemistry.Volume 664,1January2012,Pages 26-32 (Hayyan等人,“超氧化物离子在哌啶鎓、吡咯烷鎓和磷鎓阳离子基离子液体中的长期稳定性,及其破坏氯苯的用途”,《电分析化学杂志》,2012年1月1日,第664卷,第26-32页)。

[0017] 在我们提交优先权文件时,超氧化物被认为寿命极短:Kahn et al.SPIN TRAPS: IN VITRO TOXICITY AND STABILITY OF RADICAL ADDUCTS.Free Radical Biology& Medicine,Vol.34,No.11,pp.1473-1481,2003 (Kahn等人,“自旋捕捉剂:自由基加合物的体外毒性和稳定性”,《自由基生物学与医学》,2003年,第34卷,第11期,第1473-1481页);AlNashef et al.Electrochemical Generation of Superoxide In Room-Temperature Ionic Liquids.Electrochemical and Solid State Letters,4(11)D16-D18(2001) (AlNashef等人,“在室温离子液体中以电化学方式生成超氧化物”,《电化学与固态快报》,2001年,第4卷,第11期,第D16-D18页);AlNashef et al.Superoxide Electrochemistry in an Ionic Liquid.Ind.Eng.Chem.Res.2002,41,4475-4478 (AlNashef等人,“超氧化物在离子液体中的电化学”,《工业与工程化学研究》,2002年,第41卷,第4475-4478页);Bielski et al.Reactivity of $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2$ -Radicals in Aqueous Solution.J.Phys.Chem.Ref.Data,Vol.14,No.4 1985 (Bielski等人,“ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{O}_2$ -自由基在水溶液中的反应性”,《物理和化学参考资料杂志》,1985年,第14卷,第4期);Konaka et al.IRRADIATION OF TITANIUM DIOXIDE GENERATES BOTH SINGLET OXYGEN AND SUPEROXIDE ANION.Free Radical Biology&Medicine,Vol.27,Nos.3/4,pp.294-300,1999 (Konaka等人,“照射二氧化钛生成单线态氧和超氧化物阴离子”,《自由基生物学与医学》,1999年,第27卷,第3/4期,第294-300页)。

[0018] 在制备电解水的过程中,膜通常被认为是必需的.Zhuang et al.Homogeneous blend membrane made from poly(ether sulphone)and poly(vinylpyrrolidone)and its application to water electrolysis.Journal of Membrane Science.Volume 300, Issues 1-2,15August 2007,Pages 205-210 (Zhuang等人,“由聚醚砜和聚乙烯吡咯烷酮制

成的均匀共混膜及其在水电解中的应用”,《膜科学杂志》,2007年8月15日,第300卷,第1-2期,第205-210页);Sawada et al.Solid polymer electrolyte water electrolysis systems for hydrogen production based on our newly developed membranes,Part I:Analysis of voltage.Progress in Nuclear Energy,Volume 50, Issues 2-6,March-August 2008,Pages 443-448(Sawada等人,“采用我们新研制的膜来产生氢气的固体聚合物电解质水电解系统”第I部分:电压分析,《核能进展》,2008年3至8月,第50卷,第2-6期,第443-448页);Okada et al.Theory for water management in membranes for polymer electrolyte fuel cells:Part 1.The effect of impurity ions at the anode side on the membrane performances.Journal of Electroanalytical Chemistry Volume 465,Issue 1,6April 1999,Pages 1-17(Okada等人,“用于聚合物电解质燃料电池的膜中的水管理理论”第1部分:阳极侧杂质离子对膜性能的影响,《电分析化学杂志》,1999年4月6日,第465卷,第1期,第1-17页);Okada et al.Theory for water management in membranes for polymer electrolyte fuel cells:Part 2.The effect of impurity ions at the cathode side on the membrane performances.Journal of Electroanalytical Chemistry,Volume 465,Issue 1,6April 1999,Pages 18-29(Okada等人,“用于聚合物电解质燃料电池的膜中的水管理理论”第2部分:阴极侧杂质离子对膜性能的影响,《电分析化学杂志》,1999年4月6日,第465卷,第1期,第18-29页);Okada et al.Ion and water transport characteristics of Nafion membranes as electrolytes.Electrochimica Acta,Volume 43,Issue 24,21August 1998,Pages 3741-3747(Okada等人,“全氟磺酸膜用作电解质的离子和水运输特性”,《电化学学报》,1998年8月21日,第43卷,第24期,第3741-3747页);Zoulias et al.A Review on Water Electrolysis(Zoulias等人,“水电解技术综述”),2006年1月20日15:24最后修改,<http://www.cres.gr/kape/publications/papers/dimosicyseis/ydrogen/A%20REVIEW%20ON%20WATER%20ELECTROLYSIS.pdf>;Xu et al.Ion exchange membranes: state of their development and perspective.Journal of Membrane Science 263 (2005) 1-29(Xu等人,“离子交换膜的发展现状和前景”,《膜科学杂志》,2005年,第263卷,第1-29页);Kariduraganavar et al.Ion-exchange membranes:preparative methods for electrodialysis and fuel cell applications.Desalination 197 (2006) 225-246(Kariduraganavar等人,“用于电渗析和燃料电池应用的离子交换膜的制备方法”,《脱盐》,2006年,第197卷,第225-246页);Asawa et al.Material properties of cation exchange membranes for chloralkali electrolysis,water electrolysis and fuel cells.Journal of Applied Electrochemistry.July 1989,Volume 19,Issue 4,pp 566-570(Asawa等人,“用于电解氯碱、电解水和燃料电池的阳离子交换膜的材料属性”,《应用电化学杂志》,1989年7月,第19卷,第4期,第566-570页)。然而,本文所述的本发明的产品和工艺在没有分离器或分离膜/隔膜的情况下实现。

[0019] 我们已经知道的是,包含电解水的产品(特别是凝胶产品)不稳定,保质期不长。这种不稳定性影响产品的功能和效果。

发明内容

[0020] 本发明涉及包含反应性氧物质的凝胶。本发明的组合物处理和解决制出含电解水且保质期较长的凝胶产品的问题。此外,本发明提出了制备保持稳定且维持氧化还原信号功能的凝胶的方法。本发明的凝胶即使在经过装运和储存后,仍维持其作为化妆品和局部药物的有益效果。

[0021] 由于令人信服的证据表明反应性氧物质(ROS)与衰老、疾病进程和氧化应激下降相关,因此ROS在医药领域备受瞩目。此外,家庭、医院和其他场所将ROS用作杀微生物剂。ROS包括超氧化物。本领域需要一种安全、高效、经济的方式来生产超氧化物,并将其应用于医药行业。本文描述了一种产品和工艺,用于制备包含这些和其他自由基的产品,还描述了在凝胶制剂中使用这些ROS和其他自由基的方法。

[0022] 氧化还原信号涉及一组数个简单的反应性信号分子的活动,这些反应性信号分子大部分是由驻留细胞内的线粒体在糖代谢期间产生的。这些反应性信号分子被分为两大类:一类为反应性氧物质(ROS),包括氧化剂;另一类为还原物质(RS),包括还原剂。体内普遍存在的这些基本信号分子虽然简单,却是极其重要的反应性信号分子,它们由在充满细胞内部的盐水浴(细胞溶质)中很容易发现的原子(Na、Cl、H、O、N)组合形成。健康细胞内的所有分子机制都在这种盐水浴中四处开展,并处于由这类反应性信号分子的平衡混合物构成的环境中。这些原子在细胞内形成了多于20种反应性分子(本文讨论了其中一部分),其中的几个例子是超氧化物、过氧化氢、次氯酸和一氧化氮。

[0023] 这类反应性信号分子被细胞内关键位置处的专一化酶化学分解。这些保护酶中的一部分(如谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶)被归类为抗氧化剂。在健康细胞中,这些反应性信号分子的混合物被抗氧化酶分解,分解速度与线粒体产生这种混合物的速度相同。只要这种体内平衡得以维持,细胞的化学过程就保持平衡,而且所有细胞都处于良好状态。

[0024] 当细胞由于任意数量的原因(包括细菌或病毒入侵、DNA损伤、物理损伤或毒素)出现损伤时,这种体内平衡被打乱,此时细胞内逐渐积累氧化剂或还原剂。这种状况被称为氧化应激,氧化应激作为对细胞的清楚的信号,表明出现了问题。细胞对该信号作出反应,产生试图修复损伤所必需的酶和修复分子,细胞还能发送信使,来激活免疫系统识别并消除威胁。如果细胞内的氧化应激持续几个小时以上,则认为细胞作出的修复尝试不成功,于是细胞自杀并自行分解,被替换为相邻的健康细胞自然分裂产生的细胞。

[0025] 这一现象的实质是在细胞水平上维护组织健康的过程:检测受损细胞并加以修复,或用健康细胞替换受损细胞。这种细胞修复与再生过程在体内各处不断发生,每小时出现数百万次。

[0026] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,该凝胶制剂包含:

[0027] a. 含有至少一种反应性氧物质(ROS)的组合物,和

[0028] b. 流变改性剂;

[0029] 其中制备该组合物的工艺包括下列步骤:将水纯化,制得超纯水;将盐加入该超纯水中,形成盐碱水;在4.3至5.8℃温度下电解该盐碱水,其中利用阳极、阴极和电源完成电解,使得:a)电源包括变压器和整流器,但不包括滤波电容器,b)在电解过程中,阳极和阴极之间不使用膜。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述至少一种反应性氧物质(ROS)为超氧化物。

[0031] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述至少一种反应性氧物质(ROS)为次氯酸或次氯酸盐。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述至少一种反应性氧物质(ROS)在一年后的含量至少为其初始浓度的25%。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述工艺为放大工艺。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述盐为氯化钠。

[0035] 在又一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述工艺包括脉动电压,使得该电压每秒内变为0的次数至少为30次,并始终保持为正。

[0036] 在又一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中凝胶的pH值介于6和9之间。

[0037] 在又一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述组合物包含:

[0038] a. 浓度为1000至1400ppm的钠,其中钠是利用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测得;

[0039] b. 浓度为1200至1600ppm的氯,其中氯是利用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测得;或浓度为0至1ppm的氯,其中氯是利用³⁵Cl核磁共振(³⁵Cl NMR)测得;

[0040] c. 浓度为16至24ppm的次氯酸,其中次氯酸是利用比色法测得;或浓度为2300至2700ppm的次氯酸,其中次氯酸是利用²⁵Cl核磁共振(²⁵Cl NMR)测得;

[0041] d. 浓度为94μM的超氧自由基,其中超氧自由基是利用5-(二异丙氧基磷酰基)-5-1-吡咯啉-N-氧化物核磁共振(DIPPMP0-NMR)测得,或不含超氧自由基;

[0042] e. 浓度为241μM的羟基自由基,其中羟基自由基是利用DIPPMP0-NMR测得;或浓度为0至10ppm的羟基自由基,其中羟基自由基是利用质谱法(MS)测得;或不含羟基自由基。

[0043] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在制出组合物后一年内测定。

[0044] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在制出组合物后一年内的任何时间测定。

[0045] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在不同时间测定。

[0046] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中钠、氯、次氯酸、超氧自由基和羟基自由基在同一时间测定。

[0047] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中流变改性剂包括SiO₂、MgO、Li₂O和Na₂O。

[0048] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中流变改性剂包括交联丙烯酸聚合物。

[0049] 在一个实施方案中,本发明涉及一种凝胶制剂,其中所述组合物的电子顺磁共振(EPR)光谱如图13所示。

附图说明

[0050] 图1为本文所述工艺的流程图。

[0051] 图2示出了电极处生成各种分子的示意图。写在电极之间的分子表示初始反应物，写在电极之外的那些分子表示电极处产生的分子/离子及其电极电位。

[0052] 图3示出了用于制备根据本发明的组合物的工艺和系统的平面图。

[0053] 图4示出了用于制备水的示例性系统，制出的水用于进一步被加工成本文所述的组合物。

[0054] 图5示出了NaCl溶液、pH 12.48的NaClO溶液以及本文所述组合物(标记为“ASEA”)的C135光谱。

[0055] 图6示出了本发明组合物的¹H NMR光谱。

[0056] 图7示出了DIPPMPO与本文所述组合物的混合物的³¹P NMR光谱。

[0057] 图8示出了正离子模式质谱，图中展示了DIPPMPO的原始峰和裂解规律，m/z峰出现在264、222和180处。

[0058] 图9将本文所述组合物(标记为“ASEA”)的氧/氮比同水和NaClO的氧/氮比进行比较。

[0059] 图10将本文所述组合物(标记为“ASEA”)的氯/氮比同水和NaClO的氯/氮比进行比较。

[0060] 图11将本文所述组合物(标记为“ASEA”)的臭氧/氮比同水和NaClO的臭氧/氮比进行比较。

[0061] 图12将本文所述组合物(标记为“ASEA”)的二氧化碳/氮比同水和NaClO的二氧化碳/氮比进行比较。

[0062] 图13示出了DIPPMOP/ASEA混合物(某实施方案中的组合物为“ASEA”)的EPR分裂模式。

[0063] 图14为用于实现本发明的设备的目前第一优选实施方案的透视图。

[0064] 图15为图14所示电极组件的详细俯视图。

[0065] 图15A为沿图15中的线3--3剖切图15所示电极组件得到的侧面剖视图。

[0066] 图16为用于实现本发明的设备的目前第二优选实施方案的框图。

[0067] 图17为优选用于图16所示设备的电极组件的俯视图。

[0068] 图18为沿图17中的线6--6剖切得到的剖视图。

[0069] 图19示出了一种电源的框图。

[0070] 图20示出了另一种电源的框图。

[0071] 图21为多种组合物的相对荧光图表。

[0072] 图22为超氧化物在一年内的衰减率曲线图。

[0073] 图23是示出在混合物被储存在瓶内和袋中这两种情况下的超氧化物衰减率的比较的曲线图。

[0074] 图24为实验5f07 ROS分析的曲线图。

[0075] 图25为使用两种AAPH水平时，批内分析变异的曲线图。

[0076] 图26示出了本发明组合物的JEOL DART低温进样TOF质谱，图中展示了37和55处的水簇[(H₂O)_n+H]⁺峰。

[0077] 图27示出了本发明组合物的JEOL DART低温进样TOF质谱，其中正离子质谱的质荷比(m/z)大于60。

[0078] 图28示出了本发明组合物的JEOL DART低温进样TOF质谱,图中展示了35和37处的负离子峰。

[0079] 图29是在用于制备本文所述的本发明凝胶组合物的成分样品中测试的自由基和反应性氧物质的EPR分析。

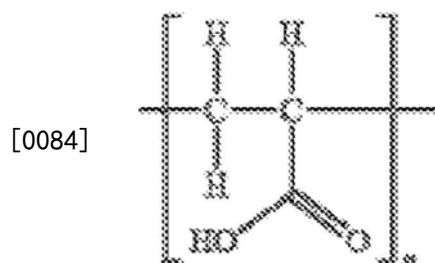
[0080] 图30是在用于制备本文所述的本发明凝胶组合物的成分样品中测试的自由基和反应性氧物质的EPR分析。

具体实施方式

[0081] 本文描述的制剂包括凝胶或水凝胶,该制剂通常包含至少一种氧化还原信号剂(RXN)。RXN可包括(但不限于)超氧化物: $O_2^{\bullet-}$ 、 $HO_2^{\bullet}$;次氯酸盐: $OC1^-$ 、 $HOCl$ 、 $NaOCl$;次氯酸(hypochlorate): $HClO_2$ 、 ClO_2 、 $HClO_3$ 、 $HClO_4$;氧衍生物: O_2 、 O_3 、 $O_4^{\bullet-}$ 、 $1O$;氢衍生物: H_2 、 $H^{\bullet}$;过氧化氢: H_2O_2 ;羟基自由基: $OH^{\bullet-}$;离子化合物: Na^+ 、 Cl^- 、 H^+ 、 OH^- 、 $NaCl$ 、 HCl 、 $NaOH$;氯: Cl_2 ;水簇: $n \cdot H_2O$ 在离子周围诱导的偶极层;以及这些的组合。一些RXN为电子受体,一些RXN为电子供体。

[0082] 凝胶和水凝胶可由包括含水成分和流变改性剂在内的成分制成。流变学研究的是物质的流动或流体(例如牛顿流体),以及在响应于作用力发生塑性流动而不是弹性变形的状态下的“软固体”或固体(<http://en.wikipedia.org/wiki/Rheology>,2013年10月17日检索)。化妆品行业使用流变改性剂来影响化妆品的外观和质感,同时赋予这些化妆品有益的属性。可根据最终使用者的需要使用流变改性剂,也可依据所需的特性以及与氧化还原信号组合物的相容性来选择流变改性剂。

[0083] 流变改性剂(又称增稠剂、粘度调节剂或胶凝剂)可以是基于丙烯酸聚合物,这种聚合物可包括基于丙烯酸的高分子量交联聚合物,例如具有下列一般结构:



[0085] 这类聚合物以商品名 **Carbopol®** 出售。**Carbopol®** 聚合物一般作为流变改性剂供应,在多种个人护理产品、药物和家用清洁剂中用作增稠剂、悬浮剂和稳定剂。**Carbopol®** 聚合物可以固体(如粉末)或液体形式使用。

[0086] 适用于本发明的基于丙烯酸的聚合物可以是均聚物或共聚物。合适的均聚物可优选与烯丙基蔗糖或烯丙基季戊四醇交联。合适的丙烯酸共聚物可由长链(C10至C30)丙烯酸烷基酯改性,并可与(例如)烯丙基季戊四醇交联。

[0087] 优选将 **Carbopol®** 聚合物中和,以便获得最大粘度。**Carbopol®** 聚合物在供货时,能以被紧紧盘绕的干燥酸性分子形式存在,这些酸性分子被氢键固定为盘绕结构。这类聚合物一旦被分散在水中或另一种溶剂中,便可开始与水化合并部分展开。最大限度增加 **Carbopol®** 聚合物稠度的一种方法是,将该酸性聚合物转变成盐。用常用碱(例如氢氧化钠

(NaOH) 或三乙醇胺 (TEA)) 中和这种酸性聚合物, 使长链聚合物“展开”, 便轻松地将该酸性聚合物转变成盐, 并提供有效增稠形式的物质。另外的中和剂包括氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾、精氨酸、氨甲基丙醇、四羟基丙基乙二胺、三乙醇胺、氨丁三醇、PEG-15 椰油胺、二异丙醇胺和三异丙醇胺。

[0088] 中和剂的量将取决于凝胶/水凝胶产品的所需特性, 并将取决于中和剂的类型。例如, 可将中和剂的量描述为中和剂与 **Carbopol[®]** (碱: **Carbopol[®]**) 的比值, 该比值可从 0.1:1 到 10:1。优选地, 用来中和 1 份 **Carbopol[®]** 的中和剂的量为 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9 或 10 份。更优选地, 中和剂为 NaOH, 其与 **Carbopol[®]** 的比值为 2.3:1。这些量可以是近似值, 并且可修改, 以实现组合物中需要或要求的特定性质。

[0089] 合适的增稠剂优选使制剂获得所需的粘度和其他特性, 例如外观、剪切阻力、离子抗性和热稳定性。例如, 制剂为悬浮液或乳液 (并非透明凝胶) 时, 优选使用粘度大于 3000 厘泊 (cp) 的 **Carbopol[®]** 934。或者可使用 **Carbopol[®]** 974P, 因为其具有优异的生物粘附特性。

优选的 **Carbopol[®]** 是 **Carbopol[®]** Ultrez 30。

[0090] 其他流变改性剂包括任何适宜的金属硅酸盐胶凝剂, 并且可用于本发明的水凝胶制剂。通常使用金属硅酸盐胶凝剂, 其中的金属为碱金属、碱土金属或这些金属的组合。合适的碱金属或碱土金属包括 (但不限于) 锂、钠、钾、镁、钙等。在一个优选的实施方案中, 金属硅酸盐胶凝剂为硅酸镁钠或其衍生物。在一个最优选的实施方案中, 金属硅酸盐胶凝剂为氟硅酸镁钠。

[0091] 本发明的水凝胶制剂中的流变改性剂可为任何适宜的量。一般来讲, 基于水凝胶制剂的重量, 流变改性剂的量按重量计为约 0.1% 至约 10%。优选地, 改性剂的量按重量计为约 1.0% 至约 5%。更优选地, 改性剂的量按重量计为 0.1%、0.2%、0.3%、1.7%、3.1%、4.5%、0.4%、1.8%、3.2%、4.6%、0.5%、1.9%、3.3%、4.7%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、2%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.8%、4.9% 或 5%。最优选地, 改性剂的量按重量计为 1% 或 2%。这些重量百分比可以是近似值, 并且可修改, 以实现组合物中需要或要求的特定性质。

[0092] 本发明的水凝胶制剂可任选地包含缓冲剂。可采用任何适宜的缓冲剂来使制剂获得所需的 pH 并维持所需 pH。适用于本文所述水凝胶制剂的缓冲剂包括 (但不限于) 醋酸盐和醋酸、谷氨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、组氨酸或其他氨基酸、葡糖酸盐、磷酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、甲酸盐、丙酸盐、碳酸盐。其他缓冲剂是本领域众所周知的 (参见例如 Handbook of Cosmetic and Personal Care Additives, 2nd ed., Ashe et al. eds. (2002) (Ashe 等人编辑, 《化妆品与个人护理用品添加剂手册》第 2 版, 2002 年) 和 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th ed., Rowe et al. eds. (2003) (Rowe 等人

编辑,《药用辅料手册》第4版,2003年)。适宜的缓冲剂可以是液体或固体形式。在一个优选的实施方案中,缓冲剂为磷酸或磷酸盐。在一个更优选的实施方案中,缓冲剂为磷酸钠。本文所用的磷酸钠可以是任何适宜形式的磷酸钠,包括(例如)磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二钠或这些物质的组合。优选的磷酸盐可以是焦磷酸四钠。

[0093] 如果本发明的制剂中包含缓冲剂,则缓冲剂可为任何适宜的量。一般来讲,基于本发明水凝胶制剂的重量,制剂中缓冲剂的量为约0.01重量%至约5.0重量%。优选地,缓冲剂的量为约0.1重量%至约1.0重量%。

[0094] 所述水凝胶制剂还可包含另外的组分,例如着色剂、芳香剂、缓冲液、生理上可接受的载体和/或赋形剂,等等。合适的着色剂的例子包括(但不限于)二氧化钛、氧化铁、吡啶紫、铬-钴-铝氧化物、4-双[(2-羟乙基)氨基]-9,10-蒽二酮双(2-丙烯酸)酯共聚物,等等。可使用任何适宜的芳香剂。

[0095] 本发明的水凝胶制剂的pH一般为约3至约9。通常情况下,所述水凝胶制剂的pH为5.0至7.0。优选的是,所述水凝胶制剂的pH为5.6至7.0。

[0096] 水凝胶制剂的粘度可为任何适宜的粘度,使得可将该制剂局部施用于患者。在一个实施方案中,水凝胶制剂的粘度在约1,000至约100,000厘泊(cP)范围内。更具体地讲,水凝胶的粘度为1,000cP、2,000cP、3,000cP、4,000cP、5,000cP、10,000cP、15,000cP、20,000cP、25,000cP、30,000cP、35,000cP、40,000cP、45,000cP、50,000cP、55,000cP、60,000cP、65,000cP、70,000cP、75,000cP、80,000cP、85,000cP、90,000cP或95,000cP。优选地,水凝胶的粘度在约1,000cP至约20,000cP范围内。更优选地,水凝胶的粘度在约12,000cP至约20,000cP范围内。这些粘度范围可以是近似值,并且可修改,以实现组合物中需要或要求的特定性质。

[0097] 水凝胶用组合物制备。凝胶或水凝胶包含组合物和流变改性剂。组合物可以是氧化还原信号组合物,可如本文所述制备该组合物。这些公开的组合物的制备方法可包括下列一个或多个步骤:(1)用水制备氯化钠的超纯溶液,(2)由一组惰性催化电极控制温度并调节流量,(3)由调整后的电解工艺形成这样的稳定的分子基团和复合物:RS和ROS。在一个实施方案中,这种工艺包括全部上述步骤。

[0098] 制备氧化还原信号组合物的一类方法的一个一般例子包括:使用一组电极,设置约3安培的电流强度,电解盐浓度约2.8g NaCl/L的盐碱水,形成组合物,其中水在电解的3分钟内为室温或低于室温。

[0099] 制备治疗组合物的一类方法的另一个一般例子包括:使用一组电极,设置约3安培的电流强度,电解盐浓度约9.1g NaCl/L的盐碱水,形成组合物,其中水在电解的3分钟内为室温或低于室温。

[0100] 本发明凝胶中的氧化还原信号组合物重量百分比可为50重量%至99.9重量%。更优选地,氧化还原信号组合物重量百分比为90重量%至99.1重量%,或为95%至99.1%。更优选地,氧化还原信号组合物重量按重量计为95.1%、95.2%、95.3%、95.4%、95.5%、95.6%、95.7%、95.8%、95.9%、96%、96.1%、96.2%、96.3%、96.4%、96.5%、96.6%、96.7%、96.8%、96.9%、97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、

99.9%。最优选地,氧化还原信号组合物的量按重量计为98%或99%。这些重量百分比可以是近似值,并且可修改,以实现组合物中需要或要求的特定性质。

[0101] 水可从多种来源获得,包括(但不限于)城市用水、过滤水、Nanopure超纯水等。基于这一点,图1示出了这种工艺的一步,其中反渗透工序(可选)如102所示。

[0102] 在一个实施方案中,可采用下列工序除去商业来源水中的污染物:让水流经活性炭过滤器,除去芳香性和挥发性污染物;然后进行反渗透(RO)过滤,除去溶解的固体与大部分有机和无机污染物。经RO过滤后得到的水,含有的溶解固体可少于约8ppm。可通过蒸馏过程除去大部分剩余的污染物,得到少于1ppm的溶解固体测量值。除了除去污染物之外,蒸馏还可用来将水调节为恰当的结构和氧化还原电位(ORP),以利于后续电催化过程中,在铂电极上形成氧化还原反应电位。

[0103] 超纯水是指总溶解固体数少于10ppm的水。可通过反渗透和/或蒸馏获得少于10ppm的总溶解固体数。也可利用其他已知的净水工艺来减少总溶解固体量。

[0104] 反渗透工艺可以变化,但都能提供总溶解固体含量少于约10ppm、约9ppm、约8ppm、约7ppm、约6ppm、约5ppm、约4ppm、约3ppm、约2ppm、约1ppm等的水。

[0105] 反渗透工艺可在约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃等温度下执行。可根据需要重复反渗透步骤,以获得特定的总溶解固体水平。无论是否采用了反渗透步骤(可选),都可执行蒸馏步骤104(可选)。

[0106] 减少污染物的其他方式包括过滤和/或纯化,过滤和/或纯化例如利用去离子作用、炭过滤、双重蒸馏、电极电离作用、树脂过滤(如采用Milli-Q纯化法、微量过滤法、超滤法)、紫外氧化、电渗析或这些方法的组合得以实现。

[0107] 蒸馏工艺可以变化,但都能提供总溶解固体含量少于约5ppm、约4ppm、约3ppm、约2ppm、约1ppm、约0.9ppm、约0.8ppm、约0.7ppm、约0.6ppm、约0.5ppm、约0.4ppm、约0.3ppm、约0.2ppm、约0.1ppm等的水。蒸馏工艺可在约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃等温度下执行。

[0108] 可根据需要重复蒸馏步骤,以获得特定的总溶解固体水平。水经受反渗透、或蒸馏、或这两种处理后,或在既未反渗透也未蒸馏的情况下,水中的总溶解固体水平可低于约5ppm、约4ppm、约3ppm、约2ppm、约1ppm、约0.9ppm、约0.8ppm、约0.7ppm、约0.6ppm、约0.5ppm、约0.4ppm、约0.3ppm、约0.2ppm、约0.1ppm等。

[0109] 可在炭过滤步骤执行反渗透、或蒸馏、或这两种处理,或既不反渗透也不蒸馏。纯化后的水可直接用于本文所述的系统和方法。

[0110] 水经受反渗透、或蒸馏、或这两种处理后,或在既未反渗透也未蒸馏的情况下,或在本文所述的任何其他纯化步骤后,在图1的加盐步骤106中向水中加盐。盐可以是未精制的、精制的、结块的、未结块的,等等。在一个实施方案中,盐为氯化钠(NaCl)。在一些实施方案中,盐可包含添加剂。盐添加剂可包括(但不限于)碘化钾、碘化钠、碘酸钠、右旋糖、氟化钠、亚铁氰化钠、磷酸三钙、碳酸钙、碳酸镁、脂肪酸、氧化镁、二氧化硅、硅酸钙、铝硅酸钠、铝硅酸钙、富马酸亚铁、铁或叶酸。可在此时或所述工艺的任意时间点加入这些添加剂中的任一种。例如,可在装瓶之前加入上述添加剂。

[0111] 一般来讲,盐水应不含有机污染物和无机污染物,并且直到分子水平都应当均匀。具体地讲,金属离子可干扰电催化表面反应,因此避免含有金属可能是有益的。在一个实施

方案中,使用盐水溶液将水盐碱化。盐水溶液可具有约540g NaCl/加仑,例如537.5g NaCl/加仑的NaCl浓度。

[0112] 在另一个实施方案中,该工艺可应用于任何离子性可溶盐混合物,尤其是那些含有氯化物的可溶盐混合物。除NaCl外,其他非限制性例子包括LiCl、HCl、CuCl₂、CuSO₄、KCl、MgCl、CaCl₂、硫酸盐和磷酸盐。例如,由于强酸(如硫酸(H₂SO₄))和强碱(如氢氧化钾(KOH)和氢氧化钠(NaOH))具有强导电能力,故常被用作电解质。优选地,盐为氯化钠(NaCl)。盐水溶液可用于将盐引入水中。需要使用的盐水或盐的量对本领域的普通技术人员来说是显而易见的。

