

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037323**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | |
|--|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.12</p> <p>(21) Номер заявки
201691269</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2013.12.23</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 36/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/05</i> (2006.01)
<i>A61K 36/63</i> (2006.01)
<i>A61K 38/12</i> (2006.01)
<i>A61K 38/10</i> (2006.01)
<i>A61P 31/04</i> (2006.01)
<i>A61P 31/10</i> (2006.01)
<i>A61P 31/12</i> (2006.01)
<i>A61M 35/00</i> (2006.01)
<i>A61M 11/00</i> (2006.01)</p> |
|--|---|

(54) ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТОВ ВОДОРОСЛЕЙ И ЛИСТА ОЛИВЫ

- | | |
|---|---|
| <p>(43) 2016.10.31</p> <p>(86) PCT/EP2013/077944</p> <p>(87) WO 2015/096856 2015.07.02</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИКАЛ БРЭНДС РИСЕРЧ Б.В.
(NL)</p> <p>(72) Изобретатель:
Хендрикс Майкел, Баутер Питернелла
Анна Мариа, Ван Ден Энде Мартен
Каспарус (NL)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) CA-A1-2701378
FR-A1-2563109
MD-Y-670
WO-A1-2009074644
EP-A1-1582512
EP-A1-2462991
WO-A1-0176579
AU-A1-2005301101</p> |
|---|---|

(57) Изобретение относится к дерматологической композиции для лечения и/или предотвращения дерматологической микробиологической инфекции, вызванной *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.brasiliensis* и/или *E.hirae*, устройству-аппликатору и способу получения указанной композиции, где композиция содержит экстракт водоросли и экстракт листа оливы, где (i) экстракт водоросли содержит полипептид, содержащий по меньшей мере один липопептид и по меньшей мере один тридекапептид, и (ii) экстракт листа оливы, содержащий гидрокситирозол, где композиция содержит гидрокситирозол в количестве в диапазоне от 0,01 до 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

B1

037323

037323

B1

Область изобретения

Изобретение относится к дерматологической композиции для лечения и/или предотвращения дерматологической микробиологической инфекции, вызванной *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.Brasiliensis* и/или *E.hirae*. Дополнительно, изобретение также относится к способу получения такой композиции. Изобретение также относится к устройству-аппликатору, содержащему дерматологическую композицию.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Композиции для лечения грибковых инфекций и т.д. или других дерматологических заболеваний известны в данной области. В US 2013210770, например, описаны соединения, пригодные для лечения грибковых инфекций, более конкретно местное лечение онихомикоза и/или кожных грибковых инфекций. В US 2013210770 описаны соединения, которые являются активными против грибов и обладают свойствами, которые позволяют этому соединению при вступлении в контакт с пациентом достигать конкретной части кожи, ногтя, волоса, когтя или копыта, инфицированных грибом. Предполагается, что эти соединения обладают физико-химическими свойствами, которые облегчают проникновение в ногтевую пластинку. Например, в этом документе описан фармацевтический состав, содержащий: а) фармацевтически приемлемый эксципиент, который является спиртом; б) соединение, которое проникает в ногтевую пластинку и пронизывает эту ногтевую пластинку до ногтевого ложа, находящегося под указанной ногтевой пластинкой; в) смягчающее средство, которое является циклическим полидиметилсилоксаном, содержащим приблизительно от 3 до приблизительно 9 атомов кремния; и обладающий коэффициентом эффективности против *Trichophyton rubrum* или *Trichophyton mentagrophytes* выше 10, где соединение присутствует в указанном фармацевтическом составе в концентрации приблизительно от 0,5% до приблизительно 15% и где указанный фармацевтический состав предназначен для введения в ноготь человеку, страдающему от онихомикоза, вызванного, по меньшей мере, частично указанным *Trichophyton rubrum* или *Trichophyton mentagrophytes*.

