

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044503**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.30

(21) Номер заявки
201892805

(22) Дата подачи заявки
2017.05.26

(51) Int. Cl. *A61K 8/36* (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)

(54) **ДЕЗИНФИЦИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО ДЛЯ РУК**

(31) **15/167,076**

(32) **2016.05.27**

(33) **US**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/IB2017/000757**

(87) **WO 2017/203364 2017.11.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИАБ ВОТЕР ИННОВЕЙШН АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Алмас Геир Хермод (NO)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-1829449
WO-A1-0128336
US-A-2438781
JP-A-2003040716
JP-A-H10309582
JP-A-2011056377

PLAIZIER J.: "RHEOLOGICAL PROPERTIES OF LAPONITE XLG, A SYNTHETIC PURIFIED HECTORITE", DIE PHARMAZIE: AN INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, GOVI VERLAG PHARMAZEUTISCHER VERLAG GMBH, DE, vol. 47, no. 11, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 856-861, XP000323399, ISSN: 0031-7144, the whole document

(57) В изобретении предлагается дезинфицирующее средство для пораженной экземой кожи, с целью предотвращения размножения бактерий и удаления биопленки. Композиции по изобретению включают хлорноватистую кислоту, уксусную кислоту, воду и одну или несколько добавок или вспомогательных соединений. Способ приготовления композиции включает удаление ионов металлов, снижение ионной силы, контролирование величины pH и снижение воздействия воздуха и тем самым улучшает стабильность композиции и увеличивает срок годности композиции.

B1

044503

**044503
B1**

Родственные заявки

В настоящей заявке испрашиваются преимущества и приоритет заявки на патент США 15/167076, поданной 27 мая 2016 г., которая является частично продолжающей заявкой на патент США с серийным номером 14/618820, поданной 10 февраля 2015 г., являющейся частично продолжающей заявкой 13/770738, поданной 19 февраля 2013 г., в которой заявлен приоритет и преимущество предварительной заявки США с серийным номером 61/600344, поданной 17 февраля 2012 г.; а также данная заявка является частично продолжающей заявкой на патент США с серийным номером № 14/618799, поданной 10 февраля 2015 г., являющейся частично продолжающей заявкой на патент США с серийным номером 13/770738, поданной 19 февраля 2013 г., в которой заявлен приоритет и преимущество предварительной заявки США с серийным номером 61/600344, поданной 17 февраля 2012 г., и содержание каждой из которых включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в общем случае относится к композициям дезинфицирующего средства для рук и способам их получения и применения.

Уровень техники изобретения

Медицинские работники подвержены значительно более высокому риску развития экземы, дерматита и возникновения других проблем с кожей, по сравнению со всеми слоями населения. Указанные состояния не только создают проблемы при оказании медицинской помощи, но и влияют на обследуемые группы пациентов. Например, экзема способствует распространению инфекции в больницах. Более 90% людей с экземой в умеренной и тяжелой форме развития заболевания колонизированы стафилококком *Staphylococcus aureus*. Стафилококковые инфекции могут быть смертельными. В частности, трудно бороться со штаммами, устойчивыми к антибиотикам, такими как MRSA (устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*).

Поэтому распространенность экземы среди работников здравоохранения является серьезной проблемой.

Для людей с экземой мытье рук с мылом и водой может привести к дальнейшему раздражению и помешать заживлению. Вот почему многие работники здравоохранения вместо этого полагаются на дезинфицирующие средства для рук в качестве альтернативы или в качестве дополнения к мытью рук. По оценкам, 40% всех внутрибольничных инфекций возникает вследствие плохой дезинфекции рук, а основной причиной плохой дезинфекции рук является раздраженная кожа. Дезинфицирующие средства для рук или антисептики для рук, как правило, представляют собой гель, пенку или жидкие растворы с активным ингредиентом для уничтожения микроорганизмов. Большинство дезинфицирующих средств для рук включает спирт в виде этанола или изопропанола.

Дезинфицирующие средства на основе спирта на самом деле могут усугубить проблему для людей с экземой за счет стимулирования аутоиммунного ответа, который вызывает экзему. При воздействии спирта *Staphylococcus aureus* и другие выжившие бактерии реагируют, продуцируя защитную биопленку. Известно, что биопленки ухудшают заживление ран на коже и снижают местную антибактериальную эффективность, а также могут распространять бактерии в воздух. Тем временем устойчивые к антибиотикам бактерии, такие как MRSA, быстро размножаются в биопленке, что приводит к множеству серьезных и опасных внутрибольничных инфекций. Экзема, особенно среди медицинских работников, остается серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагается дезинфицирующее средство для кожи, которое эффективно, помимо прочего, для лечения кожи с экземой, предотвращения размножения бактерий, борьбы с устойчивостью к противомикробным препаратам, предотвращения образования биопленки и удаления биопленки там, где она уже существует. В изобретении в качестве дезинфицирующего средства используют хлорноватистую кислоту (НОСІ) и уксусную кислоту, а не спирт. НОСІ обладает высокой окислительной способностью, что делает ее идеальным дезинфицирующим средством. Однако НОСІ является нестабильным соединением. Указанное ограничение сделало известные дезинфицирующие средства на основе НОСІ неэффективными.

