

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992190** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.09.03

(22) Дата подачи заявки
2018.05.28

(51) Int. Cl. **A61K 31/355** (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

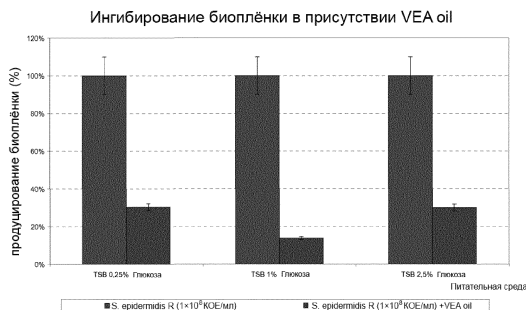
(54) **СОСТАВ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА Е ИЛИ ЕГО СЛОЖНОГО ЭФИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ГРИБКОВЫХ БИОПЛЕНОК**

(31) **102017000058311**
(32) **2017.05.29**
(33) **IT**
(86) **PCT/EP2018/063926**
(87) **WO 2018/219862 2018.12.06**
(71) Заявитель:
БИО..ЛО.ГА. С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
Панин Джорджио (IT)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Состав для местного применения на основе витамина Е или его сложного эфира для применения при удалении, уменьшении или ингибировании бактериальной и/или грибковой биопленки, где указанный сложный эфир витамина Е представляет собой сложный эфир с карбоновой кислотой формулы R-COОН, в которой R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.



A1

201992190

201992190

A1

СОСТАВ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА Е ИЛИ ЕГО СЛОЖНОГО ЭФИРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ГРИБКОВЫХ БИОПЛЕНОК

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники

Настоящее изобретение относится к технической области фармацевтической промышленности.

В частности, изобретение относится к составу для местного применения для лечения биопленки патогенных бактерий или грибов.

Уровень техники

Известно, что биопленка представляет собой сложную совокупность микроорганизмов, характеризующуюся выделением адгезивного и защитного внеклеточного матрикса, определяемого как EPS (внеклеточные полимерные вещества).

Указанный матрикс не является статической структурой, поскольку он подвергается значительным изменениям в зависимости от типа микроорганизма, который его продуцирует, и от условий роста, однако можно обнаружить регулярное присутствие некоторых полисахаридов, белков и нуклеиновых кислот, присутствующих в значительном содержании, варьирующем от 50% до 90% от органического компонента биопленки, так что их можно считать основным элементом этой структуры.

Биопленка может присутствовать в любой естественной и искусственной среде и характеризуется примечательной способностью прилипать к поверхностям для обеспечения сложных взаимодействий между микробными сообществами, содержащимися в ней, и, кроме того, для их защиты от воздействия внешних агентов, включая антибиотики.

Действительно, образование биопленки представляет собой на сегодняшний день одно из наиболее частых осложнений инфекций человека, что является объектом многочисленных исследований на международном уровне.

Серьезность таких инфекций заключается в сложности диагностики, в сложности лечения и уничтожения микробного сообщества, а также в сложности профилактики.

Действительно, резистентность данного конкретного микробного сообщества, часто бактериального типа, значительна, и возникающие в результате этого инфекции могут иногда приводить к смерти. Установлено, что около 65% инфекций человека в настоящее время связаны с продуцированием данного внеклеточного матрикса, в котором обитают и

взаимодействуют друг с другом микроорганизмы, способные выживать даже в экстремальных условиях окружающей среды.

Лечение инфекций, связанных с биопленкой, особенно сложно, поскольку бактерии в данных условиях роста, по сути, устойчивы к противомикробным лекарственным средствам и защитным силам организма.

Снижение диффузии лекарственных средств через внеклеточный матрикс, низкая скорость роста клеток, повышенная способность обмениваться генетическими элементами из-за близости клеток, присутствие субпопуляций покоящихся клеток являются факторами, которые, как полагают, способствуют устойчивости биопленок к лечению антибиотиками.

Вследствие этого, любая стратегия предотвращения или дезинтеграции биопленки полезна для предотвращения инфекций, сокращения госпитализаций и затрат на лечение.

