



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월26일  
(11) 등록번호 10-1523091  
(24) 등록일자 2015년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 33/40 (2006.01) A61K 33/20 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61P 17/02 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2007-7024246
- (22) 출원일자(국제) 2006년03월23일  
심사청구일자 2011년03월23일
- (85) 번역문제출일자 2007년10월22일
- (65) 공개번호 10-2007-0113316
- (43) 공개일자 2007년11월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2006/011252
- (87) 국제공개번호 WO 2006/102681  
국제공개일자 2006년09월28일
- (30) 우선권주장  
60/664,361 2005년03월23일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20040208940 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
오클루스 이노바티브 사이언시즈 인코포레이티드  
미합중국, 캘리포니아 94954, 페달루마, 맥도웰  
블러바드, 1129 엔
- (72) 발명자  
알리미, 호야브르  
미국 95403 캘리포니아주 산타 로사 비센테니얼  
웨이#428 230  
구티에레츠, 안드레스  
미국 94121 캘리포니아주 샌프란시스코 아파트먼트  
트 121번 애비뉴 590
- (74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 18 항

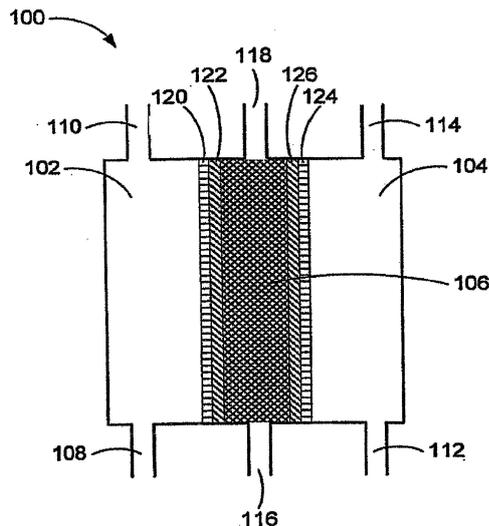
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 산화 환원 전위 수용액을 사용한 피부 궤양의 치료 방법

(57) 요약

적어도 24시간 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 투여함으로써 환자의 피부 궤양 및 관련 합병증을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

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

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

pH가 7.2 내지 7.8이고 적어도 2개월 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 포함하며, 여기서 ORP 수용액은 양극수 및 음극수를 포함하며 30 ppm 내지 100 ppm 수준의 유리 염소 종을 포함하고, 유리 염소 종은 15 ppm 내지 35 ppm의 차아염소산 및 25 ppm 내지 50 ppm의 차아염소산나트륨을 포함하는 것인, 환자의 감염된 당뇨병 족부 궤양을 치료하기 위한 제약 제제.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

제1항에 있어서, 용액이 적어도 1년 동안 안정한 것인 제약 제제.

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

제1항 또는 제3항에 있어서, 음극수가 용액의 10 부피% 내지 50 부피%의 양으로 존재하는 것인 제약 제제.

**청구항 7**

제1항 또는 제3항에 있어서, 음극수가 용액의 20 부피% 내지 40 부피%의 양으로 존재하는 것인 제약 제제.

**청구항 8**

제1항 또는 제3항에 있어서, 양극수가 용액의 50 부피% 내지 90 부피%의 양으로 존재하는 것인 제약 제제.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

제1항 또는 제3항에 있어서, 용액이 감염된 당뇨병 족부 궤양을 용액으로 세척 또는 관류함으로써 환자에게 투여되는 것인 제약 제제.

**청구항 16**

제1항 또는 제3항에 있어서, 용액이 감염된 당뇨병 족부 궤양을 용액 내에 침액시킴으로써 환자에게 투여되는 것인 제약 제제.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 감염된 당뇨병 족부 궤양이 용액 내에 적어도 1분 동안 침액되는 것인 제약 제제.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 감염된 당뇨병 족부 궤양이 용액 내에 적어도 2분 동안 침액되는 것인 제약 제제.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 용액이 감염된 당뇨병 족부 궤양을 용액으로 포화된 상처 드레싱으로 드레싱함으로써 환자에게 투여되는 것인 제약 제제.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상처 드레싱이 매일 교체되는 것인 제약 제제.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

제1항 또는 제3항에 있어서, 감염된 당뇨병 족부 궤양이 피사 조직을 제거한 것인 제약 제제.

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

삭제

**청구항 36**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양의 미생물 부하 (microbial load)를 감소시키기 위한 제약 제제.

**청구항 37**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양의 재발률을 저하시키기 위한 제약 제제.

**청구항 38**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양의 열개 (dehiscence) 가능성을 저하시키기 위한 제약 제제.

**청구항 39**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양으로 인한 절단 가능성을 저하시키기 위한 제약 제제.

**청구항 40**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양으로 인한 전신 염증 반응 증후군의 가능성을 저하시키기 위한 제약 제제.

**청구항 41**

제1항 또는 제3항에 있어서, 환자에서 감염된 당뇨병 족부 궤양으로 인한 패혈증의 가능성을 저하시키기 위한 제약 제제.

**발명의 설명**

[0001] <관련 출원에 대한 교차 참조>

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

출원 60/664,361을 기초로 한 우선권을 주장한다.

**배경 기술**

- [0003] 피부 궤양은 상당한 임상적 문제로서, 훨씬 더 심각한 합병증, 예를 들어, 괴저, 전신 염증 증후군 및 패혈증을 야기할 수 있다. 이들 합병증이 사지의 피부 궤양에 발생할 경우, 현재 치료법은 무릎 위 다리 절단 (AKA), 무릎 아래 다리 절단 (BKA), 및 손가락 절단을 포함한 절단을 필요로 할 수 있고, 이는 환자에게 큰 영향을 줄 것이다.
- [0004] 피부 궤양의 원인은 다양하고, 정맥 부전증, 동맥 부전증, 허혈성 압박 및 신경병증을 포함한다. 정맥성 피부 궤양은 가장 흔한 종류의 다리 피부 궤양으로서, 여성이 남성보다 자주 발생한다. 정맥성 피부 궤양은 정맥 고혈압 및 염주와 관련된다. 일반적으로, 정맥성 피부 궤양은 아고, 통증이 있다. 동맥 피부 궤양은 일반적으로 심장 또는 뇌혈관 질환, 다리 절뚝거리기, 발기부전, 및 말단 족부의 통증 병력이 있는 노년층에서 발견된다. 수반하는 정맥 질환이 동맥 궤양 환자의 25% 이하에서 존재한다. 압박 피부 궤양은 조직 허혈로부터 발생한다. 압박 피부 궤양은 통상 깊고, 종종 뼈 돌출부 상에 존재한다. 신경병증성 피부 궤양은 외상, 장기간의 압력, 예를 들어 대체로 당뇨병, 신경 질환 또는 나병 환자의 발의 발바닥 측면과 관련된다.
- [0005] 정맥 부전증은 하지 피부 궤양의 흔한 원인이고, 모든 환자의 80%에서 발생한다. 미국 내의 약 7백만 명의 정맥 부전증 환자 중에서, 약 1백만 명에서 정맥성 하지 궤양이 발생한다. 정맥성 하지 궤양의 의료 비용은 매년 미국에서 미화 10억 달러로 추정되고, 환자당 평균 비용은 \$40,000를 초과한다. 정맥성 피부 궤양은 연령이 증가하면서 보다 흔하고, 60세와 80세 사이에서 최대로 발생한다. 그러나, 더 젊은 환자에서도 정맥성 피부 궤양이 발생하여 상당한 이환률을 야기하고 노동력을 상실하게 된다 [de Araujo et al., Ann. Intern. Med. 2003 138(4):326-34].
- [0006] 압박 피부 궤양은 노년층의 다른 주요한 이환 원인이고, 가정에서 간호할 때 의료 및 간호 비용을 크게 증가시키는 가장 중요한 문제이다. 특히, 발의 압박 피부 궤양은 매우 흔하고, 노년의 이동이 어려운 환자에서 치료가 어렵다. 복사뼈, 뒤꿈치 또는 둘 모두의 압박 피부 궤양은 피하 조직이 결핍된 뼈 돌출부 상의 작은 영역에 집중된 압박, 진단, 또는 마찰 때문에 발생한다. 치료되지 않은 압박 피부 궤양은 악화되어 연조직염, 만성 감염, 또는 골수염을 야기할 수 있다 [Landi et al., Ann. Intern. Med. 2003 139(8):635-41].
- [0007] 당뇨병도 족부 피부 궤양의 주요 원인이다. 미국에서 당뇨병의 유병률은 현재 약 6%이고, 또는 약 5백만 명의 미진단된 사람을 포함하면 1,800만 명의 환자가 존재한다. 또한, 제2형 당뇨병은 미국에서 증가하는 것으로 보인다. 당뇨병은 미국에서 절단의 선도적인 비외상성 원인이다. 미국에서 당뇨병 환자의 하지 절단 (LEA)의 총수는 매년 80,000명을 초과한다. 당뇨병 LEA 후의 3년 사망률은 35 내지 50%이다. 미국에서 당뇨병 LEA의 직접적인 비용은 2001년에 발가락 절단에 대해 \$22,700, 무릎 위 다리 절단에 대해 \$51,300이다. 족부 피부 궤양은 당뇨병 환자에서 약 85%의 LEA 전에 발생한다. 미국에서 당뇨병 환자에서 새로운 족부 피부 궤양의 1년 발생률은 1.0 내지 2.6%이다 [V. R. Driver et al., Diabetes Care 2005 28:248-253].
- [0008] 당뇨성 족부 궤양의 통상적인 치료는 괴사 조직 제거술 (debridement), 혈관 재형성, 드레싱, 및 존재하는 임의의 감염의 치료를 포함한다. 괴사 조직 제거술은 감염을 더 적게 하기 위해 모든 조직 파편 및 괴사 물질을 제거해야 한다. 일반적인 권장사항은 비점착식 드레싱이 항상 당뇨성 족부 궤양을 덮어야 하는 것이고, 밀봉 드레싱은 감염의 위험을 낮출 수 있다.
- [0009] 습성 및 건성 괴저 모두가 당뇨성 족부에서 발생할 수 있다. 습성 괴저는 연조직 감염 또는 궤양 형성에 2차적으로 패혈성 동맥염에 의해 유발된다. 건성 괴저는 동맥 관류의 큰 감소에 2차적이고, 만성 중대 허혈에서 발생한다. 혈관 재형성에 이은 외과적 괴사 조직 제거술이 당뇨병에서 족부 궤양의 치료를 위해 권장된다. 항생제가 요법의 중요한 구성요소이지만, 항생제만을 사용하는 감염의 치료는 보통 대다수의 당뇨성 족부 감염을 해결하기에 불충분하다 [American Diabetes Association Consensus Statement, Diabetes Care 2003 26:3333-3341]. 따라서, 당뇨병에서 족부 피부 궤양의 추가의 치료 방법이 특히 필요하다.
- [0010] 감염이 임상 역할을 하는 만성 피부 궤양의 범위는 중증 하지 허혈 (CLI), 당뇨성 족부 궤양, 무릎 아래 다리 절단 (BKA), 메티실린-내성 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) (MRSA), 및 만성 정맥 부전증 (CVI)를 포함한다. 상기 병태에서 감염의 역할은 경증에서 중증까지 일 수 있지만, 대부분의 경우에 중요한 역할을 하는 것 같다. 감염된 피부 궤양은 종종 전신 항생제를 필요로 하고, 사지에 존재하는 경우, 절단을 필요로 할 수 있다.

- [0011] 절단 필요성을 감소시키는 피부 궤양의 치료법을 개발하는 것이 필요하다. 85세 초과 환자에서, 1차 절단 (PA)은 여전히 13-17%의 매우 높은 사망률을 수반한다. 가장 위험이 큰 환자에서, 절단 후 30일 처치 동안, 많은 말기 단계 때문에 사망률은 4-30% 범위일 수 있고 이환률은 20-37%이다. CLI 환자는 감염, 패혈증, 및 진행성 신부전으로 고통받을 것이다. BKA 후의 성공적인 재활은 환자의 2/3 미만에서 달성되고; 무릎 위 다리 절단 이후, 그 비율은 환자의 1/2 미만이다. 절단을 필요로 하는 모든 환자의 총 50% 미만이 완전 이동성을 달성한다. CLI 환자에 대한 불량한 총 진단이 존재하여, 3년 후 50%를 초과하는 사망률 및 BKA 대 사지 구제술 후 2배의 사망률을 갖는다. 또한, 미국에서 CLI를 치료하는 총 비용은 매년 \$100억-200억으로 추정된다. 유사하게, 절단수술을 받은 사람에 대한 추적 또는 장기간 가료 및 치료의 연간 비용은 사지가 구제된 경우보다 크게 더 많다.
- [0012] 궤양의 종류 및 심도에 따라, 임상 양상은 급성 전신 염증 반응 증후군 (SIRS), 패혈증 또는 패혈성 쇼크로 진행할 수 있다. 전신 염증 반응 증후군 (SIRS)은 말단 기관 손상 또는 확인할 수 있는 세균혈증이 없는 전신성 염증의 특징을 포함하는 증후군이다. SIRS는 패혈증, 심각한 패혈증 또는 패혈성 쇼크와 구별되는 특유한 것이다. SIRS의 패혈증으로의 중요한 변화는 혈액 내의 확인된 병원체의 존재이다. SIRS의 병태생리학은 보체 활성화, 시토킨 및 아라키돈산 대사산물 분비, 자극된 세포 매개 면역, 응혈 과정의 활성화 및 체액성 면역 기전을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 임상적으로 SIRS는 빈맥, 빠른 호흡, 저혈압, 관류 감소, 감뇨증, 백혈구 증가증 또는 백혈구 감소증, 발열 또는 체온 저하, 대사산증, 및 부피 지지 (volume support) 필요성이라는 특징을 갖는다. SIRS는 모든 장기 시스템에 영향을 줄 수 있고, 다장기 기능부전 증후군 (MODS)을 야기할 수 있다. 따라서, 초기 단계에서도 (즉 SIRS), 궤양 부위 및 혈액 내에 염증 유발 (pro-inflammatory) 시토킨이 축적되고, 이는 다기관 기능부전 및 치사 확립에 기여한다.
- [0013] 따라서, 피부 궤양을 치료하는 새로운 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 그러한 방법을 제공한다. 본 발명의 상기 및 다른 잇점 및 추가의 특징은 본원에서 제시되는 본 발명의 설명으로부터 쉽게 이해할 것이다.
- [0014] <발명의 개요>
- [0015] 본 발명은 적어도 약 24시간 동안 안정한 치료 유효량의 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 병태의 예방 또는 치료 방법을 제공한다. 병태는 예를 들어 본 발명의 ORP 수용액으로 치료가능한 의학적 상태, 질병, 손상, 알레르기 등을 포함할 수 있다.
- [0016] 본 발명은 적어도 약 24시간 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 환자에게 투여함으로써 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 양극수 및 음극수를 포함하는 산화 환원 전위 수용액을 투여함으로써 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법에 관한 것이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 방법에 사용되는 ORP 수용액은 하나 이상의 유리 염소 중을 포함하고, 적어도 약 2개월 동안 안정하다. ORP 수용액은 바람직하게는 양극수 및 음극수를 포함한다.
- [0017] 다른 실시태양에서, ORP 수용액은 약 15 ppm 내지 약 35 ppm의 차아염소산, 약 25 ppm 내지 약 50 ppm의 차아염소산나트륨을 포함하고, 적어도 약 1주 동안 안정하고, pH는 약 6.2 내지 약 7.8이다.
- [0018] 본 발명은 또한 pH가 바람직하게는 약 6.4 내지 약 7.8인 ORP 수용액으로 피부 궤양을 관류 (irrigation) 및/또는 세척하고; 피부 궤양을 ORP 수용액에 침액시키고; ORP 수용액으로 포화된 상처 드레싱으로 피부 궤양을 드레싱하고; 임의로 세척, 관류, 침액, 및 드레싱 단계를 반복하는 것을 포함하는, 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 한 실시태양에서, 피부 궤양은 적어도 약 2분 침액되고, 임의로 적어도 약 2분 동안 건조되고, 드레싱이 적용된다.
- [0019] 본 발명은 추가로 피부 궤양에서 미생물 부하 (microbial load) 및 국소 염증 과정을 감소시키기에 효과적인 양의 ORP 수용액을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양의 미생물 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 환자에게 유효량의 ORP 수용액을 투여하는 것을 포함하는, 재발률을 감소시키는 방법, 사지 궤양과 관련된 절단 가능성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명은 추가로 피부 궤양 부위에서 새로운 염증 유발 분자의 분리를 억제하고 피부 궤양의 세균 부하를 감소시키기 위해서 적어도 약 24시간 동안 안정한 치료 유효량의 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 피지에 2차적이고 SIRS 또는 패혈증의 발생에 관련되는 다기관 기능부전의 예방 방법을 제공한다. ORP 수용액은 용액을 환자의 피부 궤양 조직과 접촉시켜 투여될 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

- [0040] 본 발명은 pH가 약 6.4 내지 약 7.8이고 적어도 약 1주 동안 안정한 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 피부 궤양 치료에 효과적인 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, ORP 수용액은 적어도 약 2개월, 보다 바람직하게는 적어도 약 1년 동안 안정하다. ORP 수용액의 pH는 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0041] 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액은 양극수 및 음극수를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 음극수는 ORP 수용액에 용액의 약 10 부피% 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다. 보다 바람직하게는, 음극수는 용액의 약 20 부피% 내지 약 40 부피%의 양으로 존재한다. 별법으로, 양극수는 ORP 수용액에 용액의 약 50 부피% 내지 약 90 부피%의 양으로 존재한다.
- [0042] 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액은 적어도 하나의 유리 염소 종을 포함할 수 있다. 유리 염소 종은 차아염소산, 차아염소산 이온 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 유리 염소 종은 차아염소산이다. 다른 유리 클로라이드 종이 존재할 수 있다.
- [0043] 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액은 예를 들어 약 10 ppm 내지 약 400 ppm의 유리 염소 종을 포함한다. 바람직하게는, 유리 염소 종은 약 15 ppm 내지 약 50 ppm의 양으로 존재한다. 보다 바람직하게는, 유리 염소 종은 약 15 ppm 내지 약 35 ppm으로 존재하는 차아염소산, 약 25 ppm 내지 약 50 ppm으로 존재하는 차아염소산나트륨, 또는 약 15 ppm 내지 약 35 ppm으로 존재하는 차아염소산 및 약 25 ppm 내지 약 50 ppm으로 존재하는 차아염소산나트륨의 조합물로부터 선택된다.
- [0044] 본 발명은 ORP 수용액을 임의의 적합한 방식으로 투여함으로써 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 예를 들어, ORP 수는 관류 피부 궤양을 용액으로 세척하거나 관류함으로써 환자에게 투여될 수 있다. 별법으로, ORP 수용액은 피부 궤양을 용액에 침액시켜 환자에게 투여될 수 있다. 피부 궤양은 임의의 적합한 시간, 일반적으로 적어도 약 1분, 바람직하게는 적어도 약 2분 동안 ORP 수용액에 침액될 수 있다.
- [0045] 다른 실시태양에서, ORP 수용액은 용액으로 포화된 상처 드레싱으로 피부 궤양을 드레싱하여 환자에게 투여될 수 있다. 포화된 상처 드레싱은 상처 치료에 충분한 기간 동안 상처와 접촉된 상태로 유지될 수 있다. 바람직하게는, 포화된 상처 드레싱은 새 드레싱을 상처에 공급하기 위해 주기적으로, 예를 들어 1일 1회 또는 1일 다수회 교체된다.
- [0046] 본 발명은 (1) 궤양을 산화 환원 전위 (ORP) 수용액으로 세척하거나 관류하고; (2) 궤양을 ORP 수용액에 침액시키고; (3) ORP 수용액으로 포화된 상처 드레싱으로 궤양을 드레싱하고, (4) 임의로 단계 (1)-(3)을 반복하는 것을 포함하는, 피부 궤양을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 추가로, ORP 수용액 기술에 기초한 겔도 상처를 덮기 위한 드레싱 또는 거즈에 적용될 수 있다. 방법의 단계 (1)-(3)은 피부 궤양 치료에 필요한 빈도로 반복될 수 있다.
- [0047] 피부 궤양은 임의로 ORP 수용액을 상처에 적용하기 전 또는 후에 피사 조직을 제거할 수 있다. 바람직하게는, 피부 궤양은 ORP 수용액을 적용하기 전에 피사 조직을 제거한다. 피부 궤양은 또한 ORP 수용액으로 포화된 상처 드레싱의 적용 전에 피사 조직을 제거할 수 있다.
- [0048] 피부 궤양은 관련 감염을 적절하게 억제하기 위해 처음 3-4일 동안 관류, 세척, 및/또는 침액에 의해 1일 1회 세정할 수 있다. 궤양은 비누 및 수돗물로 세척하고, 피사 조직을 제거하고, ORP 수용액을 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 필요한 경우 보다 빈번하게 분무할 수 있다. 세정 후에, 궤양은 임의의 적합한 기간, 일반적으로 약 60 내지 약 120분, 바람직하게는 약 15 내지 약 60분, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 15분 동안 ORP 수용액으로 침액되거나 다른 방식으로 보습될 수 있다. 궤양은 임의로 추가로 세정될 수 있다. 피부 궤양의 보습 후에, 상처는 바람직하게는 보습 겔 (그의 활성 성분은 ORP 수용액일 수 있음)로 덮이고, 건조한 드레싱을 적용한다. 보습 겔은 추가로 ORP 수용액을 포함할 수 있다. 임의로, 상기 과정을 처음 처리 72시간 동안 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 또는 더 빈번하게 반복한다. 이후에, 임상 평가에 따라 임의로 3일 내지 4일마다 1회 반복될 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따라 치료되는 환자는 인간 또는 수의학적 환자 (예를 들어, 비인간 포유동물)일 수 있다. ORP 수용액이 적용되는 피부 궤양은 두부, 목, 상지 (upper extremity), 손, 손가락, 몸통, 생식기, 하지, 발, 발가락, 갈고리 발톱이 있는 발 (paw), 발굽 또는 이들의 조합을 포함하여 이로 제한되지 않은, 환자의 임의의 부위에 존재할 수 있다. 한 환자의 다발성 피부 궤양은 동시에 치료될 수 있다.

- [0050] 본 발명은 임의의 깊이, 형태 또는 크기의 피부 궤양의 치료 방법을 제공한다. 치료에 적합한 피부 궤양은 예를 들어 얇은 표피로 한정되는 궤양, 표피 기저층을 보존하는 궤양, 표피를 관통하는 궤양, 진피를 포함하는 궤양, 진피를 통해 피하 조직 내로 관통하는 궤양, 및 근육, 지방 및 뼈를 포함하여 깊은 조직을 관통하는 궤양을 포함한다. 피부 궤양은 임의의 형태, 예를 들어 원형, 난형, 선형 또는 불규칙적인 형태일 수 있다. 임의의 적합한 표면적, 예를 들어 적어도 약 1 mm<sup>2</sup>, 적어도 약 5 mm<sup>2</sup>, 적어도 약 1 cm<sup>2</sup> 또는 적어도 약 2 cm<sup>2</sup>의 표면적을 갖는 피부 궤양이 치료될 수 있다.
- [0051] 본 발명은 예를 들어 동맥 부전증, 정맥 부전증, 림프 기능부전, 신경병증, 압박, 외상 또는 이들의 조합에 의해 발생한 환자의 피부 궤양의 치료 방법을 제공한다.
- [0052] 환자의 다양한 종류의 피부 궤양은 본 발명에 따른 ORP 수용액으로 치료될 수 있다. 예를 들어, 다음 피부 궤양이 치료에 적합하다: 당뇨병 족부 궤양, 허혈성 궤양, 괴저성 궤양, 정맥 울혈 궤양, 욕창 궤양 또는 외상성 궤양. 또한, 본 발명은 죽상경화증, 고혈압, 흡연, 색전증, 당뇨병, 동맥염, 이식편-대-숙주 질환, 레이노(Raynaud) 병, 버거(Buerger) 병 (폐쇄 혈전 혈관염) 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 동맥 부전증 환자에서 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0053] 본 발명은 추가로 예를 들어 울혈 심부전증, 정맥염, 혈병, 정맥성 판막 이상, 유전적 요인 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 정맥 부전증 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 피부 궤양은 또한 겸상 적혈구 빈혈, 과다응고 상태, 백혈구울혈, 과다점도 증후군, DIC 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 혈관내 혈류 이상 환자에서 치료될 수 있다.
- [0054] 본 발명은 또한 중앙 색전증, 사상충증 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 림프 기능부전 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 유사하게, 본 발명은 울혈 심부전증, 간경변, 신증후군, 영양실조 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 부종 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0055] 본 발명은 압박 허혈이 환자의 이동 불능, 마비, 비만증 또는 이들의 조합에 의해 유발되는 압박 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 당뇨병, 요독증, 독소, 아밀로이드, 다발 경화증, 유전성 신경병증 또는 이들의 조합 (이로 제한되지 않음)에 의해 유발되는 신경병증 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0056] 본 발명은 또한 대사 질환 (예를 들어, 당뇨병, 통풍), 염증성 질환 (예를 들어, 루푸스, 혼합 결합조직병, 류마티스성 관절염, 임의의 종류의 1차 또는 2차 혈관염, 과민 반응, 다형 홍반, 수포성 피부병, 보통 천포창), 감염 질환 (예를 들어, 포진, 나병, 수두 대상 포진, 패혈증), 신생물 (예를 들어, 피부암, 혈관종), 퇴행성 (예를 들어, 공피증, 국소피부경화증), 유전병 (예를 들어, 겸상 적혈구 빈혈), 외상/환경에 의한 손상 (예를 들어, 찰과상, 방사선, 수술 후 누공) 또는 이들의 조합에 의해 유발되는 환자의 피부 궤양을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0057] 본 발명의 방법은 단일 피부 궤양 또는 다발성 피부 궤양을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0058] 피부 궤양은 본 발명에 따라 다른 요법과 조합하여 ORP 수용액으로 치료될 수 있다. 예를 들어, 정맥 울혈 다리 궤양 (이로 제한되지 않음)은 경화요법을 포함할 수 있는 포괄적인 외래 환자 치료의 일부로서 ORP 수용액을 필요한 만큼 많은 정맥에 투여함으로써 치료될 수 있다. 각각의 경화요법 기간 후에, 환자는 처리된 정맥의 봉합을 돕기 위해 클래스(Class) 2 압축 스타킹을 착용할 수 있다. 스타킹을 착용할 필요가 있는 시간은 주사된 정맥의 크기에 따라 약 3일 내지 약 3주로 상이하였다. 압박 붕대를 임의로 사용한다. 복재정맥 절제술도 적합한 환자에서 수행될 수 있다.
- [0059] 본 발명은 추가로 당뇨병 환자의 족부 궤양인 피부 궤양의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 당뇨병 환자의 족부 궤양의 치료 방법을 제공하고, 이는 (1) 궤양에 대해 피사 조직 제거를 실시하고; (2) 궤양을 ORP 수용액으로 세척 또는 관류하고; (3) 궤양을 용액 중에서 적어도 2분 동안 침액시키고; (4) 궤양을 적어도 약 2분 동안 건조시키고; (5) 궤양을 용액으로 포화된 상처 드레싱으로 드레싱하고; (6) 임의로 단계 (1)-(5)를 반복하는 것을 포함하며, 상기 궤양은 당뇨병 환자의 감염된 등급 2 또는 등급 3 족부 궤양이고, 궤양의 표면적은 적어도 약 2.0 cm이다. 당뇨병 환자에서 족부 궤양을 치료하는 상기 방법은 궤양이 실질적으로 치유될 때까지 단계 (1)-(5)를 임의의 적합한 횟수로 반복하는 것을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 단계 (1)-(5)는 적어도 1회 반복된다.

- [0060] 본 발명은 산화 환원 전위 (ORP) 수용액을 투여함으로써 환자의 피부 궤양을 치료하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양의 재발률을 감소시키는 방법, 환자에서 피부 궤양의 열개 (dehiscence) 가능성을 감소시키는 방법 및 환자의 피부 궤양에 기인한 절단 가능성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0061] 추가의 실시태양에서, 본 발명은 ORP 수용액을 투여하는 것을 포함하는, 피부 궤양에 기인한 전신 염증 반응 증후군 (SIRS)의 발생률을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 ORP 수용액을 투여하는 것을 포함하는, 피부 궤양에 기인한 패혈증의 발생률을 감소시키는 방법을 포함한다. 전신 염증 반응 증후군 (SIRS)은 말단 기관 손상 또는 확인가능한 세균혈증이 없는 전신성 염증의 특징을 포함하는 증후군이다. SIRS는 패혈증, 심각한 패혈증 또는 패혈성 쇼크와 별개의 구분되는 것이다. SIRS의 패혈증의 중요한 변화는 혈액 내의 확인된 병원체의 존재이다. SIRS의 병태생리학은 보체 활성화, 시토킨 및 아라키돈산 대사산물 분비, 자극된 세포 매개 면역, 응혈 과정의 활성화, 및 체액성 면역 기전을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 SIRS 또는 패혈증의 발생률의 감소는 포비돈 요오드 처리된 환자에 비해 ORP 수용액 처리된 환자에서 SIRS 또는 패혈증 발생률의 감소로 측정될 때 임의의 양, 일반적으로 적어도 약 10%, 바람직하게는 적어도 약 15%, 보다 바람직하게는 적어도 약 20%일 수 있다.
- [0062] 본 발명은 추가로 ORP 수용액을 투여함으로써 환자의 피부 궤양을 치료하는 것을 포함하는, 환자의 피부 궤양의 미생물 부하를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0063] 본 발명의 문맥에서 환자, 예를 들어 동물, 특히 인간에게 투여되는 치료 유효량은 합리적인 기간에 걸쳐 환자에게서 치료학적 또는 예방적 반응을 제공하는데 충분하여야 한다. 용량은 본 기술분야에서 잘 알려진 방법을 사용하여 쉽게 결정될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 특정 환자에게 대한 구체적인 용량 수준이 다양한 인자에 따라 좌우될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 용량은 사용되는 특정한 ORP 수용액의 강도, 병태의 심도, 환자의 체중, 환자의 연령, 환자의 육체적 및 정신적 상태, 일반적인 건강상태, 성별, 식사 등에 따라서 결정될 수 있다. 용량의 크기는 또한 특정 ORP 수용액의 투여를 수반할 수도 있는 임의의 부작용의 존재, 성질 및 정도를 기준으로 하여 결정될 수 있다. 가능하다면 부작용을 최소로 유지시키도록 하는 것이 바람직하다.
- [0064] 특정 투여량에 대해 고려되는 요인은 예를 들어 생체이용성, 대사 프로파일, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 특정 환자에서 특정 ORP 수용액과 관련된 약역학 등을 포함할 수 있다. 다른 요인은 예를 들어 치료할 특정 병태에 관한 ORP 수용액의 효능 또는 유효성, 치료 전에 또는 치료 과정 중에 나타나는 증상의 심도 등이 포함된다. 일부의 경우에, 치료 유효량을 구성하는 것은 또한 부분적으로는, 특정 병태의 치료 또는 예방을 위한 특정 ORP 수용액의 효능을 임상적인 면에서 합리적으로 예견하는 하나 이상의 분석, 예를 들어 생물학적 분석에 의해서 결정될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 ORP 수용액은 기존의 병태를 치료하기 위해서 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 환자, 예를 들어 인간에게 치료학적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액은 또한 병태와 연관된 하나 이상의 원인 인자에 노출된 환자, 예를 들어 인간에게 단독으로, 또는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 예방적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 ORP 수용액은 적합하게는 하나 이상의 감염 유발 미생물 (예를 들어, 바이러스, 세균 및/또는 진균)에 노출된 환자에게 그 환자에게서 감염 가능성을 억제 또는 감소시키거나, 이러한 노출의 결과로 나타나는 감염의 심도를 저하시키기 위해서 예방적으로 투여될 수 있다. 즉, ORP 수용액은 오염되거나, 군집하거나 크게 군집을 형성한 피부 궤양에서 감염의 발생을 억제할 수 있다.
- [0066] 당업자는 본 발명의 ORP 수용액을 투여하는 적합한 방법을 이용할 수 있으며, 하나 이상의 투여경로가 사용될 수 있지만, 특정 경로가 다른 경로보다 더 즉각적이고 더 효과적인 반응을 제공할 수 있다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 치료 유효량은 각각의 환자에게서 ORP 수용액의 "효과적인 수준"을 달성하는데 필요한 용량일 수 있다. 치료 유효량은 예를 들어 환자에게서 병태를 예방 또는 치료하기 위한 본 발명의 ORP 수용액의 혈중 수준, 조직 수준 및/또는 세포내 수준을 수득하기 위해서 개개의 환자에게 투여되는데 필요한 양으로 정의될 수 있다.
- [0067] 효과적인 수준이 투약을 위한 바람직한 종말점으로 사용되는 경우에, 실제 용량 및 투여 계획은 예를 들어 약리학, 분포, 대사 등에 있어서의 개인간 차이에 따라서 달라질 수 있다. 효과적인 수준은 또한 본 발명의 ORP 수용액이 본 발명의 ORP 수용액 이외의 하나 이상의 치료제, 예를 들어 하나 이상의 항감염제, 예를 들어, 미국특허 5,334,383 및 5,622,848에 기술된 것과 같은 하나 이상의 "감속제 (moderating agent)", "변조제 (modulating agent)" 또는 "중화제", 하나 이상의 소염제 등과의 조합물로 사용되는 경우에 변화할 수 있다.