В настоящем изобретении предлагаются высокоэффективные, но стабильные композиции на основе НОСІ и уксусной кислоты. Композиции хлорноватистой кислоты по настоящему изобретению практически не содержат ионов металлов. Композиции по настоящему изобретению имеют сбалансированное значение рН в диапазоне от приблизительно 3,7 до 5,8. В раскрытых композициях предложено стабильное дезинфицирующее средство для кожи на основе НОСІ с длительным сроком хранения, ранее недоступное в данной области техники. В композицию могут быть включены другие добавки и вспомогательные соединения, которые дополнительно повышают стабильность. Следует понимать, что не все имеющиеся в наличии обычные добавки являются совместимыми, поскольку они могут разлагать активное соединение в такой степени, что продукт теряет свою активность. Некоторые вспомогательные соединения для использования в указанных составах раскрыты ниже.

В соответствии с некоторыми аспектами, в настоящем изобретении предлагается композиция, которая включает хлорноватистую кислоту (НОСІ), уксусную кислоту (НАс), воду; и вспомогательное соеди-

нение. Значение pH композиции равняется от приблизительно 3,7 до приблизительно 5,8 и, предпочтительно, равно приблизительно 4,76. Указанное значение pH достигается титрованием композиции с помощью NaOH и HAc. Композицию обычно получают путем смешивания в безвоздушной среде, такой как среда, которую получают путем дегазации при пониженном давлении.

Водный компонент композиции предпочтительно представляет собой очищенную воду. Вспомогательное соединение может включать загуститель и/или хелатирующий агент. Вспомогательные соединения могут включать, например, неорганические загустители, такие как коллоидный диоксид кремния, синтетические глинистые вещества или продукт, продаваемый под торговой маркой LAPONITE компанией ВУК Additives (Чешир, Великобритания). Вспомогательные соединения могут дополнительно или в качестве альтернативы включать ЭДТК, полиэтиленгликоль, полисорбат, глицерин, акрилатный сополимер, эфирные масла, буферные агенты, производные целлюлозы или ксантановую камедь.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиция пригодна в качестве дезинфицирующего средства для рук. Композиция пригодна для лечения экземы или инфекции, включая инфекцию *Staphylococcus aureus*.

В соответствии со связанными аспектами, в изобретении предлагается способ дезинфекции кожи. Способ включает приготовление композиции на основе хлорноватистой кислоты (HOCl), уксусной кислоты (HAc), воды и вспомогательного соединения и нанесение композиции на кожу. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ также включает разрушение биопленки на коже. Биопленка может быть связана с кожной инфекцией или экземой. Биопленка может быть биопленкой *Staphylococcus aureus*.

В вариантах осуществления способов по настоящему изобретению композиции имеют значение pH в диапазоне от приблизительно 3,7 до приблизительно 5,8 и, предпочтительно, приблизительно 4,76. Способ может дополнительно включать титрование композиции с помощью NaCl и HAc. Композиция может быть получена путем смешивания в безвоздушной среде, такой как среда, полученная путем дегазации при пониженном давлении.

Водный компонент композиции может быть очищенной водой. Вспомогательное соединение может включать загуститель и/или хелатирующий агент. Вспомогательные соединения могут включать, например, неорганические загустители, такие как коллоидный диоксид кремния, синтетические глинистые вещества или продукт, продаваемый под торговой маркой LAPONITE компанией ВУК Additives (Чешир, Великобритания). Вспомогательные соединения могут дополнительно или в качестве альтернативы включать ЭДТК, полиэтиленгликоль, полисорбат, глицерин, акрилатный сополимер, эфирные масла, буферные агенты, производные целлюлозы или ксантановую камедь.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показана жидкостная система для использования по настоящему изобретению.

На фиг. 2 показано смесительное устройство для использования по настоящему изобретению.

На фиг. 3 показаны компоненты смесительного устройства, приведенного на фигуре 2.

На фиг. 4 показана калибровочная кривая, сравнивающая электропроводность с концентрацией HOCl.

На фиг. 5 и 6 показаны переключающий клапан и трубопровод для сточных вод.

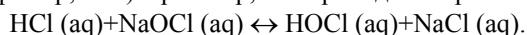
На фиг. 7 проведено сравнение стабильностей, достигнутых в различных условиях.

Подробное описание

Настоящее изобретение учитывает дезинфицирующую способность HOCl и использует ее в стабильной композиции, которая идеально подходит для дезинфекции кожи. Хлорноватистая кислота является активным веществом благодаря своей окислительной способности. В водном растворе HOCl участвует в создании химического равновесия с другими реагентами и продуктами. Множественные равновесия могут быть сложными, и для того, чтобы контролировать или кинетически задерживать разложение HOCl, изобретение контролирует несколько факторов в процессе приготовления композиции. В отличие от способов, известных из предшествующего уровня техники, настоящее изобретение стабилизирует раствор HOCl путем регулирования величины pH, удаления ионов металлов и снижения ионной силы. Указанными факторами управляют с помощью процесса, который сочетает ионный обмен и смешивание в среде, практически не содержащей воздух или полностью свободной от воздуха, такой как безвоздушная среда, полученная путем дегазации при пониженном давлении. Полученная композиция сохраняет реакционную способность хлорноватистой кислоты, но обладает повышенной стабильностью, что делает ее пригодной как для потребителей, так и для медицинских работников. Контейнеры для хранения на протяжении всего процесса (включая конечную упаковку) сконструированы таким образом, чтобы они не содержали воздух, а также контролировали другие переменные, такие как воздействие ультрафиолета. Защитная упаковка может помочь в дальнейшей стабилизации композиции.

Получение хлорноватистой кислоты.