Dhall S et al., (J Diabetes Res, 2014:562625) описывают лечение травм на модели мыши db/db с нарушенным заживлением путем введения альфа-токоферола и N-ацетилцистеина. После указанного выше лечения было отмечено, что биопленка обладала повышенной чувствительностью к антибиотикам, и грануляционная ткань сформировалась с соответствующим отложением коллагена и ремоделированием. Однако альфа-токоферол вводили внутривентрально и только N-ацетилцистеин применяли местно.

Lee AL et al., (Biomaterials, 2013 Dec; 34(38): 10278-86) описывают биоразлагаемые гидрогели на основе поликарбонатов, функционализированных фрагментом витамина E, для противомикробного применения. Данные гидрогели показали противомикробное/противогрибковое действие и способность снижать жизнеспособность микробов в биопленках.

Camposcia D et al., (J Biomed Res A, 2015 Apr; 103(4): 1447-58) описывают возможность применения полимеров полимолочной кислоты (PLA), смешанных с витамином E или ацетатом витамина E, в качестве мягких противоиных биоматериалов. Эксперимент *in vitro* с продуцирующими биопленку стафилококками показал значительное снижение бактериальной адгезии и накопления биопленки на поверхности данных полимеров, обогащенных витамином E (ацетатом витамина E).

Jagani S et al. (Biofouling, 2009; 25(4):321-4) оценивали с помощью анализа на микротитровальных планшетах активность против биообрастания у 14 фенолов и природных фенольных соединений против *Pseudomonas aeruginosa* и продемонстрировали, что такие соединения, кроме этиллинолеата и токоферола, вызывают значительное снижение

образования биопленки бактерией *Pseudomonas aeruginosa*.

Техническая проблема, лежащая в основе настоящего изобретения, заключалась в том, чтобы обеспечить состав для местного применения, способный уменьшать или удалять патогенные бактериальные и/или грибковые биопленки или ингибировать их образование, и который также подходит для применения при чувствительной коже, коже склонной к непереносимости или аллергии.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение решает указанную выше проблему путем обеспечения состава для местного применения на основе витамина Е или его сложного эфира для применения при удалении, уменьшении или ингибировании бактериальной и/или грибковой биопленки.

Предпочтительно, указанный сложный эфир витамина Е представляет собой сложный эфир с карбоновой кислотой формулы R-COOH, где R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.

Предпочтительно, указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат, н-пропионат или линолеат.

Предпочтительно, указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат.

Согласно одному варианту реализации, указанный состав по настоящему изобретению состоит из витамина Е или его сложного эфира.

Предпочтительно, указанный состав состоит из ацетата витамина Е.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения, указанный состав состоит из альфа-токоферолацетата.

Согласно другому варианту реализации, указанный состав по настоящему изобретению содержит в массовых процентах от общей массы указанного состава от 20 до 70% ацетата витамина Е и от 20 до 70% летучего силикона.

Указанный летучий силикон может быть выбран из группы, включающей пентамер циклометикона, тетрамер циклометикона, гексамер циклометикона, гексаметилдисилоксан, диметикон низкой вязкости и их смеси.

Предпочтительно, указанный летучий силикон представляет собой диметикон низкой вязкости, такой, например, как один или более, выбранный из диметиконов Belsil DM2 и Belsil DM5 фирмы Wacker или диметиконов KF-96A-5cs и KF-96A-2cs фирмы Shin Etsu.

Предпочтительно, указанный состав дополнительно содержит от 7 до 13%

гидрогенизированного касторового масла.

Предпочтительно, указанный состав дополнительно содержит от 7 до 15% масляного компонента, выбранного из группы, включающей растительные масла и сложные эфиры жирных кислот, такие как октилпальмитат, изопропилмиристат, этилолеат и их смеси.

Предпочтительно, указанный состав дополнительно содержит от 2 до 3% диметиконола.

Согласно другому варианту реализации, указанный состав по настоящему изобретению содержит в массовых процентах от общей массы указанного состава:

- от 20 до 65% ацетата витамина Е,
- от 20 до 60% растительного масла или воска,
- от 10 до 30% триглицерида каприловой и каприновой кислоты,
- от 3 до 20% гелеобразующего агента для липидов, выбранных из триглицерида пальмитиновой и стеариновой кислот, и сорбитан оливата.

