

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011137204/15, 11.02.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.02.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.02.2009 US 61/151,539

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2013 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2008069631 A1, 12.06.2008. CN
1676135 A, 01.09.2005. US 2005192376 A1,
01.09.2005. EP 1839666 A1, 03.10.2007.Ветеринарный Энциклопедический Словарь,
созданный на основе книги "Ветеринарный
энциклопедический словарь" М.: "Советская
Энциклопедия", 1981, найдено в Интернет:
<http://www.cnshb.ru/AKDiL/0006/base/RS/000939.shtml>. US 2004166174 A1, 26.08.2004(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.09.2011(86) Заявка РСТ:
IL 2010/000128 (11.02.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/092578 (19.08.2010)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11, этаж
3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", Т.Н. Лыу

(72) Автор(ы):

ХАДАР Ноа (IL),
ФРИМАН Амихай (IL)

(73) Патентообладатель(и):

РАМОТ АТ ТЕЛЬ-АВИВ ЮНИВЕРСИТИ
ЛТД. (IL)C2
3
6
3
5
5
2
U
RR
U
2
5
5
3
3
6
3C
2

(54) АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к антисептическим композициям и предназначена для дезинфекции поверхностей, таких как поверхности тела, и для лечения связанных с инфекцией состояний. Антисептическая композиция содержит в качестве действующих ингредиентов ментол и ионы серебра и фармацевтически приемлемый носитель. Концентрация указанных ионов серебра в

композиции составляет от 0,25 мМ до 0,6 мМ и концентрация указанного ментола составляет от 0,64 мМ до 6,4 мМ. Также обеспечивается антисептический набор, содержащий вышеуказанную композицию и упаковочный материал. Другими воплощениями являются способ получения указанной антисептической композиции, способ снижения концентрации АОНов серебра в антисептической композиции

R U

2 5 5 3 3 6 3

C 2

R U 2 5 5 3 3 6 3 C 2

и способ повышения антисептической активности указанной композиции. Использование группы изобретений обеспечивает получение антисептической композиции, что достигается за

счет синергетического действия ментола и ионов серебра в используемых концентрациях в отношении различных бактерий. 5 н. и 11 з.п. ф-лы, 5 табл., 6 пр., 4 ил.

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011137204/15, 11.02.2010

(24) Effective date for property rights:
11.02.2010

Priority:

(30) Convention priority:
11.02.2009 US 61/151,539

(43) Application published: 20.03.2013 Bull. № 8

(45) Date of publication: 10.06.2015 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 12.09.2011

(86) PCT application:
IL 2010/000128 (11.02.2010)(87) PCT publication:
WO 2010/092578 (19.08.2010)Mail address:
119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, ehtazh 3,
"Goulingz Internehshnl Ink.", T.N. Lyu

(72) Inventor(s):

HADAR Noa (IL),
FREEMAN Amihay (IL)

(73) Proprietor(s):

RAMOT AT TEL-AVIV UNIVERSITY LTD.
(IL)R
U
2
5
5
3
3
6
3

C
2
C
3
6
3
3
5
2

U
R

(54) ANTISEPTIC COMPOSITIONS AND APPLICATIONS THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: group of inventions refers to antiseptic compositions and applicable for disinfection of surfaces, such as body surfaces, and for treatment of infection-related conditions. As active ingredients, an antiseptic composition contains menthol and silver ions, and a pharmaceutically acceptable carrier. The silver ion concentration in the composition makes from 0.25 mM to 0.6 mM, whereas the menthol concentration makes from 0.64 mM to 6.4 mM. What is also presented is an antiseptic kit containing the above composition

and a packaging material. Other embodiments involve a method for producing the above antiseptic composition, a method for reducing the silver ion concentration in the antiseptic composition and a method for increasing the antiseptic activity of the above composition.

EFFECT: using the group of inventions provides producing the antiseptic composition that is ensured by the synergetic effect of menthol and silver ions in the used concentrations in relation to various bacteria.

16 cl, 5 tbl, 6 ex, 4 dwg

Область техники

Настоящее изобретение, в частности некоторые варианты его осуществления, относятся к антисептическим композициям и их применению, более точно, но не исключительно к антисептическим композициям, которые могут эффективно 5 использоваться для дезинфекции поверхностей, таких как поверхности тела и, соответственно, например, для лечения связанных с инфекцией состояний, таких как острые и хронические раны, ожоги и послеоперационные раны.

Для хронических ран характерно ухудшенное заживление, длительная воспалительная стадия, отсутствие повторной эпителизации и нарушенная коррекция внеклеточной 10 матрицы. Клетки, накапливающиеся в этих ранах, являются стареющими, и слабо реагируют на экзогенные факторы роста. Конечным результатом ухудшенного заживления этих хронических ран является отторжение ткани, местный некроз и инфекция.

Для достижения окончательного закрытия раны необходима обработка раневого 15 ложа, которая является многоступенчатым процессом. Основными стадиями заживления хронических ран являются санация раневой полости, инфекционный контроль и закрытия раны.

В 2005 году внутрибольничная инфекция заняла четвертое место среди причин смерти 20 в США. Сообщается, что в отделениях неотложной помощи США ежегодно лечатся приблизительно 10 миллионов пациентов с травматическими ранами. Хронические раны поражают 1-3% всего населения и включают главным образом венозные язвы нижних конечностей, диабетические язвы стоп и пролежневые язвы. Наиболее распространенными среди незаживающих хронических ран являются венозные язвы, вызванные хронической венозной недостаточностью (~70%).

25 Растет число нуждающихся в неотложной помощи больных, у которых инфицирование хронической раны приводит к опасным для жизни осложнениям, а также число хронических ран, инфицированных устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами. Одним из кардинальных факторов патогенеза большинства хронических ран является образование бактериальных колоний, что приводит к 30 присутствию большого количества бактерий в раневой ткани и воспалительной реакции организма-хозяина на инфекцию.

В случае тяжелой бактериальной нагрузки на инфицированные хронические раны их заживление замедляется или даже не происходит. Снижение бактериальной нагрузки является важнейшей задачей и должно осуществляться до заживления. С целью 35 оптимизации заживления ран наряду со снижением бактериальной нагрузки часто необходимо устранение лежащих в основе факторов, таких как недостаточность или нарушение питания и ишемия.

Инфицирование хронических ран замедляет их заживление и обычно приводит к 40 ухудшению состояния ложа хронической раны, что также может приводить к полному распаду раны. Помимо пагубного влияния на раны, инфекция способна вызывать системное действие, которое в некоторых случаях может приводить к смертельному исходу.

Бактериальное заражение замедляет заживление ран посредством нескольких 45 различных механизмов, например, постоянного накопления медиаторов воспаления, вызывающих длительную воспалительную реакцию, которая способствует поражению организма-хозяина и замедляет заживление. Кроме того, бактерии конкурируют с клетками-хозяевами за питательные вещества и кислород, важные для заживления ран. Раневая инфекция также способна приводить к тканевой гипоксии, прерывать

образование грануляционной ткани, снижать число фибробластов и образование коллагена и нарушать повторную эпителизацию. Таким образом, одной из основных задач заживления ран является очищение инфицированной раны, что играет решающую роль при заживлении ран.

- 5 Значительная часть язв стоп является результатом осложнений сахарного диабета. Эти раны часто поражены инфекцией и сопровождаются остеомиелитом. Большинство инфекций, поражающих эти раны, имеют от низкой до умеренной степень тяжести, и могут контролироваться путем соответствующего ухода за раной и пероральной терапии антибиотиками. Тем не менее, некоторые инфекции проникают в фасции,
- 10 мышцы, суставы и кости. В этих случаях необходима госпитализации пациента, парентеральная терапия антибиотиками и хирургическое вмешательство. В некоторых случаях инфекции стоп у страдающих диабетом пациентов могут с трудом поддаваться лечению, и неудачная терапия часто приводит к ампутации нижних конечностей. Кроме того, диабетические инфекции стоп, вызванные устойчивым к метициллину золотистым
- 15 стафилококком (MRSA), являются медленно заживающими и во многих случаях приводят к ампутации.

Для предотвращения и заживления раневых инфекций обычно применяют антисептические средства. В отличие от антибиотиков, которые избирательно действуют на конкретные микроорганизмы, антисептические средства являются многоцелевыми 20 и имеют более широкий спектр действия. Несколько известно, большинство применяемых на практике антисептических средств не препятствуют заживлению.

Наиболее широко применяемыми в клинической практике из числа имеющихся на рынке антисептических средств являются йод, хлоргексидин, спирт, ацетат, перекись водорода, борная кислота, нитрат серебра, сульфадиазин серебра и гипохлорит натрия.

25 Тем не менее, с учетом недавних сообщений о случаях, связанных с загрязненными антисептиками, их эффективность, вероятно, ограничена [Weber и др. 2007, Antimicrob Agent Chemother 51:4217-4224].

В качестве антисептиков против бактериальных инфекций в случае хронических и острых ран, включая ожоги, широко применяются соединения серебра соединения 30 серебра [Burrell 2003, Ostomy Wound Manag 49:19-24; Ovington 2004, Ostomy Wound Manag 50:1S-15]. Известно, что серебро препятствует росту грамотрицательных и грамположительных бактерий. Ионы серебра уничтожают микроорганизмы, но серебро не обладает цитотоксическим действием на разрастание грануляционной ткани. Составы на основе серебра, вероятно, повышают скорость и степень уничтожения

35 микроорганизмов, снижают образование экссудата и, как недавно сообщалось, воздействуют на бактериальные биопленки.

Наиболее широко применяемыми соединениями серебра являются сульфадиазин серебра (СДС) и нитрат серебра (AgNO_3). Другими широко применяемыми местными средствами, содержащими серебро, являются нанокристаллические частицы серебра.

40 Сульфадиазин серебра обычно применяется в качестве средства предотвращения инфекции у пациентов с ожоговыми ранами [Klasen 2000, Burns 26:131-138]. Для продления его действия были разработаны системы высвобождения нанокристаллического серебра, например, Acticoat® [Tredget и др. 1998, J. Burn Care Rehabil. 19:531-537]. У всех пациентов с инфицированными хроническими пролежневыми язвами, которые получали СДС, наблюдалось эффективное снижение бактериальной нагрузки на язвы. СДС в форме 1% крема значительно уменьшал венозные язвы и положительно влиял на очищение раны и образование грануляционной ткани.

Сначала для лечения хронических ран и язв применялся нитрат серебра [Klasen 2000,

Burns 26:131-138]. Была обнаружена его эффективность в отношении широкого спектра бактериальной флоры, в особенности, грамотрицательных бактерий. Позднее в раневые повязки стали включать нанокристаллическое серебро в форме состава с замедленным высвобождением для лечения острых и хронических ран, включая ожоги [Voight и др. 2001, Wounds 13:B11-B21; Sondi and Salopek-Sondi 2004, J Colloid InterfSci 275:177-182; Parsons и др. 2005, Wounds, 17:222-232].

Содержащие серебро составы для местного заживления ран в основном представляют собой содержащую серебро раневую повязку. Доставка и проникновение ионов серебра в инфицированное раневое ложе с помощью таких повязок часто ограничена

10 химическими реакциями, например, с ионами хлора, в результате которых происходит осаждение неактивного хлорида серебра, снижается эффективное количество антибактериальных ионов серебра, достигающих целевых инфицированных областей. Другими недостатками являются окрашивание под действием серебра и местное раздражение.

15 Параллельно распространенному и повсеместному применению местных средств на основе серебра при лечении ран отмечен рост числа сообщений об устойчивости бактерий к серебру [Silver 2003, FEMS Microbiology Reviews 27:341-353; Chopra 2007, J Antimicrobial Chemotherapy 59:587-590].

Ментол является натуральным монотерпеном растительного происхождения, часто 20 применяемым в дерматологии в составе противозудных, антисептических, обезболивающих и(или) охлаждающих средств. Недавно были написаны лежащие в основе молекулярные механизмы, способствующие этому действию ментола, в частности, его антибактериальному действию [Patel, 2007, J Am Acad Dermatol 57:873-878; Evrand 2001, Pharma Resear 18:943-949; Trombetta и др. 2005, Antimicrob Agent Chemother 25:49:2474-2478; Schelz и др. 2006, Fiterapia 77:279-285; Cristani и др. 2007, J Agri Food Chem 55:6300-6308].

Предполагается, что гипертонические растворы дополнительно способствуют контролю раневого ложа путем снижения бактериальной нагрузки, улучшенного удаления экссудата и влияния на циркуляции жидкостей. Соляные гипертонические 30 растворы зарекомендовали себя исключительно полезным средством в нейрохирургической практике.

Соответствующими документами известного уровня техники являются патенты US 5643589 и 5562643.

Ментол известен из техники как противозудное, антисептическое, обезболивающее 35 и охлаждающее средство, которое также может применяться в дерматологии. Также известны композиции, содержащие ионы серебра и ментол. Например, в главе "Принципы местного лечения в дерматологии" медицинского справочника Merck предлагается сочетание ментола и серебра в составах для ухода за кожей (www.merck.com/mmpe/print/sec10/ch110/ch110a.htm1). Серебро охарактеризовано в ней 40 как антисептическое средство, а ментол как противозудное средство.

Дополнительными соответствующими документами известного уровня техники являются международная патентная заявка PCT/IL2007/000015, патент US 6551608, патентная заявка US 11/783668 (публикация 20070255193) и патентная заявка US 10/535961 (публикация 20060105000).

45 Антисептические композиции, содержащие ионы серебра, также известны из патентов US 5607683 и US 6093414.

Непрерывная подача потока терапевтического раствора (CST) является новым способом контроля хронических ран, который был разработан авторами настоящего

изобретения, а также другими лицами, и который предусматривает непрерывную подачу свежих доз терапевтических растворов в контролируемую раневую среду. Тем самым обеспечивается асептическая локализация хронических ран, терапия под пониженным давлением (безнасосная), влажностные условия, непрерывное очищение и общий

5 контроль раневого ложа. Такая терапия путем непрерывной подачи потока известна, например, из патента US 7364565, выданного на имя некоторых из авторов настоящего изобретения.

Сущность изобретения

В поисках антисептической композиции с улучшенными свойствами авторы

10 настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что сочетание ионов серебра и ментола обладает синергетическим действием.

Было также обнаружено, что это действие сохраняется в присутствии гиперосмотического средства.

Таким образом, в изобретении предложены антисептические композиции на основе

15 ионов серебра, которые в комбинации с ментолом в малой концентрации обладают синергетическим действием в изотонической или гипертонической среде, при этом содержание ионов серебра является меньшим, чем обычно при использовании в антисептических целях. Такие композиции способны оказывать антибактериальное действие на широкий спектр патогенных микроорганизмов и одновременно обеспечивать 20 облегчение боли, охлаждение и заживление ран без сопутствующих вредных побочных действий, таких как окрашивание и раздражение, которые часто наблюдаются в случае применения существующих растворов, содержащих ионы серебра.

Было дополнительно установлено, что антисептические композиции, содержащие ионы серебра или его комплексы в концентрации от 0,005% по весу на объем до 0,5% 25 по весу на объем в комбинации с ментолом в концентрации от 0,05% по весу на объем до 0,5% по весу на объем и гиперосмотическое средство, такое как глицерин, представляют собой не содержащие осадка прозрачные растворы.

Соответственно, описанные антисептические композиции позволяют эффективно заживлять острые и хронические раны, такие как диабетические язвы. Кроме того, при 30 применении описанных антисептических композиций в форме непрерывного потока для поддержания постоянных концентраций антибактериального средства и гиперосмотического средства, соприкасающихся с раной, могут достигаться более высокие темпы заживления ран.

Было дополнительно установлено, что такие антисептические композиции могут

35 действовать как консерванты, предотвращающие или уменьшающие рост бактерий в нестерильных условиях. Было дополнительно установлено, что такие антисептические композиции обладают высокой фунгицидной активностью, превосходящей активность имеющихся на рынке фунгицидных средств. Было дополнительно установлено, что комбинированное последовательное лечение с использованием описанной 40 антисептической композиции и имеющегося на рынке антисептика на основе полигексадина с высокой эффективностью ингибирует рост различных грибковых штаммов, в частности, при применении сначала антисептической композиции на основе серебра.

Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения

45 предложена антисептическая композиция, содержащая в качестве действующих ингредиентов ментол и источник ионов серебра, а также фармацевтически приемлемый носитель, при этом концентрация ионов серебра в композиции составляет менее 6 мМ. В некоторых вариантах осуществления ментол и ионы серебра обладают

синергетическим действием. В некоторых вариантах осуществления концентрация ментола составляет от 0,3 мМ до 32 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ментола составляет от 0,6 мМ до 6,4 мМ.

5 В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет от 0,05 мМ до 6 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет от 0,25 мМ до 0,6 мМ.

10 В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет от 0,25 мМ до 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет от 0,6 мМ до 6,4 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 6,4 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

15 В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 0,64 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,44 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

20 В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет 0,64 мМ.

25 В некоторых вариантах осуществления источника ионов серебра выбирают из группы, включающей нитрат серебра, сульфадиазин серебра, комплекс аминоспирта и ионов серебра, комплекс аминокислоты и ионов серебра и комплекс полимера и ионов серебра.

В некоторых вариантах осуществления комплексом полимера и ионов серебра является комплекс поливинилпирролидона (ПВП) и ионов серебра.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция дополнительно содержит гиперосмотическое средство.

30 В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическое средство выбирают из группы, включающей глицерин, полиэтиленгликоль, полисахарид, маннитол и их сочетания. В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическим средством является глицерин.

35 В некоторых вариантах осуществления концентрация глицерина составляет от 3% по объему до 15% по объему в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления концентрация глицерина составляет 10% по объему в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическим средством является полиэтиленгликоль (ПЭГ).

40 В некоторых вариантах осуществления концентрация ПЭГ составляет от 8% по объему до 16% по объему в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция дополнительно содержит солюбилизатор.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является TWEEN 20.

45 В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым носителем является водный раствор.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция представляет собой лекарственную форму для местного применения.

В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму для местного применения выбирают из группы, включающей крем, распыляемый раствор, марлю, влажную салфетку, губку, нетканый материал, хлопчатобумажную ткань, пеноматериал, раствор, лосьон, мазь, пасту и гель.

5 Согласно одной из особенностей вариантов осуществления изобретения предложен антисептический комплект, содержащий упаковочный материал и описанную антисептическую композицию, упакованную в упаковочный материал.

10 В некоторых вариантах осуществления антисептический комплект содержит напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для дезинфекции поверхности.

В некоторых вариантах осуществления поверхностью является поверхность тела.

В некоторых вариантах осуществления антисептический комплект содержит напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для заживления ран.

15 В некоторых вариантах осуществления рану выбирают из группы, включающей острую рану, хроническую рану, ожог и послеоперационную рану.

В некоторых вариантах осуществления хроническую рану выбирают из группы, включающей диабетическую язву, венозную язву и пролежневую язву.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно из следующего:

20 источник ионов серебра, ментол и фармацевтически приемлемый носитель отдельно упакован в упаковочный материал.

В некоторых вариантах осуществления каждое из следующего: источник ионов серебра, ментол и фармацевтически приемлемый носитель отдельно упакован в упаковочный материал.

25 В некоторых вариантах осуществления источник ионов серебра, ментол и фармацевтически приемлемый носитель совместно упакованы в упаковочный материал.

Согласно одной из особенностей вариантов осуществления изобретения предложен способ дезинфекции поверхности, в котором помещают на поверхность эффективное количество описанной антисептической композиции с целью дезинфекции поверхности.

30 В некоторых вариантах осуществления поверхностью является поверхность тела, а способ предназначен для дезинфекции поверхность тела у нуждающегося в этом пациента.

В некоторых вариантах осуществления при осуществлении способа местно применяют антисептическую композицию на поверхности тела.

35 В некоторых вариантах осуществления поверхностью тела является кожная ткань.

В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для борьбы с инфекцией на поверхности тела.

В некоторых вариантах осуществления инфекция вызвана патогенным микроорганизмом, выбранным из группы, включающей бактерии, дрожжи и грибки.

40 Согласно одной из особенностей вариантов осуществления изобретения предложен способ заживления описанной раны у нуждающегося в этом пациента, в котором в области раны применяют эффективное количество описанной антисептической композиции с целью заживления раны.

45 В некоторых вариантах осуществления при осуществлении способа местно применяют антисептическую композицию в области раны. В некоторых вариантах осуществления местное применение антисептической композиции осуществляют путем подачи потока антисептической композиции в область раны.

В некоторых вариантах осуществления поток индуцируется силой тяжести по меньшей

мере из одного резервуара с антисептической композицией. В некоторых вариантах осуществления поток индуцируется насосом, гидравлически сообщающимся по меньшей мере с одним резервуаром с антисептической композицией.

Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения

- 5 предложено применение описанной антисептической композиции для изготовления средства дезинфекции поверхности.

В некоторых вариантах осуществления средством является лекарственное средство для дезинфекции поверхности тела.

В некоторых вариантах осуществления лекарственное средство предназначено для

- 10 борьбы с инфекцией на поверхности тела.

В некоторых вариантах осуществления инфекция вызвана патогенным микроорганизмом, выбранным из группы, включающей бактерии, дрожжи и грибки.

- 15 Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения предложено применение описанной антисептической композиции для изготовления

- лекарственного средства для заживления описанной раны. Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения предложен способ получения описанной антисептической композиции, в котором смешивают источник ионов серебра, ментол и фармацевтически приемлемый носитель с целью получения антисептической композиции. В некоторых вариантах осуществления способ

- 20 дополнительно включает смешивание гиперосмотического средства с композицией.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает смешивание солюбилизатора с композицией.

В некоторых вариантах осуществления солюбилизатор смешивают с ментолом до смешивания ментола с источником ионов серебра и носителем. В некоторых вариантах

- 25 осуществления солюбилизатором является TWEEN 20. Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения предложен способ снижения концентрации ионов серебра в содержащей ионы серебра антисептической композиции, в котором смешивают с источником ионов серебра синергетически эффективное количество ментола, чтобы тем самым снизить концентрацию ионов серебра в

- 30 антисептической композиции. В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра снижена по меньшей мере в два раза.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра снижена по меньшей мере в 10 раз.

Согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления изобретения

- 35 предложен способ повышения антисептической активности антисептической композиции, содержащей источник ионов серебра в концентрации менее 6 mM, в котором смешивают с композицией синергетически эффективное количество ментола. Если не указано иное, все используемые технические и(или) научные термины имеют значение, обычно принятые среди специалистов в области техники, к которой относится изобретение.

- 40 Хотя далее описаны примеры применимых способов и(или) материалов, на практике или при испытании вариантов осуществления изобретения могут применяться способы и материалы, сходные или аналогичные описанным в изобретении. В случае противоречия преобладающую силу имеет описание изобретения, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными, и не

- 45 имеют целью обязательно ограничивать изобретение.

Краткое описание чертежей

Далее со ссылкой на сопровождающие чертежи лишь в качестве примера описаны некоторые из вариантов осуществления изобретения. Что касается подробных чертежей,

следует отметить, что проиллюстрированные на них подробности приведены лишь в качестве примера и в целях наглядного рассмотрения вариантов осуществления изобретения. Соответственно, при рассмотрении описания в комбинации с чертежами специалисты в данной области техники смогут понять, как можно на практике

5 реализовать варианты осуществления изобретения.

На чертежах:

на фиг.1 в целом показано, как выглядит грибковая культура, которую инкубировали в течение 24 суток после 30-минутного воздействия на нее испытуемым раствором и последующего промывания, и проиллюстрировано отсутствие роста (фунгицидное

10 действие, обозначенное как "F"), минимальный слабый рост (ингибирующее действие, обозначенное как "IN") или полный рост (отсутствие действия, обозначенное как "NE"),

на фиг.2-4 показано, как выглядит грибковая культура, которую инкубировали в течение 3, 8, 11 и 16 суток после 30-минутного воздействия на нее каждым из испытуемых растворов и последующего промывания. Использовали следующие испытуемые

15 растворы: описанную в Примере 5 композицию, содержащую ионы серебра и ментол ("S"), препарат PRONTOSAN® ("P"), содержащую ионы серебра и ментол композицию (S), которую последовательно чередовали с препаратом PRONTOSAN® (P) ("S+P" и "P+S"), препарат MICROCYN® ("M") и препарат ANACEPT® ("A") и их разведения (1:

2; 1:4; 1:8). В качестве испытуемых грибковых штаммов использовали клинический

20 штамм *Trichophyton rubrum* (фиг.2), предлагаемый на рынке штамм *Trichophyton rubrum* NCPF 118 (фиг.3) и клинический штамм *Microsporum canis* (фиг.4).

Подробное описание изобретения

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены антисептические композиции и их применения, более точно, но не исключительно

25 антисептические композиции, которые могут эффективно использоваться для дезинфекции поверхностей, таких как поверхности тела и, соответственно, например, для лечения связанных с инфекцией состояний, таких как острые и хронические раны, ожоги и послеоперационные раны и(или) в качестве консервантов.

Описанные в изобретении антисептические композиции содержат источник ионов

30 серебра и ментол, при этом ионы серебра и ментол обладают синергетическим действием, что позволяет использовать относительно низкие концентрации каждого из них.

Соответственно, описанные в изобретении антисептические композиции можно легко получать в форме растворов (в качестве одного из примеров), которые не содержат выпавших в осадок действующих ингредиентов и не имеют вредных побочных действий,

35 сопутствующих существующим антисептикам на основе ионов серебра, и при этом обладают высокой терапевтической эффективностью в широком интервале.

Перед тем, как перейти к подробному рассмотрению, по меньшей мере одного в варианта осуществления изобретения, следует отметить, что применение изобретения необязательно ограничено изложенными далее в описании подробностями или

40 приведенными примерами. Изобретение может предусматривать другие варианты осуществления или практическую реализацию различными способами.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что одним из потенциальных решений задачи борьбы с нарастанием устойчивости микроорганизмов к серебру является применение источника ионов серебра в комбинации с другим антибактериальным

45 средством, которое совместно с ионами серебра обладает антибактериальным (или противомикробным) синергетическим действием. Такая комбинация позволяет значительно снижать расход серебра и, соответственно, также устранять побочные эффекты, такие как окрашивание раны и раздражение, вызываемое ионами серебра.

Вместе с тем, в основу такой комбинации должна быть положена совместимость всех ингредиентов, используемых совместно с ионами серебра, во избежание потенциального выпадения серебра в осадок. При условии совместимости предложенных комбинаций могут быть легко проведены испытания для демонстрации достижимости

5 синергетического противомикробного действия (смотри, например, Mackay и др. 2000 Int J Antimicr Agents 15:125-129; и Peter и др. 2006, J Antimic Chemother 57:573-576).

Несмотря на известность множества антибактериальных, противомикробных и(или) антисептических средств, сложно прогнозировать, какие из этих средств при их комбинировании друг с другом будут обладать синергетическим действием.

10 Используемый в изобретении термин "антисептический" означает способность какого-либо средства или композиции снижать бактериальную нагрузку и(или) предотвращать нарастание бактериальной нагрузки путем местного применения средства или композиции. Соответственно, антисептическая композиция или средство способно предотвращать или подавлять рост или действие микроорганизмов (таких как, например, 15 бактерии, дрожжи и грибки) путем ингибирования их активности и(или) роста или путем разрушения (уничтожения) микроорганизмов.

15 Термин "антисептический" обычно используется в технике для описания препаратов для местного применения на инфицированной живой ткани или любой другой инфицированной поверхности или подверженной риску инфицирования, как подробно 20 описано далее.

20 Антисептические композиции и средства также именуются в изобретении противомикробными композициями или средствами. Используемый в изобретении термин "противомикробный" означает композицию или средство, способное предотвращать или подавлять рост и(или) действие микроорганизмов путем 25 ингибирования активности микроорганизмов, ингибирования роста микроорганизмов или путем уничтожения микроорганизмов.

25 Используемые в изобретении термины "синергия", "синергия" и любые их грамматические формы означают совместное действие, демонстрируемое комбинациями двух или более биологически активных соединений, когда комбинированный эффект 30 двух соединений при их совместном использовании превосходит сумму эффектов каждого из соединений при использовании по отдельности. Соответственно, "синергизмом" часто называют эффект комбинации двух действующих веществ, превосходящий сумму эффектов каждого из этих веществ, действующих по отдельности.

30 Синергизм двух антисептических средств может быть определен хорошо известными из техники способами.

35 Как описано далее в разделе "Примеры", было неожиданно обнаружено, что ионы серебра и ментол обладают синергетическим действием. Синергизм был обнаружен путем определения по отдельности антисептической активности ментола и ионов серебра в отношении различных бактерий по сравнению с их активностью при 40 совместном применении. Считается, что два средства обладают синергетическим действием, если их наблюдаемая антисептическая активность при совместном применении превосходит суммарную антисептическую активность, предполагаемую в результате наблюдаемой активности средств при их применении по отдельности.

45 Кроме того, синергизм наблюдается и, соответственно, обнаруживается, когда фармакокинетические параметры антисептической активности при совместном применении средств превосходят такие же фармакокинетические параметры антисептической активности средств при их применении по отдельности. Одним из примеров фармакокинетического параметра является временной промежуток,

необходимый для достижения определенного уровня антисептического действия. Соответственно, считается, что два средства обладают синергетическим действием, если временной промежуток, необходимый для достижения этого уровня антисептического действия при совместном применении средств, сокращается по сравнению с временным промежутком при применении средств по отдельности.

В связи с этим следует отметить, что сумма величин обычно не имеет значения для фармакокинетических параметров, и, следовательно, признаком синергизма считается любое улучшение фармакокинетического параметра при совместном применении двух средств по сравнению с применением каждого из них по отдельности.

Так, было доказано, например, что синергетическая антисептическая активность наблюдается у гиперосмотических растворов, содержащих источник AgNO_3 ионов серебра и ментол в концентрациях 0,005% по весу на объем +0,1% по весу на объем, 0,005% по весу на объем +0,05% по весу на объем, 0,005% по весу на объем +0,01% по весу на объем, 0,0075% по весу на объем +0,05% по весу на объем, 0,01% по весу на объем +0,05% по весу на объем и 0,01% по весу на объем +0,01% по весу на объем, соответственно, при испытании в отношении штамма *E.coli* ATCC №47076 (смотри Таблицу 1 далее). Эти величины соответствуют молярной концентрации ионов серебра и ментола, которая составляет 0,29 mM +6,4 mM, 0,29 mM +3,2 mM, 0,29 mM +0,64 mM, 0,44 mM +3,2 mM, 0,6 mM +3,2 mM и 0,6 mM +0,64 mM, соответственно. В частности, при этих концентрациях суммарная антисептическая активность ментола и ионов серебра при применении каждого из них по отдельности была ниже, чем антисептическая активность, наблюдавшаяся при совместном применении этих средств.

Было также доказано, что ионы серебра и ментол обладают синергетическим действием в отношении бактерий различных типов, включая *Klebsiella pneumoniae*, устойчивый к метициллину клинический штамм *Staphylococcus aureus* (MRSA), клинический штамм *Staphylococcus epidermidis*, клинический штамм вырабатывающей β -лактамазу расширенного спектра *Escherichia coil*, клинический штамм устойчивой к множеству лекарственных средств *Acinetobacter baumannii* и клинический штамм устойчивой к множеству лекарственных средств *Pseudomonas aeruginosa* (смотри Таблицу 2 далее). Доказательством синергетического действия ионов серебра и ментол в этих исследованиях являлся наблюдавшийся более короткий временной промежуток до достижения определенного уровня антисептической активности по сравнению с временным промежутком до достижения такого же уровня антисептической активности при использовании каждого средства по отдельности. Было дополнительно установлено, что растворы, содержащие источник ионов серебра и ментол, представляют собой не содержащие осадка прозрачные растворы. Было дополнительно установлено, что минимальную ингибирующую концентрацию такой композиции получают путем ее разведения в соотношении 1:4, а минимальную бактерицидную концентрацию такой композиции получают путем ее разведения в соотношении 1:2 (смотри Таблицу 3 далее в разделе "Примеры"). Соответственно, описанная в изобретении антисептическая композиция может выгодно применяться в любом из описанных в изобретении способов при ее разведении в соотношении по меньшей мере 1:2, необязательно 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9,1:3, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,5, 1:3,5, 1:3,6, 1:3,7, 1:3,8, 1:3,9, 1:4 и даже при более сильных разведениях (например, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 и 1:10).