- [0068] 효과적인 수준을 결정하고/하거나 모니터링하기 위하여 적절한 지시약 (indicator)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 효과적인 수준은 직접 분석 (예를 들어, 분석화학)에 의해서, 또는 적절한 환자 샘플 (예를 들어, 혈액 및/또는 조직)의 간접 분석 (예를 들어, 임상 화학 지시약을 사용함)에 의해서 결정될 수 있다. 효과적인 수준은 또한 예를 들어 뇨 대사산물의 농도, 병태와 연관된 마커 (marker)의 변화 (예를 들어, 바이러스 감염인 경우에는 바이러스 수), 조직병리학 및 면역화학 분석, 병태와 연관된 증상의 감소 등과 같은 직접 또는 간접적인 관찰 결과에 의해서 결정될 수 있다.
- [0069] 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액은 본 기술분야에서 공지된 임의의 적합한 투여 방법으로도 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액은 본 기술분야에서 공지되어 있는 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 비히클, 면역보강제 (adjuvant), 부형제 또는 희석제와 함께 투여될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가 본 발명에 따른 ORP 수를 투여하기 위한 적절한 제제 및 투여 방법을 쉽게 결정할 수 있다. 임의의 필요한 용량의 조정은 예를 들어 부작용, 환자의 전반적인 상태의 변화 등과 같은 다른 인자들에 비추어서 치료할 병태의 성질 및 심도에 부합하도록 숙련된 전문가에 의해서 이루어질 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 부종을 감소시키고 혈류를 증가시키기 위해 사용되는 음압 장치의 관류 용액으로서 사용될 수 있다. 적합한 음압 장치는 예를 들어 하나 이상의 진공 보조 (assisted) 상처 봉합 장치, 예를 들어 키네틱 컨셉트, 인크. (Kinetic Concepts, Inc.)에 의해 미국에서 시판되는 V.A.C.(등록상표) 및 V.A.C.(등록상표) 인스틸 (Instill™) 장치를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 미생물 부하를 감소시키면서 염증-알레르기 과정을 억제함으로써 장치와 상승 효과를 보이는 작용을 수행할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 장치는 본 발명에 따라 조직 감염 또는 괴사를 치료 또는 예방하기 위해 간헐적인 또는 연속적인 관류에 의해 개방된 궤양에 적용될 수 있다.
- [0071] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 피부 궤양의 괴사 조직 제거를 위해 사용되는 히드로서저리 (hydrosurgery) 장치를 위한 관류 용액으로서 사용될 수 있다. 적합한 히드로서저리 장치는 예를 들어 스미스 앤 내뷰 (Smith and Nephew)에 의해 미국에서 시판되는 VersaJet 장치, 메닥시스 (Medaxis)에 의해 유럽에서 시판되는 Debritom, 드로얄 (DeRoyal)에 의해 미국 및 유럽에서 시판되는 JetOx 또는 이탈리아에서 시판되는 PulsaVac를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 상처의 미생물 부하를 감소시키고 괴사 조직 제거술 과정 동안 감염성 미스트 (mist)의 형성을 방지함으로써 장치와 상승 효과를 보이는 작용을 수행할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 상기 장치는 본 발명에 따라 연속 관류를 사용하여 궤양의 괴사 조직 제거를 위해, 감염 과정의 감소를 위해, 및 감염성 미스트의 형성 방지를 위해 사용될 수 있다.
- [0072] 임의로, 생명공학 처리된 피부 (Apligraf, 오르가노제네시스, 인크 (Organogenesis, Inc., 캔턴), 무세포 피부 대용물 (오아시스 웬드 매트릭스 (Oasis Wound Matrix), 헬스포인트 (Healthpoint)), ORP 수용액의 초음파 적용, 및 국소 산소 대체 또는 고압 산소 처리 (예를 들어, 고압 부츠 (boots), 벤트-옥스 시스템 (Vent-Ox System))를 포함하여 복수의 면역보강제 요법도 본 발명에 따라 이용될 수 있다.
- [0073] 바람직하게는, ORP 용액은 환자의 피부 궤양과 접촉하기 위해서 예를 들어 액체 또는 겔로서 투여된다. 또한, 본 발명의 ORP 용액은 스팀 또는 스프레이로서 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 ORP 수용액은 에어로졸화 (aerosolization), 분무화 (nebulization) 또는 미립자화 (atomization)에 의해서 투여될 수 있다. 본 발명의 ORP 수용액이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해 투여되는 경우, 이것은 바람직하게는 약 0.1 마이크로미터 내지 약 100 마이크로미터, 바람직하게는 약 1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터 범위의 직경을 갖는 소적의 형태로 투여된다.
- [0074] 예시적인 분무기는 미국 특허 5,312,281, 5,287,847 및 6,598,602에 기재되어 있다. 미국 특허 5,312,281에는 낮은 온도에서 물 또는 액체를 미립자화시키고 보고된 바에 의하면 미스트의 크기를 조절할 수 있는 초음파 분무기가 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 5,287,847은 신생아, 소아 및 성인에게 의약 에어로졸을 전달하기 위한 것으로, 측정가능한 유속 및 배출 (output) 용적을 갖는 공기역학적 분무 설비를 기술하고 있다. 추가로, 미국 특허 5,063,922에는 초음파 미립화기 (ultrasonic atomizer)가 기술되어 있다.
- [0075] 본 발명의 방법은 또한 본 발명의 ORP 수용액으로 치료가능한 감염의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다. 감염은 하나 이상의 감염성 병원체, 예를 들어, 감염성 미생물에 의해 유발될 수 있다. 상기 미생물은 예를 들어, 바이러스, 세균 및 진균을 포함할 수 있다. 바이러스는 예를 들어 포진 바이러스, 폭스 바이러스 및 유도종 바이러스로 이루어지는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 바이러스를 포함할 수 있다. 세균은 예를 들어 에스체리치아 콜라이 (*Escherichia coli*), 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코커스 아우레우스, 및 미코박테리움 튜베르쿨로시스 (*Mycobacterium tuberculosis*)로 이루어지는 군 중에서 선택되는

하나 이상의 세균을 포함할 수 있다. 진균은 예를 들어 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 히스토플라스마 캡슐라툼 (*Histoplasma capsulatum*), 아스페르질러스 (*Aspergillus*) 종 및 피부사상균으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 진균을 포함할 수 있다.

[0076] 본 발명은 손상되거나 해를 입은 조직을 본 발명의 ORP 수용액의 치료 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, 손상되거나 해를 입은 조직, 예를 들어 피사 피부 궤양층 (bed)을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 본 발명에 따라서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 손상되거나 해를 입은 조직을 접촉시키는데 적합한 어떠한 방법이라도 사용될 수 있다. 예를 들어, 손상되거나 해를 입은 조직은 손상되거나 해를 입은 조직을 ORP 수와 접촉시키기 위해서 조직을 본 발명의 ORP 수용액으로 관류함으로써 본 발명에 따라서 치료될 수 있다. 별법으로 (및 추가로), 본 발명의 ORP 수용액은 손상되거나 해를 입은 조직이 ORP 수와 접촉하도록 스팀 또는 스프레이로서, 또는 전술한 바와 같이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해서 투여될 수 있다.

[0077] 본 발명의 방법은 예를 들어 수술에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 절개에 의해서 손상되거나 해를 입거나 누공 (fistula)을 남긴 조직을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 구강 수술, 그라프트 (graft) 수술, 임플란트 (implant) 수술, 이식 수술, 소작술, 절단술, 방사선, 화학요법 및 이들의 조합에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 사용될 수 있다. 구강 수술에는 예를 들어 근관 수술, 발치, 치은 수술 등과 같은 치과 수술이 포함될 수 있다.

[0078] 본 발명의 방법은 또한 반드시 수술에 의해서 야기되지는 않는 하나 이상의 화상, 벤 상처, 찰과상, 찰상, 발진, 궤양, 자창, 이들의 조합 등에 의해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하는 것도 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 감염이 있는 손상되거나 해를 입은 조직, 또는 감염으로 인해서 손상되거나 해를 입은 조직을 치료하기 위해서 사용될 수도 있다. 이러한 감염은 예를 들어 본 명세서에 기술된 바와 같은 바이러스, 세균 및 진균으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 미생물과 같은 하나 이상의 감염성 병원체에 의해서 야기될 수 있다.

[0079] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 본 발명의 ORP 수용액의 항감염량과 표면을 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 표면, 예를 들어 피부를 소독하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 따르면, 표면은 임의의 적합한 방법을 사용하여 접촉될 수 있다. 예를 들어, 표면은 본 발명에 따라 표면이 소독되도록 본 발명의 ORP 수용액으로 표면을 관류함으로써 접촉될 수 있다. 추가로, 표면은 표면이 본 발명에 따라 소독되도록 본 발명의 ORP 수용액을 스팀 또는 스프레이로서, 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 에어로졸화, 분무화 또는 미립자화에 의해서 표면에 적용함으로써 접촉될 수도 있다. 또한, 본 발명의 ORP 수용액은 본 명세서에 기술된 세정 와이프 (cleaning wipe)로 표면에 적용될 수 있다. 본 발명에 따라 표면을 소독함으로써 표면은 감염성 미생물이 제거되어, 예를 들어 당뇨병 환자의 족부 궤양과 관련된 감염 또는 다른 합병증 (예를 들어, 재발, 열개, 및/또는 절단)의 가능성을 감소시킬 수 있다. 별법으로 (또는 추가로), 본 발명의 ORP 수용액은 표면에 적용하여 감염에 대한 장벽 (barrier)을 제공함으로써 본 발명에 따라 표면을 소독할 수 있다. ORP 수용액은 또한 오랜 수술에 걸쳐 도구를 소독하거나 도구의 멸균성을 유지하기 위해 사용될 수 있다.

[0080] ORP 수용액은 생물학적, 무생물적 표면 또는 이들 표면의 조합 표면을 소독하기 위해서 사용될 수 있다. 생물학적 표면에는 예를 들어 구강, 동강 (sinus cavity), 두개강, 복강 및 흉강과 같은 하나 이상의 체강 내의 조직이 포함될 수 있다. 구강 내의 조직은 예를 들어 구강 조직, 치은 조직, 혀 조직 및 인후 조직을 포함한다. 생물학적 조직은 또한 피부 근육 조직, 뼈 조직, 기관 조직, 점막 조직, 무세포 및 세포-피부 대체물, 다른 생명공학 처리된 조직, 피부 이식편, 배아 및 성인 줄기세포 또는 분화된 세포 (예를 들어 섬유아세포, 각질세포), 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 무생물 표면에는 예를 들어 수술에 의해서 이식할 수 있는 장치, 보철 장치 및 의료장치, 및 수술 중에 노출될 수 있는 내부 기관, 내장, 근육 등을 포함한다.

[0081] 국소 투여를 위해, ORP 수용액은 단독으로 또는 향상된 효능을 제공하기 위해 담체, 예를 들어 증점제와 조합되어 투여될 수 있다.

[0082] 본 발명의 제제에 존재하는 물의 양은 일반적으로 제제의 중량을 기준으로 하여 약 10 중량% 내지 약 95 중량%이다. 바람직하게는, 존재하는 물의 양은 약 50 중량% 내지 약 90 중량%이다.

[0083] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 정상 조직 및 정상 포유동물 세포에 대한 독성이 실질적으로 존재하지 않음이 밝혀졌다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 진핵세포 생존성의 유의한 감소, 세포자멸의 유의한 증가, 세포 노화의 유의한 촉진 및/또는 포유동물 세포에서 유의한 산화성 DNA 손상을 야기하지 않는다. 아미

도 놀랍게도, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액의 소독력이 과산화수소와 거의 동등하지만 과산화수소가 정상 조직 및 정상 포유동물 세포에 대해 갖는 것보다 유의하게 독성이 더 낮음을 고려할 때 비-독성이 특히 유리하다. 상기 발견은 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액이 예를 들어 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 안전함을 입증한다.

[0084]

본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액에 대해, 세포 생존률은 ORP 수용액에 약 30분 노출된 후에 바람직하게는 적어도 약 65%, 보다 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 75%이다. 또한, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 ORP 수용액과 약 30분 이하 동안 접촉할 때 (예를 들어, ORP 수용액과 약 30분 또는 약 5분 접촉한 후에) 단지 약 10% 이하의 세포, 보다 바람직하게는 약 5% 이하의 세포, 보다 더 바람직하게는 약 3% 이하의 세포만이 그의 세포 표면 상의 애넥신-V에 노출되도록 한다. 또한, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액에 대한 만성 노출 후에 바람직하게는 약 15% 미만의 세포, 보다 바람직하게는 약 10% 미만의 세포, 보다 더 바람직하게는 약 5% 미만의 세포가 SA-β-갈락토시다제 효소를 발현하도록 한다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 염수 용액에 의해 유도되는 동일한 비율의 산화성 DNA 애덕트 형성, 예를 들어 동등한 조건 하에 처리된 세포에서 과산화수소에 의해 정상적으로 유도되는 산화성 DNA 애덕트 형성의 약 20% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 이하의 산화성 DNA 애덕트 형성을 유도한다.

[0085]

본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 유의한 RNA 분해를 야기하지 않는다. 따라서, ORP 수용액에 약 30분 노출한 후 또는 약 30분 동안 노출한 지 약 3시간 후에 인간 세포 배양물로부터 추출하여 변성 겔 전기영동에 의해 분석한 RNA는 일반적으로 유의한 RNA 분해를 보이지 않을 것이고, 일반적으로 리보솜 진행세포 RNA (즉 28S 및 18S)에 대응하는 2개의 특유한 밴드를 보일 것이고, 이것은 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액이 RNA를 실질적으로 무손상 상태로 유지시킴을 나타낸다. 유사하게, ORP 수용액에 약 30분 노출한 후 또는 약 3시간 노출한 후에 인간 세포 배양물로부터 추출한 RNA는 구성적 인간 GAPDH (글리세르알데히드-3-포스페이트 데히드로게나제) 유전자의 역전사 및 증폭 (RT-PCR)에 적용되어 RT-PCR 산물의 겔 전기영동 상에 강한 GAPDH 밴드를 생성시킬 수 있다. 이와 대조적으로, 유사한 기간 동안 HP로 처리된 세포는 유의한 RNA 분해를 보이고, 임의의 GAPDH RT-PCR 산물을 거의 보이지 않았다.

[0086]

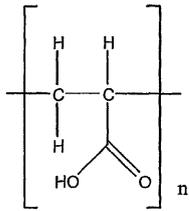
놀랍게도, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 1차적인 염증 유발 생물학적 캐스케이드 중의 하나인 비만 세포 탈과립의 매우 효과적인 억제제인 것으로 밝혀졌다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 항원 또는 칼슘이온 운반체로 활성화되었는지에 상관없이 비만 세포의 탈과립을 억제한다. 또한, 놀랍게도, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 비만 세포에서 히스타민 및 염증 유발 시토킨의 분비를 비-선택적으로 억제함이 밝혀졌다. 예를 들어, 본 발명의 ORP 수용액은 비만 세포에서 예를 들어 TNF-α 및 MIP1-α의 분비를 억제할 수 있다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 또한 다른 시토킨 분비 세포에서 염증 유발 시토킨의 분비를 억제할 수 있는 것으로 생각된다. 상기 발견은 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액이, 감염된 피부 궤양 환자에서 예후를 악화시키는 SIRS 및 다기관 기능부전을 치료하거나 이의 확립을 예방하기 위해 바람직한, 넓은 항-알레르기 및 소염 효능을 보여야 함을 입증한다.

[0087]

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

[0088]

한 실시태양에서, 증점제는 예를 들어 하기의 화학식을 갖는 고분자량의 가교결합된 아크릴산-계 중합체를 포함할 수 있는 아크릴산-계 중합체로 이루어진 군 중에서 선택된다.



[0089]

[0090]

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

[0091]

본 발명에서 사용하기에 적합한 아크릴산-계 중합체는 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 적합한 단독중합체는 바람직하게는 알릴 슈크로스 또는 알릴펜타에리트리톨에 의해서 가교결합될 수 있다. 아크릴산의 적합한 공중합체는 장쇄 (C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>) 알킬 아크릴레이트에 의해서 변형되며, 바람직하게는 알릴펜타에리트리톨에 의해서 가교결합될 수 있다.

[0092]

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

[0093]

적합한 증점제는 바람직하게는 외관, 전단 저항성, 이온 저항성 및 열안정성과 같은 다른 특징뿐만 아니라 제제에 대하여 바람직한 점도를 획득할 수 있다. 예를 들어, 카르보폴(등록상표) 934는 3000 센티포아즈 (cps)보다 큰 점도를 갖는 현탁액 또는 에멀전 (투명한 겔보다)인 제제에 바람직하다. 카르보폴(등록상표) 974P는 그의 유리한 생물접착 특성 (bioadhesive property)을 위해서 대신 사용될 수 있다.

[0094]

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

[0095]

또한, ORP 수용액의 부피를 기준으로 한 증점제의 양은 예를 들어 약 0.1% 중량/부피 (mg/ml) 내지 약 50% 중량/부피 (mg/ml)이다. 바람직하게는, 증점제의 양은 약 0.1% w/v 내지 약 10% w/v이다.

[0096]

예시적인 제제는 ORP 수용액 250 ml당 약 0.1 g 내지 약 50 mg, ORP 수용액 250 ml당 약 1 mg 내지 약 20 mg, 또는 ORP 수용액 250 ml당 약 3 mg 내지 약 15 mg의 증점제를 포함할 수 있다.

[0097]

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

[0098]

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

[0099]

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

[0100]

임의의 적합한 양의 중화제가 본 발명의 제제에 포함될 수 있다. 일반적으로, 중화제의 양은 제제의 중량을 기준으로 하여 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%이다. 바람직하게는, 중화제의 양은 제제의 중량을 기준으로 하

여 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%이다. 부피를 기준으로 하여, 중화제의 양은 ORP 수용액의 부피를 기준으로 하여 약 1 부피% 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다.

- [0101] 액체 형태로 첨가되는 경우에, 중화제는 ORP 수용액의 250 ml당 약 1 ml 내지 약 100 ml의 양으로 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 중화제의 양은 ORP 수용액의 250 ml당 약 10 ml 내지 약 90 ml이다.
- [0102] 제제는 추가로 착색제, 방향제, 완충제, 생리학상 허용되는 담체 및/또는 부형제 등과 같은 추가의 성분들을 함유할 수 있다. 적합한 착색제의 예로는 이산화티탄, 산화철, 카르바졸 바이올렛, 크롬-코발트-알루미늄 옥사이드, 4-비스[(2-히드록시에틸)아미노]-9,10-안트라센디온 비스(2-프로페노익)에스테르 공중합체 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 어떤 적합한 방향제라도 사용될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 제제는 임의의 적합한 방법으로도 제조될 수 있다. ORP 수용액 및 증점제와 같은 제제의 성분은 어떠한 방식으로든 함께 혼합하여 균질한 혼합물을 획득할 수 있다. 바람직하게는, 성분들은 전기 혼합기 또는 균일성을 보장하는 그 밖의 다른 적합한 장치를 사용하여 수분 동안 함께 혼합시킨다. 제제의 성분들은 일반적으로 약 400 rpm 내지 약 1000 rpm, 바람직하게는 약 500 rpm 내지 약 800 rpm, 더욱 바람직하게는 약 500 rpm 내지 약 600 rpm으로 혼합된다.
- [0104] 제제는 모든 성분들을 배합한 후에 균질한 혼합물을 획득하는데 충분한 시간 동안, 일반적으로는 약 1분 내지 약 10분 동안 혼합시킨다.
- [0105] 증점제가 분말 형태인 경우에, 이것은 우선 체질하여 큰 응집체를 분쇄시켜 균질한 제제의 제조를 가능하게 한다.
- [0106] 이어서, 트리에탄올아민과 같은 중화제를 ORP 수용액 및 증점제를 함유하는 제제에 첨가할 수 있다. 상기 언급한 바와 같이, 트리에탄올아민의 첨가는 카르보폴(등록상표)과 같은 증점제가 코일이 풀려서 원하는 점도를 갖는 제제를 획득할 수 있도록 허용할 수 있다.
- [0107] 착색제 또는 방향제는 또한 카르보폴(등록상표)과 같은 증점제를 ORP 수에 용해시키기 전 또는 후에, 그러나, 중화 단계 전에 혼합물에 첨가될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 제제 내의 ORP 수용액의 화학적 특성은 일반적으로 ORP 수용액 단독의 특성과 동일하다. ORP 수용액의 특성은 바람직하게는 증점제 및 임의의 중화제를 첨가한 후에도 유지된다. 예를 들어, ORP 수용액 자체, 및 ORP 수용액을 함유하는 제제의 pH 및 소독력은 일반적으로 동일하다. 가장 바람직하게는, 본 명세서에 기술된 ORP 수용액의 임상적으로 관련된 모든 특징은 본 발명의 제제에 적용된다.
- [0109] 예를 들어, 본 발명의 제제는 일반적으로 적어도 약 20시간 동안, 바람직하게는 적어도 약 2일 동안 안정하다. 보다 바람직하게는, 제제는 적어도 1주일 (예를 들어, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일 등) 동안, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 2개월 동안 안정하다.
- [0110] 제제의 pH는 바람직하게는 약 6 내지 약 8, 보다 바람직하게는 약 6.2 내지 약 7.8, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0111] 본 발명의 제제는 환자에게 국소 투여하기에 적합한 임의의 형태로도 존재할 수 있고, 적합한 형태에는 본 기술 분야에서 공지되어 있는 형태인 겔, 로션, 크림, 페이스트, 연고 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다 (예를 들어, Modern Pharmaceutics, 3rd ed., Banker et al. ed. (1996) 참조). 겔은 일반적으로 삼차원적 구조를 갖는 반고체 에멀전 또는 현탁액이다. 다른 실시태양에서, 제제는 겔 형태이다.
- [0112] 페이스트는 일반적으로 종종 수성 또는 지방성 비히클에 분산된 고체의 대부분 (예를 들어, 20% 내지 50%)을 함유하는 반고체 현탁액이다. 로션은 일반적으로 수성 비히클 및 휘발성 물질 (50% 초과)을 함유하는 액체 에멀전이며, 붓기에 충분한 낮은 점도 (30,000 cps 미만)를 갖는다. 연고 및 크림은 일반적으로 다른 휘발성 성분들과 함께 담체의 일부로서 탄화수소 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 반고체 에멀전 또는 현탁액이다.
- [0113] 본 발명의 제제가 겔 형태일 때, 겔의 점도는 바람직하게는 약 10,000 내지 약 100,000 센티포와즈 (cps) (예를 들어, 약 15,000 cps, 약 20,000 cps, 약 25,000 cps, 약 30,000 cps, 약 35,000 cps, 약 40,000 cps, 약 45,000 cps, 약 50,000 cps, 약 55,000 cps, 약 60,000 cps, 약 65,000 cps, 약 70,000 cps, 약 75,000 cps, 약 80,000 cps, 약 85,000 cps, 약 90,000 cps, 약 95,000 cps, 또는 이들의 범위 또는 상기 값의 범위 내의 점도)이다.

- [0114] 겔의 pH는 바람직하게는 약 6.0 내지 약 8.0이다. 상기 pH를 초과하면, 카르보폴(등록상표) 중합체와 같은 증점제의 점도는 감소하여 불충분한 국소용 제제를 생성시킬 수 있다. 바람직하게는, 겔의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8, 보다 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.
- [0115] 본 발명의 제제는 다양한 병태를 치료하기 위해서 인간 및/또는 동물을 포함하는 환자에게 국소 투여하기에 적합하다. 특히, 이 제제는 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 돼지, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 기니아 피그, 햄스터, 새) 및 인간에게 적용될 수 있다. 국소 투여는 다른 경로의 투여뿐만 아니라 피부 및 생물학적 조직에 대한 적용을 포함한다.
- [0116] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 환자의 병태에는 예를 들어 다음의 병태가 포함된다: 수술/개방 상처 세척제 (세정제); 피부 병원체 소독 (예를 들어, 세균, 마이코플라스마 (mycoplasma), 바이러스, 진균, 프리온 (prion)에 대한 것임); 상처 소독 (예를 들어, 싸움 상처); 상처 치유 촉진; 화상 치유 촉진; 피부 진균의 치료; 건선; 무좀; 귀의 감염증 (예를 들어, 수영자 외이염); 외상성 창상; 급성, 아만성 및 만성 감염증 (당뇨병성 족 감염증이 후자의 예이다), 압박 궤양 (pressure ulcer), 피부찰상 (derma-abrasion), 피사 조직을 제거한 상처, 레이저 재표면화 (re-surfacing), 공여부/이식편, 삼출성의 일부 및 전층의 창상, 표재성 손상 (열상, 벤상처, 찰과상, 미약한 피부 자극), 급성 또는 만성 염증 또는 민감성을 갖는 임의의 피부 궤양 및 인체 또는 동물 신체 상에 또는 그 안에 대한 그 밖의 의학적 적용. 본 발명에 따라 치료되는 궤양은 존재하는 농양, 분비 또는 피사성 조직을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다.
- [0117] 본 발명의 제제는 세균, 바이러스 및/또는 배아에 대해서 원하는 치료학적 효과를 제공하는 치료 유효량으로 사용되거나 적용될 수 있다. 치료 유효량은 치료하거나 예방되는 병태의 개선을 제공하는 제제의 양을 의미한다. 예를 들어, 감염을 치료하기 위해서 사용되는 경우에, 제제의 치료 유효량은 감염의 정도를 감소시키고/시키거나, 추가의 감염을 방지하는데 효과적인 양을 포함할 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 인지되는 바와 같이, 제제를 투여함으로써 제공되는 제제의 효능은 단기간 (즉, 수일) 및/또는 장기간 (예를 들어, 수개월)일 수 있다.
- [0118] ORP 수용액 또는 그의 제제는 또한 환자에게서 목적하는 효과가 관찰될 때까지 충분한 기간에 걸쳐서, 예를 들어, 1일, 2일, 수일, 1주일, 또는 수주일에 걸쳐서 적용될 수 있다.
- [0119] ORP 수용액 또는 그의 제제는 임의의 적합한 방식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액 또는 그의 제제의 양은 치료할 환자의 표면에 적용한 다음에, 환자 자신의 손가락을 사용하여 균일하게 펼쳐 바를 수 있다. 별법으로, 건강관리 제공자 (health care provider)가 제제를 환자의 조직에 적용할 수 있다. 적합한 도구, 예를 들어, 일회용 와이프 또는 클로스 (cloth)가 제제를 적용하기 위해서 사용될 수 있다.
- [0120] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 산화-환원 방법, 예를 들어 전기분해 또는 산화환원 반응에 의해서 생산될 수 있고, 여기서 전기적 에너지가 사용되어 수용액 중에서 하나 이상의 화학적 변화를 생성시킨다. 적합한 ORP 수용액 제조를 위한 예시적인 방법은 예를 들어 미국 특허 출원 공개 US 2005/0139808 및 US 2005/0142157에 기재되어 있다.
- [0121] 전기분해 방법에서, 전기적 에너지는 전하를 하나의 포인트로부터 전류의 형태로 또다른 포인트로 전도시킴으로써 물에 도입되고 물을 통해서 수송된다. 전류를 발생시키고 유지시키기 위해서는, 물 중에 전하 캐리어가 존재하여야 하며, 캐리어가 이동하도록 만드는 힘이 존재하여야 한다. 전하 캐리어는 금속 및 반도체의 경우에서와 같이 전자일 수 있거나, 이들은 용액의 경우에 양이온 및 음이온일 수 있다. 환원 반응은 음극에서 일어나는 반면에, 산화 반응은 양극에서 일어난다. 일어나는 특정 환원 및 산화반응은 국제출원 공개 WO 03/048421 A1에 기술되어 있다.
- [0122] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 양극에서 생산된 물은 양극수라고 불리며, 음극에서 생산된 물은 음극수라고 불린다. 양극수는 일반적으로 전해반응으로부터 생성된 산화된 종을 함유하는 반면에, 음극수는 일반적으로 반응으로부터 환원된 종을 함유한다. 양극수는 일반적으로 약 1 내지 약 6.8의 낮은 pH를 갖는다. 양극수는 바람직하게는 예를 들어 염소 기체, 클로라이드 이온, 염산 및/또는 차아염소산, 또는 하나 이상의 그의 전구체를 포함한 다양한 형태의 염소를 함유한다. 예를 들어, 산소 기체, 및 가능하게는 생산 동안 형성된 하나 이상의 다른 산화수 종 (예를 들어 퍼옥사이드 및/또는 오존 생성물), 또는 하나 이상의 그의 전구체를 포함하는 다양한 형태의 산소가 또한 존재한다. 음극수는 일반적으로 약 7.2 내지 약 11의 높은 pH를 갖는다. 음극수는 수소 기체, 히드록실 라디칼 및/또는 나트륨 이온을 함유할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 ORP 수용액은 산성, 중성 또는 염기성일 수 있으며, 일반적으로 약 1 내지 약 14의 pH를 갖는다. 이

pH에서 ORP 수용액은 ORP 수용액과 접촉하게 되는 인간 피부와 같은 표면을 손상시키거나 개체에 해를 미치지 않으면서 경질 표면에 적합한 양으로 안전하게 적용될 수 있다. 일반적으로, ORP 수용액의 pH는 약 3 내지 약 8이다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8이며, 가장 바람직하게는 pH는 약 7.4 내지 약 7.6이다.