Предпочтительно, указанный состав дополнительно содержит одно или более, выбранное из гидрогенизированного касторового масла, фитостеринов и церамида.

Предпочтительно, указанное растительное масло представляет собой масло ши, а указанный керамид представляет собой керамид NP.

В настоящем описании выражение «для местного применения» относится к применению указанного состава путем местного нанесения на часть тела, в частности на кожу, слизистую оболочку, волосы, ногти.

Заявитель неожиданно обнаружил, что указанный состав для местного применения по настоящему изобретению на основе витамина Е или его сложного эфира способен эффективно уменьшать образование патогенных бактериальных и/или грибковых биопленок, как показано в Примерах.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения, состав по настоящему изобретению не содержит наполнителей или добавок и, следовательно, подходит для местного применения также при чувствительной коже, коже склонной к непереносимости или аллергии.

В настоящем описании термин «биопленка» относится к сообществу микробной, бактериальной или грибковой природы, характеризующемуся клетками, прилипающими к биотическому или абиотическому субстрату, погруженному в самопродуцируемый внеклеточный полимерный матрикс, защищающий их от внешней среды.

Краткое описание чертежей

На фигуре 1 представлена гистограмма продуцирования биопленки штамма *Staphylococcus epidermidis* R на среде TSB (триптический соевый бульон) с различной концентрацией глюкозы в присутствии состава из Примера 1 по настоящему изобретению и без него.

На фигуре 2 представлена гистограмма продуцирования биопленки штамма *Staphylococcus aureus* на среде TSB с различной концентрацией глюкозы в присутствии состава из Примера 1 по настоящему изобретению и без него.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на некоторые неограничивающие примеры, а также со ссылкой на прилагаемые чертежи.

ПРИМЕР 1

Пример состава, который можно применять для удаления, уменьшения или ингибирования бактериальной и/или грибковой биопленки, представляет собой продукт VEA® Olio, выпускаемый фирмой Hulka S.r.l. из Ровиго, состоящий из альфа-токоферолацетата.

ПРИМЕР 2

Состав по настоящему изобретению в форме гидрофобного геля готовили из следующей смеси компонентов, где указанные проценты представляют собой массу от общей массы композиции.

Пентамер циклометикона 245	39,5%
Ацетат витамина Е	30,0%
Гидрогенизированное касторовое масло	10,5%
Октилпальмитат	10,0%
8:2 Циклометикон / диметиконол	10,0%

Данный состав готовили в соответствии со следующим способом.

525 г гидрогенизированного касторового масла (Cutina HR) и 500 г октилпальмитата

вводили в стальнo-турбинный смеситель (производства Dumec), и содержимое перемешивали при нагревании до температуры около 80-90° до растворения гидрогенизированного касторового масла.

Затем добавляли при перемешивании 1500 г ацетата витамина Е при указанной температуре, и в смесителе создавали вакуум (вакуум равен 600 см рт.ст.).

Как только достигали желаемой степени вакуума, при перемешивании добавляли 500 г предварительно приготовленной смеси пентамера циклометикона /диметиконoла в соотношении 8:2 и 1975 г пентамера циклометикона 245.

Полученную указанным способом гомогенную смесь доводили до температуры окружающей среды при постоянном перемешивании, чтобы в итоге получить полупрозрачный гидрофобный гель полутвердой консистенции.

Гель, приготовленный указанным способом, фасовали в 100 небольших пластиковых банок по 50 г каждая, и указанные банки закрывали надлежащим образом и подвергали испытанию на консервацию при различных температурах: - 20°С, 3°С и 30°С в течение 90 дней, и 60°С в течение 21 дня.

Внешний вид крема оставался неизменным в течение всего периода консервации при вышеуказанных четырех температурах, а также оставались неизменными его вязкость и другие реологические свойства.

ПРИМЕР 3

Другой состав согласно настоящему изобретению в форме гидрофобного геля готовили из следующей смеси компонентов, где указанные проценты представляют собой массу от общей массы композиции.

