



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0808856-0 B1

(22) Data do Depósito: 13/03/2008

(45) Data de Concessão: 19/01/2021



(54) Título: SOLUÇÕES ANTIMICROBIANAS CONTENDO MONÓXIDO DE DICLORO, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODO NÃO TERAPÊUTICO PARA DESINFETAR UMA SUPERFÍCIE

(51) Int.Cl.: A61K 33/08; A61P 17/02.

(30) Prioridade Unionista: 13/03/2007 US 60/906,939.

(73) Titular(es): OCULUS INNOVATIVE SCIENCES, INC..

(72) Inventor(es): ROBERT NORTHEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2008056919 de 13/03/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/112940 de 18/09/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/09/2009

(57) Resumo: SOLUÇÕES ANTIMICROBIANAS CONTENDO MONÓXIDO DE DICLORO E MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO DAS MESMAS A presente invenção refere-se a métodos e produtos que são providos para tratamento de uma ferida ou infecção em um mamífero ou desinfecção de uma superfície com uma solução de ácido hipocloroso que foi ativada por um catalisador. É ainda provido um processo para preparação de um produto antimicrobiano que produz uma solução de ácido hipocloroso ativada para uso como um antimicrobiano.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"SOLUÇÕES ANTIMICROBIANAS CONTENDO MONÓXIDO DE DICLORO, SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODO NÃO TERAPÊUTICO PARA DESINFETAR UMA SUPERFÍCIE".

Referência Cruzada A Pedidos Relacionados

[0001] O presente pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/906.939 depositado em 13 de março de 2007 que é aqui incorporado a título de referência.

Antecedentes da Invenção

[0002] Úlceras de pele são um problema clínico significativo e podem causar complicações ainda mais sérias tal como, por exemplo, gangrena, síndrome inflamatória sistêmica e sepse. Quando essas complicações acontecem em úlceras de pele nas extremidades regimes de tratamento atuais podem requerer amputações incluindo a amputação da perna acima do joelho (AKA), amputações da perna abaixo do joelho (BKA) e amputações digitais com suas implicações óbvias para o paciente.

[0003] As úlceras de pele têm muitas causas, incluindo insuficiência venosa, insuficiência arterial, pressão isquêmica e neuropatias. Úlceras venosas são o tipo mais comum de úlceras de pele na perna com as mulheres mais afetadas do que os homens. Úlceras de pele venosas estão associadas com hipertensão venosa e varicosidades. Úlceras de pele arteriais são tipicamente encontradas em pacientes idosos com história de doença cardíaca ou cerebrovascular, claudicação da perna, impotência e dor no pé distal. Úlceras de pele de pressão resultam de isquemia do tecido. Úlceras na pele de pressão são geralmente profundas e frequentemente localizadas sobre proeminências ósseas. Úlceras de pele neuropáticas estão associadas com trauma, pressão prolongada, geralmente aspecto plantar de pés em pacientes com, por exemplo, diabetes, distúrbios neurológicos ou hanseníase.

[0004] O diabetes é também uma causa frequente de úlceras de pele no pé. O diabetes é altamente prevalente nos Estados Unidos. Ainda, o diabetes tipo 2 parece estar aumentando nos Estados Unidos. O diabetes é a causa não-traumática principal de amputação nos Estados Unidos. O número total de amputações da extremidade inferior (LEAs) em pacientes diabéticos nos Estados Unidos está acima de 80.000 anualmente. A taxa de mortalidade de 3 anos após uma LEA diabética está entre 35 e 50%. Custos médicos diretos para LEAs diabéticas nos Estados Unidos são excepcionalmente altos. Úlceras de pele no pé precedem cerca de 85% de LEAs em pacientes com diabetes. A incidência de 1 ano de novas úlceras de pele no pé em pacientes com diabetes nos Estados Unidos varia de 1,0 a 2,6%. V.R. Driver e outros, *Diabetes Care* 2005 28:248-253.

[0005] Queimaduras relacionadas com trabalho são uma causa principal de lesão ocupacional aguda nos Estados Unidos. Uma estimativa de 20-30% de todas as hospitalizações devido a lesões por queimadura resultam de exposições ao local de trabalho. Essas lesões causam custos diretos substanciais e resultaram em perda significativa de produtividade.

[0006] Peritonite é uma inflamação do revestimento interno da cavidade abdominal. As causas mais comuns de peritonite são infecção bacteriana e irritação química. Peritonite bacteriana é geralmente secundária à penetração bacteriana através de um órgão abdominal conforme ocorre com distúrbios tal como apendicite, colecistite aguda, úlceras pépticas, diverticulite, obstrução intestinal, pancreatite, trombose mesentérica, doença inflamatória pélvica, tumor ou trauma de penetração ou suas combinações. Ainda, peritonite bacteriana espontânea (SBP) pode se desenvolver sem uma fonte óbvia de contaminação. SBP está frequentemente associada com estados imunossuprimidos, tal como ascite cirrótica ou a síndrome

nefrótica. Peritonite é também uma complicação comum de diálise peritoneal ambulatorial crônica (CAPD).

[0007] Doenças periodontais (gengiva), incluindo gengivite e periodontite, são infecções sérias que, se deixadas sem tratamento, podem levar à perda de dente. Doença periodontal pode afetar um dente ou muitos dentes. Doença periodontal começa quando a bactéria em "placa", uma película incolor, pegajosa, que constantemente se forma sobre os dentes, faz com que as gengivas fiquem inflamadas. Na forma mais leve da doença, gengivite, as gengivas ficam avermelhadas, incham e sangram facilmente. A gengivite é frequentemente causada por higiene oral inadequada. A gengivite é reversível com tratamento profissional e bom cuidado doméstico oral.

[0008] No entanto, gengivite sem tratamento pode avançar para periodontite. Com o tempo, a placa pode se espalhar e crescer abaixo da linha da gengiva. Toxinas produzidas pelas bactérias na placa irritam as gengivas. As gengivas podem então se separar dos dentes, formando espaços entre os dentes e gengivas que ficam infectados. Conforme a doença progride, o tecido da gengiva e o osso são destruídos. Eventualmente, os dentes podem ficar moles e podem ter que ser removidos através de cirurgia periodontal.

[0009] Ainda, infecção do canal da raiz, uma doença infecciosa de etiologia bacteriana, é uma causa importante de perda de dente no mundo. Modalidades terapêuticas atuais incluem escamação e planeamento da raiz das superfícies dos dentes para eliminar placa bacteriana e cálculos, e o uso de soluções antissépticas para combater o processo infeccioso causado por um espectro amplo de micro-organismos orais. Esses antissépticos, no entanto, têm alta toxidez e conseqüentemente não podem ser usados por períodos prolongados. Infelizmente, alguns dos antissépticos mais geralmente usados têm

efeitos colaterais adversos tal como distorção de gosto e manchamento dos dentes.

[00010] Desinfetantes não-tóxicos são usados para erradicar micro-organismos, incluindo bactérias, vírus e esporos, em variedade de ambientes. Por exemplo, tais desinfetantes encontram aplicação em cuidado de ferida, esterilização de dispositivo médico, esterilização de alimento, hospitais, aparelhos domésticos de consumidor e anti-bioterrorismo.

[00011] Soluções aquosas de potencial oxidativo-redutivo ("ORP") proveem tratamentos altamente eficazes, ainda não-tóxicos, para a condição acima, bem como outras condições médicas. Ainda, soluções aquosas ORP são desinfetantes eficazes. Soluções aquosas ORP conhecidas, no entanto, requerem por outro lado processos de fabricação eletrolíticos caros para produzir, e também têm problemas de estabilidade e vida útil. Há uma necessidade de um produto aquoso ORP, que seja não-tóxico e eficaz para tratamento de feridas e outras condições médicas (por exemplo, infecções) e ainda relativamente econômicos para fabricar e tenham vida útil aperfeiçoada. A presente invenção provê tal produto aquoso ORP e métodos de fabricação e uso de tal produto.

Breve Sumário da Invenção

[00012] A invenção provê métodos para tratamento de uma ferida ou infecção em um mamífero, os métodos compreendendo adição a uma solução compreendendo uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso de um catalisador, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro, para produzir uma solução ativada compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de monóxido de dicloro, e administração da solução ativada para tratar a ferida ou infecção.

[00013] A invenção também provê métodos para desinfecção de

uma superfície, os métodos compreendendo adição a uma solução compreendendo uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso de um catalisador, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro, para produzir uma solução ativada compreendendo uma quantidade eficaz desinfetante de superfície de monóxido de dicloro, e contato da superfície com a solução ativada para desinfetar a superfície.

[00014] A invenção provê ainda produtos para tratamento de uma ferida ou infecção, os produtos compreendendo um primeiro componente compreendendo uma quantidade eficaz de uma solução de ácido hipocloroso, e um segundo componente compreendendo um catalisador, o qual catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro, onde os primeiro e segundo componentes produzem quando combinados uma solução ativada compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de monóxido de dicloro.

[00015] A invenção provê ainda produtos para desinfecção de uma superfície, os produtos compreendendo um primeiro componente compreendendo uma quantidade eficaz de uma solução de ácido hipocloroso e um segundo componente compreendendo um catalisador, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro, onde os primeiro e segundo componentes quando combinados produzem uma solução ativada compreendendo uma quantidade eficaz de desinfecção de superfície de monóxido de dicloro.

[00016] Os produtos da invenção podem incluir ainda instruções para combinação dos primeiros e segundo componentes para produzir a solução ativada e tratamento de uma ferida ou infecção ou desinfecção de uma superfície com a solução ativada.

[00017] Em ainda outras modalidades, a invenção provê processos para preparação de um produto antimicrobiano compreendendo um

primeiro recipiente e um segundo recipiente, o processo compreendendo:

preparação de uma solução compreendendo uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso;

conter a solução de ácido hipocloroso dentro do primeiro recipiente; e

conter em um segundo recipiente um catalisador, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro, onde quando a solução de ácido hipocloroso e catalisador são combinados, a combinação produz uma solução ativada compreendendo uma quantidade antimicrobianamente eficaz de monóxido de dicloro.

[00018] Os métodos, produtos e processos da invenção incluem modalidades onde a solução de ácido hipocloroso compreende um tampão, tal como, por exemplo, um tampão de fosfato, tampão de acetato, tampão de citrato, tampão de borato ou uma combinação dos mesmos.

[00019] Deste modo, a solução de ácido hipocloroso tem um pH de a partir de cerca de 5,0 a cerca de 6,0. Em outras modalidades, onde a solução ativada tem um pH de a partir de cerca de 5,0 a cerca de 6,0.

[00020] O catalisador pode incluir, por exemplo, um íon de fosfato, íon de cloro, amina terciária, hipoclorito de sódio e ácido cítrico ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o catalisador é trietanolamina. Em modalidades preferidas a trietanolamina está presente em uma concentração de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm.

[00021] Os métodos, produtos e processos da invenção podem tratar uma infecção causada por uma bactéria, um vírus, uma levedura ou uma combinação dos mesmos, incluindo onde a infecção é uma infecção pulmonar, oftálmica, ótica, nasal ou seios. Feridas adequadas

para tratamento com a invenção incluem, por exemplo, úlceras orais, úlceras de pele, queimaduras, periodontite, doenças periodontais, doenças gengivais ou uma combinação das mesmas. Úlceras de pele adequadas incluem úlceras no pé diabético e formas tratáveis de peritonite incluem peritonite infecciosa.

[00022] A solução de ácido hipocloroso pode ser feita, por exemplo, dissolvendo cloro em uma solução de hidróxido de metal alcalino aquosa diluída ou através de eletrólise.

Breve Descrição Dos Desenhos

[00023] Figura 1. Absorção UV da solução a 250 nm é medida durante um período de 2 minutos sob condições diferentes mostrando o consumo de ácido 4-hidroxi benzoico por monóxido de dicloro gerado no cadinho.