[0113] 可采用盐水溶液的形式将盐加入水中。为了混合盐水溶液,可使用物理混合设备,也可采用循环或再循环方式。在一个实施方案中,将医药级纯氯化钠溶解在制备的蒸馏水中,形成15重量%的不完全饱和盐水溶液,不断再循环并过滤,直到盐完全溶解并且所有大于0.1微米的颗粒都被除去为止。这一步可能需要好几天。然后将过滤后的溶解盐水溶液以约1:352的比率(盐:水)注入蒸馏水槽,形成0.3%的盐水溶液。在一个实施方案中,可使用每加仑水含10.75g盐的比率来形成组合物。在另一个实施方案中,可使用约3至4g水(如3, 787.5g水)中含10.75g盐的比率来形成组合物。然后可允许再循环该溶液,使其分散,直到实现分子水平的均匀性为止。盐水溶液可具有约540g NaCl/加仑,例如537.5g NaCl/加仑的NaCl浓度。

[0114] 然后可将盐水加入按前述方式处理过的水中或未处理过的新鲜水中,使NaCl浓度介于约1g NaCl/加仑水和约25g NaCl/加仑水之间,介于约8gNaCl/加仑水和约12g NaCl/加仑水之间,或介于约4g NaCl/加仑水和约16gNaCl/加仑水之间。在一个优选的实施例,获得的NaCl浓度为2.8g/L水。在另一个优选的实施例,所获得的NaCl浓度为9.1g/L水。一旦将盐水以恰当的量加入水中,就可充分混合溶液。混合期间的液体温度可为室温,也可被控制到所需的温度或温度范围。

[0115] 为了混合该溶液,可使用物理混合设备,也可采用循环或再循环方式。然后可在图1的冷冻步骤108中将盐溶液冷冻。

[0116] 若要制造大量组合物,可采用不同的冷却和冷冻方法。例如,可采用低温冷却法,该方法利用了液氮冷却管路。同样,可使溶液流经丙二醇热交换器,获得所需温度。一种优选的冷冻方法可以是在冷冻机中完成电解过程。冷冻时间可因液体量、起始温度和所需的冷冻温度不同而不同。

[0117] 阳极反应形成的产物可被有效运送至阴极,从而在阴极表面上提供形成稳定复合物所必需的反应物。还可能有利的是,将在催化表面之间循环的流体维持在高度均匀的状态。可使用约2至8mL/cm²/s的恒定流速,网状电极在大槽内的间隔距离通常为2cm。在某种程度上,可利用电解期间电极所释放气体形成的对流来维持该流速。

[0118] 然后可在图1的电解步骤110中,使用至少一个电极对混合好的溶液(冷冻或未冷冻)进行电化学处理。每个电极可以是导电金属或包含导电金属。金属可包括(但不限于)铜、铝、钛、铈、铂、银、金、铁、这些金属的组合,或合金(例如钢或黄铜)。可用不同的金属(例如但不限于铝、金、铂或银)涂覆或涂镀电极。在一个实施方案中,每个电极由钛形成,并用铂涂镀。电极上的铂表面本身可最佳地催化所需反应。粗糙的双层镀铂可确保局部“反应中心”(尖锐突出的挤出物)具有活性,还可确保反应物不与下面的电极钛基底接触。

[0119] 在一个实施方案中,粗糙的镀铂网状电极呈垂直同轴的圆柱几何构型可能是最佳的,其中阳极和阴极之间的间隔(例如)不超过2.5cm、不超过5cm、不超过10cm、不超过20cm或不超过50cm。流经每个电极的电流强度可介于约2安培和约15安培之间、介于约4安培和约14安培之间,可至少为约2安培、至少为约4安培、至少为约6安培或处于任何这些值形成的任意范围内。在一个实施方案中,每个电极使用7安培的电流强度。在一个实施例中,流经电极的电流强度为1安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为2安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为3安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为4安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为5安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为6安培。在一个实施例中,流经电极的电流强度为7安培。在一个优选的实施例中,流经电极的电流强度为3安培。

[0120] 电流可流经电极足够长的时间,以电解盐水溶液。可在电化学过程期间将溶液冷冻。还可在电化学过程期间混合溶液。可执行混合以保证电解充分完成。

[0121] 电极之间的电场可引起离子移动。负离子可朝阳极移动,正离子可朝阴极移动。这可使电极之间能够发生反应物和产物的交换。在一些实施方案中,电极之间不需要屏障。

[0122] 电流流经溶液足够长的时间后,就形成了电解溶液。可在图1的储存/测试步骤112中储存溶液,和/或测试溶液的特定性质。在一个实施方案中,将均匀的盐水溶液冷冻至约 $4.8 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。整个电催化过程期间通常需要调节温度,因为电解过程产生的热能本身可导致升温。在一个实施方案中,可在整个电解过程中不断降低电极处的工艺温度,将该温度维持在约 4.8°C 。

[0123] 电解时或电解期间的溶液温度可低于 10°C 。在一个优选的实施方案中,电解时或电解期间的溶液温度为 10°C 、或 9°C 、或 8°C 、或 7°C 、或 6°C 、或 5°C 、或 4°C 、或 3°C 、或 2°C 、或 1°C 、或 -1°C 、或 -2°C 、或 -3°C 、或 -4°C 、或 -5°C 、或 -6°C 、或 -7°C 、或 -8°C 、或 -9°C 或 -10°C 。该温度也可在(例如)1至 10°C 、或3至 7°C 或4至 6°C 范围内。优选地,电解期间的温度为4至 6°C 。最优选地,电解期间的温度为 4.5 至 5.8°C 。

[0124] 电流流经溶液足够长的时间后,就形成了具有有益性质(如抗真菌性质)的电解溶液。该溶液的pH可为约7.4。在一些实施方案中,pH大于7.3。在一些实施方案中,pH不为酸性。在其他实施方案中,该溶液的pH可小于约7.5。pH可不为碱性。可在图1的储存/测试步骤112中储存溶液,和/或测试溶液的特定性质。

[0125] 该电解过程的最终产物可在盐水溶液中反应,产生许多不同的化学实体。本文所述的组合物可包含一种或多种这些被称为氧化还原信号剂或RXN的化学实体。

[0126] 电解溶液中的氯浓度可介于约5ppm和约34ppm之间、介于约10ppm和约34ppm之间,或介于约15ppm和约34ppm之间。在一个实施方案中,氯浓度为约32ppm。

[0127] 电解溶液中的盐浓度用重量体积比(w/v)表示,可(例如)介于约0.10%和约0.20%之间、介于约0.11%和约0.19%之间、介于约0.12%和约0.18%之间、介于约0.13%和约0.17%之间,或介于约0.14%和约0.16%之间。

[0128] 然后可在图1的装瓶步骤114中将组合物装瓶。可将组合物装入塑料瓶中,塑料瓶的容量为约4oz、约8oz、约16oz、约32oz、约48oz、约64oz、约80oz、约96oz、约112oz、约128oz、约144oz、约160oz,或处于任何这些值形成的任意范围内。塑料瓶也可以是容量类似的塑料可压缩袋。在一个实施方案中,塑料可压缩袋可具有单向阀,以防止(例如)体育运动

时组合物渗漏。

[0129] 装瓶期间,可将一批合格的溶液泵送通过10微米过滤器(如聚丙烯材质),以除去可能已进入该批溶液的任何较大颗粒(来自水槽、灰尘、毛发等)。在其他实施方案中,不需要使用这种过滤器。然后可将溶液泵入瓶中,溢出的溶液返回该批溶液中。

[0130] 瓶子通常可能不含可被酸或氧化试剂溶解的任何染料、金属微粒或化学物质。可特别依据酸和氧化试剂,确定使用何种瓶子、瓶盖、装瓶过滤器、阀门、管路和压力头。可避免使用含有对氧化作用敏感的有机胶水、密封剂或其他组分的瓶盖,因为这些物质随时间推移可中和并弱化产物。

[0131] 本文使用的瓶子和袋子可有助于防止组合物内的自由基物质衰减。在其他实施方案中,所述的瓶子和袋子不会促进衰减过程。换句话讲,使用的瓶子和袋子对组合物中的自由基物质而言可能是惰性的。在一个实施方案中,容器(如瓶子和/或袋子)可使容许组合物中自由基的小于约10%衰减/月、小于约9%衰减/月、小于约8%衰减/月、小于约7%衰减/月、小于约6%衰减/月、小于约5%衰减/月、小于约4%衰减/月、小于约3%衰减/月、小于约2%衰减/月、小于约1%衰减/月、介于约10%衰减/月和约1%衰减/月之间、介于约5%衰减/月和约1%衰减/月之间,为约10%衰减/月、约9%衰减/月、约8%衰减/月、约7%衰减/月、约6%衰减/月、约5%衰减/月、约4%衰减/月、约3%衰减/月、约2%衰减/月或约1%衰减/月。在一个实施方案中,瓶子可仅导致超氧化物的约3%衰减/月。在另一个实施方案中,袋子可仅导致超氧化物的约4%衰减/月。

[0132] 可制备大批量或放大批量的凝胶。上文讨论了制备大批量组合物(包括氧化还原信号组合物)的工艺。为了制备大批量或放大批量的凝胶,可使用所需比率的组合物和流变改性剂。然后可将凝胶放入与其相容的容器或试剂盒中。使用直流电(DC)电源来电解水。

[0133] 可依据所需的特定结果,将盐水溶液电解所需的时间。例如,可将盐水溶液电解约1分钟至约5天。优选地,可将盐水溶液电解约20分钟至约2天。更优选地,对于每1升,可将盐水溶液电解1至60分钟、10至40分钟或20至30分钟。例如,对于每1升盐水溶液,可将盐水容易电解1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟、10分钟、11分钟、12分钟、13分钟、14分钟、15分钟、16分钟、17分钟、18分钟、19分钟、20分钟、21分钟、22分钟、23分钟、24分钟、25分钟、26分钟、27分钟、28分钟、29分钟、30分钟、31分钟、32分钟、33分钟、34分钟、35分钟、36分钟、37分钟、38分钟、39分钟、40分钟、41分钟、42分钟、43分钟、44分钟、45分钟、46分钟、47分钟、48分钟、49分钟、50分钟、51分钟、52分钟、53分钟、54分钟、55分钟、56分钟、57分钟、58分钟、59分钟或60分钟。对于每1升盐水溶液,可将盐水溶液电解介于1至60分钟之间的任意时间。例如,可将盐水溶液电解介于1至2分钟之间的时间、或者介于2至3分钟之间的时间等。例如,对于每1升盐水溶液,可将盐水溶液电解约1分钟、约2分钟、约3分钟、约4分钟、约5分钟、约6分钟、约7分钟、约8分钟、约9分钟、约10分钟、约11分钟、约12分钟、约13分钟、约14分钟、约15分钟、约16分钟、约17分钟、约18分钟、约19分钟、约20分钟、约21分钟、约22分钟、约23分钟、约24分钟、约25分钟、约26分钟、约27分钟、约28分钟、约29分钟、约30分钟、约31分钟、约32分钟、约33分钟、约34分钟、约35分钟、约36分钟、约37分钟、约38分钟、约39分钟、约40分钟、约41分钟、约42分钟、约43分钟、约44分钟、约45分钟、约46分钟、约47分钟、约48分钟、约49分钟、约50分钟、约51分钟、约52分钟、约53分钟、约54分钟、约55分钟、约56分钟、约57分钟、约58分钟、约59分钟或约60分钟。最优选地,将盐水溶液电解

15至25分钟,或介于15分钟和25分钟之间的任意时间。例如,将盐水溶液电解约15至约25分钟,或介于约15分钟和约25分钟之间的任意时间。

[0134] 所需的电压、安培数、频率、时间和电流这些变量取决于化合物和/或离子本身、以及它们各自的键强度。为此,电压、安培数、频率、时间和电流这些变量具有化合物和/或离子依赖性,但这些变量并非限制因素。尽管如此,使用的电压可小于40V,例如30V、或20V、或10V或这些电压之间的任意电压。电压还可被调节,且在任意时刻都可在1至40V、或10至30V或20至30V的范围内变化。在一个实施方案中,电压可在单个电解循环内变动。变动范围可从1至40V、或从10至30V或从20至30V。这些范围是非限制性的,仅作为例子示出。

[0135] 具有AC纹波的波形也被称为脉冲波形或尖峰波形,包括(例如):任何正脉冲电流(例如脉冲波)、脉冲串、方波、锯齿波、尖峰波形、脉冲宽度调制(PWM)、脉冲持续时间调制(PDM)、单相半波整流AC、单相全波整流AC或三相全波整流AC。

[0136] 可使用桥式整流器。可使用其他类型的整流器,例如单相整流器、全波整流器、三相整流器、十二脉动桥、倍压整流器、滤波整流器、硅整流器、SCR式整流器、高频(RF)整流器、逆变器数字控制器整流器、真空管二极管、汞弧阀、固态二极管、可控硅整流器等等。脉冲21的波形可用晶体管稳压电源、滴管式电源、开关电源等形成。

[0137] 可使用变压器。可使用的变压器的例子包括中心抽头式变压器、自耦变压器、电容式电压互感器、配电变压器、电源变压器、相角调节变压器、斯科特T型变压器、多相变压器、接地变压器、漏磁变压器、谐振变压器、声频变压器、输出变压器、叠片铁芯环形自耦变压器、可变自耦变压器、感应调压器、杂散场变压器、多相变压器、接地变压器、漏磁变压器、谐振变压器、恒压变压器、铁氧体磁芯平面变压器、油冷变压器、树脂浇注变压器、隔离变压器、仪表变压器、电流变压器、电位变压器、脉冲变压器、空芯变压器、铁氧体磁芯变压器、传输线变压器、巴伦声频变压器、扬声器变压器、输出变压器、小信号变压器、级间耦合变压器、刺猬变压器或可变耦合器。

[0138] 还可内置生产单元电源中的脉冲电位。整流电源中缺乏滤波电容器可导致电压每秒内降至0的次数为预定次数。例如,电压频率为60Hz的情况下,电压每秒内可达到尖峰120次,因此室内电源线中的交流电改变极性时导致硬尖峰。这个硬尖峰在傅里叶变换下,可激发大的频率带宽。实际上,电压正以每秒120次的频率从高电位变为零。在其他实施方案中,电压可以下列频率从高电位变为零:每秒约1,000次、每秒约500次、每秒约200次、每秒约150次、每秒约120次、每秒约100次、每秒约80次、每秒约50次、每秒约40次、每秒约20次、介于每秒约200次和每秒约20次之间、介于每秒约150次和每秒约100次之间、每秒至少约100次、每秒至少约50次或每秒至少约120次。这个功率调制可使电极能够对所有电压进行取样,还提供足够的频率带宽,以激发形成分子本身的共振。电压极低时刻还可提供低电场环境,电荷类似的离子在该低电场环境内可非常靠近电极。所有这些因素一起可提供形成能够生成和保持ROS自由基的稳定复合物的可能性。在一个实施方案中,脉冲电位可根据所需的功能参数和仪器设备的性能而改变,因此,脉冲电位可从极高电位变为低电位,可从极高频变为极低频率。在一个实施方案中,电压电位必须周期性地降为零。在技术允许范围内,电压每秒内降为0V的次数可尽可能地多。在一些实施方案中,电压每秒内降为0V的次数介于100和200之间。在一个优选的实施方案中,电压每秒内降为0V的次数为120。

[0139] 在一些实施方案中,对电压电位可上升到的最高值没有限制。例如,电压电位可从

0V脉冲升至40V。在一些实施方案中,电压范围可变化或被更改,以使电压范围在任何给定的时间量内按需要的频率或快或慢地变化。

[0140] 可使用这种脉冲波形模型来稳定许多不同组分中的超氧化物、羟基自由基和 O_2H^* ,这种脉冲波形模型不限于任何特定变量,例如电压、安培数、频率、流量(电流密度)或电流。这些变量特定于使用的组分。例如,可将水和NaCl结合,从而在溶液中提供分子和离子。可使用60Hz电流,也就是说,每秒内电压(V)有60个周期/120个尖峰,或V在每秒内为0的次数为120次。电压降为0时,据信0V允许离子漂离/迁移,并在电压下次升高前重组。推理认为,电压的这种尖峰允许并促使频率的可变范围,从而影响许多不同类型的化合物和/或离子,使得该过程发生。

[0141] 在一个实施方案中,要求电压周期性地变为0V。电压再次降为0时,据信0V允许离子漂离/迁移,并在电压下次升高前重组。因此,不受理论束缚,据信离子的这种迁移有利于产生第1代、第2代和第3代物质,如图2所示。利用这种方法产生了稳定的超氧化物,例如 O_2^{*-} 。

[0142] 在另一个实施方案中,电压始终为0V或正电位。

[0143] 也可使用二极管。随着频率被调整,电压每秒内降为0的次数可尽可能地多。电压下降的次数随频率增大而增加。

[0144] 离子在受来自电极的电流影响时发生改变。不受理论束缚,据信电流改变一些离子/化合物的状态。这种改变将电子从其初始轨道和/或自旋态挤入到较高的能态和/或单自旋态。这种电解提供了形成自由基的能量,这些自由基最终在电解过程期间,在反应物和产物的多代循环中形成。换句话讲,最初电解化合物和/或离子,形成产物,然后使产物本身与其他化合物和/或离子和/或气体反应,形成第二代反应物和产物。然后该分代式过程再次发生,因此,电压再次达到尖峰时,第二代产物便与溶液中的其他化合物和/或离子反应。

[0145] 氧化还原电位可为约840mV。

[0146] 频率可为1Hz至无穷大,或至100MHz。优选地,频率为20Hz至100Hz。更优选地,频率为40Hz至80Hz。最优选地,频率为60Hz。

[0147] 在另一个实施方案中,频率在电解过程中发生变化。例如,任何给定时刻的频率在20Hz至100Hz范围内。在另一个更优选的实施方案中,任何给定时刻的频率在40Hz至80Hz范围内。

[0148] 再次参见图2,图2示出了电极处生成各种分子的示意图,其中写在电极之间的分子表示初始反应物,写在电极之外的那些分子表示电极处产生的分子/离子及其电极电位。该图被分成几代,每一代都依赖后续多代的产物。

[0149] 该电解过程的最终产物可在盐水溶液中反应,产生许多不同的化学实体。本文所述的组合物可包含一种或多种这些化学实体。这些最终产物可包括(但不限于)超氧化物: O_2^{*-} 、 HO_2^* ;次氯酸盐: OCl^- 、 HOCl 、 NaOCl ;次氯酸(hypochlorate): HClO_2 、 ClO_2 、 HClO_3 、 HClO_4 ;氧衍生物: O_2 、 O_3 、 O_4^{*-} 、 1O ;氢衍生物: H_2 、 H^- ;过氧化氢: H_2O_2 ;羟基自由基: OH^{*-} ;离子化合物: Na^+ 、 Cl^- 、 H^+ 、 OH^- 、 NaCl 、 HCl 、 NaOH ;氯: Cl_2 ;水簇: $n*\text{H}_2\text{O}$ 在离子周围诱导的偶极层,以及数种变型形式。

[0150] 在一个实施方案中,组合物可包含至少一种下列物质:例如 O_2 、 H_2 、 Cl_2 、 OCl^- 、 HOCl 、 NaOCl 、 HClO_2 、 ClO_2 、 HClO_3 、 HClO_4 、 H_2O_2 、 Na^+ 、 Cl^- 、 H^+ 、 H 、 OH^- 、 O_3 、 O_4^* 、 1O 、 OH^{*-} 、 HOCl^-

02*-、HOC1-03、02*、H02*、NaCl、HCl、NaOH、水簇,或这些物质的组合。

[0151] 在一个实施方案中,组合物可包含至少一种下列物质:例如H₂、C1₂、OC1-、HOC1、NaOC1、HC102、C102、HC103、HC104、H202、03、04*、102、OH*-、HOC1-02*-、HOC1-03、02*、H02*、水簇,或这些物质的组合。

[0152] 在一个实施方案中,组合物可包含至少一种下列物质:例如HC103、HC104、H202、03、04*、102、OH*-、HOC1-02*-、HOC1-03、02*、H02*、水簇,或这些物质的组合。

[0153] 在一个实施方案中,组合物至少可包含02*-和HOC1。

[0154] 在一个实施方案中,组合物可包含02。在一个实施方案中,组合物可包含H₂。在一个实施方案中,组合物可包含C1₂。在一个实施方案中,组合物可包含OC1-。在一个实施方案中,组合物可包含HOC1。在一个实施方案中,组合物可包含NaOC1。在一个实施方案中,组合物可包含HC102。在一个实施方案中,组合物可包含C102。在一个实施方案中,组合物可包含HC103。在一个实施方案中,组合物可包含HC104。在一个实施方案中,组合物可包含H202。在一个实施方案中,组合物可包含Na⁺。在一个实施方案中,组合物可包含Cl⁻。在一个实施方案中,组合物可包含H⁺。在一个实施方案中,组合物可包含H。在一个实施方案中,组合物可包含OH⁻。在一个实施方案中,组合物可包含03。在一个实施方案中,组合物可包含04*。在一个实施方案中,组合物可包含102。在一个实施方案中,组合物可包含OH*-。在一个实施方案中,组合物可包含HOC1-02*-。在一个实施方案中,组合物可包含HOC1-03。在一个实施方案中,组合物可包含02*-。在一个实施方案中,组合物可包含H02*。在一个实施方案中,组合物可包含NaCl。在一个实施方案中,组合物可包含HCl。在一个实施方案中,组合物可包含NaOH。在一个实施方案中,组合物可包含水簇。一些实施方案可包含这些物质的组合。

[0155] 在一些实施方案中,可通过形成自由基复合物来稳定组合物中的羟基自由基。自由基复合物可由氢键保持在一起。可存在于组合物中的另一种自由基为OOH*自由基。其他自由基复合物可包括硝酰基-过氧化物自由基(HNO-HOO*)和/或次氯酸盐-过氧化物自由基(HOC1-HOO*)。

[0156] 化合物稳定主要是指,活性剂在组合物的整个使用寿命中都存在、或者是可测量的、或者被检测到。在一个实施方案中,活性剂或活性成分为超氧化物和/或羟基自由基。例如,本发明可被表述为一种组合物,其中在该组合物中在相当年数后仍存在至少一定比例的活性成分。例如,2年后,组合物中仍存在至少95%的活性成分;3年后,组合物中仍存在至少90%的活性成分;4年后,组合物中仍存在至少85%的活性成分;5年后,组合物中仍存在至少80%的活性成分;6年后,组合物中仍存在至少75%的活性成分;7年后,组合物中仍存在至少70%的活性成分;8年后,组合物中仍存在至少65%的活性成分;9年后,组合物中仍存在至少60%的活性成分;10年后,组合物中仍存在至少55%的活性成分,等等。

[0157] 稳定的氧自由基可保持稳定约3个月、约6个月、约9个月、约12个月、15个月、约18个月、约21个月、介于约9个月和约15个月之间、介于约12个月和约18个月之间、至少约9个月、至少约12个月、至少约15个月、至少约18个月、约24个月、约30个月、约50个月、约100个月、约200个月、约300个月、约400个月、约500个月、约1000个月、约2000个月或更长时间。

[0158] 稳定的氧自由基可以是基本稳定的。基本稳定可指,在上述给定的时间段内,稳定的氧自由基的浓度相对第1天的浓度(第1天是指yu的氧自由基被制出当天或当时),可保持大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、

大于约98%或大于约99%。例如,在一个实施方案中,在至少1年内,稳定的氧自由基的浓度相对第1天大于约95%。在另一个实施方案中,在至少1年内,所述至少一种氧自由基的浓度大于约98%。

[0159] 稳定可指,在上述给定的时间段内,稳定的氧自由基的浓度相对第1天或被制出当天的浓度,可保持大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、大于约95%、大于约96%、大于约97%、大于约98%、或大于约99%。例如,在一个实施方案中,在至少1年内,稳定的氧自由基的浓度相对第1天大于约95%。在另一个实施方案中,在至少1年内,所述至少一种氧自由基的浓度大于约98%。

[0160] 本文所用的稳定性还可指特定物质相比参考样品的量。在一些实施方案中,可在1L容器内制备参考样品:在40°F下用3安培电流电解0.9%等渗溶液3分钟。在另一个实施方案中,可根据本文另有说明的方法制备参考样品。也可从生产线直接装瓶参考标准样品,作为“新鲜”样品。

[0161] 在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约86%稳定至少4年、保持大于约79%稳定至少6年、保持大于约72%稳定至少8年、保持大于约65%稳定至少10年、或保持100%稳定至少20年。

[0162] 在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约95%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约96%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约97%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约98%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持大于约99%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。在其他实施方案中,所述至少一种氧自由基保持100%稳定至少2年、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。

[0163] 氧自由基的稳定性还可表示为随时间推移的衰减率。Ong, Ta-Chung在“Detailed Mechanistic and Optimization of the Photochemical Production Method of Superoxide” (2007). Honors Theses. Paper 267. (“光化学法制备超氧化物的详细机制和优化”,《荣誉论文集》,2007年,第267篇论文) (<http://digitalcommons.colby.edu/honorstheses/267>, 2013年8月14日检索) 中描述了超氧化物的衰减,该文献全文并入本文。基本稳定可指衰减率小于1%/月、小于2%/月、小于3%/月、小于4%/月、小于5%/月、小于6%/月、小于10%/月、小于3%/年、小于4%/年、小于5%/年、小于6%/年、小于7%/年、小于8%/年、小于9%/年、小于10%/年、小于15%/年、小于20%/年、小于25%/年、介于小于3%/月和小于7%/年之间。

[0164] 在其他实施方案中,稳定性可用半衰期表示。稳定氧自由基的半衰期可为约6个月、约1年、约2年、约3年、约4年、约5年、约10年、约15年、约20年、约24年、约30年、约40年、约50年,可大于约1年、大于约2年、大于约10年、大于约20年、大于约24年、介于约1年和约30年

之间、介于约6年和约24年之间或介于约12年和约30年之间。

[0165] 利用荧光光谱法检测的寿命延长溶液中的反应性物质浓度可能不会及时显著下降。数学模型表明,室温下可能存在键合 $\text{HOCl} \cdots \text{O}_2^-$ 的复合物。分子复合物可保护反应性物质的挥发性组分。例如,由于存在分子复合物,全血中的反应性物质浓度可防止反应性物质随时间推移而减少。

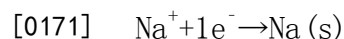
[0166] 还可进一步将反应性物质划分为“还原物质”(RS)和“反应性氧物质”(ROS)。反应性物质可由水分子和氯化钠离子在通过强迫供给电子的过程重构时形成。可强迫盐碱水中来源于较低分子能量构型的电子变为能量更高、反应性更强的分子构型。被夺走电子的物质可处于“电子饥饿”状态,被称为RS,在合适的条件下(例如,存在 H_2O_2 或 O_2),该物质可轻易变成电子受体(或质子供体)。获得高能量电子的物质可以是电子供体,被称为ROS,在合适的条件下,该物质可以能量形式释放这些电子。

[0167] 如果ROS中的高能电子未配对,则被称作“自由基”。ROS和RS可重组,利用催化酶相互中和。三个元素:(1)酶、(2)电子受体、(3)电子供体同时存在于同一位置,中和反应才能发生。

[0168] 取决于生产组合物用到的参数,不同组分的浓度可能不同。在一个实施方案中,组合物包含的 OCl^- 可为约0.1ppt、约0.5ppt、约1ppt、约1.5ppt、约2ppt、约2.5ppt、约3ppt、约3.5ppt、约4ppt、约4.5ppt、约5ppt、约6ppt、约7ppt、约8ppt、约9ppt、约10ppt、约20ppt、约50ppt、约100ppt、约200ppt、约400ppt、约1,000ppt,可介于约0.1ppt和约1,000ppt之间、约0.1ppt和约100ppt之间、约0.1ppt和约10ppt之间、约2ppt和约4ppt之间,可至少为约0.1ppt、至少为约2ppt、至少为约3ppt,可最多为约10ppt或最多为约100ppt。在一些实施方案中, OCl^- 的浓度可为3ppt。在其他实施方案中, OCl^- 的浓度可为1至100ppm、或10至30ppm或16至24ppm。在特定的实施方案中, OCl^- 的浓度为16ppm、17ppm、18ppm、19ppm、20ppm、21ppm、22ppm、23ppm、24ppm或25ppm。在其他实施方案中, OCl^- 可为组合物中主要的含氯物质。

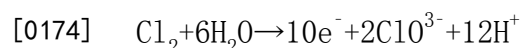
[0169] 为了在电解过程中测定它们每一种的相对浓度和产生速率,某些一般化学原理可能有帮助:

[0170] 1) 构建分子需要一定量的吉布斯自由能;吉布斯自由能与图2所列的电极电位差成正比。能量需求较大的反应不太可能发生,例如,要使金属钠发生以下反应,需要-2.71V电极电位(与氢还原形成对比,氢还原只需0.00V):



[0172] 与能量需求较小的其他反应相比,这种较大的能差需求使该反应不太可能发生。来源于电极的电子可优先用于需要较少能量的反应,例如产生氢气的反应。

[0173] 2) 电子和反应物需要位于电极上同一微位置处。需要好几种反应物的反应可能不太可能发生,例如:



[0175] 不仅需要6个水分子和1个 Cl_2 分子在同一时间位于电极上的同一位置,还需要同时释放10个电子。尽管这种反应发生的概率通常小于需要更少且更浓缩的反应物浓度的其他反应,但这类反应仍可能发生。

[0176] 3) 先前多代中生成的反应物可被转运或扩散至电极(反应在该电极处发生)。例

如,阳极上产生的属于第一代的溶解氧(O₂)可被转运至阴极,以便产生属于第二代的超氧化物和过氧化氢。离子可更容易被转运:由于离子带电,所以可被电场沿着电场牵拉。为了生成氯酸盐,例如可先产生HC1O₂来启动级联反应,所以限制HC1O₂生成,就也可限制后续任意氯酸盐生成。较低的温度可防止产生HC1O₂。

[0177] 在某些情况下,上述产物的稳定性和浓度可能很大程度上取决于周围环境。复合物和水簇的形成可影响基团(尤其是自由基)的寿命。

[0178] 室温下中性pH的水溶液(pH约7.0)中,超氧化物自由基(O₂*-)的半衰期为10毫秒,溶解臭氧(O₃)的半衰期为约20分钟。过氧化氢(H₂O₂)在中性含水环境中的寿命相对较长,但可取决于氧化还原电位和紫外光。其他实体(例如HCl和NaOH)分别依赖酸性环境或碱性环境才能幸存。就中性pH溶液来说,在远离电极、共计10,000,000份的自体水溶液中,H⁺离子和OH⁻离子的浓度约为1份。H⁻和I₀可快速反应。大部分上述基团的稳定性可取决于其微环境。