Сущность изобретения

Различные композиции известны для применения при лечении дерматологических заболеваний, таких как стопа атлета, грибок ногтей, ветряная оспа, акне и т.д. Многие из них не обладают или обладают только умеренным эффектом и/или имеют неблагоприятные побочные эффекты. Дополнительно, многие из этих композиций включают ненатуральные компоненты, которые могут быть менее желательными. Таким образом, одним из аспектов изобретения является предоставить альтернативную дерматологическую композицию, которая предпочтительно дополнительно, по меньшей мере, частично устраняет один или несколько из этих недостатков.

В первом аспекте, изобретение относится к дерматологической композиции для лечения и/или предотвращения дерматологической микробиологической инфекции, вызванной *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.brasiliensis* и/или *E.hirae*, содержащей экстракт водоросли и экстракт листа оливы, где дерматологическая композиция содержит материалы, полученные из водорослей и полученные из листа оливы, где (i) экстракт водоросли содержит полипептид, содержащий по меньшей мере один липопептид и по меньшей мере один тридекапептид и (ii) экстракт листа оливы содержащий гидрокситирозол, где композиция содержит указанные по меньшей мере один полипептид и гидрокситирозол, где липопептид содержит один или более липопептидов из группы, состоящей из гликопептидолипидов, сурфактинов, итуринов, энгицинов, полимиксинов, даптомицинов, сирингомицинов, анабенолизинов, спироидесинов, малингамидов, пауинамицинов, митсоамидов и лобоцикламидов, где тридекапептид содержит толибисидин, где композиция содержит гидрокситирозол в количестве в диапазоне от 0,01 до 1 мас.% по отношению к общей массе композиции. К удивлению, было выявлено, что комбинация материала, полученного из водорослей, включающая указанные полипептиды и материала, полученного из листа оливы, включающая гидрокситирозол, обладающий благоприятными свойствами, обеспечивает синергическое действие и оказывается эффективной против микроорганизмов, таких как бактерии или грибы, которые не могут быть (хорошо) излечены только с применением композиции из водорослей или композиции из листа оливы.

В настоящем документе, термины "материал, полученный из водорослей", материал "полученный из листа оливы" конкретно указывает, что экстракт водорослей или экстракт листа оливы, соответственно, содержится в композиции. Таким образом, конкретно изобретение относится к дерматологической композиции на основе экстрактов водорослей и листа оливы.

Фраза "материал, полученный из водорослей" может относиться к материалу на основе одного или нескольких различных типов водорослей. Термин "водоросль" может также относиться к цианобактериям. Как указано ниже, материал, полученный из водорослей, конкретно экстракт водоросли, может конкретно быть материалом, полученным из *Arthrospira platensis*, конкретно экстракт *Arthrospira platensis* (или экстракт из *Arthrospira platensis*).

Экстракт листа оливы, применяемый в настоящем документе, конкретно содержит гидрокситирозол, и дополнительно также конкретно жирные кислоты, которые демонстрируют уникальные свойства защиты кожи, а также антимикробные эффекты. Фраза "материал, полученный из листа оливы" может относиться к материалу на основе листьев одного или нескольких различных типов оливок. Термин "экстракт листа оливы" конкретно относится к экстрактам листьев *Olea Europaea* (см. также ниже).

Кожа является наиболее важным защитником организма человека. Она защищает от многочисленных внешних патогенов. Сальные железы расположены в коже, которая секретирует многочисленные липиды, называемые кожным салом. Эти эпидермальные липиды способствуют выполнению основных функций кожи, таких как барьерная функция и поддержание здоровья кожи. Таким образом, они участвуют в процессах старения, и в поддержании хорошего состояния, и в защите этого органа. Эти эпидермальные липиды обеспечивают барьер против движения воды и против инвазии микроорганизмов. Иногда, кожа испытывает недостаток барьерной функции и требует некоторой помощи. Жирные кислоты могут помочь вернуть этот барьер.