В композициях и способах по настоящему изобретению используются преимущества протонирования гипохлорит-иона (OCl⁻). При использовании, например, HCl и NaOCl протонирование осуществляют путем введения кислоты (например, HCl) в раствор, что приводит к протеканию следующей реакции:



Хлорноватистая кислота в водном растворе частично диссоциирует на гипохлорит анион (OCl^-). Таким образом, в водном растворе всегда существует равновесие между хлорноватистой кислотой и анионом (OCl^-). Указанное равновесие зависит от pH, и при более высоких значениях pH преобладает анион. В водном растворе хлорноватистая кислота также находится в равновесии с другими соединениями хлора, в частности, с газообразным хлором, Cl_2 , и различными оксидами хлора. При кислотном значении pH все более преобладают газообразные соединения хлора, а при нейтральном значении pH в растворе преобладает хлорноватистая кислота. Таким образом, предпочтительным является регулирование воздействия воздуха и величины pH при получении хлорноватистой кислоты.

Любое соединение, которое продуцирует гипохлорит анион (OCl^-) в воде, может быть использовано в способах по настоящему изобретению. Типичные соединения включают NaOCl и Ca(OCl)_2 . В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения указанным соединением является NaOCl . Любое соединение, которое продуцирует ион водорода (H^+) в воде, может быть использовано в способах по настоящему изобретению. Примерами соединений являются кислоты, такие как уксусная кислота, HCl и H_2SO_4 . В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой HCl . В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение представляет собой уксусную кислоту. Уксусная кислота является более слабой кислотой, чем HCl , с предпочтительным значением рКа. Она в большей степени способна поддерживать предпочтительный уровень pH.

Смешивание соединений может проводиться в камере или жидкостной системе. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения используется жидкостная система 100, показанная на фиг. 1. Система 100 включает ряд взаимосвязанных трубок 101a-с с множеством смесительных устройств 102 и 103, связанных с множеством трубок 101a-с. Трубки и смесительные устройства могут быть соединены друг с другом с помощью уплотнений, так что весь воздух может быть удален из системы, что позволяет осуществить способы по настоящему изобретению в безвоздушной среде. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения способы по изобретению также осуществляют под давлением. Осуществление способов по настоящему изобретению в безвоздушной среде и под давлением позволяет получать HOCl , не взаимодействующую с находящимися в воздухе газами (например, кислородом и CO_2), которые могут дестабилизировать образующуюся HOCl .

Трубки и смесители могут быть изготовлены из любого инертного вещества таким образом, чтобы вещество труб и смесителей не вовлекалось в реакцию, протекающую внутри жидкостной системы. Примеры веществ включают PVC-U. Указанные трубки коммерчески доступны от компании Georg Fischer AB. Трубки и смесители могут быть сконфигурированы таким образом, чтобы они имели линейное расположение и чтобы трубки и смесители располагались по прямой линии. В качестве альтернативы, трубки и смесители могут иметь нелинейное расположение, так что вода должна протекать через изгибы и искривленные участки на протяжении всего процесса. Система 100 демонстрирует вариант нелинейной конфигурации трубок 101a-с и смесителей 102 и 103.

Трубка 101a является входной трубкой, получающей воду, которая будет протекать через систему. В общем случае вода в трубках 101a-с поддерживается под давлением, равным, по меньшей мере, приблизительно 0,1 бар, например, 0,2 бар или больше, 0,3 бар или больше, 0,4 бар или больше, 0,5 бар или больше, 0,7 бар или больше, 0,9 бар или больше, 1,0 бар или больше, 1,2 бар или больше, 1,3 бар или больше, или 1,5 бар или больше. При указанных давлениях создается турбулентный поток воды, так что реагенты вводятся в высоко турбулентный поток воды, который облегчает первоначальное смешивание реагентов с водой перед дальнейшим смешиванием в смесительных устройствах 102 и 103.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения используется водопроводная вода. В других вариантах осуществления настоящего изобретения используется деионизованная вода с добавлением известных буферных агентов. Одним из примеров буферного агента является фосфатный буфер. Для лучшего регулирования и большей стабильности технологического процесса может оказаться более предпочтительным использовать подготовленную деионизованную воду, чем водопроводную воду, поскольку водопроводная вода может меняться в зависимости от местоположения, а также со временем. Кроме того, использование деионизованной воды с известными добавками также обеспечивает стабильную величину pH поступающего потока воды.

С целью введения реагентов в воду, трубка 101a включает отверстие 104 для впрыска, а трубка 101b включает отверстие 105 для впрыска. Отверстия 104 и 105 для впрыска позволяют вводить реагенты в поток воды. В данном варианте осуществления настоящего изобретения находящееся в воде соединение, которое генерирует ион водорода, вводится в воду в трубке 101a через отверстие 104 для впрыска. Соединение, которое генерирует ион водорода, вводят с помощью инфузионного дозатора, который герметично соединен с отверстием 104. Подобным образом в любой момент времени контролируется скорость потока и, таким образом, количество введенного в воду соединения, которое генерирует ион водорода. Инфузионный дозатор может управляться автоматически или вручную. Скорость введения соединения, которое генерирует ион водорода в воде, зависит от качества поступающей воды (электропроводности и уровня pH), а также от давления и расхода поступающей воды. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения дозатор способен вводить в воду приблизительно 6,5 л хлористоводородной кислоты в час. Введение может представлять собой непрерывное вливание или осуществляться прерыви-

стым способом. Поскольку вода течет по трубкам в виде турбулентного потока, происходит первоначальное смешивание соединения, которое генерирует в воде ион водорода при введении в воду хлористоводородной кислоты.