[00024] Figura 2. O efeito catalítico de hipoclorito sobre a formação de monóxido de dicloro (solução com muito pouco cloro).

[00025] Figura 3. Efeito de íon de cloro sobre a formação de monóxido de dicloro.

[00026] Figura 4. A foto à esquerda TEA 0,3 ppm (quimicamente produzida). A foto à direita TEA 1,5 ppm (produzida através de eletrólise). Placa Petri à esquerda de cada foto é controle. Placas da direita para a esquerda em cada foto são de tempo de exposição de 1 minuto, 5 minutos, 30 minutos.

[00027] Figura 5. Morte de esporo dependente do pH com uma solução de ácido hipocloroso ativada exemplar, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada.

Descrição Detalhada da Invenção

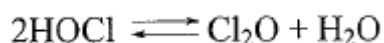
[00028] Por "solução de ácido hipocloroso" quer dizer uma solução aquosa compreendendo ácido hipocloroso e monóxido de cloro em equilíbrio químico, incluindo, por exemplo, soluções de ácido hipocloroso onde a taxa de conversão de ácido hipocloroso para

monóxido de dicloro é mantida em um mínimo através de exclusão de sais de aumento de taxa. Por uma "solução ativada" ou uma "solução de ácido hipocloroso ativada" quer dizer a solução de ácido hipocloroso após o catalisador ser adicionado.

[00029] Um versado na técnica compreenderá que métodos adequados de administração da solução de ácido hipocloroso ativada da presente invenção estão disponíveis e, embora mais de uma via de administração possa ser usada, uma via particular pode prover uma reação mais imediata e mais eficaz do que outra via. A "quantidade eficaz" pode ser a quantidade necessária para atingir um "nível eficaz" da solução de ácido hipocloroso ativada em um paciente individual. A "quantidade eficaz" pode ser definida, por exemplo, como a quantidade que precisa ser administrada a um paciente individual para atingir um nível no sangue, nível no tecido e/ou nível intracelular da água ORP da presente invenção para prevenir ou tratar a condição no paciente. Será compreendido que uma quantidade eficaz pode incluir uma "quantidade terapeuticamente eficaz". Uma "quantidade eficaz de desinfecção de superfície" é um grau de desinfecção adequado para o uso pretendido da superfície.

[00030] Por "tratamento" de uma doença ou condição quer dizer tentativa de curar a doença ou melhorar ou reduzir a morbidade causada pela doença ou condição para um nível aceitável. Por "prevenção" de uma doença ou condição quer dizer redução da incidência de probabilidade da doença ou condição por uma quantidade estatisticamente significativa, tal como, por exemplo, redução da incidência em 5%, 10%, 20%, 30%, 33%, 50%, 67%, 90% ou mais.

[00031] Soluções aquosas de potencial oxidativo-redutivo (ORP) tipicamente contêm ácido hipocloroso (HOCl), que está em equilíbrio com quantidades pequenas de monóxido de dicloro em solução aquosa:



[00032] Em uma solução muito diluída de HOCl em água em pH = 6, a quantidade de Cl₂O presente é muito baixa devido ao grande excesso de água que muda o equilíbrio distante de Cl₂O. A invenção provê catalisadores que mudam o equilíbrio um pouco em direção a Cl₂O mesmo em soluções diluídas. Vários catalisadores de resistências diferentes foram identificados, incluindo, por exemplo, cloro (Cl⁻) e hipoclorito (OCl⁻). Sais de Cl⁻ e OCl⁻ são também úteis como um catalisador incluindo, por exemplo, os sais de sódio, potássio e cálcio.

[00033] Ainda, a invenção provê o uso de outros catalisadores incluindo, por exemplo, trietanolamina (TEA) que gera taxas altas de conversão em Cl₂O em níveis de adição tão baixos quanto 1 ppb. A quantidade de catalisador presente na solução antimicrobiana depende das propriedades do catalisador. Em geral, os catalisadores estão presentes em uma quantidade de pelo menos 1 ppb. Após o catalisador ser adicionado a solução aquosa ORP fica "ativada", isto é, ela gera Cl₂O rapidamente.

[00034] Em um aspecto, a invenção provê um equilíbrio de solução antimicrobiana que é ativa contra bactérias, vírus ou leveduras. Esta solução inclui ácido hipocloroso e monóxido de dicloro em equilíbrio químico, onde a taxa de conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro é mantida em um mínimo através de exclusão de sais de aumento de taxa. Sais de aumento de taxa tal como, por exemplo, aqueles contendo íons de cloro podem impactar adversamente a estabilidade de soluções antimicrobianas.

[00035] Em outro aspecto, a solução antimicrobiana pode incluir um ou mais catalisadores de geração de monóxido de dicloro. Catalisadores exemplares podem incluir qualquer composto ou espécie que funcione como um tampão na faixa de pH (± cerca de 1,5

unidade de pH) do produto. Por exemplo, o catalisador pode incluir: sais inorgânicos, tal como fosfatos; ácidos carboxílicos, tal como ácido cítrico e ácido acético; compostos contendo nitrogênio tal como trietanolamina ("TEA"); e/ou aminas. Combinações de dois ou mais catalisadores podem ser usadas.

[00036] Ácidos carboxílicos preferidos têm um pH dentro de cerca de uma unidade de pH de seu pKa. De preferência, o catalisador é trietanolamina, hipoclorito de sódio (NaOCl), íon de cloro, fosfatos e/ou ácido cítrico.

[00037] O catalisador pode estar presente em uma variedade de concentrações. Em um aspecto, o catalisador está tipicamente presente em uma concentração dependente de catalisador específica geralmente variando de a partir de cerca de 1 ppb a cerca de 100 ppm e de preferência de a partir de cerca de 1 ppm a 10 ppm. Quando trietanolamina é usada como o catalisador está presente em uma concentração variando de a partir de 1 ppb a cerca de 10 ppm, com mais preferência variando de a partir de cerca de 100 ppb a cerca de 5 ppm e com mais preferência ainda variando de a partir de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm.

[00038] Quando o catalisador é trietanolamina, a trietanolamina está de preferência presente em uma concentração variando de a partir de cerca de 1 ppb a cerca de 10 ppm, o que se relaciona com uma molaridade de 1 a 10^{-8} M a 1 a 10^{-5} M ou com mais preferência de a partir de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm. Ainda, trietanolamina é de preferência empregada como o catalisador em um pH de cerca de 7, com mais preferência em um pH de cerca de 5 a cerca de 6.

[00039] Quando o catalisador é íon de cloro. De preferência o íon de cloro catalítico está presente em uma concentração variando de a partir de cerca de 30 ppm a cerca de 5500 ppm, de preferência de a partir de cerca de 35 ppm a cerca de 500 ppm e com mais preferência

de a partir de cerca de 40 ppm a cerca de 300 ppm, todos de preferência em um pH de 5.

[00040] A solução antimicrobiana da invenção é compatível com uma variedade de níveis de pH. Na verdade, foi constatado que mudanças no pH podem afetar o equilíbrio entre ácido hipocloroso e monóxido de dicloro de preferência devido ao efeito catalítico do hipoclorito de sódio. Níveis de pH adequados para a solução antimicrobiana geralmente variam de a partir de cerca de 4 a cerca de 10, de preferência de a partir de cerca de 5 a cerca de 9 e com mais preferência de a partir de cerca de 5 a 7,5, por exemplo, de a partir de cerca de 5 a cerca de 6.

[00041] Em um aspecto adicional, a solução antimicrobiana pode incluir um tampão. Uma ampla variedade de tampões pode ser empregada, incluindo, por exemplo, fosfatos, acetatos, citratos, boratos e vários outros tampões orgânicos.

[00042] Em um aspecto, a solução antimicrobiana da invenção pode ser atomizada para aplicação a, por exemplo, tecidos dos seios, orofaríngeais ou pulmonares. Condições do trato respiratório adequadas para tratamento de acordo com a presente invenção são também descritas na Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 2007/0196434.

[00043] Uma variedade de técnicas ou métodos pode ser empregada para gerar a solução antimicrobiana da invenção. Por exemplo, a solução antimicrobiana pode ser formada primeiro preparando uma solução dissolvendo gás Cl_2 em uma solução de NaOH diluída de modo que níveis muito baixos de cloro estejam presentes e o pH seja mantido em uma faixa de cerca de 4-6 para minimizar ou excluir SO_2 em solução. A concentração de Cl_2 pode variar dependendo da aplicação. Por exemplo, concentrações de gás Cl_2 adequadas são geralmente de a partir de cerca de 10 ppm a cerca

de 500 ppm (com base em cloro disponível livre) e de preferência de a partir de cerca de 150 ppm a cerca de 450 ppm (com base em cloro livre disponível). A concentração de NaOH seria suficiente para dar o pH desejado que é tipicamente de a partir de cerca de 4 a cerca de 6, e de preferência de a partir de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, por exemplo, de a partir de cerca de 5 a cerca de 6.

[00044] A solução ativada é feita tamponando para um pH de preferência variando de a partir de cerca de 5 a cerca de 6 e adição de um catalisador de geração de monóxido de dicloro à solução. Tamponamento desta solução em um pH de preferência na faixa de cerca de 5-6 gera um produto de HOCl quase puro. Através da adição do catalisador, é possível gerar produtos variando de a partir de HOCl a HOCl/Cl₂O misturados. Isto permite geração eficiente de Cl₂O de acordo com a invenção para várias aplicações. Em outro aspecto preferido, o catalisador é de preferência selecionado do grupo consistindo em trietanolamina, hipoclorito de sódio e ácido cítrico. Combinações de catalisadores podem ser também usadas.

[00045] A solução antimicrobiana pode ser também feita gerando uma solução aquosa de potencial oxidativo-redutivo através de eletrólise, tamponamento da solução para um pH de preferência variando de a partir de cerca de 5 a cerca de 6 e adição de um catalisador de geração de monóxido de dicloro à solução. A produção de soluções aquosas ORP é descrita nas, por exemplo, Publicações de Pedido de Patente U.S. N^{os} 2007/0196357 e 2005/0142157 A1 e Patente U.S. N^o 7.090.752, incorporadas aqui a título de referência. Em outro aspecto preferido, o catalisador é selecionado do grupo consistindo em trietanolamina, hipoclorito de sódio e ácido cítrico. Combinações de tais catalisadores podem ser também usadas.

[00046] Em outro aspecto da invenção, uma solução exemplar pode ser produzida dissolvendo gás Cl₂ em uma solução de NaOH diluída,

tamponamento da solução para um pH de preferência variando de a partir de cerca de 5 a cerca de 6 com um tampão adequado e adição de trietanolamina até que a concentração deste composto seja de preferência de a partir de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm. É pensado que a solução ativada da invenção possa ter também atividade anti-inflamatória, anti-histamina e/ou vasodilatadora.

[00047] A solução antimicrobiana da invenção pode ser empregada para tratamento de infecção nasal ou dos seios através da administração à área infectada de uma solução antimicrobiana atomizada incluindo ácido hipocloroso, monóxido de dicloro, trietanolamina e tampão de fosfato. De preferência, trietanolamina está presente em uma concentração de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm e o pH da solução é de a partir de cerca de 5 a cerca de 6.

[00048] O tratamento de infecções nasais ou dos seios pode, por exemplo, ser também conseguido ao: molhar um material absorvente com uma solução antimicrobiana que inclui ácido hipocloroso, monóxido de dicloro, trietanolamina e um tampão de fosfato. De preferência, trietanolamina está presente em uma concentração de cerca de 0,3 ppm a cerca de 1,5 ppm e o pH da solução é de a partir de cerca de 5 a cerca de 6; e inalação dos vapores do material molhado através das vias aéreas nasais.