Жирные кислоты в оливках, такие как конкретно линолевая и олеиновая кислоты, могут обладать лучшими барьерными свойствами кожи. Дополнительно, линолевая и олеиновая кислоты могут создавать физический слой для защиты кожи. Как оказалось, эти жирные кислоты также обладают способностью закрывать раны. Дополнительно, оказывается, что олеиновые кислоты индуцирует более быстрое закрытие раны, чем линолевая кислота. Таким образом, в настоящем документе описанная композиция может конкретно также содержать линолевую кислоту и/или олеиновую кислоту, конкретно обе. Помимо защитных барьерных свойств жирных кислот композиция на основе листьев оливы содержит другое активное соединение, антиоксидант и полифенол гидрокситирозол. Как оказывается, гидрокситирозол является более цитотоксичным, чем олеуропеин, таким образом более эффективным против бактерии и, как представляется, не обладает (по существу) токсичностью против клеток млекопитающих. Тесты с нагрузкой (см. также ниже) для антибактериального действия продемонстрировали, что экстракт инактивирует и другие бактерии *Staphylococcus aureus* и *staphylococcal enterotoxin A*.

Представляется, что тип действия экстракта на основе листа оливы обладает физическим типом действия, при котором он фокусируется на нежелательных бактериях и не влияет на клетки млекопитающих, такие как клетки человека. Полифенолы оливы ясно демонстрируют, что гидрокситирозол проникает в структурно различные клеточные мембраны грамотрицательных и грамположительных бактерий. Фенольные и антиоксидантные соединения могут вызывать разрушение клеток пептидогликанами или повреждение бактериальной клеточной мембраны или обеих. В итоге, бактерии будут инактивированы и ликвидированы из тела. Экстракт листа оливы может обладать одной или несколькими из антимикробной, антивирусной и антигрибковой функции.

Конкретно, как указано выше, в качестве источника листьев оливы применяют листья оливы *Olea Europaea*. Хотя другие также можно применить, очень хорошие результаты получали с применением *Olea Europaea*. Можно применять высококонцентрированный экстракт (см. также ниже про материал из водорослей).

Экстракт можно, например, получать посредством способа, включающего обработку листа оливы с применением водной жидкости, конкретно водной жидкости, содержащей спирт, и предоставляющей экстракт листа оливы. Спирт может конкретно содержать C₂-C₈, конкретно C₂-C₆ спирт, даже более конкретно этанол. Экстракция может быть проведена при повышенной температуре, такой как в диапазоне 20-100°C, такой как 40-100°C. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления изобретение относится к указанной (дерматологической) композиции, где материалы, полученные из листа оливы, конкретно получаемые посредством такого способа, который включает обработку листа оливы с применением водной жидкости, конкретно водной жидкости, содержащей спирт, и предоставляющей экстракт листа оливы.

Как дополнительно оказалось поразительно благоприятно, когда олеуропеин, который является доступным в листе оливы (экстракт), превращается, конкретно посредством гидролиза в гидрокситирозол (3,4-дигидроксифенилэтанол или 3,4-дигидроксифенил этанол). Как известно в данной области, гидролиз можно проводить с применением кислотной или щелочной жидкости. Здесь, конкретно применяют щелочную жидкость (т.е. pH>7, конкретно >8). В то время как применения известного уровня техники в основном фокусируются на олеуропеине и присущих ему благоприятных свойствах, было, к удивлению, обнаружено, что уменьшение содержания олеуропеина и повышение содержания гидрокситирозола приводит по существу к лучшим результатам лечения (и/или профилактике) (конкретно обозначенных в настоящем документе заболеваний). Гидролиз может быть произведен во время экстракции или обработки, последующей за экстракцией. Конкретно, массовое отношение олеуропеина к гидрокситирозолу составляет <1, даже более конкретно <0,1 (в (дерматологической) композиции). Таким образом, экстракт может например, быть получен посредством способа, включающего обработку листа оливы с применением водной жидкости и гидролиза олеуропеина в экстракте, пока массовое отношение олеуропеина к гидрокситирозолу не станет составлять <1 (или даже меньше), конкретно единица массового отношения составляет <0,1 или меньше.