[0179] 超氧化物和臭氧可与次氯酸盐形成稳定的范德瓦尔斯分子复合物。极化水簇聚集在带电离子周围,也可起到保护次氯酸盐-超氧化物复合物和次氯酸盐-臭氧复合物的作用。可通过对催化底物进行分子水平电解,来构建此类复合物,但将组分混合在一起可能不会自发产生此类复合物。也可利用溶解氯气(Cl₂)与水的反应来自发产生次氯酸盐。这样,中性盐水溶液中可形成一种或多种稳定的分子和复合物,分别为:溶解气体:O₂、H₂、Cl₂;次氯酸盐:OCl⁻、HOCl、NaOCl;次氯酸(hypochlorate):HC1O₂、ClO₂、HC1O₃、HC1O₄;过氧化氢:H₂O₂;离子:Na⁺、Cl⁻、H⁺、H⁻、OH⁻;臭氧:O₃、O₄*⁻;单线态氧:I₀;羟基自由基:OH*⁻;超氧化物复合物:HOCl-O₂*⁻;臭氧复合物:HOCl-O₃。可以在本文所述的组合物中找到上述分子中的一种或多种。

[0180] 因为不同的温度、电极几何形状、流速、离子转运机制、电流调制可能极大地改变这些组分的相对/绝对浓度,继而可产生截然不同的组合物,所以生产过程相当复杂,从而完整的量子化学理论可能十分有用。因此,选择恰当的生产参数可能至关重要。若靠实验来检查所有参数将花费的时间量可能相当惊人。

[0181] 电解溶液的氯浓度可为约5ppm、约10ppm、约15ppm、约20ppm、约21ppm、约22ppm、约23ppm、约24ppm、约25ppm、约26ppm、约27ppm、约28ppm、约29ppm、约30ppm、约31ppm、约32ppm、约33ppm、约34ppm、约35ppm、约36ppm、约37ppm、约38ppm,可小于约38ppm、小于约35ppm、小于约32ppm、小于约28ppm、小于约24ppm、小于约20ppm、小于约16ppm、小于约12ppm、小于约5ppm,可介于约30ppm和约34ppm之间、约28ppm和约36ppm之间、约26ppm和约38ppm之间、约20ppm和约38ppm之间、约5ppm和约34ppm之间、约10ppm和约34ppm之间、或约15ppm和约34ppm之间。在一个实施方案中,氯浓度为约32ppm。在另一个实施方案中,氯浓度小于约41ppm。

[0182] 在一些实施方案中,氯物质的浓度可为1400至1650ppm。在一个具体实施方案中,氯物质的浓度可为1400至1500ppm、或1500至1600ppm或1600至1650ppm。在其他实施方案中,氯离子的量可根据添加到初始溶液中的NaCl量预先确定。

[0183] 在一些实施方案中,钠物质的浓度可为1000至1400ppm。在一个具体实施方案中,钠物质的浓度可为1100至1200ppm、或1200至1300ppm或1300至1400ppm。例如,钠物质的浓度可为1200ppm。在其他实施方案中,钠离子的量可根据添加到初始溶液中的NaCl量预先确

定。

[0184] 电解溶液中的盐浓度用重量体积比 (w/v) 表示, 可为约0.10%、约0.11%、约0.12%、约0.13%、约0.14%、约0.15%、约0.16%、约0.17%、约0.18%、约0.19%、约0.20%、约0.30%、约0.40%、约0.50%、约0.60%、约0.70%, 可介于约0.10%和约0.20%之间、介于约0.11%和约0.19%之间、介于约0.12%和约0.18%之间、介于约0.13%和约0.17%之间、或介于约0.14%和约0.16%之间。

[0185] 组合物一般可包含纯生理盐水的电解和/或催化产物, 该纯生理盐水模拟细胞内和细胞周围存在的天然盐水化合物的氧化还原信号分子组合物。可对组合物进行微调, 以模拟或反映不同生物介质的分子组合物。组合物可含有除氯以外的反应性物质。如上所述, 存在于本文所述组合物中的物质可包括(但不限于) O₂、H₂、Cl₂、OCl⁻、HOCl、NaOCl、HClO₂、ClO₂、HClO₃、HClO₄、H₂O₂、Na⁺、Cl⁻、H⁺、H⁻、OH⁻、O₃、O₄^{*}、¹⁰O₄^{*}、HOC1-O₂^{*}、HOC1-O₃-O₂^{*}、H₂O₂^{*}、NaCl、HCl、NaOH、水簇:n*H₂O在离子周围诱导的偶极层, 以及数种变型形式。

[0186] 在一些实施方案中, 所述组合物中基本不含有机物。基本不含有机物可以指, 有机物的总浓度小于约0.1ppt、小于约0.01ppt、小于约0.001ppt或小于约0.0001ppt。

[0187] 可按需储存组合物并将组合物装瓶, 以便将组合物送到消费者手中。组合物的保质期可为约5天、约30天、约3个月、约6个月、约9个月、约1年、约1.5年、约2年、约3年、约5年、约10年, 可至少为约5天、至少为约30天、至少为约3个月、至少为约6个月、至少为约9个月、至少为约1年、至少为约1.5年、至少为约2年、至少为约3年、至少为约5年、至少为约10年, 可介于约5天和约1年之间、介于约5天和约2年之间、介于约1年和约5年之间、介于约90天和约3年之间、介于约90天和约5年之间、或介于约1年和约3年之间。

[0188] 可在批准每一批次组合物装瓶之前, 对该批次进行质量保证测试; 也可在装瓶期间或装瓶之后, 对该批次进行质量保证测试。可用16oz样品瓶从每个完整批次中取样, 然后分析。可测定样品中是否存在污染物, 例如重金属或氯酸盐。然后可利用荧光光谱法分析pH、游离氯浓度和总氯浓度、以及活性成分的反应性分子浓度。可将这些结果与标准溶液(与每份样品平行测试)的结果进行比较。如果该批次的结果相对标准溶液的结果处于某特定范围内, 则该批次合格。还可利用化学彩色光谱MS分析法来分析随机样品, 测定生产过程中是否存在污染物。

[0189] 凝胶或水凝胶可局部施用。可以盎司(oz)为单位(例如0.5oz至20oz)或根据使用者需要施用该局部产品。施用该局部产品时, 可每天施用1次、2次、3次、4次或更多次。每次的施用量可为约1oz、约2oz、约3oz、约4oz、约5oz、约6oz、约7oz、约8oz、约9oz、约10oz、约11oz、约12oz、约16oz或约20oz。在一个实施方案中, 可以每天2次、每次约4oz的量施用该组合物。

[0190] 在其他实施方案中, 可紧急施用, 也可长期施用。例如, 可施用该组合物1天、1周、1个月、1年或更长时间。在其他实施方案中, 可仅根据需要施用该组合物。

[0191] 实施例1

[0192] 实施例1说明了包含至少一种还原物质(RS)和至少一种反应性氧物质(ROS)的组合物的制备工艺。具体地讲, 图3示出了根据本说明书的用于制备包含氧化还原信号剂的氧化还原信号组合物的工艺和系统的平面图。本领域的技术人员应理解, 可对该系统作出变化以改变所述组合物, 并且这些变化属于本说明书的范围。

[0193] 可在约15至20℃的温度下,使进水202经过反渗透系统204,获得总溶解固体为约8ppm的纯化水206。然后在约15至20℃的温度下,将纯化水206送入蒸馏器208进行处理,获得总溶解固体为约0.5ppm的蒸馏水210。然后可将蒸馏水210储存在槽212中。

[0194] 图4示出了用于制备水的示例性系统,制出的水进一步被加工成治疗组合物。系统300可包括水源302,水源302可直接将水送入炭过滤器304中。利用炭过滤器304除去油、醇类以及其他挥发性化学残留物和微粒之后,可将水引向软水器306内的树脂床,树脂床可除去溶解的矿物质。然后如上所述,水可流经反渗透系统204和蒸馏器208。

[0195] 再次参见图3,可根据需要并借助重力,利用管路216将蒸馏水210从槽212送入盐水集装储槽214中。在一个实施方案中,盐水集装储槽214可包括12个槽218。每个槽218可装满约1,300加仑的蒸馏水210。可使用手持式仪表检测蒸馏水210的盐度。

[0196] 然后利用盐水系统220向盐水集装储槽214中加盐。盐水系统220可包括两个盐水槽222。每个槽的容量可为约500加仑。利用管路224向盐水槽222注入475加仑蒸馏水210,然后以约537.5克/加仑液体的比率将NaCl加入盐水槽222中。此时,以约2,000加仑/小时的速率循环226盐水槽222中的水,持续4天。

[0197] 在将盐水加入槽218中之前,可用手持式电导仪例如YSI ECOSENSE®ecp300(美国俄亥俄州耶洛斯普林斯YSI公司(YSI Inc., Yellow Springs, OH))检测槽218中水的盐度。此时可根据盐度测量结果作出任何纠正。然后将盐水溶液228加入槽218中,获得约10.75克/加仑的盐浓度。以约2,000加仑/小时的速率循环230槽218中的盐水,持续时间不短于约72小时。该循环过程在室温下进行。可再次使用手持式探针检测盐碱溶液的盐度。在一个实施方案中,盐度为约2.8ppt。

[0198] 在一种方法中,在盐水贮槽中填充和混合盐水时要测量留在槽中的液体量。按下列步骤测量留在槽中的液体量:记录高度,即从支撑该槽的地面测得的液位(单位为厘米),然后参考该高度代表的加仑数。如果槽是半透明的,从槽的外部即可完成上述操作。还可测量两个相连的槽中的初始液面高度。接下来,确认输出阀已关闭后,可泵入蒸馏水。然后通过测量液位的升高、用装满时的高度减去初始高度、然后用该差值乘以已知的系数来计算泵入贮槽的蒸馏水量。

[0199] 然后对于已加入槽中的每加仑蒸馏水量乘以11克,计算出要加入槽中的盐量。可仔细称出需要的盐,将其倒入槽中。

[0200] 然后开启再循环泵,再打开槽顶部和底部的阀门,搅动槽中液体。液体从槽底被泵至槽顶。可搅动槽中液体3天,之后液体可准备好接受处理。

[0201] 搅动槽中液体超过6小时后,从槽中取样检测,用盐度计检测样品盐度。可加入盐或水调节槽内的盐度。如果重新加入了水或盐,则再次搅动槽中液体6小时以上,随后再次检测盐度。搅拌大约3天后,槽中液体准备好接受处理。

[0202] 然后将盐碱水232转移到冷盐水槽234中。在一个实施方案中,使用4个250加仑的冷盐水槽。移动的盐碱水232量为约1,000加仑。使用冷冻器236(例如,16吨的冷冻器)将热交换器238冷却至约0至5℃。盐碱水循环240流过热交换器(其中循环流动丙二醇),直到盐碱水的温度为约4.5至5.8℃。冷冻1,000加仑盐碱水一般需要约6至8小时。

[0203] 然后将冷盐碱水242转移到加工槽244中。在一个实施方案中,使用8个加工槽,每个槽的容量可为约180加仑。每个加工槽244被填充至约125加仑,总共填充1,000加仑。仍使

用热交换器246冷冻被加入加工槽244内的冷盐碱水242。每个加工槽可包括圆柱形冷冻管，其中可循环流动丙二醇。热交换器可由4至5吨的冷冻器248提供能量。加工过程中，冷盐碱水242的温度可保持为4.5至5.8℃。

[0204] 可先搅拌陈化盐水约30分钟，以充分混合该陈化盐水，再将该陈化盐水转移到加工槽。然后可关闭再循环阀，打开生产槽上恰当的入口阀，随后装满生产槽，让盐水覆盖冷却线圈，达到装满标记的位置(大约125加仑)。

[0205] 一旦陈化盐水达到生产温度，便将泵关闭，但保持冷冻器开启。在整个电化学加工过程中，应充分搅拌或再循环加工槽，并且温度应始终保持恒定。

[0206] 每个加工槽244都包括电极250。电极250可为3英寸高的环形结构，该环形结构由钛形成并用铂涂镀。电化学加工冷盐碱水的过程可持续8小时。使用电源252为8个电极(每个加工槽244中一根)供电，每个电极7安培，共计56安培。在电化学加工过程中，以约1,000加仑/小时的速率循环254冷盐碱水。

[0207] 可使用独立电流计将电流设置为约7.0安培。可小心确保电压不超过12V，但不低于9V。正常运行时的电压可为约10V。或者，正常运行时的电压可为1V、2V、3V、4V、5V、6V、7V、8V、9V、10V、11V或12V。

[0208] 可将运行计时器设置为规定时间(约4.5至5小时)。每个生产槽可具有各自的计时器和/或电源。计时器到时之后，应关断电极。

[0209] 可定期检查生产槽。可保持温度和/或电流基本恒定。刚开始可从上方看见电极，电极产生肉眼可见的气泡。约3小时后，由于出现氧饱和，槽中可开始积聚未溶解氧的小气泡，电极不再容易看清。有轻微的氯气气味是正常现象。

[0210] 8小时后，电化学加工完成，得到寿命延长水256，其pH值为约6.8至8.2，氯含量为32ppm。将组合物256转移至储槽258中。可利用该工艺制备产品ASEA。优选地，利用本实施例1的工艺制备产品ASEA。

[0211] 实施例2

[0212] 对按实施例1所述步骤产生的溶液进行表征

[0213] 使用多种不同的表征技术分析按实施例1所述步骤产生的组合物。使用ICP/MS和³⁵Cl NMR分析并量化氯含量。使用顶空质谱分析法分析组合物中吸附气体的含量。使用¹H NMR检验组合物中有机物的含量。使用³¹P NMR和EPR实验(利用自旋捕捉分子)探测组合物中的自由基。

[0214] 组合物在约4℃被接收，不使用时，将其储存在约4℃。

[0215] 氯NMR

[0216] 制备不同pH值的次氯酸钠溶液。5%次氯酸钠溶液的pH值为12.48。将浓硝酸加入5%次氯酸钠溶液中，形成pH值为9.99、6.99、5.32、3.28的溶液。然后利用NMR光谱分析这些溶液。测得组合物的pH值为8.01，在不稀释组合物的情况下，利用NMR直接分析该组合物。

[0217] 使用配备BB0探针的400MHz布鲁克光谱仪执行NMR光谱实验。使用单脉冲实验，以39.2MHz频率执行³⁵Cl NMR实验。使用10秒再循环延迟，扫描每个样品128次。使用NaCl水溶液作为外部化学位移参考。所有实验都在室温下执行。

[0218] 采集NaCl溶液、被调节至不同pH值的NaClO溶液以及组合物的³⁵Cl NMR光谱。图5示出了NaCl溶液、pH为12.48的NaClO溶液以及组合物的³⁵Cl NMR光谱。通过将Cl-峰设置为

0ppm, 用作化学位移标尺的参考。pH值高于7的NaClO溶液与大约5.1ppm处的峰具有相同的光谱。pH值低于7.0时, ClO⁻峰消失, 取而代之的是更宽、不太容易被识别出的峰。组合物中的ClO⁻在大约4.7ppm处呈现一个峰。求该峰的积分, 估算组合物中ClO⁻的浓度, 组合物中ClO⁻的浓度被确定为是2.99ppt或0.17M。

[0219] 质子NMR

[0220] 按下列步骤制备ASEA样品: 将550μL ASEA和50μL D₂O (剑桥同位素实验室 (Cambridge Isotope Laboratories)) 加入NMR管中, 涡旋样品10秒钟。使用配备QNP低温冷却探针的700MHz布鲁克光谱仪执行¹H NMR实验。实验采用单脉冲, 在水共振实验中进行预饱和。总共扫描了1024次。所有实验都在室温下执行。

[0221] 确定组合物的¹H NMR光谱, 该光谱在图6中示出。从该光谱中只能够辨别出与水相关的峰。该光谱表明, 使用该方法只能在组合物中检测到极少量 (如果有的话) 有机物。

[0222] 磷NMR和质谱

[0223] 按下列步骤制备DIPPMPO (5- (二异丙氧基磷酰基) -5-1-吡咯啉-N-氧化物) (VWR) 样品: 称量约5mg DIPPMPO, 装入2mL离心管。将550μL组合物或水加入该离心管中, 随后加入50μL D₂O。还用组合物 (但不用DIPPMPO) 制备了一种溶液。涡旋这些溶液, 转移到NMR管中以供分析。按下列步骤制备用于质谱分析的样品: 取约5mg DIPPMPO溶解于600μL组合物中并涡旋, 然后取100μL样品和900μL水加入小瓶将样品稀释, 然后涡旋。

[0224] 使用配备QNP低温冷却探针的700MHz布鲁克光谱仪执行NMR实验。实验为以283.4MHz的³¹P频率执行的单个30°脉冲。使用2.5秒再循环延迟, 共扫描16384次。将磷酸用作外标。所有实验都在室温下执行。

[0225] 将ASEA/DIPPMPO样品直接注入Waters/Synapt飞行时间质谱仪, 执行质谱实验。绕开LC, 将样品直接注入质谱仪, 在正离子和负离子这两种模式下监测样品。

[0226] 采集DIPPMPO水溶液、单独的组合物以及加入了DIPPMPO的组合物的³¹P NMR光谱。使用磷酸外标作为化学位移参考。图7示出了DIPPMPO与组合物的混合物的³¹P NMR光谱。21.8ppm处的峰被确定为DIPPMPO, 在有组合物 (图7) 和没有组合物 (未绘出) 的DIPPMPO光谱中均看见了该峰。24.9ppm处的峰最可能是其他DIPPMPO研究中确定的DIPPMPO/OH•。在有和没有组合物的DIPPMPO混合物中均可看见该峰, 但在含有组合物的溶液中检测到的浓度大得多。在有组合物的DIPPMPO混合物中, 17.9ppm处有另一个峰。该峰可能来自组合物中的另一种自由基物质, 例如OOH•, 也可能是不同的自由基复合物。组合物/DIPPMPO溶液中自旋捕捉复合物的近似浓度如下:

[0227]

溶液	浓度
DIPPMPO	36.6mM
DIPPMPO/OH•	241nM
DIPPMPO/自由基	94M

[0228] 采集质谱数据, 尝试确定未经确认的自由基物质的组成。如图8所示, 质谱展示了DIPPMPO的原始峰和裂解规律, m/z峰出现在264、222和180处。图8还示出了DIPPMPO/Na加合物的峰, 以及在286、244和202m/z处的后续碎片。最后, 图8展示了m/z为329的一种DIPPMPO/自由基复合物的峰。负离子模式质谱在m/z 327处也有对应的峰。如图8所示, 349、367和302处还有强度较低的另外的峰。这些峰都不能得到确认。然而, 可能存在形成这些质量模式的

结构。对于329处生成的峰而言,一种可能的结构有可能是自由基与DIPPMP0结合形成的结构。可能存在的这种自由基物质包括硝酰基-过氧化物自由基($\text{HNO-HOO}\cdot$),该自由基可能是由于与空气中的氮反应而在组合物中形成的。349处的另一个峰也可能是DIPPMP0/自由基结合的结果。这里,可能的自由基可以是次氯酸盐-过氧化物自由基($\text{HOC1-HOO}\cdot$)。但该峰的强度较小,并且负离子模式质谱中347处相应峰的强度也较小,表明该峰可能为浓度极低的杂质,而不是ASEA组合物中的化合物。

[0229] ICP/MS分析

[0230] 使用安捷伦7500系列电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)分析样品,证实由NMR测定的次氯酸盐浓度。取5%次氯酸钠储备溶液加入去离子Milli-Q水,制备一系列稀释液,稀释液浓度分别为300ppb、150ppb、75ppb、37.5ppb、18.75ppb、9.375ppb、4.6875ppb、2.34375ppb、1.171875ppb。使用这些标准物建立标准曲线。

[0231] 根据NMR次氯酸盐浓度数据,制备一系列稀释液,稀释液浓度分别为164.9835ppb、82.49175ppb、41.245875ppb、20.622937ppb、10.311468ppb、5.155734ppb。然后将这些理论值与ICP-MS分析测定的值进行比较。仪器参数如下:

[0232]	分析元素	^{35}Cl 、 ^{37}Cl
	单位质量的点数	20
	重复数	5
	总采集时间	68.8秒
	提升速度	0.50rps
	提升时间	33秒
	稳定时间	40秒
	调谐	无气体模式
	雾化器流速	1mL/min
	焰炬功率	1500W

[0233] ICP-MS分析结果如下:

[0234]	稀释液	测得浓度(ppb)	NMR 测定的浓度 (ppb)
	1	81	82
	2	28	41
[0235]	3	24	21
	4	13	10
	5	8	5

[0236] 以图表形式将稀释液与ICP-MS信号进行了比较,并将稀释液拟合为线性方程($R^2=0.9522$)。假设ICP-MS信号呈线性行为,那么测得组合物中次氯酸盐的浓度为3.02ppt。通过计算初始组合物的稀释液浓度,并估算初始组合物的次氯酸盐浓度为3ppt(由 ^{35}Cl NMR分析确定),来确定浓度值。ICP-MS数据与 ^{35}Cl NMR数据相当一致,证实了次氯酸盐浓度大致为1/3% (3ppt)。应当注意,ICP-MS分析能够测量溶液中氯原子的总浓度,而不是特定氯物质的浓度。NMR数据表明,氯在组合物中主要以 ClO^- 形式存在。

[0237] 气相四极杆MS

[0238] 样品制备

[0239] 制备三组样品,一式三份,用于分析:1) Milli-Q去离子水;2) 组合物;3) 5%次氯酸钠标准溶液。所用的小瓶是具有磁性钳口盖的20mL顶空瓶 (GERSTEL)。将小搅拌子连同10mL样品一起放入每个小瓶 (VWR) 中。盖上小瓶,将小瓶放入Branson 5510型超声波仪中,60℃下超声处理1小时。

[0240] 将超声波仪设置为脱气模式,使任何溶解气体都能从样品释放到顶部空间。脱气之后,将样品放置在配备有加热的搅拌器和顶空注射器的CTC PAL自动进样器上。将搅拌器设置为750rpm和95℃,并将注射器设置为75℃。先将每个小瓶放入搅拌器处理20分钟,再注入仪器。从小瓶收集2.5mL顶空气体注入仪器。

[0241] 仪器参数

[0242] 所用的仪器是安捷伦7890A GC系统,该系统连接到被设置用于电离电子的安捷伦5975C EI/CI单四极杆质量选择检测器 (MSD)。将GC烘箱设置为40℃,将前进样口和传输线分别设置为150℃和155℃。所用的载气是氮,将其压力设置为15PSI。

[0243] 将MSD设置为单离子模式 (SIM),以便检测下列被分析物:

[0244]	被分析物	质量
	水	18
	氮	28
	氧	32
	氩	40
	二氧化碳	44
	氯	70
	臭氧	48

[0245] 将电离源温度设置为230℃,将四极杆温度设置为150℃。将电子能设置为15V。

[0246] 对水、组合物和次氯酸盐溶液的气相顶部空间进行分析,获得质谱数据。为了消除任何系统性仪器变异,将从质谱仪获得的原始面积计数归一化为氮的面积计数。因为氮和水等体积存在于小瓶中,氮占据顶部空间,水为溶剂,所以使用氮和水两者作为标准物。假设脱气之后,每份样品中水和氮的总体积是相同的。要使该假设成立,每份样品中氮与水的比率应相同。就相对标准偏差百分比 (%RSD) 来说,使用5%的截止值。统观所有9个样品,观察到4.2%的RSD。值得注意的是,样品NaClO₃看似异常值,因此将其去掉后,%RSD降至3.4%。

[0247] 图9至图11示出了氧/氮、氯/氮和臭氧/氮的比率。从组合物中释放的这些气体看起来比从水或氮中释放的这些气体少。应当注意,臭氧和氯的信号都非常弱。因此,这些信号有可能是仪器噪声造成的,而并非来自目标被分析物。

[0248] 图12示出了二氧化碳和氮的比率。由图看出,从组合物中释放的二氧化碳可能比氧多。但这可能是大气环境的背景污染造成的。

[0249] 根据上述结果,从水和次氯酸钠释放的氧比从组合物释放的多。

[0250] EPR

[0251] 制备两种不同的组合物样品,用于EPR分析。不添加任何物质的组合物是一种样品。按下列步骤制备另一种样品:取31mg DIPPMPO加入20mL组合物 (5.9mM) 中并涡旋,然后

将样品放入冰箱,4℃下过夜。将两种样品都放入小毛细管中,然后把毛细管插入标准的5mm EPR管,以供分析。

[0252] 使用布鲁克EMX 10/12EPR光谱仪执行EPR实验。以9.8GHz执行EPR实验,中心磁场位置为3500高斯,扫频宽度为100高斯。使用20mW能量脉冲,调制频率为100kHz,调制幅度为1G。实验使用100次扫描。所有实验都在室温下执行。

[0253] 对溶液中混入和未混入DIPPMP0的组合物执行EPR分析。图13示出了与组合物混合的DIPPMP0所产生的EPR光谱。扫描单独的组合物100次后,未显示EPR信号(未示出)。图13示出了自由电子的EPR分裂模式。该电子看起来被三种不同的核分裂。研究数据表明,这是OH·自由基与DMP0(类似DIPPMP0)相互作用的特有分裂模式。该模式可被描述为:14N将峰分裂成三个相等的峰,三键外的1H将该模式分裂成两组相等的三重峰。如果这些分裂相同,便产生四重峰分裂,其中两个中间峰的大小是外侧峰的两倍。可在图13中看到该模式两次,一个四重峰中较大的峰位于3457和3471处,另一个四重峰中较大的峰位于3504和3518处。在这种情况下,14N分裂和1H分裂都大致为14G,类似于附接到DMP0的OH*自由基。图13中的两组四重峰模式由另外的47G分裂产生。该分裂最可能来自与31P的耦合,类似的模式之前看到过。图13中的EPR光谱表明,溶液中存在DIPPMP0/OH·自由基物质。

[0254] 实施例3

[0255] 本实施例描述了根据本说明书的用于制备包含氧化还原信号剂的氧化还原信号组合物的工艺和系统。只要使用合适的电源,就可不同类型的容器中制备电解流体。用来制备用于治疗真菌感染的电解溶液的设备的例子是图14至图18中提及的设备。

[0256] 首先参见图14,本图为本发明的目前第一优选实施方案(整体表示为100)的透视图,该实施方案包括电源102和流体接收器104。流体接收器104包括基座114,流体容器116附接到该基座114上。基座114可优选地由绝缘塑性材料制成。流体容器116优选地由惰性的透明塑性材料制成,该惰性的透明塑性材料可与本领域可用的生物过程相容。

[0257] 提供封盖118是为了将流体容器116盖住,防止污染物进入流体容器116。筛网120被布置用于防止可能意外掉入流体容器116的异物掉至流体容器116底部。将待处理的盐水溶液放置到流体容器116内,盖好封盖118,电解必要的一段时间,然后可用(例如)注射器从流体容器116中抽取电解盐水溶液,供后续使用。流体容器116的底部由底面124密封,底面124附接到基座114内部。

[0258] 电极组件(整体表示为122)附接至底面124,这样,流体容器中的任何流体便接触到电极组件122。电极组件122经由端子110和112以及对应的线缆106和108,电连接到电源102。将流体置于流体容器116中时,电源102应向电极组件122递送受控的电压和电流。施加于电极组件122的电压和电流将视正被电解的流体而定。电源中设置有用于设置和测量电压的控件102A、以及用于设置和测量电流的控件102B。根据本发明,使用小于约30V直流电的低电压。下文将简要说明示例性电压值和电流值,以及使用优选的电压值和电流值时获得的好处。

[0259] 图15为图14所示电极组件122的俯视图。电极组件122优选地包括圆柱形内电极128和圆柱形外电极126。内电极128优选为实心,或者说内电极中的任何中空结构都被密封,这样,流体便不会进入任何这种中空结构。内电极128和外电极126优选为圆柱形,这种形状产生的性能优于利用其他形状(例如,细长平板状)的电极所获得的性能。

[0260] 内电极128的直径A优选为约1/2英寸,但本领域的技术人员可根据电极的具体应用,利用本文包含的信息来选择内电极的直径A。外电极126应大致为圆柱形,并优选地由钛或铌制成,其厚度(如图15中的B所示)要确保内电极免遭潜在的物理性损坏。如将理解的那样,钛或铌提供了抗腐蚀的好处,该好处进一步避免有害物质进入正被电解的流体中。

[0261] 仍参见图15,内电极128和外电极126之间的间距(如C所示)不超过最大值。以前可用的装置把电极隔开较大的距离,然后利用较高的电压获得所需的电解过程,相比之下,本发明的电极间距较小,获得的性能优于其他方案。优选的是,内电极128和外电极126之间的间距不超过约1/2英寸;更优选的是,内电极128和外电极126之间的间距不超过约3/8英寸;最优选的是,内电极128和外电极126之间的间距不超过约1/4英寸。

[0262] 接下来参见图15A,该图为沿图15中的线3--3剖切电极组件得到的侧面剖视图。如图15A所示,外电极126延伸到内电极128上方,从而提供改善的电性能和物理保护。外电极126借助于延伸穿过设置在底面124中的镗孔以及附带螺帽而附接至底面124。引线136附接至螺栓和螺帽,到外电极126的电连接借助引线136形成。引线136附接到端子110和112之一。类似地,到内电极128的电连接借助引线134形成,引线134被附接到螺柱的螺帽保持在合适位置,该螺柱从内电极底部延伸出,然后穿过设置在底面124中的镗孔。引线134附接到端子110或112中剩下的一个。引线134和136保持与流体容器116内的任何流体绝缘。