[00049] A solução antimicrobiana pode ser administrada de acordo com a invenção parenteralmente, endoscopicamente, através de um cateter de diálise ou diretamente à superfície de qualquer tecido biológico afetado, o que pode incluir a pele e/ou uma ou mais superfícies da mucosa. Administração parenteral pode incluir, por exemplo, administração da solução antimicrobiana intraperitonealmente, intramuscularmente, subcutaneamente, intravenosamente, intra-arterialmente, intratecalmente, intravesicalmente ou em um espaço sinovial. Administração

endoscópica da solução antimicrobiana pode incluir uso, por exemplo, de broncoscopia, colonoscopia, sigmoidoscopia, histeroscopia, laproscopia, atroscopia, gastroscopia ou uma abordagem transuretral. Administração da solução antimicrobiana a uma superfície mucosal pode incluir, por exemplo, administração a uma superfície mucosal esofageal, gástrica, intestinal, peritoneal, uretral, vesicular, vaginal, uterina, falopiana, sinovial e nasal, e pode também incluir administração da solução a uma superfície mucosal oral, traqueal ou bronquial. A solução antimicrobiana provida pela invenção pode ser administrada para tratar infecções que têm biopelículas formadas.

[00050] De acordo com a invenção, a solução antimicrobiana usada pode ser administrada topicamente, por exemplo, como um *spray*, uma névoa, aerossol ou vapor, através de qualquer método adequado, por exemplo, através de aerossolização, nebulização ou atomização, por exemplo, na forma de gotículas tendo diâmetro na faixa de a partir de cerca de 0,1 micron a cerca de 100 microns, de preferência de a partir de cerca de 1 micron a cerca de 10 microns. Métodos e dispositivos que são úteis para aerossolização, nebulização e atomização são bem conhecidos na técnica. Nebulizadores médicos, por exemplo, têm sido usados para aplicar uma dose medida de um líquido fisiologicamente ativo em uma corrente de gás de inspiração, por exemplo, para inalação por um recipiente. Vide, por exemplo, Patente U.S. Nº 6.598.602 (aqui incorporada a título de referência). Nebulizadores médicos podem operar para gerar gotículas líquidas, que formam um aerossol, por exemplo, com um gás de inspiração. Em outras circunstâncias nebulizadores médicos têm sido usados para injetar gotículas de água em uma corrente de gás de inspiração para prover gás com um teor de umidade adequado a um recipiente, que é particularmente útil onde a corrente de gás de inspiração é provida por um auxiliar de respiração mecânico tal como um respirador, ventilador

ou sistema de aplicação de anestésico.

[00051] A Patente U.S. Nº 5.312.281 (aqui incorporada a título de referência) descreve um nebulizador de onda ultrassônica, o qual atomiza água ou líquido em temperatura baixa e pode de acordo com o relatado ajustar o tamanho da névoa. Ainda, a Patente U.S. Nº 5.287.847 (aqui incorporada a título de referência) descreve um aparelho de nebulização pneumático com taxas de fluxo e volumes de saída escaláveis para aplicação de um aerossol medicinal a neonatais, crianças e adultos. Ainda, a Patente U.S. Nº 5.063.922 (aqui incorporada a título de referência) descreve um atomizador ultrassônico. A solução antimicrobiana pode ser também aplicada em forma aerossol como parte de um sistema inalador para tratamento de infecções nos pulmões e/ou passagens aéreas ou para cicatrização de feridas em tais partes do corpo.

[00052] Para aplicações em escala maior, um dispositivo adequado pode ser usado para dispersar a solução antimicrobiana no ar incluindo, mas não limitado a, umidificadores, atomizadores, *foggers*, vaporizadores, atomizadores, *sprays* aquosos e outros dispositivos de *spray*. Tais dispositivos permitem a aplicação da solução antimicrobiana em uma base contínua. Um ejetor que mistura diretamente ar e água em um bocal pode ser empregado. A solução antimicrobiana pode ser convertida em vapor, tal como vapor de pressão baixa, e liberada na corrente de ar. Vários tipos de umidificadores podem ser usados tal como umidificadores ultrassônicos, umidificadores ou vaporizadores de corrente e umidificadores evaporativos. O dispositivo particular usado para dispersar a solução antimicrobiana pode ser incorporado a um sistema de ventilação para prover aplicação espalhada da solução antimicrobiana em toda uma casa ou instalação de cuidado de saúde (por exemplo, hospital, casa de repouso, etc).

[00053] Superfícies adequadas para desinfecção de acordo com a invenção incluem, por exemplo, superfícies de plástico, superfícies de metal, superfícies de vidro, superfícies orgânicas ou uma combinação das mesmas. Em particular, dispositivos médicos e veterinários implantados podem ser desinfetados através de métodos e produtos de acordo com a invenção tal como válvula cardíaca artificial, dispositivo ortopédico, marcapasso implantado, tubo implantado, *stent* implantado, rede implantada ou uma combinação dos mesmos. Adicionalmente, superfícies que são todo ou parte de um instrumento médico tal como, por exemplo, instrumentos cirúrgicos, broncoscópio, colonoscópio, sigmoidoscópio, histeroscópio, laproscópio, atroscópio, gastroscópio ou cistoscópio, podem ser desinfetadas através de métodos e produtos que são modalidades da invenção.

[00054] As soluções da invenção podem funcionar como um desinfetante de nível baixo capaz de uma redução de quatro log (10^4) na concentração dos micro-organismos vivos e pode também funcionar como um desinfetante de alto nível capaz de uma redução de seis log (10^6) na concentração de micro-organismos vivos. Micro-organismos adequados incluem bactérias, fungos, leveduras e vírus.

[00055] Exemplos de micro-organismos adequados incluem, sem limitação, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus hirae*, *Acinetobacter baumannii*, espécie *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* resistente à Vancomicina (VRE, MDR), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella choleraesuis*, *Shigella dysenteriae* e outras bactérias suscetíveis, bem

como leveduras, por exemplo, *Trichophyton mentagrophytes*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis*. Vírus incluindo, por exemplo, adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), rinovírus, influenza (por exemplo, influenza A), hepatite (por exemplo, hepatite A), coronavírus (responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Severa (SARS)), rotavírus, vírus sincicial respiratório, vírus herpes simplex, vírus varicella zoster, vírus da rubéola e outros vírus suscetíveis.

[00056] Por exemplo, a solução antimicrobiana é capaz de redução de pelo menos cerca de cinco log (10^5), cerca de seis log (10^6), de preferência pelo menos cerca de seis log (10^6), com mais preferência pelo menos cerca de sete log (10^7) na concentração de uma amostra de micro-organismo vivo selecionado do grupo consistindo em *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus hirae*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter species*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* resistente à Vancomicina (VRE, MDR), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, dentro de 30 segundos de exposição, quando medida pelo menos dois meses após preparação da solução antimicrobiana.

[00057] Biopelículas são comunidades microbianas ligadas à superfície que podem ser encontradas em quase qualquer interface sólido-líquido em locais industriais, ambientais e clínicos. Há evidência convincente de que o estilo de vida da biopelícula é um meio eficaz para micro-organismos definirem e manter um nicho protegido.

Infecções associadas com biopelículas causam morbidez e mortalidade significantes. Por exemplo, o patógeno bacteriano oportunístico *Pseudomonas aeruginosa* é responsável por infecções persistentes associadas com a doença do pulmão fibrose cística (CF), feridas de queimadura, otorréia e da córnea. Outras doenças infecções específicas associadas com biopelículas incluem, por exemplo, endocardite da válvula nativa, otite média, prostatite bacteriana crônica e periodontite. Um dos fatores que contribuem para a natureza recalcitrante dessas infecções é a habilidade da *P. aeruginosa* em formar biopelículas nesses tecidos.

[00058] Crescimento bacteriano em biopelículas pode se tornar até 1000 vezes mais resistente a antibióticos e outros biocidas comparado com seus contrapartes associados à não-biopelícula (ou "planctônicos"). Como resultado desta resistência alta, infecções de biopelícula não podem ser eficazmente tratadas com terapia de antibiótico convencional. Não existe um único mecanismo que possa ser relacionado com o fenótipo de biopelícula obstinado, que é acreditado surgir de uma multiplicidade de fatores, incluindo penetração antimicrobiana pobre, limitação e oxigênio e nutriente, crescimento lento e respostas a estresse adaptativo.

[00059] Em uma modalidade, a solução antimicrobiana da invenção pode reduzir uma amostra de micro-organismos vivos incluindo, mas não limitado a, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, de uma concentração inicial entre cerca de 1×10^6 e cerca de 1×10^8 organismos/ml para uma concentração final de cerca de zero organismo/ml dentro de cerca de um minuto de exposição quando medido pelo menos cerca de dois meses após preparação da solução antimicrobiana. Isto corresponde à redução de a partir de cerca de seis log (106) a cerca de oito log (108) em concentração de organismo. De preferência, a solução

antimicrobiana é capaz de atingir uma redução 10⁶-10⁸ de organismos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ou *Candida albicans* quando medido pelo menos cerca de seis meses após preparação, e com mais preferência quando medido em pelo menos cerca de um ano após preparação.

[00060] Alternativamente, a solução antimicrobiana administrada de acordo com a presente invenção pode produzir uma redução de seis log (10⁶), de preferência uma redução de 6,5 log (10^{6,5}), com mais preferência uma redução de cerca de sete log (10⁷) na concentração de uma suspensão de esporo de esporos de *Bacillus athrophaeus* dentro de cerca de cinco minutos de exposição quando medido pelo menos cerca de dois meses após a preparação da solução antimicrobiana. De preferência, a solução antimicrobiana administrada de acordo com a invenção pode atingir uma redução de cerca de 10⁶ na concentração de esporos de *Bacillus athrophaeus* quando medido pelo menos cerca de seis meses após a preparação, e com mais preferência quando medido pelo menos um ano após preparação.

[00061] A solução antimicrobiana da invenção pode também produzir uma redução de cerca de quatro log (10⁴), de preferência cerca de cinco log (10⁵), com mais preferência cerca de seis log (10⁶) na concentração de uma suspensão de esporo de esporos de *Bacillus athrophaeus* dentro de cerca de trinta (30) segundos de exposição quando medido pelo menos cerca de dois meses após a preparação da solução antimicrobiana.

[00062] A solução antimicrobiana da invenção pode produzir ainda uma redução de cerca de seis log (10⁶), de preferência cerca de 6,5 log (10^{6,5}), com mais preferência cerca de sete log (10⁷) na concentração de esporos fúngicos, tal como esporos de *Aspergillus niger*, dentro de cerca de cinco a cerca de dez minutos de exposição quando medido pelo menos cerca de dois meses após a preparação

da solução antimicrobiana.

[00063] Alternativamente, a solução antimicrobiana administrada de acordo com a invenção de preferência pode realizar uma redução de pelo menos cerca de 10⁶ na concentração de uma amostra de micro-organismos vivos selecionados do grupo consistindo em *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *C. perfringens*, *Neisseria gonorrhea*, *Chlamydia trachomatis*, *streptococci*, *enterococci* e *Candida albicans*, e suas combinações.

[00064] A solução antimicrobiana da invenção pode ainda produzir redução de mais de 3 log (10³), de preferência mais de 4 log (10⁴), com mais preferência mais de 5 log (10⁵) na concentração de vírus, tal como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e adenovírus.