Таким образом, в дополнительном аспекте, изобретение также относится к способу получения (дерматологической) композиции, содержащей материалы, полученные из листа оливы, способу, содержащему обработку листа оливы с применением водной жидкости, содержащей спирт и предоставляющей экстракт листа оливы, и обязательно гидролиз экстракта (листа оливы) (или более точно гидролиз олеуропеина в экстракте до гидрокситирозола), и обязательно комбинирование (гидролизованного) экстракта листа оливы с применением дополнительных соединений для получения (дерматологической)

композиции. Экстракт может быть дополнительно обработан с применением этапов, известных в данной области, таких как фильтрация, концентрация, очистка, пастеризация, высушивание, размалывание и т.д. Как указано выше, дополнительная обработка может конкретно также включать гидролиз олеуропеина (в экстракте).

Экстракт на основе водоросли в настоящем документе конкретно является экстрактом *Arthrospira platensis* (*Arthrospira platensis* ранее известный как *spirulina platensis*). Эту водоросль обозначают как сине-зеленая водоросль или сине-зеленая водоросль, и фактически она является цианобактерией. В настоящем документе, цианобактерией, и конкретно *Arthrospira platensis*, дополнительно обозначают как водоросль. Даже более конкретно, экстракт на основе водоросли является высококонцентрированным полным экстрактом водоросль вида *Arthrospira platensis* (см. также ниже). *Arthrospira Platensis* выделяет различные биологически активные соединения во время своего роста. Эти соединения называют внеклеточные полимерные вещества (EPS) и, как оказывается, они обладают антибактериальной активностью против *E.coli*, *S.aureus*, *S.epidermis*, *S.typhi*, *P.aeruginosa*, *K.pneumonia*. *Arthrospira Platensis* секретирует свои вещества в форме оболочек, слизи или капсул, но очень мало известно об их многообразии, типе синтеза, структуре или свойствах. Они предотвращают связывание нежелательных патогенов с клетками человека, что уменьшает инфицирование, вызванное бактериями.

EPS, липопептиды и тридекапептиды, как оказывается, обладают умеренной противогрибковой активностью против кандидоза. Эти соединения предотвращают связывание кандидоза с клетками человека на пораженной области, где был нанесен состав. Тридекапептиды продемонстрировали противогрибковую активность против *C.Albicans*, и липопептиды против *C.Albicans*, *C.Glabrata* и *C.Krusei* (см. также ниже тесты с нагрузкой, которые демонстрируют противогрибковую и антибактериальную активность экстракта на основе водорослей). *Arthrospira platensis*, как оказывается, обладает противовирусной активностью. Было выявлено, что сульфатированный полисахарид, называемый кальций спирулан, ингибирует репликацию нескольких оболочечных вирусов, включая вирус простого герпеса тип I, вирус кори, цитомегаловирус, вирус эпидемического паротита, грипп A и ВИЧ-1. Таким образом, экстракт на основе водорослей или материал, полученный из водорослей, может содержать полипептид. Термин "полипептид" может также относиться к множеству различных полипептидов, таких как, например, липопептиды и тридекапептиды. Конкретно, материал, полученный из водорослей, или экстракт водоросли содержит один или несколько полипептидов и EPS (внеклеточные полимерные вещества). Полипептид может включать один или несколько липопептидов и тридекапептид. Термин "полипептиды" может также относиться к олигопептиду. Вместо термина "полипептид" также можно использовать термин соединение полипептида.

Неисчерпывающими примерами полипептидов, конкретно липопептидов, являются, например, гликопептидолипиды, сурфактин(ы), итурин(ы), энгицин(ы), полимиксины, даптомицин(ы), сириномицин(ы), анабенолизин(ы), спироидесин(ы), малингамид(ы), пауинамицин(ы), митсоамид(ы), лобоцикламид(ы) и т.д. Липопептид может относиться к органическому соединению липидов и пептидов. Неисчерпывающими примерами тридекапептидов являются, например, толибиссидин(ы), такие как толибиссидин A, толибиссидин B и т.д. Тридекапептид является олигопептидом, имеющим тринадцать аминокислотных остатков. Альтернативные или дополнительные также тридекапептиды, другой пример полипептидов, может присутствовать в материале, полученном из водорослей. Таким образом, полипептид может включать один или несколько липопептидов, тридекапептидов. Конкретно, полипептид включает полипептиды с по меньшей мере 10 пептидами, такими как тридекапептид. Полипептиды, конкретно липопептиды, могут быть кольцевыми или некольцевыми, или комбинациями кольцевых и некольцевых. Материал, полученный из водорослей, конкретно экстракт водоросли, и таким образом также композиция, содержащая материал, полученный из водорослей и полученный из листа оливы, может конкретно содержать, по меньшей мере, лобоцикламид и толибиссидин.