[0263] 电解流体时,优选的是内电极128充当阳极,外电极126充当阴极,而且应正确地布置电源102和端子110及112,以执行电解过程。

[0264] 本领域已认识到,在电解过程中,阳极受到破坏力。采用现有技术时,电极组件的阳极可能溶解到不起作用的程度,并可能需要频繁更换。严格说来,随着电极组件的阳极溶解,阳极的金属组分分散到流体中。如果流体是将用于处理生理流体的盐水溶液,那么分散到溶液中的有毒物质(例如,构成阳极的物质)对期望受益于这种处理的人士来说可能是危险或有害的。

[0265] 本领域认识到,在用于制造阳极的所有可能材料中,铂用作阳极时溶解的可能性最小。遗憾的是,铂的成本高昂,所以使用完全由铂构成的阳极不切实际。因此,本领域通常使用另一种金属作为阳极的基底,然后将铂层置于要接触待电解流体的表面上。

[0266] 本发明有利地使用内电极128(即阳极),内电极128包括钛基底,甚至更优选地包括铌(又称钶)基底,该基底上流体接触阳极的地方设置有铂层。值得注意的是,铌是比较好的电导体,其导电性约为钛导电性的三倍。此外,如果基底金属接触到流体,例如,如果形成了针孔缺陷,铌和流体接触也不会生成有毒产物。另外,在铌基底接受铂层时形成的氧化物的盐水溶液中的高击穿电压使本发明具备额外的好处。

[0267] 在铌基底上,形成阳极上的铂层。优选利用本领域称为刷式电沉积的技术来形成铂层,本领域的技术人员可利用本文提供的信息来执行刷式电沉积。还可利用其他技术来形成铂层,例如槽式(浸入式)电沉积、气相沉积、辊压接合,但优选刷式电沉积,因为这种技术所得的铂层具有极佳的粘附力,而且孔隙度比其他经济上相当的技术所得的铂层要小。

[0268] 铂层的厚度优选大于约0.02密耳,最优选大于约0.06密耳,最厚约0.20密耳。使用铌作为电极组件阳极的基底,并利用刷式电沉积,这种组合方式提供的铂层可能比其他可行方式提供的铂层厚得多,操作不但经济,还很可靠。本领域的技术人员应当理解,即便使用根据本发明加工而成的阳极,在使用阳极一段时间后,仍可能需要更换阳极(优选包括图

15A所示的内电极128)。本发明实施方案的构造有利于必要时更换内电极128和外电极126。

[0269] 图16示出了本发明的目前第二优选实施方案(整体表示为150)的框图。图16所示的实施方案特别适合处理大量的盐水溶液。图16示出了电解盐水溶液的槽152。电极组件154设置在槽中,优选浸到溶液中。电源158能够在适当的电压下提供足够强的电流,电源158经由线缆160连接到电极组件。

[0270] 图16还示出了循环装置156,循环装置156任选地用于循环槽152内的溶液。还任选地设置传感器162,用于(例如)通过测量槽152内溶液的pH,来测定溶液的电解进度。传感器优选地可以是可选自本领域现有传感器的离子选择性电极。其他传感器(例如,氯气传感器、臭氧传感器、温度传感器)也可包括在本发明的范围内。任选地设置控制单元164,用于协调电源158、循环装置156和传感器162的运作,以使设备150最有效地运作。

[0271] 应当理解,可从本行业资源轻松获得装置,例如电源158、循环装置156、传感器162和控制单元164,这些装置适合与本发明的实施方案一起使用,本领域的技术人员利用本文包含的信息就可联用这些装置和本发明的实施方案。具体地讲,控制单元164优选为基于数字微处理器的装置,该装置附带合适的接口,所有这些配置都是为了精准控制设备150的运作。在处理过程中,以及将流体转移到设备和从设备中抽取流体时,与非无菌表面接触和气源性病原体会造成已处理溶液污染,所以包括用于防止这种污染发生的结构也属于本发明的范围。

[0272] 接下来参见图17和图18,这两个图分别为优选用于图16所示设备的电极组件(整体表示为154)的俯视图和剖视图。从图17中可清楚看出,电极组件154包括多个同心布置的阳极和阴极。图17所示电极的圆柱形状以及同心布置提供了最有效地运作。可根据设备的应用来选择所包括的电极数量。例如,电极数量可以是6个、7个、8个、图17和图18所示的11个,或者甚至更多个。

[0273] 在图17中,电极170、174、178、182、186和190优选充当阴极,这些电极优选地根据上文所述的原理制成,并与图14至图15A所示的外电极126连接。此外在图17中,电极172、176、180、184和188充当阳极,这些电极优选地根据上文所述的原理制成,并与图14至图15A所示的内电极128连接。

[0274] 在图18这一侧面剖视图中,多个突片从圆柱形电极170、172、174、176、178、180、182、184、186和190延伸出来,用于方便形成到这些电极的电连接。下表提供了图18所示的突片之间的关系和电极。

[0275]

图 18 所示的突片之间的关系		
电极	突片	功能
170	170A	阴极
172	172A	阳极
174	174A	阴极
176	176A	阳极
178	178A	阴极
180	180A (图 18 中未示出)	阳极
182	182A	阴极
184	184A	阳极
186	186A	阴极
188	188A	阳极
190	190A (图 18 中未示出)	阴极

[0276] 本领域的技术人员利用突片170A、172A、174A、176A、178A、180A、182A、184A、186A、188A和190A可提供到电极170、172、174、176、178、180、182、184、186和190的必要电连接,还可提供防止突片与待处理流体发生接触的多种结构。图18所示的每个突片都设置有一个孔(例如172B、176B和184B代表的那些孔),用于接纳接线连接器。

[0277] 虽然本文实施例3所述的设备有很多用途,但本文所述设备的最优选用途是电解无菌盐水溶液。然后可用电解后的盐水溶液治疗患者。盐水溶液的初始浓度优选在约0.25%至约1.0%NaCl的范围内,该范围是标准或等渗盐水溶液的约1/4强度至全强度。根据《泰伯尔百科医学词典》(Taber'sCyclopedic Medical Dictionary) (E.A.Davis公司1985年编辑),“等渗盐水”被定义为0.16M NaCl溶液,或含有大约0.95%NaCl的溶液;“生理盐水溶液”被定义为含有0.85%NaCl的无菌溶液,并且被认为与体液、“标准盐水溶液”以及被认为与身体等渗的0.9%NaCl溶液等渗。因此,术语“等渗”、“标准盐水”、“平衡盐水”或“生理流体”被认为是含有约0.85%至约0.95%NaCl的盐水溶液。此外,根据本发明,盐水溶液可在约0.15%至约1.0%范围内的浓度下经受电解。

[0278] 优选的是,用无菌蒸馏水将一种上述盐水溶液稀释至所需浓度,优选为约0.15%至约0.35%范围内的浓度,然后再根据本发明进行处理。利用本发明的实施方案,该稀释的盐水溶液在某一电压、电流下经受电解一段时间,从而产生适当电解的溶液,这将在下文简要描述。目前优选的是,在环境温度下进行电解反应。在更优选的实施方案中,与实施例3的设备一起使用的盐水溶液是9.1g NaCl/1L的水溶液。在另一个优选的实施方案中,与实施例3的设备一起使用的盐水溶液是2.8g NaCl/1L的水溶液。

[0279] 本文提供的电压值和电流值仅仅是示例性的,所用的电压值和电流值以及盐水溶液经受电解的时间取决于许多变量,例如,具体电极组件的表面积和效率、以及正被电解的盐水溶液的体积和/或浓度。就表面积不同的电极组件来说,盐水溶液的体积越大,或盐水溶液的浓度越高,所需的电压、电流或时间可能比本文提供的那些示例性值高和/或长。根据本发明,生成所需浓度的臭氧和活性氯物质是至关重要的。电解盐水溶液还形成电解反应的其他产物,包括选自氢离子、钠离子和氢氧根离子的成分。应当理解,电解产物相互作用,形成含生物活性原子、自由基或离子的溶液,这些生物活性原子、自由基或离子选自氯、臭氧、氢氧化物、次氯酸、次氯酸盐、过氧化物、氧,以及含有相应量的氢分子、钠离子和氢离

子的其他可能物质。

[0280] 为了获得优选的最终产物,将利用图14至图15A所示设备电解的盐水溶液(浓度约0.33%的盐水溶液(标准生理盐水浓度的约1/3))置于流体容器116(图14)中,让设备运行约5至15分钟,期间将电极之间的电压维持在约10V至约20V范围内,将电流维持在约5至约20安培范围内。

[0281] 在一个实例中,实施例3所述的电解池利用浓度低于0.35%的盐水溶液和3安培的电流强度,在40℃下工作1小时。

[0282] 在一个实例中,实施例3所述的电解池利用浓度低于1.0%的盐水溶液和3安培的电流强度,在40℃下工作1小时。

[0283] 在一个实例中,实施例3所述的电解池利用浓度低于0.35%的盐水溶液和3安培的电流强度,在23℃下工作3分钟。

[0284] 在一个实例中,实施例3所述的电解池利用浓度低于1.0%的盐水溶液和3安培的电流强度,在23℃下工作3分钟。

[0285] 作为运用图14至图15A所示实施方案的一个实施例,使0.225%盐水溶液在20V(直流电)下经受3安培电流电解3分钟。用3mL 5%无菌盐水在无菌条件下稀释17ml电解后的溶液,得到最终的等渗电解盐水,该等渗电解盐水的pH为7.4,其中活性臭氧含量为 12 ± 0.2 mg/L,活性氯物质含量为 60 ± 0.4 ppm。

[0286] 应当理解,根据本发明所用的低电压优选不大于40V DC,若不使用直流电,则优选为40V DC的换算值。更优选地,根据本发明所用的电压不大于约30V DC。使用较高的电压可能在流体中形成不希望的产物,使用低电压就避免了这一问题。根据本发明,由于电极隔得很近,所以方便使用低电压。

[0287] 在另一个实施例中,为了说明图14至图15的实施方案可用于有效电解浓度最高至约1%的盐水溶液,分别用浓度为0.3%、0.6%和0.9%的盐水进行了电解反应。测量活性氯物质 Cl_2 和臭氧 O_3 的含量,结果示于下表中:

[0288]	不同浓度盐水中的 Cl_2 和 O_3 含量		
	盐水 浓度(%NaCl)	Cl_2 浓度(ppm)	O_3 浓度(mg/mL)
	0.3	129	21.8
	0.6	161	26.6
	0.9	168	28.0

[0289] 从上表可以看出,所得的电解盐水溶液包含活性组分,这些活性组分的含量在有效治疗所需参数的范围内。

[0290] 应当理解,本发明的特征(包括紧密的电极间距、使用的低电压和用于制造电极的材料)形成的设备,出乎意料地提供了比以前可用的装置和方案更好的结果。

[0291] 实施例4

[0292] 用实施例3的设备制备盐水溶液,其中使用3安培电流电解溶液3分钟,使得正被电解的溶液中NaCl的浓度为9.1g/L纯化水。这样制成的产物称为RXN-1。按本文所述步骤检测RXN-1产物中的超氧化物和次氯酸盐。具体地讲,使用Nanodrop 3300,以R-藻红蛋白(R-PE)为试剂检测超氧化物的存在;使用Nanodrop 3300,以氨基苯荧光素(APF)为试剂检测次氯

酸盐的存在。检测结果表明,超氧化物和次氯酸盐都存在。还检测了超氧化物相对根据实施例1所制备样品中存在的超氧化物量的量。也就是说,检测超氧化物相对使用流经电极总计56安培的电流,在4.5至5.8℃下电解共计1,000加仑盐碱水时的超氧化物量的量。RXN-1产物中超氧化物的量为根据实施例1所制备样品中超氧化物量的130%。相似地,检测了次氯酸盐相对根据实施例1所制备样品中存在的次氯酸盐量的量。也就是说,检测次氯酸盐相对使用流经电极总计56安培的电流,在4.5至5.8℃下电解共计1,000加仑盐碱水时的次氯酸盐量的量。RXN-1产物中次氯酸盐的量为根据实施例1所制备样品中次氯酸盐量的82%。

[0293] 实施例5

[0294] 用实施例3的设备制备盐水溶液,其中使用3安培电流电解溶液3分钟,使得正被电解的溶液中NaCl的浓度为2.8g/L纯化水。这样制成的产物称为RXN-2。按本文所述步骤检测RXN-2产物中的超氧化物和次氯酸盐。具体地讲,使用Nanodrop 3300,以R-藻红蛋白(R-PE)为试剂检测超氧化物的存在;使用Nanodrop 3300,以氨基苯荧光素(APF)为试剂检测次氯酸盐的存在。检测结果表明,超氧化物和次氯酸盐都存在。还检测了超氧化物相对根据实施例1所制备样品中存在的超氧化物量的量。也就是说,检测超氧化物相对使用流经电极总计56安培的电流,在4.5至5.8℃下电解共计1,000加仑盐碱水时的超氧化物量的量。RXN-2产物中超氧化物的量为根据实施例1所制备样品中超氧化物量的120%。相似地,检测了次氯酸盐相对根据实施例1所制备样品中存在的次氯酸盐量的量。也就是说,检测次氯酸盐相对使用流经电极总计56安培的电流,在4.5至5.8℃下电解共计1,000加仑盐碱水时的次氯酸盐量的量。RXN-2产物中次氯酸盐的量为根据实施例1所制备样品中次氯酸盐量的80%。

[0295] 电源

[0296] 如上文详细描述的那样,使用DC(直流电)来电解水。为了准备用于电解的直流电,将现成的电(例如来自墙壁插座的电)引至端子板。这种端子板也称为端子块,充当浪涌保护器,允许从端子板建立到其他装置的多个电连接。例如,端子板可以是电路的接口。端子板可与地和/或电流变压器连接。变压器可用于测量电流。端子板还可与电位差计连接。电位差计测量电系统两端的电压,并可用于帮助调节电压。例如,刻度盘可与电位差计连接,这样,操作者就可视需要调节电压。

[0297] 另一变压器可与电位差计连接,电位差计于是能够可操作地与整流器连接。整流器通常将交流电(AC)转换成直流电(DC)。很适合本发明的一种特定类型的整流器是桥式整流器。将波形转换成具有恒定极性的波形增大电压输出。这种波形被称为全波整流信号。一旦根据需要配置好波形和电压,直流分流器便可提供用于将电引向不同装置的单元(例如电极、监控器和其他操作仪器)。

[0298] 图19图解示出了可用于本发明的电源的一个例子。电从墙壁10进入电源,到达端子板11。端子板11与电位差计12和电流变压器13可操作地连通。电位差计12与变压器13可操作地连通。变压器13与整流器14可操作地连通。

[0299] 图20图解示出了可用于本发明的电源的一个例子。电从墙壁102进入电源,到达端子板103。端子板103与电位差计105、接地装置101和电流变压器104可操作地连通。电位差计105与变压器106可操作地连通。变压器106与整流器107可操作地连通。整流器107与直流分流器108可操作地连通。

[0300] 参照已知标准测定ROS水平。

[0301] 使用荧光光度计Nanodrop 3300和三种不同的荧光染料R-藻红蛋白(R-PE)、羧基荧光素(HPF)和氨基苯荧光素(APF)测定了溶液内的ROS浓度,尤其是超氧化物的浓度,所有这三种荧光染料通常用于测定活性生物体系和细胞内的相对ROS浓度。这些染料中的分子改变了形状,因此只在接触ROS中的分子组分时才发荧光。然后可用荧光光度计检测荧光改变,荧光改变可与ROS浓度相关。用APF或R-PE荧光染料验证并检测电解盐水溶液(ESS)中的ROS浓度,APF和R-PE在不同浓度和稀释度的ESS溶液中产生的ROS相对浓度测量值完全一致。已使用R-PE荧光染料将ESS溶液中的ROS测量值与该染料同规定浓度的2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐的反应关联起来,2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐是一种用于产生已知量ROS的分子。这并非绝对测量,但该测量把ESS中的ROS与已知产生ROS的物质的量联系起来。

[0302] 这些荧光染料通常与荧光显微镜联合使用,生成各单独活细胞内ROS积累过程(氧化应激反应)的高分辨率图象。现已证明,无论周围的化学环境如何复杂,这些染料均对ROS浓度特别敏感。

[0303] 虽然APF和R-PE染料能够测量ESS溶液中的相对ROS浓度,但不存在已知的适合纯盐水溶液中稳定ROS的绝对标准浓度。此外,由于这些荧光染料的衰减时间存在差异,所以测量其他溶液中的标准ROS量与测量ESS中的ROS量不相容。这可能部分归因于ESS溶液中的分子复合物,这些分子复合物使ROS浓度保持稳定,从而有效保护自由基,防止自由基轻易与染料反应。因此,相对已被用于迄今为止所有已公布和未公布的抗微生物和毒性研究的标准溶液中的ROS浓度,测量了ESS溶液中ROS浓度的标准。人们正积极寻求测量ESS溶液中的绝对ROS浓度的方法。

[0304] 由此在通过本发明各实施方案制备的多种ESS溶液内测得的ROS规定量已被证明是稳定、一致和可预测的,完全满足治疗应用的要求。

[0305] 现已成功开发藻胆蛋白荧光淬灭分析法,用于常规测定ASEA中的ROS含量,并按惯例用于监控ROS水平的生产质量。该分析法具有下列特征:操作简单、灵敏度高、可准确定量。该分析法在ROS浓度的 $2\log_{10}$ 范围内是线性的。就包含RXN的组合物来说,将起始盐水用作阴性对照,将AAPH(2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸盐,其为用于生成ROS的标准化合物)用作阳性对照并用AAPH制作标准曲线,包含RXN的组合物或其他样品包含未知物质。

[0306] 为完成这项工作,我们测定了本发明公开的有益健康产品中的氧自由基含量。在下文讲述的分析法中,R-藻红蛋白(一种藻类蛋白质)接触到不同水平的用于生成ROS的标准化合物(AAPH),其中荧光淬灭的程度与ROS含量成对数关系。这生成了标准曲线,该标准曲线用于评估未知样品中的ROS含量。未知样品中的ROS水平被表示为AAPH的mM当量。图24示出了AAPH的浓度。

[0307] 材料和方法:

[0308] 藻红蛋白和R-藻红蛋白:购自美国密苏里州圣路易斯市西格玛化学公司(Sigma Chemical Corporation, St. Louis, MO)。

[0309] AAPH:2,2'-偶氮二(2-脒基丙烷)二盐酸盐购自美国弗吉尼亚州里士满和光纯药工业株式会社(Wako Chemicals USA, Richmond, VA)。这种化合物在与水接触时产生ROS。

[0310] 荧光读取仪:使用美国华盛顿州雷德蒙德市太平洋技术公司(Pacific Technologies, Redmond, WA)制造的8或16位荧光读取仪检测来自藻红蛋白的荧光信号。在12至20小时的试验运行期间,将温度控制在37℃。每0.5至2mM询问一次样品,每次样品询问

由LED发出的1024次灯闪组成,所述LED的发射光谱适用于激发R-藻红蛋白的光谱。采用合适的截止滤波器检测藻红蛋白的荧光发射。

[0311] 数据分析:实时捕获所有数据。可处理工作表中包含的数据,以测定实验过程中荧光随时间的相对改变,随后使用SigmaPlot Pro v.7软件(美国伊利诺伊州芝加哥市SPSS软件公司(SPSS Software,Chicago,IL))确定曲线下面积。曲线下面积(AUC)分析适用于本发明,参见Cao,Cao et al.Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum.Clinical Chemistry June 1998vol.44no.6 1309-1315(Cao,Cao等人,“用于评估人类血清总抗氧化能力的不同分析方法之比较”,《临床化学》,1998年6月,第44卷,第6期,第1309-1315页)(该文献据此全文以引用方式并入本文),并且同行已证实,该方法既考虑了荧光受自由基抑制的时间,又考虑了荧光受自由基抑制的程度。相对log 10mM AAPH浓度绘制曲线下面积(AUC),生成标准曲线,该标准曲线用于评估未知样品中的ROS水平。

[0312] 详细方法:

[0313] 步骤a.取300μL pH为7.0的100mM磷酸盐缓冲液添加到1/2英寸玻璃小瓶内。

[0314] 步骤b.取15μg溶于15μL磷酸盐缓冲液的R-藻红蛋白添加到步骤a的材料中。将小瓶加盖并放入荧光读取仪的小孔内,在添加盐水对照、ASEA或AAPH溶液之前,溶液浓度为15mM。在此期间采集荧光值,由这些值计算100%值。该值然后用于后续计算,以确定标准曲线的相对荧光信号值。

[0315] 取1mg AAPH添加到1ml磷酸盐缓冲液中,再稀释10倍,得到AAPH浓度的至少3log10范围。相似地,将ASEA溶液稀释后,加到步骤b中的合适小瓶内。

[0316] 取步骤a中的100μL材料加到步骤b中的合适小瓶内。混合小瓶内的物质,置换出读取仪内的小瓶,最多继续评估12至20小时。

[0317] 结果:如图24所示,在AAPH浓度从1.00mM降到0.050mM的同时,归一化AUC增大。缓冲液对照的结果(未示出)表明,荧光信号随时间推移自发损耗,但这种损耗只占初始信号的8%左右。

[0318] 图25中示出的数据显示出两种浓度AAPH的批内变异性。使用SigmaStat v 2.01软件计算出下列平均值、标准偏差和相对标准偏差,结果在表1中示出。数据显示,对于每种浓度,平行测定之间的变异在约0.1%至4%变异(相对标准偏差)范围内。这些数据表明,在AAPH浓度的10倍范围内,荧光淬灭分析能够在一式三份或一式四份的样品之间产生很小的变异。

[0319] 表1.批内变异性

AAPH 浓度	AUC 值				
	N	平均 AUC	标准偏差	标准误差	%相对标准偏差
3.69mM	3	653	1.07	0.62	0.15
0.369mM	4	804	31.7	15.0	3.7

[0321] 表2示出了ASEA溶液的分析结果,这些ASEA溶液由MDI制备,并通过0.2μSupor膜过滤,确保在临床应用前无菌。显然,来自不同生产批次的ASEA具有相似的ROS含量。统计分析支持该观察结果[p=0.272]。最重要的一点是观察到了通过0.2μSupor膜过滤并未降低ASEA的ROS含量。

[0322] 表2.通过或未通过0.2 μ Supor膜过滤的ASEA的ROS含量

[0323] 表2

[0324]	处理	N	平均AUC	标准偏差	标准误差	%相对标准偏差
	未过滤	4	589.7	65.8	32.9	5.5
	过滤	4	646.3	66.3	33.1	5.1

[0325] 我们报道的方差水平(相对标准偏差)与Cao及同行报道的方差水平类似。

[0326] 表3中示出了来自典型分析的数据。盐水(阴性对照)包含的ROS当量通常小于0.1mM AAPH,而ASEA通常包含大于1.0mM的ROS。

[0327] 表3.ASEA和盐水的ROS含量

[0328]	ASEA或盐水样品	平均AUC	ROS含量mM AAPH当量
	ASEA	479	3.3
	ASEA	543	2.2
	ASEA	441	4.5
	ASEA	523	2.98
	ASEA	516	3.2
	盐水	974	0.095
	盐水	956	0.075

[0329] 上述结果显示,分别在3.69mM和0.369mM下检测时,标准物(AAPH)的已知浓度为653和804。包含RXN的组合物显示的AUC介于441至543之间。

[0330] 可使用荧光光度计Nanodrop 3300和三种不同的荧光染料R-藻红蛋白(R-PE)、羧基荧光素(HPF)和氨基苯荧光素(APF)测定溶液内的ROS浓度,所有这三种荧光染料通常用于测定活性生物体系和细胞内的相对ROS浓度。这些染料中的分子改变了形状,因此只在接触ROS中的分子组分时才发荧光。然后可用荧光光度计检测所导致的荧光改变,所导致的荧光改变可与ROS浓度相关。可用APF或R-PE荧光染料验证并检测包含RXN的组合物中的ROS浓度,APF和R-PE在不同浓度和稀释度的RXN中产生的ROS相对浓度测量值完全一致。已使用R-PE荧光染料将包含RXN的组合物中的ROS测量值与该染料同规定浓度的2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐的反应关联起来,2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐是一种用于产生已知量ROS的分子。

[0331] 超氧化物检测

[0332] 使用NanoDrop 3300,用R-PE作为三份样品的试剂,来检测超氧化物。

[0333] 荧光强度指示样品中ROS的量。这种染料R-PE有毒,除成本昂贵外,还必需冷藏保存;此外时效性强,在强蓝光(例如荧光灯)下会降解。采用下列步骤检测:

[0334] 唤醒ND-3300软件,点击“Other Fluorophores”(其他荧光团)按钮,选中“R-PE 50 μ M Activated”(激活50 μ M R-PE)选项。

[0335] 对ND-3300进行空白处理:用吸管吸取2 μ l(1滴)去离子水置于测量座上,小心关闭测量臂。点击“Blank”(空白)按钮,于是ND-3300进行“空白”测量,从而校准ND-3300。

[0336] 制备样品的步骤如下:吸取10ml去离子水,加入检测所需的每根大试管(15ml)中。待检测的每份样品都需要一根试管。

[0337] 将背粘标签纸裁剪为大小足以覆盖试管口的方形小片,并在标签上写下数字“1”、

“2”和“3”，以此标记试管。用标签覆盖试管口，一方面用于识别试管，另一方面用于防止液体蒸发。

[0338] 采用下列步骤将10 μ l R-PE荧光染料分配到每根试管中：关灯，从冰箱取出预先准备的R-PE染料试管[从商购R-PE小瓶中取出2 μ l浓缩液，加到5ml去离子水(无需磷酸盐缓冲液)中，由此预先准备该试管]。将准备的试管与其他试管一同放在支架上。这种染料有毒并且对光敏感，因此应快速完成这些步骤，期间穿上实验服、戴上手套和护目镜。用干净的吸管吸取10 μ l准备的R-PE染料加入每根大试管中。将R-PE染料试管放回冰箱。

[0339] 用放在每根大试管中的混合吸管充分混合试管内的物质，吸起2至3ml，然后快速挤回试管，这可赶走一些气泡，从而更好地搅拌试管的内容物。每根试管重复该过程3至4次。此时，有必要为每根试管单独配备混合吸管头。混合后，让试管静置至少30分钟。

[0340] 对所有试管进行初始预样品测量：采用上文概述的过程对ND 3300进行空白处理。先用折叠的Kimwipe纸巾吸干上下测量座上残留的样品小滴，然后将待分析的新样品滴上样到测量座上。在软件中的Sample ID(样品编号)字段输入样品的描述性名称。从1号试管中取2 μ l样品上样到测量座上，小心关闭测量臂，按下“measure”(测量)按钮。测量1号试管中的样品三次。对后两份样品重复该过程。具体地讲，更改样品编号字段的内容，体现第二根试管中样品的描述性名称。然后也从第二根试管进行三次测量。直到分析完所有试管中的样品，该步骤即告完成。当R-PE被激活时，显示的RFU读数介于100和2000之间。

[0341] 将包含RXN的组合物加入试管中：该过程有严格的时间限制。R-PE染料仅在激活后30分钟内比较准确，因此在曝光30分钟内必须完成所有测量。取10 μ l包含RXN的组合物(1号样品)加入1号试管，然后立即将定时器设为3分钟。然后用吸管混合1号试管内的物质。对三份样品均重复该步骤。

[0342] 将包含RXN的组合物的第一份样品加入试管6小时后，以下列方式测量每根试管中的样品。对ND-3300进行空白处理，吸干测量座，输入1号试管的“Sample ID”(样品编号)。3分钟后，用取样吸管从1号试管中吸取2 μ l样品滴，置于测量座上，按下测量按钮。重复该过程，直到测量完所有试管中的样品。

[0343] 按下“Show Report”(显示报告)按钮，整理数据，由此显示之前测量的所有数据。然后保存数据，再加以分析。

[0344] 次氯酸盐检测

[0345] 使用NanoDrop 3300荧光光度计，以APF为试剂，检测次氯酸盐。

[0346] 唤醒ND-3300软件，点击“Other Fluorophores”(其他荧光团)按钮，选择“APF 50 μ M Activated”(激活50 μ M APF)选项。

[0347] 对ND-3300进行空白处理：用吸管吸取2 μ l(1滴)去离子水置于测量座上，小心关闭测量臂。点击“Blank”(空白)按钮，ND-3300进行“空白”测量，从而校准ND-3300。

[0348] 制备样品的步骤如下：吸取10ml去离子水，加入检测所需的每根大试管(15ml)中。待检测的每份样品都需要一根试管。

[0349] 将背粘标签纸裁剪为大小足以覆盖试管口的方形小片，并在标签上写下数字“1”、“2”和“3”，以此标记试管。用标签覆盖试管口，一方面用于识别试管，另一方面用于防止液体蒸发。

[0350] 采用下列步骤将10 μ l APF荧光染料分配到每根试管中：关灯，从冰箱取出预先准

备的APF染料试管[从商购APF小瓶中取出2 μ l浓缩液,加到5ml去离子水(无需磷酸盐缓冲液)中,由此预先准备该试管]。将准备的试管与其他试管一同放在支架上。这种染料有毒并且对光敏感,因此应快速完成这些步骤,期间穿上实验服、戴上手套和护目镜。用干净的吸管吸取10 μ l准备的APF染料加入每根大试管中。将APF染料试管放回冰箱。

[0351] 用放在每根大试管中的混合吸管充分混合试管内的物质,吸起2至3ml,然后快速挤回试管,这可赶走一些气泡,从而更好地搅拌试管的内容物。每根试管重复该过程3至4次。此时,有必要为每根试管单独配备混合吸管头。混合后,让试管静置至少30分钟。

[0352] 对所有试管进行初始预样品测量:采用上文概述的过程对ND-3300进行空白处理。先用折叠的Kimwipe纸巾吸干上下测量座上残留的样品小滴,然后将待分析的新样品滴上样到测量座上。在软件中的Sample ID(样品编号)字段输入样品的描述性名称。从1号试管中取2 μ l样品上样到测量座上,小心关闭测量臂,按下“measure”(测量)按钮。测量1号试管中的样品三次。对后两份样品重复该过程。具体地讲,更改样品编号字段的内容,体现第二根试管中样品的描述性名称。然后从第二根试管进行三次测量。直到分析完所有试管中的样品,该步骤即告完成。当APF被激活时,显示的RFU读数介于100和2000之间。