Смесительное устройство 102 позволяет создавать множество вихрей в жидкости внутри устройства. Пример подобного устройства показан на фиг. 2, которая представляет собой чертеж внутренней части камеры 108 устройства 102. Камера 108 включает множество элементов 109, при этом указанные элементы отделены друг от друга и закреплены внутри камеры 108 перпендикулярно впускному отверстию и выпускному отверстию, образуя множество подкамер 110. Каждый элемент 109 имеет, по меньшей мере, одно отверстие 111, которое позволяет жидкости протекать через элемент. На фиг. 3 показан вид элементов 109 спереди, так что отверстия 111 могут быть видны. Размер отверстий зависит от потока воды и давления в системе.

Получением HOCl можно оперативно управлять, измеряя величину pH и электропроводность. Величину pH используют в сочетании с электропроводностью на основе предварительно откалиброванной зависимости между электропроводностью и концентрацией HOCl , измеренной с помощью спектрофотометрии. Измеренная электропроводность является мерой способности растворителя проводить электрический ток. Сравнивая один и тот же образец с различными известными концентрациями HOCl и OCl^- , строят калибровочную кривую (фиг. 4), которую используют в сочетании с устройством для измерения pH, с целью регулирования титрования и управления процессом.

Как показано на фигурах 5 и 6, трубка 101с может быть соединена с переключающим клапаном 112, который осуществляет переключение между трубопроводом 113 для сточных вод и линией 114 сбора продукта. Клапан 112 включает измеритель pH и устройство для измерения электропроводности. Указанные устройства измеряют концентрацию (в м.д.), чистоту и pH образующейся HOCl и обеспечивают обратную связь для изменения указанных свойств получаемой HOCl . Как только HOCl , образовавшаяся в трубке 101с, достигает требуемой концентрации, чистоты и величины pH, клапан 112 осуществляет переключение с линии 113 сточных вод на линию 114 сбора продукта, с целью сбора требуемого продукта.

HOCl , которая была получена в отсутствие воздуха, собирается и бутилируется в безвоздушной среде. Помещение жидкостей в бутылки в безвоздушных условиях известно в данной области техники. Пример подобного способа включает помещение выдувного сосуда (такого как баллон) в бутылку. Выдувной сосуд соединен непосредственно с линией 114 сбора, и HOCl перекачивается в выдувной сосуд в бутылки, не подвергаясь воздействию воздуха. Другой метод включает заполнение бутылей в вакууме. Другой способ заполнения без воздействия воздуха включает заполнение бутылей в среде инертного газа, который не взаимодействует с HOCl , такого как аргон или азот.

Полученная хлорноватистая кислота не содержит воздух и имеет величину pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5. Однако величину pH полученной HOCl можно регулировать после завершения процесса получения путем добавления либо кислоты (например, HAc), либо щелочи (например, NaOH) к полученной хлорноватистой кислоте. Например, значение pH в диапазоне от приблизительно 4,5 до приблизительно 7 наиболее пригодно для применения в процессе обработки чувствительных к нагреванию медицинских инструментов. Другие применения, такие как использование хлорноватистой кислоты в не медицинских сферах, например, при переработке птицы и рыбы, а также в общем сельскохозяйственном и нефтехимическом использовании, с целью разрушения бактериальной биопленки и очистки воды, могут потребовать различных уровней pH.

Стабильность продукта.

В настоящем изобретении контролируют несколько факторов, которые способствуют стабильности конечного продукта. Указанные факторы включают воздействие воздуха, величину pH, буферную емкость, концентрацию ионов, присутствие ионов металлов и упаковку, которая блокирует воздействие ультрафиолета. Как станет очевидным из последующего обсуждения, указанные факторы многосторонне взаимосвязаны.

Защита композиции от воздействия воздуха повышает стабильность HOCl . Способы и устройства для получения HOCl в безвоздушной среде описаны в US 2013/0216628 и US 2013/0215709, и оба документа целиком включены в данное описание посредством ссылки. Одной из причин почему получение HOCl и смешивание дезинфицирующей композиции для рук в безвоздушной среде, такой как среда, дегазированная путем понижения давления, помогает повышению стабильности, является то, что безвоздушная среда снижает или устраняет концентрацию диоксида углерода (CO_2), который присутствует в воздухе. CO_2 легко растворяется в воде (приблизительно 1,5 г/л). Кроме того, равновесие между воздухом и водой устанавливается в течение нескольких минут. Когда растворенный CO_2 реагирует с водой, он образует H_2CO_3 , которая является кислотой. H_2CO_3 выделяет ион водорода в воде, образуя H_3O^+ , что снижает величину pH воды.

CO_2 можно удалить из водного раствора путем нагревания или путем продувания воды газообразным N_2 . Продувка замещает CO_2 на N_2 . Но это не решает проблему полностью, если раствор все еще подвергается воздействию воздуха. Поскольку растворимость CO_2 в воде высока, новые порции CO_2 будут быстро растворяться и замещать N_2 , если вода не защищена от взаимодействия с воздухом.

Помимо CO_2 , кислород является еще одной реакционноспособной молекулой, присутствующей в

воздухе, которая, как и CO_2 , растворяется в воде, хотя и не так быстро и не в той же степени. Как и CO_2 , кислород можно удалить из водного раствора путем нагревания или путем продувания газообразного N_2 через воду, чтобы заменить O_2 на N_2 . В растворе HOCl кислород может реагировать с гипохлоритным ионом ClO^- и образовывать хлоратный ион ClO_3^- . Указанная реакция зависит от величины рН, и это является одной из причин, почему контролирование уровня рН является важным фактором. Указанная реакция в существенной степени не протекает при низких значениях рН, таких как приблизительно 4,0.