Было дополнительно установлено, что разведенная в соотношении 1:10 композиция, содержащая ионы серебра и ментол, препятствует росту различных бактериальных и грибковых штаммов в нестерильном образце (смотри Пример 5 далее в разделе "Примеры").

Полезный терапевтический эффект описанных в изобретении антисептических композиций был дополнительно продемонстрирован в сравнении с имеющимися на рынке средствами PRONTOSAN®, MICROCYN® и ANASEPT® (смотри Пример 6 далее в разделе "Примеры" и фиг.2-4). Было доказано, что описанные в изобретении

- 5 антисептические композиции обладают фунгицидной активностью в отношении клинических грибковых штаммов, таких как *Trichophyton rubrum* и *Microsporum canis*, которая превосходит активность некоторых из имеющихся на рынке средств, и могут эффективно сочетаться со средством PRONTOSAN®. Таким образом, наблюдавшееся синергетическое действие сочетания ионов серебра и ментола позволяет получать
- 10 антисептические композиции со сниженной концентрацией ионов серебра, а также выгодно использовать другие полезные свойства ментола, такие как, например, его противозудное действие, охлаждающее действие и т.д.

Эти результаты доказывают, что композиция, содержащая ионы серебра и ментол, может применяться в качестве мощной антисептической композиции для дезинфекции 15 поверхностей, например, поверхностей тела и, следовательно, для лечения или предотвращения связанных с инфекцией состояний, таких как раны, подробно описанных в изобретении.

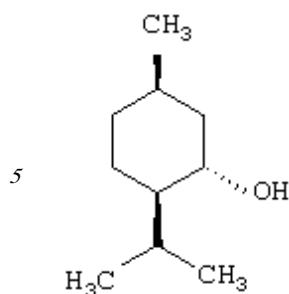
Эти результаты дополнительно доказывают, что композиция, содержащая ионы серебра и ментол, может применяться в качестве мощной антисептической композиции 20 для дезинфекции поверхностей, например, медицинских устройств и контейнеров для хранения и для предотвращения нарастания бактериальной нагрузки на такие поверхности.

Соответственно, согласно одной из особенностей некоторых вариантов 25 осуществления изобретения предложена антисептическая композиция, содержащая в качестве действующих ингредиентов ментол и источник ионов серебра, а также фармацевтически приемлемый носитель, концентрация ионов серебра в которой составляет менее 6 мМ.

В некоторых вариантах осуществления ментол и ионы серебра обладают описанным выше синергетическим действием.

30 Ментол (5-метил-2-пропан-2-ил-циклогексан-1-ол; CAS №89-78-1, молекулярный вес=156 грамм/моль) является натуральным монотерпеном растительного происхождения, часто применяемым в дерматологии в составе противозудных, антисептических, обезболивающих и охлаждающих средств. Ментол представляет собой восковидное кристаллическое прозрачное или белое вещество, твердое при 35 комнатной температуре и плавящееся при температуре, незначительно выше комнатной температуры. Ментол имеет три асимметричных центра и существует в форме 8 стереоизомеров: (+)-ментол, (+)-изоментол, (+)-неоментол, (+)-неоизоментол, (-)-ментол, (-)-изоментол, (-)-неоментол, (-)-неоизоментол, при этом все они обозначаются используемым в изобретении термином "ментол".

40 Наиболее распространенной стереоизомерной формой ментола, встречающейся в природе, является (-)-ментол, который имеет конфигурацию (1R,2S,5R) и следующую структуру:



(-)-ментол

- 10 Используемый в изобретении термин "источник ионов серебра" означает химическое соединение, которое при нахождении в соответствующей среде генерирует ионы серебра. Ионы серебра могут генерироваться после того, как соединение смешивают с носителем описанной в изобретении композиции (как в случае, например, водорастворимых солей серебра в водном носителе). В качестве альтернативы, ионы серебра могут 15 генерироваться после распада химического комплекса, который содержит ионы серебра, который после того, как комплекс помещают в носитель композиции. Ионы серебра в таких химических комплексах обычно участвуют в координационных взаимодействиях, тогда как в солях серебра ионы серебра участвуют в ионных взаимодействиях.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым носителем 20 является водный раствор. В этих вариантах осуществления источником ионов серебра предпочтительно является водорастворимая соль серебра, такая как, например, нитрат серебра, ацетат серебро и частично водорастворимый сульфадиазин серебра.

Не ограничивающие изобретение примеры источников ионов серебра, применимых для использования в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, 25 включают нитрат серебра, сульфадиазин серебра и содержащие ионы серебра комплексы, такие комплекс аминоспирта и ионов серебра, комплекс аминокислоты и ионов серебра и комплекс полимера и ионов серебра.

Термин "комплекс аминоспирта и ионов серебра" означает комплекс аминоспирта (т.е. молекулы, которая содержит как функциональную аминогруппу, так и 30 функциональную спиртовую группу) с ионами серебра. Не ограничивающие изобретение примеры таких комплексов включают аминоэтанол, аминопропиловый спирт, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и аминобутиловый спирт.

В некоторых вариантах осуществления концентрация аминоспиртового компонента составляет около 50 мМ.

35 Термин "комплекс аминокислоты и ионов серебра" означает комплекс аминокислоты (т.е. молекулы, которая содержит как функциональную аминогруппу, так и функциональную группу карбоновой кислоты) с ионами серебра. В некоторых вариантах осуществления аминокислоту выбирают из группы природных аминокислот, искусственных аминокислот и аналогов аминокислот. Не ограничивающие изобретение 40 примеры таких комплексов включают комплекс гистидина и серебра (I), комплекс серина и серебра и комплекс лизина и серебра. Термин "комплекс полимера и ионов серебра" комплекс полимера с ионами серебра. Полимер в таком комплексе должен иметь одну или несколько функциональных групп (например, гидроксильную группу, аминогруппу, оксогруппу (=O), карбоксилатную группу, амидную группу и т.п.), которые 45 участвуют в координационных взаимодействиях с ионами серебра. Полимером может являться синтетический, натуральный или полусинтетический полимер, который предпочтительно является биологически совместимым. Не ограничивающие изобретение примеры таких комплексов полимера и ионов серебра включают комплекс

поливинилпирролидона (ПВП) и ионов серебра, комплекс полиакриламида и ионов серебра и комплекс полилизина и ионов серебра. В некоторых вариантах осуществления комплексом полимера и ионов серебра является комплекс поливинилпирролидона (ПВП) и ионов серебра. Поливинилпирролидон представляет собой водорастворимый

5 полимер с отличными характеристиками безопасности и широким спектром применения в медицине, фармакологии, косметике и промышленном производстве.

Поливинилпирролидон легко образует пленки и используется как связующее во многих лекарственных средствах в форме таблеток.

В некоторых вариантах осуществления, в которых источником ионов серебра является

10 комплекс поливинилпирролидона и ионов серебра, концентрация полимера в антисептической композиции составляет от 0,2% по весу на объем до 10% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции. Используемый в изобретении термин "% по весу на объем" означает процентное содержание компонента или средства по весу в пересчете на общий объем композиции. Соответственно,

15 например, 1% по весу на объем означает содержание 1 мг компонента или вещества в 100 мл композиции. Хотя единицы "% по весу на объем" обозначают массу в определенном объеме, она также могут выражаться в виде молярной концентрации, а именно, в молях на литр (М).

20 Единицы "% по объему" обозначают содержание компонента или вещества по объему в пересчете на общий объем композиции.

Как указывалось выше, неожиданное обнаруженное синергетическое действие, которым обладают ментол и ионы серебра, позволяет применять антисептическую композицию с пониженной концентрацией каждого из них по сравнению с концентрацией, которая обычно используется для обеспечения антисептической активности, и при этом 25 обеспечивать желаемую антисептическую активность. Например, для лечения тяжелых ожогов обычно применяются антисептические растворы на основе нитрата серебра в концентрации 0,5% по весу на объем [Sweetman SC (ed) Martindale: The complete drug reference 35, London: Pharmaceutical press, 2007]. Как дополнительно указывалось выше, такая концентрация является относительно высокой и связана с неблагоприятными 30 эффектами, такими как окрашивание и раздражение раны.

Концентрация нитрата серебра, составляющая 0,5% по весу на объем, соответствует около 30 мМ.

35 Концентрация ментола в известных композициях для местного применения составляет от 0,25% по весу на объем для применения на слизистой оболочке носа при высокой температуре и простуде (с обильным выделением слизистой мокроты) и до 20% по весу на объем при лечении невралгии, ишиаса и люмбаго. Указанный интервал концентраций ментола соответствует от около 15 мМ до около 1,3 М.

40 Следует отметить, что, несмотря на известность антисептических свойств ментола, из уровня техники не известна рекомендуемая концентрация ментола в антисептической композиции.

Как указано далее в разделе "Примеры", растворы нитрат серебра в более низких концентрациях, чем применяются в существующих антисептических композициях (т.е. от 0,005% по весу на объем до 0,01% по весу на объем, что соответствует от около 0,29 мМ до около 0,6 мМ), обладают ограниченной антисептической активностью, если 45 они не сочетаются с ментолом (смотри Таблицу 1). В результате добавления ментола в концентрации от 0,01% по весу на объем до 0,1% по весу на объем, соответствующей концентрации от около 0,6 мМ до около 6 мМ, происходит значительное усиление антисептической активности. Как дополнительно указано далее в разделе "Примеры",

ограниченная антисептическая активность растворов нитрат серебра в указанных более низких концентрациях дополнительно подтверждена временным промежутком, необходимым для достижения бактерицидной активности (смотри Таблицу 2). В результате добавления ментола в низкой концентрации этот временной промежуток

5 значительно сокращается.

Вне связи с какой-либо конкретной теорией предполагается, что синергетическая антисептическая активность, наблюдаемая при применении ионов серебра вместе с ментолом является результатом не только антисептической активности ментола, но также способности ментола действовать как усилитель проникновения, который

10 повышает скорость проникновения и увеличивает количество ионов серебра, проникающих в инфицированную область и(или) клетки микробов. Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления концентрация ментола в описанной в изобретении антисептической композиции составляет от около 0,3 мМ до около 35 мМ. Этот интервал концентраций соответствует процентной концентрации ментола по весу

15 на объем от 0,005% по весу на объем до 0,5% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ментола составляет от около 0,6 мМ до около 6,4 мМ. Этот интервал молярных концентраций соответствует процентной концентрации ментола по весу на объем от 0,01% по весу на объем до 0,1%

20 по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления концентрацию источника ионов серебра выбирают таким образом, чтобы концентрация ионов серебра в композиции составляла от около 0,05 мМ до около 6 мМ.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления выбирают концентрацию

25 источника ионов серебра, при которой концентрация ионов серебра в композиции составляет, например, 0,05 мМ, 0,06, мМ, 0,07 мМ, 0,08 мМ, 0,09 мМ, 0,1 мМ, 0,2 мМ, 0,3 мМ, 0,4 мМ, 0,5 мМ, 0,6 мМ, 0,7 мМ, 0,8 мМ, 0,9 мМ, 1 мМ, 1,5 мМ, 2 мМ, 2,5 мМ, 3 мМ, 3,5 мМ, 4 мМ, 4,5 мМ, 5 мМ, 5,5 мМ или 6 мМ. Предусмотрена также любая другая величина концентрации ионов серебра от 0,05 мМ до 6 мМ.

30 В некоторых вариантах осуществления источником ионов серебра является AgNO_3 , а концентрация AgNO_3 составляет от 0,001% по весу на объем до 0,5% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции. В некоторых вариантах осуществления интервал концентраций AgNO_3 составляет от 0,005% по весу на объем

35 до 0,01% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции. В некоторых вариантах осуществления концентрация AgNO_3 составляет от 0,001% по весу на объем до 0,5% по весу на объем, а концентрация ментола составляет от 0,005% по весу на объем до 0,5% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции. В некоторых вариантах осуществления концентрация AgNO_3 составляет

40 от 0,001% по весу на объем до 0,5% по весу на объем, а концентрация ментола составляет от 0,005% по весу на объем до 0,5% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции. Концентрация источника ионов серебра, которая обеспечивает такую концентрацию ионов серебра может быть легко определена, исходя из растворимости и(или) степени распада источника ионов серебра в выбранном

45 носителе, его молекулярной массы и числа ионов серебра, которое образуется из каждой молекулы источника ионов серебра.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет от 0,29 мМ до 0,6 мМ.

Таким образом, концентрация ионов серебра в описанной в изобретении антисептической композиции может составлять, например, 0,06 мМ (0,001% по весу на объем AgNO_3), 0,29 мМ (0,005% по весу на объем AgNO_3), 0,6 мМ (0,01% по весу на объем AgNO_3), 2,9 мМ (0,05% по весу на объем AgNO_3) или 5,9 мМ (0,1% по весу на объем AgNO_3), что во всех случаях значительно меньше, чем обычно используемая концентрация ионов серебра в существующих антисептических композициях. В некоторых вариантах осуществления изобретения концентрация ионов серебра составляет от 0,05 мМ до 6 мМ, а концентрация ментола составляет от 0,29 мМ до 32 мМ.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра составляет от 0,29 мМ до 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет от 0,6 мМ до 6,4 мМ. В одном из вариантов осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 6,4 мМ, В другом варианте осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

В другом варианте осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,29 мМ, а концентрация ментола составляет 0,64 мМ.

В другом варианте осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,4 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

В другом варианте осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет 3,2 мМ.

В другом варианте осуществления концентрация ионов серебра составляет 0,6 мМ, а концентрация ментола составляет 0,64 мМ.

В другом варианте осуществления концентрация источника ионов серебра составляет AgNO_3 , концентрация AgNO_3 составляет 0,01% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,05% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В другом варианте осуществления концентрация AgNO_3 составляет 0,01% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,01% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В другом варианте осуществления концентрация AgNO_3 составляет 0,0075% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,05% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В другом варианте осуществления концентрация AgNO_3 составляет 0,005% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,1% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В другом варианте осуществления концентрация AgNO_3 составляет 0,005% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,05% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В другом варианте осуществления концентрация AgNO_3 составляет 0,005% по весу на объем, а концентрация ментола составляет 0,01% по весу на объем в пересчете на общий объем антисептической композиции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанная антисептическая композиция дополнительно содержит гиперосмотическое средство. Используемый в изобретении термин "гиперосмотическое средство" означает средство, которое повышает осмотическое давление в месте его применения. Гиперосмотическое средство

предназначено для повышения осмотического давления вокруг микроорганизмов, таких как бактерии с целью уничтожения или ингибирования роста микроорганизмов. Композиция, которая содержит гиперосмотическое средство, имеет более высокое осмотическое давление, чем изотоническая текучая среда. Обычно такая композиция

5 имеет более высокое осмотическое давление, чем физиологическое давление.

Примеры гиперосмотических средств, применимых для использования в контексте вариантов осуществления изобретения, включают без ограничения глицерин полиэтиленгликоль (ПЭГ), полисахарид, маннитол и любое их сочетание. В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическое средство является совместимым

10 источником ионов серебра и ментолом, в результате чего оно не выпадает в осадок при его использовании в антисептической композиции. Соответственно, выбирают концентрацию гиперосмотического средства, совместимую с его растворимостью в фармацевтически приемлемом носителем, используемом в антисептической композиции, чтобы композиция имела более высокое осмотическое давление, чем изотонический

15 раствор. В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическим средством является биологически совместимым.