[0353] 将包含RXN的组合物加入试管中:该过程有严格的时间限制。APF染料仅在激活后30分钟内比较准确,因此在曝光30分钟内必须完成所有测量。取10 μ l包含RXN的组合物(1号样品)加入1号试管,然后立即将定时器设为3分钟。然后用吸管混合1号试管内的物质。对三份样品均重复该步骤。

[0354] 相对所选择的标准测量APF和RPE,并将结果报告为该标准的百分比。

[0355] 将包含RXN的组合物的第一份样品加入试管30分钟后,以下列方式测量每根试管中的样品。对ND-3300进行空白处理,吸干测量座,输入1号试管的“Sample ID”(样品编号)。3分钟后,用取样吸管从1号试管中吸取2 μ l样品滴,置于测量座上,按下测量按钮。重复该过程,直到测量完所有试管中的样品。

[0356] 包装

[0357] 包装过程包括不会造成超氧化物、羟基自由基和 OOH^* 衰减的任何类型的包装(例如,容器不应含有金属氧化物或金属离子)。由于袋子和瓶子便于携带,容易在市面上买到,所以优选袋子和瓶子。然而可使用任何合适的包装。容器/包装可由(例如)玻璃、聚乙烯、聚丙烯等制成。具体的例子包括Bapylene HD2035(一种高密度聚乙烯共聚物)和Jade牌CZ-302聚酯。表4示出了组合物被包装在聚乙烯瓶子中12个月后剩下的超氧化物的相对百分比。

[0358] 实施例6

[0359] 在12个月内检测根据实施例1制备的样品中的超氧化物衰减率。也就是说,根据实施例1,让总计56安培的电流流经电极,在4.5至5.8 $^{\circ}$ C下电解共计1,000加仑盐碱水,由此制备出样品,在12个月内检测该样品中超氧化物相对RPE的标准RFU对照的相对量。

[0360] 表4:1年期研究—在12个月内表现出3%/月的衰减率

[0361]

样品编号	RFU	每个样品的平均 RFU	RFU 减对照值	标准偏差	误差%	相比参考样品的效能/稳定性(%)
RFU 对照	1743.7	1759.033				
对照	1814.6					
对照	1718.8					
样品 1	985.6	986.1667	872.8667	6.169549	0.706815	1
样品 1	980.3					
样品 1	992.6					
样品 2	1044.8	1003.6	855.4333	35.68151	4.171162	基线
样品 2	982.7					
样品 2	983.3					
样品 3	981.7	988.3	870.7333	16.23915	1.864997	1.007618
样品 3	1006.8					
样品 3	976.4					
样品 4	1132.9	1121.133	737.9	12.56437	1.70272	0.853903
样品 4	1107.9					
样品 4	1122.6					
样品 5	1189.9	1182.2	676.8333	19.99475	2.954161	0.783236
样品 5	1197.2					
样品 5	1159.5					
样品 6	1269.3	1256.267	602.7667	26.47647	4.39249	0.697526
样品 6	1225.8					
样品 6	1273.7					

[0362] 表4提供了RFU对照、样品1(参考样品)、样品2至样品6分别在1、3、6和12个月时测得的数据。表4A示出了0、1、3、6和12个月时剩余超氧化物的百分比结果。

[0363] 表4的数据以图形格式在图22中示出。

[0364] 表4A

[0365]

月数	效能/稳定性(%)
0	100
1	101
3	85
6	78
12	70

[0366] 实施例7

[0367] 表5示出了组合物被包装在聚乙烯瓶子和聚乙烯袋子中13个月后剩下的超氧化物的相对百分比。在该实施例中,所测试的组合物根据实施例6的方法制成。

[0368] 表5:13个月后袋子与瓶子结果对比

[0369]

样品编号	RFU	每个样品的 平均 RFU	标准偏差	误差%	RFU 减对照 值	相比 参考样品的 效能/稳定性 (%)
对照	1687.9					
555	946.4	940.7667	9.157693	0.973429	1325.273	1
555	930.2				1370.007	
555	945.7					
555-1	817.5	851.3	29.27781	3.439188	1414.74	1.067508
555-1	867.6					
555-1	868.8					
525b	967.2	966.0333	10.3992	1.076484	1300.007	0.948905
525b	955.1					
525b	975.8					
524p	983.1	975.7333	17.08576	1.751069	1290.307	0.941825
524p	956.2					
524p	987.9					
480	985.9	1006.333	19.12337	1.900302	1259.707	0.919489
480	1009.3					
480	1023.8					

[0370]

479p	1115.2	1153.5	45.22975	3.921088	1112.54	0.812069
479p	1141.9					
479p	1203.4					
408p	1454.2	1501.633	62.98812	4.194641	764.4067	0.557958
408p	1573.1					
408p	1477.6					
347p	1309.4	1327.833	39.24364	2.955464	938.2067	0.684819
347p	1301.2					
347p	1372.9					
347p	1338.1					
314	1354.4	1348.567	16.82627	1.247715	917.4733	0.669685
314	1361.7					
314	1329.6					
313p	1459.3	1444.033	13.25908	0.918198	822.0067	0.600002
313p	1435.4					
313p	1437.4					

[0371] 以上图表示出,在13个月内,袋子中超氧自由基的衰减率为4.4%,瓶子中超氧自由基的衰减率为3%。样品555为参考样品,样品555-1为基线样品,样品525b为1个月从瓶子中取出的样品,样品524p为1个月从袋子中取出的样品,样品480为3个月从瓶子中取出的样品,样品479p为3个月从袋子中取出的样品,样品408p为8个月从袋子中取出的样品,样品374p为11个月从袋子中取出的样品,样品314为13个月从瓶子中取出的样品,样品313p为13个月从袋子中取出的样品。表5A示出了0、1、3、8、11和13个月时瓶子型容器和袋子型容器中剩余超氧化物的百分比。表5的数据以图形格式在图23中示出。

[0372] 表5A

[0373]	月数	瓶子型容器的效能/稳定性(%)	袋子型容器的效能/稳定性(%)
	0	100	100
	1	95	94
	3	92	81
	8		56
	11		68
	13	67	60

[0374] 实施例8

[0375] 硼硅酸盐玻璃(例如以商品名如Kimax、Pyrex、Endural、Schott或Refmex销售的那些)可用于包装含有RXN的组合物。

[0376] 将含有RXN的组合物样品储存在硼硅酸盐玻璃瓶中后,检测了样品中超氧化物的存在。样品根据实施例6中所述的方法制成。样品397已储存24个月,样品512已储存20个月。制出参考批次1256当天,对全部三种样品进行了检测。结果在表6中示出。

[0377] 表6

[0378]	玻璃瓶 ASEA				
	稳定性				
	样品	RFU	平均 RFU	对照值-平均值+对照损耗	相比参考样品的效能/稳定性(%)
	397	780.5	806.8	1193.2	93.1169
		819.5			
		820.4			
	512	676.7	682.4666667	1317.533333	102.8198
		682.6			
	参考样品 1256	754.8	718.6	1281.4	100
		707.2			
		693.8			
	对照	1850			
	6小时后的对照	1700			

[0379] 由表可见,在硼硅酸盐瓶中时,超氧化物的相对浓度未明显衰减。样品397中超氧化物的衰减率为约5%,样品512为0%。所以产品中超氧化物的年衰减率不超过每年约2.5%。由此估计超氧化物的半衰期为约24年。

[0380] 组合物中任意组分的稳定性可由一定时间后仍可检测到的特定成分的量来衡量。例如,如果测得超氧化物在两年内的衰减率为约7%,这意味着超氧化物在这两年内的稳定性为约93%。换言之,两年后组合物中仍存在并测得约为初始量93%的超氧化物。

[0381] 实施例9

[0382] 制备两份1L的0.9%NaCl溶液,并用0.28%蒸馏NaCl溶液制备三份1L的0.28%NaCl溶液。用EC300电导仪分析盐度,然后加盐,直到获得所需盐度(9g/L或0.9%)为止。然后混合样品,放入冷冻机。直接从盐水储槽收集0.28%样品。利用EC300电导仪确认盐度为2.8g/L(或0.28%)。将样品放入冷冻机。

[0383] 当温度读数为5.5℃时,从冷冻机中取出样品,放入冰箱。5.8℃下用3安培电流处理一份2.8g/L样品3分钟,将1L电解池漂净,然后采用与实施例3类似的程序处理下表中的

样品。

[0384]

样品	盐度 (g/L)	安培数	时间 (分钟)	温度 (°C)
1	2.8g/L	3	3	5.8
2	2.8g/L	3	3	5.8
3	9g/L	3	3	5.6
4	9g/L	3	3	4.9

[0385] 测量了0.28%样品和0.9%样品的游离氯浓度、R-PE、APF和pH,结果如下表所示。

[0386]

样品/NaCl %	游离氯浓度	R-PE	APF	pH
1/0.28%	31ppm	112%	112%	7.6
3/0.9%	76ppm	123%	35%	8.3
2/0.28%		112%	108%	
4/0.9%		125%	48%	

[0387] *样品1的游离Cl浓度是在LR中使用玻璃池测得的,样品3的游离Cl浓度是在HR中使用塑料池测得的。

[0388] 实施例10

[0389] 根据实施例1制成组合物—用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 滴定KI

[0390] 设置滴定,让含KI的RXN1中的ClO与酸反应得到I₂和Cl⁻,来测定根据实施例1制成的组合物(就实施例10来说,根据实施例1制成的组合物是指RXN1)中的ClO量。I₂为棕色,与S2O₃²⁻和2I⁻完全反应后变澄清。

[0391] 试剂为42mM KI与冰醋酸溶液(KIGAA)、RXN1和0.100M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液。向250mL锥形瓶中添加1.758g KI和5mL GAA,再用DI H₂O定容至250mL,制得42mM KI溶液。向100mL容量瓶中添加2.482g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$,然后添加DI H₂O到100mL,制得0.100M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液。RXN1取自批次1371。共测试了三次。

[0392] 测试1:将50mL RXN1添加到50mL KIGAA中,混合。用DI H₂O冲洗滴定管三次后,用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 润洗,再注入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$,直到4mL。滴定管的初始读数为6mL,最终读数为5.69mL。共计加入了0.31mL来完成滴定。结果表明约有16ppm ClO ($3.1 \times 10^{-4}\text{M}$ ClO)。

[0393] 测试2:向50mL KIGAA中添加75mL RXN1,将两者混合。滴定管的初始读数为14mL,最终读数为约13.55mL。共计添加了0.45mL。结果表明约有16ppm ClO ($3 \times 10^{-4}\text{M}$ ClO)。

[0394] 测试3:将100mL RXN1添加到50mL KIGAA中。滴定管的初始读数为15mL,最终读数为约14.37mL。共计加入了约0.63mL。结果表明约有16ppm ClO ($3.15 \times 10^{-4}\text{M}$ ClO)。

[0395] 结论:从三次测试的结果看来,RXN1的ClO浓度接近 $3.1 \times 10^{-4}\text{M}$ 。该值相当于约16ppm,与另一批次样品的色度计读数接近(批次1371,测得为20ppm)。

[0396] 实施例11

[0397] AccuTOF-GCv 4G为高灵敏度(1pg/ μL 0FN下,S/N>100)飞行时间气质联用仪。该仪器的分辨率和质量精度很高,能够快速测定元素组成并鉴定目标化合物。为了测定本发明的组合物中的水簇,用MS检测组合物,并将进样温度降至可检测到水簇的温度。

[0398] 光谱显示,存在若干种活性氧复合物,包括ClO-以及含ClO-的复合物中的O₂,并存在若干种形式的O₂*-自由基。这些光谱在图26至图28中示出。我们只在低质量数区的37和55处看到了水簇 $[(\text{H}_2\text{O})_n + \text{H}]^+$,灯丝温度足够低,不会分解水。

[0399] 实施例12

[0400] 根据美国盐湖城尼尔森实验室 (Nelson Laboratories, Salt Lake City) 公布的标准测试方案 (STP) 第STP0163号修订版2, 采用紫外/可见 (UV/VIS) 光谱检测过氧化氢。检测结果显示, 根据本发明的组合物中存在1.6ppm (按重量计) 过氧化氢。

[0401] 实施例13

[0402] 评估并测定根据实施例3制成的组合物的pH、过氧化物、游离氯和总氯, 以及氧化还原剂和臭氧。

[0403] 加工了三批初始材料, 其中15个子批用于1号运行, 30个子批用于2号运行, 40个子批用于3号运行。在3号运行期间, 还检测了子批1、15和30的pH变化和过氧化物产量, 作为批内子批对照。另外检测了每批的原料, 确定哪些参数在加工期间发生了变化。数据显示, 不仅氧化还原剂和臭氧产量增加, pH、过氧化物、游离氯和总氯也发生了变化。同渗容摩或氯化物水平没有变化, 但发现钠水平下降。

[0404] 在室温 (约25℃) 下储存两周后, 还检测了来自3号运行的样品。此时取出两种材料样品, 冻融处理后加热至100℃, 测定稳定性指示参数。数据表明, 在室温下储存两周改变了游离氯和总氯的水平和比率, 三次运行的游离氯比总氯的平均值从最初的60ppm比60ppm, 降到了16ppm比52ppm。冻融该材料使该值变为36ppm比77ppm, 而加热将该值进一步降至8ppm比32ppm。储存两周后, 钠值看起来也低于2470至4123ppm这一范围 (三次运行标准偏差的1.5倍), 最低2100ppm。然而, 当样品被冻融或煮沸时, 该值似乎没有变化 (在分析变异范围内)。所有三种样品 (室温储存两周, 冻融后煮沸) 的氯化物、氧化还原剂和过氧化物数据看起来都在初始数据的误差范围内。冻融后煮沸的样品的同渗容摩略高, 但仍可在分析误差范围内, 这一现象或是因为处理造成样品浓度变化所导致的。

[0405] 启动PQ (性能确认) 运行之前执行工程运行, 用于确定方法的再现性, 并产生用于确定具体的检测方法和参数的材料。另外, 使用材料确定用于指示稳定性的参数。使用实施例3中所述的设备和方法生产材料。单元在研究前已经过IQ/OQ。使用0.9%可注射无菌生理盐水制备多个子批, 一升生理盐水制备1个子批。初始运行包括将多个子批汇集到一起, 调节pH, 再用0.2μ过滤器过滤。取出等分试样进行初始检测, 检测步骤如下。

[0406] 步骤

[0407] 1. 外观检查: 无色透明液体

[0408] 2. 颗粒物: 正常照明下无可见颗粒

[0409] 3. pH: 根据《美国药典》USP<791>, 采用GBI SOP EC-855测定pH。使用的仪器包括Coming 425酸度计和Accent 13-620-95复合电极。25℃下使用NIST可追踪的缓冲液将系统标准化, 这些缓冲液提供的斜率大于97%。

[0410] 4. 同渗容摩: 根据USP<785>, 按照GBI SOP AL-872, 使用Osmette A 5002型渗透计测定同渗容摩。用NIST可追踪的校准用标准品和290mOsm参考对照, 将单元标准化。

[0411] 5. 过氧化物: 使用来自默克公司 (Merckquant) 的过氧化物检测套盒测量生成的过氧化物, 并按照GBI SOP AL-876测定半定量水平。该检测使用试纸条对比色标的方法。检测水平为0.5、2、5、10和25ppm。可将较高水平的样品稀释, 再加以测量。如有必要, 可进行中间色估计。

[0412] 6. 总氯和游离氯: 以次氯酸或次氯酸根离子形式存在于样品中的游离氯 (游离氯

或游离有效氯)立即与DPD(N,N-二乙基对苯二胺)指示剂反应,形成品红色,品红色深浅与游离氯浓度成正比。使用哈希DR850型色度计(Hach Colorimeter model DR850)测定颜色。试剂盒也购自哈希公司(Hach)。应当注意,存在臭氧妨碍对游离氯的精确测量,存在过氧化物也可造成干扰。

[0413] 氯能以游离氯或结合性有效氯的形式存在,测量其总浓度,为总有效氯。结合氯以一氯胺、二氯胺、三氯化氮和其他氯衍生物的形式存在。结合氯将检测试剂中的碘化物氧化成碘。碘同样品中的游离氯一起与DPD反应,形成红色,红色深浅与总氯浓度成正比。可从总氯检测结果中减去游离氯检测结果,计算出结合氯。应当注意,样品中的臭氧和过氧化物可使这些试剂得出不准确的测量结果。

[0414] 7. 氧化还原电位(ORP):该方法测量溶液的氧化能力或还原能力(以mV为单位)。将铂氧化还原电极(SympHony电极)与毫伏pH计一起使用。氧化还原电位用标准电化学还原电位表示,符号为 E_o ,单位为毫伏(mV)。与标准氢对($2H^+$, H_2)对比测定值,标准氢对是被普遍认可的参照系。按惯例,正(+)号标在相对氢体系更倾向于发生还原的还原电位旁边。负号用于不太倾向发生还原的溶液。由于常规标准是pH 7,所以测量结果依赖pH,需要执行恰当的计算将 E_o 值调节为适合pH的条件(E_o)。pH为7,温度为20至30℃的条件下,水的示例性半反应电偶电位为820mV。($1/2O_2 + 2H_2 + 2e^- \rightarrow H_2O$)。

[0415] 8. 氯化物:使用附接于IC 7685离子控制器的氯化物复合电极测量氯化物,该复合电极购自科尔帕默公司(Cole Parmer)(27077-04)。使用100ppm和1000ppm氯化物标准液校准计量仪,并以ppmCl⁻测量样品。为确保质量,还使用了500ppm参考标准确定读数的可重复性。

[0416] 9. 钠:使用购自科尔帕默公司(Cole Parmer)(277077-16)的钠复合电极测量钠,测量方法与氯化物类似。使用了100ppm和1000ppm的标准液,为确保质量,还使用了350ppm参考标准确定读数的可重复性。

[0417] 10. 臭氧:使用哈希色度计,采用靛蓝法测定臭氧水平。方法的检出水平为0.1ppm。臭氧(O_3)为气态氧,每个分子含3个原子,而非通常的2个原子。

[0418] 结果:与处理后产物对比测定来自经预处理0.9%氯化钠(用于进样)的样品。表1示出了这三批的平均值、标准偏差(SD)和变异系数百分比(%CV)。利用由15个子批构成的初始批、含30个子批的第二批以及由40个子批构成的第三批获得的值安排子批数量,没有基于这种数量的趋势。上述分析没有分析批内变异和批间变异的资格,所以趋势分析和%CV比较只可在起始样品和经处理样品之间进行,并且分析变异和操作人员变异的影响目前仍不清楚。查阅制造商的文献可知,存在臭氧和过氧化物可使氯分析的值不准确。氧化还原分析也依赖pH,可能需要将未经处理的起始盐水的pH调节至7,以便确定氧化还原电位升高是由处理引起,还是只与同时检测的两种产物的pH差异相关。

[0419] 同渗容摩与应当根据制造商说明书针对所存在氯化钠百分比计算得到的值一致。(0.89%溶液以 ΔoC 的凝固点降低为0.53。同渗容摩= $\Delta / 1.86$ 或0.2850sm(285mOsm)。这些值在未经处理样品和经处理样品之间似乎没有变化,也未随时间推移而变,在冰冻或煮沸这类胁迫处理后也未改变(表7)。

[0420] 表7

[0421]	执行的检测	0 次处理 (7/23/04)	室温储存材料 8/5/04 对照	对照-20℃冻融	对照 100℃煮沸 1 分钟
	PH	6.99	7.1	7.0	6.52
	同渗容摩 mOsm	285	287	290	296
	过氧化物 Ppm	10	10	10	10
	总氯 mg/L (ppm)	72	52	77	32
	游离氯 mg/L (ppm)	67	16	36	8
	氧化还原电位 mV	830	830	840	870
	氯化物 mg/L (ppm)	4670	5180	5260	4680
	钠 mg/L (ppm)	2470	2100	2000	2040
	臭氧 mg/L (ppm)	0.61	0.43	0.23	0.20

[0422] 过氧化物看起来增加了,这种增加似乎对胁迫处理稳定。臭氧在处理后也增加了,但与过氧化物不同,臭氧似乎随时间推移而减少,并且似乎受胁迫处理影响。

[0423] 未处理溶液中的钠和氯化物水平与计算值一致。处理后的氯化物看起来处于分析误差范围内,并且似乎对胁迫处理保持稳定。比较起始钠浓度与经处理样品的钠浓度,钠看上去减少了。三次运行净减总量的平均值为1247+/-227,并且分析变异表现出统计意义上的显著性。然而在样品受到胁迫时,这些减少的值似乎没有变化。

[0424] 由于臭氧和过氧化物的干扰,游离氯和总氯的水平以及计算出的结合氯可能无效。未经处理的原料看起来几乎没有(就是有也很有限)可测量水平的氯。处理后的游离氯和总氯的值增至平均60ppm,表明不存在结合氯。但这些值可能受存在的臭氧和过氧化物的影响。还应当注意,氯有被塑料吸收的趋势,并且还可受用于收集和储存子批和最终散装材料、以及用于采样的容器的影响。储存两周的材料游离氯与总氯之比显示变化,并且(如果进行了计算)结合氯的值为36ppm,且臭氧和过氧化物的值与0次处理后的检测结果相等,结果显示游离氯和总氯的值都为60ppm,这表明不存在结合氯。还应当注意,在受到加热胁迫处理时,臭氧值降低,总氯和游离氯的值也降低。经胁迫处理样品在初始检测中的结合氯值为0,2周时变为36ppm,该样品在被煮沸时结合氯值为24ppm,冻融后变为41ppm。

[0425] 测定温度的胁迫效应:将3号工程运行放入PETG瓶内,室温下储存两周。两周后重新检测该材料。最初在2004年7月23日对来自40L汇集的3号工程运行的处理后材料进行比较和检测。室温下储存该材料,取样后经冻融和煮沸处理,从而测定指示可能稳定性的分析。数据在表2中示出。

[0426] 样品制备:直接从最初的容器中取出室温样品。将冰冻样品等分到50mL (3×25mL)锥形管中,冰冻过夜。次日取出样品,待其升至室温后进行检测。

[0427] 煮沸的样品:取75mL样品放入125mL烧瓶内,用锡箔纸盖住后置于水浴中。升温至100℃。将样品煮沸1分钟,然后等分到50mL锥形管中(3×25mL)。

[0428] 结论:将对PQ运行进行附加检测,以确定所得值的可重复性。还将进行稳定性研究,以确定产物被储存在冷藏温度、室温或高温下时是否随时间推移发生变化。由外部来源对生物活性进行其他检测尚不可行,然而,储存容器和保存时间在活性测定中可能很重要。除要检测PQ汇集过滤样品的内毒素和无菌性外,还将检测金属和浸出物。

[0429] 表8:工程运行数据汇总

[0430]

[0431]

预处理	处理后	参数
平均值 5.65	7.05	PH
SD 0.84	0.04	pre-4.5 至 7.0
%CV 14.87	0.54	
范围 <u>4.39</u> 至 <u>6.91</u>	<u>6.99</u> 至 <u>7.10</u>	
平均值 284.67	285.00	exp277 至 326
SD 0.44	0.00	同渗透摩
%CV 0.16	0.00	mOsm
范围 <u>284</u> 至 <u>285.3</u>	<u>285</u> 至 <u>285.00</u>	
平均值 0.00	10.00	ppm
SD 0.00	0.00	过氧化物
%CV #DIV/0!	0.00	
范围 <u>0</u> 至 <u>0.0</u>	<u>10</u> 至 <u>10.00</u>	
平均值 0.02	60.00	总氯
SD 0.02	8.00	mg/L
%CV 76.19	13.33	
范围 <u>0.00</u> 至 <u>0.05</u>	<u>48.00</u> 至 <u>72.00</u>	
平均值 0.01	59.33	游离氯
SD 0.00	5.11	mg/L
%CV 33.33	8.61	
范围 <u>0.007</u> 至 <u>0.0</u>	<u>51.67</u> 至 <u>67.00</u>	
平均值 320.50	860.53	mV
SD 67.67	20.36	氧化还原电位
%CV 21.11	2.37	
范围 <u>219</u> 至 <u>422.0</u>	<u>830</u> 至 <u>891.07</u>	
平均值 5140.00	4776.67	氯化物
SD 213.33	395.56	ppm
%CV 4.15	8.28	exp 5187 至 5509
范围 <u>4820</u> 至 <u>5460.0</u>	<u>4183.333</u> 至 <u>5370.00</u>	
平均值 4140.00	3296.67	ppm
SD 580.00	551.11	钠
%CV 14.01	16.72	
范围 <u>3270</u> 至 <u>5010.0</u>	<u>2470</u> 至 <u>4123.33</u>	exp 3360 至 3571
平均值 0.01	0.49	ppm (mg/L)
SD 0.01	0.12	臭氧
%CV 66.67	24.20	
范围 <u>0</u> 至 <u>0.0</u>	<u>0.31</u> 至 <u>0.66</u>	

钠减少量

平均值	1246.67
SD	226.67
%CV	18.18
范围	<u>906.667</u> 至 <u>1586.7</u>

氧化还原剂增加量

540
84
15.56
<u>414</u> 至 <u>666.0</u>

[0432] 实施例14a

[0433] 将包含至少一种氧化还原信号剂(RXN10)的组合物与50%NaOH混合,步骤为:首先混合75μL 50%NaOH与40mL RXN10。测得该混合物的氯水平为24ppm。向RXN10与NaOH的这种混合物中添加**Carbopol®**,制得0.9重量%**Carbopol®**/99.1重量%RXN10的混合物。测得该组合物的最终氯水平为9.6ppm。

[0434] 实施例14b

[0435] 将根据实施例1制备的组合物(RXN9)与50%NaOH混合,步骤为:首先混合50μL 50%NaOH与40mL RXN9。测得该混合物的氯水平为22.6ppm。向RXN9与NaOH的这种混合物中添加**Carbopol®**,制得0.9重量%**Carbopol®**/99.1重量%RXN9的混合物。测得该组合物的最终氯水平为9.2ppm。

[0436] 实施例14c

[0437] 制备比较例,步骤为:混合40mL RXN10与0.36g **Carbopol®** (0.9重量%**Carbopol®**/99.1重量%RXN10)。最初测得该混合物的氯物质为13.6ppm。向该RXN10-**Carbopol®**混合物中添加75μL 50%NaOH,使其胶凝。几分钟后,测得氯物质为7.6ppm。48小时后,测得氯为1.6ppm。

[0438] 实施例14d

[0439] 用RXN9与**Carbopol®**制备第二比较样(1%**Carbopol®**=1.0重量%**Carbopol®**/99.0重量%RXN9)。向该1%**Carbopol®**/RXN9混合物中添加263μL 50%NaOH。测得最终混合物中的氯为6.4ppm。48小时后,氯为0.8ppm,pH为9.5。

[0440] 实施例14e

[0441] 用RXN10与**Carbopol®**制备样品(1%**Carbopol®**=1.0重量%**Carbopol®**/99.0重量%RXN1)。向该1%**Carbopol®**/RXN10混合物中添加225μL 50%NaOH。向该1%**Carbopol®**/RXN10/225μL 50%NaOH混合物中添加100μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为1ppm。

[0442] 实施例14f

[0443] 用RXN9与**Carbopol®**制备另一样品(1%**Carbopol®**=1.0重量%**Carbopol®**/99.0重量%RXN9)。向该1%**Carbopol®**/RXN9混合物中添加225μL 50%NaOH。向该1%**Carbopol®**/RXN9/225μL 50%NaOH混合物中添加50μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为1ppm。

[0444] 实施例14g

[0445] 用RXN9与**Carbopol®**制备第三样品(1%**Carbopol®**=1.0重量%**Carbopol®**/99.0重量%RXN9)。向该1%**Carbopol®**/RXN9混合物中添加277μL 50%NaOH。向该1%**Carbopol®**/RXN9/277μL 50%NaOH混合物中添加50μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为10.8ppm。

[0446] 实施例14h

[0447] 用2重量%**Carbopol®**/RXN9混合物制备比较样。用RXN9和**Carbopol®**制备样品

(2% Carbopol® = 2.0重量% Carbopol®/98.0重量% RXN9)。向该2% Carbopol®/RXN9混合物中添加500μL 50%NaOH。向该2% Carbopol®/RXN9/500μL 50%NaOH混合物中添加50μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为27ppm。

[0448] 实施例14i

[0449] 用RXN9与Carbopol®制备另一比较样(2% Carbopol® = 2.0重量% Carbopol®/98.0重量% RXN9)。向该2% Carbopol®/RXN9混合物中添加500μL 50%NaOH。向该2% Carbopol®/RXN9/500μL 50%NaOH混合物中添加5μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为约0ppm。

[0450] 实施例14j

[0451] 向1% Carbopol®/RXN9混合物中添加225μL 50%NaOH(作为中和剂),发现pH呈中性,氯为6ppm。随后添加100μL 12.5%OCl(该混合物的pH为7),立即测得氯为21.2ppm。5分钟后,测得氯为50ppm。再过5分钟后,测得氯为52ppm。

[0452] 实施例14k

[0453] 向第二批1% Carbopol®/RXN9混合物中添加225μL 50%NaOH和100μL OCl,发现pH为6,测得氯为50ppm。

[0454] 实施例14l

[0455] 制备单独的1% Carbopol®/RXN9混合物,其pH为3,测得氯为13.2ppm。向该1% Carbopol®/RXN9混合物中添加225μL 50%NaOH,所得组合物的pH为6,氯水平为8.4ppm。向该1% Carbopol®/RXN9/225μL50%NaOH混合物中添加50μL 12.5%NaOCl,发现氯水平为18ppm。

[0456] 实施例14m至14n

[0457] 制得另外的比较例,这些比较例包括1% Carbopol®/RXN9、225μL50%NaOH和50μL 12.5%NaOCl的第一混合物,以及1% Carbopol®/RXN9、225μL 50%NaOH和100μL 12.5%NaOCl的第二混合物。测得第一混合物中的氯为19.4ppm,第二混合物中的氯为54ppm。

[0458] 实施例14o至14p

[0459] 制得另一组比较例,这些比较例包括1% Carbopol®/RXN9、225μL50%NaOH和50μL 12.5%NaOCl的第一混合物,以及1% Carbopol®/RXN9、225μL 50%NaOH和100μL 12.5%NaOCl的第二混合物。测得第一混合物中的氯为30ppm,第二混合物中的氯为53ppm。