Конкретно, как указано выше, в качестве источника водорослей применяют водоросль *Arthrospira platensis*.

Указанный выше высококонцентрированный экстракт может включать 10:1 или более концентрированный экстракт, такой как 15:1 или выше, или даже 20:1 или более концентрированный экстракт. Это означает, что концентрация одного или нескольких EPS и полипептидов по меньшей мере в 10 раз (или 15 или 20 соответственно) выше, чем в исходных видах.

Экстракт может, например, быть получен посредством способа, включающего обработку водоросли с применением водной жидкости, и предоставляющего экстракт водоросли. Таким образом, в дополнительном варианте осуществления изобретение относится к указанной (дерматологической) композиции, где материалы, полученные из водорослей, конкретно получают посредством такого способа, включая обработку водорослей с применением водной жидкости и предоставляя экстракт водоросли. Также водные жидкости, применяемые для экстракции водорослей, могут включать спирт. Спирт может конкретно содержать C₂-C₈, конкретно C₂-C₆ спирт, даже более конкретно этанол. Экстракция может производиться при повышенной температуре, такой как в диапазоне 20-100°C, конкретно 40-100°C.

Таким образом, в дополнительном аспекте, изобретение также относится к способу получения (дерматологической) композиции, содержащей материалы, полученные из водорослей, способ, содержа-

щий обработку водоросли с применением водной жидкости, и предоставляющий экстракт водорослей, конкретно содержащий, по меньшей мере, полипептид, и необязательно комбинирующий экстракт водоросли с дополнительными соединениями, для предоставления дерматологической композиции.

Экстракт можно дополнительно обработать с применением этапов, известных в данной области, таких как фильтрация, концентрация, очистка, пастеризация, высушивание, размалывание и т.д.

В основном, экстракты получают отдельно, хотя необязательно также лист оливы и водоросль можно комбинировать, а затем можно выполнить экстракцию. Ввиду предпочтительного этапа гидролиза олеуропеина из листа оливы, в основном может быть произведена отдельная экстракция водоросли и листа оливы.

Материал, полученный из водорослей, конкретно экстракт водоросли, и материал полученный из листа оливы, конкретно экстракт листа оливы можно комбинировать. Таким образом, полученная (дерматологическая) композиция может дополнительно содержать другие компоненты (см. также ниже), которые можно добавлять во время экстракции(й), и/или во время комбинирования, и/или после комбинирования материалов водорослей и полученных из листа оливы.

Таким образом, изобретение относится в дополнительном аспекте к способу получения дерматологической композиции, содержащей материалы, полученные из водорослей и полученные из листа оливы, композиции конкретно, по меньшей мере, содержащей полипептид и гидрокситирозол, где способ включает: (i) обработку водоросли с применением водной жидкости и предоставляющую экстракт водоросли, содержащий полипептид, (ii) обработку листа оливы с применением водной жидкости, водной жидкости конкретно также содержащей спирт, и предоставляющей экстракт листа оливы, (iii) комбинирование экстрактов и необязательно комбинирование экстрактов с дополнительными соединениями для предоставления дерматологической композиции. Как указано выше, способ может включать гидролиз экстракта листа оливы (или необязательно композиции, содержащие экстракт листа оливы).

Таким образом, изобретение конкретно предоставляет композицию, по меньшей мере, содержащую: (i) полипептид, конкретно декапептид, и (ii) гидрокситирозол. Даже более конкретно, изобретение относится к дерматологической композиции, содержащей материалы, полученные из водорослей и полученные из листа оливы, композиция, по меньшей мере, содержащая полипептид и гидрокситирозол. Как указано выше, конкретно (дерматологическая) композиция содержит экстракт водоросли и экстракт листа оливы.