Есть дополнительные причины, по которым в настоящем изобретении стремятся контролировать величину рН. Некоторые из равновесий, устанавливающихся в смеси HOCl в воде, зависят от рН, и это означает, что регулирование рН имеет чрезвычайно большое значение. Значение рН должно контролироваться на всех стадиях: при получении HOCl ; при приготовлении дезинфицирующего средства для рук; и при хранении приготовленного продукта.

HOCl в воде находится в равновесии с менее действенным ионом OCl^- . При более высоком значении (более основном значении) рН преобладает ион OCl^- . Таким образом, при более низком значении рН, где преобладает более действенный HOCl , получают продукт с лучшими свойствами. При значении рН приблизительно в диапазоне 4,0-5,0 не образуется большого количества газообразного Cl_2 .

Для достижения указанного оптимального значения рН в настоящем изобретении используют NaOH и уксусную кислоту, чтобы титровать воду до нужного значения рН. Выбор уксусной кислоты важен, поскольку она имеет pK_a 4,76, и поэтому ее максимальная буферная емкость составляет рН 4,76. Таким образом, уксусная кислота является хорошим выбором для титрования раствора с целью получения продукта, в котором преобладает HOCl , а не OCl^- .

Ионная сила является еще одним важным фактором стабильности HOCl . Ионная сила коррелирует с общей концентрацией ионов в растворе. Для HOCl было показано, что более высокая ионная сила, которая может быть результатом использования буферных агентов, добавляющих ионы в раствор, на самом деле дестабилизирует HOCl (см. Adam et al., Inorg. Chem. 1992, 31, 3534-41). Таким образом, не все буферные агенты увеличивают стабильность HOCl . Если исходить из оптимального значения рН и использовать кислоту с правильной величиной pK_a (такую как уксусная кислота, как описано выше), то предотвращается необходимость в титровании, которое приносит избыток ионов. Было обнаружено, что комбинация NaOH и HAc , дающая буферный агент HAc-NaAc , обеспечивает лучшую стабильность, чем использование NaOH и HCl . Комбинация NaOH и HCl увеличивает ионную силу, а также повышает содержание хлорид-ионов, что также ухудшает стабильность. Она также лучше, чем фосфатная буферная система, которая, как было установлено, дает худшую стабильность.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения поступающая вода до титрования имеет величину рН 6. Если вода контактировала с воздухом так, что CO_2 растворялся, то рН может быть меньше 6. В этом случае добавляют больше NaOH , что приводит к увеличению общего количества ионов в растворе, а это дестабилизирует продукт.

На выбор буферного агента влияют различные факторы. Буферный агент может стабилизировать величину рН (что положительно влияет на стабильность продукта) и в то же время увеличить ионную силу (что оказывает отрицательное действие). Различные буферные агенты оказывают не одинаковый положительный эффект (в зависимости от их pK_a) или не одинаковый отрицательный эффект (одно-, двух- и трехвалентные ионы оказывают разное влияние на ионную силу).

Другим фактором стабильности, который регулируется в настоящем изобретении, является присутствие ионов металлов в растворе. Ионы металлов, такие как Fe^{2+} , Fe^{3+} и Mn^{2+} , представляют собой источники дестабилизации. Ионы металлов не удаляются продувкой с помощью N_2 или нагреванием воды. При производстве медицинских препаратов ЭДТК используется для захвата или хелатирования ионов металлов. Хелатирование ионов металлов гарантирует, что они не инициируют каталитическое разложение. Однако добавление ЭДТК к раствору нежелательно для HOCl , поскольку ЭДТК окисляется, что приводит к образованию токсичного газообразного хлора Cl_2 . Ионы металлов присутствуют в их заряженной ионной форме, и поэтому в настоящем изобретении для их удаления используется способ ионного обмена.

Ионный обмен удаляет ионы металлов и CO_2 (путем удаления ионов CO_3^{2-} и HCO_3^-) и обеспечивает близкое к нейтральному значению рН поступающей воды. Такой подход снижает ионную силу конечного продукта. Защита композиции от воздуха путем смешивания в безвоздушной среде помогает дополнительно стабилизировать величину рН, поскольку защищает воду от CO_2 . Вода может быть пропущена через ионообменную смолу дважды, что помогает удалять CO_3^{2-} и HCO_3^- , а также удалять больше ионов металлов, чтобы предотвратить протекание каталитических реакций.

В известных способах использование лишь газообразного N_2 для удаления газа, такого как кислород и диоксид углерода, не позволяет уменьшить количество ионов металла и не позволяет предотвратить взаимодействие с воздухом. Кроме того, указанные известные способы не гарантируют, что поступающая используемая в технологии вода имеет правильное значение рН, чтобы снизить конечную ионную силу продукта.

На фиг. 7 проводится сравнение стабильностей, достигнутых в различных условиях. Когда HOCl получают в присутствии воздуха, результатом является плохая стабильность, независимо от того, приме-

няли один или два цикла ионного обмена. Как показано на графике, защита раствора от воздуха повышает стабильность. Проведение процесс без доступа воздуха в сочетании с двумя циклами ионного обмена обеспечивает значительно более высокую стабильность, чем один лишь цикл ионного обмена. Полученный результат подтверждает, что управление вышеуказанными реакциями и равновесиями является важным фактором стабильности композиции.

Состав дезинфицирующего средства.