[00065] As soluções antimicrobianas da invenção podem ser usadas em terapia de combinação com, por exemplo, antibióticos, fármacos anti-inflamatórios e similar. Antibióticos adequados podem incluir, sem limitação, penicilina, cefalosporinas e outras β -lactamas, macrolídeos (por exemplo, eritromicina, 6-O-metileritromicina e azitromicina), fluorquinolonas, sulfonamidas, tetraciclina, aminoglicosídeos, clindamicina, quinolonas, metronidazol, vancomicina, cloranfenicol, os derivados antibacterialmente eficazes dos mesmos, e suas combinações. Agentes anti-infectivos adequados podem também incluir agentes antifúngicos tal como, por exemplo, anfotericina B, fluconazol, flucitosina, cetoconazol, miconazol, derivados dos mesmos e suas combinações. Agentes anti-inflamatórios adequados podem incluir, por exemplo, um ou mais fármacos anti-inflamatórios, por exemplo, um ou mais esteroides anti-inflamatórios ou um ou mais fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs). Fármacos anti-inflamatórios exemplares podem incluir, por exemplo, ciclofilinas, proteínas de ligação de FK, anticorpos anticitocina (por exemplo, anti-TNF), esteroides e NSAIDs.

[00066] A invenção provê métodos de tratamento de uma úlcera de pele em um paciente através da administração da solução de ácido hipocloroso ativada de qualquer maneira adequada. Por exemplo, a solução ativada pode ser administrada ao paciente através de lavagem ou irrigação da úlcera de pele com a solução. Alternativamente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada ao paciente molhando a úlcera de pele na solução. A úlcera de pele pode ser molhada na solução de ácido hipocloroso ativada por qualquer duração de tempo adequada, geralmente por pelo menos cerca de um minuto, e de preferência por pelo menos cerca de dois minutos.

[00067] Em outra modalidade, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada ao paciente através de curativo da úlcera de pele com um curativo para ferida saturado com a solução. O curativo para ferida saturado pode ser deixado em contato com a ferida por um período de tempo suficiente para tratar a ferida. De preferência, um curativo para ferida saturado é mudado periodicamente tal como, por exemplo, uma vez por dia ou várias vezes por dia para prover um curativo novo para a ferida.

[00068] A invenção provê ainda um método de tratamento de uma úlcera de pele de preferência compreendendo: (1) lavagem ou irrigação da úlcera com a solução ativada; (2) molhar a úlcera na solução ativada; (3) curativo da úlcera com um curativo para ferida saturado com a solução ativada e (4) opcionalmente repetição das etapas (1)-(3). Adicionalmente, um gel baseado em solução ativada poderia ser também aplicado a curativos ou gazes para cobrir as feridas. As etapas (1)-(3) do método podem ser repetidas o quanto for necessário para tratar a úlcera de pele.

[00069] As úlceras de pele podem ser opcionalmente debridadas antes ou após a aplicação da solução de ácido hipocloroso ativado à ferida. De preferência, a úlcera de pele é debridada antes da aplicação

da solução ativada. A úlcera de pele pode ser também debridada antes da aplicação de um curativo de ferida saturado com a solução aquosa ORP.

[00070] Úlceras de pele podem ser limpas uma vez por dia através de irrigação, lavagem e/ou molhando pelos primeiros 3-4 dias para controlar apropriadamente a infecção associada. As úlceras podem ser lavadas com sabão e água da torneira, debridadas e pulverizadas com uma solução de ácido hipocloroso ativada uma vez por dia, b.i.d., t.i.d., q.i.d. ou mais frequentemente conforme necessário. Após a limpeza, a úlcera pode ser molhada ou de outro modo umedecida com a solução de ácido hipocloroso ativada por qualquer período de tempo adequado, geralmente de a partir de cerca de 60 a cerca de 120 minutos, de preferência de a partir de cerca de 15 a cerca de 60 minutos, com mais preferência de a partir de cerca de 5 a cerca de 15 minutos. A úlcera pode ser opcionalmente submetida a enxágue adicional. Seguindo o umedecimento da úlcera de pele, a ferida é de preferência coberta com um gel umidificante (cujo princípio ativo pode ser uma solução aquosa ORP) e um curativo seco é aplicado. O gel umidificado pode compreender ainda uma solução ativada. Opcionalmente, este procedimento é repetido uma vez por dia, b.i.d., t.i.d., q.i.d. ou mais frequentemente, pelas primeiras 72 horas do tratamento. Em seguida, ele pode ser repetido uma vez a cada 3 a 4 dias, de acordo com a avaliação clínica.

[00071] O paciente tratado de acordo com a invenção pode ser um paciente humano ou veterinário (por exemplo, um mamífero não-humano). As úlceras de pele às quais solução de ácido hipocloroso ativada é aplicada podem estar localizadas em qualquer local em um paciente, incluindo, sem limitação, onde a úlcera de pele estiver localizada da cabeça, pescoço, extremidade superior, mãos, dedos, tronco, genitália, extremidade inferior, pé, dedos, patas, cascos ou

suas combinações. Úlceras de pele múltiplas em um paciente podem ser tratadas ao mesmo tempo.

[00072] A invenção provê o tratamento de úlceras de pele de qualquer profundidade, formato ou tamanho. Úlceras de pele adequadas para tratamento incluem, a título de exemplo, úlceras limitadas à epiderme superficial, úlceras que preservam a camada basal epidermal, úlceras que penetram a epiderme, úlceras envolvendo a derme, úlceras que penetram através da derme para o tecido subcutâneo e úlceras que penetram os tecidos profundos incluindo músculo, gordura e osso. As úlceras de pele podem ser de qualquer formato, por exemplo, de formato redondo, oval, linear ou irregular. Úlceras de pele tendo qualquer área de superfície adequada podem ser tratadas incluindo, por exemplo, uma área de superfície de pelo menos cerca de 1 mm², pelo menos cerca de 5 mm², pelo menos cerca de 1 cm² ou pelo menos cerca de 2 cm².

[00073] A invenção provê métodos de tratamento de uma úlcera de pele em um paciente, onde a úlcera de pele é causada por, por exemplo, insuficiência arterial, insuficiência venosa, insuficiência linfática, neuropatia, pressão, trauma ou uma combinação dos mesmos.

[00074] Vários tipos de úlceras de pele em um paciente podem ser tratados com a solução de ácido hipocloroso ativada de acordo com a invenção. Por exemplo, as úlceras de pele que seguem são adequadas para tratamento: úlcera no pé diabético, úlcera isquêmica, úlcera gangrenosa, úlcera de estase venosa, úlcera de decúbito ou úlcera traumática. Ainda, a invenção provê métodos de tratamento de úlceras de pele em pacientes com insuficiência arterial onde a insuficiência arterial é causada por, por exemplo, sem limitação, aterosclerose, hipertensão, fumo, embolia, diabetes, inflamação arterial, doença enxerto-versus-hospedeiro, Doença de Raynaud,

Doença de Buerger (Tromboangiite Obliterante) ou suas combinações.

[00075] A invenção provê ainda métodos de tratamento de úlceras de pele em pacientes com insuficiência venosa causada por, por exemplo, sem limitação, falência cardíaca congestiva, flebite, coágulos sanguíneos, anormalidades valvulares venosas, fatores hereditários ou suas combinações. Úlceras de pele podem ser também tratadas em pacientes com anormalidades do fluxo sanguíneo intravascular causadas por, por exemplo, sem limitação, Anemia Foiciforme, estados hipercoaguláveis, leucostase, síndromes de hiperviscosidade, DIC ou suas combinações.

[00076] A invenção também provê métodos de tratamento de úlceras de pele em pacientes com insuficiência linfática onde a insuficiência linfática é causada por, por exemplo, sem limitação, embolia de tumor, filariose ou suas combinações. Similarmente, a invenção provê métodos de tratamento de úlceras de pele em pacientes com edema onde o edema é causado por, por exemplo, sem limitação, falência cardíaca congestiva, cirrose hepática, a síndrome nefrótica, má-nutrição ou suas combinações.

[00077] A invenção inclui métodos para o tratamento de úlceras de pele de pressão onde a isquemia de pressão resulta da imobilidade, paralisia, obesidade do paciente ou suas combinações. A invenção provê ainda métodos de tratamento de úlceras de pele em pacientes com neuropatias onde as neuropatias são causadas por, por exemplo, sem limitação, diabetes, uremia, toxinas, amiloide, esclerose múltipla, neuropatia hereditária ou suas combinações.

[00078] A invenção também provê métodos de tratamento de uma úlcera de pele em um paciente, onde a úlcera de pele é causada por um distúrbio metabólico (tal como, por exemplo, diabetes, gota), condição inflamatória (tal como, por exemplo, lúpus, doença do tecido conectivo mista, artrite reumatoide, qualquer tipo de vasculite primária

ou secundária, reações de hipersensibilidade, eritema multiforme, doenças da pele bolhosas, pênfigo vulgar), doença infecciosa (tal como, por exemplo, herpes, hanseníase, varicela-zoster, seps), neoplasma (tal como, por exemplo, câncer de pele, hemangiomas), doença degenerativa (tal como, por exemplo, escleroderma, morféia), doença hereditária (tal como, por exemplo, Anemia Falciforme), trauma/insultos ambientais (tal como, por exemplo, abrasão, radiação, fístulas pós-operatórias) ou uma combinação dos mesmos.

[00079] Úlceras de pele podem ser tratadas com a solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, a solução aquosa ORP ativada em combinação com outras terapias de acordo com a invenção. Por exemplo, sem limitação, úlceras de pele de estase venosa podem ser tratadas através da administração de uma solução de ácido hipocloroso ativada como parte de um tratamento de paciente de ambulatório compreensivo que pode incluir escleroterapia em quantas veias for necessário. Seguindo cada sessão de escleroterapia, o paciente pode vestir uma meia comprida de compressão Classe 2 para auxiliar no fechamento das veias tratadas. A duração de tempo que a meia longa precisa ser vestida varia de cerca de três dias a cerca de três semanas dependendo do tamanho das veias injetadas. Bandagem compressiva é opcionalmente usada. Safenectomia pode ser também realizada em pacientes adequados.

[00080] A invenção provê ainda métodos de tratamento de uma úlcera de pele, onde a úlcera de pele é uma úlcera no pé em um paciente diabético. A invenção provê um método de tratamento de uma úlcera no pé em um paciente diabético que pode incluir, por exemplo: (1) debridamento da úlcera; (2) lavagem ou irrigação da úlcera com a solução aquosa ativada; (3) molhar a úlcera na solução por pelo menos dois minutos; (4) secagem da úlcera por pelo menos cerca de dois minutos; (5) fazer um curativo na úlcera com um curativo

para ferida saturado com a solução; e (6) opcionalmente repetição das etapas (1)-(5), onde a úlcera é uma úlcera no pé de Grau 2 ou Grau 3 infectada em um paciente diabético, a dita úlcera tendo uma área de superfície de pelo menos cerca de 2,0 cm². Tal método para tratamento de úlcera no pé em um paciente diabético pode compreender repetição das etapas (1)-(5) qualquer número de vezes adequado até que a úlcera esteja substancialmente cicatrizada. De preferências, as etapas (1)-(5) são repetidas pelo menos uma vez. Úlceras adequadas para tratamento de acordo com a presente invenção são reveladas na Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 2006/0235350.

[00081] Uma quantidade terapeuticamente eficaz da solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicada ao espaço peritoneal, por exemplo, através de gravidade (por exemplo, despejando ou aplicando a solução de ácido hipocloroso ativada a partir de um recipiente ou dispositivo) ou através da liberação da solução de ácido hipocloroso ativada sob pressão (por exemplo, através de pulverização). Uma ou mais lavagens do peritônio podem ser realizadas, isto é, o peritônio pode ser "limpo". A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser retida na cavidade peritoneal por qualquer duração de tempo adequada, por exemplo, um período de tempo eficaz para prover uma resposta terapêutica, por exemplo, segundos, minutos, horas ou dias, e opcionalmente removida usando qualquer método adequado. Métodos adequados de remoção podem incluir, por exemplo, permitir que a solução de ácido hipocloroso ativada seja naturalmente absorvida em um ou mais tecidos circundantes, absorção com um ou mais materiais absorventes (por exemplo, gaze, esponja, toalha ou rede), remoção através de sucção, e similar, e suas combinações.