[0460] 实施例15

[0461] 在增加向0.9%凝胶(0.9重量% Carbopol®/99.1重量% RXN9)添加的NaOH时检测pH。0.9重量% Carbopol®和99.1重量% RXN9的混合物的初始pH为3.1。如下所示逐步添加NaOH。

[0462]

添加的50%NaOH量	pH	氯
100μL	5.1	

25μL	6.0	
25μL	6.0	
50μL	6.0	
50μL	9	3.8ppm

[0463] 实施例16a至16b

[0464] 制得用于检测APF的样品,这些样品包括1% Carbopol®/RXN9、225μL 50%NaOH和50μL 12.5%NaOCl的第一样品混合物,以及1% Carbopol®/RXN9、225μL 50%NaOH和100μL 12.5%NaOCl的第二样品混合物。测得第一混合物中的氯为26.4ppm,第二混合物中的氯为36ppm。第一样品混合物的APF值为200%,第二样品混合物的APF值为136%。

[0465] 实施例16c至16d

[0466] 制得另外的样品,检测其pH、氯水平、APF和RPE。制得1% Carbopol®/RXN9、250μL 50%NaOH和0μL 12.5%NaOCl的第一样品混合物,和1% Carbopol®/RXN9、250μL 50%NaOH和50μL 12.5%NaOCl的第二样品混合物。各样品的结果在下表中示出:

第一样品		第二样品	
pH	6.5	pH	8
氯	6ppm	氯	30ppm
APF	14%	APF	200%
RPE	0%	RPE	26%

[0467] 预示性实施例17a至17h

[0469] 将包含至少一种氧化还原信号剂(RXN10)的组合物与金属硅酸盐混合。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0470] 将根据实施例1制得的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0471] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0472] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。金属硅酸盐以2%的重量百分比存在。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0473] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。金属硅酸盐以3%的重量百分比存在。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0474] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。金属硅酸盐以4%的重量百分比存在。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0475] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。金属硅酸盐以5%的重量百分比存在。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0476] 将根据实施例1制成的组合物(RXN9)与金属硅酸盐混合,其中金属硅酸盐具有下

列组成:SiO₂:59.5%,MgO:27.5%,Li₂O:0.8%,Na₂O:2.8%。金属硅酸盐以6%的重量百分比存在。测定了氯、APF和R-PE水平。

[0477] 预示性实例18

[0478] 根据实施例3制得组合物,不同的是将1L盐水溶液电解20分钟。在单独的容器中混合4%LaponiteXLG和96%去离子水,直到所述混合物胶化为止。将上述电解盐水溶液与去离子水和LaponiteXLG的胶化混合物混合。向该凝胶和电解盐水溶液中添加0.2重量%磷酸二氢钠。测得凝胶的pH为7.6,氯为51.6ppm。

[0479] 预示性实施例19

[0480] 根据实施例1制得组合物,不同的是将每1L盐水溶液电解20分钟,共制备1000L。在单独的容器中混合4%LaponiteXLG和96%去离子水,直到所述混合物胶化为止。4%LaponiteXLG和96%去离子水混合物的体积为1000L。将上述电解盐水溶液与去离子水和LaponiteXLG的胶化混合物混合。向该凝胶和电解盐水溶液中添加0.2重量%磷酸二氢钠。测得凝胶的pH为7.6,氯为51.6ppm。

[0481] 预示性实施例20

[0482] 根据实施例1制得组合物,不同的是将每1L盐水溶液电解20分钟,共制备1000L。在单独的容器中混合8%LaponiteXLG和92%去离子水,直到所述混合物胶化为止。8%LaponiteXLG和92%去离子水混合物的体积为1000L。将上述电解盐水溶液与去离子水和LaponiteXLG的胶化混合物混合。向该凝胶和电解盐水溶液中添加0.2重量%磷酸二氢钠。测得凝胶的pH为7.6,氯为51.6ppm。

[0483] 预示性实施例21

[0484] 根据实施例1制得组合物,不同的是将每1L盐水溶液电解20分钟,共制备1000L。在单独的容器中混合8%LaponiteXLG和92%去离子水,直到所述混合物胶化为止。8%LaponiteXLG和92%去离子水混合物的体积为1000L。将上述电解盐水溶液与去离子水和LaponiteXLG的胶化混合物混合。向该凝胶和电解盐水溶液中添加0.2重量%磷酸二氢钠。测得凝胶的pH为7.6,氯为51.6ppm。

[0485] 实施例22a至22b

[0486] 对按实施例1所述步骤产生的溶液(样品B)和盐水溶液(样品A)进行表征

[0487] 用EPR分析法分析按实施例1所述步骤产生的组合物。根据下列流程图执行该工序,结果如下:

[0488] 实验设计、电子顺磁共振(EPR)分析和技术要点。

[0489] 实验设计:

1) 样品A

样品A + EMPO $\longrightarrow$ 无EPR信号样品A + TM10 $\longrightarrow$ 无EPR信号

结果: 样品A中未检测到自由基或氧化剂。

2) 样品B

样品B + EMPO $\longrightarrow$ EMPO/*OH + EMPO/*CR₃ EPR信号样品B + TM10 $\longrightarrow$ TM10/*OH EPR信号

结果: 样品B中检测到了OH-自由基加合物(TMO)以及OH-中心自由基加合物与碳中心自由基加合物的混合物。

[0490]

2A) 分析(EMPO):

OH-自由基 $\longrightarrow$ EMPO/*OH $\downarrow$ DMSO 自由基加合物甲基(*CR₃) $\longrightarrow$ EMPO/*CR₃次氯酸盐 $\longrightarrow$ EMPO氧化产物 $\downarrow$ DMSO为次氯酸盐清除剂二甲基砷 $\nrightarrow$ 无EPR信号

2B) 分析(TM10)

OH-自由基 $\longrightarrow$ TM10/*OH $\downarrow$ DMSO甲基(*CR₃) $\longrightarrow$ TM10/*OH₃次氯酸盐 $\longrightarrow$ TM10氧化 $\downarrow$ DMSO为次氯酸盐清除剂二甲基砷 $\nrightarrow$ 无EPR信号DMSO不抑制自由基加合物形成。
仅*OH与DMSO反应生成第二级*CH₃自由基

DMSO完全清除次氯酸盐并阻止自旋捕捉剂氧化成OH-加合物(非自由基氧化)

说明: EPR不提供次氯酸盐特异性检测。存在次氯酸盐由阳性对照支持。

试剂:

EMPO和TM10购自恩佐生命科学公司(Enzo Life Science)。自旋捕捉剂的最终浓度为100mM。DMSO以10%浓度添加。

EPR数据采集:

EPR数据在采用高灵敏度HS微波腔的布鲁克EMX EPR光谱仪上获得。中心场: 3509G; 微波功率: 40mW; 扫描时间: 200s; 调制: 1G。

[0491] 除非本文中另外指明或与上下文明显矛盾, 否则在描述本发明的语境中(尤其在以下权利要求的语境中)使用的术语“一个”、“一种”、“该”和类似的所指对象应被理解为既涵盖单数又涵盖复数。本文中对值的范围的表述仅旨在作为一种缩略方法, 用于分别指代属于该范围的各独立值。除非本文另外指明, 否则各独立值均并入说明书中, 如同其在本文中被单独列举。除非本文中另外指明或与上下文明显矛盾, 否则本文所述的一切方法都可按任意合适的顺序执行。本文中提供的任何及全部实施例或示例性用语(如, “例如”), 只用来更好地阐明本发明, 并不用于限制本发明的范围(本发明的范围只由权利要求书限制)。说明书中的用语都不应被理解为指示任何未在权利要求中限定的要素是实践本发明必不可少的要素。

[0492] 预期的是, 数值和本文中列举的其他值, 无论是本发明的论述明确指出的、还是由本发明的论述自然推断出的, 皆受术语“约”修饰。如本文所用, 术语“约”限定了被修饰值的数值边界, 以致包括但不限于容差以及直到且包括被这样修饰的数值在内的值。也就是说, 数值可包括明确指出的实际值和其他值, 这些其他值是或可以是本发明中指定和/或描述的实际值的小数、分数或其他倍数。

[0493] 本文所公开的本发明的可选要素或实施方案的分组方式不应被理解为仅限于此。每个组成员可被单独地提及或要求保护, 或者可与该组内的其他成员或本文找到的其他要素任意组合。预期的是, 出于便利和/或专利性方面的考虑, 一组内的一个或多个成员可被包含在一组中, 或从一组中删除。进行任何此类包含或删除时, 本说明书被认为包含被修改、从而满足所附权利要求书中使用的所有马库什组的书面描述的组。

[0494] 本文描述了本发明的某些实施方案, 包括发明人已知的用于实施本发明的最佳方式。当然, 在阅读了前文的具体实施方式之后, 这些所述实施方案的变型形式对于本领域的普通技术人员来说将变得显而易见。发明人期望技术人员酌情采用此类变型形式, 并希望本发明被以不同于本文具体描述方式的方式实施。因此, 本发明包括适用法律允许的、在所附权利要求书中详述的主题的所有修改形式和等同形式。此外, 除非本文中另外指明或与

上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素所有可能变型形式的任意组合。

[0495] 最后,应当理解,本文公开的本发明的实施方案举例说明了本发明的原理。可采用的其他修改形式都属于本发明的范围。因此,举例来说,可根据本文的教导内容利用本发明的可选配置,但实际情况不限于此。因此,本发明不限于被精确地示出和描述的内容。

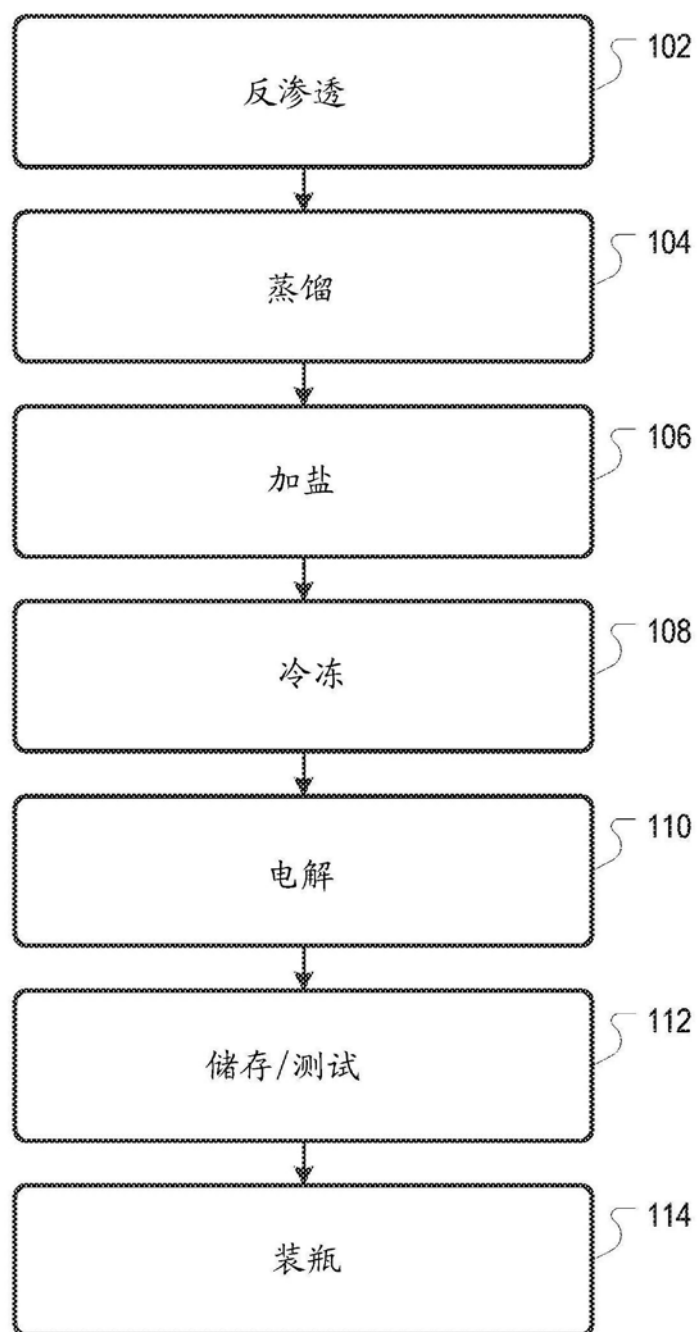


图1

+	阳极		阴极		-		
	$e^- \uparrow$	$e^- \downarrow$					
-1.23 V:O ₂ :4H ⁺	4e [↑]	2H ₂ O	2H ⁺	2e [↓]	H ₂	: -0.00V	第1代
-0.40V:O ₂	4e [↑]	4OH ⁻	2H ₂ O	2e [↓]	H ₂ 2OH ⁻	: -0.83V :	
-0.89V:ClO ⁻ :H ₂ O	2e [↑]	2OH ⁻ Cl ⁻	2H ₂ O	2e [↓]	2H ⁺ H ₂ O ₂	: 1.76V :	
-1.36 V:Cl ₂	2e [↑]	2 Cl ⁻	Na ⁺	1e [↓]	Na _(s)	: -2.71V	
-1.63 V:2HClO :2H ⁺	2e [↑]	Cl ₂ 2H ₂ O	O ₂	1e [↓]	O ₂ ^{*-} 2H ₂ O	: -0.33V	第2代
-1.67V:HClO ₂ :2H ⁺	2e [↑]	HClO H ₂ O	O ₂ H ⁺	2e [↓]	HO ₂ ^{*-}	: -0.13V :	
-2.07V:O ₃ :2H ⁺	2e [↑]	O ₂ H ₂ O	O ₂ H ⁺	2e [↓]	H ₂ O ₂	: 0.70V :	
-1.18 V:2ClO ₃ 12H ⁺	10e [↑]	ICl ₂ 6H ₂ O	2HClO 2H ⁺	2e [↓]	Cl ₂ 2H ₂ O	: 1.63V :	
-1.19 V:ClO ₂ :H ⁺	1e [↑]	HClO ₂ 2H ₂ O	HO ₂ ^{*-}	1e [↓]	H ₂ O ₂	: 1.51V :	第3代 ⁺
-1.18V:ClO ₃ ⁻	1e [↑]	ClO ₂ H ₂ O	H ₂	2e [↓]	2H ⁺	: -2.25V :	