Улучшенная стабильность НОСІ, достигаемая в настоящем изобретении, делает ее гораздо более пригодной в качестве дезинфицирующего средства, чем это было возможно раньше. Дезинфицирующие свойства НОСІ общеизвестны. НОСІ является слабой кислотой, которая, как известно, быстро инактивирует бактерии, споры, вирусы, водоросли, грибы и другие органические вещества, что делает ее эффективным средством против широкого спектра микроорганизмов. Люди продуцируют некоторые соединения, такие как таурин, которые позволяют им переносить хлорноватистую кислоту, а поэтому она представляет собой безопасное дезинфицирующее средство для использования на коже. Однако НОСІ, полученная традиционными способами, весьма нестабильна, и в течение короткого периода времени (например, от нескольких часов до пары недель) хлорноватистая кислота разлагается. Таким образом, несмотря на то, что она является эффективным биоцидом, использование хлорноватистой кислоты ранее было ограничено необходимостью генерировать ее на месте и сложностью поддержания стабильности при хранении.

Тем не менее, композиции и способы по настоящему изобретению позволяют приготовить стабильное дезинфицирующее средство для рук на основе НОСІ. Предпочтительный вариант осуществления композиции по настоящему изобретению включает НОСІ, уксусную кислоту (НАс), воду и вспомогательное соединение.

Композицию можно титровать с помощью NaOH и НАс, чтобы получить величину рН приблизительно в диапазоне 4,6-4,7.

Помимо оказания буферизирующего действия на продукт во время хранения и после нанесения, уксусная кислота обладает также тем преимуществом, что она на 40% улучшает спороцидное действие, по сравнению с другими кислотами, используемыми для протонизации НОСІ.

Как указано выше, рН является важным фактором, который в настоящем изобретении контролируют на протяжении всего процесса получения. Когда величина рН слишком низка, выделяется газообразный хлор, что нежелательно. Когда величина рН слишком высока (как и в большинстве других содержащих НОСІ продуктов на рынке), в равновесии продуктов преобладают менее действенные ионы ОСІ⁻. Композиции по настоящему изобретению могут иметь величину рН в диапазоне от 3,0 до 8,0, хотя составы с верхним диапазоном данного интервала будут намного менее эффективны, чем композиции с предпочтительным значением рН в диапазоне от 4,0 до 5,0 и, еще более предпочтительно, 4,76. Уксусная кислота обладает буферизирующей способностью в диапазоне от приблизительно 3,7 до 5,8.

Композиция по настоящему изобретению включает добавку или вспомогательное вещество. Вспомогательные вещества придают конечному продукту различные качества, такие как требуемая вязкость для перекачивания и обработки. Вспомогательные вещества могут включать загуститель и/или хелатирующий агент. Вспомогательные вещества могут включать, например, неорганические загустители, такие как коллоидный диоксид кремния, синтетические глинистые вещества или продукт, продаваемый компанией ВУК Additives (Чешир, Великобритания) под торговой маркой LAPONITE. Вспомогательные соединения могут дополнительно или в качестве альтернативы включать ЭДТК, полиэтиленгликоль, полисорбат, глицерин, акрилатный сополимер, эфирные масла, буферные агенты, производные целлюлозы или ксантановую камедь.

Добавки также могут вводиться для создания увлажняющего эффекта, что желательно для продуктов, предназначенных для местного применения. Добавки также могут вводиться для улучшения аромата, очищающих свойств, с целью консервации или для придания других качеств конечному продукту, который может принимать форму крема, геля, лосьона, бальзама или иной мази для местного применения.

Ниже обсуждаются многие добавки, которые обычно используются в дезинфицирующих средствах для рук, известных в данной области техники. Поскольку НОСІ является окислителем, выбор добавки не прост. Некоторые добавки не следует использовать с НОСІ при предпочтительных уровнях рН. Список добавок, которые обсуждаются ниже, включает обычные вспомогательные соединения, используемые в дезинфицирующих средствах для рук или других продуктах подобного типа, и он представляет собой неполный список добавок, которые используются в настоящем изобретении.

Некоторые из обсуждаемых вспомогательных соединений более желательны, чем другие, что частично обусловлено подверженностью к окислению, которое влияет на срок годности. Менее желательные вспомогательные соединения все же можно использовать, отчасти в зависимости от других факторов, таких как молекулярная вариативность (например, агенты перекрестной сшивки в некоторых полимерах), присутствие ионов металлов (в частности, глицерин) и химическое происхождение (например, поверхностно-активные вещества на основе полиэтиленгликоля или поверхностно-активные вещества на основе сахара).

Окисление происходит с любым вспомогательным соединением, но некоторые из них обеспечивают сохранность с течение более длительного периода времени. Даже обсуждаемые ниже вспомогательные соединения, которые имеют относительно короткое время хранения, все равно обеспечивают приемлемый срок годности продукта, в частности, потому, что HOCl в этой композиции содержится в очень малом количестве.

Одним из вспомогательных соединений, обычно используемых в препаратах, предназначенных для местного применения, является этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК). ЭДТК представляет собой хелатирующий агент, который обычно используют для снижения каталитической реакционной способности следов ионов металлов в очищенной воде. В присутствии HOCl ЭДТК окисляется с образованием глиоксиловой кислоты и формальдегида, а HOCl будет восстанавливаться до газообразного хлора. Последнее, как известно, происходит, когда ЭДТК добавляют к концентрированному раствору HOCl/OCl . В предпочтительном препарате по настоящему изобретению при относительно низких концентрациях HOCl кинетика более медленная, тем не менее, данная комбинация со временем деградирует. Таким образом, другие вспомогательные соединения могут оказаться более предпочтительными, чем ЭДТК. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения ионы металлов удаляют посредством разработанного авторами изобретения процесса ионного обмена, а не с помощью ЭДТА.