Более конкретно, экстракт листа оливы является экстрактом листа *Olea europaea*, получаемым посредством экстракции с применением смеси спирта и воды, и гидролиза экстракта, и где экстракт водоросли содержит экстракт *Arthrospira platensis*, получаемый посредством экстракции с применением водной жидкости. В еще дополнительном варианте осуществления, (дерматологическая) композиция содержит массовое отношение олеуропеина к гидрокситирозолу $<0,1$. Конкретно, (дерматологическая) композиция (когда содержит материал, полученный из листа оливы) содержит гидрокситирозол в количестве в диапазоне 0,01-1 мас.% относительно общей массы композиции. Дополнительно, конкретно (дерматологическая) композиция дополнительно содержит олеиновую кислоту, линолевую кислоту, пальмитиновую кислоту, полипептид (конкретно один или несколько липопептидов и тридекапептидов), фикоцианин и липиды.

Конкретно, (дерматологическая) композиция является дерматологической композицией для применения в лечении и/или предотвращении дерматологической микробиологической инфекции. Например, (дерматологическая) композиция может конкретно быть дерматологической композицией для применения в лечении и/или предотвращении инфекции кожи или инфекции ногтя, выбранных из группы, состоящей из грибка ногтей и стопы атлета. Однако (дерматологическая) композиция может также быть дерматологической композицией для применения при лечении ран (такая как спрей для ран). В еще дополнительном варианте осуществления (дерматологическая) композиция является дерматологической композицией для применения при лечении ветряной оспы и/или акне. Как будет понятно специалисту в данной области, (такая же) дерматологическая композиция может быть использована для различных применений и может (таким образом) быть предназначена для различных применений.

В настоящем документе, термин "дерматологический" и подобные термины конкретно относятся к волосам, ногтям, коже, даже более конкретно к ногтям и коже. Дерматологическая композиция является композицией, которая является подходящей для применения для кожи или ногтей. Этот термин известен специалисту в данной области. (Дерматологическая) композиция в настоящем документе может конкретно быть применена (использована) в лечении и/или профилактике в настоящем документе указанных здесь заболеваний, таких как грибок ногтей, стопа атлета, акне, ветряная оспа и т.д. (Дерматологическую) композицию в настоящем документе можно, таким образом, также использовать в профилактическом лечении.

Стопа атлета является очень широко распространенной кожной инфекцией ступни и между пальцами, вызванной грибковой инфекцией. Стопу атлета также называют дерматофитией стопы. Грибами, которые наиболее часто вызывают стопу атлета, являются *Trichophyton* и *Candida*. Когда ноги или другие участки тела остаются влажными, теплыми и появляется раздражение, грибок может размножиться и инфицировать верхние слои кожи. Грибок, вызывающий дерматомикоз (называемый лишай) вызывает стопу

атлета. Лишай можно найти во многих местах, включая полы в спортивных залах, раздевалках, бассейнах, маникюрных салонах, линиях службы безопасности в аэропортах и в носках и одежде. Гриб может также распространяться непосредственно от человека человеку и посредством контакта с этими объектами. Большинство людей обнаруживают гриб на стопе от хождения босиком в местах, где проходил кто-то еще со стопой атлета. Некоторые люди просто более склонны к этому состоянию, в то время как другие оказываются относительно устойчивыми к заражению. Однако подходящие условия роста (теплая, влажная среда) являются существенными для инфицирования кожи грибом. До 70% популяции могут обладать стопой атлета в некоторые периоды своей жизни. Некоторые индивидуумы от природы более склонны к рецидивам в течение своей жизни. Большинство индивидуумов со стопой атлета не имеют никаких симптомов вообще и даже не знают, что у них есть эта инфекция. Многие могут думать, что у них просто сухая кожа на подошвах ног. Распространенные симптомы стопы атлета, как правило, включают различные степени зуда и жжения. Кожа может часто шелушиться и в особенно тяжелых случаях может трескаться, болеть, а также кровоточить. Изредка стопа атлета может покрываться волдырями (называемая пузырьная дерматофития стопы). Многие случаи стопы атлета являются малозаметными с симптомами, заключающимися лишь в слегка сухой, чешуйчатой коже. Более тяжелый случай стопы атлета может проявляться в красноте, с шелушением и областями сухой кожи на одной или обеих подошвах стоп. Иногда сухие чешуйки могут распространяться на стороны и на верх стоп. Более часто сыпь локализуется как раз на нижней части ног. Пространство между четвертым и пятым пальцем также может иметь влажность, шелушение и сухие чешуйки. Существует три основных типа стопы атлета: 1) "мокасиновый" тип (стопа ног); 2) "межпальцевый" тип (между пальцами); 3) воспалительный тип или пузырчатый.