图2

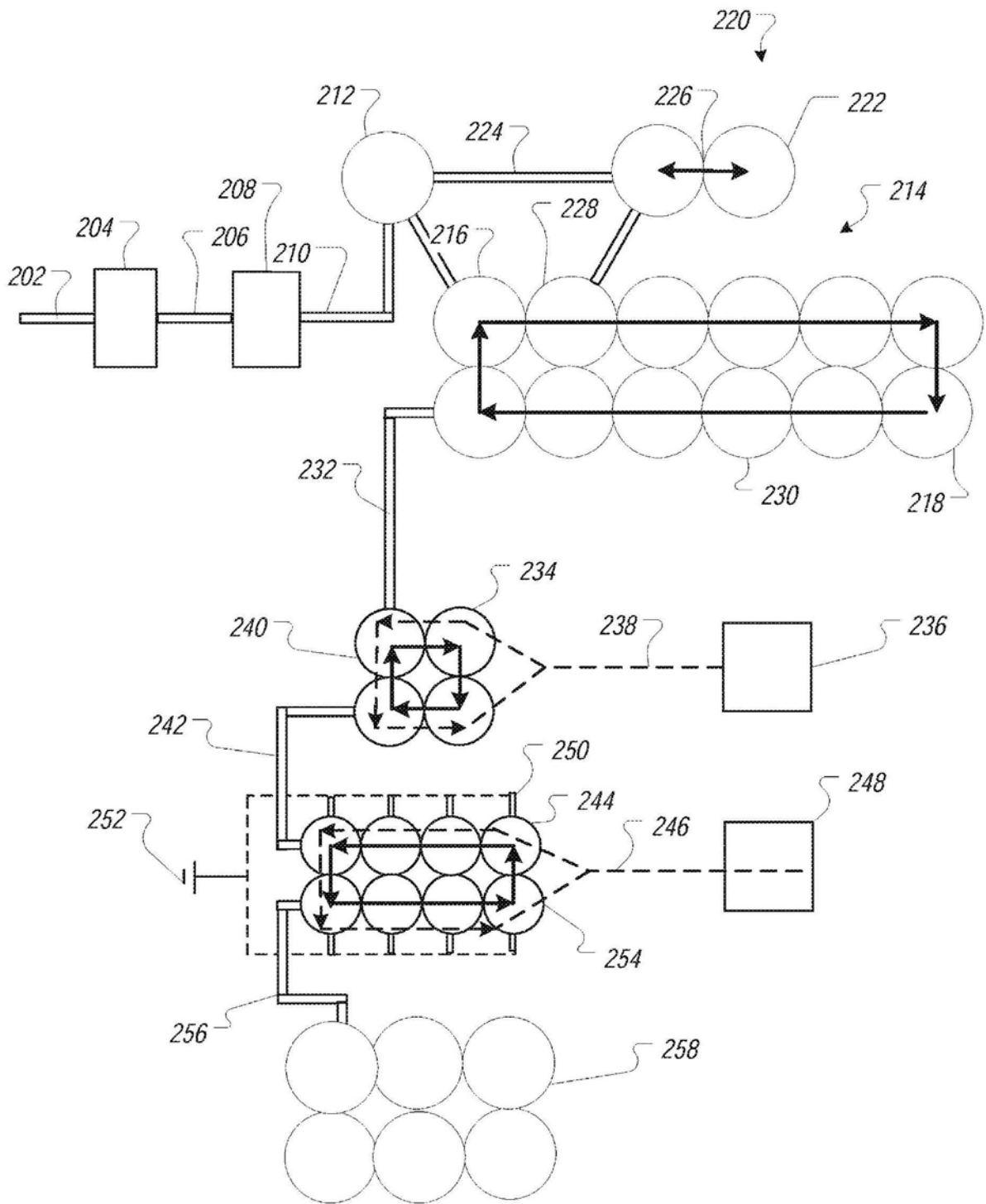


图3

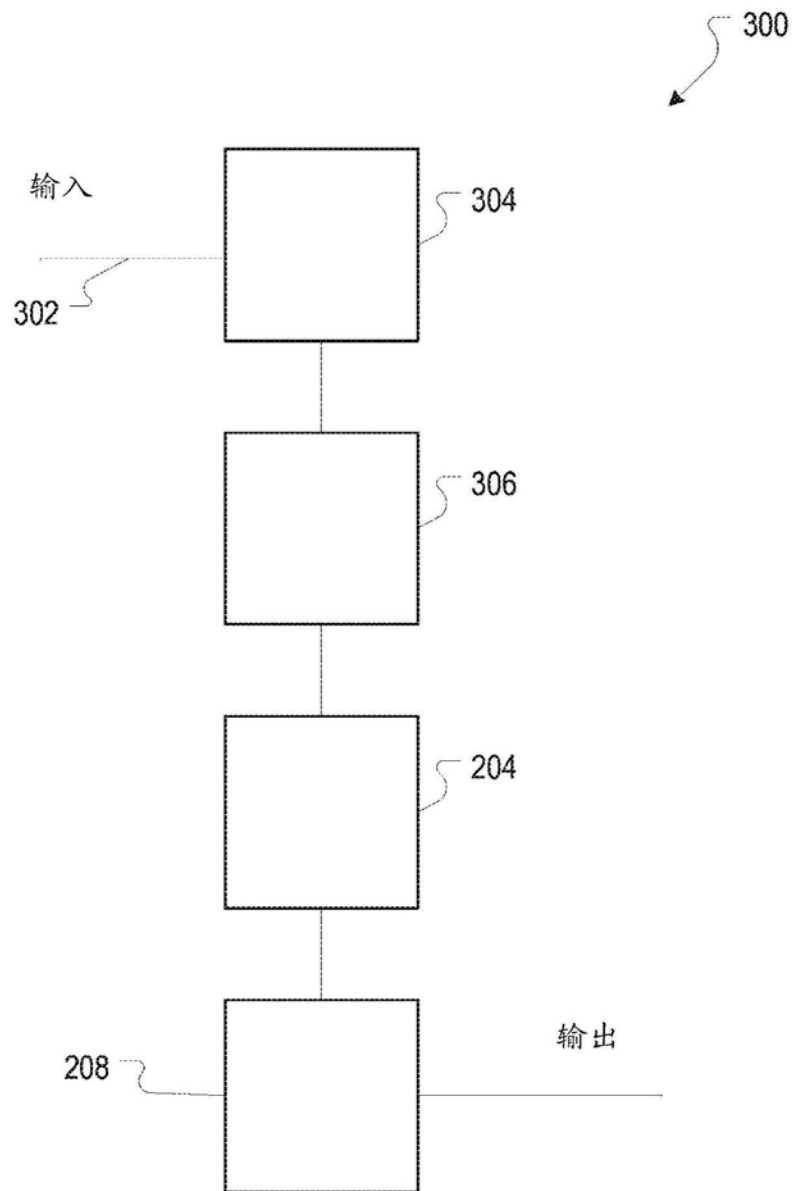


图4

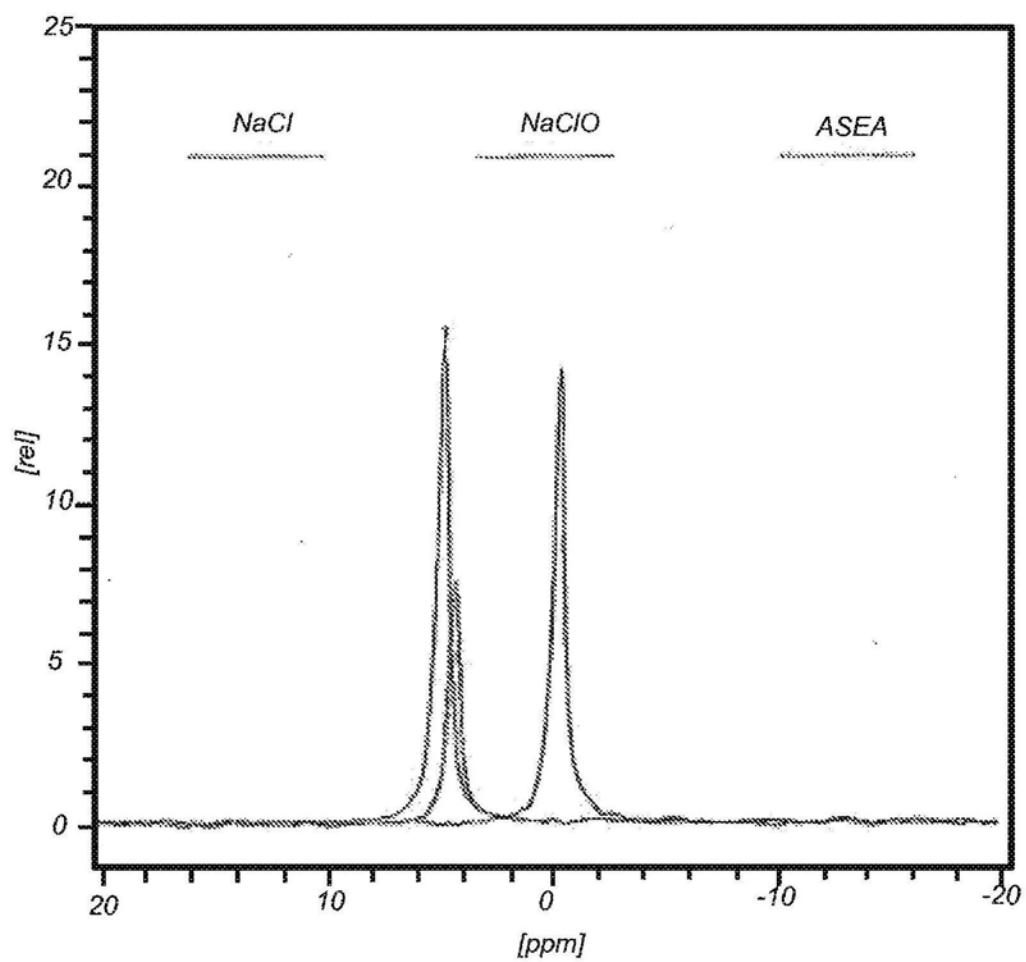


图5

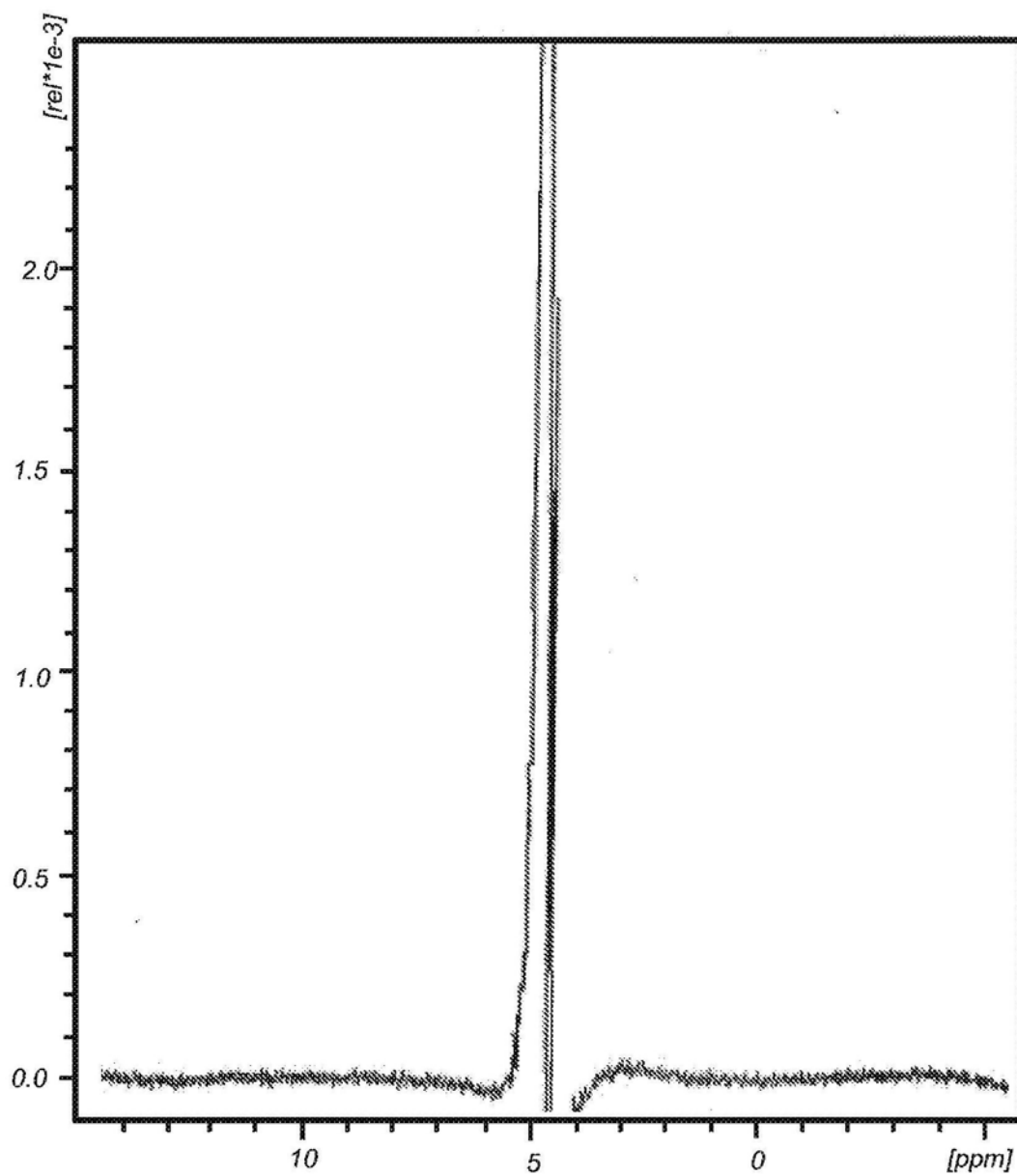


图6

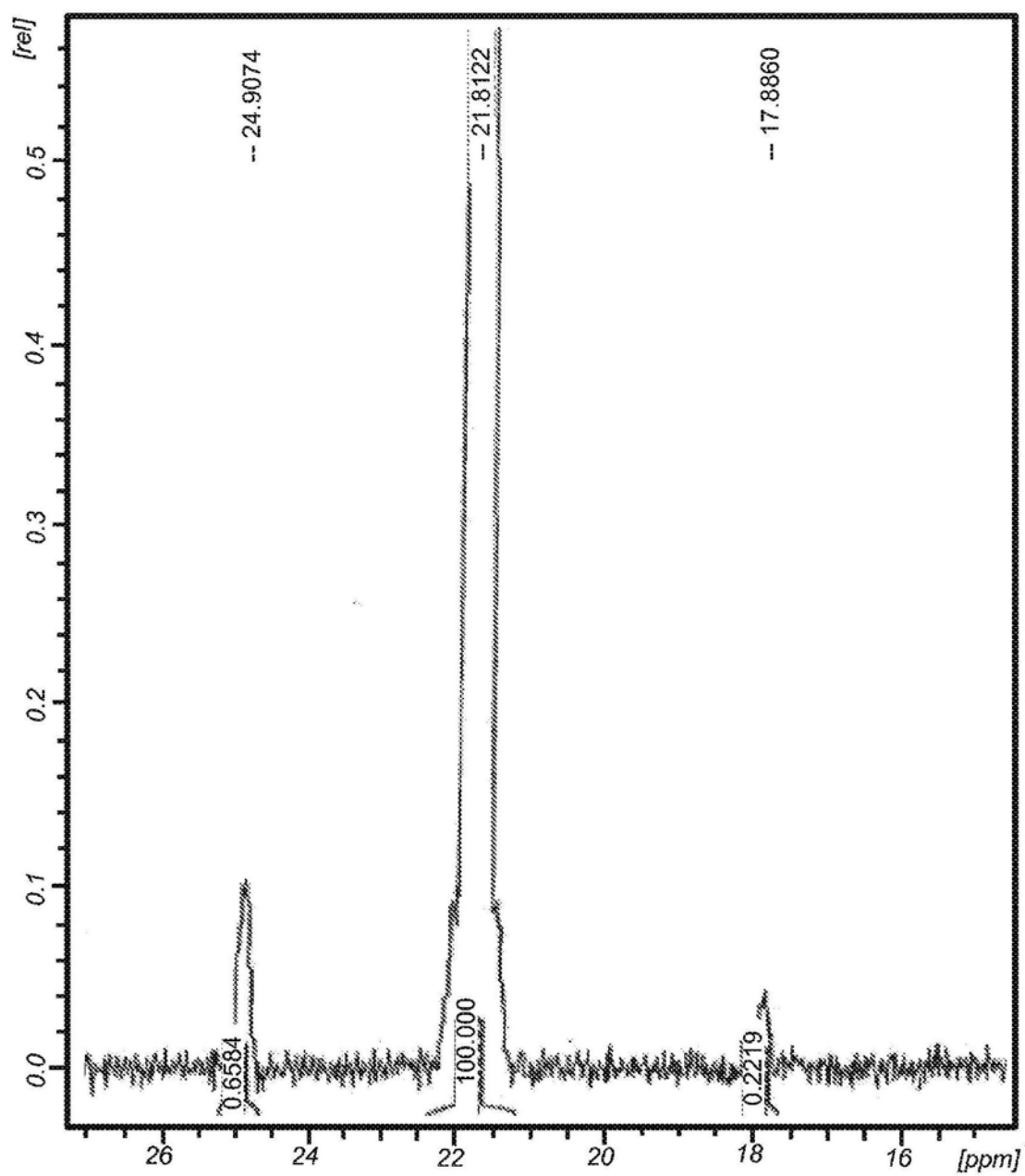


图7

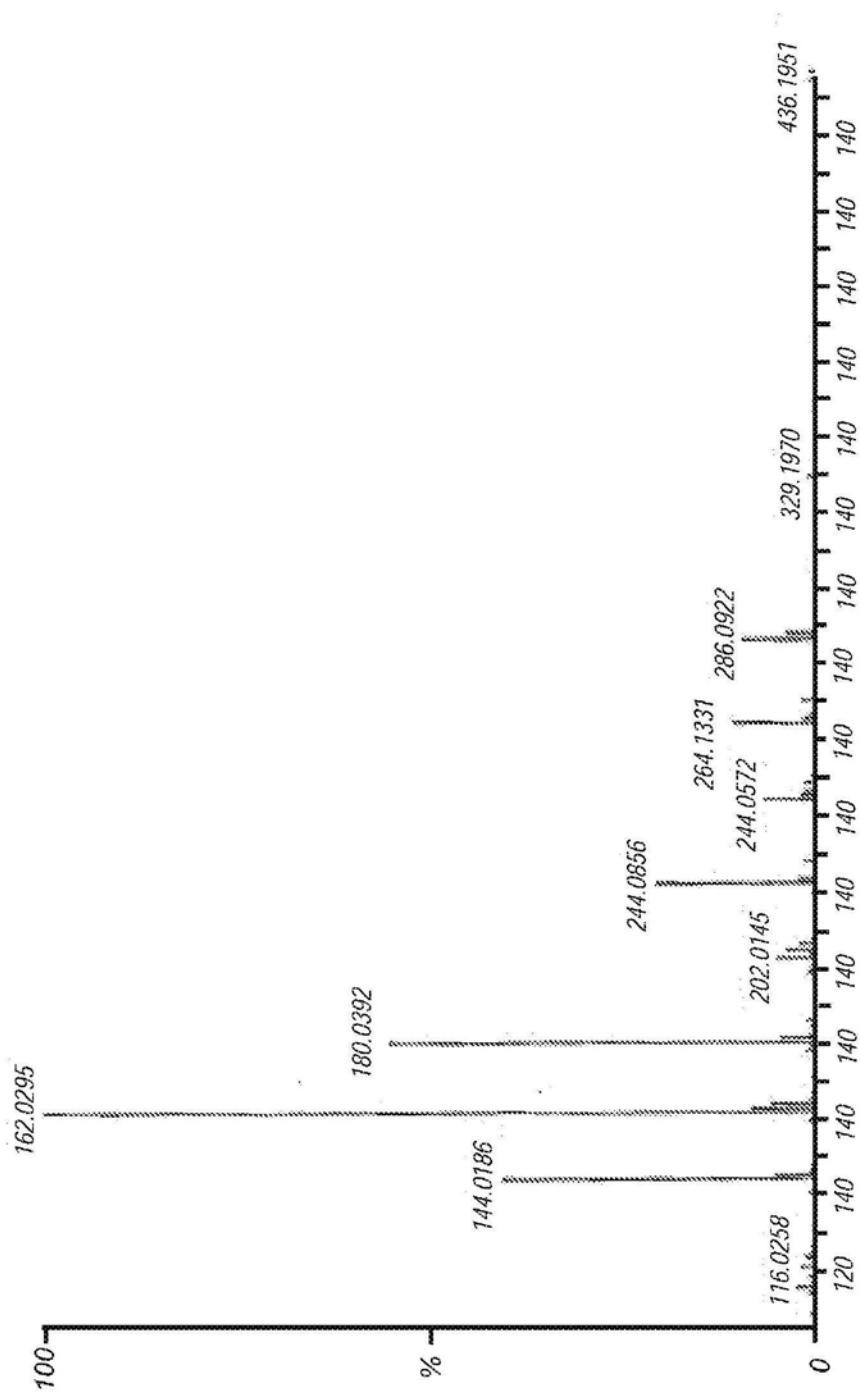


图8

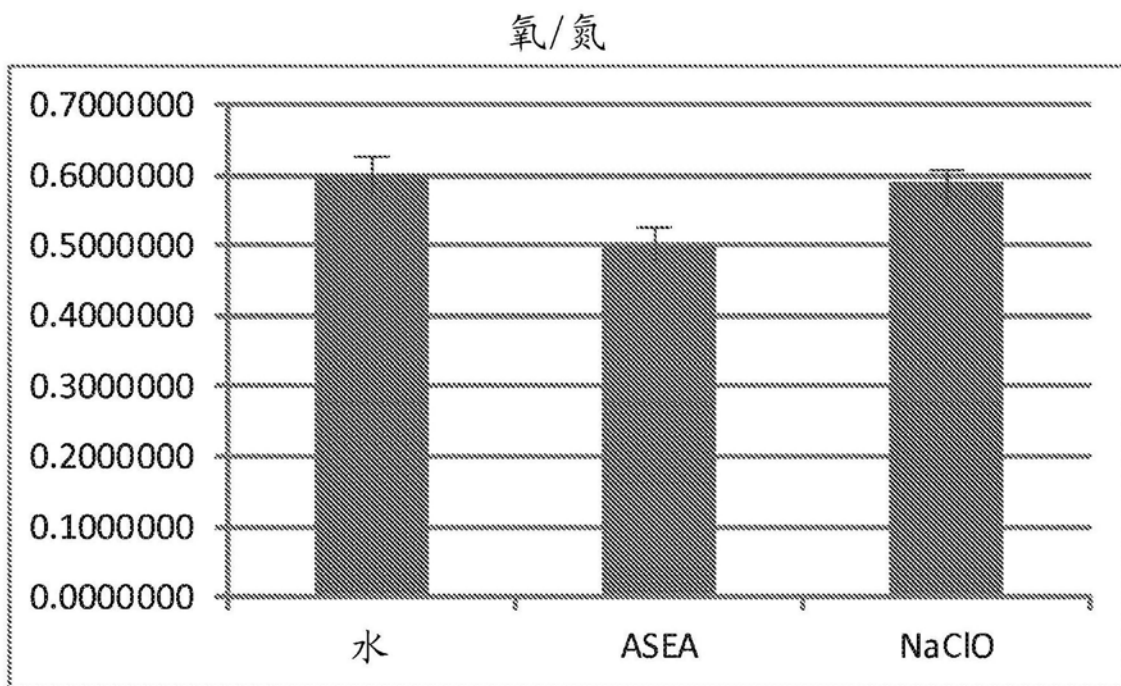


图9

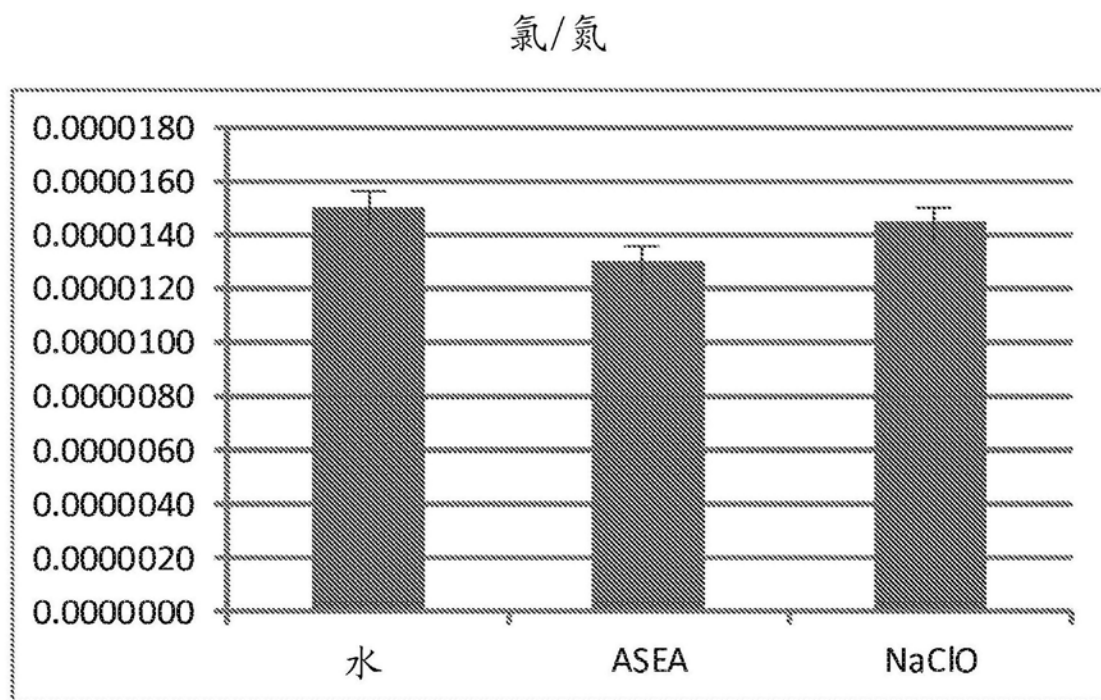


图10

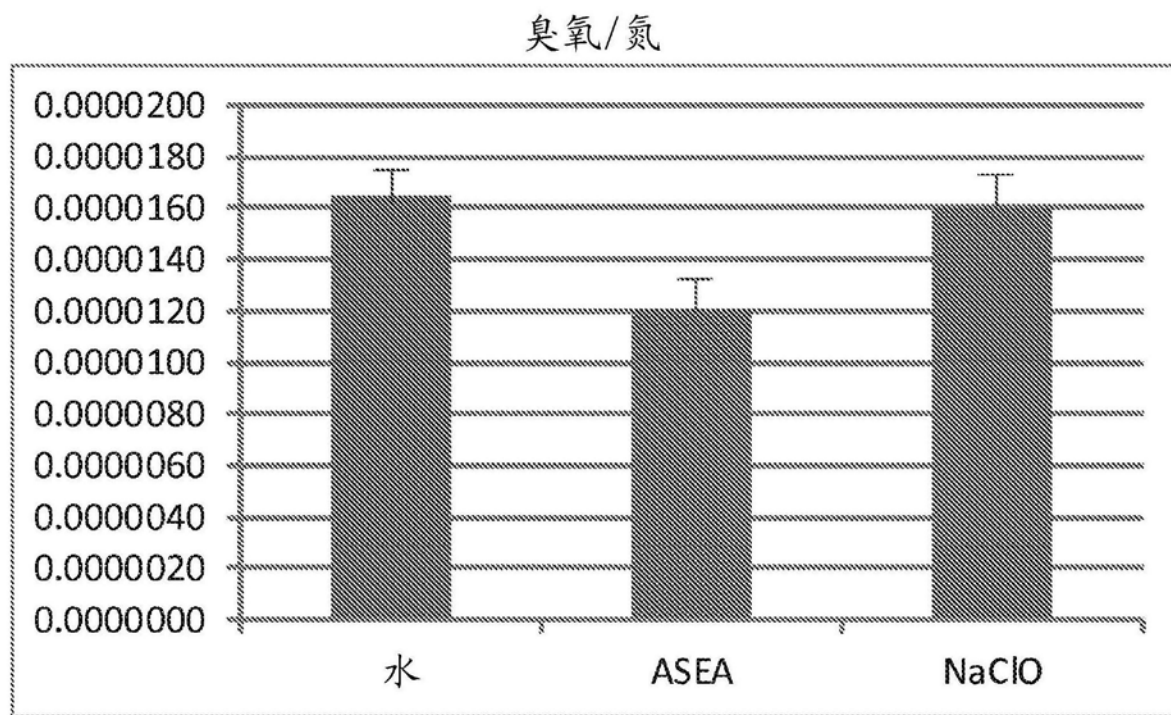


图11

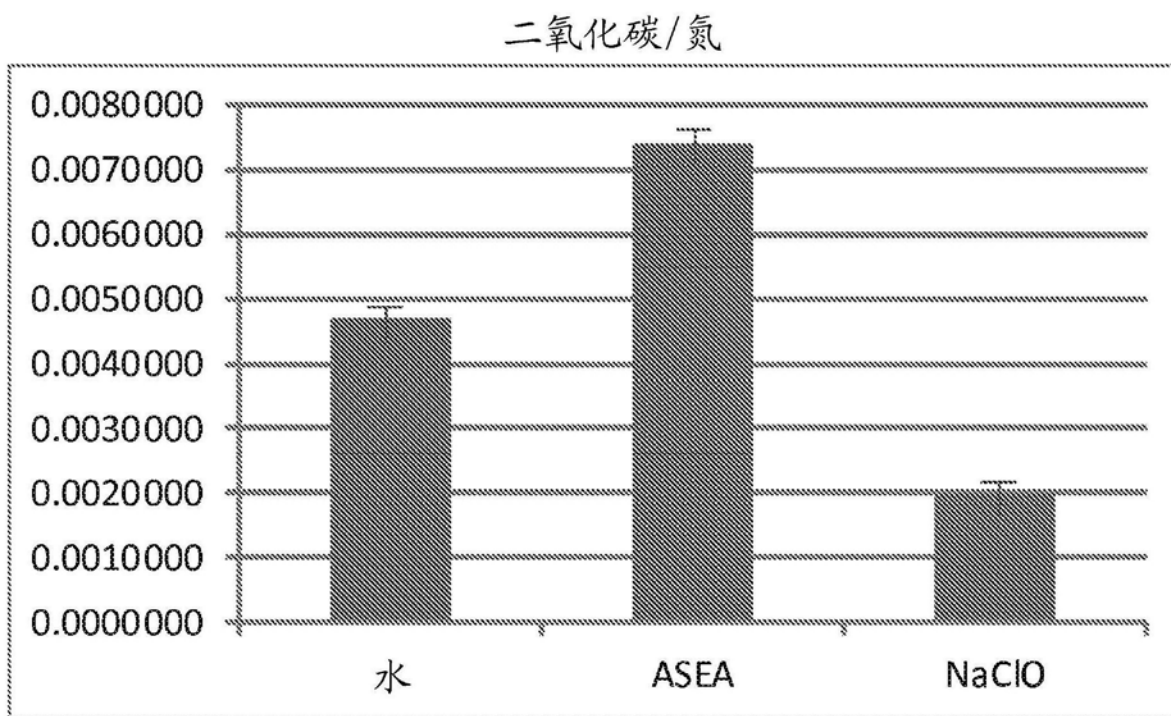


图12

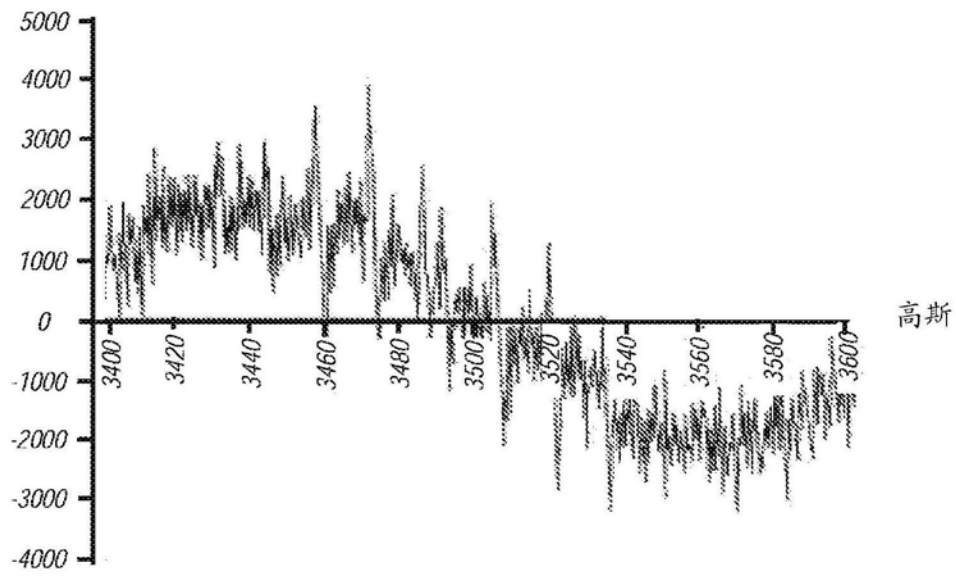


图13

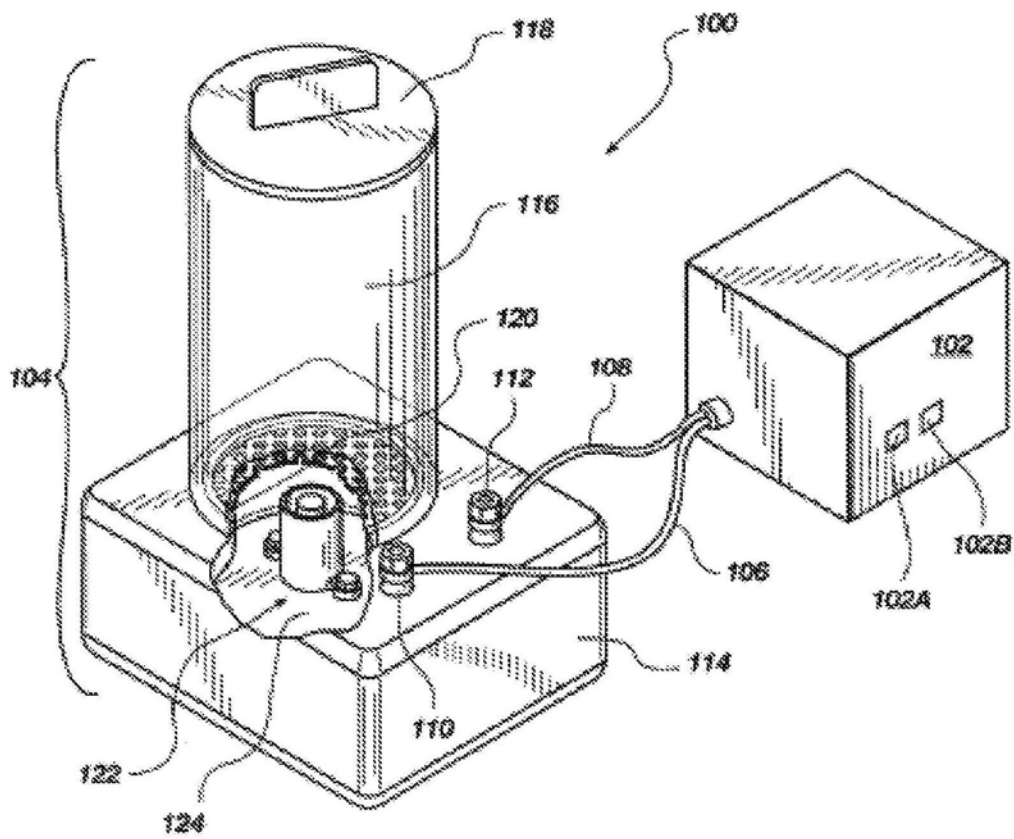


图14

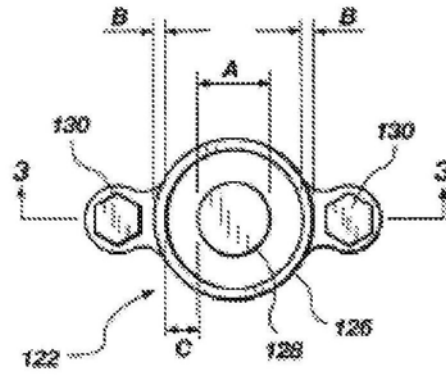


图15

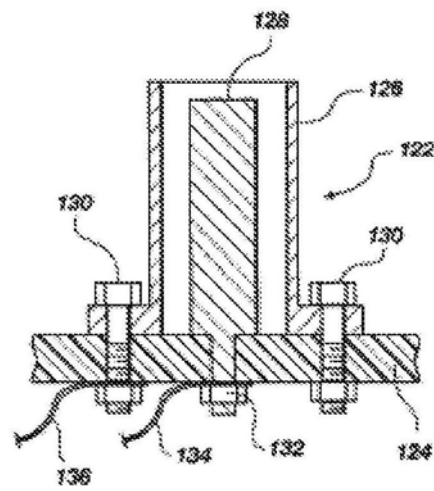


图15A

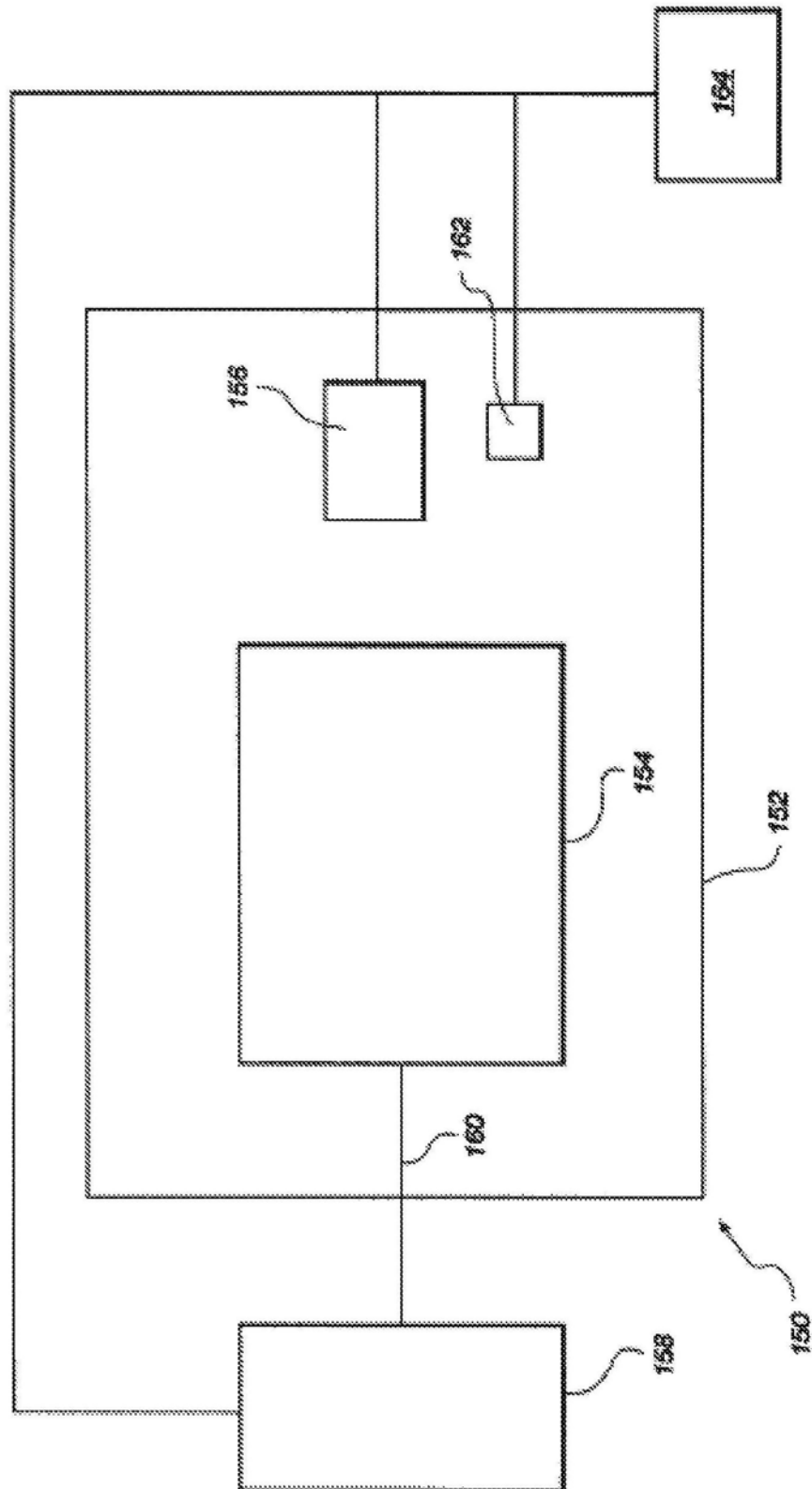