Полиэтиленгликоль (PEG) является другим распространенным вспомогательным соединением. Однако PEG очень чувствителен к окислению и будет разлагаться под действием HOCl , в результате чего образуются такие продукты окисления, как альдегиды, кетоны, кислоты и диоксоланы, а также появляется сильный запах и дестабилизируется pH.

Другим вспомогательным соединением, часто встречающимся в дезинфицирующих средствах для рук, является любое из ряда эфирных масел. Их свойства ухудшаются в результате окисления (см., например, Turek & Stintzing, 2014, "Stability of Essential Oils: A Review," *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*). Результатом могут быть продукты распада, которые приводят к появлению неприятных запахов и к дестабилизации pH, как и в случае с PEG.

Буферные агенты также являются потенциальными вспомогательными соединениями. Как обсуждалось выше, многие буферные системы увеличивают ионную силу раствора, оказывая дестабилизирующее действие. В настоящем изобретении предпочтительной является буферная система на основе NaOH и уксусной кислоты.

Полисорбаты (полисорбат 20 и полисорбат 80) также являются обычными добавками, но и они подвержены окислительной деградации (см. Borisov et al. "Oxidative Degradation of Polysorbate Surfactants Studied by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry", *J. Pharm. Sci.* 194(3), 2015).

Полимеры, такие как любые типы акрилатных сополимеров, которые хорошо известны специалистам в данной области техники, могут обладать хорошей функциональной способностью в композиции по настоящему изобретению. Акрилатные сополимеры представляют собой гомо- и сополимеры акриловой кислоты, перекрестно сшитые полиалкенильным полиэфиром. Акрилатные сополимеры имеют различную плотность прививки. Они различаются с точки зрения их способности к окислению и по количеству привитых цепей в полимере. Одним из возможных сшивающих агентов является пентаэритрит, который очень стабилен, а поэтому он является хорошим выбором для использования в настоящем изобретении. В настоящем изобретении могут быть использованы полимеры полиакриловой кислоты (PAA), которые, как известно, стабилизируют составы, содержащие H_2O_2 (см. Schmucker-Castner & Desai, 1999, "Rheology Modification of Hydrogen Peroxide Based Applications Using A Cross-linked PAA polymer," *Int. J. Cosmet. Sci.* 21 (5):313-25).

Может использоваться множество других вспомогательных соединений. Лучшие результаты могут обеспечить неорганические загустители, такие как диоксид кремния и лапонит (синтетическое глинистое вещество, сходное с диоксидом кремния). Например, оксид кремния легко образует гель и сохраняет концентрацию HOCl . Глицерин является еще одним распространенным вспомогательным соединением. Он также может окисляться, но в отсутствие ионов металла или металлических поверхностей, это не создает проблемы с точки зрения срока годности продукта. Другими распространенными вспомогательными соединениями являются производные целлюлозы. Одним из примеров является гидроксипропилцеллюлоза. В другом варианте осуществления настоящего изобретения используется ксантановая камедь, которая представляет собой природный высокомолекулярный полисахарид, часто используемый в составах продуктов для ухода за кожей, с целью достижения желаемых реологических свойств. Коллоидный диоксид кремния в качестве модификатора вязкости можно использовать при более низких значениях pH, если диоксид кремния был подвергнут катионной модификации. В данной области техники известны также поверхностно-активные вещества на основе сахаров и другие поверхностно-активные вещества.

Способ приготовления композиции.

Способ приготовления конечного продукта включает очистку воды, добавление вспомогательных соединений, добавление реагентов NaOCl и HAc и помещение композиции в безвоздушную упаковку для продления срока годности. Способ целиком осуществляют в условиях без доступа воздуха.

Подготавливают воду, такую как обычная питьевая вода или деионизованная вода. Вода может быть подвергнута процессу очистки один или несколько раз с тем, чтобы удалить организмы и ионы.

Вспомогательное соединение в форме жидкости или порошка может быть смешано с очищенной водой в безвоздушной среде. Безвоздушную среду можно создать путем дегазации при пониженном давлении. Вспомогательным соединением может быть загуститель для продукта, или же вспомогательным соединением может быть любой другой наполнитель, приведенный в данном описании, который может быть добавлен для достижения иной вязкости, с целью отдушки или для других свойств.

Композицию можно титровать, например, с помощью NaOH и HAc, до конечного значения pH в диапазоне от 4,0 до 5,0, предпочтительно приблизительно 4,76. Готовое дезинфицирующее средство помещают в безвоздушный контейнер, такой как воздухонепроницаемый пакет, для последующего размещения в безвоздушную упаковку пользователя, как известно из данной области техники.

Следует отметить, что в дополнение к параметрам способа получения свободного от воздуха раствора HOCl и конечного продукта различные контейнеры для хранения на протяжении всего процесса получения (включая конечную упаковку) имеют такую конструкцию, которая позволяет контролировать и другие переменные, такие как воздействие УФ-излучения. Защитная упаковка может дополнительно замедлить процесс разложения.

Способ получения можно осуществлять вручную или автоматически под управлением компьютера. Приведенные в данном описании жидкостные системы могут быть оперативно подключены к компьютеру, который управляет производственным процессом. Компьютер может представлять собой систему PCL-логического контроллера. Компьютер открывает и закрывает клапаны для входа воды, выхода отработанных вод и выведения продукта на основании обратной связи, полученной от размещенных в системе датчиков (например, датчиков электропроводности, величины pH и концентрации получаемого продукта (в м.д.)). Компьютер также может хранить значения для давления воды и количества воды и может корректировать их в соответствии с обратной связью, получаемой от датчиков, в зависимости от свойств получаемого продукта. Компьютер также может управлять инфузионными дозаторами, которые вводят реагенты в воду при осуществлении способа по изобретению.