[0124] 본 발명의 ORP 수용액은 일반적으로 -1000 밀리볼트 (mV) 내지 +1150 밀리볼트 (mV)의 산화-환원 전위를 갖는다. 이 전위는 금속 전극에 의해서 탐지되고 동일한 용액 내에서의 기준 전극과 비교한 것으로 전자를 수용하거나 전달시키는 용액의 경향 (즉, 전위)의 척도이다. 이 전위는 예를 들어 표준 기준, 예를 들어 은/염화은 전극에 비해서 ORP 수용액의 전기 전위를 밀리볼트로 측정하는 것을 포함하는 표준 기술에 의해서 측정될 수 있다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 -400 mV 내지 +1300 mV의 전위를 갖는다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 0 mV 내지 +1250 mV, 보다 더 바람직하게는 +500 mV 내지 +1250 mV의 전위를 갖는다. 훨씬 더 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 +800 mV 내지 +1100 mV, 가장 바람직하게는 +800 mV 내지 +1000 mV의 전위를 갖는다.

[0125] 다양한 이온 중 및 다른 종이 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 염소 (예를 들어, 유리 염소 및 임의로 결합된 염소) 및 용해된 산소, 및 임의로 오존 및 퍼옥사이드 (예를 들어, 과산화수소)를 함유할 수 있다. 하나 이상의 이들 종의 존재는 바이러스뿐만 아니라 세균 및 진균과 같은 다양한 미생물을 사멸하는 ORP 수용액의 소독 능력에 기여하는 것으로 생각된다.

[0126] 유리 염소는 일반적으로 차아염소산 (HClO), 차아염소산 이온 (ClO<sup>-</sup>), 및 차아염소산나트륨 (NaOCl), 다른 분자 또는 라디칼 염소 중, 및 그의 전구체를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 차아염소산 대 차아염소산 이온의 비는 pH에 따라 좌우된다. pH 7.4에서, 차아염소산 수준은 약 25 ppm 내지 약 75 ppm이다. 온도도 유리 염소 성분의 비에 영향을 미친다.

[0127] 결합된 염소는 일반적으로 염소 및 질소-함유 화합물의 산물, 예를 들어 염소 및 암모니아 또는 유기 아민 (예를 들어, 클로라민)의 산물을 의미한다. 결합된 염소는 임의로 ORP 수용액에 존재하지만, 바람직하게는 약 20 ppm 미만의 양으로 존재한다.

[0128] 하나 이상의 염소 중 및 산소, 및 임의로 오존 및 과산화수소는 ORP 수용액에 임의의 적합한 양으로도 존재할 수 있다. 이들 성분의 수준은 본 기술 분야에서 공지된 방법을 포함하여 임의의 적합한 방법에 의해서 측정될 수 있다.

[0129] 유리 염소 및 임의로 결합된 염소 모두를 포함하는 총 염소 함량은 약 10 ppm (parts per million) 내지 약 400 ppm, 예를 들어, 약 10 ppm 내지 약 200 ppm, 약 20 ppm 내지 약 150 ppm, 약 30 ppm 내지 약 100 ppm, 약 30 내지 약 80 ppm, 또는 예를 들어 약 50 ppm 내지 약 200 ppm 또는 약 80 ppm 내지 약 150 ppm일 수 있다.

[0130] 염소 함량은 DPD 비색법 (라모테 컴퍼니 (Lamotte Company), 미국 매릴랜드주 체스터타운) 또는 환경보호청 (Environmental Protection Agency)에 의해서 설정된 방법과 같은 다른 공지된 방법과 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 측정될 수 있다. DPD 비색법에서, 황색 색상은 유리 염소와 N,N-디에틸-p-페닐렌디아민 (DPD)과의 반응에 의해서 형성되며, 강도는 출력 (output)을 ppm으로 제공하는 검정된 비색계 (calibrated calorimeter)에 의해서 측정된다. 요오드화칼륨의 추가의 첨가는 용액을 분홍색으로 전환시켜 총 염소 값을 제공한다. 그래서, 존재하는 결합된 염소의 양은 총 염소로부터 유리 염소를 공제함으로써 결정된다.

[0131] ORP 수용액 내에 존재하는 산화성 화학물질 종의 총량은 약 2 밀리몰 (mM)의 범위이고, 전술한 염소 중, 하나 이상의 추가의 산화수 종 (예를 들어, 하나 이상의 산소 종), 및 Cl<sup>-</sup>, ClO<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub><sup>-</sup> 및 ClO<sub>x</sub>와 같이 측정하기 어려울 수 있는 추가의 종을 포함할 수 있다.

[0132] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 철에 노출시에 유리 라디칼 (예를 들어, 히드록실 라디칼)을 생성시킬 수 있는 하나 이상의 산화수 종을 포함한다. ORP 수는 임의로 그 생산 동안 생성된 하나 이상의 화학적 화합물, 예를 들어 수산화나트륨 (NaOH), 이산화염소 (ClO<sub>2</sub>), 퍼옥사이드 (예를 들어, 과산화수소 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 및 오존 (O<sub>3</sub>)을 포함할 수 있지만, 수산화나트륨, 이산화염소, 과산화수소 및 오존은 차아염소산염과 잠재적으로 반응하여 그를 소비시키고 다른 화학물질 종을 생산시킬 수 있다.

[0133] 본 발명의 ORP 수용액은 일반적으로 적어도 24시간 동안, 일반적으로는 적어도 2일 동안 안정하다. 보다 일반적으로는 수용액은 적어도 1주일 (예를 들어, 1주일, 2주일, 3주일, 4주일 등) 동안, 바람직하게는 적어도 2개

월 동안 안정하다. 더욱 바람직하게는, ORP 수용액은 그의 제조 후에 적어도 6개월 동안 안정하다. 보다 더 바람직하게는, ORP 수용액은 적어도 1년 동안, 가장 바람직하게는 적어도 3년 동안 안정하다.

- [0134] 통상적인 ORP 수용액은 극히 제한된 저장 수명, 대체로 단지 수시간의 저장 수명만을 갖는다. 이렇게 짧은 수명 때문에, 통상적인 ORP 수용액을 사용하기 위해서는 사용 지점에 매우 가까운 곳에서 수용액을 생산할 필요가 있다. 실용적인 측면에서, 이것은 시설, 예를 들어 병원과 같은 의료 시설이 통상적인 ORP 수용액 생산에 필요한 장비를 구입하여 보유하고 유지하여야 함을 의미한다. 또한, 통상적인 제조 기술은 예를 들어 의료 시설에 대한 일반적인 소독제로서 널리 사용하기 위해 충분한 상업적인 규모의 양으로 생산할 수 없었다.
- [0135] 통상적인 ORP 수용액과 달리, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 그의 제조 후에 적어도 약 20시간 동안 안정하다. 또한, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 일반적으로 환경에서 안전하고, 따라서 고비용의 처리 절차가 필요 없다.
- [0136] 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 적어도 약 1주 (예를 들어, 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 4주 등) 동안, 보다 바람직하게는 적어도 약 2개월 동안 안정하다. 보다 더 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 적어도 약 6개월 동안 안정하다. 훨씬 더 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 적어도 약 1년 동안, 가장 바람직하게는 약 1년 초과, 예를 들어, 적어도 약 2년 또는 적어도 약 3년 동안 안정하다.
- [0137] 안정성은 표준 저장조건 (예를 들어, 실온) 하에서 그의 제조 후에 일정 기간 동안, 예를 들어 비만 세포 탈과립 억제, 히스타민 및 시토킨 분비 억제, 오염물 제거, 소독, 멸균, 항-미생물성 세정 및 상처 세정의 하나 이상의 용도에 적합하도록 유지시키는 ORP 수용액의 능력을 기초로 하여 측정할 수 있다. 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액의 안정성은 또한 가속화된 조건 하에서, 예를 들어 약 30°C 내지 약 60°C에서 보관하여 측정할 수 있고, ORP 수용액은 바람직하게는 약 90일 동안까지, 보다 바람직하게는 180일 동안까지 저장하는 경우에도 안정하다.
- [0138] 안정성은 또한 ORP 수용액의 보관 수명 동안 용액에 존재하는 하나 이상의 종 (또는 그의 전구체)의 시간에 걸친 농도를 기초로 하여 측정할 수 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 종, 예를 들어 유리 염소, 차아염소산 및 하나 이상의 추가의 산화수 종의 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 70% 이상으로 유지된다. 보다 바람직하게는, 하나 이상의 상기 종의 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 80% 이상으로 유지된다. 보다 더 바람직하게는, 하나 이상의 상기 종의 농도는 ORP 수용액의 제조 후에 적어도 약 2개월 동안 그의 초기 농도의 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 95% 이상으로 유지된다.
- [0139] 안정성은 또한 ORP 수용액에 노출시킨 후 샘플에 존재하는 유기체의 양의 감소를 기초로 하여 결정될 수 있다. 유기체 농도 감소의 측정은 세균, 진균, 효모 또는 바이러스를 포함한 임의의 적합한 유기체를 사용하여서도 수행될 수 있다. 적합한 유기체는 예를 들어 에스체리치아 콜라이, 스타필로코커스 아우레우스, 칸디다 알비칸스, 및 바실러스 아트로파에우스 (*Bacillus athrophaeus*) (중건의 비. 섭틸리스 (*B. subtilis*))를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0140] 안정성은 또한 ORP 수용액에 노출시킨 후 샘플에 존재하는 내독소 (예를 들어 지질다당류), 성장인자, 시토킨 및 다른 단백질 및 지질의 양의 감소를 기초로 하여 결정될 수 있다.
- [0141] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 생존 미생물 농도의 약 4 로그 ( $10^4$ ) 감소를 제공할 수 있는 저-수준 소독제 및 생존 미생물 농도의 6 로그 ( $10^6$ ) 감소를 제공할 수 있는 고-수준 소독제로서 기능할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정하면, 1분 동안 노출시킨 후에 총 유기체 농도의 적어도 4 로그 ( $10^4$ ) 감소를 제공할 수 있다. 보다 바람직하게는, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 6개월 후에 측정할 때에, 유기체 농도의 약  $10^4$  - 약  $10^6$  감소를 제공할 수 있다. 보다 더 바람직하게는, ORP 수용액은 용액을 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때에, 가장 바람직하게는 ORP 수용액을 제조한 지 약 1년을 초과한 후에, 예를 들어 적어도 약 2년 또는 적어도 약 3년 후에 측정할 때에 유기체 농도의 약  $10^4$  - 약  $10^6$  감소를 제공할 수 있다.
- [0142] 예를 들어, ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2개월 후에 측정할 때 노출한 지 30초 내에 다음 미생물로 이루어지는 군 중에서 선택되는 생존 미생물 샘플 농도의 적어도 약 5 로그 ( $10^5$ ) 감소를 제공할 수 있다:

슈도모나스 아에루기노사, 에스체리치아 콜라이, 엔테로코커스 히라에 (*Enterococcus hirae*), 아시네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*), 아시네토박터 종, 박테로이데스 프라길리스 (*Bacteroides fragilis*), 엔테로박터 아에로게네스 (*Enterobacter aerogenes*), 엔테로코커스 파에칼리스 (*Enterococcus faecalis*), 반코마이신 내성-엔테로코커스 파에시움 (*Enterococcus faecium*) (VRE, MDR), 해모필루스 인플루엔자에 (*Haemophilus influenzae*), 클렙시엘라 옥시토카 (*Klebsiella oxytoca*), 클렙시엘라 뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*), 마이크로코커스 루테우스 (*Micrococcus luteus*), 프로테우스 미라빌리스 (*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스 (*Serratia marcescens*), 스태필로코커스 아우레우스, 스태필로코커스 에피더미디스 (*Staphylococcus epidermidis*), 스태필로코커스 해몰리티쿠스 (*Staphylococcus haemolyticus*), 스태필로코커스 호미니스 (*Staphylococcus hominis*), 스태필로코커스 사프로피티쿠스 (*Staphylococcus saprophyticus*), 스트렙토코커스 뉴모니아에 (*Streptococcus pneumoniae*), 스트렙토코커스 피오게네스 (*Streptococcus pyogenes*), 칸디다 알비칸스 및 칸디다 트로피칼리스 (*Candida tropicalis*).

[0143] 한 실시태양에서, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 1분 이내에 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 및 칸디다 알비칸스를 포함하고 이로 제한되지 않는 생존 미생물의 샘플을 약  $1 \times 10^6$  내지 약  $1 \times 10^8$  유기체/ml의 초기 농도로부터 약 0 유기체/ml의 최종 농도로 감소시킬 수 있다. 이것은 유기체 농도의 6 로그 ( $10^6$ ) 내지 8 로그 ( $10^8$ ) 감소에 대응한다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 보다 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때에 에스체리치아 콜라이, 슈도모나스 아에루기노사, 스태필로코커스 아우레우스 또는 칸디다 알비칸스 유기체의 약  $10^6$  내지  $10^8$  감소를 달성할 수 있다.

[0144] 별법으로, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5분 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 6 로그 ( $10^6$ ) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 약  $10^6$  감소를 달성할 수 있다. ORP 수용액은 또한 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2 개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 30초 이내에 바실러스 아트로파에우스 포자의 포자 현탁액 농도의 4 로그 ( $10^4$ ) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 바실러스 아트로파에우스 포자 농도의 상기 감소를 달성할 수 있다.

[0145] ORP 수용액은 또한 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 2 개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5 내지 약 10분 이내에 아스퍼질러스 니게르 (*Aspergillus niger*) 포자와 같은 진균 포자 농도의 6 로그 ( $10^6$ ) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후에, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 진균 포자의 농도에서 상기 감소를 달성할 수 있다.

[0146] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 추가로 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때, 노출한 지 약 5 내지 약 10분 후에 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 및 아테노바이러스와 같은 바이러스 농도의 3 로그 ( $10^3$ ) 감소를 제공할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때, 바이러스 농도의 약  $10^3$  초과 감소를 달성할 수 있다.

[0147] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 추가로 ORP 수용액을 제조한 지 적어도 약 2개월 후에 측정할 때 약 5분 노출 내에 미코박테리움 보비스 (*Mycobacterium bovis*)의 성장을 완전히 억제할 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액은 제조한 지 적어도 약 6개월 후, 더욱 바람직하게는 제조한 지 적어도 약 1년 후에 측정할 때 미코박테리움 농도를 완전히 억제할 수 있다.

[0148] 한 실시태양에서, 본 발명의 ORP 수용액은 하나 이상의 염소 종을 포함한다. 바람직하게는, 존재하는 염소 종은 유리 염소 종이다. 유리 염소 종은 차아염소산 ( $\text{HOCl}$ ), 차아염소산 이온 ( $\text{OCl}^-$ ), 차아염소산나트륨 ( $\text{NaOCl}$ ), 클로라이드 이온 ( $\text{Cl}^-$ ), 용해된 염소 기체 ( $\text{Cl}_2$ ), 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군 중에서 선택될 수 있다.

[0149] 유리 염소 종의 총량은 약 10 ppm 내지 약 400 ppm, 예를 들어 약 20 ppm 내지 약 150 ppm, 약 30 ppm 내지 약

100 ppm, 약 30 내지 약 80 ppm, 또는 예를 들어 약 50 ppm 내지 약 200 ppm, 약 80 ppm 내지 약 150 ppm, 약 10 ppm 내지 약 400 ppm, 바람직하게는 약 50 ppm 내지 약 200 ppm, 가장 바람직하게는 약 50 ppm 내지 약 80 ppm일 수 있다. 차아염소산의 양은 일반적으로 약 15 ppm 내지 약 75 ppm, 바람직하게는 약 25 ppm 내지 약 35 ppm이다. 차아염소산나트륨의 양은 일반적으로 약 25 ppm 내지 약 50 ppm이다. 이산화염소 수준은 임의로 5 ppm 미만이다. 한 실시태양에서, ORP 수용액은 하나 이상의 염소 중 또는 하나 이상의 그의 전구체 및 하나 이상의 추가의 산화수 중 또는 하나 이상의 그의 전구체, 및 임의로 과산화수소를 포함하고, 그의 제조 후에 적어도 약 24시간, 바람직하게는 적어도 약 1주, 보다 바람직하게는 적어도 약 2개월, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 6개월 동안 안정하다. 훨씬 더 바람직하게는, 상기 ORP 수용액은 적어도 약 1년, 가장 바람직하게는 약 1년 초과 동안, 예를 들어 적어도 약 2년 또는 적어도 약 3년 동안 안정하다.

[0150] 또한, ORP 수용액은 바람직하게는 하나 이상의 염소 중 (예를 들어, 차아염소산 및 차아염소산나트륨) 또는 하나 이상의 그의 전구체 및 하나 이상의 추가의 산화수 중 (예를 들어, 산소) 또는 하나 이상의 그의 전구체를 포함하고, pH는 약 6 내지 약 8, 보다 바람직하게는 약 6.2 내지 약 7.8, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다. 본 발명에 따라 투여되는 예시적인 ORP 수용액은 예를 들어 약 15 ppm 내지 약 35 ppm 차아염소산, 약 25 ppm 내지 약 50 ppm 차아염소산나트륨, 약 1 ppm 내지 약 4 ppm의 하나 이상의 추가의 산화수 중을 포함할 수 있고, pH는 약 6.2 내지 약 7.8이고, 적어도 약 1주, 예를 들어 적어도 약 2개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 1년, 또는 약 1년 초과, 예를 들어 적어도 약 2년 또는 적어도 약 3년 동안 안정할 수 있다.

[0151] 본 발명에 따르면, 치료 유효량의 ORP 수용액은 복막염을 치료 또는 예방하거나 유착 또는 그와 관련된 농양의 형성을 억제하기 위해 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 하나 이상의 추가의 치료제, 예를 들어 항감염제 (예를 들어, 항균제 (예를 들어, 항생제), 항진균제 및 항바이러스제), 소염제, 재조합 단백질 또는 항체, 하나 이상의 합성 약물 및 이들의 조합물로 이루어지는 군 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 함께 투여될 수 있다. 상기 치료제를 ORP 수용액과 함께 투여하는 것은 하나 이상의 상기 추가의 치료제를, 예를 들어 ORP 수용액의 투여 전, 투여 동안 (예를 들어, 동시에, 공동 투여에 의해 또는 조합하여), 또는 투여 후에 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0152] 적합한 항생제는 페니실린, 세팔로스포린 또는 다른 β-세팔로스포린, 마크로라이드 (예를 들어, 에리트로마이신, 6-O-메틸에리트로마이신, 및 아지트로마이신), 플루오로퀴놀론, 숄폰아미드, 테트라사이클린, 아미노글리코시드, 클린다마이신, 퀴놀론, 메트로니다졸, 반코마이신, 클로람페니콜, 항균 효과를 갖는 그의 유도체 및 이들의 조합물을 포함할 수 있고, 이로 제한되지 않는다. 적합한 항감염제는 또한 항진균제, 예를 들어 암포테리신 B, 플루코나졸, 플루시토신, 케토코나졸, 미코나졸, 그의 유도체, 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 적합한 소염제는 예를 들어 하나 이상의 소염 약물, 예를 들어 하나 이상의 소염 스테로이드 또는 하나 이상의 비스테로이드 소염 약물 (NSAID)을 포함할 수 있다. 예시적인 소염 약물은 예를 들어 시클로필린, FK 결합 단백질, 항-시토킨 항체 (예를 들어 항-TNF), 스테로이드 및 NSAID를 포함할 수 있다.

[0153] 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액에 의한 치료에 의해서 조절, 감소, 사멸 또는 박멸될 수 있는 유기체는 예를 들어 슈도모나스 아에루기노사, 에스체리치아 콜라이, 엔테로코커스 히라에, 아시네토박터 바우만니이, 아시네토박터 종, 박테로이데스 프라길리스, 엔테로박터 아에로게네스, 엔테로코커스 파에칼리스, 반코마이신 내성-엔테로코커스 파에시움 (VRE, MDR), 헤모필루스 인플루엔자에, 클렙시엘라 옥시토카, 클렙시엘라 뉴모니아에, 마이크로코커스 루테우스, 프로테우스 미라빌리스, 세라티아 마르세센스, 스타필로코커스 아우레우스, 스타필로코커스 에피더미디스, 스타필로코커스 헤몰리티쿠스, 스타필로코커스 호미니스, 스타필로코커스 사프로피티쿠스, 스트렙토코커스 뉴모니아에, 스트렙토코커스 피오게네스, 살모넬라 콜레라에수이스 (*Salmonella choleraesuis*), 시겔라 디센테리아에 (*Shigella dysenteriae*), 및 다른 감수성 세균, 및 효모, 예를 들어 트리코피톤 멘타그로파이트 (*Trichophyton mentagrophytes*), 칸디다 알비칸스 및 칸디다 트로피칼리스를 포함한다. ORP 수용액은 또한 바이러스, 예를 들어 아테노바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 리노바이러스, 인플루엔자 (예를 들어, 인플루엔자 A), 간염 (예를 들어, A형 간염), 코로나 바이러스 (예를 들어, 중증 급성 호흡 증후군 (SARS)의 원인 바이러스), 로타바이러스, 조류 독감 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 단순 포진 바이러스, 수두 대상 포진 바이러스, 풍진 바이러스, 및 다른 감수성 바이러스를 조절, 감소, 사멸 또는 박멸하기 위해 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

[0154] 본 발명에 따르면, ORP 수용액은 단독으로 또는 바람직하게는 ORP 수용액에 존재하는 하나 이상의 종과 상용성인 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 예를 들어, 비히클, 면역보강제, 부형제, 희석제, 이들의 조합 등과 조합되어 투여될 수 있다. 당업자는 본 발명에 따라 사용되는 ORP 수용액의 적절한 제제 및 투여 방법을 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액을 포함하는 젤 기초 제제는 미생물에 대한 장벽을 제공하면서 복강의 수

화를 유지하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 겔 제제는 예를 들어 미국 특허 출원 공개 US 2005/0142157에 기재되어 있다.

- [0155] 임의의 필요한 용량 조정은 하나 이상의 임상적으로 관련된 인자, 예를 들어, 부작용, 환자의 전반적인 상태의 변화 등에 비추어 치료되는 병태의 특성 및/또는 심도를 처리하는 숙련의에 의해 쉽게 실시될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 ORP 수용액을 약 25% (wt./wt. 또는 vol./vol.)의 적합한 담체, 약 50% (wt./wt. 또는 vol./vol.)의 적합한 담체, 약 75% (wt./wt. 또는 vol./vol.)의 적합한 담체, 약 90% (wt./wt. 또는 vol./vol.)의 적합한 담체, 약 95% (wt./wt. 또는 vol./vol.)의 적합한 담체, 또는 심지어 약 99% (wt./wt. 또는 vol./vol.) 이상의 적합한 담체와 조합하거나 희석하여 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 예를 들어 물 (예를 들어, 증류수, 멸균수, 예를 들어, 주사용 멸균수, 멸균 염수 등)을 포함할 수 있다. 적합한 담체는 또한 미국 특허 출원 10/916,278에 기재된 하나 이상의 담체를 포함할 수 있다. 예시적인 제제는 예를 들어 치료 적용 용도 및/또는 임의의 다른 치료상 관련되는 인자에 따라 ORP 수용액이 멸균수 또는 멸균 염수로 약 25% (vol./vol.), 약 50% (vol./vol.), 약 75% (vol./vol.), 약 90% (vol./vol.), 약 95% (vol./vol.), 또는 99% (vol./vol.) 이상 희석된 용액을 포함할 수 있다.
- [0156] ORP 수용액은 또한 신체 조직, 장기 및 체강과의 적합성을 위해 용액을 저장성, 등장성 또는 고장성으로 만들기 위해 상이한 양의 이온 및 탄수화물을 포함할 수 있다. 예시적인 제제는 예를 들어 산장 환자의 복강 내로 투여되는 용액의 삼투질 농도를 증가시키기 위해서 그의 제조 전, 동안 또는 후에 ORP 수용액에 염화나트륨 및 글루코스가 첨가된 용액을 포함할 수 있다. 별법으로, 등장성 및 비경구 주사에 적합하도록 만들기 위해 ORP 용액을 0.9% 염화나트륨의 최종 농도로 만들 수 있다.
- [0157] ORP 수용액은 또한 용액을 오염시킬 수 있는 발열원, 내독소 등의 함량을 감소시키기 위해 필요한 정도로 처리될 수 있다.
- [0158] 그의 제조 후에, ORP 수용액은 예를 들어 병원, 요양원, 진료소, 외래환자 수술센터, 치과 진료소 등을 포함하는 건강관리 시설과 같은, 최종 사용자에게 분배 및 판매하기 위하여 하나 이상의 적합한 용기, 예를 들어 밀봉된 용기에 옮길 수 있다. 적합한 용기는 예를 들어 용기에 의해서 보유되는 ORP 수용액의 멸균성 및 안정성을 유지시키는 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 용기는 ORP 수용액의 성분들과 상용성인 임의의 물질로 제작될 수 있다. 바람직하게는, 용기는 일반적으로 ORP 수용액 내에 존재하는 하나 이상의 이온 또는 다른 종과 비반응성이다.
- [0159] 바람직하게는, 용기는 플라스틱 또는 유리로 제작된다. 플라스틱은 용기를 선반 위에서 저장할 수 있도록 경질일 수 있다. 별법으로, 용기는 유연한 백과 같이 유연한 플라스틱으로 제조된 용기로서 유연할 수 있다. 적합한 플라스틱에는 예를 들어 폴리프로필렌, 폴리에스테르 테레프탈레이트 (PET), 폴리올레핀, 시클로올레핀, 폴리카보네이트, ABS 수지, 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직하게는, 용기는 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE), 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE) 및 선형 저밀도 폴리에틸렌 (LLDPE)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 폴리에틸렌을 포함한다. 가장 바람직하게는, 용기는 고밀도 폴리에틸렌이다.
- [0160] 용기는 바람직하게는 ORP 수용액의 분배를 가능하게 하는 개방부 (opening)를 갖는다. 용기 개방부는 임의의 적합한 방식으로도 밀봉될 수 있다. 예를 들어, 용기는 트위스트-오프 (twist-off) 방식의 캡 (cap) 또는 스톱퍼 (stopper)에 의해서 밀봉될 수 있다. 임의로, 개방부는 호일층 (foil layer)으로 더 밀봉할 수도 있다.
- [0161] 밀봉된 용기의 헤드스페이스 (headspace) 기체는 ORP 수용액 또는 ORP 수용액을 포함하는 제제의 다른 성분과 반응하지 않는 공기 또는 다른 적합한 기체일 수 있다. 적합한 헤드스페이스 기체는 질소, 산소 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0162] 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 양극수 (예를 들어 전해 전지의 양극 챔버에서 생산된 물)와 음극수 (예를 들어 전해 전지의 음극 챔버에서 생산된 물)의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 예를 들어 용액의 약 10 부피% 내지 약 90 부피%의 음극수를 포함한다. 보다 바람직하게는, 음극수는 용액의 약 10 부피% 내지 약 50 부피%, 보다 더 바람직하게는 of 약 20 부피% 내지 약 40 부피%의 용액, 예를 들어, 약 20 부피% 내지 약 30 부피%의 양으로 ORP 수용액에 존재한다. 추가로, 양극수는 예를 들어 용액의 약 50 부피% 내지 약 90 부피%의 양으로 ORP 수용액에 존재할 수 있다. 예시적인 ORP 수용액은 약 10 부피% 내지 약 50 부피%의 음극수 및 약 50 부피% 내지 약 90 부피%의 양극수를 포함할 수 있다. 양극수 및 음극수는 도 3에 도시된 챔버 3개의 전해 전지를 사용하여 생산할 수 있다.
- [0163] 양극수와 음극수를 모두 포함하는 ORP 수용액은 산성, 중성 또는 염기성일 있고, 바람직하게는 그 pH는 약 1 내

지 약 14, 보다 바람직하게는 약 3 내지 약 8, 보다 더 바람직하게는 약 6.4 내지 약 7.8, 가장 바람직하게는 약 7.4 내지 약 7.6이다.

- [0164] 바람직한 실시태양에서, ORP 수용액은 감염된 족부 궤양 치료에 효과적인 양으로 감염된 족부 궤양을 갖는 당뇨병 환자에게 투여된다. 상기 ORP 수용액이 투여되는 환자는 제1형 또는 제2형 당뇨병으로 진단된 환자일 수 있다. 치료에 적합한 당뇨병 환자의 발목-팔 지수 (ankle-arm index) (도플러 (Doppler)에 의해 측정됨)는 0.8 이상이고, 경피 산소압 (TcPO<sub>2</sub>) 값은 30 mm Hg 이상이고, 족부의 족지 맥박에 의해 입증되는 족부의 적절한 순환 (발등 또는 후경골 동맥)을 갖는다. 또한, 낮은 발목-팔 지수를 갖는 환자도 예를 들어 절단을 방지하기 위해 (이로 제한되지 않음) 치료될 수 있다. 절단이 필요한 경우, ORP 수용액은 또한 절단 끝부분을 치료하기 위해 사용할 수 있다.
- [0165] 본 발명에 따라 치료하기 적합한 족부 궤양은 반드시 그런 것은 아니지만, 일반적으로 발의 내측 또는 외측 복사 (발목뼈 돌출부) 표면에 또는 그 아래에 위치한다. 상기 궤양은 진피를 통해 피하 조직 내로 심화되어 뼈 및/또는 관절낭은 노출시키지 않지만 근육, 힘줄을 노출시킬 수 있다. 육아 조직 문제가 임의로 궤양에 존재할 수 있다. 치료되는 궤양의 표면적은 약 2.0 cm<sup>2</sup> 이상일 수 있다.
- [0166] 바람직하게는, 본 발명의 방법은 PEDIS 분류에 따라 등급 2 또는 등급 3인 감염된 당뇨병성 족부 궤양의 치료에 효과적인 양으로 ORP 수용액을 투여하는 것을 포함한다. 등급 2 (경증) 감염은 보다 깊은 조직 또는 전신 증상을 수반하지 않고 단지 피부 및 피하 조직만을 수반한다. 환자는 또한 다음 중의 하나 이상을 보일 수 있다: (1) 국소 팽창 또는 경화; (2) 국소 발열; (3) 국소 압통 또는 통증; (4) 궤양 변연부로부터 0.5-2 cm의 홍반; 및 (5) 화농성 분비물. 등급 3 (중등도) 감염은 약 2 cm 초과와 홍반 및 등급 2 감염 또는 피부보다 깊은 구조 및 피하 조직을 수반하는 감염에 의해 제시되는 적어도 하나 이상의 상태, 예를 들어 농양, 화농성 관절염, 및 근막염이라는 특징을 갖는다.
- [0167] ORP 수용액은 임의의 적합한 방식을 사용하여 임의의 위치에, 예를 들어 궤양의 세척, 관류, 침액 또는 드레싱에 의해 국소적으로 피부 궤양 환자에게 투여될 수 있다. 바람직하게는, 궤양은 세척되고 침액되거나, 세척되고 드레싱되거나, 또는 침액되고 드레싱된다. 가장 바람직하게는, 궤양은 세척되고, 침액되고, 드레싱된다. 궤양 관류는 본 발명에 따라 수행될 수 있다. 궤양 관류의 전달 압력은 궤양 치유 촉진에 중요한 인자이다. 주변 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 조직 파편 및 세균을 궤양으로부터 제거하기 위해 약 5 psi 내지 약 10 psi의 전달 압력이 본 발명에 따라 사용될 수 있다.
- [0168] ORP 수용액의 투여 전에, 피부 궤양은 바람직하게는 조각질화된, 피사, 및 건강한 외관상 조직 아래의 다른 형태로 건강하지 않은 조직을 제거하기 위해 피사 조직 제거 요법에 적용된다. 궤양에 대해 피사 조직 제거를 실시할 때, 창연부는 건강한 출혈 조직까지 절제된다. 궤양은 피사 조직 제거술 후에 조직 파편을 세정할 수 있다.
- [0169] 세척, 드레싱과 침액 사이에, 피부 궤양은 임의의 적합한 기간 동안 공기 건조될 수 있다. 바람직하게는, 피부 궤양은 약 2분 동안 공기 건조된다.
- [0170] 피부 궤양은 ORP 수용액을 직접 궤양 표면에 적용함으로써, 예를 들어 ORP 수용액을 궤양 위에 부어 세척할 수 있다. 피부 궤양은 궤양을 부분적으로 또는 완전히 ORP 수용액 중에 침지시켜 침액된다. 궤양은 임의의 적합한 기간 동안 침액될 수 있다. 일반적으로, 피부 궤양은 ORP 수용액 중에 적어도 1분 동안 침액된다. 바람직하게는, 피부 궤양은 적어도 약 2분 동안, 보다 긴 시간, 바람직하게는 약 60분, 바람직하게는 약 15분 동안 침액된다. 적용은 궤양이 심하게 감염되어 개선될 때까지 제1주 동안 매일, 또는 1주 2회 수행될 수 있다. 궤양은 ORP 수용액으로 포화된 습윤 상처 드레싱을 적용하여 드레싱될 수 있다. 습윤 상처 드레싱 이외에, 궤양은 임의로 건조한 거즈 및 접착 커버링으로 드레싱될 수 있다.
- [0171] 상처 드레싱을 피부 궤양에 적용할 때, 거즈는 일반적으로 궤양의 크기로 절단된다. 거즈는 ORP 수용액으로 포화될 수 있고, 임의의 과량의 용액은 짜내어 거즈로부터 제거한다. 바람직하게는, 드레싱은 ORP 수용액으로 포화되지 않지만, 포화된 드레싱이 본 발명의 방법 실행에 효과적일 수 있다. 충분한 양의 침액된 거즈는 바람직하게는 상처를 채우지만 들어막지는 않도록 적용된다. 이어서, 족부 궤양 상에 유지시키기 위해 건조한 거즈 및 테이프를 침액된 거즈에 델 수 있다.
- [0172] 본 발명의 한 실시태양에서, 환자의 피부 궤양은 먼저 ORP 수용액으로 세척된다. 궤양 세척에 사용되는 ORP 수용액의 양은 바람직하게는 조직 파편 제거에 충분한 양이다. 다음으로, 피부 궤양은 적합한 기간, 바람직하게는 적어도 약 2분 동안 ORP 수용액 중에 침액된다. 이어서, 환자의 족부 궤양은 임의로 적합한 기간, 바람직하게

게는 적어도 약 2분 동안 공기 건조된다. 건조 후에, 족부 궤양은 ORP 수용액으로 포화된 습윤 상처 드레싱으로 드레싱된다. 건조한 거즈 및 접착 커버링이 임의로 습윤 상처 드레싱 상부에 적용될 수 있다.