- токоферолацетат: 30%
- масло ши: 24%
- триглицерид каприловой и каприновой кислот: 21,7%
- сорбитан оливоат: 14%
- фитостерины: 10%
- церамид NP: 0,3%

Состав готовили следующим способом: первую фазу, включающую витамин Е, фитостерины и церамиды, готовили путем нагревания всей смеси до 120 °С до получения гомогенного раствора. Остальные ингредиенты нагревали до 60 °С в отдельном контейнере. Затем две фазы объединяли и перемешивали в течение примерно 30 минут при комнатной

температуре.

ПРИМЕР 4

Отбор штаммов, продуцирующих биопленку, для проведения испытаний *in vitro*, описанных в следующем Примере 5, осуществляли следующим образом.

На первом этапе отбор представлял собой этап скрининга 30 штаммов микроорганизмов с применением способа для определения продуцирования биопленки анализируемыми штаммами, описанного ниже.

Штаммы культивировали на среде TSB (триптический соевый бульон, представляющий собой питательную среду, поддерживающую рост широкого спектра микроорганизмов), которую применяли для предварительной инокуляции.

Затем штаммы подвергали способу количественного определения полученной биопленки согласно Srdjan Stepanovic et al. (Stepanovic S., Vukovic D., Dakic I., Savic B., Svabic-Vlahovic M., “A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation”, Journal of Microbiological Methods 2000; 40: 175-179), указанный способ описан ниже.

Пробирки, содержащие TSB, предварительно инкубировали при 37 °C в течение 24 часов, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, затем указанный супернатант удаляли и осадок ресуспендировали в следующих средах: TSB с 0,25%, 1% и 2,5% D-глюкозы.

Затем готовили 96-луночный планшет, содержащий 200 мкл бактериальной суспензии, и инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. По окончании периода инкубации содержимое отдельных лунок отсасывали и лунки планшета промывали 3 раза с помощью 250 мкл стерильного физиологического раствора (NaCl 9 г/л), и при каждом промывании планшет переворачивали вверх дном для удаления избытка физиологического раствора.

Затем клетки фиксировали в течение 15 минут, добавляя в каждую лунку 200 мкл 99% метанола; затем лунки опустошали и высушивали.

Далее 96-луночный планшет окрашивали в течение 5 минут, добавляя в каждую лунку 200 мкл 2% раствора кристаллического фиолетового, после чего планшет промывали водопроводной водой и высушивали.

Краситель, связанный с адгезированными клетками, повторно растворяли в 160 мкл 33% ледяной уксусной кислоты (об./об.) на лунку; планшет считывали на считывающем устройстве для микропланшетов (Victor) при длине волны 570 нм до и после добавления 33%

ледяной уксусной кислоты.

В целях сравнительного анализа результатов была введена классификация по четырем категориям на основе адгезионной способности тестируемых штаммов.

Все штаммы классифицировали по следующим категориям: нет адгезии (0), слабая (+), умеренная (++) или сильная (+++) адгезия, в зависимости от значений оптической плотности бактериальных биопленок.

Точку отсечения («cut-off») оптической плотности (ОП_с) для планшета для микротитрования определяли как три стандартных отклонения выше среднего значения ОП отрицательного контроля.

Штаммы классифицировали следующим образом:

- $ОП \leq ОП_с$ - нет адгезии
- $ОП_с < ОП \leq 2 \times ОП_с$ - слабая адгезия
- $2 \times ОП_с < ОП \leq 4 \times ОП_с$ – умеренная адгезия
- $4 \times ОП_с < ОП$ - сильная адгезия

Все анализы выполняли в трех повторах и рассчитывали среднее значение результатов.

После завершения данного этапа скрининга, штаммы микроорганизмов, применяемые для анализов *in vitro*, представляли собой *Staphylococcus epidermidis* R (выделенный из клинических образцов) и *Staphylococcus aureus* (выделенный из клинических образцов).

ПРИМЕР 5

Заявитель анализировал способность продукта VEA® Olio, выпускаемого фирмой Hulka S.r.l., состоящего из 100% альфа-токоферолацетата, уменьшать, удалять и ингибировать биопленку бактерий *Staphylococcus epidermidis* R и *Staphylococcus aureus*.