[00082] Em uma modalidade, o método da presente invenção inclui: acesso do espaço peritoneal em um paciente, por exemplo, que tem

ou esteja sob risco de desenvolver peritonite ou que esteja sob risco de desenvolver adesões ou abscessos associados a peritonite; aplicação no espaço peritoneal do paciente de um volume da solução de ácido hipocloroso ativada que é suficiente para contatar tecido peritoneal como uma quantidade terapeuticamente eficaz da mesma; permitir que a solução de ácido hipocloroso ativada permaneça no espaço peritoneal por um período de tempo suficiente para prover um efeito terapêutico; opcionalmente, remoção da solução de ácido hipocloroso ativada a partir do espaço peritoneal; e, opcionalmente, repetição da lavagem peritoneal.

[00083] O espaço peritoneal pode ser acessado através de qualquer método adequado, por exemplo, cirurgicamente ou trans-abdominalmente, através da abertura de uma ferida existente, e similar. Qualquer volume adequado da solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicado ao espaço peritoneal, por exemplo, de a partir de cerca de 0,01 a cerca de 10 litros (por exemplo, de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 10 litros, de a partir de cerca de 0,2 a cerca de 10 litros, de a partir de cerca de 0,5 a cerca de 10 litros ou de a partir de cerca de 1 a cerca de 10 litros). A solução de ácido hipocloroso ativada pode opcionalmente ser removida e, se desejado, as lavagens repetidas, por exemplo, conforme aqui descrito. A(s) lavagem(ns) pode(m) ser realizada(s) sozinha(s) ou em combinação com terapias adicionais, por exemplo, em combinação com uma ou mais lavagens salinas estéreis, terapia de antibiótico e suas combinações.

[00084] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada endoscopicamente, através de um cateter de diálise ou diretamente à superfície de qualquer tecido biológico afetado, que pode incluir a pele e/ou uma ou mais superfícies mucosais. Administração parenteral pode incluir, por exemplo, administração da solução de ácido hipocloroso ativada intraperitonealmente,

intramuscularmente, subcutaneamente, intravenosamente, intra-arterialmente, intratecalmente, intravesicularmente ou em um espaço sinovial. Administração endoscópica da solução de ácido hipocloroso ativada pode incluir uso de, por exemplo, broncoscopia, colonoscopia, sigmoidoscopia, histeroscopia, laproscopia, atroscopia, gastroscopia ou uma abordagem transuretral. Administração da solução de ácido hipocloroso ativada a uma superfície da mucosa pode incluir, por exemplo, administração a uma superfície esofageal, gástrica, intestinal, peritoneal, uretral, vesicular, vaginal, uterina, falopiana, mucosal sinovial e nasal, e também pode incluir administração da solução a uma superfície mucosal oral, traqueal ou bronquial.

[00085] A presente invenção provê ainda um método de tratamento de tecido prejudicado ou danificado, tal como feridas de qualquer causa, método que compreende contato do tecido prejudicado ou danificado com uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada. O método inclui tratamento do tecido, que foi prejudicado ou danificado por cirurgia ou que foi prejudicado ou danificado por causas que não estão necessariamente relacionadas com cirurgia, por exemplo, queimaduras, cortes, abrasões, arranhões, erupções, úlceras, feridas de punção, infecções e similar.

[00086] O método da presente invenção pode ser usado no tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados, por exemplo, por cirurgia. Por exemplo, o método da presente invenção pode ser usado para tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados por uma incisão. Ainda, o método da presente invenção pode ser usado para tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados através de cirurgia oral, cirurgia de enxerto, cirurgia de implante, cirurgia de transplante, cauterização, amputação, radiação, quimioterapia e suas combinações. A cirurgia oral pode incluir, por

exemplo, cirurgia dentária tal como, por exemplo, cirurgia do canal da raiz, extração de dente, cirurgia da gengiva e similar. Lesões a tecido adequadas para tratamento de acordo com a presente invenção são também reveladas na Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2007/0173755.

[00087] O método da presente invenção também inclui tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados por uma ou mais queimaduras, cortes, abrasões, arranhões, erupções, úlceras, feridas por punção, suas combinações, e similar, que não são necessariamente causados por cirurgia. O método da presente invenção pode ser também usado para tratamento de tecido prejudicado ou danificado, que está infectado, ou tecido prejudicado ou danificado devido à infecção. Tal infecção pode ser causada por um ou mais patógenos infecciosos, tal como, por exemplo, um ou mais micro-organismos selecionados do grupo consistindo em vírus, bactérias e fungos, conforme aqui descrito.

[00088] Em uma modalidade preferida, a solução de ácido hipocloroso ativada da invenção pode ser administrada para tratar pacientes com queimaduras de primeiro, segundo ou terceiro grau. Pacientes tendo uma combinação de queimaduras, tal como queimaduras de segundo e terceiro graus, podem também ser tratados com a solução aquosa ORP. Queimaduras de primeiro grau afetam a epiderme ou superfície da pele. Queimaduras de segundo grau afetam a epiderme e a derme de revestimento. Queimaduras de terceiro grau afetam a epiderme, derme e hipoderme. Com mais preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada para tratar pacientes com queimaduras de segundo ou terceiro grau. Queimaduras que são adequadas para tratamento de acordo com a invenção são causadas por várias lesões, incluindo, por exemplo, contato com fogo, líquidos ferventes (por exemplo, água, leite, etc) ou eletricidade e

geralmente se estendem de a partir de cerca de 0% a cerca de 69% do tecido do paciente.

[00089] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes com queimaduras de qualquer maneira adequada. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada topicamente através de pulverização, banho, molhando, esfregando ou de outra maneira umedecendo a queimadura. A solução de ácido hipocloroso ativada é administrada em uma quantidade suficiente para tratar a queimadura. A solução de ácido hipocloroso ativada é administrada a uma queimadura pelo menos uma vez por dia e de preferência mais de uma vez por dia. Com mais preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada a uma queimadura três vezes por dia.

[00090] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicada diretamente à área queimada, por exemplo, despejando a partir de um recipiente ou pulverizando a partir de um reservatório. A queimadura pode ser pulverizada usando qualquer dispositivo adequado. De preferência, um dispositivo de irrigação de alta pressão é usado para pulverizar a solução de ácido hipocloroso ativada sobre a queimadura.

[00091] A queimadura pode ser molhada submergindo a queimadura ou parcialmente ou completamente na solução aquosa ORP. A queimadura pode molhar por qualquer período de tempo. Em geral, a queimadura é molhada na solução de ácido hipocloroso ativada por pelo menos cerca de um minuto. De preferência, a queimadura é molhada por cerca de 5 minutos a cerca de 15 minutos.

[00092] Alternativamente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicada à queimadura usando um substrato tal como, por exemplo, gaze, que foi saturado com água ORP ativada. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é aplicada através de múltiplos métodos incluindo pulverização e a queimadura é ambos

pulverizada e molhada.

[00093] A queimadura pode opcionalmente receber curativo através da aplicação de um curativo para ferida úmido saturado com a solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada. Em adição ao curativo para ferida umedecido, a queimadura pode opcionalmente receber um curativo de gaze seca e uma cobertura adesiva. Qualquer creme, gel e/ou unguento suave, adequado, pode ser também aplicado à superfície da queimadura após a administração da solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada.

[00094] Em uma modalidade, um paciente tendo uma queimadura que precisa de tratamento é submetido a um procedimento de lavagem usando a solução de ácido hipocloroso ativada da invenção. A solução de ácido hipocloroso ativada é primeiro pulverizada sobre a queimadura usando um dispositivo de irrigação de alta pressão. Em seguida, a queimadura é molhada com a solução de ácido hipocloroso ativada por um período de tempo adequado. Após molhar, a queimadura é então pulverizada com a solução de ácido hipocloroso ativada novamente. A queimadura é então deixada ficar em um estado umedecido por pelo menos cinco minutos. Este procedimento é realizado pelo menos uma vez por dia na queimadura de um paciente, de preferência duas vezes por dia e com mais preferência três vezes por dia.

[00095] Antes da administração da solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada, a queimadura é de preferência submetida à terapia de debridamento para remover tecido hiperqueratinizado, necrótico e de outro modo não-saudável até aparecer tecido saudável. Ao debridar a queimadura, as margens da ferida são excisadas para tecido saudável sangrando. A queimadura pode ser limpa de restos após debridamento.

[00096] Se necessário, administração de solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada em combinação com enxertos de pele para promover cicatrização da queimadura. A administração de solução ativada pode ser opcionalmente combinada com a administração de antibióticos tópicos e/ou sistêmicos. Antibióticos adequados incluem cefalosporinas (por exemplo, cefotaxima, ceftriaxona, etc), carbapenemas, penicilinas e similar. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é aplicada à queimadura sem administração de um antibiótico.

[00097] Em outra modalidade da invenção, uma queimadura de segundo e/ou terceiro grau em um paciente é inicialmente debridada e então de preferência pulverizada com a solução de ácido hipocloroso ativada com um dispositivo de irrigação de alta pressão. A quantidade de solução de ácido hipocloroso ativada usada para lavar a queimadura é de preferência suficiente para remover restos. A queimadura é então de preferência molhada na solução de ácido hipocloroso ativada por um período de tempo adequado. A queimadura do paciente é em seguida pulverizada com solução aquosa ORP, e a solução é deixada umedecer a queimadura por um período de tempo adequado, de preferência cerca de 5 minutos a cerca de 15 minutos. A pulverização e o umedecimento são repetidos três vezes por dia. Entre as administrações de solução aquosa ORP, a superfície da queimadura de preferência não é coberta com curativo.

[00098] O processo de pulverização de alta pressão, opcionalmente molhamento, pulverização e umidificação da queimadura pode ser repetido em intervalos adequados. De preferência, o procedimento onde a queimadura é pulverizada com alta pressão, opcionalmente molhada, pulverizada e umedecida é repetido uma vez por semana e com mais preferência uma vez por dia. O tratamento da queimadura usando a solução de ácido hipocloroso ativada pode continuar até que

a queimadura esteja suficientemente cicatrizada, o que tipicamente requer repetição do procedimento durante vários dias. Em geral, a solução de ácido hipocloroso ativada é aplicada todo dia por pelo menos três dias. Tipicamente, a solução de ácido hipocloroso ativada é aplicada todo dia por pelo menos cinco dias, de preferência por pelo menos sete dias e com mais preferência por pelo menos dez dias. A cicatrização da ferida é tipicamente medida através da taxa de contração da cicatriz e epitelização. Queimaduras adequadas para tratamento de acordo com a presente invenção são também reveladas na Patente U.S. Nº 20060241546.

[00099] A presente invenção refere-se também a um método de uso de uma solução de ácido hipocloroso ativada como um irrigante em um procedimento dentário oral ou maxilo-facial através da administração de uma solução de ácido hipocloroso ativada a um paciente em uma quantidade suficiente para irrigar o local. Em uma modalidade preferida, a solução de ácido hipocloroso ativada da invenção pode ser utilizada em uma variedade de aplicações dentárias. Primeiro, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes para a desinfecção de rotina da cavidade oral como parte de um programa em andamento de higiene oral. Segundo, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada para irrigar e/ou desinfetar tecidos orais, superfícies de dente, cavidades ou um canal do dente durante procedimentos orais ou maxilo-faciais. Terceiro, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada para tratar pacientes com dano a tecidos orais causado por, por exemplo, procedimentos orais ou maxilo-faciais ou doença. Finalmente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada para desinfetar objetos relacionados com Odontologia, incluindo, por exemplo, instrumentos dentários, linhas de irrigação de um sistema de irrigação de consultório dentário e dentaduras.