Включение посредством ссылки.

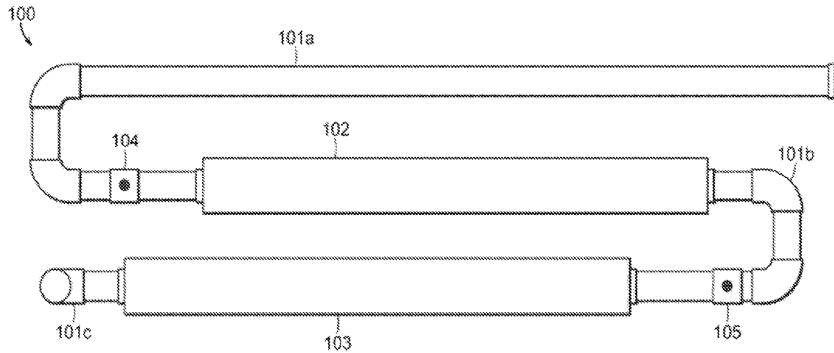
Любые и все упоминания и ссылки на другие документы, такие как патенты, патентные заявки, патентные публикации, журналы, книги, научные статьи и электронные контент, которые были сделаны в данном описании, тем самым включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте и для любых целей.

Эквиваленты.

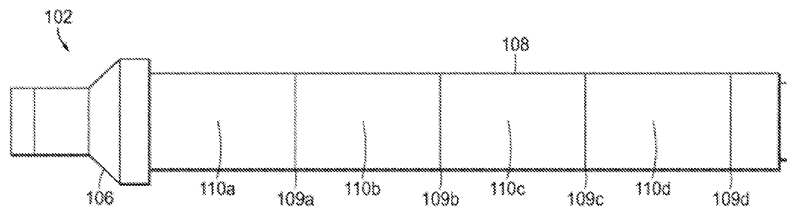
Настоящее изобретение можно осуществить в других конкретных формах, не отклоняясь от его сущности или существенных характеристик. Таким образом, вышеуказанные варианты осуществления настоящего изобретения следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описание которого приведено в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

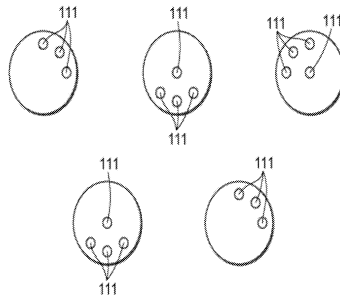
1. Композиция для дезинфекции кожи, включающая безвоздушный раствор хлорноватистой кислоты (HOCl) и уксусной кислоты (HAc) в очищенной и свободной от ионов металлов воде; и вспомогательное соединение, которое включает загуститель, где вода быть пропущена через ионообменную смолу по меньшей мере дважды для удаления ионов металлов, и где указанная композиция имеет pH 4,76 в результате титрования с помощью NaOH и HAc.
2. Композиция по п.1, где указанная композиция получена путем смешивания в безвоздушной среде.
3. Композиция по п.2, где безвоздушная среда создана путем дегазации при пониженном давлении.
4. Композиция по п.1, где указанное вспомогательное соединение включает диоксида кремния или синтетические глинистые вещества в качестве загустителя.
5. Композиция по п.1 или 4, дополнительно содержащая соединение, выбранное из группы, которая включает ЭДТК, полиэтиленгликоль, полисорбат, глицерин, акрилатный сополимер, эфирные масла, буферные агенты, производные целлюлозы и кантановую камедь.
6. Композиция по п.1, где композиция представляет собой дезинфицирующее средство для рук.



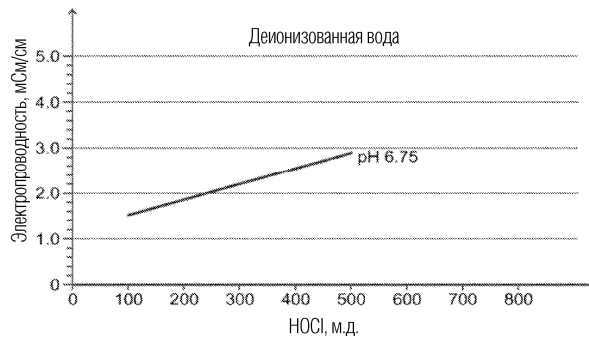
Фиг. 1



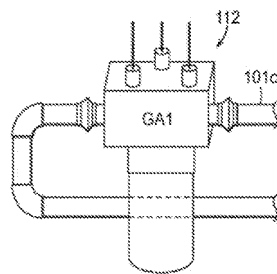
Фиг. 2



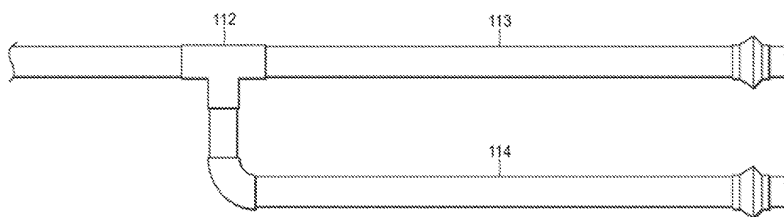
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

	Контакт с воздухом	Безвоздушная среда
Однократный ионный обмен	Плохая стабильность	Большая стабильность
Двукратный ионный обмен	Плохая стабильность	Наилучшая стабильность

Результаты для стабильности в различных условиях

Фиг. 7