[0173] 피부 궤양의 세척, 침액 및 드레싱 과정은 적합한 간격으로 반복될 수 있다. 바람직하게는, 궤양이 세척, 침액 및 드레싱되는 과정은 매달 약 1회, 매주 약 1회, 매일 약 1회, 또는 매일 수회 반복된다. ORP 수용액을 사용한 궤양의 치료는 궤양이 충분히 치유될 때까지 계속될 수 있고, 이는 상기 과정을 적어도 1회 반복하는 것을 필요로 할 수 있다. 피부 궤양의 치유는 상처 생검으로부터 얻은 세균수의 감소 또는 상처 봉합 속도에 의해 측정할 수 있다.

[0174] 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 3주 기간에 걸친 피부 궤양의 세척, 침액 및 드레싱의 3가지 처리를 수반한다. 바람직하게는, ORP 수용액으로 보습된 새로운 거즈 드레싱을 매일 족부 궤양에 적용하는 드레싱 교체는 치료 과정 동안 수행된다. 궤양 상의 드레싱은 드레싱이 오염될 경우 1일 1회보다 자주, 예를 들어 1일 2회 또는 3회 교체될 수 있다. 바람직하게는, 상처의 괴사 조직 제거술은 괴사 또는 조각질화된 조직을 제거하기 위해 각각의 매주 과정 전에 수행된다.

[0175] 본 발명은 또한 산화 환원 전위 수용액을 환자에게 피부 궤양에서 미생물 부하를 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양 내의 미생물 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 용액은 pH가 약 6.4 내지 약 7.8이고 적어도 약 1주 동안 안정하거나, 용액은 pH가 약 6.4 내지 약 7.8이고 양극수 및 음극수를 포함한다. 미생물 부하는 족부 궤양의 양성 처리전 및 처리후 배양액의 수 및 족부 궤양으로부터의 처리전 및 처리후 배양액으로부터 단리된 세균 균주의 수에 의해 결정될 수 있다. 미생물 부하는 예를 들어 바이러스, 세균, 및 진균을 포함하여 하나 이상의 유기체에 의한 것일 수 있다.

[0176] 본 발명에 따른 ORP 수의 투여는 통상적인 요법에 비해 피부 궤양을 신속하게 치유시킬 수 있다. 본 발명에 따른 신속한 치유는 보다 신속한 상처 봉합, 육아 조직의 보다 신속한 성장, 전신 합병증의 방지, 항생제 사용의 감소, 및 보다 짧은 입원 기간을 제공할 수 있고, 이로 제한되지 않는다. 본 발명에 따른 신속한 치유는 포비돈 요오드 처리된 환자에 비해 ORP 수용액 처리된 환자에서 치유 시간을 약 5일 이상, 예를 들어 약 7일, 예를 들어 약 10일 더 단축시킬 수 있다.

[0177] 본 발명은 산화 환원 전위 수용액을 환자에게 궤양(들) 치료에 효과적인 양으로 투여함으로써 부작용 가능성을 감소시키는 방법을 추가로 제공한다.

[0178] 본 발명은 추가로 산화 환원 전위 수용액을 환자에게 피부 궤양의 재발 가능성을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양의 재발률을 감소시키는 방법을 제공한다 (예를 들어, 재발 후처리). 바람직하게는, 용액의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8이고, 적어도 약 1주 동안 안정하거나, pH는 약 6.4 내지 약 7.8이고 양극수 및 음극수를 포함한다.

[0179] 본 발명은 추가로 산화 환원 전위 수용액을 환자에게 족부 궤양의 열개 가능성을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양의 열개 가능성을 감소시키는 방법을 제공한다 (예를 들어, 후처리). 바람직하게는, 용액의 pH는 약 6.4 내지 약 7.8이고, 적어도 약 1주 동안 안정하거나, pH는 약 6.4 내지 약 7.8이고 양극수 및 음극수를 포함한다. 본 발명에 따른 열개 가능성 감소는 예를 들어 포비돈 요오드 처리된 환자에 비해 ORP 수용액으로 처리된 환자에서의 열개 발생률 감소에 의해 측정시에, 예를 들어 적어도 약 10%, 바람직하게는 적어도 약 20%, 보다 바람직하게는 적어도 약 30%의 가능성 감소를 포함할 수 있다.

[0180] 본 발명은 또한 산화 환원 전위 수용액을 환자에게 절단 가능성을 감소시키기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 피부 궤양으로 인한 절단 가능성을 감소시키는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 용액은 pH가 약 6.4 내지 약 7.8이고 적어도 1주 동안 안정하거나, 용액은 pH가 약 6.4 내지 약 7.8이고 양극수 및 음극수를 포함한다. 본 발명에 따라 절단 가능성을 감소시키는 것은 예를 들어 포비돈 요오드 처리된 환자에 비해 ORP 수용액으로 처리된 환자에서의 절단 횟수 감소에 의해 측정시에, 예를 들어 적어도 약 10%, 바람직하게는 적어도 약 15%, 보다 바람직하게는 적어도 약 20%의 절단 가능성 감소를 포함할 수 있다.

[0181] ORP 수용액은 또한 예를 들어 의료용 또는 치과용 설비를 소독 및 멸균하기 위해서 설비를 설비 상에 존재하는 유기체의 수준을 목적하는 수준까지 감소시키는데 충분한 시간 동안 ORP 수용액과 접촉시킴으로써 소독 및 멸균하기 위해서 적용될 수 있다. 경질 표면의 소독 및 멸균을 위해서는, ORP 수용액을 ORP 수용액이 저장되는 용기로부터 직접 경질 표면에 적용할 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 경질 표면에 붓거나, 분무하거나, 또는 다른 식으로 직접 적용될 수 있다. 그 후, ORP 수용액은 예를 들어 천, 직물 또는 종이 타월과 같은 적합한 기재를 사용하여 경질 표면 상에 분포시킬 수 있다. 병원 적용의 경우에, 기제는 바람직하게는 멸균 상태이다.

별법으로, 우선 ORP 수용액을 천, 직물 또는 종이 타월과 같은 기재에 적용할 수 있다. 그 후, 습윤된 기재를 경질 표면과 접촉시킨다. 별법으로, ORP 수용액은 용액을 본 명세서에 기술된 바와 같이 공기 중에 분산시킴으로써 경질 표면에 적용할 수 있다. 별법으로, ORP 수용액은 피부 케어를 보습하고 보호하기 위해 젤로서 적용될 수 있다. ORP 수용액은 유사한 방식으로 인간 및 동물에게 적용될 수 있다.

[0182] 바다, 벽 및 천장과 같은 경질 표면에 대해 ORP 수용액을 적용하기 위해 임의로 도구가 사용될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 바닥에 적용하기 위하여 mop 헤드 (mop head) 상에 분배시킬 수 있다. 경질 표면에 ORP 수용액을 적용하기 위한 그 밖의 다른 적합한 도구는 미국 특허 6,663,306에 기술되어 있다.

[0183] 본 발명은 또한 수불용성 기재 및 본 명세서에 기술된 바와 같은 ORP 수용액을 포함하는 세정 와이프를 제공하며, 여기에서 ORP 수용액은 기재 상에 분배된다. ORP 수용액은 함침시키거나, 코팅하거나, 피복시키거나, 기재에 다른 식으로 적용할 수 있다. 바람직하게는, 기재는 분배하기 전에 ORP 수용액으로 전처리한다.

[0184] 세정 와이프용 기재는 임의의 적합한 수불용성 흡수제 또는 흡수성 물질을 포함할 수 있다. 매우 다양한 물질이 기재로 사용될 수 있다. 이것은 충분한 습윤 강도, 마모성 (abrasivity), 로프트 (loft) 및 다공성을 가져야 하고, 의도하는 용도를 방해할 정도로 ORP 수용액의 안정성에 악영향을 미치지 않아야 한다. 그의 예로는 부직 기재, 직조 기재, 하이드로인탱글 (hydroentangled) 기재 및 스폰지가 포함된다.

[0185] 기재는 하나 이상의 층을 가질 수 있다. 각각의 층은 동일하거나 상이한 조직 (texture) 및 마모성을 가질 수 있다. 조직이 상이한 것은 물질의 상이한 배합물의 사용 또는 상이한 제조 공정의 사용으로 인한 것일 수 있다. 기재는 처리될 표면에 ORP 수용액을 송달하기 위한 비히클을 제공할 수 있다.

[0186] 기재는 단일 부직시트 또는 다중 부직시트일 수 있다. 부직시트는 목재 펄프, 합성섬유, 천연섬유, 및 이들의 블렌드 (blend)로 만들어질 수 있다. 기재에 사용하기에 적합한 합성섬유에는 폴리에스테르, 레이온, 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 그 밖의 셀룰로스 중합체 및 이들 섬유의 혼합물이 포함된다. 부직물에는 용융취입, 공형성 (coform), 공기-적층 (air-laid), 스펠본드 (spun bond), 습식 적층 (wet laid), 본디드-카디드 (bonded-carded) 웹 물질, 하이드로인탱글 (또한, 스펠레이스 (spunlaced)로도 공지됨) 물질, 및 이들의 조합물을 포함하는 부직 섬유상 시트 물질이 포함될 수 있다. 이들 물질은 합성 또는 천연 섬유 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 결합제가 임의로 기재 내에 존재할 수 있다.

[0187] 적합한 부직 수불용성 기재의 예로는 100% 셀룰로스 와딩 그레이드 (Wadding Grade) 1804, 100% 폴리프로필렌 니들펀치 (needlepunch) 물질 NB 701-2.8-W/R, 셀룰로스성 및 합성 섬유의 블렌드인 하이드라스핀 (Hydraspun) 8579, 및 70% 비스코스/30% PES 코드 (Code) 9881이 포함된다. 세정 와이프에 사용하기에 적합한 부직 기재의 추가의 예는 미국 특허 4,781,974, 4,615,937, 4,666,621 및 5,908,707 호 및 국제특허출원 공개 WO 98/03713, WO 97/40814 및 WO 96/14835에 기술되어 있다.

[0188] 기재는 또한, 면섬유, 면/나일론 혼방, 또는 다른 직물과 같은 제직물로 만들어질 수도 있다. 스폰지를 제조하는데 사용되는 재생 셀룰로즈, 폴리우레탄 폼 등이 또한 사용하기에 적합할 수 있다.

[0189] 기재의 액체 부하능 (loading capacity)은 그의 건조 중량의 적어도 약 50%-1000%, 가장 바람직하게는 적어도 약 200%-800%이어야 한다. 이것은 기재 중량의 1/2 내지 10배의 부하로 표현된다. 기재의 중량은 약 0.01 내지 약 1,000 g/m<sup>2</sup>, 가장 바람직하게는 25 내지 120 g/m<sup>2</sup> ("기초 중량 (basis weight)"으로 불림)로 변화하지만, 이로 제한되지는 않으며, 적절한 형태 및 크기로 절단되거나, 다이 (die)-절단되거나 또는 다른 식으로 크기에 맞게 만들어진 시트 또는 웹으로 생산될 수 있다. 세정 와이프는 바람직하게는 약 25 내지 약 250 뉴턴 (Newton)/m, 더욱 바람직하게는 약 75-170 뉴턴/m인 특성의 습윤 인장강도를 가질 수 있다.

[0190] ORP 수용액은 임의의 적합한 방법에 의해서 기재에 분배, 함침, 코팅, 피복 또는 다른 식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 기재의 각각의 부분들은 별개의 양의 ORP 수용액으로 처리될 수 있다. 바람직하게는, ORP 수용액에 의한 기재 물질의 연속 웹의 대량 처리가 수행된다. 기재 물질의 전체 웹을 ORP 수용액에 침액시킬 수 있다. 별법으로, 기재 웹이 감김에 따라서, 또는 심지어 부직 기재의 생성 중에 ORP 수용액은 웹상에 분무되거나, 계량 공급된다. 기재의 개별적으로 절단되고 크기를 맞춘 부분의 스택 (stack)은 제조자에 의해서 그의 용기 내에서 ORP 수용액으로 함침시키거나 코팅할 수 있다.

[0191] 세정 와이프는 임의로 와이프의 특성을 개선시키기 위한 추가의 성분들을 함유할 수 있다. 예를 들어, 세정 와이프는 와이프의 특성을 개선시키기 위하여 중합체, 계면활성제, 폴리카라이드, 폴리카복실레이트, 폴리비닐 알콜, 용매, 킬레이트화제, 완충제, 농후제 (thickener), 염료, 착색제, 방향제, 및 이들의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 이들 임의의 성분은 의도하는 용도를 방해할 정도로 ORP 수용액의 안정성에 악영향을 미치지 않

아야 한다. 세정 와이프 내에 임의로 포함될 수 있는 다양한 성분의 예는 미국 특허 6,340,663, 6,649,584 및 6,624,135에 기술되어 있다. 적합한 세정 와이프는 또한 미국 특허 출원 공개 2005/0139808에도 기재되어 있다.

[0192] 본 발명의 ORP 수용액은 별법으로 공기와 같은 기상 매질을 통해서 환경 내로 분산될 수도 있다. ORP 수용액은 임의의 적합한 수단에 의해서도 공기 중으로 분산될 수 있다. 예를 들어, ORP 수용액은 임의의 적합한 크기의 소적으로 형성되어, 방 안에 분산될 수도 있다. ORP 수용액을 환경 내로 분산시키는 적합한 방법은 미국 특허 출원 공개 2005/139808에 기재되어 있다.

[0193] ORP 수용액은 임의로 미국 특허 출원 공개 2005/0139808에 기재된 바와 같은 표백제 및 적합한 가정용 첨가제를 포함할 수 있다.

[0194] 본 발명에 따라 투여되는 ORP 수용액은 바람직하게는 양극 챔버, 음극 챔버 및 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 위치하는 염 용액 챔버를 포함하는 적어도 하나의 전해 전지를 사용하여 생산되며, 여기서 ORP 수용액이 양극수 및 음극수를 포함하도록 적어도 일부의 양극수 및 음극수가 조합된다. 예시적인 ORP 수용액의 제조에 사용될 수 있는 예시적인 3-챔버 전해 전지의 그림은 도 1에 나타내었다.

[0195] 전해 전지 (100)은 양극 챔버 (102), 음극 챔버 (104) 및 염 용액 챔버 (106)을 갖는다. 염 용액 챔버는 양극 챔버 (102)와 음극 챔버 (104) 사이에 위치한다. 양극 챔버 (102)는 유입구 (108)과 배출구 (110)를 가져서 양극 챔버 (102)를 통한 물의 흐름이 가능하도록 한다. 음극 챔버 (104)도 유사하게 유입구 (112)와 배출구 (114)를 가져서 음극 챔버 (104)를 통한 물의 흐름이 가능하도록 한다. 염 용액 챔버 (106)은 유입구 (116) 및 배출구 (118)을 갖는다. 전해 전지 (100)은 바람직하게는 모든 성분들을 함께 보유하는 하우징 (housing)을 포함한다.

[0196] 양극 챔버 (102)는 양극 전극 (120)과 양극 이온 교환막 (122)에 의해서 염 용액 챔버로부터 분리된다. 양극 전극 (120)은 양극 전극 (120)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 막 (122)에 의해서 양극 챔버 (102)에 인접하도록 배치될 수 있다. 별법으로, 막 (122)이 막 (122)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 양극 전극 (120)에 의해서 양극 챔버 (102)에 인접하게 배치될 수 있다.

[0197] 음극 챔버 (104)는 음극 전극 (124)과 음극 이온 교환막 (126)에 의해서 염 용액 챔버로부터 분리된다. 음극 전극 (124)은 음극 전극 (124)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 막 (126)에 의해서 음극 챔버 (104)에 인접하도록 배치될 수 있다. 별법으로, 막 (126)이 막 (126)과 염 용액 챔버 (106) 사이에 위치한 음극 전극 (124)에 의해서 음극 챔버 (104)에 인접하게 배치될 수 있다.

[0198] 전극은 바람직하게는 전압 전위 (voltage potential)가 양극 챔버와 음극 챔버 사이에 적용되도록 금속으로 제작된다. 금속 전극은 바람직하게는 평면상이며, 이온교환막과 유사한 치수 및 단면 표면적을 갖는다. 전극은 바람직하게는 이온교환막 표면의 상당 부분이 그들 각각의 양극 챔버와 음극 챔버에서 물에 노출되도록 배열된다. 이것은 염 용액 챔버, 양극 챔버 및 음극 챔버 사이에서 이온 종의 이동을 허용한다. 바람직하게는, 전극은 전극의 표면을 가로질러서 균일한 간격을 두고 다수의 통로 (passage) 또는 구멍 (aperture)을 갖는다.

[0199] 전기적 전위의 공급원은 양극 챔버 (102)에서 산화 반응 및 음극 챔버 (104)에서 환원 반응을 유도하도록 양극 전극 (120) 및 음극 전극 (124)에 연결된다.

[0200] 전해 전지 (100)에 사용된 이온교환막 (122) 및 (126)은 클로라이드 이온 (Cl<sup>-</sup>)과 같이 염 용액 챔버 (106)와 양극 챔버 (102) 사이에서, 및 나트륨 이온 (Na<sup>+</sup>)과 같이 염 용액 챔버 (106)와 음극 챔버 (104) 사이에서 이온 교환이 이루어지도록 임의의 적합한 물질로 제작될 수 있다. 양극 이온 교환막 (122) 및 음극 이온 교환막 (126)은 동일하거나 상이한 제작 물질로 만들어질 수 있다. 바람직하게는, 양극 이온 교환막은 불소화된 중합체로 이루어진다. 적합한 불소화된 중합체에는 예를 들어 퍼플루오로술폰산/PTFE 공중합체 및 퍼플루오로술폰산/TFE 공중합체와 같은 퍼플루오로술폰산 중합체 및 공중합체가 포함된다. 이온교환막은 물질의 단일층 또는 다수의 층으로 제작될 수 있다. 적합한 이온 교환막 중합체는 상표명 나피온 (Nafion(등록상표)) 하에 시판되는 하나 이상의 이온 교환막 중합체를 포함할 수 있다.

[0201] 전해 전지 (100)의 양극 챔버 (102) 및 음극 챔버 (104)에 대한 물의 공급원은 임의의 적합한 물 공급원일 수 있다. 물은 시 차지단체의 물 공급원으로부터 제공될 수 있거나, 별법으로 전해 전지에서 사용하기 전에 전처리될 수 있다. 바람직하게는, 물은 전처리되고, 연화수, 정제수, 증류수 및 탈이온수로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, 전처리된 물 공급원은 역삼투 및 자외선 정제 장치를 사용하여 수득된 초고순도의

물이다.

- [0202] 염 용액 챔버 (106)에서 사용하기 위한 염 수용액은 ORP 수용액을 생산하기에 적합한 이온 종을 함유하는 임의의 염 수용액일 수 있다. 바람직하게는, 염 수용액은 통상적으로 또한 염수 용액으로도 불리는 수성 염화나트륨 (NaCl) 염 용액이다. 그 밖의 다른 적합한 염 용액에는 염화칼륨, 염화암모늄 및 염화마그네슘과 같은 그 밖의 다른 염화물 염뿐만 아니라, 칼륨 및 브롬 염과 같은 그 밖의 다른 할로젠 염이 포함된다. 염 용액은 염의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0203] 본 발명에서 유용한 3-챔버 전해 전지에서 생산된 다양한 이온 종류로 생각되는 종이 도 2에 예시되어 있다. 3-챔버 전해 전지 (200)은 양극 챔버 (202), 음극 챔버 (204) 및 염 용액 챔버 (206)을 포함한다. 양극 (208) 및 음극 (210)에 대해 적합한 전류를 인가하면, 염 용액 챔버 (206)을 통해서 이동하는 염 용액에 존재하는 이온은 음이온 교환막 (212) 및 양이온 교환막 (214)를 통해서 각각 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)를 통해서 이동하는 물 안으로 이동한다.
- [0204] 본 발명에서 유용한 3-챔버 전해 전지에서 생산된 다양한 이온 종류로 생각되는 종이 도 2에 예시되어 있다. 3-챔버 전해 전지 (200)은 양극 챔버 (202), 음극 챔버 (204) 및 염 용액 챔버 (206)을 포함한다. 양극 (208) 및 음극 (210)에 대해 적합한 전류를 인가하면, 염 용액 챔버 (206)을 통해서 이동하는 염 용액에 존재하는 이온은 음이온 교환막 (212) 및 양이온 교환막 (214)를 통해서 각각 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)를 통해서 이동하는 물 안으로 이동한다.
- [0205] 양이온은 염 용액 챔버 (206)을 통해서 이동하는 염 용액 (216)으로부터 음극 챔버 (204)를 통해서 이동하는 음극수 (218)로 이동한다. 음이온은 염 용액 챔버 (206)을 통해서 이동하는 염 용액 (216)으로부터 양극 챔버 (202)를 통해서 이동하는 양극수 (220)로 이동한다.
- [0206] 바람직하게는, 염 용액 (216)은 나트륨 이온 ( $\text{Na}^+$ ) 및 염화물 이온 ( $\text{Cl}^-$ ) 이온을 모두 함유하는 수성 염화나트륨 (NaCl)이다.  $\text{Na}^+$  양이온은 염 용액 (216)으로부터 음극수 (218)로 이동한다.  $\text{Cl}^-$  음이온은 염 용액 (216)으로부터 양극수 (220)로 이동한다.
- [0207] 나트륨 이온 및 염화물 이온은 양극 챔버 (202) 및 음극 챔버 (204)에서 더 반응을 수행할 수 있다. 예를 들어, 염화물 이온은 양극수 (220)에 존재하는 다양한 산소 함유 이온 및 다른 종 (예를 들어, 유리 산소 라디칼,  $\text{O}_2$ ,  $\text{O}_3$ )과 반응하여  $\text{ClO}_n^-$  및  $\text{ClO}^-$ 를 생산할 수 있다. 그 밖의 다른 반응은 또한 유리 산소 라디칼, 수소 이온 ( $\text{H}^+$ ), 산소 ( $\text{O}_2$ 로서), 및 임의로 오존 ( $\text{O}_3$ ) 및 퍼옥사이드를 포함하는 양극 챔버 (202)에서 일어날 수도 있다. 음극 챔버 (204)에서는 수소 기체 ( $\text{H}_2$ ), 히드록시드 이온 ( $\text{OH}^-$ ), 수산화나트륨 (NaOH), 및 그 밖의 라디칼이 형성될 수 있다.
- [0208] ORP 수용액을 생산하는 방법 및 장치는 적어도 2개의 3-챔버 전해 전지를 사용할 수 있다. 본 발명의 2개의 전해 전지를 사용하여 ORP 수용액을 생산하는 방법의 도식은 도 3에 나타내었다.
- [0209] 이 방법 (300)은 2개의 3-챔버 전해 전지, 구체적으로 제1 전해 전지 (302) 및 제2 전해 전지 (304)를 포함한다. 물은 물 공급원 (305)로부터 제1 전해 전지 (302)의 양극 챔버 (306) 및 음극 챔버 (308)로, 및 제2 전해 전지 (304)의 양극 챔버 (310) 및 음극 챔버 (312)로 전달, 펌프 또는 다른 식으로 분배된다. 일반적으로, 본 발명의 방법은 약 1 리터/분 내지 약 50 리터/분의 ORP 수용액을 생산할 수 있다. 생산능은 추가의 전해 전지를 사용함으로써 증가될 수 있다. 예를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그보다 많은 3-챔버 전해 전지를 사용하여 본 발명의 ORP 수용액의 생산량을 증가시킬 수 있다.
- [0210] 양극 챔버 (306) 및 양극 챔버 (310)에서 생산된 양극수는 혼합탱크 (314)에서 수집된다. 음극 챔버 (308) 및 음극 챔버 (312)에서 생산된 음극수의 일부는 혼합탱크 (314)에서 수집되어 양극수와 배합된다. 이 방법에서 생산된 음극수의 나머지 부분은 버린다. 음극수는 혼합탱크 (314)에 첨가하기 전에 임의로, 기체 분리기 (316) 및/또는 기체 분리기 (318)에 보내질 수 있다. 기체 분리기는 생산 공정 중에서 음극수에서 형성된 수소 기체와 같은 기체를 제거한다.
- [0211] 혼합탱크 (314)는 임의로 재순환 펌프 (315)에 연결되어 전해 전지 (302) 및 (304)로부터의 양극수와 일부의 음극수가 균질하게 혼합되도록 한다. 또한, 혼합탱크 (314)는 임의로 ORP 수용액의 수준 및 pH를 모니터링하는 데 적합한 장치를 포함할 수 있다. ORP 수용액은 혼합탱크의 위치에서 또는 그에 근접하여 소독 또는 멸균시키기

위하여 펌프 (317)에 의해 혼합탱크 (314)로부터 전달될 수도 있다. 별법으로, ORP 수용액은 멀리 떨어진 장소 (예를 들어, 창고, 병원 등)로 수송하기 위하여 적합한 용기 내로 분배될 수도 있다.

[0212] 이 방법 (300)은 추가로 제1 전해 전지 (302)의 염 용액 챔버 (322) 및 제2 전해 전지 (304)의 염 용액 챔버 (324)에 염 용액을 제공하기 위한 염 용액 재순환 시스템을 포함한다. 염 용액은 염 탱크 (320)에서 제조된다. 염 용액은 펌프 (321)에 의해서 염 용액 챔버 (322) 및 (324)로 전달된다. 바람직하게는, 염 용액은 우선 염 용액 챔버 (322)를 통과하고, 이어서 염 용액 챔버 (324)를 통해서 연속하여 유동한다. 별법으로, 염 용액은 두개의 염 용액 챔버에 동시에 펌핑될 수도 있다.

[0213] 염 탱크 (320)에 복귀하기 전에, 염 용액은 필요에 따라서 ORP 수용액의 온도를 조절하기 위해서 혼합탱크 (314) 내의 열 교환기 (326)을 통해서 유동할 수 있다.

[0214] 염 용액에 존재하는 이온은 제1 전해 전지 (302) 및 제2 전해 전지 (304)에서 시간이 경과함에 따라서 고갈된다. 이온의 추가의 공급원은 주기적으로 혼합탱크 (320)에 첨가되어 양극수 및 음극수에 전달된 이온을 대체시킬 수 있다. 이온의 추가의 공급원을 사용하여 시간이 경과함에 따라서 강하게 되는 (즉, 산성으로 되는) 염 용액을 일정한 pH로 유지시킬 수 있다. 추가의 이온의 공급원은 예를 들어 염화나트륨과 같은 염을 포함하는 임의의 적합한 화합물일 수 있다. 바람직하게는, 수산화나트륨을 혼합탱크 (320)에 첨가하여 양극수 및 음극수에 전달된 나트륨 이온 ( $Na^+$ )을 대체시킨다.

[0215] 상기 공정이 적어도 2개의 3-챔버 전해 전지를 이용할 경우, 각각의 전해 전지는 바람직하게는 양극 챔버, 음극 챔버, 및 양극 챔버와 음극 챔버를 분리시키는 염 용액 챔버를 포함한다. 이 장치는 바람직하게는 전해 전지에 의해서 생산된 양극수 및 하나 이상의 전해 전지에 의해서 생산된 음극수의 일부를 수집하기 위한 혼합탱크를 포함한다. 바람직하게는, 장치는 추가로 전해 전지의 염 용액 챔버에 공급된 염 용액의 재순환이 가능하도록 염 재순환 시스템을 포함한다.

[0216] 이하의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하는 것으로서, 물론 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로도 제한하는 것으로 이해하지 않아야 한다.

[0217] 실시예 1-3

[0218] 이들 실시예는 본 발명의 ORP 수용액의 독특한 특징을 설명하는 것이다. 실시예 1-3에서 ORP 수용액의 샘플은 본 명세서에 기술된 방법에 따라서 분석하여 각각의 샘플에 존재하는 이온 중 및 그 밖의 다른 화합물 질 종의 물리적 특성 및 수준을 결정하였다. 이산화염소, 오존 및 과산화수소에 대해 얻은 결과는 상기 종을 측정하기 위해 사용된 표준 시험을 기초로 한 것이다. 그러나, 결과는 상이한 종을 나타낼 수 있고, 이것은 또한 양성 시험 결과를 생성시킬 수 있다. 또한, 이산화염소, 오존 및 과산화수소가 차아염소산염과 반응하여 그의 소비 및 다른 종 (예를 들어, HCl 및  $O_2$ )의 생산을 유도할 수 있음이 보고되었다. ORP 수용액의 각각의 샘플에 대한 pH, 산화-환원 전위 (ORP) 및 존재하는 이온 종은 표 1에 제시된다.

**표 1**

[0219]

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

[0220] 이들 결과에 의해서 입증되는 바와 같이, ORP 수용액은 소독, 살균 및/또는 세정에 사용하기에 적합한 물리적 특성을 갖는다.