Используемый в изобретении термин "биологически совместимый" означает средство или композицию, не оказывающую токсического и иммуногенного действия при ее применении на живом органе, клетке или ткани.

20 В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическим средством является глицерин.

Глицерин является химическим соединением, также известным как глицероль. Он представляет собой вязкую малотоксичную жидкость без цвета и запаха, которая широко применяется в фармацевтических составах. Глицерин предпочтительно

25 содержится в антисептической композиции в концентрации от 3% по объему до 15% по объему в пересчете на общий объем композиции.

В контексте настоящего изобретения и, как принято в технике, единица концентрации "% по объему" обозначает процентное содержание средства или компонента по объему в пересчете на общий объем композиции. Соответственно, например, 1% по объему

30 означает 1 мл средства или компонента в 100 мл композиции. В некоторых вариантах осуществления концентрация глицерина составляет 10% по объему.

В некоторых вариантах осуществления гиперосмотическим средством является полиэтиленгликоль (ПЭГ).

ПЭГ является гибким нетоксичным (биологически совместимым), водорастворимым полимером. На рынке предлагаются ПЭГ в широком интервале молекулярных весов от 300 дальтон до 10000 килодальтон. За счет своих характеристик ПЭГ может использоваться для создания осмотического давления. Примеры ПЭГ, которые применимы для использования в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения имеющиеся на рынке низкомолекулярные

35 ПЭГ, такие как ПЭГ 200 (дальтон), ПЭГ 300 (дальтон) и ПЭГ 400 (дальтон). ПЭГ предпочтительно содержится в антисептической композиции в концентрации от 8% до 16% по объему в пересчете на общий объем композиции. Как указывалось выше, было продемонстрировано, что описанная в изобретении антисептическая композиция образует не содержащий осадка прозрачный раствор. Такие композиции являются

40 45 преимущественными, поскольку могут легко применяться на поверхности с использованием любого доступного метода местного применения.

В некоторых случаях в композицию добавляют солюбилизаторы или любые другие средства, способствующие полному растворению ее компонентов. Соответственно,

согласно некоторым вариантам осуществления композиция дополнительно содержит солюбилизатор.

В контексте настоящего изобретения и, как принято в технике, термин "солюбилизатор" означает химическое вещество, которое способствует растворению

5 нерастворимых или слаборастворимых компонентов в содержащем их растворе.

Согласно некоторым вариантам осуществления солюбилизатор должен быть совместимым с используемым источником ионов серебра во избежание выпадения в осадок нерастворимых солей серебра.

Следует отметить, что, поскольку большинство солей серебра являются

10 нерастворимыми или обладают ограниченной растворимостью в водных растворах, при добавлении какого-либо компонента в указанную в изобретении антисептическую композицию следует учитывать его влияние на растворимость серебра в композиции с целью поддержания эффективной концентрации растворимых ионов серебра в композиции.

15 Типичные примеры солюбилизаторов, применимых в контексте настоящего изобретения, включают без ограничения комплексообразующие солюбилизаторы, такие как циклодекстрин, поливинилпирролидон, и мицеллообразующие солюбилизаторы, такие как TWEENS и SPANS, например, TWEEN 80 и TWEEN 20.

Другие солюбилизаторы, применимые в контексте вариантов осуществления

20 изобретения, включают, например, сложный полиоксиэтиленовый эфир сорбита и жирной кислоты, простые полиоксиэтиленовые n-алкильные эфиры, n-алкиламиновые n-оксиды, полоксамеры, органические растворители, фосфолипиды и циклодекстрины.

Выбор солюбилизатора делается с учетом его совместимости с ионами серебра и во избежание выпадения серебра в осадок в выбранном носителе. Как описано далее в

25 разделе "Примеры", ментол используют в указанной в изобретении композиции в комбинации с соответствующим солюбилизатором, таким как TWEEN 20 и т.п.

Солюбилизатор способствует образованию стабильного прозрачного раствора, содержащего источник ионов серебра и ментол. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является TWEEN 20. В некоторых вариантах

30 осуществления соотношение ментола и TWEEN 20 составляет 1:10, например, 0,05% по весу на объем ментола и 0,5% по весу на объем TWEEN 20.

Вне связи с какой-либо конкретной теорией, предполагается, что добавление TWEEN 20 в указанную в изобретении антисептическую композицию может дополнительно обеспечивать повышение активности композиции за счет усиливающих проникновение

35 свойств TWEEN 20. Соответственно, можно предположить, что ионы серебра, ментол и TWEEN 20 обладают синергетическим действием, что дополнительно позволяет выгодно применять низкие концентрации ионов серебра в антисептической композиции при сохранении желаемой активности. Кроме того, описанная в изобретении антисептическая композиция может содержать дополнительные ингредиенты для

40 улучшения или облегчения ее получения, применения и(или) эффективности. Такие дополнительные ингредиенты включают, например, противораздражающие средства, противовспенивающие средства, смачивающие средства, дезодорирующие средства, антиперспиранты, средства регулирования pH, консерванты, эмульгаторы, окклюзионные средства, смягчающие средства, загустители, усилители проникновения,

45 красители, пропелленты (в зависимости от конечной формы композиции) и поверхностно-активные вещества. Типичные примеры смачивающих средств, применимых в контексте настоящего изобретения, включают без ограничения, гуанидин, гликолевую кислоту и соли гликолятов (например, аммониевую соль и четвертичную

алкиламмониевую соль), алоэ древовидное в любой из множества его форм (например, гель на основе алоэ), аллантоин, уразол, полигидроксильные спирты, такие как сорбит, глицерин, гексантиол, пропиленгликоль, бутиленгликоль, гексиленгликоль и т.п., полиэтиленглиоли, сахара и крахмалы, производные Сахаров и крахмалов (например, 5 алcoxилированную глюкозу), гиалуроновую кислоту, лактамид моноэтаноламин, ацетамид момоэтаноламин и любое их сочетание.

Применимые средства регулирования pH включают, например, трис-имидацоловые триметиламиновые буферы и любые другие буферные растворы, совместимые с другими компонентами и не вызывающие выпадение в осадок какого-либо из компонентов.

10 Типичные примеры дезодорирующих средств, применимых в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения, 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксидифениловый эфир и диаминоалкиламиды, такие как L-лизингексадециламид.

15 Соответствующие консерванты, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения один или несколько алканолов, парабенов, таких как метилпарабен и пропилпарабен, пропиленгликолей, сорбатов, производных мочевины, таких как диазолидинилмочевина или любые их сочетания.

20 Соответствующие эмульгаторы, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения включают, например, один или несколько сорбитанов, алcoxилированных жирных спиртов, алкилполигликазидов, омыляющих средств, алкилсульфатов или любые их сочетания.

25 Соответствующие окклюзионные средства, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают, например, вазелин, минеральное масло, пчелиный воск, силиконовое масло, ланолин и растворимые в масле производные ланолина, насыщенные и ненасыщенные жирные спирты, такие как бензиловый спирт, углеводороды, такие как сквалан, и различные животные жиры и растительные масла, такие как миндальное масло, арахисовое масло, масло пшеничных зародышей, льняное масло, масло жожобы, масло косточек абрикоса, грецкого ореха, копры, фисташек, семян кунжута, семян рапса, можжевеловое масло, кукурузное масло, масло косточек персика, маковое масло, сосновое масло, касторовое масло, соевое масло, масло авокадо, 30 сафлоровое масло, кокосовое масло, масло лесного ореха, оливковое масло, масло из виноградных косточек и подсолнечное масло.

35 Соответствующие смягчающие средства, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают, например, додекан, сквалан, холестерин, изогексадекан, изононилизонаноат, эфиры полипропиленглиоля, вазелин, ланолин, сафлоровое масло, касторовое масло, кокосовое масло, хлопковое масло, косточковое пальмовое масло, пальмовое масло, арахисовое масло, соевое масло, эфиры карбоновой кислоты и полиола, их производные и смеси.

40 Соответствующие загустители, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения включают, например, неионные водорастворимые полимеры, такие как гидроксилцеллюлоза (предлагаемая на рынке под товарным знаком Natrosol® 250 или 350), катионные водорастворимые полимеры, такие как Polyquipnprn температуре 37(предлагаемый на рынке под товарным знаком Trademark Synthalen® CN), жирные спирты и их смеси.

45 Соответствующие усилители проникновения, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения полиэтиленгликольмонолаурат (ПЭГМЛ), пропиленгликоль (ПГ), пропиленгликольмонолаурат (ПГМЛ), глицеринмонолаурат (ГМЛ), лецитин, однозамещенные азациклогептан-2-оны, в частности, 1-п-додецилциклоазациклогептан-

2-он (предлагаемый на рынке под товарным знаком Azone® компанией Whitby Research Incorporated, Ричмонд, штат Вирджиния, США), спирты, ментол, TWEENS, такие как TWEEN 20 и т.п. Усилителем проникновения также может являться растительное масло. Такие масла включают, например, сафлоровое масло, хлопковое масло и кукурузное

5 масло.

Соответствующие противораздражающие средства, применимые в контексте вариантов осуществления настоящего изобретения, включают, например, стероидные нестериоидные противовоспалительные средства или другие вещества, такие как ментол, алоэ древовидное, ромашка, альфа-бисаболол, экстракт ореха кола, экстракт зеленого

10 чая, масло чайного дерева, экстракт из корня солодки, аллантоин, кофеин или другие ксантины, глициризин и его производные.

Любой из описанных дополнительных ингредиентов или средств предпочтительно выбирают таким образом, чтобы он был совместим с ионами серебра, по меньшей мере в интервалах концентраций, в которых он применяется в композиции, не вызывал

15 выпадения в осадок и не препятствовал доступности ионов серебра в композиции.

Кроме того, любой из описанных дополнительных ингредиентов предпочтительно выбирают таким образом, чтобы он был биологически совместимым.

Следует отметить, что некоторые средства или ингредиенты, входящие в композицию, могут обладать двойным действием. Например, ментол в комбинации с ионами серебра

20 обладает синергетическим действием, усиливающим антисептическую активность, но также применяется в качестве усилителя проникновения и противораздражающего средства. TWEEN 20 может применяться в качестве солюбилизатора, но также действует как усилитель проникновения.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция дополнительно

25 содержит дополнительное обладающее терапевтическим действием средство, например, средство, способное излечивать описанное в изобретении состояние, или средство, способное дезинфицировать поверхность, как дополнительно описано далее (например, поверхность тела). В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция дополнительно содержит средство, способное предотвращать, ослаблять или

30 ингибировать рост дезинфицируемого микроорганизма, например, бактерий или грибков, или средство, способное снижать нагрузку со стороны дезинфицируемого микроорганизма.

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция

35 содержит дополнительное средство, способное заживлять описанную рану. Примеры дополнительных обладающих терапевтическим действием средств включают без ограничения бетаин и полигексадин.

В состав описанной в изобретении антисептической композиции входит фармацевтически приемлемый и применимый носитель.

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый носитель"

40 означает носитель или разбавитель, который способствует применению композиции, не вызывает значительного раздражения в организме и не подавляет биологическую активность и свойства применяемых действующих соединений. Не ограничивающие примеры носителей включают воду, буферизованные водные растворы, пропиленгликоль, эмульсии и смеси органических растворителей с водой, а также

45 твердые, например, порошковые и газообразные носители.

Методы составления рецептуры и применения лекарственных средств описаны в справочнике "Remington's Pharmaceutical Sciences", издательство Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, США, последнее издание, который в порядке ссылки

включен в настоящую заявку.

Соответственно, антисептические композиции, применимые в вариантах осуществления настоящего изобретения, могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, 5 наполнителей и(или) вспомогательных веществ, которые способствуют получению из соединений препаратов для применения в фармацевтике. Их дозировка может изменяться в зависимости от применяемой лекарственной формы и способа применения.

10 Точный состав, способ применения и дозировка может выбираться каждым врачом с учетом состояния пациента (смотри, например, Fing1 и др., 1975, "The Pharmacological Basis of Therapeutics", глава 1, стр.1).

Фармацевтически приемлемым носителем может являться органический носитель или водный носитель. В некоторых вариантах осуществления носителем является водный носитель, в котором может растворяться источник ионов серебра. В некоторых вариантах осуществления водным носителем является буферный раствор.

15 Водный носитель предпочтительно представляет собой применимую для инъекций воду, т.е. "воду для инъекций" по классификации Фармакопеи США. Тем не менее, могут применяться другие формы очищенной воды, такие как, например, дистиллированная и деионизированная вода.

20 Водосодержащие составы являются предпочтительными, поскольку они не раздражают кожу и слизистую оболочку и применимы для использования на открытых ранах. Тем не менее, также могут применяться неводные составы.

25 Например, в случаях, когда антисептическая композиция представляет собой пасту или эмульсию, могут использоваться неводные носители или смешанные носители из водных и органических носителей, если только в таких носителях образуются ионы серебра.

Антисептическая композиция может быть предназначена для применения одним или несколькими из способов в зависимости от требующего лечения участка тела. В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция предназначена для местного применения в качестве лекарственной формы для местного применения.

30 Используемый в изобретении термин "лекарственная форма для местного применения" означает лекарственную форму, применимую для местного применения на требующем лечения участке тела.

35 Путем выбора соответствующего носителя и необязательно других ингредиентов, которые могут быть включены в композицию, можно получать описанные в изобретении антисептические композиции в любой форме, обычно используемой для местного применения. Соответственно, описанные в изобретении композиции могут представлять собой, например, крем, мазь, пасту, гель, лосьон, молочко, раствор, аэрозоль, распыляемый раствор, пеноматериал, марлю, влажную салфетку, губку, нетканый материал, хлопчатобумажную ткань, тампон, пластырь и прокладку. Примеры лекарственной формы для местного применения включают без ограничения крем, распыляемый раствор, марлю, влажную салфетку, губку, нетканый материал, хлопчатобумажную ткань, пеноматериал, раствор, лосьон, мазь, пасту и гель. Кроме того, такие лекарственные формы для местного применения могут необязательно содержать связующее вещество, способствующее местному применению композиции 40 на требующем лечения участке тела в течение длительного времени.

45 В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция представляет собой емкость с жидкостью для применения в виде капель, распыляемого раствора, аэрозоля, жидкости, пены и т.п. В этих случаях применяют соответствующие носители

и другие ингредиенты. Например, для применения в качестве аэрозоля или пены используют пропеллент.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция представляет собой крем. Один из примеров крема может быть получен путем смешивания описанной в изобретении антисептической композиции с носителем, содержащим производные целлюлозы, такие как ацетатцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу и(или) полиэтиленгликоль.

Разумеется, что применяемое количество композиции зависит от нуждающегося в лечении пациента, тяжести поражения, способа применения, мнения лечащего врача и т.д.

При желании композиции согласно настоящему изобретению могут содержаться в упаковке или дозаторе, таком как утвержденный FDA (Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) комплект, в который может входить одна или несколько разовых доз лекарственной формы, содержащей действующий ингредиент. Упаковка может быть изготовлена, например, из стекла или полимерной пленки. К упаковке или дозатору могут прилагаться инструкции по применению. К упаковке или дозатору также может прилагаться относящаяся к содержимому информация в форме, установленной государственным органом, регулирующим производство, применение или продажу медикаментов, с указанием того, что лекарственная форма одобрена к применению в медицине или ветеринарии соответствующим органом. Такой информацией, например, может являться утвержденная FDA маркировка для отпускаемых по рецепту лекарственных средств или вкладыш утвержденного образца. Предложенные в изобретении композиции также могут быть получены путем сочетания с совместимым фармацевтическим носителем, помещены в соответствующий контейнер и маркированы для применения в целях дезинфекции или заживления ран.