96-луночный планшет готовили в четырех повторах для каждого условия, представленного в эксперименте, все тесты проводили на среде TSB с 0,25%, 1% и 2,5% D-глюкозы.

Установили следующие условия:

1. *Staphylococcus epidermidis* R и *Staphylococcus aureus* (в количестве 1×10^8 КОЕ/мл) без добавления VEA Olio (положительный контроль);
2. *Staphylococcus epidermidis* R и *Staphylococcus aureus* (в количестве 1×10^8 КОЕ/мл), добавленные в лунку только после равномерного покрытия VEA Olio в лунке планшета.

На фиг. 1 показано, что на среде TSB с 0,25% глюкозы продуцирование биопленки штаммом *Staphylococcus epidermidis* R составляло 30%, с уменьшением продуцирования на 70% в присутствии VEA Olio.

На среде TSB с 1% глюкозы продуцирование биопленки указанным выше штаммом составляло 14%, с уменьшением продуцирования на 86% в присутствии VEA Olio, тогда как на среде TSB с 2,5% глюкозы продуцирование составляло 30%, с последующим уменьшением на 70% в присутствии VEA Olio.

На фиг. 2 показано, что на среде TSB с 0,25% глюкозы продуцирование биопленки штаммом *Staphylococcus aureus* составляло 50%, с уменьшением продуцирования на 50% в присутствии VEA Olio.

На среде TSB с 1% глюкозы продуцирование биопленки анализируемым штаммом составляло 32%, с уменьшением продуцирования на 68% в присутствии VEA Olio, тогда как на среде TSB с 2,5% глюкозы продуцирование составляло 50 %, с последующим уменьшением на 50% в присутствии VEA Olio.

Данные результаты демонстрируют, что альфа-токоферилацетат, применяемый в экспериментах, обладает неожиданной ингибирующей активностью в отношении образования биопленки.

ПРИМЕР 6

Также VEA® Olio анализировали на способность уменьшать, удалять и ингибировать биопленку следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas putida* (Таблица 1).

96-луночный планшет готовили в четырех повторях для каждого условия, представленного в эксперименте, все тесты проводили на среде TSB с добавлением или без добавления VEA® Olio.

Таблица 1: Продуцирование биопленки на среде TBS с добавлением или без добавления VEA Olio.

	Среда	Среднее значение ОП*	Стандартное отклонение	Тест Т	Р**	Продуцирование биопленки
S. aureus ATCC 29213	TSB	0,33	0,04	0,07	0,26	100%
	TSB +VEA Olio	0,26	0,05		0,11	44%
S. epidermidis [Code R9]	TSB	0,53	0,07	0,03	0,45	100%
	TSB + VEA Olio	0,33	0,13		0,18	39%
E.coli ATCC 11775	TSB	0,36	0,10	0,96	0,28	100%
	TSB +VEA Olio	0,35	0,15		0,20	73%
K.pneumonie ATCC 700603	TSB	0,41	0,10	0,87	0,34	100%
	TSB +VEA Olio	0,40	0,06		0,26	76%
P.mirabilis CECT 4168	TSB	0,36	0,07	0,16	0,28	100%
	TSB +VEA Olio	0,28	0,06		0,14	49%
A.baumannni ATCC 19606	TSB	0,34	0,06	0,88	0,26	100%
	TSB +VEA Olio	0,34	0,07		0,20	76%
P.aeruginosa ATCC 27853	TSB	0,33	0,08	0,25	0,25	100%
	TSB +VEA Olio	0,27	0,05		0,12	49%
P.putida	TSB	0,45	0,09	0,03	0,38	100%
	TSB +VEA Olio	0,30	0,07		0,15	39%
Без засева микроорганизма (бланк)	TSB	0,08				
	TSB +VEA Olio	0,15				

*ОП - оптическая плотность при 570 нм.

**Р - разница между средней оптической плотностью, измеренной для каждого микроорганизма, и оптической плотностью пустых проб (TSB и TSB + VEA Olio соответственно).

Таблица 1 демонстрирует, что продуцирование биопленки несколькими типами микроорганизмов было сильно ингибировано на среде TSB+VEA Olio.