[0221] 실시예 4-10

[0222] 이들 실시예는 본 발명에 따른 ORP 수용액에 다양한 양의 표백제를 첨가하는 것을 설명한다. 특히, 이들 실시예는 조성물의 항미생물 활성 및 식물 표백능을 입증한다.

[0223]

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

표 2

[0224]

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

[0225]

표백제의 일부분으로서 첨가된 큰 볼러스 (bolus)의 염소 이온은 n.d. 표식으로 나타낸 바와 같이 이산화염소 및 퍼옥사이드 수준의 정확한 측정을 방해하였다. 또한, 이산화염소 및 퍼옥사이드에 대해 얻은 결과는 상기 종을 측정하기 위해 사용된 표준 시험을 기초로 한 것이다. 그러나, 결과는 상이한 종을 나타낼 수 있고, 이것은 또한 양성 시험 결과를 생성시킬 수 있다. 또한, 이산화염소, 오존 및 과산화수소가 차아염소산염과 반응하여 그의 소비 및 다른 종 (예를 들어, HCl 및 O<sub>2</sub>)의 생산을 유도할 수 있음이 보고되었다. 이들 실시예가 입증하는 바와 같이, 표백제를 첨가하거나 첨가하지 않은 ORP 수용액의 차아염소산 수준은 유사하다.

[0226]

실시예 4-10의 샘플을 바실러스 서브틸리스 변종 니게르 (Bacillus subtilis var. niger) 포자 (에스피에스 메디칼 (SPS Medical, 미국 뉴욕주 러쉬)로부터 취득된 ATCC #9372)를 사용하여 고폄자수 시험 (high spore count test)에 적용하였다. 포자 현탁액은 (멸균 후드 내에서 증발시킴으로써) 100 마이크로리터당 4x10<sup>6</sup> 포자로 농축시켰다. 포자 현탁액의 100 마이크로리터 샘플을 실시예 4-10에서의 각각의 샘플 900 마이크로리터와 혼합하였다. 샘플을 표 3에 기술된 바와 같이 1 내지 5분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 나타낸 시점에, 100 마이크로리터의 배양된 샘플을 각각의 TSA 플레이트 상에 도말하고, 35°C±2°C에서 24시간 동안 인큐베이팅한 후에, 각각의 플레이트 상에 생성된 콜로니의 수를 측정하였다. 대조 플레이트는 출발 포자 농도가 > 1x10<sup>6</sup> 포자/100 마이크로리터였음을 나타내었다. 다양한 인큐베이팅 시간에서 다양한 샘플에 대한 바실러스 포자의 농도 (2회 측정치의 평균)를 표 3에 나타낸다.

표 3

[0227]

	1분	2분	3분	4분	5분
실시예 4	>> 1000	411	1	0	2
실시예 5	>> 1000	1000	1	0	0
실시예 6	>> 1000	>> 1000	> 1000	22	0
실시예 7	>> 1000	>> 1000	> 1000	15	0
실시예 8	>> 1000	>> 1000	> 1000	3	1
실시예 9	>> 1000	74	0	0	0
실시예 10	>> 1000	239	3	0	0

[0228]

이들 결과가 입증하는 바와 같이, 표백제 (10% 표백제 수용액으로서)의 농도가 증가함에 따라서, 사멸된 바실

러스 포자의 양은 2-3 분 동안 배양된 샘플의 경우에 감소된다. 그러나, 5분 동안 인큐베이팅된 샘플의 경우에는 표백제 농도가 바실러스 포자 사멸에 영향을 미치지 않는다. 또한, 이 결과는 ORP 수용액에 대한 0.01% 세제의 첨가는 포자 사멸을 감소시키지 않는 것을 입증한다.

[0229] 실시예 4-10의 샘플을 식물 표백 시험에 적용하였다. 샘플을 시험한 식물은 암청색 염료 패치 (patch)를 갖는 100% 레이온의 소아용 티셔츠였다. 염색된 식물의 2인치 정사각형 조각을 50 ml 플라스틱 튜브에 넣었다. 각각의 식물 조각을 실시예 4-10의 샘플 용액으로 덮었다. 식물의 증백에 의해서 측정된 것으로서, 완전한 표백이 수득될 때까지의 경과된 시간을 표 4에 나타낸다.

**표 4**

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

[0231] 이들 실시예에 의해서 입증되는 바와 같이, 조성물에서 ORP 수용액의 농도가 증가함에 따라서, 완전한 표백이 수득될 때까지의 시간은 증가한다.

[0232] 실시예 11

[0233] 본 실시예는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신 (Microcyn)의 효과적인 항미생물 용액으로서의 용도를 입증한다.

[0234] 시험관내 시간-사멸 평가를 마이크로신 산화 환원 전위수를 사용하여 수행하였다. 마이크로신을 50개의 상이한 미생물 균주, 즉 25개의 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC) 균주 및 문헌 [Tentative Final Monograph, Federal Register, 17 June 1994, vol. 59:116, pg. 31444]에 기재된 바와 같은 25개의 동일한 종의 임상 단리물 (Clinical Isolate)의 시험 현탁액에 대해 평가하였다. 30초, 1분, 3분, 5분, 7분, 9분, 11분, 13분, 15분, 및 20분 동안 마이크로신에 노출시킨 후에 각각의 시험 균주의 초기 집단으로부터의 감소율 및 Log<sub>10</sub> 감소를 결정하였다. 모든 아가 도말은 2회 수행하였고, 마이크로신은 99% (v/v) 농도에서 평가하였다. 모든 시험은 21 C.F.R. Part 58에 명시된 굿 래버러토리 프랙티스 (Good Laboratory Practices)에 따라 수행하였다.

[0235] 하기 표는 5.0 Log<sub>10</sub>보다 큰 수준으로 감소된, 시험된 모든 집단에 대한 30초 노출 마크 (mark)시의 상기 시험관내 시간-사멸의 평가 결과를 요약한 것이다.

표 5

시험관 내 30초 사멸

번호	미생물 종	초기 집단 (CFU/mL)	노출 후 집단 (CFU/mL)	Log <sub>10</sub> 감소	감소율
1	아시네토박터 바우만나이 (ATCC #19003)	2.340 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.3692	99.9999
2	아시네토박터 바우만나이 임상 단리물 BSLI #061901Ab3	1.8150 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.2589	99.9999
3	박테로이테스 프라길리스 (ATCC #43858)	4.40 x 10 <sup>10</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	7.6435	99.9999
4	박테로이테스 프라길리스 임상 단리물 BSLI #061901Bf6	2.70 x 10 <sup>10</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	7.4314	99.9999
5	칸디다 알비칸스 (ATCC #10231)	2.70 x 10 <sup>10</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.3345	99.9999
6	칸디다 알비칸스 임상 단리물 BSLI #042905Ca	5.650 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.7520	99.9999
7	엔테로박터 아에로게네스 (ATCC #29007)	1.2250 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.0881	99.9999
8	엔테로박터 아에로게네스 임상 단리물 BSLI #042905Ea	1.0150 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.0065	99.9999
9	엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212)	2.610 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.4166	99.9999
10	엔테로코커스 파에칼리스 임상 단리물 BSLI #061901Efs2	1.2850 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.1089	99.9999
11	엔테로코커스 파에시움 VRE, MDR (ATCC #51559)	3.250 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.5119	99.9999
12	엔테로코커스 파에시움 임상 단리물 BSLI #061901Efm1	1.130 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.0531	99.9999
13	에스체리치아 콜라이 (ATCC #11229)	5.00 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.6990	99.9998
14	에스체리치아 콜라이 임상 단리물 BSLI #042905Ec1	3.950 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.5966	99.9997
15	에스체리치아 콜라이 (ATCC #25922)	6.650 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.8228	99.9998
16	에스체리치아 콜라이 임상 단리물 BSLI #042905Ec2	7.40 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.8692	99.9998
17	해모필루스 인플루엔자에 (ATCC #8149)	1.5050 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>4</sup>	5.1775	99.9993

[0236]

18	해모필루스 인플루엔자에 임상 단리물 BSLI #072605Hi	$1.90 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^4$	5.2788	99.9995
19	클렙시엘라 옥시토카 MDR (ATCC #15764)	$1.120 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.0492	99.9999
20	클렙시엘라 옥시토카 임상 단리물 BSLI #061901K <sub>o</sub> 1	$1.810 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.2577	99.9999
21	클렙시엘라 뉴모니아에 오제나에 종 (ATCC #29019)	$1.390 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.1430	99.9999
22	클렙시엘라 뉴모니아에 임상 단리물 BSLI #061901K <sub>pn</sub> 2	$9.950 \times 10^8$	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
23	마이क्र로코커스 루테우스 (ATCC #7468)	$6.950 \times 10^8$	$< 1.00 \times 10^3$	5.8420	99.9999
24	마이क्र로코커스 루테우스 임상 단리물 BSLI #061901M <sub>l</sub> 2	$1.5150 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.1804	99.9999
25	프로테우스 미라빌리스 (ATCC #7002)	$1.5950 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.2028	99.9999
26	프로테우스 미라빌리스 임상 단리물 BSLI #061901P <sub>m</sub> 2	$2.0950 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.3212	99.9999
27	슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #15442)	$6.450 \times 10^8$	$< 1.00 \times 10^3$	5.8096	99.9999
28	슈도모나스 아에루기노사 임상 단리물 BSLI #072605P <sub>a</sub>	$1.3850 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.1414	99.9999
29	슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #27853)	$5.550 \times 10^8$	$< 1.00 \times 10^3$	5.7443	99.9999
30	슈도모나스 아에루기노사 임상 단리물 BSLI #061901P <sub>a</sub> 2	$1.1650 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.0663	99.9999
31	세라티아 마르세센스 (ATCC #14756)	$9.950 \times 10^8$	$< 1.00 \times 10^3$	5.9978	99.9999
32	세라티아 마르세센스 임상 단리물 BSLI #042905S <sub>m</sub>	$3.6650 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.5641	99.9999
33	스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538)	$1.5050 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.1775	99.9999
34	스타필로코커스 아우레우스 임상 단리물 BSLI #061901S <sub>a</sub> 1	$1.250 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.0969	99.9999
35	스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #29213)	$1.740 \times 10^9$	$< 1.00 \times 10^3$	6.2405	99.9999

[0237]

36	스타필로코커스 아우테우스 입상 단리물 BSLI #061901Sa2	1.1050 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.0434	99.9999
37	스타필로코커스 에피테미디스 (ATCC #12228)	1.0550 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.0233	99.9999
38	스타필로코커스 에피테미디스 입상 단리물 BSLI #072605Se	4.350 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.6385	99.9998
39	스타필로코커스 해몰리티쿠스 (ATCC #29970)	8.150 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.9112	99.9999
40	스타필로코커스 해몰리티쿠스 입상 단리물 BSLI #042905Sha	8.350 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.9217	99.9999
41	스타필로코커스 호미니스 (ATCC #27844)	2.790 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.4456	99.9996
42	스타필로코커스 호미니스 입상 단리물 BSLI #042905Sho	5.20 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.7160	99.9998
43	스타필로코커스 사프로피티쿠스 (ATCC #35552)	9.10 x 10 <sup>8</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	5.9590	99.9999
44	스타필로코커스 사프로피티쿠스 입상 단리물 BSLI #042905Ss	1.4150 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.1508	99.9999
45	스트렙토코커스 뉴모니아에 (ATCC #33400)	2.1450 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>4</sup>	5.3314	99.9995
46	스트렙토코커스 피오게네스 (ATCC #19615)	5.20 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.7160	99.9999
47	스트렙토코커스 피오게네스 입상 단리물 BSLI #061901Spy7	2.5920 x 10 <sup>9</sup>	< 1.00 x 10 <sup>3</sup>	6.4141	99.9999

[0238]

[0239]

그의 미생물 감소는 5.0 Log<sub>10</sub> 미만에서 측정되었지만, 마이크로신은 또한 표 5에 포함되지 않은 3개의 나머지 종에 대한 항미생물 활성을 보였다. 보다 구체적으로, 마이크로신에 대한 30초 노출은 스트렙토코커스 뉴모니아에 (입상 단리물; BSLI #072605Spn1)의 집단을 4.5 Log<sub>10</sub>보다 큰 수준으로 감소시켰고, 이것은 상기 종에 대한 검출 한계이었다. 또한, 칸디다 트로피칼리스 (ATCC #750)으로 시험할 때, 마이크로신은 30초 노출 후에 3.0 Log<sub>10</sub>을 초과한 미생물 감소를 보였다. 추가로, 칸디다 트로피칼리스 (BSLI #042905Ct)로 시험할 때, 마이크로신은 20분 노출 후에 3.0 Log<sub>10</sub>을 초과한 미생물 감소를 보였다.

[0240]

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

[0241]

실시에 12

[0242]

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

[0243]

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

[0244]

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

비클렌스가 시험 검출 한계만큼 집단을 감소시켰기 때문이다 (상기 경우에, 4.8 Log<sub>10</sub>보다 큰 수준으로). 평균 0.9% 염화나트륨 관류 용액은 상기 논의한 각각의 6개의 시험 균주의 미생물 집단을 20분 노출 후에 0.3 Log<sub>10</sub> 미만의 수준으로 감소시켰음을 알 수 있다.

[0245]

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

**표 6**

사멸 비교 결과

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

[0246]

[0247]

상기 시험관내 시간-사멸 비교 평가 결과는 마이크로신 산화 환원 전위수가 히비클렌스(등록상표)와 동등한, 에스체리치아 콜라이 (ATCC #11229 및 ATCC #25922), 슈도모나스 아에루기노사 (ATCC #15442 및 ATCC #27853), 세라티아 마르세센스 (ATCC #14756) 및 마이크로코커스 루테우스 (ATCC #7468)에 대한 항미생물 활성을 보일뿐만 아니라, 엔테로코커스 파에칼리스 (ATCC #29212), 스타필로코커스 아우레우스 (ATCC #6538 및 ATCC #29213) 및 스타필로코커스 에피더미디스 (ATCC #12228)에 대한 보다 효과적인 치료를 제공함을 입증한다. 표 6에 제시된 바와 같이, 마이크로신은 일부 종에서 보다 신속한 항미생물 반응 (즉, 30초 미만)을 보인다. 또한, 마이크로신에 노출시키면 표 6에 나열된 모든 종에서 총 미생물 감소가 보다 크게 나타난다.

[0248]

실시예 13

[0249]

본 실시예는 본 발명에 따라 사용되는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신의 안정성, 독성 결여, 및 항미생물

활성을 입증한다.

- [0250] 마이크로신은 살균, 멸균 및 상처 항패혈성 활성을 갖는 중성 pH의 초산화 (superoxidized) 용액이다. 마이크로신은 순수한 물 및 염 (NaCl)으로부터 제조되고, 낮은 농도의 나트륨 (예를 들어, <55 ppm) 및 염소 (예를 들어, <80 ppm)을 함유하고, pH는 7.2 내지 7.8이고, 산화 반응-환원 전위는 840 mV 내지 960 mV이다. 마이크로신 60은 한 농도로만 제조되고, 활성화되거나 희석될 필요가 없다. 상기 용액은 역삼투에 의해 제조된 물로부터 제조된 후, 고압 및 염화나트륨에 의해 생성된 전기화학적 구배에 적용된다. 이러한 방식으로, 전기화학 구배가 생성되는 다중 챔버에서 형성되는 반응성 종은 마이크로신을 생성시키기 위해 제어된 방식으로 선택된다. 그 결과는 높은 산화 반응-환원 전위 (+840 mV 내지 +960 mV) 및 이에 따른 높은 항균 활성을 부여하는 제어된 함량의 유리 라디칼을 갖는 용액이다.
- [0251] 차아염소산 및 차아염소산나트륨은 낮은 농도의 기타 성분, 예를 들어 클로라이드 이온과 함께 마이크로신에 포함되는 가장 풍부한 성분이다. 특정 이온에 매이기를 원하지 않지만, 소독 효과는 반드시 염소의 양에만 의존하지는 않는 것으로 생각되나, 산소의 반응성 종 및/또는 산소, 또는 하나 이상의 그의 전구체의 함량에 의존할 수도 있다. 또한, 문헌에 보고된 다른 초산화 용액과 달리, 마이크로신은 중성 pH (6.4-7.8)를 갖고, 부식성이 아니며, 2년까지 보관시에 안정하다. 상기 모든 특징 때문에 고수준 소독제로서 효과적이고 무생물적 및 생물학적 표면 (예를 들어, 조직) 모두에 사용하기 적합한 초산화 용액을 제조할 수 있다.
- [0252] 가속 안정성 시험은 2년 동안 그의 소독 활성을 상실하지 않으면서 크게 상이한 온도 조건, 즉 4 내지 65°C에서 보관될 수 있음을 입증하였다. 상기 장기 보관 안정성은 또한 제조 직후에 사용시에만 효과적인 이전에 보고된 초산화 용액과 상이한 것이다. 즉, 마이크로신은 그의 항미생물 활성을 상실하지 않으면서 극한 조건에서도 보관 및 배포할 수 있는 반면에, 다른 용액은 그 용액을 사용하고자 하는 모든 병원에서 고가의 특수 기기에 의해 생산되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 제조자는 마이크로신 용기를 일단 개봉하면 균일한 활성 및 일정한 결과를 보장하기 위해서는 30일 내에 사용되어야 한다고 권장하고 있다.
- [0253] 마이크로신의 용량은 단지 피부 단위면적당 적용되는 부피의 변화에 의해 변화될 수 있다. 독성학적 연구에서, 무손상 피부에 국소 적용되는 마이크로신의 용량은 0.05 내지 0.07 mL/cm<sup>2</sup>로 상이하였고, 급성 피부 독성 연구에서 및 피부 자극 조사에서, 용량은 8.0 mL/cm<sup>2</sup> 이하였고, 깊은 상처에 대한 적용을 조사한 연구에서는 마이크로신은 0.09 mL/cm<sup>2</sup>의 용량으로 적용되었다.
- [0254] 4 내지 24시간 노출시키는 단일 적용을 사용하여 마이크로신을 무손상 피부에 국소 적용하는 독성학적 연구를 수행하였다. 7일 동안 마이크로신의 1일 1회 또는 2회의 다중 적용을 래트의 깊은 상처에 대해 평가하였다.
- [0255] 급성 자극 및 피부 독성에 대한 마이크로신의 효과를 평가하기 위해서 토끼의 무손상 피부에 대해 두 연구를 수행하였다. 생검시에 임상 징후, 피부 자극, 또는 피부의 이상이 마이크로신에 노출된 어떠한 동물에서도 관찰되지 않았다.
- [0256] 깊은 상처에 국소 적용된 마이크로신으로부터 국소 및 전신 독성의 특성을 래트에서 평가하였다. 혈액 화학 또는 혈액 세포학 파라미터의 이상, 유의한 차이가 관찰되지 않았고, 생검의 변형이 관찰되지 않았다. 적용 부위 근처의 상처 및 조직의 피부 자극 등급 및 조직병리학은 마이크로신으로 처리된 상처와 염수 용액으로 처리된 대조군 사이에 어떠한 차이도 보이지 않았다. 또한, 상처 치유 과정 동안 콜라겐 II의 침착은 면역조직화학에 의해 측정시에 마이크로신 사용에 의해 변경되지 않았다.
- [0257] 또한, 마이크로신의 전신 독성을 마우스의 복강내 주사에 의해 평가하였다. 이를 위해, 5마리의 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 마이크로신을 복강내 경로로 주사하였다. 동일한 방식으로, 5마리의 대조 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 염수 용액 (0.9%의 염화나트륨)을 주사하였다. 상기 조사에서, 복강내 단일 용량의 마이크로신을 투여한, LD50이 50 mL/kg을 초과하는 임의의 동물에서 사망률 또는 임의의 전신 독성 증거가 관찰되지 않았다.
- [0258] 마이크로신을 흡수시키고 임의의 고유한 독성 효과를 특성화하기 위해 마이크로신을 경구 경로로 래트에게 투여하였다. 이를 위해, 단일 용량 (4.98 mL/kg)을 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 종의 3마리의 알비노 래트에게 식도관에 의해 투여하였다. 단일 경구 용량의 마이크로신에게 노출된 임의의 동물의 사망률, 임상 징후 또는 생검 이상이 존재하지 않았다.
- [0259] 국소 적용된 마이크로신의 안구 자극 가능성을 또한 토끼에서 평가하였다. 안구 자극 또는 임의의 다른 임상

징후가 안구 경로를 통한 국소 투여에 의해 마이크로신에 노출된 임의의 동물에서 관찰되지 않았다.

- [0260] 흡입에 의한 급성 독성 가능성을 결정하기 위해 마이크로신을 흡입 경로에 의해 래트에게 적용하였다. 모든 동물은 노출 후에 활성 및 털세우기의 매우 경미하거나 경미한 감소를 보였지만, 다음날에 모두 증상을 보이지 않았다. 흡입에 의해 마이크로신에 노출된 동물의 생검에서 사망률 또는 이상이 관찰되지 않았다.
- [0261] 마이크로신을 사용한 피부 감각 가능성에 대한 평가는 변형 폐색 패치법 (Buehler)을 사용하여 기니아 피그에서 수행하였다. 자극은 단순 처리 시험 후에 대조군 동물 및 처리 시험 후에 평가된 동물 (유도에 의해 처리됨)에서 관찰되지 않았다. 따라서, 마이크로신은 감각 반응을 야기하지 않는다.
- [0262] 마이크로신을 사용한 생체 내에서 복부 상처의 미생물 부하의 감소를 래트에서 평가하였다. 복벽을 외과적으로 개방시키고, 합성 메쉬로 봉합한 후, 공지의 이. 콜라이 세균 부하로 감염시켰다. 상기 실험에서, 마이크로신은 세균 부하 감소에 있어 염수 용액보다 우수한 것으로 입증되었다. 육안 검사에서, 상처는 염수군에서만 심하게 감염되었다. 메쉬는 마이크로신군의 동물의 복벽에서만 통합되었다. 군당 30마리의 동물의 정량적 배양은 미생물 부하를 염수 용액이 99.969% 감소시킨 것에 비해 99.997% 감소시킨 마이크로신에서 보다 우수한 미생물 부하 감소를 보였다. 또한, 농양 형성은 마이크로신으로 처리된 7마리의 동물에서, 염수 용액으로 처리된 17마리의 동물에 존재하였다.
- [0263] 따라서, 무손상 피부, 깊은 개방성 피부 상처, 결막낭에 경구 및 흡입 경구에 의해 또는 복강내 주사에 의해 적용될 때, 마이크로신은 그와 관련된 유해한 효과를 보이지 않았다. 또한, 500명 초과와 처리 환자에서 상처가 피부 및 점막에서 매우 다양한 특성을 보이고, 우수한 방부성 및 미용상의 결과를 보였다. 따라서, 국소 적용된 마이크로신은 상기 임상 시험에서 효과적이고, 약물 허용성이 우수하여야 한다.
- [0264] 마이크로신을 투명한 240 mL PET 병에 충전한다. 이를 실온에서 보관하고, 병을 개봉하지 않으면 선반에서 2년 이하 동안 안정하게 유지시킨다. 개봉시에는 모든 제품은 90일 미만 내에 사용할 것이 권장된다. 그의 높은 생물학적 안전성 프로파일로부터, 마이크로신은 오염 또는 부식 위험이 없이 싱크대로 배출할 수 있다.
- [0265] 마이크로신을 사용한 다수회의 미생물 시험이 미국과 멕시코에서 수행되었다. 처음 노출 수초 내에 90% 초과와 세균이 박멸된다. 상기 표준에 따라 마이크로신이 보이는 항균 및 항진균 활성을 표 7에 요약한다.

**표 7**

[0266]	세균	카탈로그	작용 시간 (99.999% 미만의 감소)
	슈도모나스 아에루기노사	ATCC 25619	1분
	스타필로코커스 아우레우스	ATCC 6538	1분
	에스체리치아 콜라이	ATCC 11229	1분
	살모넬라 티피 ( <i>S. typhi</i> )	CDC 99	1분
	칸디다 알비칸스	ATCC	1분
	바실러스 서브틸리스	9372	
	저 포자 ( $10^4$ )		10분
	고 포자 ( $10^6$ )		15분

- [0267] 살포자활성 실험은 PAHO [Pan-America Health Organization]/WHO 프로토콜에 따라서 수행되었다.
- [0268] 마이크로신은 5분 이내에 인간 면역결핍 바이러스 (균주 SF33)의 바이러스 부하를 3 로그 초과까지 감소시키는 것으로 나타났다. 이것은 마이크로신에 의해서 처리된 바이러스의 시험에서 세포병리학적 효과의 부재에 의해 및 항원 Agp24 수준에 의해서 증명되었다 (이들 실험은 미국 환경 보호청 (United States Environmental Protection Agency)(DIS/TSS-7/1981, 11, 12)의 살바이러스제 프로토콜에 따라서 수행되었다.
- [0269] 마이크로신의 살바이러스 활성은 HIV에 대하여 미국에서 수행된 시험에서 최근에 확인되었으며, 리스테리아 모노사이토게네스 (*Listeria monocytogenes*), MRSA 및 마이코박테리움 보비스에 대한 그의 활성도 또한 기록되었다. 즉, 마이크로신은 추천된 바와 같이 투여된 경우에 1 내지 15분의 노출에 의하여 세균, 진균, 바이러스 및 포자를 박멸할 수 있는 것으로 입증되었다.

[0270] 실시예 14

[0271] 본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:

[0272]	성분	양
[0273]	ORP 수용액	250 mL
[0274]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	15 g
[0275]	트리에탄올아민 (중화제)	80 mL

[0276] 실시예 15

[0277] 본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:

[0278]	성분	양
[0279]	ORP 수용액	1000 mL
[0280]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	15 g
[0281]	트리에탄올아민 (중화제)	80 mL

[0282] 실시예 16

[0283] 본 실시예는 환자에 대한 국소 투여에 적합한 본 발명의 제제를 제공한다. 제제는 다음을 포함한다:

[0284]	성분	양
[0285]	ORP 수용액	250 mL
[0286]	카르보폴(등록상표) 중합체 분말 (증점제)	7 g
[0287]	트리에탄올아민 (중화제)	12 mL

[0288] 실시예 17

[0289] 본 실시예는 ORP 수용액 및 증점제를 포함하는 본 발명의 제제의 제조를 설명한다.

[0290] ORP 수용액을 유리 비이커 또는 자아 (jar)와 같은 적합한 용기에 넣는다. 카르보폴(등록상표) 974P 중합체는 거친 체 (또는 여과기 (strainer))를 통과시켜 빠른 살포를 허용하면서 동시에 어떤 큰 응집체라도 파쇄가 가능하도록 한다. 그 후, 카르보폴(등록상표) 974P를 증점제로서 첨가한다. 카르보폴(등록상표) 중합체는 덩어리가 형성되는 것을 방지하고, 따라서 과도하게 긴 혼합 사이클을 피하기 위해서 서서히 첨가한다.

[0291] 용액은 분말이 실온에서 용해하도록 카르보폴(등록상표) 중합체를 첨가하는 동안 빠르게 혼합시킨다. 그 후, 중화제인 트리에탄올아민을 용액에 첨가하고, 전기 혼합기 또는 그 밖의 다른 적합한 장치를 사용하여 균질한 겔이 수득될 때까지 혼합시킨다. 카르보폴(등록상표) 중합체 조성물에 중화제를 첨가하여 제제를 겔로 전환시킨다.

[0292] 실시예 18

[0293] 본 연구는 통상적인 상처 요법에 비해, 감염된 당뇨병 족부 궤양의 치료를 위해 본 발명에 따른 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신의 사용 유효성을 입증한다.

[0294] 본 연구는 감염된 당뇨병 족부 궤양의 치료에서 "대조" 요법에 마이크로신 요법을 비교하는, 전향 (prospective), 단일 맹검 (single blind), 무작위, 대조 조사이었다. 환자는 연구를 위한 기준을 충족시키고 당뇨병 족부 클리닉에 진찰을 받으러 올 때 무작위로 분류하였다. 무작위 분류는 마이크로신 또는 대조군에게 교대로 할당함으로써 수행하였다. 환자는 그들이 마이크로신 치료를 받는지 또는 대조군 치료를 받는지 알려주지 않았다. 그러나, 환자가 어느 치료를 받고 있는지 알게 된 경우에는, 이들은 연구로부터 배제시켰다.

[0295] 45명의 환자를 20주 연구에 참여시켰다. 감염된 당뇨병 족부 궤양을 제시하는 것으로 심사된 환자가 적합하였다. 환자는 임의의 연구 관련 치료를 시작하기 전에 고지 동의서에 서명하였다. 연구 집단 내에서, 45명의 무작위 분류한 환자 중에서 8명의 환자 (18%)가 연구되는 다리의 심각한 동맥 폐색 때문에 초기 평가 직후에 연구로부터 배제되었다. 사지 구제술 또는 대절단을 위해 환자를 혈관 외과의사에게 이송하였다. 다른 환자는

연구 동안 배제되지 않았다.

[0296] 마이크로신 및 대조군 사이에 임의의 인구학적 특성에 대한 통계상 유의한 차이가 없었다 (표 8 및 9).

**표 8**

[0297]

환자 특성					
파라미터	처리군	N	평균	표준편차	P-값
연령 (연)	마이크로신	21	61.9	11.9	NS
	대조군	16	67.8	11.6	
당뇨병 지속 기간 (연)	마이크로신	21	16.4	8.1	NS
	대조군	16	17.0	10.2	
평균 공복시 당혈중	마이크로신	21	163.0	59.0	NS
	대조군	16	152.0	65.8	
퀘양 지속 기간 (주)	마이크로신	21	8.58	8.50	NS
	대조군	16	8.67	8.50	
브랜치/발목 지수	마이크로신	21	0.9	0.5	NS
	대조군	16	1.14	0.7	

**표 9**

[0298]

환자 성별 및 체중				
파라미터	카테고리	마이크로신	대조군	P-값
		n (%)	n (%)	
성별	M	9 (45.0)	8 (50.0)	NS
	F	12 (55.0)	8 (50.0)	
비만도	≤27 kg/m	15 (71.4)	12 (75.0)	NS
	≥27 kg/m	6 (28.6)	4 (16.0)	

[0299]

연구 동안 피사 또는 조각질화된 조직을 제거하기 위해 환자에게 연구 퀘양의 세밀한 피사 조직 제거술을 수행하였다. 포비돈 요오드 및 염수 세정 대신에 비누 및 마이크로신을 사용한 것을 제외하고는 유사한 치료 요법을 두 연구 집단에 수행하였다. 모든 연구 상처에는 습윤 상처 환경 제공에 사용되는 젤, 거즈 및 접착 커버링으로 이루어진 동일한 드레싱을 적용하였다. 중량 부하를 가능한 한 방지하라는 지침에 추가하여, 퀘양이 중량 부하 영역 상에 존재할 경우 퀘양 부위의 압박을 경감시키기 위해 환자에게 중량 부하 분산용 성형 삽입체를 제공하였다. 두 처리군의 모든 환자는 처음에 매일 관찰한 후, 상처 상태에 따라서 3일마다 또는 1주 1회 관찰할 필요가 있었다.