Описанные в изобретении композиции могут упаковываться или расфасовываться любым обычным способом. Например, они могут упаковываться в тюбик, бутылку, дозатор, гибкий или герметизированный контейнер способами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в упоминавшихся источниках, таких как справочник Remington's Pharmaceutical Science, 15-е издание. Композиции предпочтительно упаковывают таким образом, чтобы сводить минимуму контакт неиспользованной композиции с внешней средой и ее загрязнение до и после открывания контейнера.

Описанные в изобретении композиции предпочтительно выпускаются в пред назначенной для применения концентрации, но также могут выпускаться в виде концентратов для разведения перед применением. Например, предусмотрены концентраты для разведения в соотношениях от 2 до 10 частей носителя (например, воды) на 1 часть концентрата. Верхний предел концентрации ограничен растворимостью и совместимостью различных компонентов в более высоких концентрациях.

В некоторых вариантах осуществления описанная в изобретении антисептическая композиция упакована в упаковочный материал и содержит напечатанную на нем информацию с указанием применения для дезинфекции поверхности, как описано в изобретении.

В некоторых вариантах осуществления описанная в изобретении антисептическая композиция упакована в упаковочный материал и содержит напечатанную на нем информацию с указанием применения для дезинфекции поверхности тела, как дополнительно описано далее.

В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция упакована в упаковочный материал и содержит напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для заживления ран. В некоторых вариантах осуществления антисептическая композиция упакована в упаковочный материал и содержит напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для борьбы с инфекцией, как подробно описано далее.

Эффективность описанных в изобретении композиций в качестве дезинфицирующих средств и при заживлении ран ясно продемонстрирована далее в разделе "Примеры". Соответственно, согласно одной из дополнительных особенностей вариантов

- 10 осуществления изобретения предложен комплект, который содержит описанную в изобретении антисептическую композицию, упакованную в упаковочный материал. Комплект может быть маркирован, например, содержать напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения в целях дезинфекции и(или) заживления ран, как описано в изобретении. Входящие в комплект компоненты антисептической композиции могут быть упакованы вместе в виде единой композиции или по меньшей мере один из компонентов может быть упакован отдельно. Если один или несколько компонентов упакованы отдельно, комплект может быть дополнительно снабжен инструкциями с указанием способа приготовления готовой к применению антисептической композиции. В таких инструкциях может, например, указываться
- 20 способ получения антисептической композиции, подробно описанный далее в изобретении. Согласно одной из дополнительных особенностей некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ дезинфекции субстрата, который осуществляют путем нанесения эффективного количества описанной в изобретении антисептической композиции на субстрат и тем самым его дезинфекции.
- 25 Используемый в изобретении термин "дезинфекция" означает снижение нагрузки со стороны микроорганизма(-ов) на субстрат, снижение скорости роста микроорганизма (-ов) в или на субстрате, ингибирование и предотвращение роста микроорганизма(-ов) в или на субстрате и(или) уничтожение микроорганизма(-ов) в или на субстрате.

Используемый в изобретении термин "субстрат" означает любую структуру, продукт

- 30 или материал, который способен нежелательным образом поддерживать, обеспечивать или провоцировать рост микроорганизма на своей поверхности. Не ограничивающие изобретение примеры субстрата включают медицинские приборы, медицинское оборудование, контейнеры с медицинскими и фармацевтическими продуктами, упаковочные материалы, производственное оборудование и установки, используемые
- 35 в фармацевтической, медицинской, сельскохозяйственной, нутрицевтической и пищевой промышленностях, стены, здания, хранилища, камеры, контейнеры или транспортные средства, красители или любые другие материалы и промышленные составы, требующие защиты их поверхностей от биохимической активности микроорганизмов, такие как, например, строительные материалы.

- 40 В некоторых вариантах осуществления антисептическую композицию наносят на субстрат, например, путем его промывания композицией, распределения композиции по поверхности субстрата, распыления композиции на субстрат или окуривания субстрата в композицию. Способ применения по меньшей мере частично зависит от формы композиции.

- 45 В некоторых вариантах осуществления субстратом является поверхность тела нуждающегося в лечении пациента.

Используемый в изобретении термин "объект" означает любой животный организм, например, млекопитающее, включая без ограничения людей, приматов, млекопитающих,

грызунов и любой другой животный организм, который должен стать реципиентом конкретного лечения. Применительно к человеку термины "объект" и "пациент" обычно используются в изобретении взаимозаменяю.

В некоторых вариантах осуществления способ осуществляют путем местного

5 применения антисептической композиции на поверхности тела. В некоторых вариантах осуществления поверхностью тела является кожа, кожная ткань, слизистая оболочка или любой другой инфицированный или потенциально инфицированный участок тела, благоприятный для местного применения.

Соответственно, описанная в изобретении антисептическая композиция может

10 применяться для дезинфекции инфицированной области (например, острой или хронической рана, как описано далее) или для предотвращения инфекции на участках, подверженных риску инфицирования. Эти участки включают, например, послеоперационные раны, острые раны, язвы и т.п., которые сильно подвержены инфекциям со стороны различных микроорганизмов. Как указывалось ранее, описанные

15 в изобретении антисептические композиции продемонстрировали свою высокую бактерицидную активность в отношении различных бактериальных штаммов, а также высокую фунгицидную активность в отношении различных грибковых штаммов.

Соответственно, описанные в изобретении антисептические композиции могут применяться для заживления ран, когда полезно снижение бактериальной нагрузки на

20 рану. Соответственно, согласно одной из особенностей некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ заживления раны у нуждающегося в этом пациента, в котором в области раны применяют эффективное количество описанной антисептической композиции и тем самым заживляют рану. В некоторых вариантах осуществления способ осуществляют путем местного применения

25 антисептической композиции в области раны. Используемый в изобретении термин "рана" следует толковать в наиболее широком значении, означающем пораженный или нарушенный участок кожи или слизистой оболочки, необязательно содержащий нежизнеспособную ткань или струп, и охватывающем рану любого типа, включая без ограничения, острые раны, хронические раны, послеоперационные раны, ожоги и т.п.

30 Используемый в изобретении термин "нарушение кожи" означает поврежденную кожу и везде используется взаимозаменяю с термином "рана". Термин "область раны" означает область, прилегающую к ране. Эта область обычно начинается в непосредственно близости от раны и простирается на расстояние до около 30 см.

Подразумевается, что внутренняя граница области вокруг раны, может соответствовать

35 или проходить параллельно очертаниям раны. Термин "острая рана" означает рану, которая вызванная травматической ссадиной, разрывом или неглубоким повреждением и которая впоследствии спонтанно заживляется без осложнений на протяжении нормальных фаз заживления раны (таких как остановка кровотечения, воспаление, пролиферация и реструктурирование). Вместе с тем, острые раны способны часто

40 осложняться в случае контакта с патогенными микроорганизмами, что может приводить к местной инфекции.

Используемые взаимозаменяю термин "послеоперационная рана" и "хирургическая рана" означают рану, которая образуется в результате хирургического вмешательства.

Хирургические раневые инфекции являются распространенными, и на них приходится 45 12% всей внутрибольничной инфекции. Распространенность инфекции зависит от типа хирургического вмешательства. Особо высокий процент заражения характерен для гнойной хирургии, такой как колоректальная хирургия или отсроченная хирургия травматических ран. Хирургические раневые инфекции обычно вызываются нормальной

флорой пациента или бактериями, попадающими из внешней среды или с кожи больничного персонала. Наиболее распространенным микроорганизмом, который вызывает хирургическую раневую инфекцию, является *Staphylococcus aureus*. Другие распространенные микроорганизмы, являющейся причиной инфекций, включают другие грамотрицательные аэробные микроорганизмы, *Streptococcus spp.* и анаэробные микроорганизмы.

Термин "ожоги" означает раны, вызванные теплом, холодом, электричеством, химикатами, светом, радиацией или трением. Ожоги могут сильно различаться с точки зрения пораженных тканей, тяжести и последующих осложнений. Могут страдать

мышцы, кости, кровеносные сосуды и эпидермис, во всех случаях с последующими болевыми ощущениями вследствие глубокого поражения нервных окончаний. В зависимости от места поражения и степени тяжести у пострадавшего от ожога может возникать большое число потенциально летальных осложнений, включая шок, инфекция, электролитный дисбаланс и расстройство дыхания. Инфекция является наиболее распространенным осложнением ожогов и основной причиной смерти пострадавших от ожогов. Каждый год от вызванных ожогами инфекционных осложнений умирает более 10000 американцев. Патогенные микроорганизмы, которые обычно поражают ожоговые раны, включают, например, грамположительный бактерии, такие как устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA), и грамотрицательные бактерии, такие как комплекс *Acinetobacter baumannii*-*calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella*.

Термин "хроническая рана" означает рану без образования сгустка, которая обычно встречается у пациентов, страдающих какими-либо нарушениями с невысокими шансами излечения. Примерами хронических ран являются хронические кожные язвы, такие как диабетические язвы, пролежни (пролежневые язвы) и венозные язвы.

Термин "диабетические язвы" означает рану, вызванную сочетанием факторов, связанных с диабетом, таких как нарушение кровообращения, потеря чувствительности, структурные деформации стоп и потеря целостности кожного покрова. Диабетическая язва может представлять собой простую трещину на коже, которая своевременно и должным образом не заживает, или рану, которая достигает глубинных структур и костей. Диабетические язвы часто служат местами проникновения бактерий и грибковых организмов, которые вторгаются в организм, и являются причиной поражающей конечности и угрожающей жизни инфекции, часто называемой диабетической инфекцией. Диабетические инфекции обычно являются полимикробными, когда инфекция вызвана множеством аэробных и анаэробных микроорганизмов. Примерами штаммов, культивированных на основе диабетических инфекций, являются *Staphylococcus aureus*, мытный стрептококк, семейство бактерий *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides fragilis*, пептококк и пептострептококк.

Термин "пролежень", также известный как "пролежневые язвы", означает поражения кожи, вызванные различными факторами, такими как: остаточное давление, трение, влажность, сдвигающие усилия, температура, возраст, регуляция функции мочевого пузыря или кишечника и назначение лекарственных средств, возникающие в любой части тела, в особенности над костными или хрящевыми областями, такими, как крестец, локти, колени, лодыжки и т.п. Хотя пролежни легко предотвращаются и полностью излечиваются при их раннем обнаружении, они часто приводят к летальному исходу и являются одной из основных ятрогенных причин смерти в развитых странах. Пролежни могут быть вызваны недостаточным кровоснабжением и соответствующим реперфузионным поражением при повторном поступлении крови в ткань. Наиболее

распространенными организмами, выделяемыми из пролежневых язв, являются *Proteus mirabilis*, группа D *streptococci*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и *Corynebacterium*.

Термин "венозная язва" означает раны, которые предположительно возникают

5 вследствие неправильного функционирования клапанов в венах, обычно нижних конечностей, что вызывает повышение венозного давления. Они являются основной причиной хронических ран, возникающих приблизительно в 30-40% случаев хронических ран. Большинство венозных язв сильно заражено бактериями, такими как *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Proteus* и *Pseudomonas*.

10 Как указывалось выше, снижение нагрузки со стороны бактериальных клеток на острые раны и хронические раны, такие как диабетические язвы, пролежни (пролежневые язвы), венозные язвы, а также ожоги с помощью описанных в изобретении антисептических композиций является терапевтически выгодным.

Как дополнительно указывалось выше, было установлено, что описанные в

15 изобретении антисептические композиции эффективно ингибируют рост различных бактериальных штаммов. Например, композиция в виде раствора 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения эффективно уничтожает при контакте и предотвращает рост бактериальных штаммов *Escherichia coli* ATCC №47076, *Klebsiella pneumoniae*, устойчивого к метициллину

20 клинического штамма *Staphylococcus aureus* (MRSA), клинического штамма *Staphylococcus epidermidis*, клинического штамма вырабатывающей β-лактамазу расширенного спектра *Escherichia coli*, клинического штамма устойчивой к множеству лекарственных средств *Acinetobacter baumannii* и клинического штамма устойчивой к множеству лекарственных средств *Pseudomonas aeruginosa* (смотри Таблицы 3 и 4). Композиция в форме раствора

25 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения также продемонстрировала fungicidную активность в отношении клинического штамма *Trichophyton rubrum* и клинического штамма *Microsporum canis* (смотри Пример 6 далее и фиг.2-4). Соответственно, за счет широкого спектра антисептической активности в отношении различных бактериальных и

30 грибковых штаммов, включая штаммы, выделяемые из областей ран, описанные в изобретении антисептические композиции могут эффективно применяться при заживлении ран.

Как дополнительно указывалось и продемонстрировано далее в разделе "Примеры", описанные в изобретении антисептические композиции эффективно ингибируют рост

35 микроорганизмов и эффективно предотвращают рост различных микроорганизмов в нестерильном образце.

Соответственно, описанные в изобретении антисептические композиции могут применяться в способе лечения или предотвращения инфекции. Инфекцией может являться бактериальная инфекция, грибковая инфекция, инфекция, вызванная дрожжами,

40 или любое их сочетание.

Противогрибковая активность описанной в изобретении композиции, содержащей ионы серебра и ментол, обеспечивает огромные возможности лечения хронических диабетических язв стоп, а также лечения онихомикоза (грибковой инфекции ногтя, вызываемой в основном дерматофитом *Trichophyton rubrum*) и дерматомикоза, такого

45 как дерматофитоз (эпидермофития стоп, также вызываемая *Trichophyton rubrum*), микоз гладкой кожи (дерматофитное поражение кожи) и микоз кожи головы (дерматомикоз волосистой части головы и дерматофитное поражение волос), вызываемых в основном *Microsporum canis*.

Существует тесная связь между диабетом и возникновением грибковой инфекции стоп: если среди взрослого населения, не страдающего диабетом, заболеваемость составляет 60%, среди диабетиков она превышает 80%. Сахарный диабет оказывает значительный отрицательный эффект на возникновение как дерматофитоза, так и онихомикоза, вызывая увеличение заболеваемости в 1,48 раза. Онихомикоз, часто сопутствующий дерматофитозу, значительно повышает риск других инфекций, возникновения патологических изменений, впоследствии приводящих к хроническим язвам и ампутациям. Заболеваемость дерматофитозом среди диабетиков составляет 32% по сравнению с 7% в контрольных группах [Gupta AK, Humke S (2000) Eur J Dermatol 10: 379-384; Saunte и др. (2006) Acta Derm Venereol 86:425-428]. Соответственно, используемый в описании термин "дезинфекции" включает в себя описанную в изобретении борьбу с инфекцией.

Кроме того описанные в изобретении антисептические композиции могут применяться в качестве консервантов для предотвращения или уменьшения образования

15 бактериальной нагрузки в нестерильных условиях и(или) условиях, подозреваемых как неблагоприятно нестерильные. Соответственно, описанные в изобретении антисептические композиции могут добавляться, например, в контейнеры для хранения, в частности, контейнеры для хранения и(или) транспортировки медицинских продуктов, таких как медицинские приборы, действующие лекарственные вещества и медикаменты.

20 Согласно дополнительным особенностям вариантов осуществления изобретения, предложено применение описанной антисептической композиции для изготовления продукта для дезинфекции субстрата.

Согласно дополнительным особенностям вариантов осуществления изобретения, предложено применение описанной антисептической композиции для изготовления 25 лекарственного средства для дезинфекции поверхности участка тела и(или) для заживления ран.

В любом из описанных в изобретении способов и применений антисептические композиции могут применяться на требующем лечения участке тела с использованием любым соответствующих средств. Обычно композицией пропитывают какой-либо 30 абсорбент, такой как марля, пеноматериал, губка, нетканый материал, хлопчатобумажная ткань, ватный аппликатор или шарик и т.п. и наносят на рану.

В качестве альтернативы, композиция может представлять собой распыляемый раствор или аэрозоль, который может дополнительно содержать, например, пленкообразующее средство. Соответственно, композицию применяют на требующем 35 лечения участке тела путем распыления.