[000100] Em uma modalidade, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes para a desinfecção de rotina da cavidade oral como parte de um programa em andamento de higiene oral. A solução de ácido hipocloroso ativada pode reduzir os níveis de um espectro amplo de micro-organismos orais presentes na cavidade oral, deste modo diminuindo a ocorrência de doenças infecciosas. A solução de ácido hipocloroso ativada é administrada a pacientes de qualquer maneira adequada. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada como um enxaguatório bucal ou colutório. De preferência, os pacientes enxaguam por pelo menos cerca de 30 segundos, com mais preferência por pelo menos cerca de um minuto e com mais preferência por pelo menos cerca de dois minutos. Os pacientes enxaguam diariamente, por exemplo, ou duas vezes por dia ou três vezes por dia. De preferência, os pacientes devem enxaguar com solução de ácido hipocloroso ativada após as refeições. Os pacientes devem escovar e usar fio dental diariamente em combinação com enxágue com solução aquosa ORP. Os pacientes podem, por exemplo, escovar e usar fio dental em seus dentes antes do enxágue com a solução aquosa ORP.

[000101] A redução em flora microbiana oral quando do enxágue com a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser monitorada. Níveis da flora microbiana oral são medidos através de cultura de esfregaços bacteriológicos obtidos da mucosa bucal. Primeiro, um esfregaço bacteriológico de linha de base é obtido. A redução imediata na flora microbiana oral quando do enxágue com solução de ácido hipocloroso ativada pode ser determinada obtendo esfregaços bacteriológicos cerca de dez minutos após enxágue e cerca de quinze minutos após enxágue. A redução a longo prazo na flora microbiana oral após um regime de enxagua pode ser também determinada. Por exemplo, esfregaços bacteriológicos podem ser obtidos após um mês

de enxágue com a solução ativada.

[000102] Em uma segunda modalidade, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser também usada como um irrigante e/ou desinfetante durante procedimentos orais ou maxilo-faciais. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada como o irrigante em escamação ultrassônica. Escamação ultrassônica é um procedimento para o tratamento de doença periodontal que remove placa acima e abaixo da linha da gengiva. O escamador ultrassônico é operado em conjunto com um agente de esfriamento ou irrigante, e a atividade cavitacional dentro da solução contribui para o rompimento e remoção de placa. Tipicamente, o irrigante é água. O uso de solução de ácido hipocloroso ativada ao invés de água pode diminuir a recolonização de micróbios após remoção de placa. O tratamento pode ser monitorado com uma avaliação de inflamação, sangramento e profundidade da bolsa. A escamação ultrassônica com solução de ácido hipocloroso ativada como o irrigante pode ser combinada com outros tratamentos acompanhantes. O paciente deve escovar e usar fio dental nos dentes diariamente. De preferência, a escamação ultrassônica é combinada com a administração fora do ambulatório de solução de ácido hipocloroso ativada na forma de um enxágue. O paciente enxagua com solução de ácido hipocloroso ativada por pelo menos cerca de dois meses ou de preferência pelo menos cerca de três meses após o procedimento de escamação ultrassônico.

[000103] A solução de ácido hipocloroso ativada é usada como um irrigante para limpar e desinfetar uma cavidade ou canal de um dente durante restauração do dente. Tratamento para cáries ou cavidades consiste em remoção do material cariado e substituição dele com material de restauração ou enchimento. Primeiro, o material cariado é removido através de perfuração. Em seguida, o dente é preparado para enchimento, incluindo as etapas de limpeza e desinfecção da

superfície da dentina e/ou esmalte. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada como uma solução de irrigação para retirar restos tal como material de dente debridado. Alternativamente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada para desinfetar a superfície da dentina e/ou esmalte antes do enchimento. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicada através da pulverização da superfície ou umedecimento da superfície com uma escova ou esponja. Similarmente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada como uma solução de irrigação durante terapia endodôntica, ou de canal de raiz. Terapia endodôntica é requerida se o paciente tiver uma infecção bacteriana no tecido do nervo de um dente. Terapia endodôntica consiste em fazer um orifício para acesso para a câmara da polpa com uma broca, limpeza do interior do dente, enchimento e vedação do interior do dente com material de enchimento de canal de raiz e enchimento do orifício de acesso. Como parte da etapa de limpeza, irrigantes são usados para dissolver e retirar restos. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada como o irrigante durante terapia endodôntica. Alternativamente, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada para desinfetar o dente por dentro após limpeza e antes do enchimento.

[000104] A solução de ácido hipocloroso ativada é usada como um irrigante e/ou antisséptico durante extração de dente. Após o dente ser extraído, o alvéolo é irrigado com a solução de ácido hipocloroso ativada para dissolver e retirar os restos. O alvéolo pode ser irrigado por pelo menos cerca de 30 segundos ou pelo menos cerca de um minuto ou pelo menos cerca de dois minutos ou mais se necessário. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é usada quando o dente é extraído devido a um abscesso ou doença periodontal.

[000105] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada

como um irrigante e/ou antisséptico intraoperatório durante cirurgias maxilo-faciais. Dois problemas recorrentes em cirurgia maxilo-facial são sangramento e infecção. A solução de ácido hipocloroso ativada reduz sangramento no campo cirúrgico. A solução de ácido hipocloroso ativada pode também diminuir tempo de cicatrização pós-operatório.

[000106] A solução de ácido hipocloroso ativada é administrada a pacientes sofrendo cirurgias maxilo-faciais de qualquer maneira adequada. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada imediatamente antes, durante ou imediatamente após a cirurgia. Por exemplo, a cavidade oral toda pode ser enxaguada uma vez, duas vezes ou três vezes antes de uma incisão. De preferência, a cavidade oral é enxaguada duas vezes. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser usada para irrigar o local de operação. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é usada para lavar o local da operação antes da sutura. O local da operação pode ser irrigado por pelo menos um minuto, ou pelo menos dois minutos, ou pelo menos três minutos, ou mais se necessário.

[000107] Em ainda outra modalidade, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes com tecidos orais danificados por uma doença ou um procedimento maxilo-facial. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada a pacientes sofrendo de doenças periodontais. Doença periodontal é uma infecção bacteriana crônica que afeta as gengivas e osso que apoia os dentes e é uma das principais causas de perda de dente. Bactérias que causam a doença estão presentes na placa acima e abaixo da linha da gengiva. Exemplos de doenças periodontais incluem gengivite, ou inflamação dos tecidos gengivais, e periodontite, uma doença inflamatória do periodôntio. Tratamento com solução de ácido hipocloroso ativada resulta em parada da infecção. Há também

uma redução ou eliminação de inflamação e sangramento. Ainda, em muitos casos, tratamento com solução de ácido hipocloroso ativada resulta em regeneração do osso, parando a perda de ligação periodontal.

[000108] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes sofrendo de doenças periodontais de qualquer maneira adequada. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada como um enxaguatório bucal ou colutório. De preferência, o paciente enxagua por pelo menos cerca de 30 segundos, com mais preferência por pelo menos cerca de um minuto e com mais preferência por pelo menos cerca de dois minutos. Os pacientes irrigam diariamente ou duas vezes por dia ou de preferência três vezes por dia. De preferência, os pacientes devem enxaguar com solução de ácido hipocloroso ativada após as refeições. Os pacientes devem enxaguar e usar fio dental em seus dentes diariamente em combinação com enxágue com solução ativada. O tratamento de doença periodontal usando a solução de ácido hipocloroso ativada pode continuar até que a doença seja curada. Dependendo da progressão da doença, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada por pelo menos cerca de um mês ou de preferência cerca de dois meses ou com mais preferência cerca de três meses ou mais. A administração da solução de ácido hipocloroso ativada pode ser combinada com outros tratamentos para doenças periodontais. Tais tratamentos incluem remoção mecânica de placa e cálculos e administração de antibióticos. De preferência, administração da solução de ácido hipocloroso ativada é combinada com remoção mecânica de placa e cálculos. De preferência, administração da solução de ácido hipocloroso ativada não é combinada com antibióticos.

[000109] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser também

administrada a pacientes com lesões ou úlceras mucosais orais. As lesões são acompanhadas por dor e vermelhidão, e podem prejudicar a mastigação e o ato de engolir. As lesões ou úlceras têm muitas causas. Por exemplo, estomatite de dentadura são lesões causadas pelo uso de dentaduras. Pacientes que são imunocomprometidos são também mais prováveis de desenvolver lesões ou úlceras mucosais orais. Candidíase oral, uma infecção fúngica da membrana da mucosa, causa lesões em torno da boca. Mucosite oral é um efeito colateral comum sofrido por pacientes que recebem tratamento de câncer, tal como quimioterapia, radiação ou transplante de medula óssea.

[000110] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes sofrendo de lesões ou úlceras mucosais orais de qualquer maneira adequada. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada como um enxaguatório bucal ou colutório. De preferência, o paciente enxagua por pelo menos cerca de 30 segundos, com mais preferência por pelo menos cerca de um minuto e com mais preferência por pelo menos cerca de dois minutos. Os pacientes enxaguam diariamente ou duas vezes por dia ou com mais preferência três vezes por dia. O tratamento de lesões ou úlceras mucosais orais usando a solução de ácido hipocloroso ativada pode continuar até que as lesões ou úlceras sejam cicatrizadas. Dependendo da progressão da doença, a solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada por cerca de duas semanas, por exemplo, ou cerca de três semanas ou cerca de quatro semanas ou cerca de dois meses ou mais. A administração da solução de ácido hipocloroso ativada pode ser profilática em pacientes que são suscetíveis a lesões ou úlceras mucosais orais.

[000111] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada a pacientes após sofrerem um procedimento oral ou

maxilo-facial de qualquer maneira adequada. De preferência, a solução de ácido hipocloroso ativada é administrada como um enxaguatório bucal ou colutório. De preferência, os pacientes enxaguam por pelo menos cerca de 30 segundos, com mais preferência por pelo menos cerca de um minuto e com mais preferência por pelo menos cerca de dois minutos. Os pacientes enxaguam diariamente ou de preferência duas vezes por dia ou com mais preferência três vezes por dia. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada por cerca de uma semana ou por cerca de duas semanas ou por cerca de um mês ou por cerca de três meses ou mais se necessário. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser administrada em combinação com NSAID. A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser também administrada em combinação com antibióticos. De preferência, nenhum antibiótico é administrado. Lesões dentárias ou orais adequadas para tratamento de acordo com a presente invenção são também reveladas na Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 2006/0253060.

[000112] A solução de ácido hipocloroso ativada pode ser aplicada para desinfetar e esterilizar equipamento dentário. Por exemplo, para desinfetar e esterilizar instrumentos dentários, o instrumento pode ser mantido em contato com a solução de ácido hipocloroso ativada por um período de tempo suficiente para reduzir o nível de organismos presentes no equipamento para um nível desejado. Para desinfetar e esterilizar linhas de irrigação de consultório dentário, por exemplo, as linhas de irrigação são lavadas com a solução ativada. A redução nos níveis de bactérias pode ser medida obtendo-se culturas bacterianas antes e após lavagem das linhas.

[000113] A solução de ácido hipocloroso ativada administrada de acordo com a presente invenção pode ser também usada como a solução de irrigação para dispositivos de hidrocirurgia que são usados

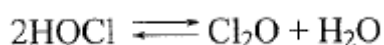
para debridar lesões orais. Dispositivos de hidrocirurgia adequados podem incluir, por exemplo, os dispositivos VersaJet vendidos nos Estados Unidos pela Smith and Nephew, Debritom na Europa por Medaxis, JetOx nos Estados Unidos e Europa pela DeRoyal ou PulsaVac na Itália. Acredita-se que a solução de ácido hipocloroso ativada possa agir sinergisticamente com o dispositivo através da redução da carga microbiana nas lesões orais e evitando a formação de névoas infecciosas durante o procedimento de debridamento. Então o dispositivo pode ser usado para debridar uma lesão oral com irrigação contínua, reduzir o processo de infecção e evitar a formação de névoas infecciosas de acordo com a presente invenção.