Например, продуцирование биопленки бактерией *P. aeruginosa* составляло 49%, *S.epidermidis* - 39% и *S. aureus* - 44%, при этом продуцирование биопленки на среде TSB составляло 100%.

Данные результаты демонстрируют, что альфа-токоферолацетат, применяемый в данных экспериментах, проявляет удивительную ингибирующую активность в отношении образования биопленки различными микроорганизмами.

ПРИМЕР 7

Гель, полученный в соответствии с Примером 2, анализировали на способность уменьшать, удалять и ингибировать биопленку аналогичных микроорганизмов, приведенных в Примере 6 (Таблица 2).

Условия эксперимента были аналогичными указанным в Примере 6.

Таблица 2: Продуцирование биопленки на среде TBS в присутствии или без геля согласно Примеру 2.

	Среда	Среднее значение ОП*	Стандартное отклонение	Тест Т	Р**	Продуцирование биопленки
S. aureus ATCC 29213	TSB	0,35	0,11	0,0034	0,28	100%
	TSB+ GEL	0,69	0,10		0,17	62%
S.epidermidis [Code R9]	TSB	0,58	0,10	0,1335	0,51	100%
	TSB + GEL	0,69	0,08		0,16	33%
E.coli ATCC 11775	TSB	0,30	0,07	0,0035	0,23	100%
	TSB + GEL	0,64	0,13		0,12	53%
P.mirabilis CECT 4168	TSB	0,42	0,10	0,0058	0,34	100%
	TSB + GEL	0,66	0,07		0,14	41%
A.baumannii ATCC 19606	TSB	0,37	0,09	0,0021	0,30	100%
	TSB + GEL	0,68	0,08		0,16	53%
P. aeruginosa ATCC 27853	TSB	0,38	0,08	0,0273	0,31	100%
	TSB + GEL	0,69	0,20		0,17	54%
P.putida	TSB	0,35	0,08	0,0069	0,28	100%
	TSB + GEL	0,69	0,15		0,17	60%
Без засева микроорганизма (бланк)	TSB	0,07				
	TSB + GEL	0,52				

*ОП - оптическая плотность при 570 нм.

**Р - разница между средней оптической плотностью, измеренной для каждого микроорганизма, и оптической плотностью пустых проб (TSB и TSB + GEL соответственно).

Таблица 2 демонстрирует, что продуцирование биопленки несколькими типами микроорганизмов было сильно ингибировано на среде TSB+GEL (согласно Примеру 2).

Например, продуцирование биопленки бактерией *P. aeruginosa* составляло 54%, *P. mirabilis* составляло 41% и *S. epidermidis* составляло 33%, при этом продуцирование биопленки на среде TSB составляло 100%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для местного применения на основе витамина Е или его сложного эфира для применения при удалении, уменьшении или ингибировании бактериальной и/или грибковой биопленки.
2. Состав для применения по п. 1, отличающийся тем, что указанный сложный эфир витамина Е представляет собой сложный эфир с карбоновой кислотой формулы R-COON, где R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.
3. Состав для применения по п. 2, отличающийся тем, что указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат, n-пропионат или линолеат.
4. Состав для применения по п. 3, отличающийся тем, что указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат.
5. Состав для применения по п. 1, состоящий из витамина Е или его сложного эфира.
6. Состав для применения по п. 5, состоящий из ацетата витамина Е.
7. Состав для применения по п. 5, состоящий из альфа-токоферолацетата.
8. Состав для применения по п. 1, содержащий в массовых процентах от общей массы состава от 20 до 70% ацетата витамина Е и от 20 до 70% летучего силикона.
9. Состав для применения по п. 8, отличающийся тем, что указанный летучий силикон выбран из группы, включающей пентамер циклометикона, тетрамер циклометикона, гексамер циклометикона, гексаметилдисилоксан, диметикон низкой вязкости и их смеси.
10. Состав для применения по п. 9, дополнительно содержащий от 7 до 13 % по массе от общей массы состава гидрогенизированного касторового масла.
11. Состав для применения по п. 10, дополнительно содержащий от 7 до 15 % по массе от общей массы состава масляного компонента, выбранного из группы, включающей растительные масла и сложные эфиры жирных кислот, такие как октилпальмитат, изопропилмиристат и этилолеат, и их смеси.
12. Состав для применения по п. 11, дополнительно содержащий от 2 до 3% диметиконола по массе от общей массы состава.
13. Состав для применения по п. 1, содержащий в массовых процентах от общей массы состава:
 - от 20 до 65% ацетата витамина Е,
 - от 20 до 60% растительного масла или воска,
 - от 10 до 30% триглицерида каприловой и каприновой кислоты,
 - от 3 до 20% гелеобразующего агента для липидов, выбранных из