Кроме того, в качестве альтернативы, композиция может представлять собой крем, пасту или гель для применения на ране путем распределения или клейкий пластырь, который содержит композицию.

Кроме того, в качестве альтернативы и предпочтительно для достижения более 40 высокой скорости заживления ран антисептические композиции могут применяться путем подачи непрерывного потока с целью поддержания постоянных концентраций антисептических средств и гиперосмотического средства, контактирующих с раной. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения, местное применение описанной в изобретении антисептической композиции обеспечивается 45 путем подачи потока антисептической композиции в область раны. Поток описанных в изобретении композиций доставляют к ране в течение заданного периода времени. В некоторых вариантах осуществления доставка потока происходит в течение по меньшей мере 5 минут, в некоторых вариантах осуществления в течение по меньшей мере 15

минут, в некоторых вариантах осуществления в течение по меньшей мере 30 минут и в некоторых вариантах осуществления в течение по меньшей мере 1 часа. Рану наблюдают с целью оценки хода снижения бактериальной нагрузки и заживления. Может быть предусмотрен перерыв в лечении на короткие промежутки времени путем прекращения подачи потока и удаления трубок, мешающих свободному перемещению пациента. На ране может быть оставлена окклюзионная повязка, к которой повторно прикрепляют трубки. Лечение может осуществляться с использованием устройства, описанного в опубликованной патентной заявке US 2004/0186421 или заявке WO 2005/070480 содержание которых во всей полноте в порядке ссылки включено в настоящую заявку.

10 В одном из примеров вариантов осуществления такое устройство имеет корпус, в котором выполнено по меньшей мере одно отверстие, и средство фиксации устройства на коже вокруг области нарушение кожи, при этом корпус содержит (i) по меньшей мере один выпускной патрубок, имеющий первую продольную ось и регулируемый вдоль своей продольной оси через отверстие, и (ii) по меньшей мере один выпускной патрубок, 15 имеющий вторую продольную ось. Устройство дополнительно содержит резервуар для антисептической композиции, гидравлически сообщающийся с одним или несколькими выпускными патрубками. Выпускной патрубок может содержать клапаны для регулирования потока из резервуара в зону лечения. Выпускной патрубок предпочтительно может дополнительно содержать средство, позволяющее отсоединять 20 корпус от резервуара и повторно подсоединять корпус к резервуару, что позволяет делать перерыв в лечении. Благодаря простоте отсоединения и подсоединения применение антисептических композиций может осуществляться в течение длительного времени. Поток антисептической композиции может длиться в течение по меньшей мере одного часа или нескольких часов в зависимости от индивидуальных потребностей.

25 В некоторых вариантах осуществления поток индуцируется силой тяжести по меньшей мере из одного резервуара с антисептической композицией. В некоторых вариантах осуществления поток индуцируется насосом, гидравлически сообщающимся по меньшей мере с одним резервуаром с антисептической композицией. В некоторых вариантах осуществления поток индуцируется шланговым насосом, которые непосредственно не 30 контактирует с потоком раствора. Согласно одной из дополнительных особенностей вариантов осуществления изобретения предложен способ получения описанной в изобретении антисептической композиции, в котором смешивают источник ионов серебра, ментол и фармацевтически приемлемый носитель, чтобы получить антисептическую композицию.

35 В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает смешивание гиперосмотического средства с композицией.

Порядок добавления компонентов композиция (т.е. источника ионов серебра ментола, фармацевтически приемлемого носителя и необязательно гиперосмотического средства) может изменяться в зависимости, например, от соображений повышения растворимости.

40 Соответственно, например, способ может осуществляться путем получения раствора источника ионов серебра и носителя и добавления к ним ментола. В качестве альтернативы, способ может осуществляться путем получения раствора ментола и носителя добавления к ним источника ионов серебра. Гиперосмотическое средство, если оно присутствует, может добавляться до или после добавления ионов серебра или 45 ментола. Аналогичным образом, любые другие ингредиенты, которые добавляются в композицию, как описано выше, могут добавляться на любой стадии.

Согласно некоторым вариантам осуществления в способ дополнительно смешивают ментол с солюбилизатором, таким как TWEEN 20, чтобы получить раствор ментола и

солюбилизатора, и смешивают этот раствор с композицией. В некоторых вариантах осуществления солюбилизатором является TWEEN 20. В некоторых вариантах осуществления весовое соотношение ментола и TWEEN 20 составляет 1:10. В некоторых вариантах осуществления TWEEN 20 используется в концентрации 0,5% по весу на 5 объем в пересчете на общий объем раствора ментола и TWEEN 20.

В некоторых вариантах осуществления количества источника ионов серебра и ментола выбирают таким образом, чтобы после смешивания конечная концентрация ионов серебра составляла от 0,05 mM до 30 mM, а конечная концентрация ментола составляла от 0,3 mM до 32 mM. В некоторых вариантах осуществления конечная 10 концентрация источника ионов серебра составляет от 0,3 mM до 0,6 mM, а конечная концентрация ментола составляет от 0,6 mM до 6,4 mM. С учетом синергетического действия комбинации ментола и источника ионов серебра, позволяющего значительно снижать концентрацию ионов серебра по сравнению с существующими антисептическими 15 препаратами, согласно одной из дополнительных особенностей вариантов осуществления изобретения предложен способ снижения концентрации ионов серебра в антисептической композиции, которая содержит ионы серебра (в качестве действующего ингредиента). Согласно этим вариантам осуществления способ осуществляют путем добавления в источник ионов серебра синергетически эффективного количества ментола.

20 В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра снижена по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз и даже на один и даже два порядка величины или в 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз и 100 раз по сравнению с антисептической композицией, которая не 25 содержит синергетически эффективное количество ментола.

В некоторых вариантах осуществления концентрация ионов серебра снижена в 50 раз по сравнению с антисептической композицией, которая не содержит синергетически эффективное количество ментола.

Термин "антисептически эффективное количество" означает количество какого-либо 30 средства, в данном случае источника ионов серебра, которое демонстрирует антисептическую активность согласно данному в описании определению.

Термин "синергетически эффективное количество" означает концентрацию ментола, которая после смешивания с источником ионов серебра в антисептической композиции обеспечивает синергетическое действие комбинации ионов серебра и ментола согласно 35 данному в описании определению.

Кроме того, согласно вариантам осуществления изобретения предложен способ повышения антисептической активности антисептической композиции, которая содержит источник ионов серебра в концентрации менее 6 mM, при этом способ осуществляют путем добавления в антисептическую композицию синергетически эффективного 40 количества ментола.

Добавление ментола в антисептическую композицию может осуществляться в соответствии с описанным в изобретении способом получения антисептической композиции. Соответственно, с ионами серебра также могут смешиваться дополнительные компоненты, такие как гиперосмотическое средство и солюбилизатор.

45 Следует учесть, что некоторые признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте различных вариантах осуществления, также могут быть объединены в одной варианте осуществления. Напротив, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут

использоваться по отдельности или в любой применимой подкомбинации или, если это применимо, в любом другом описанном варианте осуществления. Некоторые признаки, описанные в контексте различных вариантов осуществления, не следует считать существенными признаками этих вариантов осуществления, если только такие варианты осуществления не могут быть реализованы без этих признаков. Различные варианты осуществления и особенности настоящего изобретения, описанного выше и охарактеризованного в следующей далее формуле изобретения, экспериментально подтверждены следующими далее примерами.

Примеры

Далее изобретение будет рассмотрено на следующих примерах, которые в сочетании с приведенным выше описанием иллюстрируют некоторые варианты осуществления без ограничения изобретения.

Экспериментальные материалы и методы

Материалы

Путем растворения 10 граммов триптона (Cat. №161200, Pronadisa, Conda), 5 граммов экстракта дрожжей (Cat. №212750, DIFCO), 10 граммов NaCl (Cat. №1.06404.1000, Merck) и 2 граммов глюкозы (Cat. №1.08337.1000, Merck) в конечном объеме, составляющем 1 литр особо чистой воды, с магнитным перемешиванием и умеренным нагревом получили среду LB. Путем добавления 15 граммов бактоагара (Cat. №214010, BD) в среду LB получили LB-агар.

В лаборатории молекулярной эпидемиологии и резистентности к антимикробным веществам Тель-Авивского медицинского центра имени Сураски (Тель-Tel Aviv Sourasky Medical Center) получили питательную среду BHI. В компании Riedel-deHaen получили NaNO₃ (Cat. №31440). В компании Merck получили TWEEN 20 (Cat. №8.17072.1000), AgNO₃ (Cat. №1.01510.0050), ментол (Cat. №1.05995.1000), глицерин (Cat. №1.04093.1000), трис (Cat. №1.08386.1000) и ледяную уксусную кислоту (Cat. №1.00056,2500).

Композиции

Путем добавления 10% глицерина (гиперосмотическое средство), ментола (0,5% TWEEN-20) и нитрата серебра в конечных концентрациях в 50 мМ трис-буферного раствора получили растворы нитрата серебра и ментола. Конечную композицию титровали с помощью ледяной уксусной кислоты до достижения pH 7,45 и затем профильтровали через 0,22 цм полизэфирсульфоновый мембранный фильтр (PES). В результате были получены прозрачные и не содержащие осадка стерильные растворы.

Общие протоколы

Протокол выращивания E.Coli

В течение ночи в вибрационном инкубаторе (200 об/мин при температуре 37°C) выращивали замороженный штамм E.coli ATCC №47076 (1 мл в 9 мл среды LB), пока показатель OD_{600nm} среды не достиг 1,6-1,8. Затем 1-мл аликовты питательной среды перенесли в 50 мл свежей стерильной среды LB и на два часа поместили в вибрационный инкубатор (200 об/мин при температуре 37°C), пока показатель OD_{600nm} среды не достиг 0,6-0,8 (2×10⁸ колониеобразующих единиц на мл (КОЕ/мл)). Путем разведения стерильной средой довели показатель КОЕ в бактериальной суспензии до 10⁸ КОЕ/мл. Затем бактериальные клетки трижды промыли 0,9% NaNO₃. Циклы промывания NaNO₃ осуществляли путем переноса 5 мл бактериальных суспензий в 15-мл пробирки и центрифугирования со скоростью 4000 об/мин при температуре 4°C в течение 5 минут с последующим удалением супернатанта и ресуспендированием бактериального

клеточного осадка в 5 мл 0,9% NaNO₃.

После этого оценили бактерицидную активность комбинаций ионов серебра (из AgNO₃) и ментола (с повышенной растворимостью путем добавления 0,5% TWEEN 20) в различных концентрациях путем добавления 5 мл испытуемых комбинаций в полученные бактериальные клеточные осадки и ресуспенсирования клеточных осадков с помощью циклона. В качестве контроля использовали пробирку, содержащую только 0,9% NaNO₃.

Полученные таким способом бактериальные сусpenзии перенесли в стерильные стеклянные пробирки, чтобы уменьшить возможность впитывание клеток в стенки, и держали закрытыми при температуре 37°C на протяжении всего периода испытания. По истечении 5 минут статической инкубации извлекли 100 µл образцов обработанной бактериальной сусpenзии и по каплям нанесли на чашки с LB-агаром 10 µл десятикратных разведений сусpenзии в 0,9% NaNO₃. Оценили уровень пролиферации бактерий путем определения количества колоний на чашках и вычисления показателей КОЕ/мл и log₁₀ (десятичного логарифма) КОЕ/мл по истечении 18 часов инкубации при температуре 37°C. Более высокий показатель log₁₀ КОЕ/мл, вычисленный для бактериальной сусpenзии, инкубированной с использованием конкретной комбинации, указывает на более низкий уровень бактерицидной активности такой комбинации.

Протокол выращивания линий клеток других бактерий

Из коллекции клинических штаммов лаборатории молекулярной эпидемиологии и резистентности к antimикробным веществам Тель-Авивского медицинского центра имени Суракси были получены линии различных бактериальных клеток. Соответственно, бактерицидную активность испытуемых антисептических комбинаций проверили в отношении Klebsiella pneumoniae, устойчивого к метициллину клинического штамма Staphylococcus aureus (MRSA), клинического штамма Staphylococcus epidermidis, клинического штамма вырабатывающей β-лактамазу расширенного спектра Escherichia coli, клинического штамма устойчивой к множеству лекарственных средств Acinetobacter baumannii клинического штамма устойчивой к множеству лекарственных средств Pseudomonas aeruginosa. Использовали преимущественно такой же протокол выращивания бактерий, как и описанный выше протокол, лишь за исключением того, что линии бактериальных клеток выращивали в питательной среде BH (и после выращивания клеток доводили показатель КОЕ бактериальной сусpenзии до 10⁷ КОЕ/мл путем разведения стельной средой). Кроме того, в этих экспериментах статическая инкубация каждой из бактериальных сусpenзий с использованием комбинации ионов серебра и ментола осуществлялась в течение 0, 30 и 60 минут.

Синергизм

Чтобы оценить, является ли синергетическим действие ментола и ионов серебра, сравнили бактерицидную активность при совместном применении ментола и ионов серебра с бактерицидной активностью при применении каждого из этих соединений по отдельности (методом Lehmann, Synergism in Disinfectant Formulation, в Disinfection, Sterilization, and Preservation, под редакцией S.S. Block, издательство Lippincott Williams and Wilkins, 5-е издание, 2000 г., стр.459-472). Считалось, что комбинация обладает синергетическим действием, когда: бактерицидная активность ментола и ионы серебра превосходила аддитивную величину бактерицидной активности, наблюдавшейся при испытании каждого соединения по отдельности в конкретной концентрации, или время до обнаружения определенного уровня бактерицидной активности ментола и ионы серебра было меньшим, чем соответствующее время при испытании каждого соединения

по отдельности в конкретной концентрации.

Пример 1

Синергизм бактерицидной активности ментола и ионов серебра в гиперосмотическом растворе 10% (по объему) глицерина в отношении *E.coli* ATCC №47076 Для оценки 5 синергизма бактерицидной активности ментола и ионов серебра использовали комбинации ионов серебра и ментола в различных концентрациях, представленных в Таблице 1.

Представленные в Таблице 1 результаты показывают, что синергизм наблюдался при использовании комбинаций ионов серебра (получаемых из AgNO_3) и ментола в 10 концентрациях по весу на объем 0,005% (по весу на объем) +0,1% (по весу на объем), 0,005%+0,05%, 0,0075%+0,05%, 0,01%+0,05% и 0,01%+0,01% (что соответствует затененным областям в Таблице 1). Эти концентрации соответствуют комбинациям ионов серебра и ментола в следующих молярных концентрациях: 0,29 mM+6,4 mM, 0,29 15 mM+3,2 mM, 0,44 mM+3,2 mM, 0,6 mM+3,2 mM и 0,6 mM+0,64 mM. В левой части Таблицы 1 показана наблюдавшаяся процентная доля бактериальных клеток, уничтоженных каждой комбинацией, а в правой части Таблицы 1 показана предполагаемая процентная доля уничтоженных бактериальных клетки, если бы бактерицидная активность ментола и ионов серебра была аддитивной, а не синергетической.

Таблица 1

		% AgNO_3				Измеренные значения ^a				Вычисленные суммарные значения ^b			
		0,01	0,0075	0,005	0	0,01	0,0075	0,005	0	0,01	0,0075	0,005	0
% ментола	0,1	100	100	100	51	112	115	66	51				
	0,05	100	100	100	20	81	84	35	20				
	0,01	100	56	48	0	61	64	15	0				
	0	61	64	15	0	61	64	15	0				

^a Процентная доля клеток *E.Coli*, уничтоженных указанной комбинацией ментола и AgNO_3

^b Предполагаемая процентная доля клеток *E.Coli*, уничтоженных указанной комбинацией, если допустить, что бактерицидная активность ментола и ионов серебра является аддитивной, а не синергетической.