[000114] Os exemplos que seguem ilustram mais a invenção, mas, com certeza, não devem ser considerados de modo algum limitantes de seu escopo.

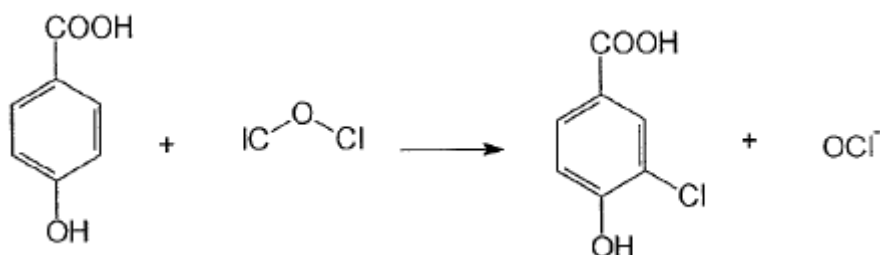
EXEMPLO 1

[000115] Este exemplo demonstra um método de determinação da taxa de formação de monóxido de dicloro.

[000116] Em solução diluída, ácido hipocloroso está em equilíbrio com quantidades pequenas de monóxido de dicloro:



[000117] O grande excesso de água empurra o equilíbrio para HOCl então em solução dificilmente há qualquer monóxido de dicloro presente. O que é importante, no entanto, é a taxa na qual HOCl é convertido em Cl₂O. Esta reação é catalisada por vários agentes químicos diferentes. Uma vez que Cl₂O é significativamente mais reativo com certos agentes químicos do que HOCl, é possível determinar a taxa de formação de Cl₂O através da taxa de reação da solução com um agente químico indicador. Ácido quatro hidroxibenzoico ("4OH BA") é usado como este composto indicador onde é acreditado ser a reação que segue:



[000118] A taxa de reação de 4OH BA é determinada medindo a absorção de UV a 250 nm com o tempo de uma mistura de 4OH BA com uma solução de teste. Este comprimento de onda foi escolhido para maximizar a absorção de 4OH BA e minimizar a absorbância de HOCl. No procedimento, uma solução contendo um excesso de 4OH BA é misturada com a solução de teste em um cadinho de plástico. A absorção de UV da solução a 250 nm é medida durante um período de 2 minutos. A taxa (declínio da linha) no momento =0 é equivalente à taxa de reação. Curvas típicas para uma reação em pH 6, pH 7 e com um catalisador adicionado são mostradas na Figura 1.

[000119] Na Figura 1, a absorbância de UV inicial é equivalente à absorbância de UV do indicador mais HOCl. O segundo ponto na curva é o primeiro valor medido uma vez o cadinho sendo posto no espectrômetro de UV (12 segundos). Embora não uma medição exata da perda de 4OH BA, este é um modo indireto de observar a taxa relativa de reação e, então, a quantidade de Cl₂O presente.

Exemplo 2

[000120] Este exemplo demonstra a produção de monóxido de dicloro de acordo com a invenção.

[000121] A dependência do pH da concentração de Cl₂O em uma solução de hipocloro/hipoclorito é mostrada na Figura 2. O efeito catalítico de íon de cloro sobre a formação de monóxido de dicloro é o mais eficaz em uma faixa de pH maior (pH >5). Isto pode ser visto na Figura 3 para duas soluções contendo hipocloro/hipoclorito pré-antimicrobianas exemplares. A solução com concentrações de íon de cloro baixas mostra muito pouca formação de Cl₂O entre pH 4-6. Em

um teor de cloro mais alto, a habilidade de cloração da solução em pH 4 é muito maior. A habilidade de cloração neste pH é devido a uma combinação da formação de monóxido de dicloro e também gás de cloro. Muito íon de cloro vai mudar este ponto para um pH maior. Uma vez o pH tendo atingido 6, o efeito devido a íon de hipoclorito ofusca o efeito do cloro.

[000122] Os resultados indicam que a quantidade de monóxido de dicloro presente em uma solução de hipocloro/hipoclorito é dependente de íon de cloro e pH.

Exemplo 3

[000123] Este exemplo demonstra atividade de morte de esporo de uma solução de ácido hipocloroso ativada exemplar na ferida.

[000124] Este exemplo estudou a quantidade mínima de Cloro Disponível Livre (FAC) necessária em uma solução de ácido hipocloroso ativada em níveis de pH entre 5,5 e 8,5 para demonstrar a eficácia no teste de morte de esporo. Adicionalmente, o efeito do teor de ácido hipocloroso (HOCl) sobre a eficácia do produto nesta faixa de pH foi examinado. Os dados obtidos mostram que conforme o pH da solução aumenta, concentrações maiores de FAC são necessárias a fim de mostrar a mesma eficácia contra esporos.

[000125] O teste de morte de esporo é um teste de suspensão onde os esporos são suspensos em produto, e então expostos por dez minutos. A solução é então neutralizada e plaqueada. As placas são incubadas e checadas quanto a crescimento bacteriano. Níveis de FAC mostrando "morte completa" são aquelas soluções cujas placas não mostram nenhum crescimento. Os resultados são apresentados na Figura 5 e indicam o desejo de manter um pH de menos do que cerca de 7,5 no tecido tratado.

[000126] Uma solução de ácido hipocloroso ativada exemplar foi diluída e o pH ajustado para fazer soluções com um pH variando de

5,5-8,5 e concentrações de FAC entre 20 e 77 ppm. Essas soluções foram então testadas no teste de eficácia de morte de esporo. Os resultados desta análise são apresentados na tabela que segue:

Tabela 1

pH da amostra	Concentração de FAC mínima mostrando morte quase completa (ppm)
5,5	32,9
6,0	29,2
6,5	32,9
7,0	32,9
7,5	36,9
8,0	77,1
8,5	166,0

[000127] Soluções de produto em 20 ppm de FAC foram feitas para serem de NaClO₄ 0,2M ou cloro 200 ppm em pH 6 e pH 7 e foram testadas quanto à eficácia contra esporos. As soluções de cloro e NaClO₄ mostram morte quase completa após 15 minutos em ambos os níveis de pH. Os resultados desta análise são apresentados na tabela que segue:

Tabela 2

		Contagem de placa média		
pH	Sal	10 min	15 min	20 min
pH 6	NaCl	10	0	0
	NaClO ₄	1	8	1
pH 7	NaCl	177	0	0
	NaClO ₄	37	0	1

Exemplo 4

[000128] Este Exemplo demonstra atividade antimicrobiana de uma solução de ácido hipocloroso ativada na ferida na presença de uma carga orgânica alta de albumina.

[000129] *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram testadas contra

três soluções FAC diferentes na presença de carga orgânica na forma de albumina. Após exposições de 30 segundos, alíquotas de 500 µL foram postas em placa em placas de agarose estéreis e incubadas para permitir crescimento. As placas foram checadas em 24 e 48 horas. Colônias de célula foram contadas e registradas.

[000130] Solução de ácido hipocloroso ativada, por exemplo, uma solução aquosa ORP ativada, usada foi:

1. FAC 71,9 ppm, pH 7,0
2. FAC 72,8 ppm, pH 4,9
3. FAC 81,4 ppm, pH 4,9, com TEA.

[000131] As concentrações de albumina usadas foram:

1. 750 ppm
2. 1000 ppm
3. 1250 ppm

[000132] Os resultados são apresentados na tabela que segue:

Tabela 3

Nível de Adição de Albumina Causando Morte Incompleta		
	Ph 4,9	Ph 7,0
<i>Escherichia Coli</i>	> 1250 Ppm	1250 Ppm
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	>1250 Ppm	1000 Ppm
<i>Staphylococcus Aureus</i>	1250 Ppm	1000 Ppm

FAC = 72 ppm

[000133] Os resultados indicam que em pH 5 é necessário um nível mais alto de orgânicos do que em pH 7 para reduzir os componentes ativos para um ponto onde 100% de morte do orgânico não é obtida.

[000134] Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patente, e patentes, citadas aqui são incorporadas a título de referência até o mesmo ponto se cada referência fosse individualmente e especificamente indicada estar incorporada a título de referência e fosse mostrada em sua totalidade aqui.

[000135] O uso dos termos "um", "uma" e "o, a" e referentes

similares no contexto de descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações que seguem) deve ser considerado compreender ambos o singular e o plural, a menos que de outro modo aqui indicado ou claramente contradito pelo contexto. Os termos "compreendendo", "tendo", "incluindo" e "contendo" devem ser considerados como termos abertos (isto é, significando "incluindo, mas não limitado a") a menos que de outro modo mencionado. Menção de faixas de valores aqui é meramente pretendido servir como um método estenográfico de referência individualmente a cada valor separado se encaixando na faixa, a menos que de outro modo aqui indicado, e cada valor separado é incorporado ao relatório como se ele fosse aqui individualmente mencionado. Todos os métodos descritos aqui podem ser realizados em qualquer ordem adequada a menos que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contradito pelo contexto. O uso de qualquer um e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como"), provido aqui pretende apenas iluminar melhor a invenção e não impõe uma limitação ao escopo da invenção a menos que de outro modo reivindicado. Nenhuma linguagem no relatório deve ser considerada como indicando qualquer elemento não-reivindicado como essencial para a prática da invenção.

[000136] Modalidades preferidas da presente invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido dos inventores para realizar a invenção. Variações das modalidades preferidas podem se tornar aparentes àqueles de habilidade comum na técnica quando da leitura da descrição acima. Os inventores esperam que os versados na técnica empreguem tais variações conforme apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outro modo que não conforme especificamente aqui descrito. Deste modo, a presente invenção inclui todas as modificações e equivalentes da matéria objeto mencionada nas reivindicações apenas a ela conforme

permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as suas variações possíveis é compreendida pela invenção a menos que de outro modo aqui indicado ou de outro modo claramente contradito pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução antimicrobiana para tratamento de uma ferida ou infecção, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro componente que compreende uma quantidade eficaz de uma solução de ácido hipocloroso e um segundo componente que compreende um catalisador que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro,

em que, quando os primeiro e segundo componentes são combinados, a combinação produz uma solução de ácido hipocloroso ativada que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de monóxido de dicloro,

em que o catalisador é selecionado de trietanolamina, e está presente em uma concentração de 0,3 ppm a 1,5 ppm,

em que a solução antimicrobiana tem um pH de 5 a 6,

em que a solução antimicrobiana tem um teor de cloro livre disponível de 10 ppm a 500 ppm, e

em que a solução de ácido hipocloroso compreende um tampão que é um tampão de fosfato, tampão de acetato, tampão de citrato ou tampão de borato.

2. Solução antimicrobiana para tratamento de uma ferida ou infecção, caracterizada pelo fato de que compreende um primeiro componente que compreende uma quantidade eficaz de uma solução de ácido hipocloroso e um segundo componente que compreende um catalisador que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro

em que, quando os primeiro e segundo componentes são combinados, a combinação produz uma solução de ácido hipocloroso ativada que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de monóxido de dicloro,

em que o catalisador é íon cloreto e está presente em uma

concentração de 200 ppm, em que a solução antimicrobiana tem um pH de 6,

em que a solução antimicrobiana tem um teor de cloro livre disponível de 20 ppm, e

em que a solução de ácido hipocloroso compreende um tampão que é um tampão de fosfato, tampão de acetato, tampão de citrato ou tampão de borato.

3. Solução antimicrobiana, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a solução de ácido hipocloroso tem um pH de 5,0 a 6,0.