[0300]

연구 종료 시점은 다음과 같았다: 1차 - 취기 감소, 연조직염 감소, 치유, 및 안전성- 심각한 유해한 사건. 데이터 분석은 치료와 취기 감소, 연조직염 감소 및 치유 사이의 관계를 보여주었다 (표 10). 대조군에서 단지 1/4 (25%)의 환자만이 취기 감소를 보인 것에 비해, 마이크로신 처리군은 모든 환자 (100%)가 취기 감소를 보였다. 연조직염 감소를 보인 환자 비율은 대조군이 약 44%인 반면, 마이크로신 처리군은 약 81%이었다. 1) 감염으로부터 상처에서 육아 조직의 형성으로의 진행 및 2) 상처 주위의 건강한 조직의 발생으로 규정되는 치유는 마이크로신 처리군에서 각각 약 90% 및 94%로 관찰되었다. 대조군의 경우, 그 값은 각각 63% 및 31%로 밝혀졌다.

**표 10**

[0301]

결과	마이크로신 N (%)	대조군 N (%)	P-값 [1]	NNT [2]
취기 감소	21 (100.0)	4 (25.0)	0.001	2
연조직염 감소	17 (80.9)	7 (43.7)	0.01	3
치유				

감염으로부터 상처에서 육아 조직의 형성으로의 진행	19 (90.4)	10 (62.5)	0.05	4
궤양 주위의 조직 및 피부의 개선	19 (90.4)	5 (31.2)	0.001	2
[1] 카이 제곱(chi-squared)에 대한 예이츠의 수정(Yates correction)을 기초로 한 P-값				
[2] NNT = 치료에 필요한 수. NNT 유의한 임상 효능 범위 = 2 내지 4.				

[0302] 따라서, 마이크로신으로 치료한 환자는 통상적인 요법만으로 치료된 환자에 비해 취기, 연조직염의 감소 및 치유의 측면에서 중요한 임상적 이익을 보였다.

[0303] 실시예 19

[0304] 본 실시예는 당뇨병 족부 궤양의 치료 및 미생물 부하 및/또는 당뇨병 족부 궤양에 관련된 합병증, 특히 재발, 열개 및 절단의 감소를 위한 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 효능을 입증한다.

[0305] 말초 혈관 질환의 존재 하의 감염은 당뇨병 족부 질환에서 절단 위험에 대한 가장 중요한 예후 인자 중의 하나로 간주된다. 항생제 요법, 깊은 감염의 외과적 치료 및 방부성 드레싱이 당뇨병 족부의 감염 치료를 위해 통상 사용된다. 당뇨병 상처 치유시의 감염의 국소 제어값은 상처 치유에 중요한 것으로 인정되고 있다.

[0306] 이것은 치료 내용을 공개한 (open-label) (비맹검) 단일 기관 (single centre) 연구이었다. 모든 대상의 전체적인 치료는 일반적인 항생제 요법, 수술 및 중량 부하 경감을 포함하였다. 더마신 치료군 (군 D)은 전향 연구를 위해 (prospectively) 모집하였다. 상기 군의 모든 대상을 치료한 후에, 포비돈 요오드 처리 대상의 대조군 (군 C)의 데이터를 의료 기록으로부터 수집하였다.

[0307] 대상은 당뇨병 및 텍사스 유니버시티 분류 (Texas University Classification; T.U.C.)를 사용하여 모두 발목 아래에 위치하는 적어도 하나의 HbA1c 판정 및 단계 II/III B-D 궤양 병력이 있는 18세 초과 남성 및 여성이었다. 군 D의 치료를 완료한 후에, 군 C를 그의 데이터를 수집하기 전에 연령, 당뇨병 지속 기간 및 T.U.C.를 사용한 궤양 형성의 클래스를 매치시켰다.

[0308] 처리는 동일한 처리를 두 군에게 제공하기 위해 (더마신 또는 포비돈 요오드 사용과 관계없이) 의사의 표준 치료 프로토콜 후에 모든 대상에게 제공하였다. 모든 대상은 치료를 개시하기 전에 적어도 1주 동안 항생제 요법으로 치료하였다. 미생물학적 표본을 등록시에 (또는 대조군의 동등한 치료 개시시에), 그후 외과적 봉합 치료 때까지 매일 채취하였다. 더마신을 함유한 거즈 또는 포비돈 요오드를 함유한 거즈를 사용하여 국소 치료를 매일 실시하였다.

[0309] 치료는 2 단계로 수행하였다:

[0310] 단계 I - 대상에게 그들의 궤양의 피사 조직 제거술을 수행하였다. 이어서, 더마신 또는 포비돈 요오드에 침액된 거즈를 다음 24시간 동안 상처 부위에 적용하였다. 상기 드레싱은 매일 교체하였다. 말초 혈관 질환이 존재하는 모든 대상을 임의의 선택할 수 있는 수술을 실시하기 전에 혈관내 기술 또는 우회로 수술을 사용하여 혈관 재형성을 실시하였다. T.U.C. III B/D 병소가 있는 대상에서, 뼈 감염의 외과적 치료를 수행하였다 (에소스텍토미 (esostectomy)-작은 절단). 대상을 최종 봉합 수술을 시행하기 10 - 20일 전에 퇴원시켰다.

[0311] 단계 II- 이어서, 대상을 다시 피사 조직 제거술 및 필요한 수술 (즉, 보존, 작은 또는 큰 수술)을 수행하였다. 수술 후에, 더마신 또는 포비돈 요오드에 침액된 거즈 (사전에 배치한)를 상처 부위에 적용하여 24시간 동안 유지시켰다. 이어서, 상기 드레싱을 매일 교체하였다.

[0312] 1차 결과 측정은 미생물 부하 감소이었다 (도입시 및 수술시 또는 추후 점검 동안 양성 배양물의 수에 의해 입증됨). 2차 결과 측정은 치유 시간 (일), 재발 (일), 재수술의 유형 (보존, 작은 또는 큰 수술), 열개 및 국소적인 유해한 효과이었다. 분석은 수술시 미생물학적 결과에 대한 치료 효과의 기본적인 것 (descriptive) 통계학 및 통계적 분석으로 구성된다. 수술시에 미생물 부하에 대한 더마신 치료의 효과를 성공적인 결과 또는 비성공적인 결과로 이분하고, 여기서 제로 (zero) 세균 균주는 성공적인 것으로 간주되고, 임의의 비-제로수의 세균 균주는 비성공적인 것으로 간주하였다. 성공적인 미생물학적 결과의 비율에서 두 처리군 사이의 차이는 피셔의 정확 검정 (Fisher's exact test)을 사용하여 통계적 유의성에 대해 시험하였다. 또한, 성공적인 결과의 확률에 대한 교차비 (odds ratio)는 로지스틱 회귀 (logistic regression)에 의해 계산하였다. 이들 분석은 사후 분석 (post-hoc analys)이었다.

[0313]

데이터를 218명의 대상에 대해 기록하였고, 110명은 더마신 (군 D)으로 처리하고, 108명은 포비돈 요오드 (군 C)로 처리하였다. 대상의 평균 연령은 69.6세이었고, 33.5%는 여성이었다. 시험 개시시에 평균 당뇨병 지속 기간은 17.4년이었다. 인구학적 특성은 두 군 사이에서 적절하게 대응하였다. 인구학적 기준은 표 11 및 12에 제시하였다.

표 11

[0314]

연령(세)의 요약			
	처리군		
	군 D	군 C	모든 대상
N	110	108	218
평균	69.4	69.8	69.6
SD	8.45	7.53	7.99
중앙	70	70	70
최소	40	50	40
최대	91	88	91

표 12

[0315]

성별의 요약						
	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
남성	69	62.7	76	70.4	145	66.5
여성	41	37.3	32	29.6	73	33.5

[0316]

세균 균주의 평균 수는 두 군 사이에 적절하게 균형이 맞았지만, 군 C (27)보다 군 D (39)의 보다 많은 대상이 시험 개시시에 단지 하나의 세균 균주만을 보유하였다. 수술 시에 (또는 추적 조사 시에) 미생물 부하 감소는 군 C에서보다 군 D에서 유의하게 더 높았다. 성공적인 결과가 수술 후에 제로 세균 균주로서 정의된다면, 치료가 성공한 대상의 수는 군 D에서 97인 반면에, 군 C에서는 74이었다. 미생물학적 성공 비율에서 처리군 사이의 차이는 유의한 수준이었다 ( $p < 0.001$ , 피셔의 정확 검정). 이 결과와 일치하게, 성공적인 결과에 대한 교차비는 더마신으로 치료된 환자에서 3.4 (95% CI 1.7-7.0)이었다.

[0317]

수술 전과 후의 세균 균주의 수에 대한 요약 (카테고리에서)은 표 13에 제시되고, 성공적인 미생물학적 결과의 요약 (성공적인 결과는 수술 후에 제로 세균 균주로서 정의됨)은 표 14에 제시된다.

표 13

[0318]

수술 전과 후의 세균 균주의 수에 대한 요약 (카테고리에서)						
세균 균주의 수	군 D		군 C		모든 대상	
	수술 전	수술 후	수술 전	수술 후	수술 전	수술 후
	n (%)					
1	39(35.8)	97(88.2)	27(25.2)	74(68.5)	66(30.6)	171(78.4)
2	28(25.7)	12(10.9)	39(36.4)	25(23.1)	67(31.0)	37(17.0)
3	34(31.2)	1(0.9)	38(35.5)	9(8.3)	72(33.3)	10(4.6)
4	7(6.4)	-	2(1.9)	-	9(4.2)	-
5	1(0.9)	-	1(0.9)	-	2(0.9)	-

표 14

[0319]

성공적인 미생물학적 결과의 요약 (성공적인 결과는 수술 후에 제로 세균 균주로서 정의됨)						
성공적인 치료 여부	군 D		군 C		모든 대상	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
성공	97	88.2	74	68.5	171	78.4
실패	13	11.8	34	31.5	47	21.6

[0320]

평균 치유 시간은 군 C (58일)에서보다 군 D (45.2일)에서 약간 더 짧았다. 치유 시간의 요약은 표 15에 제시된다. 재발률은 군 D (10명의 재발)에서보다 군 C (12명의 재발)에서 약간 더 높았다. 재-궤양 형성 (재발)은 표 16에 제시된다.

표 15

[0321]

치유 시간 (단위: 일)의 요약			
	처리군 (n 및 %)		
	군 D	군 C	모든 대상
N	110	108	218
평균	45.2	58	51.6
SD	14.4	20	18.5
중앙	43	55	48
최소	20	21	20
최대	87	125	125

표 16

[0322]

재-궤양 (재발)의 요약						
재-궤양 형성 여부	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
형성됨	10	9.1	12	11.1	22	10.1
형성되지 않음	100	90.9	96	88.9	196	89.9

[0323]

군 C (47)보다 더 많은 군 D의 대상 (60)이 보존적 외과 치료를 받았고, 몇몇 절단 형태를 필요로 한 대상이 군 C에서는 61명인 반면, 군 D에서는 50명이었다 (표 17에 제시됨). 수술 형태의 요약은 표 18에 제시된다.

표 17

[0324]

수술 카테고리의 요약						
수술의 형태	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
보존적 치료	60	54.5	47	43.5	107	49.1
작은 절단	45	40.9	51	47.2	96	44
큰 절단	5	4.5	10	9.3	15	6.9

표 18

[0325]

수술의 상세한 형태의 요약						
수술 과정	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
무릎 위 다리 절단	0	0.0	3	2.8	3	1.4
무릎 아래 다리 절단	5	4.5	7	6.5	12	5.5
족근골간 절단	2	1.8	1	0.9	3	1.4
괴사 조직 제거술	2	1.8	2	1.9	4	1.8
드레싱	14	12.7	7	6.5	21	9.6
리스프랑(Lisfranc) 절단	2	1.8	2	1.9	4	1.8
전체 중족골 골두 (panmetatarsal head) 절제 (모든 중족골 골두의 절제)	8	7.3	7	6.5	15	6.9
발가락열 절단술 (단일)	15	13.6	17	15.7	32	14.7
발가락열 절단술 (복수)	3	2.7	3	2.8	6	2.8
피부 이식	7	6.4	7	6.5	14	6.4
경중족골 절단	11	10.0	19	17.6	30	13.8
발가락 절단 (단일)	8	7.3	5	4.6	13	6.0
발가락 절단 (복수)	4	3.6	4	3.7	8	3.7
궤양 절제	1	0.9	3	2.8	4	1.8
궤양 절제 및 뼈의 절제 (부골절제)	28	25.5	21	19.4	49	22.5

[0326]

외과적 열개 (감염 또는 허혈에 의해 수술 후에 치유되지 않는 상황)의 발생률은 군 D (14)에서보다 군 C (21)에서 약간 더 높았다. 외과적 열개의 요약은 표 19에 제시된다.

표 19

[0327]

외과적 열개의 요약						
외과적 열개 발생 여부	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
발생	14	12.7	21	19.4	35	16.1
미발생	96	87.3	87	80.6	183	83.9

[0328]

군 C에서 18명에서 국소의 유해한 효과가 보고된 반면에, 군 D에서는 보고되지 않았다. 국소의 유해한 효과를 표 20에 제시한다.

표 20

[0329]

국소의 유해한 효과의 요약						
유해 사례 발생 여부	처리군 (n 및 %)					
	군 D		군 C		모든 대상	
	n	%	n	%	n	%
발생	0	0.0	18	16.7	18	8.3
미발생	110	100	90	83.3	100	91.7

[0330]

본 실시예는 예시적인 ORP 수용액인 더마신으로 처리하면 통상적인 요법에서 관찰되는 것보다 보다 적은 세균 군주가 단리되고, 보다 작은 국소적인 유해한 효과, 보다 적은 외과적 열개, 및 보다 짧은 치유 시간을 얻을 수

있음을 입증한다. 따라서, 본 실시예는 더마신을 사용한 당뇨병 족부 궤양의 치료가 통상적인 포비돈 요오드 국소 요법보다 치료상 잇점을 가짐을 입증한다고 생각된다.

[0331] 실시예 20

[0332] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신 (M60)의 정맥 울혈 피부 궤양 치료에 대한 유효성을 입증한다.

[0333] 적어도 10년 동안 지속되고 길이 또는 폭이 적어도 3 cm이며 발목:상완 압박 지수가 적어도 0.8인, 정맥류에 의한 정맥 울혈 피부 궤양이 존재하는 총 61명의 성인 (56명의 여성, 5명의 남성)이 포함되었다. 20개월에 걸쳐 35명의 환자 (31명의 여성, 4명의 남성)를 정맥 경화요법, 압박 붕대 및 더마신으로 치료하였다. 그 결과를 정맥 경화요법, 압박 붕대 및 포비돈 요오드로 치료한 과거 대조군 (25명의 여성, 1명의 남성)에서 얻은 결과와 비교하였다. 연령 분포 (표 21) 및 궤양 부위 (표 22)는 두 군에서 유사하였다.

**표 21**

[0334]

연령 분포				
연령 (세)	마이크로신 번호	%	대조군 번호	%
20 - 29	-	-	2	7.7
30 - 39	2	5.7	2	7.7
40 - 49	4	11.4	4	15.4
50 - 59	6	17.1	6	23.0
60 - 69	18	51.4	7	26.9
70 - 79	4	11.4	4	15.4
80 - 89	1	2.9	1	3.8
총	35	100.0	26	100.0

**표 22**

[0335]

궤양 부위		
정맥 기능 부진	마이크로신	대조군
천정맥	14	21
양측성 정맥	5	3
내경 정맥	7	0
좌측 다리 정맥	5	2
우측 다리 정맥	4	0

[0336] 대조군은 82개의 궤양을, 더마신 처리군은 100개의 궤양을 포함하였다.

[0337] 어느 한 약제 (즉 더마신 또는 포비돈 요오드)로 1일 2회 상처를 소독할 것이 권고되었다. 항생제는 65.4%의 대조군 환자 및 68.6%의 더마신 처리 환자에게 투여되었다. 추적 조사는 환자의 참조 다리의 궤양이 치유되거나 또는 최소 12개월 동안 지속되었다.

[0338] 1차 종점은 삶의 질이었다. 이를 위해, 검증된 QOL- SF36 스케일을 사용하였다 (Sam et. al., Eur J Vase Endovasc Surg. 2004, 28:253-256). 2차 결과는 시험 다리 상의 궤양 및 유해한 사례의 완전한 치유이었다. 도 4는 대조군에 비해 더마신 군의 환자에서 전체적인 신체적 활동성이 개선됨을 보여준다. 또한, 9개월까지 기간에 더마신 군에서는 78%의 궤양이 치료된 반면에, 대조군에서는 47%만이 치유되었다 (도 5 참조).

[0339] 투여 시기에 밝혀진 유일한 부작용은 더마신 처리된 환자의 30% 이하의 환자에서 발생한 작열감이었다. 이 감각은 스스로 견딜 수 있었고, 기껏해야 수분 지속되었다. 또한, 이는 적용 제2일 또는 제3일에 사라졌고, 더마신 처리된 환자의 기능적 개선을 보여주는 도 6에서 관찰할 수 있는 바와 같이 치유 과정에 영향을 주지 않았다. 또한, 더마신 처리된 환자는 ORP 수 치료에 따른 통증 강도의 개선을 보였다 (도 7). 더마신 처리된 환자는 또한 생활력, 사회적 기능 및 전반적인 정신적 건강 상태의 개선을 보였다.

[0340] 본 연구는 더마신으로 치료된 정맥성 하지 피부 궤양이 연구 동안 포비돈 요오드로 치료된 궤양에 비해 보다 우

수한 삶의 질을 제공함을 보여준다.

[0341] 실시예 21

[0342] 본 연구는 복사뼈에서 먼 괴사 조직 (궤양)의 치료시에 Versajet™ (스미스 앤 내뷰) 제트 세척 시스템의 대체 용액으로서 본 발명에 따라 사용되는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 안전성 및 효능을 표준요법에 비교하여 입증하기 위해 수행할 수 있다.

[0343] 이것은 전향, 무작위, 이중 맹검 대조 연구일 것이다. 약 30명의 환자 (더마신 군의 약 20명/대조군의 약 10명)가 연구에 등록될 것이다. 본 연구를 위한 집단은 하지 궤양 (예를 들어, 당뇨병 족부 궤양, 정맥 울혈 궤양) 환자일 것이다. 모든 연구의 포함 및 배제 기준은 연구에 등록되기에 적합한 환자에 대해 제0일에 충족되어야 한다. 포함 기준은 다음과 같다: 환자는 18세 이상이고, 환자의 하지 궤양에는 괴사 조직이 존재하고 제트 세척 시스템에 의한 기계적인 괴사 조직 제거술의 후보이고, 환자의 궤양은 복사뼈에서 멀리 위치하고, 환자의 궤양 표면적은 1.0 cm<sup>2</sup> 이상이고, 환자의 궤양은 진피를 통해 피하 조직 내로 확장되고 (육아 조직은 존재할 수 있음), 근육은 노출될 수 있지만, 뼈 및/또는 관절낭은 수반하지 않고, 도플러에 의한 환자의 발목-팔 지수는 0.8 이상의 ABI이거나 환자의 발가락 압력은 40 mmHg 이상이다.

[0344] 배제 기준은 다음과 같다: 환자는 치료되는 사지의 임의의 일부 상에 괴저에 대한 임상 증거가 존재하고, 환자의 궤양은 연구 기간 동안 절제 또는 절단될 것으로 예상되고, 환자는 전신 염증 반응 증후군 (SIRS)의 후속 증상을 보이고; 환자의 궤양의 총 표면적은 1 cm<sup>2</sup> 미만이고, 환자는 조사자가 환자를 본 연구에 대해 부적절한 것으로 판단하게 하는 하나 이상의 의학적 상태(들) (신장, 간, 혈액, 신경, 또는 면역 질환 포함)을 보이고, 환자는 현재 알콜 또는 약물 남용이 알려져 있고, 환자는 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 세포독성제를 투여하거나, 또는 연구 과정 동안 상기 약제를 필요로 할 것으로 예상되고, 환자는 염소에 대한 알레르기가 알려져 있고, 환자의 궤양에는 골수염이 수반되고; 환자는 본 연구를 완료하기 위한 환자의 능력을 심하게 손상시키는 임의의 상태(들)이 존재한다.

[0345] 고지 동의서를 받고, 포함 및 배제 기준이 충족된 후에, 환자를 다음 처리 중의 하나로 무작위로 분류할 것이다 (2:1 무작위 분류): 처리군 - 제트 세척 시스템을 사용한 더마신 + 히드로겔 상처 드레싱 요법의 사용; 대조군 - 염수 (제트 세척 시스템을 사용한 표준 처리) + 히드로겔 상처 드레싱 요법의 사용.

[0346] 더마신으로 무작위 분류된 각각의 환자에게 연구 용액 더마신을 투여하고, 환자의 상처의 기계적인 괴사 조직 제거술 동안 Versajet 제트 세척 시스템을 사용할 것이다. Versajet의 표준 압력 설정은 복사뼈에서 먼 당뇨병 족부 궤양에 대해 사용될 것이다. 괴사 조직 제거술 후에, 더마신은 조직 파편이 없는 상처층을 세정하기 위해 충분한 양으로 상처에 적용될 것이다. 상처는 히드로겔 드레싱으로 덮일 것이다. 드레싱 교체시마다, 상처를 더마신으로 세정하고, 새 히드로겔 드레싱으로 덮을 것이다. 드레싱은 조사자가 달리 특정하지 않으면 3일마다 교체될 것이다. 임상 반응 인자 (CFR) ((1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 육아 조직의 발생)는 매주 방문하여 결정될 것이다.

[0347] 각각의 대조군 환자에게 대조군 용액 (염수 용액)을 투여하고, 환자의 상처의 기계적인 괴사 조직 제거술 동안 Versajet 제트 세척 시스템을 사용할 것이다. 괴사 조직 제거술 후에, 염수는 조직 파편이 없는 상처층을 세정하기 위해 충분한 양으로 상처에 적용될 것이다. 상처는 히드로겔 드레싱으로 덮일 것이다. 드레싱 교체시마다, 상처를 염수로 세정하고, 새 히드로겔 드레싱으로 덮을 것이다. 드레싱은 조사자가 달리 특정하지 않으면 3일마다 교체될 것이다. 임상 반응 인자는 매주 방문하여 결정될 것이다.

[0348] 상처의 괴사 조직 제거술은 각각의 매주 방문시에 수행할 수 있다. 임의의 괴사 조직은 상처 평가 전에 제트 세척으로 괴사 조직이 제거될 것이다. 궤양으로부터의 조직 파편은 더마신 또는 염수로 세정될 것이다 (무작위 분류에 따라). 방문 사이에, 환자는 드레싱 교체시마다 상처를 더마신 또는 염수로 세정할 것이다 (무작위 분류에 따라). 상처 사진은 괴사 조직 제거술 후에 방문시마다 찍을 것이다.

[0349] 1차 효능 증점은 (1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 육아 조직의 발생일 것이다. 안전성은 연구에 무작위 분류된 모든 환자에서 평가될 것이다. 응급하고 심각한 유해 사건의 치료는 기록될 것이다.

[0350] 실시예 22

[0351] 본 연구는 하지 궤양의 괴사 조직 치료시에 Jet-Ox ND 세척 시스템의 대체 용액으로서 예시적인 ORP 수용액인

더마신의 안전성 및 효능을 Jet-0x ND 시스템에 의해 사용되는 표준요법에 비교하여 입증할 것이다.

[0352] Jet-0x ND 시스템은 그 아래의 건강한 조직을 손상시키지 않으면서 멸균 염수의 제어된 분무 세척을 통해 만성 상처로부터 괴사 조직을 제거한다. 본 연구는 염수를 더마신으로 대체하고, 이는 동일한 분무 세척 효과를 제공하고 추가로 상처 봉합을 억제할 수 있는 상처의 세균 부하를 감소시킬 것으로 예상된다.

[0353] 20명의 환자를 연구할 것이다 (10명의 더마신 환자 및 10명의 대조군 환자로 무작위 분류함). 포함 기준은 다음과 같다: 환자는 18세 초과이고, 환자의 하지 무릎 아래 다리 궤양에 괴사 조직이 존재하고 Jet-0x ND 세척 시스템을 사용한 기계적인 괴사 조직 제거술의 후보이고, 환자 궤양은 선택하기 위한 방문 전에 30일을 초과하여 존재하고, 궤양 표면적은  $>1 \text{ cm}^2$ 이고, 궤양은 진피를 통해 피하 조직 내로 연장되고 (육아 조직은 존재할 수 있음), 근육, 힘줄은 노출될 수 있지만, 뼈 또는 관절낭은 노출되지 않고, 도플러에 의한 환자의 발목/팔 지수는  $>0.8$  이고/이거나 환자의 발가락 압력은  $>40 \text{ mmHg}$ 이고, 환자는 발등 및/또는 후경골 동맥에서 측지가능한 맥박을 갖는다.

[0354] 배제 기준은 다음과 같다: 조사자가 환자를 본 연구에 대해 부적절한 것으로 판단하게 하는, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천적 면역 결핍 증후군 (AIDS)을 포함하여 신장, 간, 혈액, 신경 또는 면역 손상된 환자, 감염의 임상 징후를 보이는 상처, 치료되는 사지의 임의의 부분 상의 괴사, 궤양은 노출된 뼈 (뼈에 대한 양성 프로브)를 보이거나 궤양 부위 아래의 골수염의 다른 증거를 갖고, 감염된 궤양이 연구 기간 동안 절단되거나 절제될 것으로 예상되고,  $<2.0$ 의 알부민으로 제시되는 심각한 영양실조, 알려진 알콜 또는 약물 남용, 경구 또는 비경구 코르티코스테로이드, 면역억제제 또는 세포독성제, 쿠마딘, 헤파린을 투여하거나, 또는 연구 과정 동안 상기 약제를 필요로 할 것으로 예상되고, 환자는 염소에 대한 알레르기가 알려져 있다.

[0355] 각각의 대상을 두 처리군, 즉 더마신 또는 염수군 중의 하나로 무작위 분류할 것이다. 표적 궤양에는 기계적인 괴사 조직 제거술을 시행한 후, 상처에 더마신 또는 염수를 관류하고 히드로겔 드레싱으로 감을 것이다. 정량적 배양물에 대한 중앙 상처 생검을 실험 연구 (적절한 혈액학, 혈청 화학 및 임신 시험), 비-침습성 말초 혈관 연구, 의료 병력 및 신체 검사, 궤양 추적 (tracing) 및 궤양 사진과 함께 채취할 것이다.

[0356] Jet-0x ND 세척 시스템을 더마신 또는 염수, 히드로겔 및 봉대 물질과 함께 제공할 것이다. 가정에서 사용하기 위한 지침서도 제공될 것이다. 방문은 선별 및 무작위 분류에 의한 등록 [제0일], 괴사 조직 제거술을 실시하는 매주 방문, 사진 및 평가를 포함할 것이다. 효능은 (1) 상처에서 세균의 감소, (2) 상처 영역의 감소, 및 (3) 연구 과정 동안 육아 조직의 발생에 의해 결정될 것이다. 안전성은 연구에서 무작위 분류된 모든 환자에서 평가될 것이다. 응급하고 심각한 유해 사건의 치료는 기록될 것이다.

[0357] 실시예 23

[0358] 본 실시예는 인간 이배체 섬유아세포 (HDF)의 생존성에 대한 예시적인 ORP 수용액 대 과산화수소 (HP)의 효과를 입증한다. 상기 잠재적인 독성을 연구하기 위해, HDF를 시험관 내에서 ORP 수용액 및 과산화수소 (HP)에 노출시켰다. HP는 진핵세포에 독성이고, 세포자멸 및 괴사를 증가시키고, 세포 생존성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 본 실시예에서, 세포 생존성, 세포자멸 및 괴사는 5 및 30분 동안 순수한 ORP 수용액 및 880 mM HP (HP의 방부 용도를 위해 사용되는 농도)에 노출된 HDF에서 측정하였다.

[0359] HDF 배양액은 3개의 상이한 음경 포피로부터 얻고, 이를 본 연구를 위해 함께 모아 동결보존하였다. 이배체 세포만을 모든 실험에 사용하였다. 세포 주기 분석에서, DNA 이배체성은 적어도 총 20,000회로부터 수집된 CV  $<7\%$ 의 단일 G0-G1 피크 및 대응하는 G2/M 피크의 존재로서 정의되었다. 도 8A-8C는 5 및 30분의 노출 시간에 따른 결과를 각각 백색 및 흑색 막대로 표시한 그래프이다. 상기 파라미터의 동시 분석은 A) 7-아미노악티노마이신 D (7 AAD); B) 애넥신 V-FITC 및 C) 요오드화프로피듐을 사용하여 유동 세포 측정에 의해 동일한 세포 집단에서 수행하였다. 도 8A-8C는 비율값을 평균  $\pm$  SD (n=3)로 표현하였다.

[0360] 세포 생존성은 ORP 수용액 및 HP에 5분 노출한 후에 각각 75% 및 55%이었다 (도 8A). 노출을 30분으로 연장하면, 세포 생존성은 각각 60% 및 5%로 더욱 감소하였다. 분명한 사실은, ORP 수용액이 괴사를 통해 세포 사멸을 유도하였다는 사실이고, 이것은 15%의 세포가 두 노출 시간에서 유동 세포 측정 분석에서 요오드화프로피듐을 포함하였기 때문이다 (도 8C). 임의의 특정 이론에 매이기를 원하지 않지만, 상기 결과는 세포가 성장인자 또는 이온이 첨가되지 않은 상태에서 ORP 수용액 중에서만 유지되기 때문에 마이크로신 (13 mOsm)의 저장성에 의해 유도되는 삼투 효과에 의한 것일 수 있다. 세포자멸은 단지 3%의 ORP 수용액 처리된 세포만이 세포 표면에 애넥신-V (세포자멸 마커)를 노출하기 때문에 그에 의해 ORP 수용액이 세포 사멸을 유도하는 메커니즘으로는 보이지 않는다 (도 8B). 상기 비율은 대조군에서 측정된 것과 실질적으로 유사하였다. 이와 대조적으로,

HP는 5 및 30분 노출 후에 각각 20% 및 75%의 처리된 세포의 괴사 및 15% 및 20%의 세포자멸을 유도하였다. 상기 결과는 함께 (비회석된) ORP 수용액이 방부 농도의 HP보다 HDF에 대한 독성이 훨씬 더 낮음을 보여준다.

[0361] 실시예 24

[0362] 본 실시예는 HDF에서 산화성 DNA 손상 및 DNA 애덕트 8-히드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG)의 형성에 대한 예시적인 ORP 수용액의 효과를 과산화수소 (HP)와 비교하여 보여준다. 세포에서 8-OHdG 애덕트의 생산은 DNA의 특정 잔기의 산화성 손상의 마커이다. 또한, 상기 애덕트의 높은 세포 수준은 돌연변이 발생, 발암 및 세포 노화와 밀접하게 관련된다.

[0363] 도 9는 30분 동안의 대조군 처리, ORP 수용액 처리 및 HP 처리 후에 HDF로부터의 DNA 샘플에 존재하는 8-OHdG 애덕트의 수준을 보여준다. DNA는 노출 직후 (T0, 백색 막대) 또는 시험 기간 3시간 후 (T3, 흑색 막대)에 추출하였다. DNA를 소화시키고, 8-OHdG 애덕트를 제조자의 지시에 따라 ELISA 키트로 측정하였다. 값 (ng/mL)은 평균 ± SD로 제시된다 (n=3). 30분 동안 ORP 수용액에 노출한 경우, 30분 동안 인큐베이팅한 후의 대조군 세포에 비해 처리된 세포에서 애덕트의 형성이 증가되지 않았다. 이와 대조적으로, 치사 농도 미만 및 비치료적 HP 농도 (500 μM HP)의 고회석된 HP로 30분 처리하면 대조군 처리된 또는 ORP 수용액 처리된 세포에 비해 8-OHdG 애덕트의 수가 약 25배 증가되었다.