Для дальнейших исследований синергетического действия была выбрана комбинация 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола. Пример 2

Бактерицидная активность комбинации 0,01% (по весу на объем) ионов серебра и 0,05% (по весу на объем) ментола в гиперосмотическом растворе, содержащем 10% (по объему) глицерина, в отношении бактерий различных типов Был оценен эффект комбинации 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола (с растворимостью, повышенной с помощью 0,5% (по объему) TWEEN 20) в отношении роста и жизнеспособности бактерий различных типов. В качестве контроля использовали клетки, инкубированные только с использованием 0,9% (по весу на объем) раствора NaNO_3 без добавления какого-либо 35 антисептического средства.

Бактерицидную активность определяли как снижение на $5\log_{10}$ или более количества 40 колоний по сравнению с контролем (методом Cremieux, Methods of testing Disinfectants, в Disinfection, Sterilization, and Preservation, под редакцией S.S. Block, издательство Lippincott Williams and Wilkins, 5-е издание, 2000 г., стр.1305-1328). В Таблице 2 45 представлен показатель \log_{10} КОЕ/мл, вычисленный для суспензий бактериальных клеток различных типов, инкубированных в течение 0, 30 и 60 минут без использования антисептического средства (контроль) или с использованием только 0,01% ионов серебра (0,01% AgNO_3), только 0,05% ментола или комбинации 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола. За исходный уровень был принят рост бактерий, наблюдавшийся в нулевой момент времени, когда бактериальную суспензию не добавлялось антисептическое

средство. Полученные результаты, ясно демонстрируют полное уничтожение жизнеспособности бактерий после инкубации бактериальной суспензии с использованием комбинации 0,01% ионов серебра и 0,05% ментола. Эффект стал очевиден немедленно (в нулевой момент времени) за единственным исключением устойчивого к метициллину 5 клинического штамма *Staphylococcus aureus*, когда наблюдалось немедленное снижение жизнеспособности на 50% с последующим уничтожением всех бактерий через 30 минут.

Бактерии	Исходный уровень	Таблица 2											
		Контроль ^a			0,01% AgNO ₃ ^a			0,05% ментола ^a			0,01% AgNO ₃ и 0,05% ментола ^a		
		0	30	60	0	30	60	0	30	60	0	30	60
Escherichia coli ATCC 47076	7,3	7,3	7,3	7,3	6,4	0	0	5,3	0	0	0	0	0
Klebsiella pneumoniae	6,8	6,8	6,7	6,5	0	0	0	6,2	4,9	3,8	0	0	0
Staphylococcus aureus	6,1	6,1	6,1	6,1	5,4	0	0	6,3	6,3	6,2	3,4	0	0
Staphylococcus epidermidis	5,4	5,4	5,3	5,2	0	0	0	5,4	5,4	5,3	0	0	0
Вырабатывающая β-лактамазу расширенного спектра	5,9	5,9	5,8	5,6	4,8	0	0	4,9	4,9	4,9	0	0	0
Escherichia coli													
Acinetobacter baumannii	6,4	6,4	6,4	6,4	6,3	0	0	6,4	6,3	6,2	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	6,5	6,5	6,5	7,1	5,1	0	0	5,8	3,5	2,5	0	0	0

^alog₁₀ КОЕ/мл бактерий при обработке бактериальных суспензий указанной композицией в течение 0, 30 и 60 минут.

Эти результаты указывают на синергетическую бактерицидную активность, демонстрируемую комбинацией ионов серебра и ментолом.

Пример 3

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБК) комбинации 0,01% (по весу на объем) ионов серебра и 0,05% (по весу на объем) ментола. Общие положения

Пробирочным методом разведения провели исследования с целью определения эффективного для применения разведения испытуемой комбинации ионов серебра и ментола в отношении испытуемого организма(-ов). Получили последовательные разведения испытуемого образца в средах для выращивания бактерий. В продукты разведения добавили испытуемые организмы и инкубировали с целью выращивания. Разведения испытуемого образца, которые не демонстрировали видимого роста испытуемого организма, высевали на чашки с целью подтверждения способности вызывать летальный исход. Эта процедура является стандартным методом анализа восприимчивости к противомикробным средствам и основана на методике Американского общества микробиологов (ASM). Нейтрализация была подтверждена при >70%.

Испытуемый образец

В качестве испытуемого образца использовали 250 мл исходного раствора, содержащего 0,1 мг нитрата серебра на 1 мл буферного раствора. Каждый испытуемый образец содержал следующие компоненты:

глицерин: 10% по объему

ментол: 0,05% по весу на объем

TWEEN 20: 0,5% по объему

AgNO₃: 0,01% по весу на объем

трис: 50 мМ

Испытуемые организмы

В этом исследовании использовали штаммы следующих микроорганизмов:
 E.Coli ATCC №8739, Staphylococcus epidermidis ATCC №12228, Klebsiella pneumoniae ATCC №4352 и Staphylococcus aureus ATCC №6538

5 Протокол исследования

Критерий приемлемости

Во всех позитивных контрольных образцах должен присутствовать рост целевого организма. Во всех средах и негативных контрольных образцах должен отсутствовать рост целевого организма.

Получение культуры

10 В пробирки с триптон-соевым бульоном (SCDB) высевали исходные культуры бактерий и в течение 18-48 часов инкубировали при температуре $37\pm2^{\circ}\text{C}$. При необходимости концентрации культур корректировали путем разведения в 0,9% нитрата натрия (NaNO_3) приблизительно до 10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) на основании визуального помутнения. В день испытания осуществляли стандартный чашечный подсчет количества микроорганизмов в суспензии после разведения в 0,9% NaNO_3 и троекратный высев на нейтрализующий агар (NUAG) для определения исходного титра.

15 Процедура определения МИК

20 Описанный испытуемый образец последовательно двукратно развели в стерильной очищенной воде (PURW). Затем добавили 5 мл каждого разведения в 5 мл сред с двойной концентрацией. Конечные испытуемые разведения составляли от 1:2 до 1:4096.

25 Путем смешивания 5 мл PURW и 5 мл сред с двойной концентрацией получили по две пробирки на организм для позитивного контроля. Путем смешивания 5 мл образца со слабейшим разведением и 5 мл сред с двойной концентрацией получили по две пробирки на образец для негативного контроля. Путем смешивания 5 мл PURW и 5 мл сред с двойной концентрацией в двух получили две пробирки контроля сред. В пробирки для негативного контроля или контроля сред не добавляли испытуемую культуру.

30 Во все пробирки с разведениями испытуемого образца и пробирки для позитивного контроля высевали 0,05 мл испытуемого организма. Все пробирки в течение 16-20 часов инкубировали при температуре $37\pm2^{\circ}\text{C}$. В зависимости от роста пробирку с каждым разведением маркировала как позитивную (+) или негативную (0).

Процедура определения МБК

35 Определили МБК в разведениях, продемонстрировавших отсутствие роста. Из каждой пробирки с разведениями, продемонстрировавшими отсутствие роста, взяли 0,1-мл аликвоту. Каждое разведение троекратно высевали на NUAG. Для получения негативного контроля на NUAG высевали стерильные среды с двойной концентрацией. Для получения позитивных контролей на NUAG высевали ≤ 100 КОЕ испытуемых организмов. Чашки в течение 2-4 суток инкубировали при температуре $37\pm2^{\circ}\text{C}$.

Подтверждение нейтрализации

40 Среду с двойной концентрацией испытывали на извлечение испытуемого организма при нейтрализации слабейшего разведения испытуемого образца, ингибиравшего рост испытуемого организма (МИК). На NUAG троекратно высевали 0,1-мл аликвоты разведения испытуемого образца. В качестве титровального контроля приготовили по три дополнительные чашки на каждый организм. На чашки высевали ≤ 100 КОЕ испытуемого организма. Чашки в течение 2-4 суток инкубировали при температуре $37\pm2^{\circ}\text{C}$. Полученные на основании титровального контроля данные подсчета сравнили с данными испытуемых образцов.

Результаты

В Таблице 3 приведены результаты определения МИК и МБК.

В Таблице 4 приведены результаты нейтрализации.

Результаты испытаний соответствовали приведенным выше критериям.

Испытуемый организм	МИК	Титр	Таблица 3
			МБК
Escherichia coli ATCC №8739	1:8	$1,7 \times 10^8$ КОЕ/мл	1:4
Staphylococcus epidermidis ATCC №12228	1:8	$5,7 \times 10^7$ КОЕ/мл	ND
Klebsiella pneumoniae ATCC №4352	1:8	$1,3 \times 10^8$ КОЕ/мл	1:4
Staphylococcus aureus ATCC №6538	1:4	$1,4 \times 10^8$ КОЕ/мл	ND

Разведение образца	Обозначение организма	Таблица 4
		Процент извлечения при нейтрализации
1:2	Escherichia coli ATCC №8739	83
1:2	Staphylococcus epidermidis ATCC №12228	117
1:2	Klebsiella pneumoniae ATCC №4352	117
1:2	Staphylococcus aureus ATCC №6538	100

Эти результаты служат дополнительным подтверждением универсальной эффективности антибактериального действия описанных в изобретении композиций.

Пример 4

Определение микробиологической чистоты согласно Фармакопее США Были

проведены исследования с целью определения присутствия в нестерильном образце *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. и других родственных организмов, которые могут являться нежелательными или считаться патогенными. Присутствие этих организмов является признаком среды, в которой может происходить рост аналогичных патогенных бактерий. Протокол исследования

Критерии приемлемости

Результаты приблизительного чашечного подсчета количества микроорганизмов должны находиться в интервале 30-300 колониеобразующих единиц (КОЕ) на чашку или указываться как оценочные. Для точного определения количества *Aspergillus niger* и других аналогичных организм достаточно лишь 8-80 КОЕ на чашку. Если колонии не обнаружены, указывается, что разрешающая способность измерений является меньшей, чем разведение образца. Чашечный подсчет применим, когда в число параметров, установленных действующей процедурой, входят образцы для негативного контроля. Образцы для позитивного контроля соответствия должны демонстрировать характеристический рост. Образцы для негативного контроля избирательного скрининга не должны демонстрировать рост организма-индикатора. Получение образца

Для получения испытуемого образца смешали 10 мл описанного в Примере 3 исходного раствора и 90 мл трис-буфера с концентрацией 50 mM и pH 7,45. Затем поместили 10-мл аликовты этого раствора в 90 мл текучей триптон-соевой среды на основе лецитин-полисорбата 20 (FCDM) лактозного бульона Acumedia (ALBR).

Чашечный подсчет количества микроорганизмов Методом высеяна на чашки троекратно высевали 1 мл образца на чашки с агаром (SCDA) для определения количества бактерий. Аналогичную процедуру троекратно осуществляли с использованием картофельного агара с декстрозой (PDXA) для определения количества грибковых колоний. Чашки с SCDA инкубировали в течение 48-72 часов при температуре 30-35°C, а чашки с PDXA инкубировали в течение 5-7 суток при температуре 20-25°C.

Обогащение образца

Для разведения образов использовали FCDM с целью скрининга *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* и ALBR с целью скрининга *Salmonella* и *Escherichia coli*.

Обогатительные бульоны инкубировали в течение 24-48 часов при температуре 30-35°C.

Скрининг микроорганизмов

После обогатительной инкубации бульоны перенесли или высевали штрихом на

5 соответствующие среды для инкубации следующим образом:

Salmonella: селенитовый бульон с цистином и тетратионовокислый бульон - 12-24 часа при температуре 30-35°C; агар с бриллиантовым зеленым, висмут-сульфитный агар и XLD агар - 24-48 часов при температуре 30-35°C;

P.aeruginosa: агар с цетримидом - 24-48 часов при температуре 30-35°C;

10 S.aureus: Солевой агар с маннитом - 24-48 часов при температуре 30-35°C;

E.coli: агар МакКонки - 24-48 часов при температуре 30-35°C.

Присутствие любых подозреваемых колоний проверяли путем биохимических проб.

Соответствие

На основе предварительного испытания образца этого типа следующим образом

15 провели испытание на соответствие.

Вырастили при температуре 30-35°C 24-часовые бульонные культуры четырех испытуемых организмов, которые разбавили в соотношении 1:1000. Для высева использовали аликовоты организмов, составлявшую: ≤1% полученного образца. Через час после разведения образцов в бульоны добавили инокулят. Осуществили скрининг.

20 Для демонстрации нейтрализации образца должны быть выделены все четыре организма.

Результаты

Испытуемый раствор признан соответствующим требованиям при разведении в соотношении 1:10. Показатели общего количества аэробных микроорганизмов и комбинированного количества плесневидных и дрожжевых микроорганизмов составляли

25 менее 10, что соответствует показателю "не обнаружено".

Соответственно, при разведении образца в соотношении 1:10 может проводиться стандартный анализ.

Результаты скрининга патогенов показали отсутствие всех испытуемых организмов в общих определенных количествах аэробных и грибковых организмов. Результаты

30 чашечного подсчета не применимы к восстановлению бактериальных грибковых

организмов.

Испытание отвечало критериям приемлемости.

Пример 5

Испытание на восприимчивость к противомикробным средствам

35 Эта процедура является стандартным анализом на восприимчивость к

противомикробным средствам

Были проведены исследования с целью скрининга антибактериального действия испытуемого образца, содержащего ионы серебра и ментол. В качестве

экспериментальных организмов использовали Staphylococcus aureus ATCC №6538 и

40 Escherichia coli ATCC №8739. Процедура испытания представляла собой адаптацию диско-диффузионного метода (Кирби-Бауэра) испытания на восприимчивость к антибиотикам.

Протокол исследования

Получение культур

45 Полученные из исходных культур S. aureus и E.coli высевали в бульон Мюллера-Хинтона и инкубировали в течение 18-24 часов при температуре 30-35°C. Испытуемые организмы титровали с использованием физиологического раствора для достижения плотности клеток, эквивалентной 0,5 согласно стандарту Мак-Фарланда. Инокулят

использовали в течение 15 минут после титрования.

Испытуемый образец

В качестве испытуемого образца использовали 250 мл исходного раствора, содержащего 0,1 мг нитрата серебра на 1 мл буферного раствора. Каждый испытуемый

5 образец содержал следующие компоненты:

глицерин: 10% по объему

ментол: 0,05% по весу на объем

TWEEN 20: 0,5% по объему

AgNO₃: 0,01% по весу на объем

10 три: 50 мМ

Проведение испытания

В титрованный инокулят окунули стерильный ватный аппликатор, несколько раз повернули и прочно прижали к боковой стенке пробирки над уровнем жидкости, чтобы удалить избыток инокулята из аппликатора. С помощью аппликатора трижды

15 осуществили высев штрихом на всей поверхности чашки с агаром Мюллера-Хинтона, каждый раз с поворотом чашки приблизительно на 60°, после чего нанесли последний штрих по окружности чашки. Чашку оставили закрытой не более чем на 15 для

поглощения избыточной поверхностной влаги. На чашки с агаром с помощью пары стерильных пинцетов поместили стерильные диски. Посередине каждой чашки поместили 20 по одному диску, который плотно прижали, чтобы образец оставался на месте и равномерно соприкасался с поверхностью. На каждый диск высевали приблизительно 0,1 мл испытуемого образца. Для негативного контроля на каждый диск высевали стерильную очищенную воду.

Чашки инкубировали в течение приблизительно 24 часов при температуре 30-35°C.

25 Затем образцы перенесли в свежеприготовленные чашки и инкубировали в течение приблизительно 24 часов. Эту процедуру повторяли, пока в чашках не исчезли зоны ингибиции. Диаметры зон ингибиции (если они присутствовали) измерили с помощью калиброванных циркулей с чувствительностью 0,01 мМ. Измерили полную зону ингибиции, включая диаметр образца.

30 **Результаты**

Полученные результаты, которые представлены в Таблице 5, демонстрируют восприимчивость бактерий к испытуемому образцу.