4. Solução antimicrobiana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que

(i) a infecção é causada por uma bactéria, em que a bactéria é *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus hirae*, *Acinetobacter baumannii*, espécies de *Acinetobacter*, *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE, MDR), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Micrococcus luteus*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saemolytic*, *Staphylococcus choleraesuis*, *Shigella dysenteriae* ou uma combinação das mesmas; ou (ii)

a ferida é uma úlcera oral, úlcera cutânea, inchaço, peritonite, doença periodontal, doença gengival ou uma combinação dos mesmos; ou

(iii) a infecção é uma infecção pulmonar, oftalmológica, ótica, nasal ou sinusal.

5. Solução antimicrobiana, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por compreender ainda instruções para combinar o primeiro e segundo componentes para produzir a solução ativada e

tratar uma ferida ou infecção com a solução ativada.

6. Solução antimicrobiana, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a solução de ácido hipocloroso está contida dentro de um primeiro recipiente e o catalisador está contido dentro de um segundo recipiente.

7. Método não terapêutico para desinfetar uma superfície, o método caracterizado por compreender

adicionar, a uma solução que compreende uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, um catalisador, como definido na reivindicação 1 ou 2, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro para produzir uma solução ativada que compreende uma quantidade eficaz para desinfecção de superfície de monóxido de dicloro e

contatar a superfície com a solução ativada para desinfetar a superfície.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a superfície é uma superfície plástica, superfície metálica, superfície de vidro ou uma combinação das mesmas.

9. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a superfície está em uma válvula cardíaca artificial, aparelho ortopédico, marca-passo implantável, tubo implantável, stent implantável, rede implantável ou uma combinação dos mesmos; ou a superfície está em um broncoscópio, colonoscópio, sigmoidoscópio, histeroscópio, laproscópio, artroscópio, gastroscópio ou cistoscópio.

10. Processo para preparar uma solução antimicrobiana que compreende um primeiro recipiente e um segundo recipiente, o processo caracterizado pelo fato de que compreende:

preparar uma solução que compreende uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso;

encher a solução de ácido hipocloroso dentro do primeiro recipiente; e

encher, em um segundo recipiente, um catalisador que catalisa a conversão do ácido hipocloroso em monóxido de dicloro,

em que, quando a solução de ácido hipocloroso e o catalisador são combinados, a combinação produz uma solução de ácido hipocloroso ativada que compreende uma quantidade antimicrobiana eficaz de monóxido de dicloro, em que o catalisador é selecionado de trietanolamina e está presente em uma concentração de 0,3 ppm a 1,5 ppm, em que a solução antimicrobiana tem um pH de 5 a 6, e em que a solução de ácido hipocloroso compreende um tampão que é um tampão de fosfato, tampão de acetato, tampão de citrato ou tampão de borato.

11. Processo para preparar uma solução antimicrobiana que compreende um primeiro recipiente e um segundo recipiente, sendo o processo, caracterizado pelo fato de que compreende:

preparar uma solução que compreende uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso;

encher a solução de ácido hipocloroso dentro do primeiro recipiente; e

encher, em um segundo recipiente, um catalisador que catalisa a conversão do ácido hipocloroso em monóxido de dicloro,

em que, quando a solução de ácido hipocloroso e o catalisador são combinados, a combinação produz uma solução de ácido hipocloroso ativada que compreende uma quantidade antimicrobiana eficaz de monóxido de dicloro, em que o catalisador é íon cloreto e está presente em uma concentração de 40 ppm a 300 ppm, em que a solução antimicrobiana tem um pH de 5 a 6, e em que a solução de ácido hipocloroso compreende um tampão que é um tampão de fosfato, tampão de acetato, tampão de citrato ou tampão de

borato.

12. Solução antimicrobiana, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de uma ferida ou infecção ao desinfetar uma superfície de um tecido biológico afetado através de contato da superfície com a solução, em que a solução antimicrobiana compreende uma solução que compreende uma quantidade eficaz do ácido hipocloroso e um catalisador, como definido na reivindicação 1 ou 2, que catalisa a conversão de ácido hipocloroso em monóxido de dicloro

em que, quando o catalisador é adicionado à solução que compreende uma quantidade eficaz de ácido hipocloroso, a combinação produz um solução de ácido hipocloroso que compreende uma quantidade eficaz para desinfecção da superfície de monóxido de dicloro.

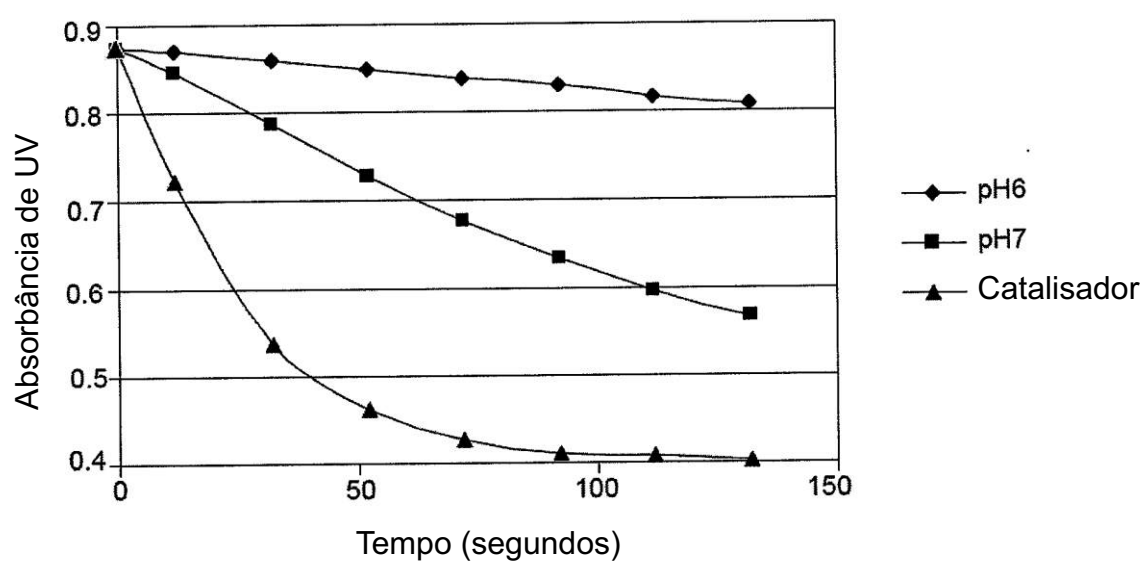
FIG. 1

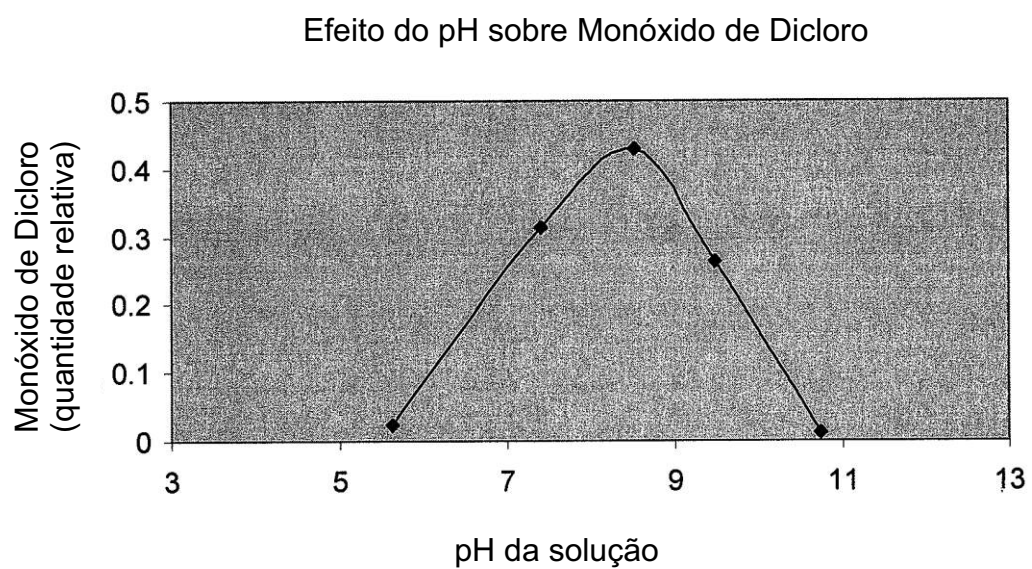
FIG. 2

FIG. 3

Efeito do Cloro sobre Monóxido de Dicloro

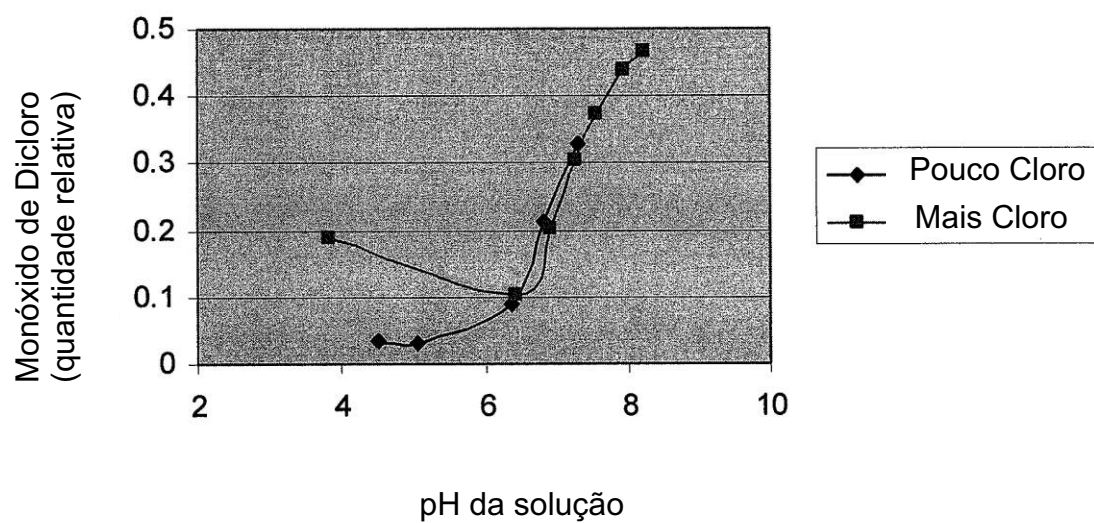


FIG. 4

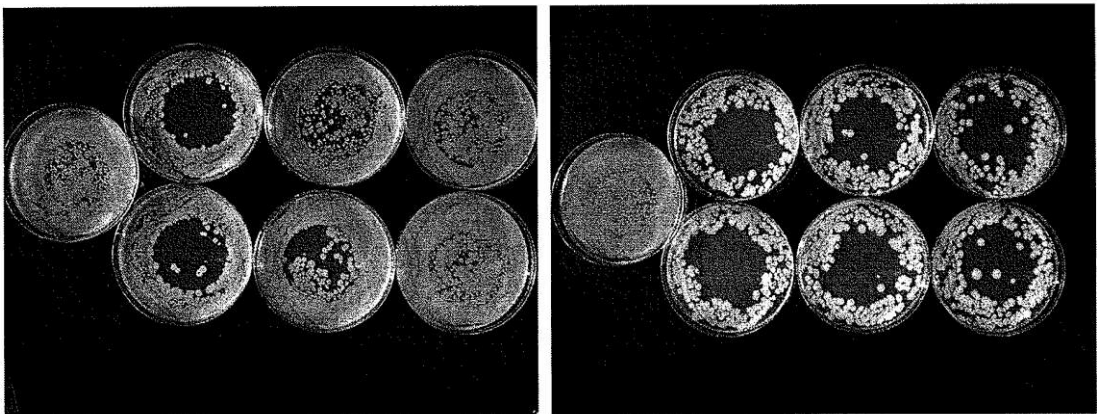


FIG. 5