триглицерида пальмитиновой и стеариновой кислоты, и сорбитан оливата.

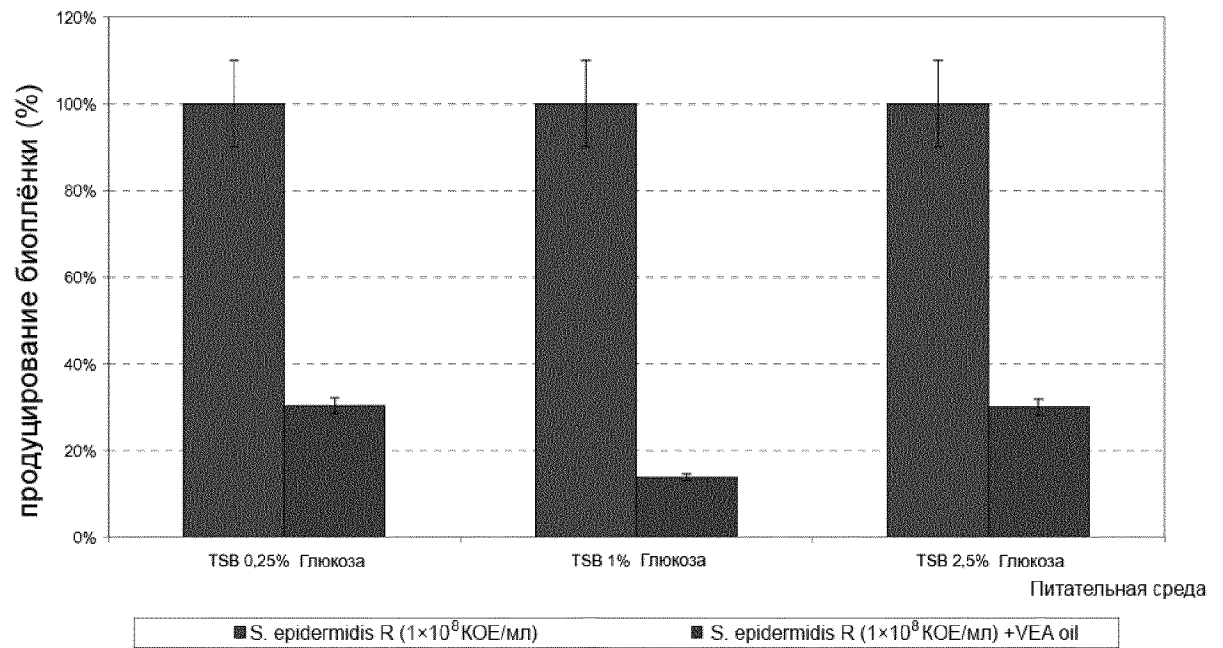
14. Состав для применения по п. 13, дополнительно содержащий одно или более, выбранное из гидрогенизированного касторового масла, фитостеринов и церамида.
15. Состав для применения по п. 14, отличающийся тем, что указанное растительное масло представляет собой масло ши, а указанный церамид представляет собой церамид NP.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