Таблица 5

Испытуемый организм	Диаметр зоны, включая образец (мм) через 24 часа	Диаметр зоны, включая образец (мм) через 48 часов
Staphylococcus aureus ATCC №6538	1 16,24	Зона отсутствует
	2 16,34	Зона отсутствует
	3 15,33	Зона отсутствует
Escherichia coli ATCC №8739	1 14,14	Зона отсутствует
	2 16,28	Зона отсутствует
	3 12,53	Зона отсутствует

Пример 6

Сравнительное исследование фунгицидной/фунгистатической активности раствора, содержащего ионы серебра и ментол, и препарата PRONTOSAN производства компании B. Braun

45 Противогрибковую активность описанной в изобретении композиции (испытуемого образца, описанного выше в Примере 5) испытали в сравнении с имеющимися на рынке препаратами PRONTOSAN® (производства компании B. Braun), MICROCYN® (производства компании Occulus) и ANASEPT® (производства компании Апасара).

Скрининг *in vitro* и сравнительное испытание фунгицидной активности

На лунку планшета для иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с SDB-агаром (100 μ л) высевали испытуемый штамм, и осуществляли его начальное выращивание путем инкубации в течение 24 часов при температуре 30°C.

- 5 Однократно внесли 100 μ л водного раствора испытуемого вещества (описанного в изобретении раствора, содержащего ионы серебра и ментол, или растворов PRONTOSAN®, MICROCYN® или ANASEPT® или 0,9% физиологического раствора (в качестве контроля)), инкубировали планшеты в течение 30 минут при температуре 30°C, удалили растворы, после чего добавили 100 (in SDB-среды для выращивания и 10 инкубировали планшеты в течение 30 минут температуре 30°C, а затем удалили среду. После этого инкубировали планшеты в течение 24 суток при температуре 30°C с ежедневным исследованием и фотографированием.

На фиг.1 в целом показано, как выглядит грибковая культура, которую инкубировали в течение 24 суток после 30-минутного воздействия на нее испытуемым раствором и 15 последующего промывания: рост отсутствует (фунгицидное действие, обозначенное как "F"), или наблюдается минимальный слабый рост (ингибирующее действие, обозначенное как "IN") или полный рост (отсутствие действия, обозначенное как "NE"),

На фиг.2-4 показано, как выглядит грибковая культура, которую инкубировали в течение 3, 8, 11 и 16 суток после 30-минутного воздействия на нее каждым из испытуемых 20 растворов и последующего промывания. Использовали следующие испытуемые растворы: описанную в Примере 5 композицию, содержащую ионы серебра и ментол ("S"), препарат PRONTOSAN® ("P"), содержащую ионы серебра и ментол композицию (S), которую последовательно чередовали с препаратом PRONTOSAN® (P) ("S+P" и "P+S"), препарат MICROCYN® ("M") и препарат ANASEPT® ("A") и их разведения (1: 25 2; 1:4; 1:8). В качестве испытуемых грибковых штаммов использовали клинический штамм *Trichophyton rubrum* (фиг.2), штамм *Trichophyton rubrum* NCPF 118 (фиг.3) и клинический штамм *Microsporum canis* (фиг.4).

Представленные на фиг.2-4 данные ясно демонстрируют фунгицидное действие разового лечения композицией, содержащей ионы серебра и ментол согласно настоящему 30 изобретению. Композиция на основе ионов серебра и ментола продемонстрировала активность, аналогичную активности PRONTOSAN®, она также обладала активностью при разведении в соотношениях от 1:2 до 1:4, и она превосходила содержащие гипохлорит препараты MICROCYN® и ANASEPT®. Кроме того, было ясно продемонстрировано, что при последующем лечении композицией на основе ионов 35 серебра и ментола и препаратом PRONTOSAN® обеспечивается значительно улучшенная противогрибковая активность с явным превосходством последовательности применения сначала композиции на основе ионов серебра-ментола, а затем препарата PRONTOSAN®, и эта комбинация продемонстрировала значительную противогрибковую эффективность в отношении клинического штамма *Trichophyton rubrum* (фиг.2) даже при разведении в 40 соотношении 1:8.

Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами его осуществления, ясно, что специалисты в данной области техники смогут предложить множество альтернативных вариантов, модификаций и изменений. Соответственно, предполагается, что изобретение охватывает все такие альтернативные варианты, 45 модификации и изменения, входящие в пределы существа и объема прилагаемой формулы изобретения.

Содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок, упоминаемых в описании, во всей полноте в порядке ссылки включено в настоящую заявку, как если бы было

конкретно и по отдельности указано, что содержание каждой отдельной публикации, патента или патентной заявки в порядке ссылки включено в настоящую заявку. Кроме того, цитирование или упоминание какого-либо документа в настоящей заявке не следует считать признанием того, что применительно к настоящему изобретению такой

5 документ является документом известного уровня техники.

Используемые заголовки разделов не следует истолковывать как заведомо ограничивающие.

Формула изобретения

10 1. Антисептическая композиция, содержащая в качестве действующих ингредиентов ментол и ионы серебра, а также фармацевтически приемлемый носитель, где концентрация указанных ионов серебра в композиции составляет от 0,25 мМ до 0,6 мМ и концентрация указанного ментола составляет от 0,64 мМ до 6,4 мМ.

15 2. Антисептическая композиция по п.1, где указанная концентрация указанных ионов серебра составляет 0,6 мМ, и указанная концентрация указанного ментола составляет 3,2 мМ.

3. Антисептическая композиция по п.1, дополнительно содержащая гиперосмотический агент.

4. Антисептическая композиция по п.1, дополнительно содержащая солюбилизатор.

20 5. Антисептическая композиция по п.1, в которой фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор.

6. Антисептическая композиция по п.1, представляющая собой лекарственную форму для местного применения.

25 7. Антисептическая композиция по любому из пп.1-6, для применения при дезинфекции поверхности, при этом дезинфекция осуществляется путем местного нанесения антисептической композиции на поверхность.

8. Антисептическая композиция по п.7, в которой указанная поверхность представляет собой поверхность тела, причем композиция предназначена для дезинфекции указанной поверхности тела нуждающегося в этом пациента.

30 9. Антисептическая композиция по п.8, предназначенная для лечения инфекции на указанной поверхности тела.

10. Антисептическая композиция по любому из пп.1-6, для применения при заживлении раны у нуждающегося в этом пациента.

35 11. Антисептический набор, содержащий упаковочный материал и антисептическую композицию по любому из пп.1-6, которая упакована в указанный упаковочный материал.

12. Антисептический набор по п.11, содержащий напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для дезинфекции поверхности.

40 13. Антисептический набор по п.11, содержащий напечатанную на упаковочном материале информацию с указанием применения для заживления ран.

14. Способ получения антисептической композиции по любому из п.п.1-6, в котором смешивают указанные ионы серебра, указанный ментол и указанный фармацевтически приемлемый носитель, чтобы получить антисептическую композицию.

45 15. Способ снижения концентрации ионов серебра в антисептической композиции до концентрации от 0,25 мМ до 0,6 мМ, в котором смешивают синергетически эффективное количество ментола, концентрация которого составляет от 0,64 мМ до 6,4 мМ, с ионами серебра, чтобы тем самым снизить концентрацию ионов серебра в антисептической композиции.

16. Способ повышения антисептической активности антисептической композиции, содержащей ионы серебра в концентрации, которая составляет от 0,25 мМ до 0,6 мМ, в котором смешивают с антисептической композицией синергетически эффективное количество ментола в концентрации от 0,64 мМ до 6,4 мМ.

5

10

15

20

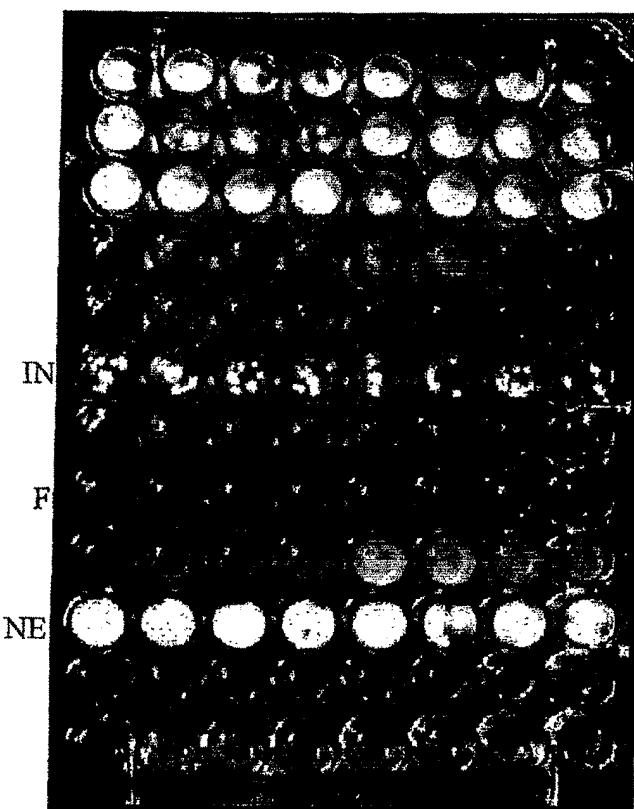
25

30

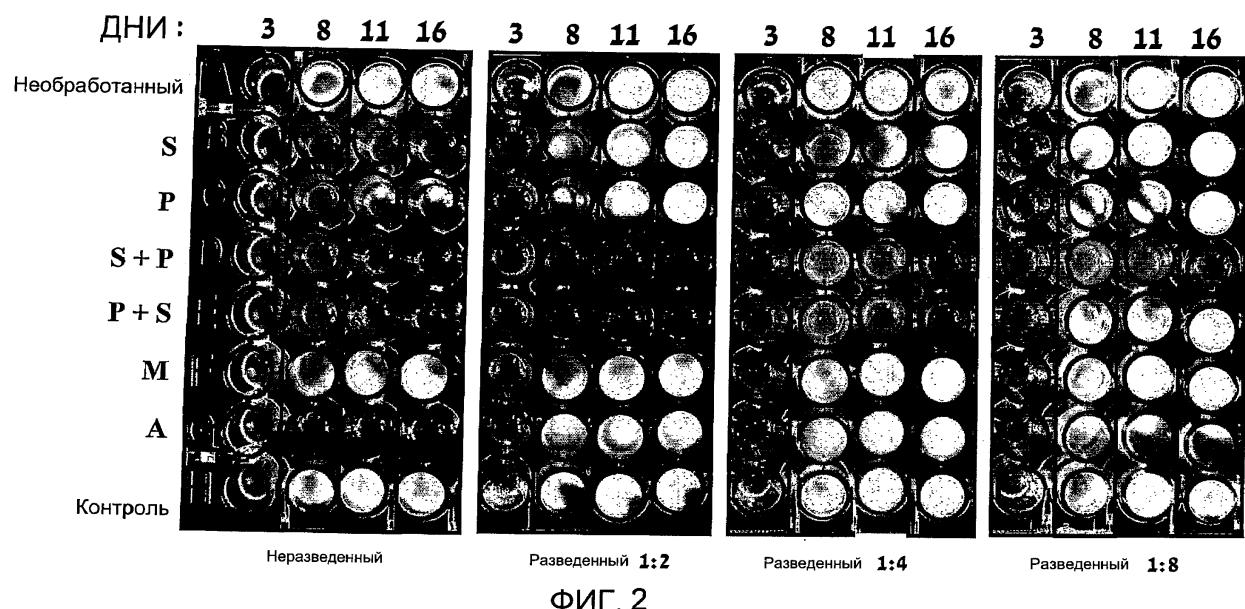
35

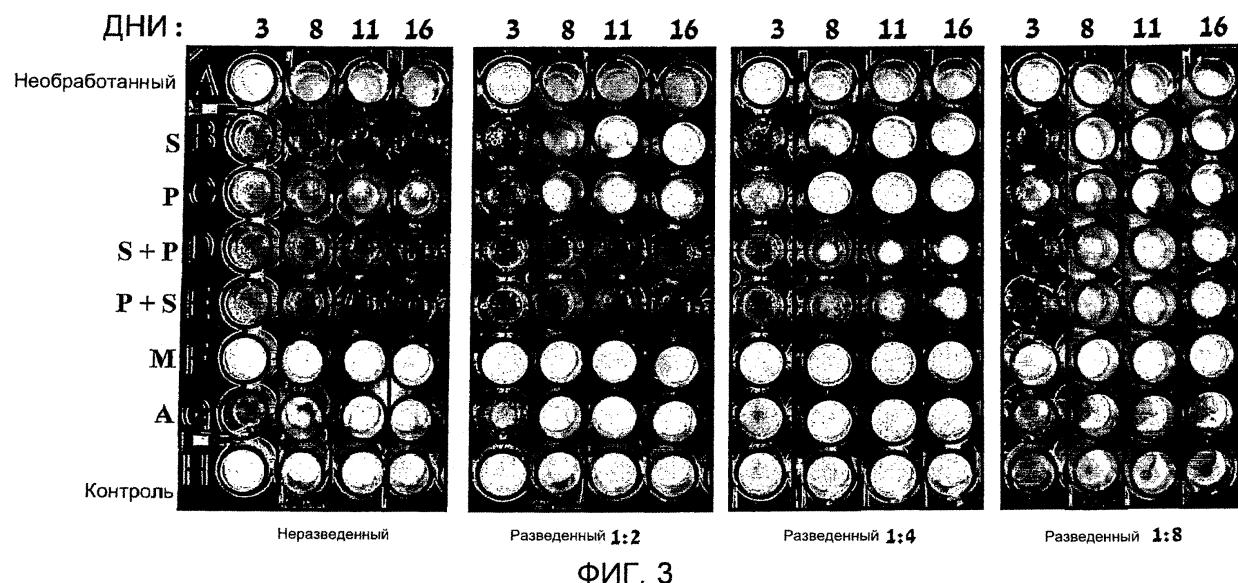
40

45

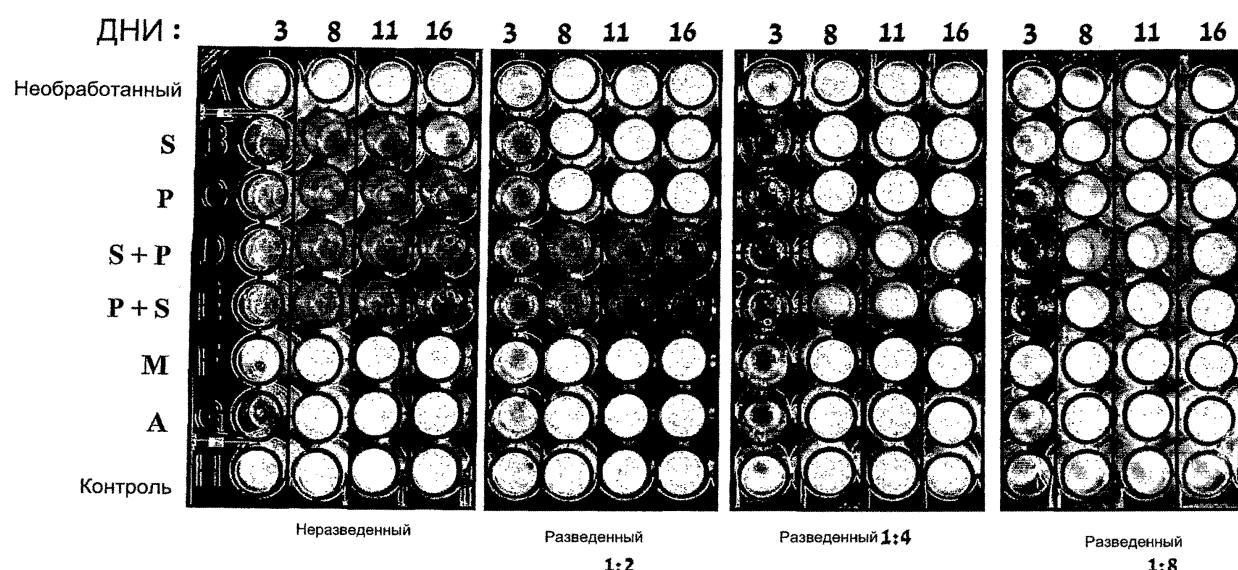


ФИГ. 1





ФИГ. 3



ФИГ. 4