图16

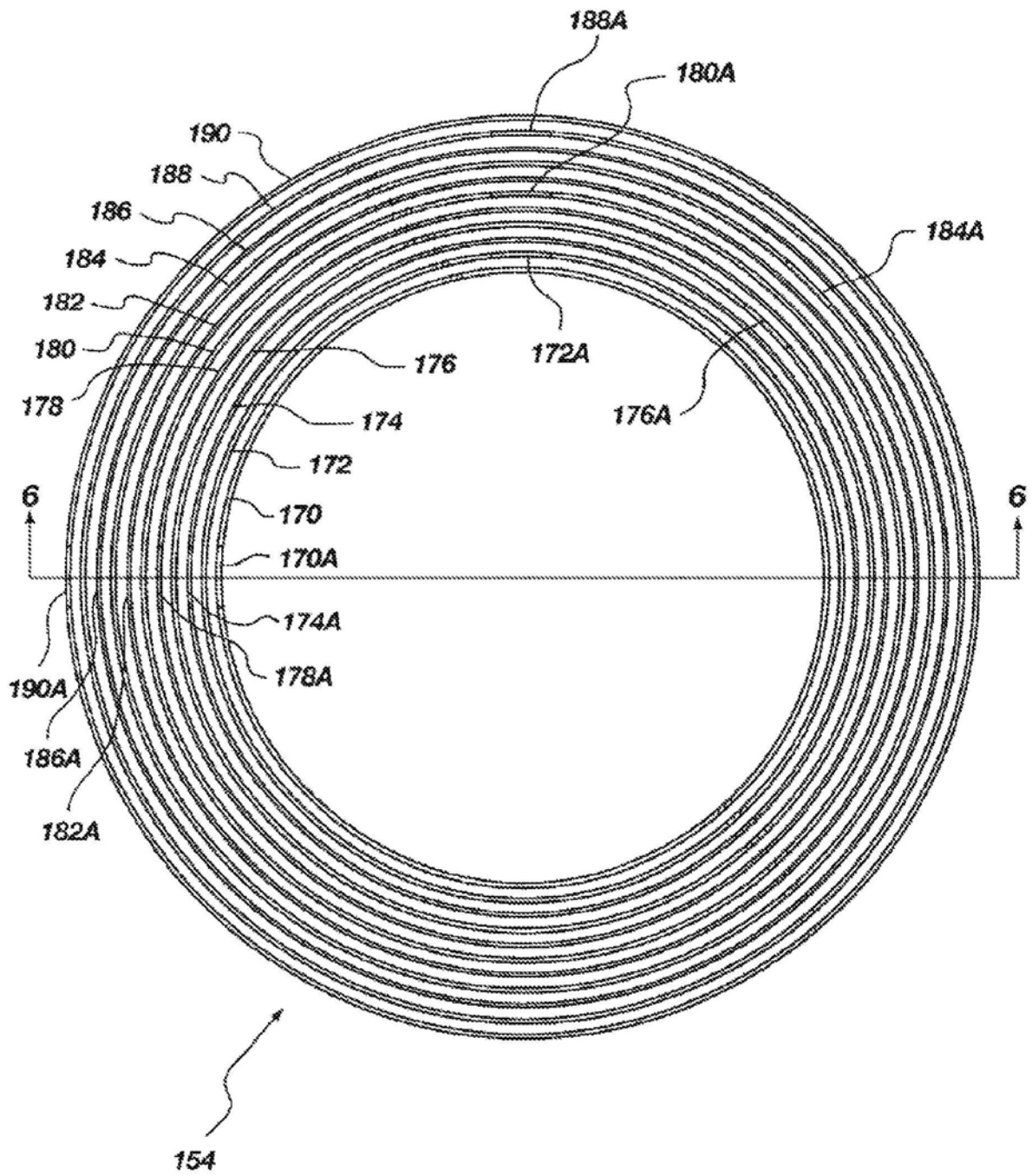


图17

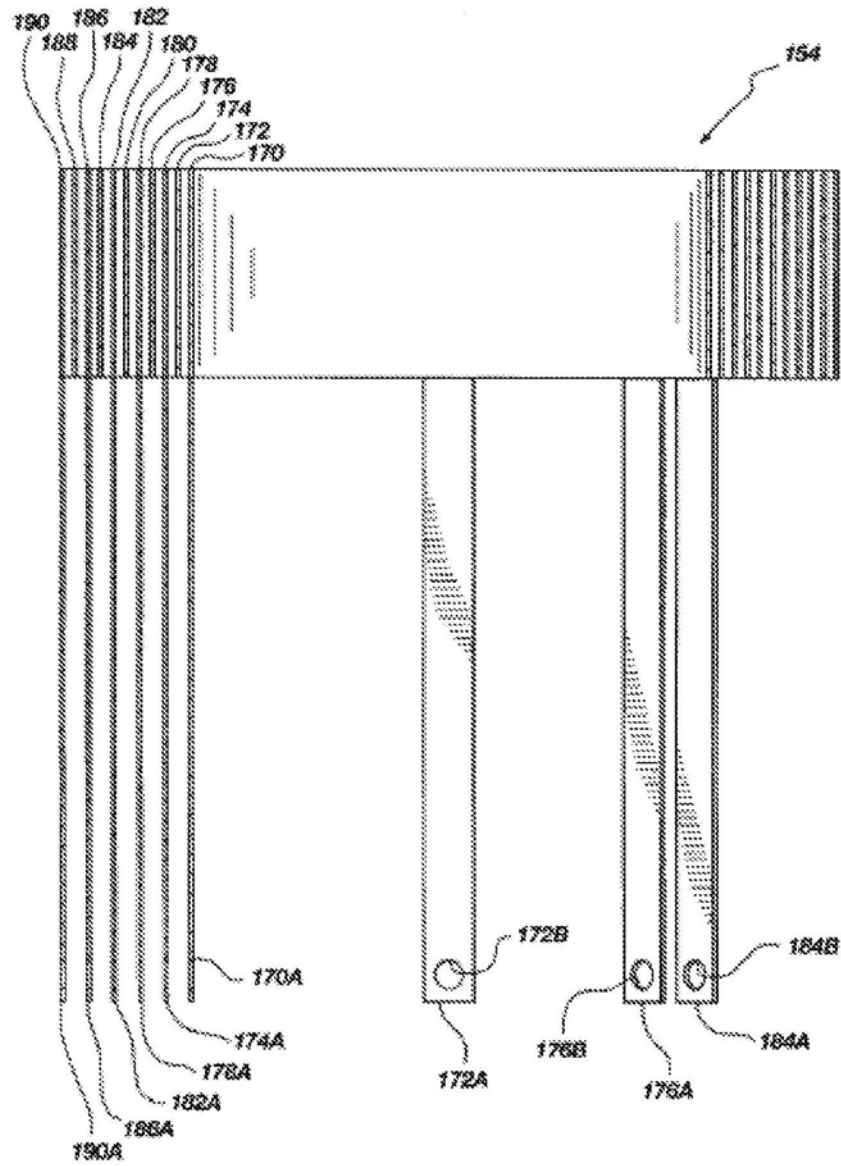


图18

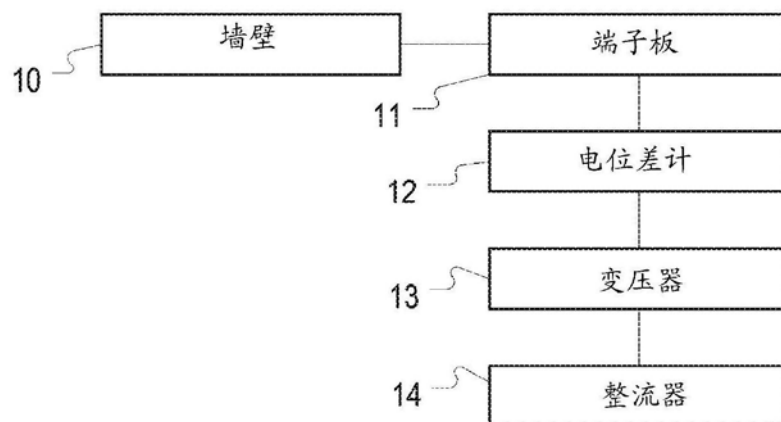


图19

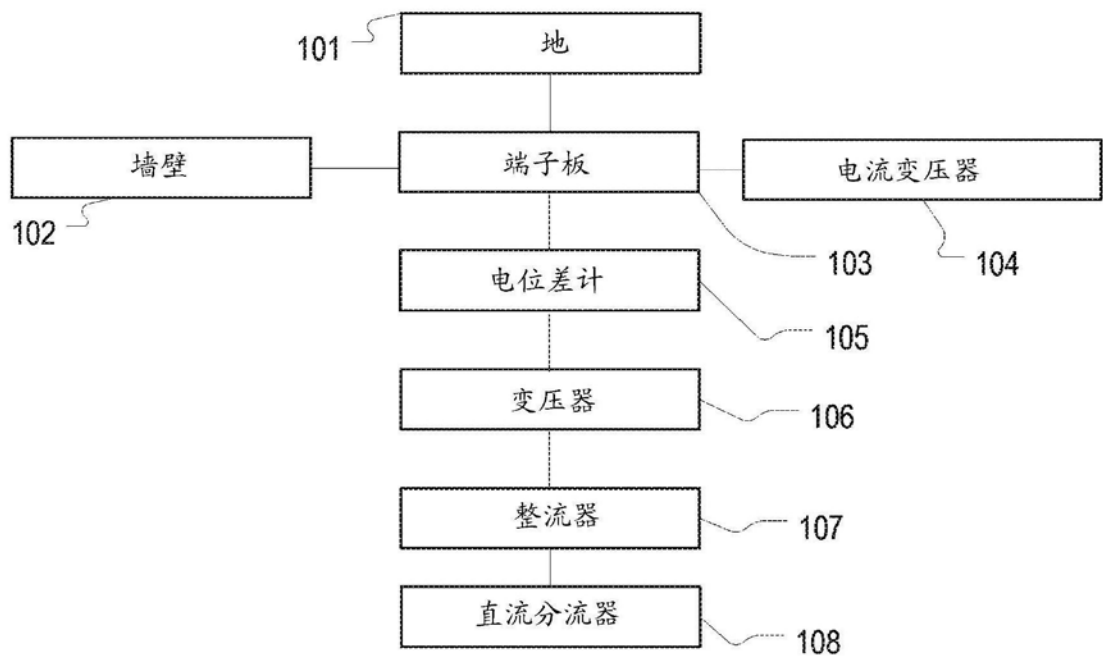


图20

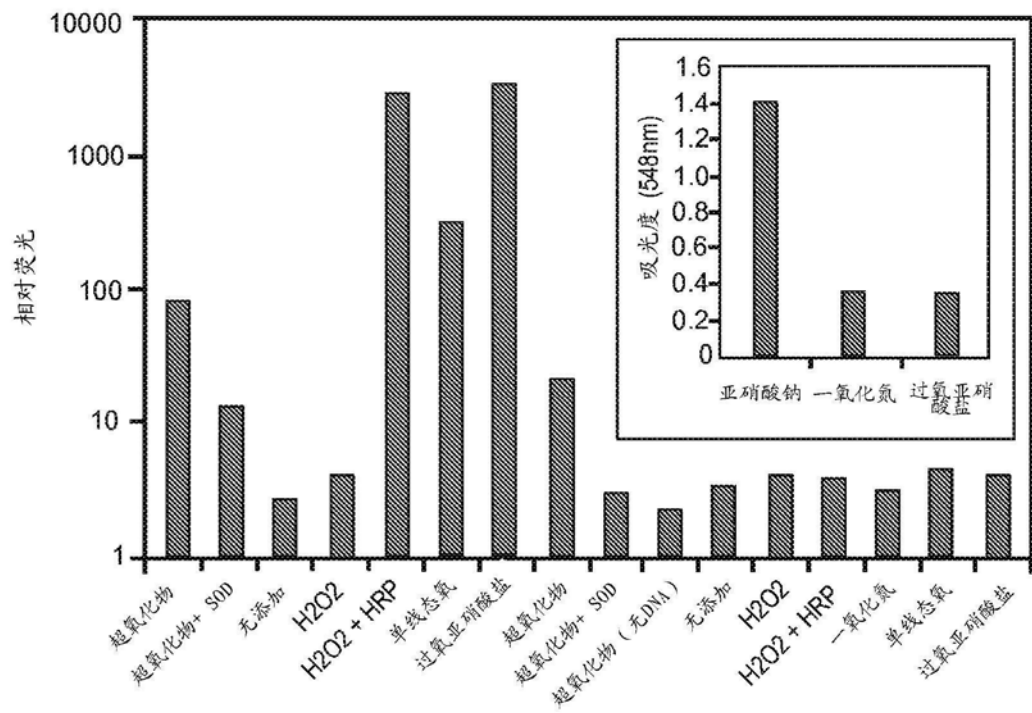


图21

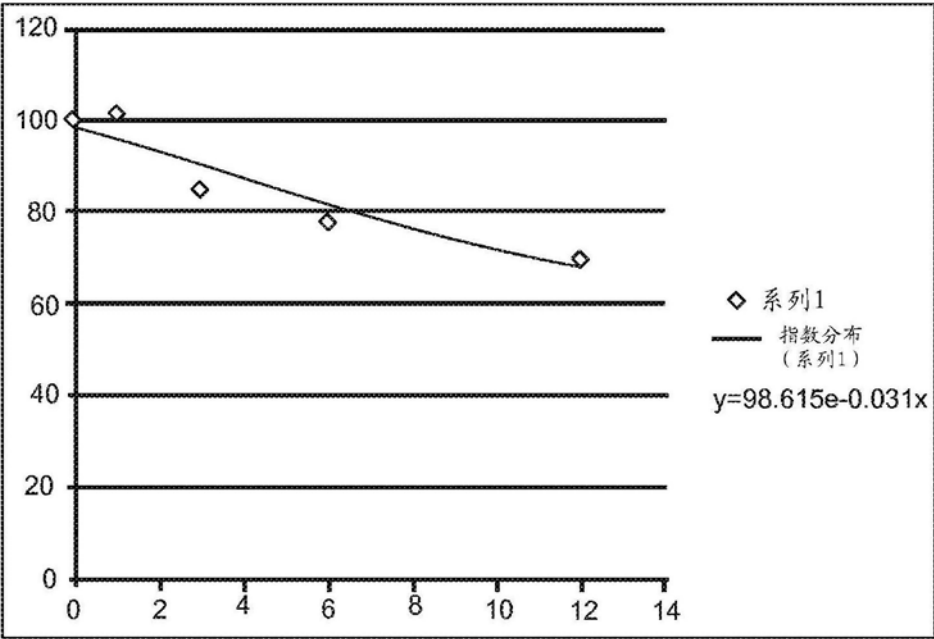


图22

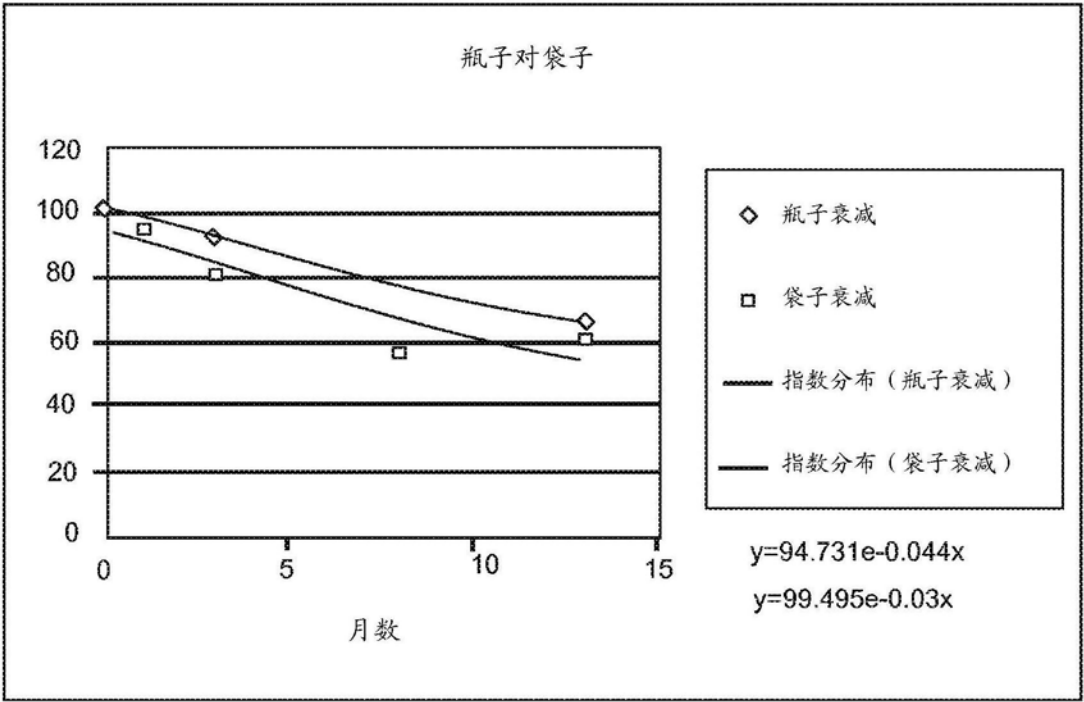


图23

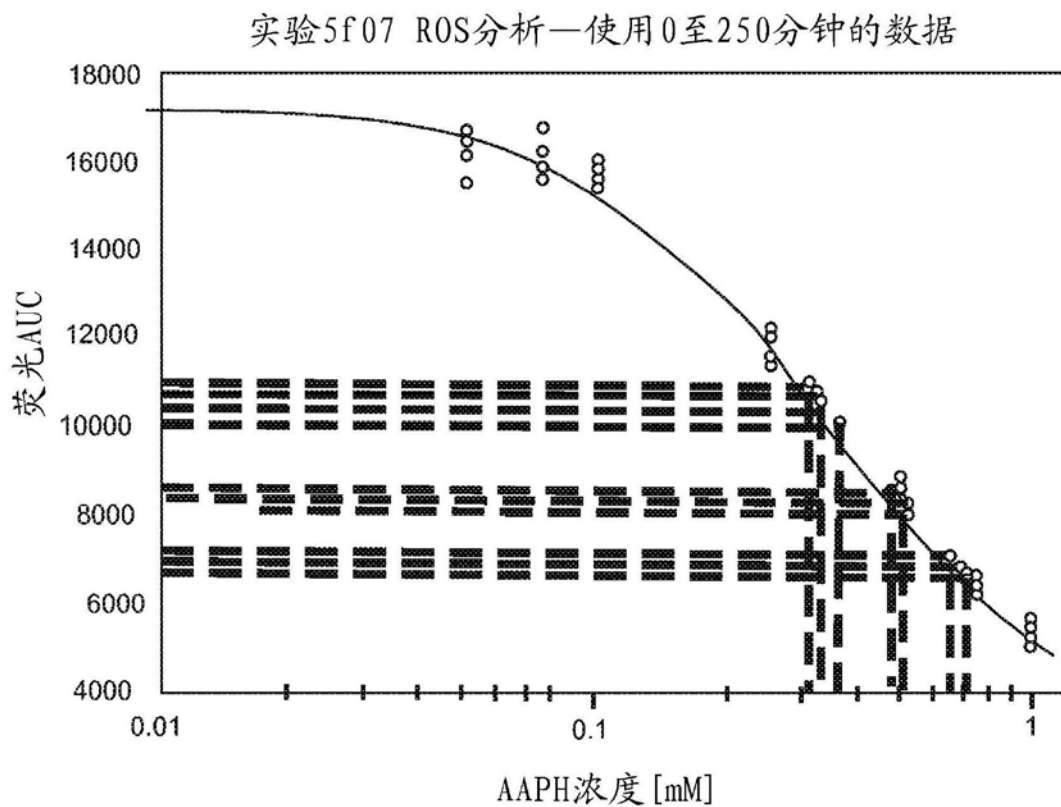


图24

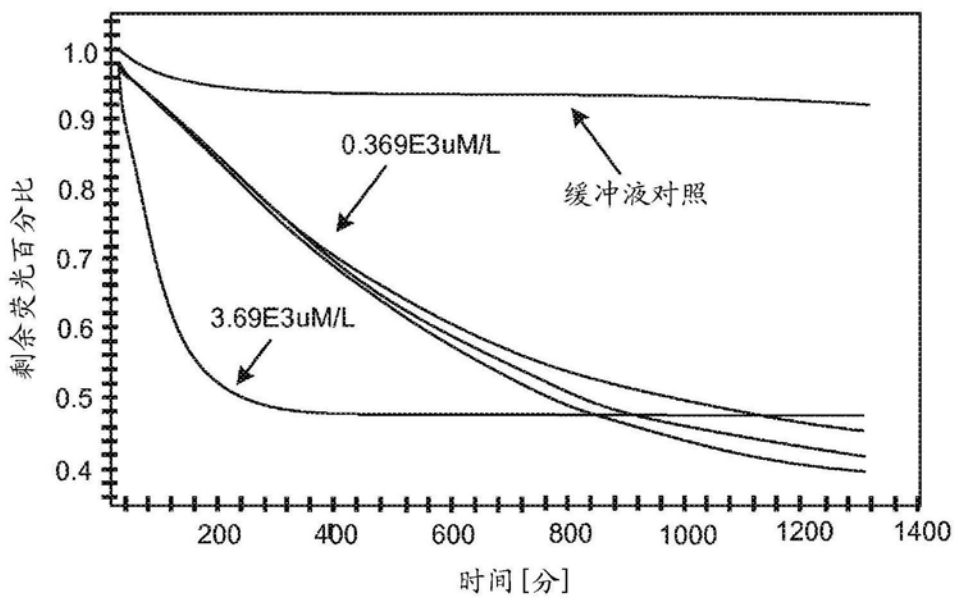


图25

相对丰度

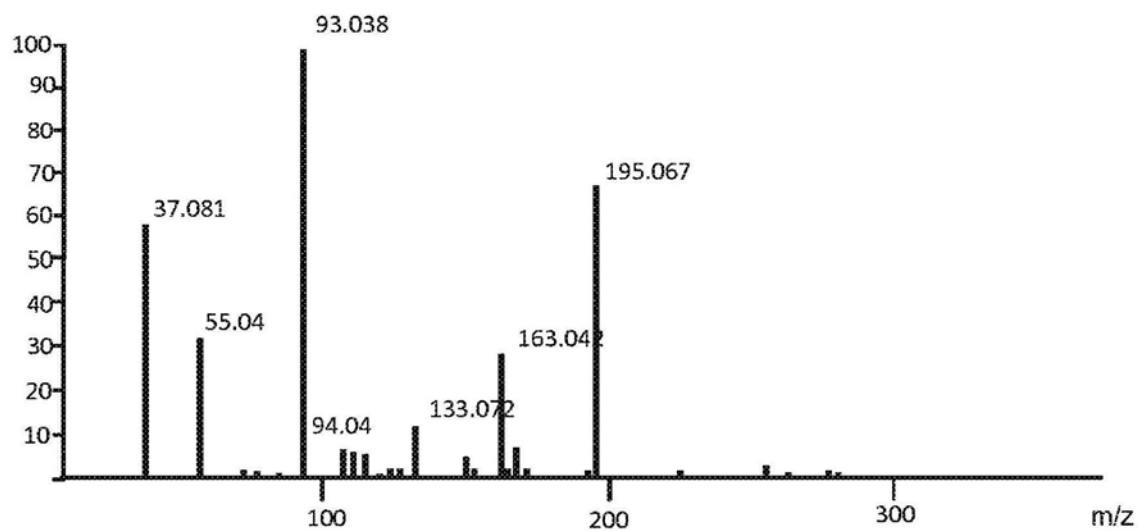


图26

相对丰度

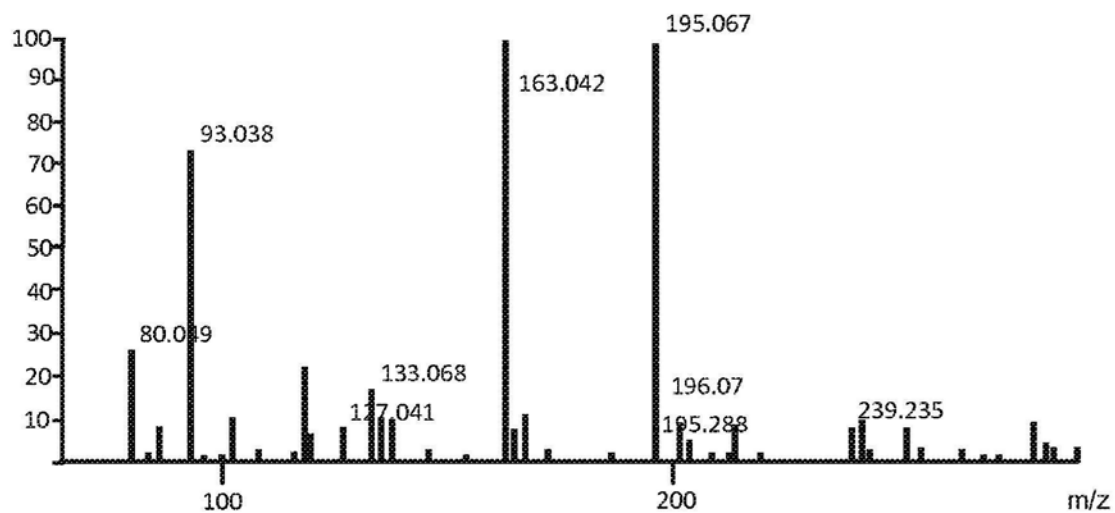


图27

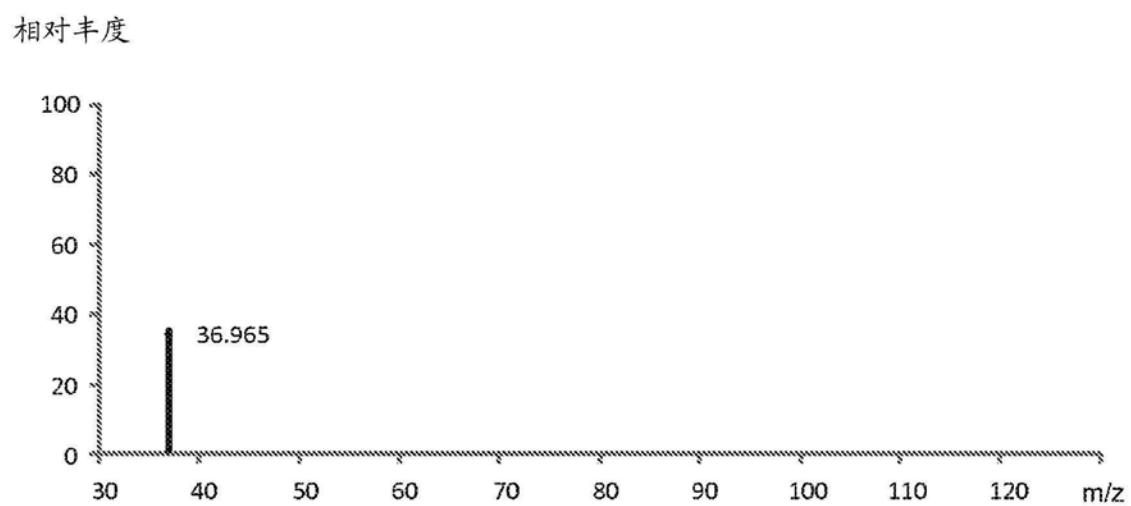


图28

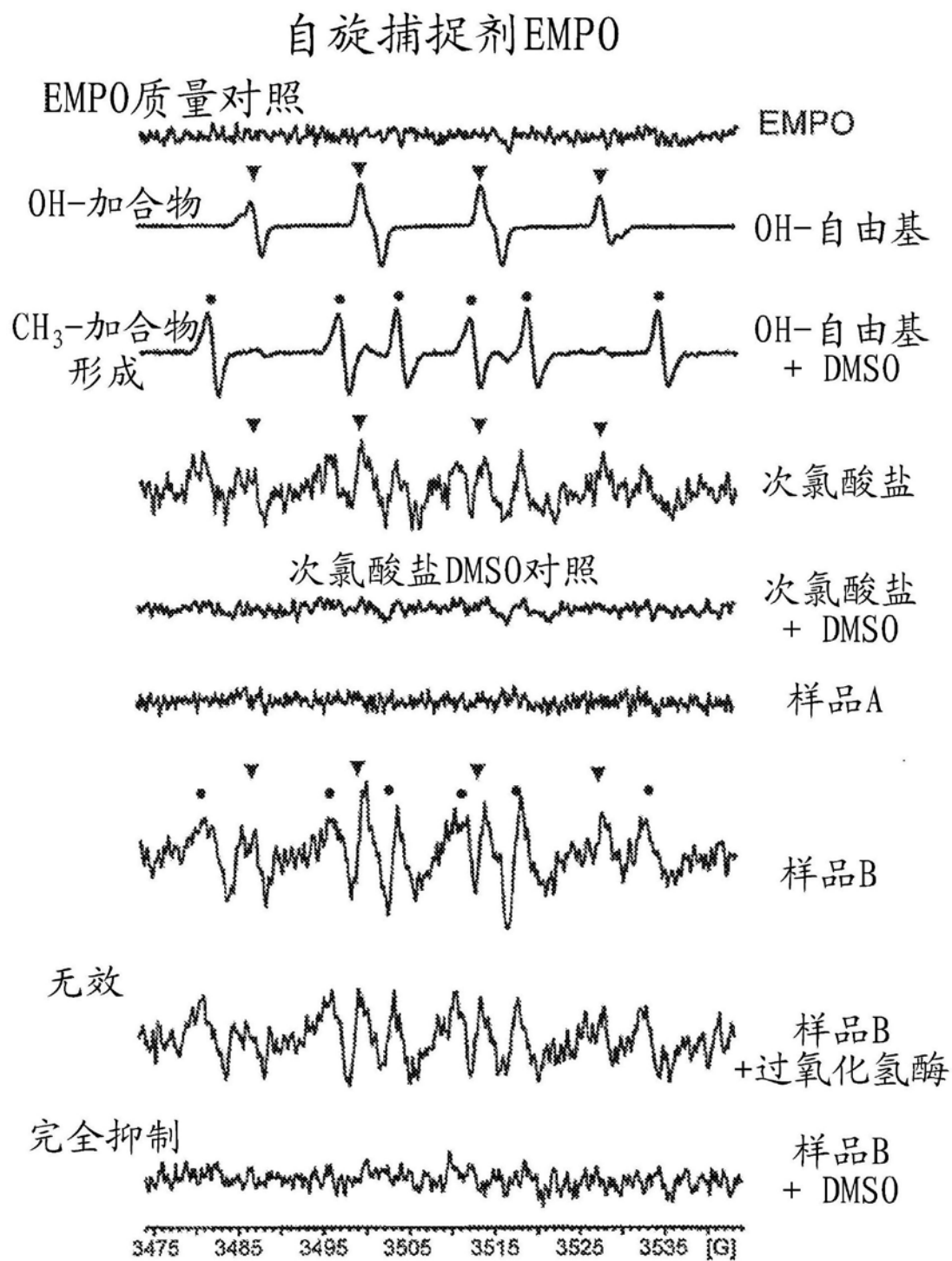


图29

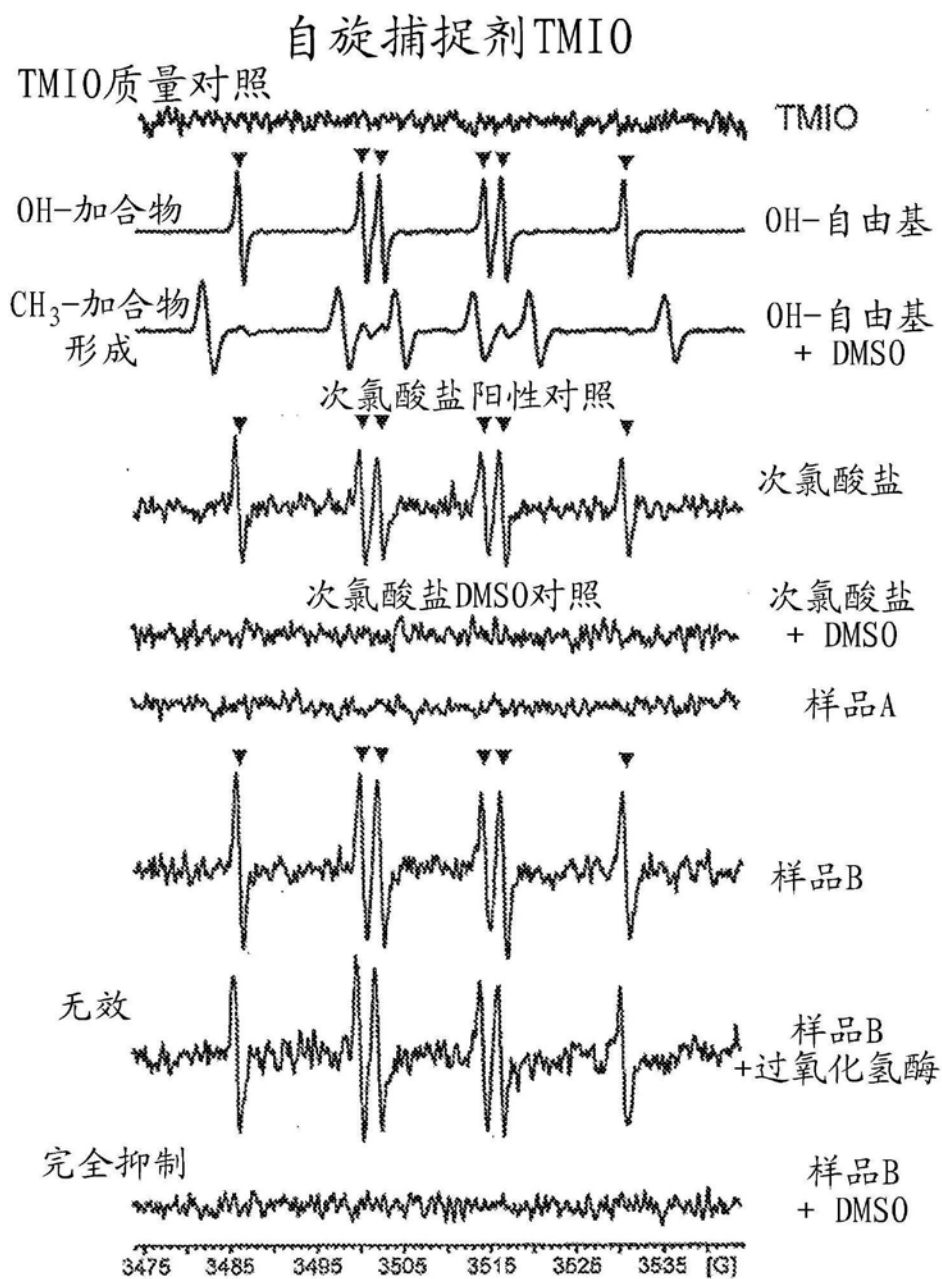


图30