[0364] ORP 수용액 처리된 세포는 ORP 수용액에 노출된 후 3시간 동안 보충된 DMEM에 유지될 경우 8-OHdG 애덕트의 수준을 감소시킬 수 있었다. 3시간의 동일한 회수 기간에도 불구하고, HP 처리된 세포는 대조군 처리된 또는 ORP 수용액 처리된 세포보다 약 5배 더 많은 애덕트를 계속 제시하였다. 이들 결과는 함께 ORP 수용액에 대한 급성 노출은 유의한 DNA 산화성 손상을 유도하지 않음을 입증한다. 상기 결과는 또한 ORP 수용액이 시험관 내 또는 생체 내에서 돌연변이 발생 또는 발암을 유도하지 않을 것임을 나타낸다.

[0365] 실시예 25

[0366] 본 실시예는 낮은 농도의 예시적인 ORP 수용액 대 HP에 대한 만성 노출의 HDF에 대한 효과를 입증한다. 만성 산화성 스트레스는 세포의 조기 노화를 유도한다고 알려져 있다. 지속적인 산화성 스트레스를 모방하기 위해서, 1차 HDF 배양액을 20회의 군집 배가 (doubling) 동안 낮은 농도의 ORP 수용액 (10%) 또는 비치사 농도의 HP (5 μM)에 만성적으로 노출시켰다. SA-β-갈락토시다제 효소의 발현 및 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 노화 과정과 관련된 것으로 보고되었다. 본 실시예에서 SA-β-갈락토시다제 효소의 발현은 ORP 수용액 또는 HP에 HDF를 1개월 동안 연속 노출시킨 후에 분석하였다. 그 결과를 도 10에 도시하였다. 효소 SA-β-갈락토시다제의 발현은 20개의 현미경 영역에서 청색 세포의 수를 계수함으로써 분석하였다 (염색 패턴에 대해서는 패널 A 참조). 패널 B는 SA-β-갈락토시다제를 과다발현하는 세포의 수 (n=3)에 의해 제시되는 바와 같이 HP 처리만이 세포 노화를 가속시킴을 보여준다. 낮은 용량의 HP로 만성 처리하면, 86%의 세포에서 SA-β-Gal 발현이 증가한 반면, ORP 수용액으로 처리한 경우에는 상기 단백질의 과다발현을 유도하지 않았다. 본 실시예로부터 ORP 수용액은 조기 세포 노화의 유도자가 아니라고 결론내릴 수 있다.

[0367] 실시예 26

[0368] 본 실시예는 예시적인 ORP 수용액을 사용한 독성 연구 결과를 보여준다.

[0369] 급성 전신 독성 연구는 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신 60의 잠재적인 전신 독성을 결정하기 위해 마우스에서 수행하였다. 5마리의 마우스에게 복강내 경로에 의해서 단일 용량 (50 mL/kg)의 마이크로신 60을 주사하였다. 5마리의 대조 마우스에게 단일 용량 (50 mL/kg)의 염수 (0.9% 염화나트륨)를 주사하였다. 모든 동물에서 사망률 및 유해한 반응을 주사 직후, 주사 4시간 후, 및 이어서 7일 동안 1일 1회 관찰하였다. 모든 동물을 또한 주사 전 및 제7일에 체중을 측정하였다. 연구 동안 사망은 발생하지 않았다. 모든 동물은 연구 기간 내내 임상적으로 정상으로 보였다. 모든 동물의 체중이 증가하였다. 본 연구로부터 추정된 마이크로신 60 급성 복강내 LD50은 50 mL/kg을 초과하였다. 본 실시예는 마이크로신 60이 유의한 독성을 보이지 않고 본 발명에 따른 치료 용도에 안전함을 입증한다.

[0370] 실시예 27

[0371] 본 실시예는 예시적인 ORP 수용액의 잠재적인 세포유전학적 독성을 결정하기 위해 수행된 연구를 보여준다.

[0372] ORP 수용액의 마우스에 대한 복강내 주사의 돌연변이 유발 잠재력을 평가하기 위해 예시적인 ORP 수용액 (마이크로신 10%)을 사용하여 미소핵 (micronucleus) 시험을 수행하였다. 포유동물의 생체내 미소핵 시험은 쥐의 성숙 다염성 적혈구의 염색체 또는 유사분열 기구의 손상을 야기하는 물질을 확인하기 위해 사용된다. 상기 손

상은 늦은 (lagging) 염색체 단편 또는 단리된 전체 염색체를 포함하는 세포내 구조체인 "미소핵"을 형성시킨다. ORP 수용액 연구는 각각 10마리의 마우스 (수컷 5마리/암컷 5마리)의 3개의 군, 즉 ORP 수용액을 투여한 시험군; 0.9% NaCl 용액을 투여한 음성 대조군; 및 돌연변이원성 시클로포스파미드 용액을 투여한 양성 대조군을 포함하였다. 시험 및 음성 대조군에는 각각 ORP 수용액 또는 0.9% NaCl 용액을 2일 (제1일 및 2일) 동안 연속적으로 복강내 주사하였다 (12.5 ml/kg). 양성 대조군 마우스에는 제2일에 시클로포스파미드 (8 mg/mL, 12.5 ml/kg)를 단일 복강내 주사로 투여하였다. 모든 마우스를 주사 직후에 임의의 유해한 반응에 대해 관찰하였다. 모든 동물은 연구 기간 내내 임상적으로 정상으로 보였고, 어떠한 독성 징후도 임의의 군에서 볼 수 없었다. 제3일에, 모든 마우스의 체중을 측정하고, 희생시켰다.

[0373] 대퇴골을 희생시킨 마우스로부터 절제하고, 골수를 추출하고, 2개의 도말 표본을 각각의 마우스로부터 제조하였다. 각각의 동물에 대한 골수 슬라이드를 40X 배율로 관찰하였다. 총 적어도 200개의 적혈구를 계수함으로써 골수 독성 지수인 다염성 적혈구 (PCE) 대 정염성 적혈구 (NCE)의 비율을 각각의 마우스에 대해 결정하였다. 이어서, 마우스당 최소 2000개의 측정가능한 PCE의 미소핵화된 다염성 적혈구의 발생률을 평가하였다. 데이터의 통계적 분석은 통계 소프트웨어 패키지 (Statview 5.0, 에스에이에스 인스티튜트 인크. (SAS Institute Inc., 미국))로부터 만과 휘트니 (Mann and Whitney) 시험 (5% 위험 역치에서)을 사용하여 수행하였다.

[0374] 양성 대조군 마우스는 그의 각각의 음성 대조군에 비해 통계상 유의하게 더 낮은 PCE/NCE 비를 나타냈고 (수컷: 0.77 대 0.90 및 암컷: 0.73 대 1.02), 처리된 골수에 대한 시클로포스파미드의 독성을 보였다. 그러나, ORP 수용액 처리된 마우스 및 음성 대조군의 PCE/NCE 비 사이에 통계상 유의한 차이가 존재하지 않았다. 유사하게, 양성 대조군 마우스는 수용액 처리된 마우스 (수컷: 11.0 대 1.4 / 암컷: 12.6 대 0.8) 및 음성 대조군 (수컷: 11.0 대 0.6 / 암컷: 12.6 대 1.0) 모두에 비해 통계상 유의하게 매우 많은 미소핵 함유 다염성 적혈구를 보유하고 있었다. ORP 수용액 처리된 및 음성 대조군 마우스에서 미소핵 함유 다염성 적혈구의 수 사이에 통계상 유의한 차이가 존재하지 않았다.

[0375] 본 실시예는 마이크로신 10%가 마우스에게 복강내 주사한 후에 독성 또는 돌연변이 유발 효과를 유도하지 않았음을 입증한다.

[0376] 실시예 28

[0377] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 세포독성 유발능을 결정하기 위해 ISO 10993-5:1999 표준에 따라 수행하였다. 0.1 mL의 더마신을 함유한 필터 디스크를 마우스 섬유아세포 세포 (L-929)의 단일층 위에 직접 아가로스 표면 상에 배치하였다. 제조된 샘플을 5% CO<sub>2</sub>의 존재 하에 37°C에서 24시간 인큐베이션한 후에 세포독성 손상에 대해 관찰하였다. 관찰 결과를 양성 및 음성 대조군 샘플과 비교하였다. 더마신을 함유하는 샘플은 세포 용해 또는 독성의 임의의 증거를 보이지 않은 반면, 양성 및 음성 대조군은 예상된 바와 같은 결과를 보였다.

[0378] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 세포독성 유발능을 결정하기 위해 ISO 10993-5:1999 표준에 따라 수행하였다. 0.1 mL의 더마신을 함유한 필터 디스크를 마우스 섬유아세포 세포 (L-929)의 단일층 위에 직접 아가로스 표면 상에 배치하였다. 제조된 샘플을 5% CO<sub>2</sub>의 존재 하에 37°C에서 24시간 인큐베이션한 후에 세포독성 손상에 대해 관찰하였다. 관찰 결과를 양성 및 음성 대조군 샘플과 비교하였다. 더마신을 함유하는 샘플은 세포 용해 또는 독성의 임의의 증거를 보이지 않은 반면, 양성 및 음성 대조군은 예상된 바와 같은 결과를 보였다.

[0379] 본 연구를 기초로 하여, 더마신은 성숙 섬유아세포에 대해 세포독성 효과를 생성시키지 않는다고 결론을 내릴 수 있다.

[0380] 실시예 29

[0381] 본 연구는 예시적인 ORP 수용액인 더마신의 국소 허용성 및 진층의 피부 상처 치유 모델에서 상처층의 조직병리학에 대한 그의 효과를 평가하기 위해 16마리의 래트를 사용하여 수행하였다. 상처는 대상 래트의 옆구리에 만들었다. 치유 과정 동안, 피부 섹션을 좌측 또는 우측 옆구리에서 채취하였다 (예를 들어, 각각 더마신 처리 및 염수 처리).

[0382] 더마신 및 염수 처리된 외과적 상처 부위의 마손 트리크롬 (Masson's trichrome) 염색 섹션 및 콜라겐 타입 II 염색 섹션을 인증된 수의학적 병리학자에 의해 평가하였다. 섹션은 연결 조직 증식, 섬유아세포 형태 및 콜라겐 형성, 단면에 신생 표피의 존재, 염증 및 피부 궤양 형성 정도의 표시로서 콜라겐 타입 2 발현의 양에 대해 평가하였다.

[0383] 조사 결과는 더마신이 래트에 잘 허용됨을 보여준다. 두 옆구리의 상처 (각각 더마신 처리 및 염수 처리된)로부터의 피부 섹션에 처리 관련 조직병리학적 병변이 존재하지 않았다. 염수 처리된 상처 부위와 더마신 처리된 상처 부위 사이에 관련되는 조직병리학적 차이가 존재하지 않았고, 이는 더마신 치료가 잘 허용됨을 나타낸다. 염수 처리된 상처 부위와 더마신 처리된 상처 부위 사이에 콜라겐 타입 2 발현의 유의한 차이가 존재하지 않았다.

고, 이는 더마신이 상처 치유 동안 섬유아세포 또는 콜라겐 합성에 대해 유해한 효과를 갖지 않음을 나타낸다.

[0384] 실시예 30

[0385] 본 실시예는 비만 세포 탈과립의 억제에 예시적인 ORP 수용액 (마이크로신)의 유효성을 보여준다. 비만 세포는 타입 I 과민증 질환의 주요한 요인으로 인식되어 왔다. 아토피성 피부염, 알레르기 비염, 및 아토피성 천식에서 관찰된 여러 임상 증상은 별개의 이환 조직에 존재하는 비만 세포의 IgE-항원 자극에 의해 생산된다. 아토피성 천식의 발병 기전의 현재 받아들여지고 있는 관점은 소위 반응 초기에 알레르겐이 매개자, 예를 들어 히스타민, 류코트리엔, 프로스타글란딘, 키니신, 혈소판 활성화 인자 (PAF) 등을 방출시키기 위해 IgE-함유 페비만 세포 (MC)를 촉발시킴으로써 과정을 개시시킨다는 것이다. 다시, 상기 매개자는 기관지 수축을 유발하고, 혈관 투과성 및 점액 생산을 향상시킨다. 상기 모델에 따르면, 비만 세포 활성화 후에, 이들 세포는 다른 염증 세포, 예를 들어 호산구, 호염기구, T 림프구, 혈소판 및 단핵 식세포의 국소 동원 및 활성화에 참여하는 중양피사 인자 알파 (TNF- $\alpha$ ), IL-4, IL-5 및 IL-6을 포함하여 상이한 염증 유발 시토킨을 분비한다. 상기 동원된 세포는 다시 자율성이 될 수 있는 염증 반응의 발생에 작용하고, 천식 증상을 악화시킨다. 상기 후기 반응은 주위 조직의 생활 조직 (plastic) 변경을 유발할 수 있는 장기간의 염증 과정을 구성한다 (도 11 참조). 따라서, MC는 항원-자극된 염증/면역계 세포에 의한 시토킨 방출 모델을 제공한다.

[0386] 비만 세포의 항원 자극은 IgE에 결합하여 수용체-결합 IgE의 특정 항원과 상호작용에 의해 응집될 수 있는 다량체 단백질인 IgE에 대한 고친화도 수용체 (Fc $\epsilon$ RI 수용체)의 활성화를 통해 발생한다. 그의 구조는 4개의 폴리펩티드, 즉 그의 신호 전달 능력을 증폭시키는 작용을 하는 IgE 결합  $\alpha$  사슬,  $\beta$  사슬, 및 코딩되는 면역수용체 티로신계 (ITAM) 활성화 모티프를 통한 주요 신호 전달자인 2개의 디술파이드 연결  $\gamma$  사슬을 포함한다. 상기 수용체의 가교결합에 의해 활성화된 신호 전달 경로의 특성은 골수-유래 비만 세포 (BMBC), 래트 백혈병 세포주 RBL 2H3, 마우스 및 래트 복막 비만 세포, 및 다른 비만 세포주, 예를 들어 MC-9를 사용하여 결정하였다. 이들 모두에서, IgE에 결합된 항원의 존재는 비만 세포 탈과립, 칼슘 이동, 세포골격의 재배열 및 시토킨 생산을 유도하는 시토킨 유전자 전사를 활성화시키는 상이한 전사 인자 (NFAT, NF $\kappa$ B, AP-1, PU.1, SP1, Ets 등)의 활성화를 유발한다.

[0387] 성숙 쥐 BMBC에 4시간 동안 37°C에서 모노클로날 항-디니트로페놀 IgE (300 ng/1백만개의 세포)를 부가하였다. 배양 배지를 제거하고, 세포를 생리학적 완충액 (티로드 (Tyrode) 완충액/BSA)에 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 별개의 농도의 ORP 수용액 (마이크로신)으로 15분 동안 37°C에서 처리하였다. 완충액을 제거하고, 세포를 새 티로드/BSA에 재현탁시키고, 상이한 농도의 항원 (디니트로페놀에 커플링된 인간 알부민)으로 30분 동안 37°C에서 자극하였다. 탈과립은 별개의 탄수화물을 가수분해하는 상기 효소의 능력을 기조로 한 비색 반응을 사용하여 자극된 세포의 상등액 및 펠렛에서의  $\beta$ -헥소사미니다제 활성 측정에 의해 측정하였다 ( $\beta$ -헥소사미니다제는 비만 세포에 히스타민을 함유하는 동일한 과립에 위치하는 것으로 밝혀졌다). 그 결과 (도 12)는 ORP 수용액의 농도가 증가하면서 탈과립이 유의하게 감소함을 보여준다.

[0388] 놀랍게도, ORP 수용액 (마이크로신)의 비만 세포 탈과립에 대한 억제 효과는 적어도 임상적으로 효과적인 "비만 세포 안정화제" 및 확립된 항-알레르기 화합물인 나트륨 크로모글리케이트 (인텔 (Intel™))에서 관찰된 것과 유사하였다 (도 13). 탈과립은 다시 별개의 탄수화물을 가수분해하는 상기 효소의 능력을 기조로 한 비색 반응을 사용하여 자극된 세포의 상등액 및 펠렛에서의  $\beta$ -헥소사미니다제 효소 활성 측정에 의해 측정하였다. 항-DNP 모노클로날 IgE가 부가된 세포를 나트륨 크로모글리케이트 (인텔™)와 함께 15분간 예비 인큐베이션하거나 하지 않은 상태에서 자극하였다. 크로모글리케이트는 탈과립 감소에 있어 ORP 수용액보다 더 효과적이지 않았다 (도 12와 도 13 비교; 두개 모두 적어도 약 50%의 탈과립 감소를 달성함).

[0389] 실시예 31

[0390] 본 실시예는 칼슘 이온 운반체에 의한 비만 세포 활성화에 대한 예시적인 ORP 수용액의 억제 활성을 보여준다.

[0391] 비만 세포는 칼슘 이온 운반체에 의해 유도되는 칼슘 유동의 활성화를 통해 자극될 수 있다. 칼슘 이온 운반체에 의해 활성화된 신호전달 경로의 특성은 골수-유래 비만 세포 (BMBC), 래트 백혈병 세포주 RBL 2H3, 마우스 및 래트 복막 비만 세포, 및 다른 비만 세포주, 예를 들어 MC-9를 사용하여 결정하였다. 상기 모든 시스템에서, 칼슘 이동은 비만 세포 탈과립 (예를 들어 히스타민 방출), 세포골격의 재배열 및 시토킨 생산 및 분비를 유도하는 시토킨 유전자 전사를 활성화시키는 상이한 전사 인자 (NFAT, NF $\kappa$ B, AP-1, PU.1, SP1, Ets 등)의 활성화를 유발한다.

[0392] 성숙 쥐 골수 유래 비만 세포 (BMBC)에 4시간 동안 37°C에서 모노클로날 항-디니트로페놀 IgE (300 ng/1백만개

의 세포)를 부가하였다. 배양 배지를 제거하고, 세포를 생리학적 완충액 (티로드 완충액/BSA)에 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 별개의 농도의 ORP 수용액 (마이크로신)으로 15분 동안 37°C에서 처리하였다. 완충액을 제거하고, 세포를 새 티로드/BSA에 재현탁시키고, 칼슘 이온 운반체 (100 mM A23187)로 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하여 자극하였다. 탈과립은 별개의 탄수화물을 가수분해하는 상기 효소의 능력을 기초로 한 비색 반응을 사용하여 자극된 세포의 상등액 및 펠렛에서의  $\beta$ -헥소사미니다제 활성 측정에 의해 측정하였다 ( $\beta$ -헥소사미니다제는 비만 세포에 히스타민을 함유하는 동일한 과립에 위치하는 것으로 밝혀졌다). 그 결과 (도 14)는 ORP 수용액의 농도가 증가하면서 탈과립이 유의하게 감소함을 보여준다.

[0393] 상기 결과는 ORP 수용액이 히스타민 방출의 비-특이적 억제제임을 시사한다. 따라서, ORP 수용액은 상이한 농도에서도 자극원 (예를 들어 항원 또는 이온 운반체)과 무관하게 비만 세포의 탈과립을 억제할 것이다. 임의의 이론에 매이기를 원하지 않지만, ORP 수용액은 아마도 형질막 및/또는 세포골격 수준에서 분비 경로 시스템을 변경하는 것으로 판단된다. ORP 수용액의 작용 메커니즘은 비-특이적인 것으로 생각되기 때문에, ORP 수용액은 넓은 잠재적인 임상 용도로 사용될 수 있다.

[0394] 실시예 32

[0395] 본 실시예는 비만 세포 시토킨 유전자 전사의 활성화에 대한 예시적인 ORP 수용액의 효과를 보여준다.

[0396] 도 15A 및 15B는 상이한 농도에서 15분 동안 ORP 수용액으로 처리되고 실시예 30에 기재된 바와 같이 추가로 항원에 의해 자극된 비만 세포로부터 RNAase 보호 분석을 보여준다. 자극 후에, mRNA를 친화도 크로마토그래피 컬럼 (RNAeasy 키트, 키아겐 (Qiagen))을 사용하여 추출하고, RNAase 보호 분석은 항원 투여 후에 별개의 시토킨의 mRNA 생산을 검출하기 위해서 표준 키트 조건 (클론테크 (Clontech), 벡톤 & 디킨슨 (Becton & Dickinson))을 사용하여 수행하였다. 시토킨은 TNF- $\alpha$ , LIF, IL13, M-CSF, IL6, MIF 및 L32를 포함하였다.

[0397] 도 15A 및 15B는 ORP 수용액 (마이크로신)이 실험에 사용된 ORP 수용액 또는 항원의 농도에 무관하게 비만 세포에 항원을 투여한 후에 시토킨 mRNA 수준을 변경시키지 않음을 보여준다.

[0398] 본 연구에서, 염증 유발 유전자의 전사체 수준 (즉, 자극된 비만 세포의 RNA 함량)은 상이한 농도의 항원으로 자극된 후에 ORP 수용액 처리된 비만 세포에서 변경되지 않았다. 따라서, ORP 수용액은 그의 전사에 영향을 주지 않으면서 상기 시토킨의 분비 경로를 억제하였다.

[0399] 실시예 33

[0400] 본 실시예는 TNF- $\alpha$ 의 비만 세포 분비에 대한 예시적인 ORP 수용액의 억제 활성을 보여준다.

[0401] 비만 세포를 상이한 농도의 ORP 수용액으로 15분 동안 처리하고, 실시예 30에 기재된 바와 같이 항원에 의해 추가로 자극하였다. 이후에, 조직 배양 배지를 교체하고, TNF- $\alpha$  수준을 측정하기 위해 새 배지의 샘플을 상이한 시간 (2-8 시간)에서 수집하였다. 샘플을 동결시키고, 제조사의 지시에 따라 시판되는 ELISA 키트 (바이오소스 (Biosource))를 사용하여 추가로 분석하였다.

[0402] 도 16은 항원 자극 후에 ORP 수용액 처리된 세포로부터 배지로 분비되는 TNF- $\alpha$ 의 수준이 비처리된 세포에 비해 유의하게 감소됨을 보여준다.

[0403] 따라서, ORP 수용액은 항원-자극된 비만 세포의 TNF- $\alpha$  분비를 억제하였다. 이 결과는 ORP 수용액을 사용하면 외과적 처치 후에 상이한 상처에서 염증 반응을 감소시킬 수 있다는 임상적 관찰과 일치하는 것이다.

[0404] 실시예 34

[0405] 본 실시예는 MIP 1- $\alpha$ 의 비만 세포 분비에 대한 예시적인 ORP 수용액의 억제 활성을 보여준다.

[0406] 비만 세포를 상이한 농도의 예시적인 ORP 수용액 (마이크로신)으로 15분 동안 처리하고, 실시예 30에 기재된 바와 같이 항원에 의해 추가로 자극하였다. 이후에, 조직 배양 배지를 교체하고, MIP 1- $\alpha$  수준 수준을 측정하기 위해 새 배지의 샘플을 상이한 시간 (2-8 시간)에서 수집하였다. 샘플을 동결시키고, 제조사의 지시에 따라 시판되는 ELISA 키트 (바이오소스)를 사용하여 추가로 분석하였다.

[0407] 도 17은 항원 자극 후에 ORP 수용액 처리된 세포로부터 배지로 분비되는 MIP 1- $\alpha$ 의 수준이 비처리된 세포에 비해 유의하게 감소됨을 보여준다.

[0408] 따라서, ORP 수용액은 항원-자극된 비만 세포의 MIP 1- $\alpha$  분비를 억제하였다. 이 결과는 ORP 수용액을 사용하면 외과적 처치 후에 상이한 상처에서 염증 반응을 감소시킬 수 있다는 임상적 관찰과 일치하는 것이다.

[0409] 실시예 30-33 및 본 실시예는 ORP 수용액이 IgE 수용체 가교결합에 의해 개시되는 초기 및 후기 알레르기 반응을 억제할 수 있음을 추가로 입증한다.

[0410] 실시예 35

[0411] 본 실시예는 1도, 2도 및 3도 소아 화상에 대한 예시적인 ORP 수용액인 마이크로신의 항균 활성, 입원 단축 및 미용 결과의 개선을 보여준다.

[0412] 연구는 ORP 수용액의 임상 결과 및 동물 모델의 화상에서 슈도모나스를 제거하는 ORP 수용액의 안전성 및 효능에 대한 지식을 기초로 하여 디자인되었다.

[0413] 상기 파일럿 시험의 1차 중점은 감염의 국소 억제이었다.

[0414] 2004년 3월부터 2005년 3월까지 멕시코의 구아달라자라 병원 (Hospital Civil de Guadalajara)에 입원한, 피부에 대한 표재성 부분, 심재성 부분 및 전층 열 손상으로 진단된 64명의 연속적인 환자를 연구군 (즉, ORP 수용액) (35명의 남성, 29명의 여성)에 등록하였다. 상기 병원에서 2003년 동안 유사한 화상을 보이는 대립 환자 (paired-case)의 후향 (retrospective) 분석을 대조군 (40명의 남성, 24명의 여성)에 대해 수행하였다. 대조군은 은 용액/연고로 치료하였다. 두 군의 연령 분포는 유사하였다 (도 18). 화상의 원인도 두 군 사이에서 유사하였고, 불, 끓는 물 및 전기를 포함하였다. 화상 정도는 표 23에 제시한다.

**표 23**

[0415]

화상 정도	환자 수	
	연구군	대조군
0 내지 9%	10	20
10 내지 19%	27	28
20 내지 29%	11	6
30 내지 39%	8	4
40 내지 49%	4	3
50 내지 59%	1	0
60 내지 69%	3	3

[0416] 시험 시작시에, 연구군 내의 모든 환자에게 외과적 괴사 조직 제거술 및 Jetox 시스템을 사용한 ORP 수용액의 고압-관류를 시행하였다. 다량의 분비를 보이는 3도의 전층 화상에만 ORP 수용액에 침액된 거즈를 덮었다. 그러나, 대부분의 환자는 개방된 상태로 치료하였다. 이와 같이 할 때, 대다수의 아동은 매일 목욕을 하고, 병변의 상부에 젤 또는 드레싱을 사용하지 않으면서 ORP 수용액을 1일 3회 (스프레이 형태로) 투여할 수 있었다. 연구 개시 및 치료 1주 후에 세균 정량을 위해 조직 생검을 상처층으로부터 얻었다. 피부 이식편은 전장 화상에서 필요한 만큼 사용하였다. 대조군의 환자는 유사한 방식으로 치료하되, ORP 수용액 대신에 은 용액을 사용하였다. 병원 프로토콜의 일부로서, 스타필로코커스 아우레우스의 양성 배양액의 경우 또는 다른 기관으로부터 이송된 경우에는 환자에게 항생제를 투여하였다.

[0417] 상기 시험에서, ORP 수용액 처리군에서는 단지 6명의 환자에게만 항생제를 투여한 반면, 대조군에서는 46명의 환자에게 투여하였다 (표 24). 그럼에도 불구하고, 양성 배양액이 치료 후에 각각 6명 및 22명의 환자에서 얻어졌다 (표 25 참조). 그러나, ORP 수용액 처리군의 어느 환자도 입원 동안 또는 퇴원 후에 과다 감염의 징후를 보이지 않았다.

**표 24**

[0418]

항생제 사용			
군	항생제 투여한 환자의 수	항생제를 투여하고 양성 배양액을 보인 환자의 수	항생제를 투여한 환자의 평균 입원 기간
대조군	46	22	28.6
연구군	6	6	17.5

표 25

[0419]

미생물학적 결과			
대조군 (n=22)	%	연구군 (n=6)	%
스타필로코커스 아우레우스	56.0	스타필로코커스 아우레우스	57.1
슈도모나스 아에루기노사	19.0	엔테로박터 클로아카에	28.6
칸디다 알비칸스	12.0	스타필로코커스 헤몰리티쿠스	14.2
엔테로박터 클로아카에 (cloacae)	8.0		
클렙시엘라 종	5.0		
총	100.0	총	100.0

[0420]

ORP 수용액으로 처리된 아동은 또한 통증 호소가 적은 것으로 나타났다.

[0421]

ORP 수용액군의 입원 기간은 대조군에 비해 거의 50% 감소하였다 (각각 14.8일 대 28.6일). 입원은 또한 1도, 2도, 및 3도 화상을 별개로 분석할 때 대조군 환자에 비해 ORP 수용액 처리된 환자에서 감소하였다 (표 26.)

표 26

[0422]

화상 심도에 의한 입원				
화상 등급	연구군	평균 입원 일수	대조군	평균 입원 일수
1도	6	4.6	45	19.2
2도	44	10.6	9	26.9
3도	14	29.5	10	39.8

[0423]

그러나, 화상 크기를 기초로 한 결과의 분석은 어느 요법이 우수한지를 입증하지는 못하였다 (도 19.)

[0424]

상기 시설의 1일 입원 비용은 환자당 약 \$1,800이기 때문에, ORP 수용액을 투여하면 환자당 평균적으로 \$24,660를 절약할 수 있었다. 또한, 직경이 10 cm 이하인 3도 화상은 피부 이식을 필요로 하지 않으면서 완전히 치유되고, 이전의 표준 화상 치료를 사용한 경우보다 ORP 수 처리된 환자에서 보다 우수한 미용상의 결과 및 보다 작은 킬레이트화 (chelation)를 보임을 제시하였다.

[0425]

따라서, 예시적인 ORP 수용액은 부분적인 및 전층 열 손상 환자의 미생물 부하 및 입원 기간을 감소시킨다. 통증 감소 및 흉터 개선과 같은 다른 잇점도 본 연구에서 제시되었다.

[0426]

본 명세서에 인용된 공보, 특허출원, 및 특허를 포함한 모든 문헌은 마치 이들 각각의 문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참고로 포함된 것을 나타내고 본 명세서에 전체로서 기술된 것처럼 동일한 정도로 참고로 포함된다

[0427]

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

되지는 않아야 한다.