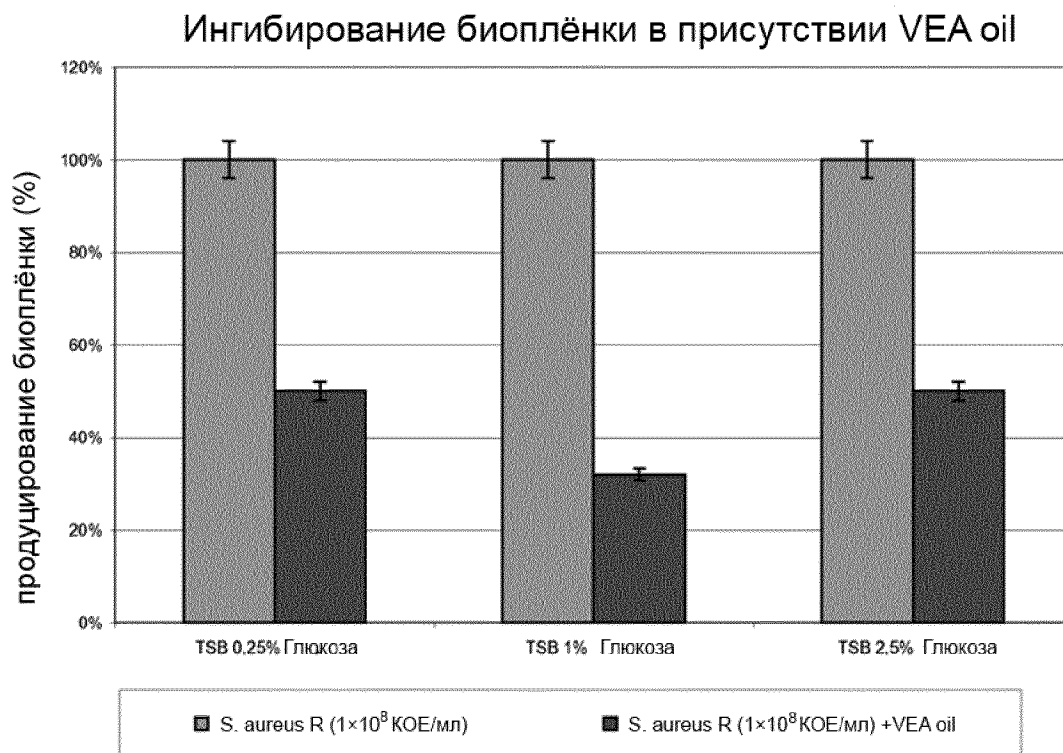
(по ст. 34 РСТ, не для рассмотрения)

1. Состав для местного применения на основе витамина Е или его сложного эфира для применения при удалении, уменьшении или ингибировании бактериальной и/или грибковой биопленки.
2. Состав для применения по п. 1, отличающийся тем, что указанный сложный эфир витамина Е представляет собой сложный эфир с карбоновой кислотой формулы R-COOH, где R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенил или алкинил, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.
3. Состав для применения по п. 2, отличающийся тем, что указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат, n-пропионат или линолеат.
4. Состав для применения по п. 3, отличающийся тем, что указанный сложный эфир представляет собой альфа-токоферолацетат.
5. Состав для применения по п. 1, состоящий из ацетата витамина Е.
6. Состав для применения по п. 1, состоящий из альфа-токоферолацетата.
7. Состав для местного применения, содержащий в массовых процентах от общей массы состава от 20 до 70% ацетата витамина Е и от 20 до 70% летучего силикона для терапевтического применения при удалении, уменьшении или ингибировании бактериальной и/или грибковой биопленки.
8. Состав для применения по п. 7, отличающийся тем, что указанный летучий силикон выбран из группы, включающей пентамер циклометикона, тетрамер циклометикона, гексамер циклометикона, гексаметилдисилоксан, диметикон низкой вязкости и их смеси.
9. Состав для применения по п. 8, дополнительно содержащий от 7 до 13 % по массе от общей массы состава гидрогенизированного касторового масла.
10. Состав для применения по п. 9, дополнительно содержащий от 7 до 15 % по массе от общей массы состава масляного компонента, выбранного из группы, включающей растительные масла и сложные эфиры жирных кислот, такие как октилпальмитат, изопропилмиристат и этилолеат, и их смеси.
11. Состав для применения по п. 10, дополнительно содержащий от 2 до 3% диметиконола по массе от общей массы состава.

Ингибирование биоплёнки в присутствии VEA oil



Фигура 1



Фигура 2