[0428] 본 발명을 수행하기 위하여 본 발명자들에게 공지된 최상의 모드를 포함한 본 발명의 바람직한 구체예가 본 명세서에 기술되어 있다. 이들 바람직한 구체예의 변형은 전술한 설명을 읽음으로써 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가에게 명백하게 될 것이다. 본 발명자들은 숙련된 전문가가 필요에 따라서 이러한 변형을 사용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 명세서에 구체적으로 기술된 것과는 다른 식으로 본 발명을 실시하고자 한다. 따라서, 본 발명은 적용가능한 법에서 허용하는 바에 따라서 본 명세서에 첨부된 특허청구범위에 열거된 내용의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 또한, 그의 모든 가능한 변형에서 상술한 요소들의 모든 조합은 본 명세서에 다른 식으로 나타내거나, 다른 식으로는 문맥에 의해서 명백하게 반대되지 않는 한 본 발명에 포함된다

**도면의 간단한 설명**

- [0021] 도 1은 본 발명에 따라 사용하기 위한 산화 환원 전위 수용액을 생산하기 위한 3-챔버의 (three-chambered) 전해 전지 (electrolysis cell)의 모식도이다.
- [0022] 도 2는 3-챔버의 전해 전지를 도시한 것으로서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 산화 환원 전위 수용액의 예시적인 생산 방법에서 생성된 이온 종을 보여준다.
- [0023] 도 3은 본 발명에 따라 투여되는 예시적인 산화 환원 전위수를 생산하기 위한 방법의 개략적 흐름도이다.
- [0024] 도 4는 대조군 및 ORP 수용액 처리 (더마신 (Dermacyn)) 환자가 걸을 수 있는 거리 (미터)의 비교 그래프이다.
- [0025] 도 5는 대조군 및 ORP 수용액 처리 (M60) 환자에서 궤양 치료에 필요한 개월수의 비교 그래프이다 ( $\geq 12m$ , 12개월 이상; 10-11m, 10-11개월; 7-9m, 7-9개월; 4-6m, 4-6개월;  $\leq 3m$ , 3개월 이하) (군 내의 모든 궤양의 비율에서).
- [0026] 도 6은 ORP 수용액 (더마신) 처리 전과 후에 환자의 나열된 업무 수행 능력을 기초로 한 기능 상태의 비교 그래프이다.
- [0027] 도 7은 ORP 수용액 (M60) 처리 전과 후에 환자에 의해 보고된 궤양과 관련된 통증의 비교 그래프이다.
- [0028] 도 8A-8C는 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 과산화수소 (HP)로 처리된 인간 진피 섬유아세포 (HDF)에서 세포 생존성, 세포자멸 및 괴사의 비교 그래프이다.
- [0029] 도 9는 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 500  $\mu M$  과산화수소 (HP)로 처리된 HDF에서 8-히드록시-2'-데옥시구아노신 (8-OHdG) 애덕트 수준의 비교 그래프이다.
- [0030] 도 10은 낮은 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN) 대 과산화수소 (HP)에 대한 만성 노출 후에 HDF에서  $\beta$ -갈락토시다제와 연관된 노화의 발현을 보여준다.
- [0031] 도 11은 비만 세포 활성화와 연관된 생물학적 사건을 보여준다.
- [0032] 도 12는 상이한 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN)으로 처리된 항원-활성화된 비만 세포의 탈과립에 대한 효과를 보여준다.
- [0033] 도 13은 크로모글리케이트로 처리된 항원-활성화된 비만 세포의 탈과립에 대한 예시적인 ORP 수용액 (MCN)의 효과를 비교하여 보여준다.
- [0034] 도 14는 상이한 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN)으로 처리된 항원-활성화된 및 칼슘 이온 운반체 (A23187)-활성화된 비만 세포의 탈과립에 대한 효과를 보여준다.
- [0035] 도 15A-15B는 대조군 대 ORP 수용액 처리된 비만 세포에서 항원 투여 후의 시토킨 mRNA 수준을 보여주는 RNase 보호 분석이다.
- [0036] 도 16은 상이한 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN)으로 처리된 항원-활성화된 비만 세포에 의한 TNF- $\alpha$  분비의 비교 그래프이다.
- [0037] 도 17은 상이한 농도의 예시적인 ORP 수용액 (MCN)으로 처리된 항원-활성화된 비만 세포에 의한 MIP1 - $\alpha$  분비의 비교 그래프이다.
- [0038] 도 18은 예시적인 ORP 수용액 (연구군) 또는 표준 요법 (대조군)으로 치료된 소아 화상 환자의 연령 분포를 보

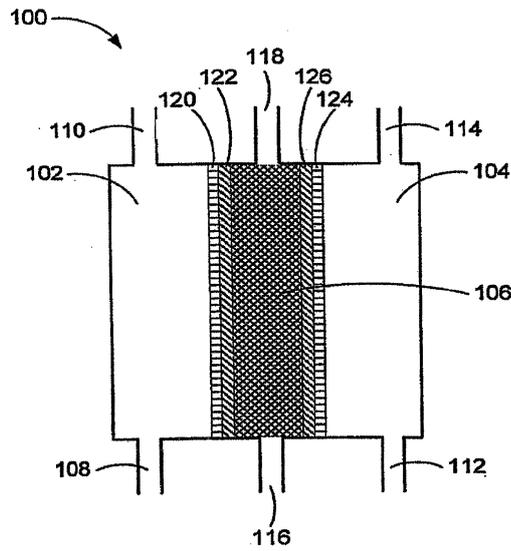
여주는 그래프이다.

[0039]

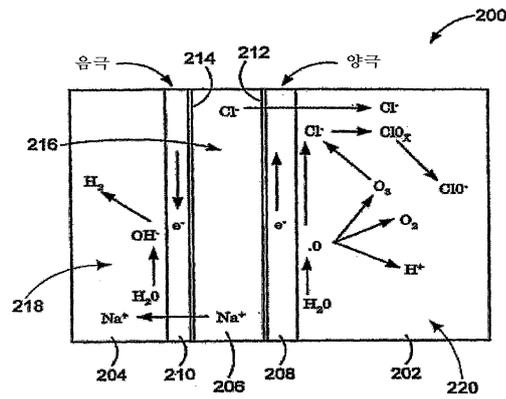
도 19는 화상을 입은 체표면적 비율로 구분한, 예시적인 ORP 수용액 (연구군) 또는 표준 요법 (대조군)으로 치료된 환자의 입원 일수의 비교 그래프이다.

도면

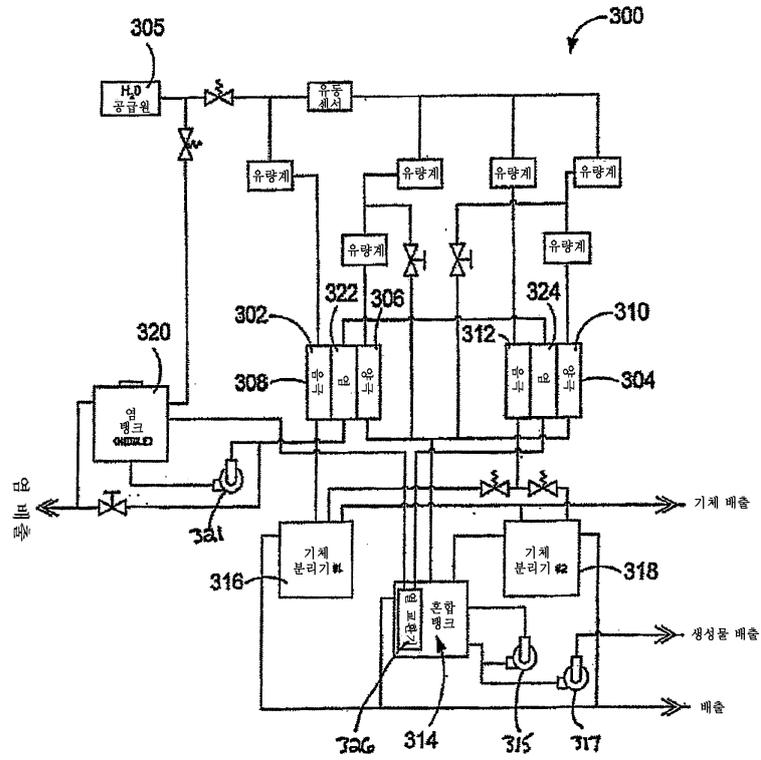
도면1



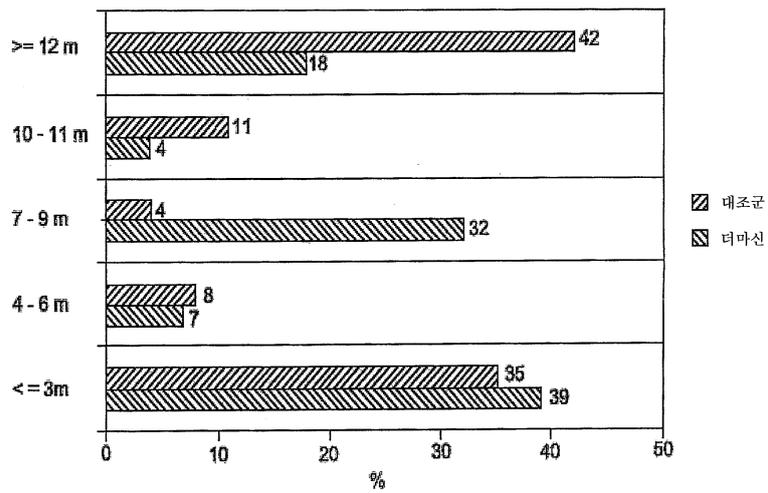
도면2



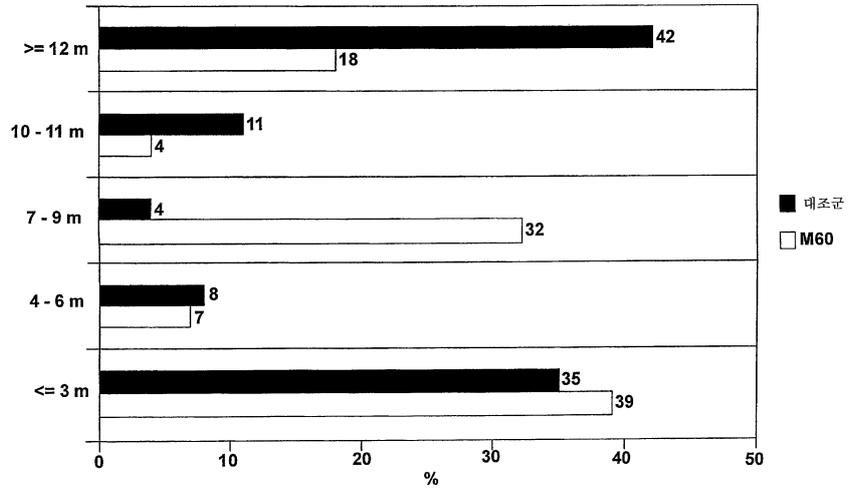
도면3



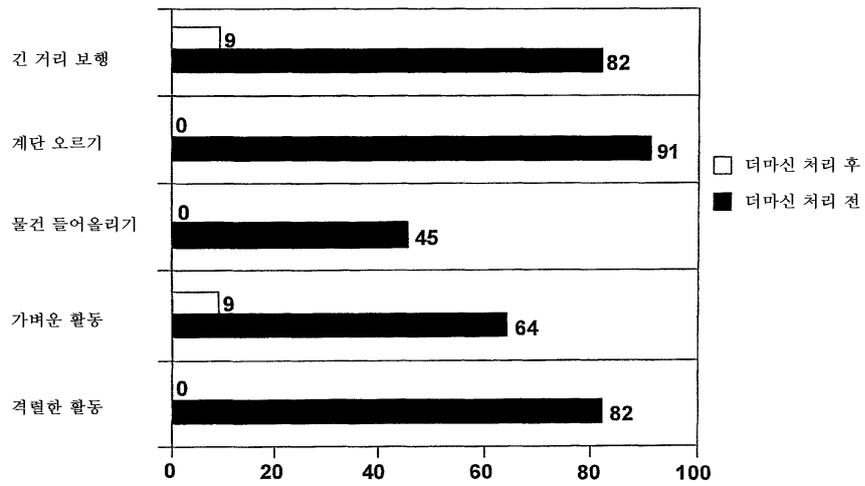
도면4



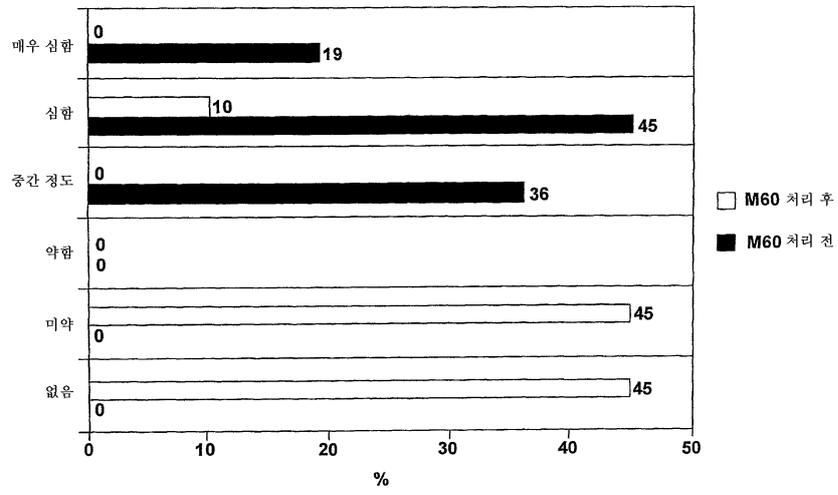
도면5



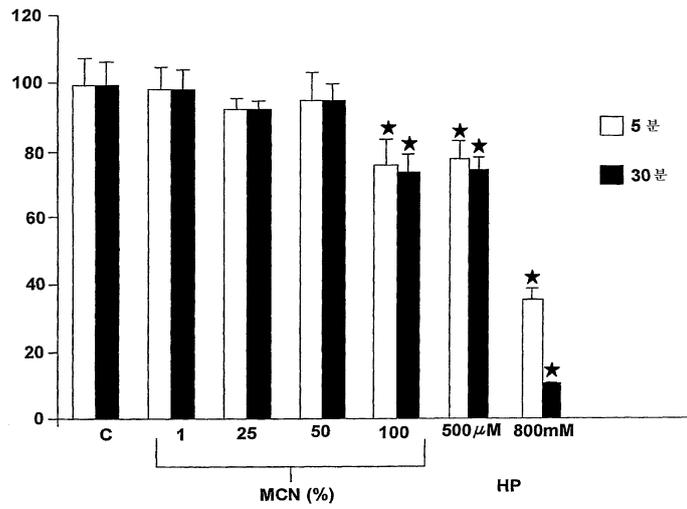
도면6



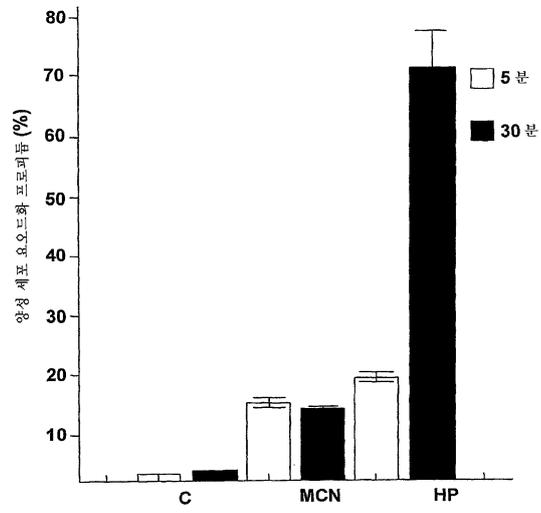
도면7



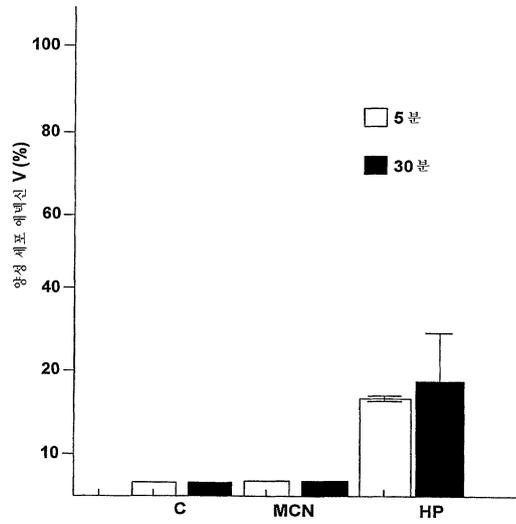
도면8A



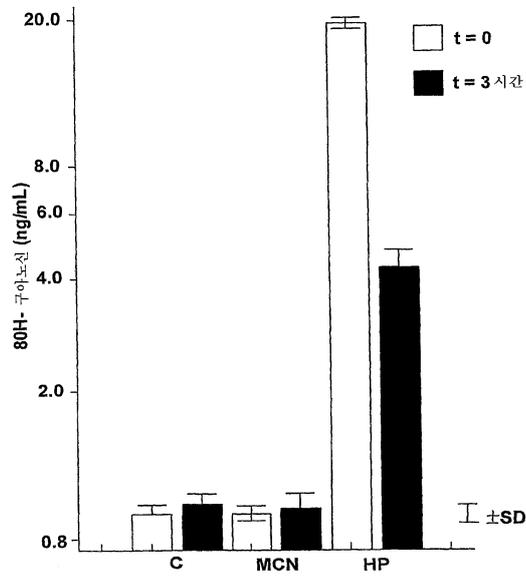
도면8B



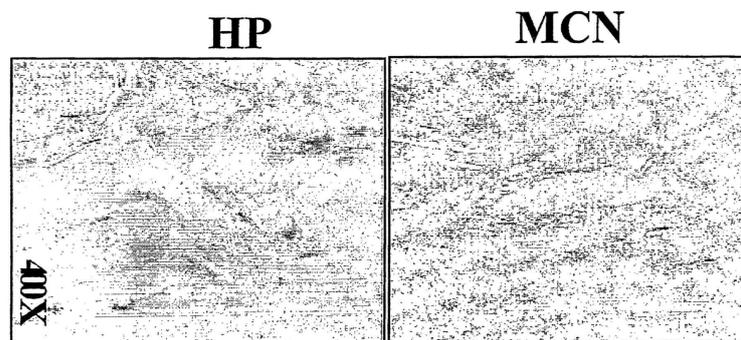
도면8C



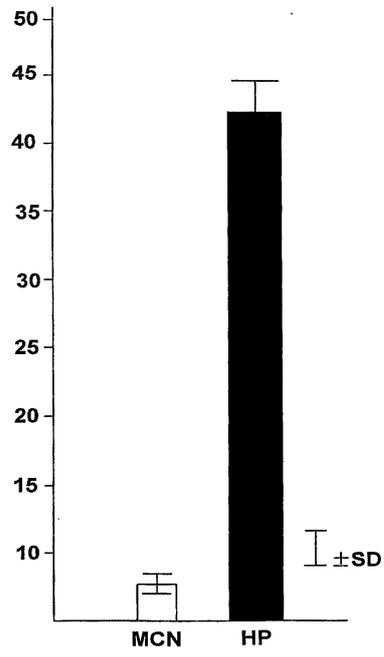
도면9



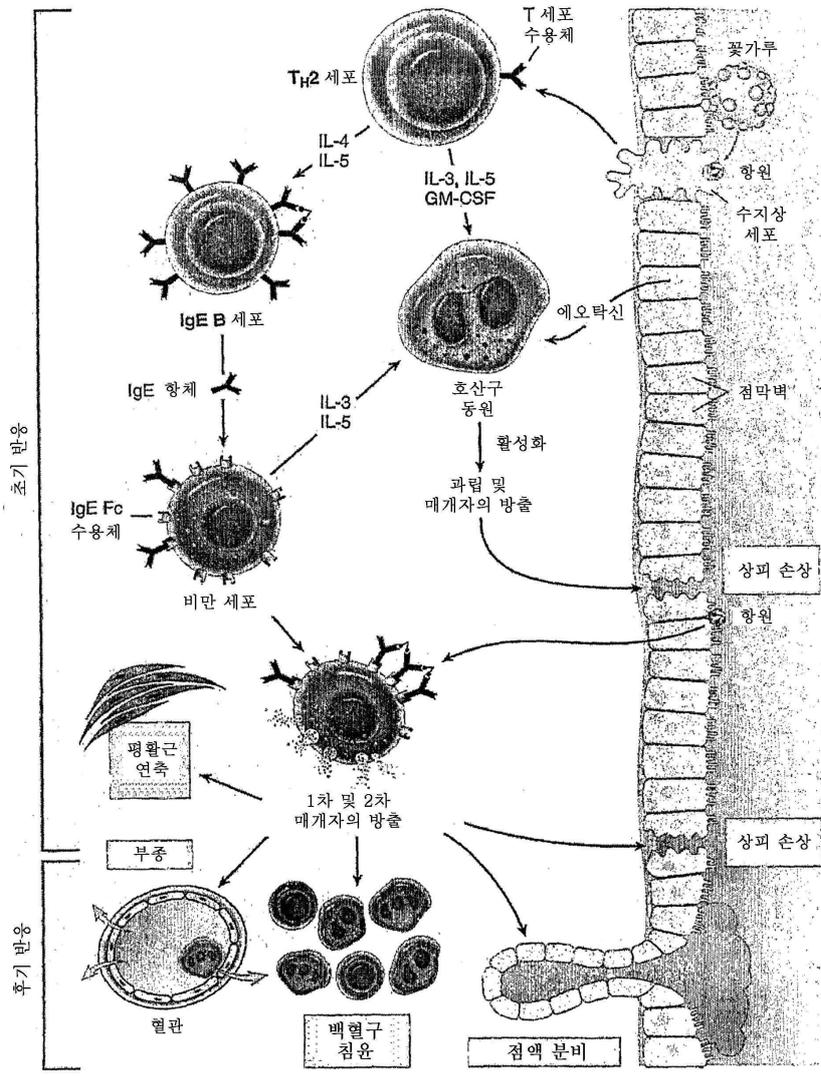
도면10A



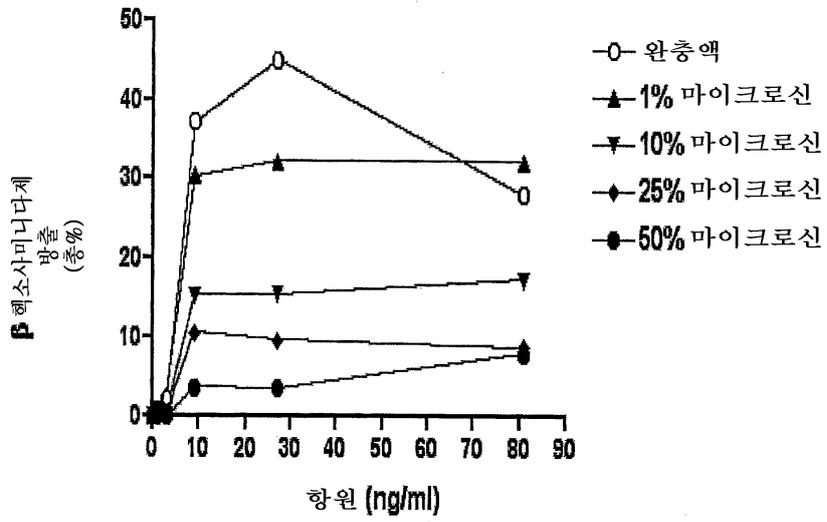
도면10B



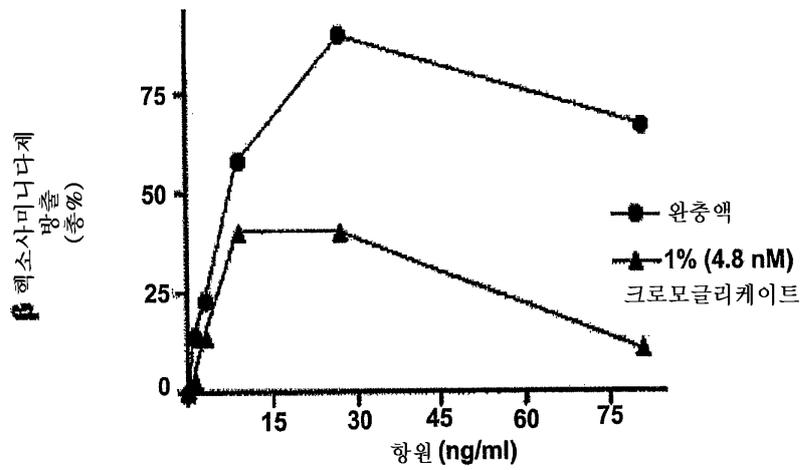
도면11



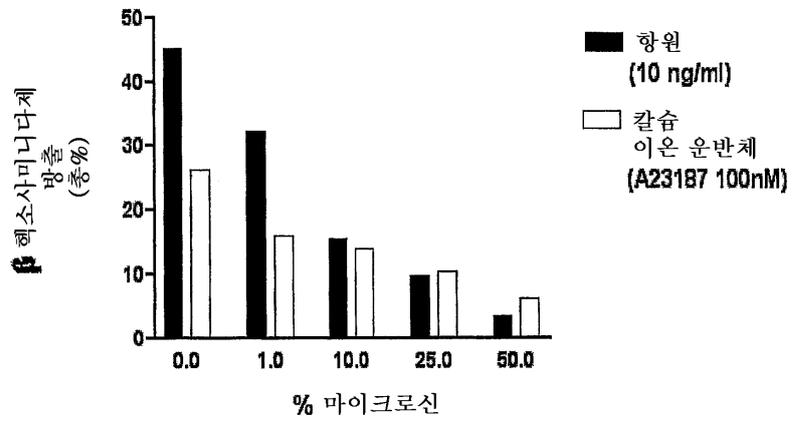
도면12



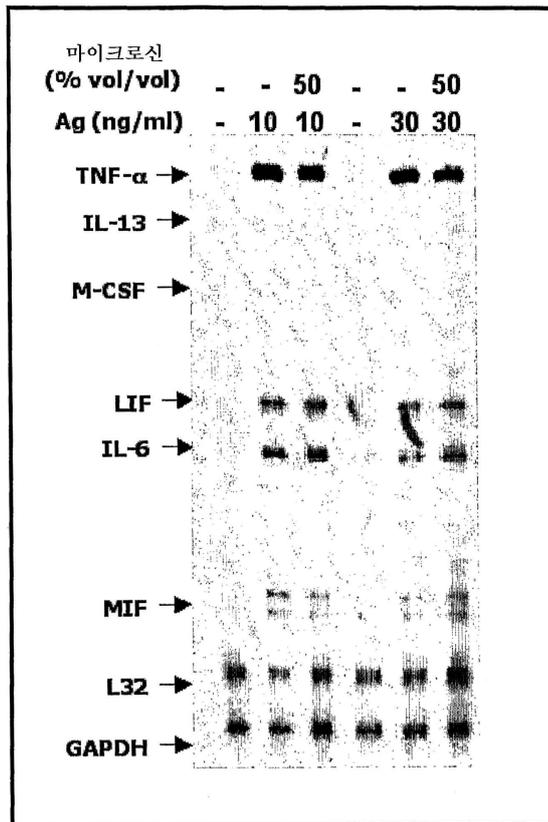
도면13



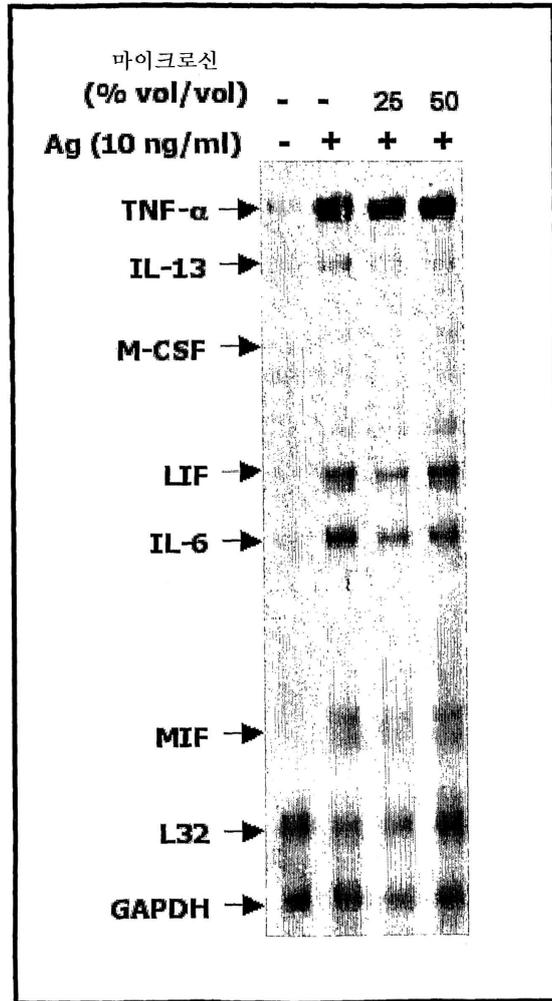
도면14



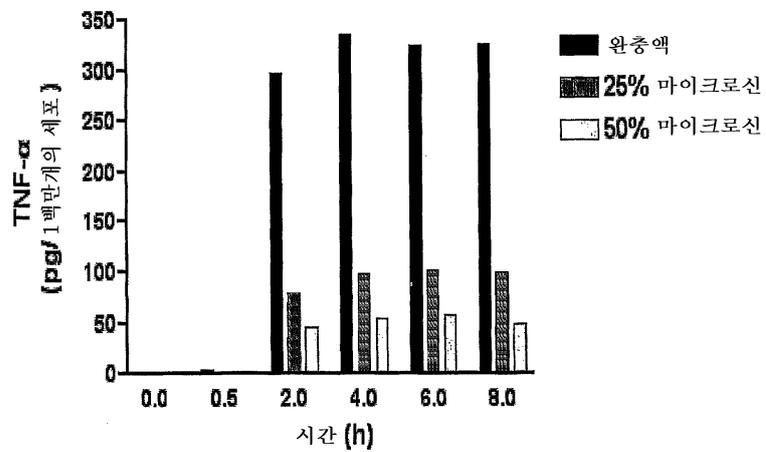
도면15A



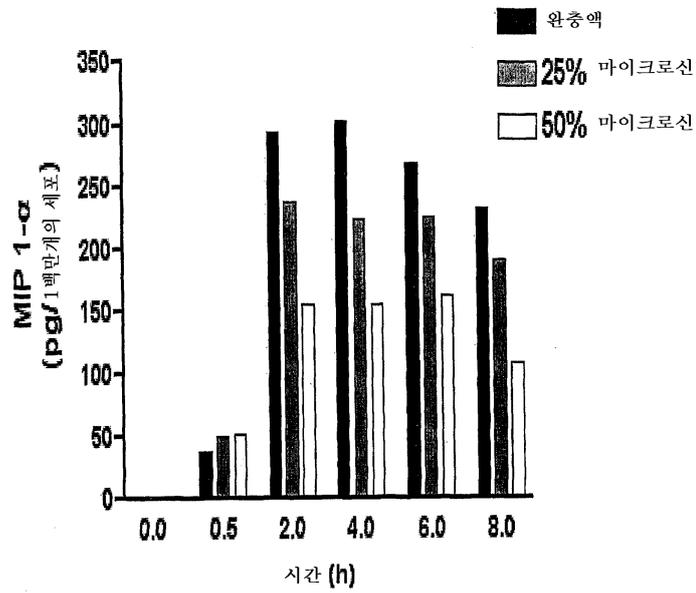
도면15B



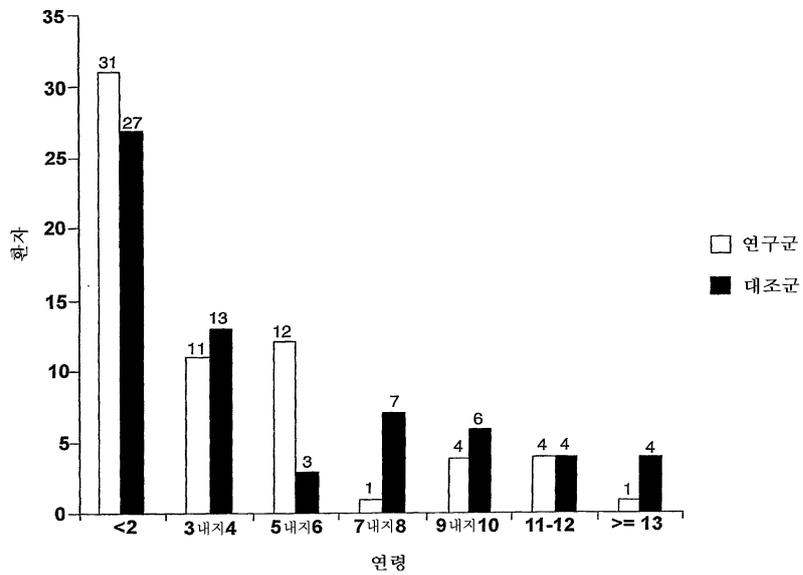
도면16



도면17



도면18



도면19