Онихомикоз (ОМ) относится к грибковой инфекции, которая воздействует на ногти пальцев ног и на ногти пальцев рук. Онихомикоз может поражать любой компонент ногтя, включая ногтевой матрикс, ногтевое ложе или ногтевую пластинку. Первичными грибами, которые вызывают онихомикоз, являются *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes*. Они являются дерматофитами (грибы, которые инфицируют волосы, кожу и ногти) и питаются кератинизированной (ногтевой) тканью. Инфекции, которые они вызывают, как правило, касаются ногтей, но время от времени распространяются на окружающую кожу. Сообщается, что случаи онихомикоза в Северной Америке составляют 2-13%. Онихомикоз объясняет половину всех заболеваний ногтей и является наиболее распространенным заболеванием ногтей у взрослых. Ногти пальцев ног более склонны к инфицированию, чем ногти пальцев рук. Тридцать процентов пациентов с кожной грибковой инфекцией также имеют онихомикоз. Заболеваемость онихомикозом увеличивается из-за таких факторов, как диабет, иммуносупрессия и с повышением возраста. Исследования в Великобритании, Испании и Финляндии выявили, что коэффициент распространенности онихомикоза составляет 3-8%. Распространенность онихомикоза является более высокой (25%) у пациентов с ВИЧ. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что распространенность онихомикоза увеличивается с возрастом, вследствие причин, которые могут включать слабое периферическое кровообращение, диабет, повторяющиеся травмы ногтя, более длительный контакт с патогенными грибами, неоптимальная иммунная функция, обездвиженность или невозможность срезать ногти с пальцев ног или поддерживать хороший уход за ногами. Клинически онихомикоз классифицируют как дистальный и латеральный подногтевой онихомикоз (DLSO), белый поверхностный онихомикоз (SWO), проксимальный подногтевой онихомикоз (PSO), кандидозный онихомикоз и тотальный дистрофический онихомикоз. DLSO объясняет большинство случаев и почти всегда происходит из-за дерматофитной инфекции. Она воздействует на подногтевую пластинку, часто вначале на боковых краях, и распространяется в проксимальном направлении вдоль ногтевого ложа, вызывая подногтевой гиперкератоз и онихолиз, хотя ногтевая пластинка вначале не поражена. DLSO может быть ограничена одной стороной ногтя или распространяться по сторонам, охватывая целое ногтевое ложе, и неумолимо прогрессирует, пока не достигнет заднего ногтевого валика. В результате ногтевая пластинка становится ломкой и может сломаться, часто из-за травмы, хотя разрушение ногтя может относиться к инвазии пластинки дерматофитами, которые обладают кератолитическими свойствами. Осмотр окружающей кожи почти всегда выявляет признаки дерматофитии стоп. Инфекция ногтей пальцев ног является почти неизбежно предшественником дерматофитии ногтей пальцев, которая имеет сходные клинические проявления, хотя утолщение ногтя не так распространено. PSO, без признаков паронихии, является редко встречающейся разновидностью дерматофитной инфекции, часто относящейся к интеркуррентным заболеваниям. У пациентов с иммуносупрессией, особенно у пациентов с вирусом иммунодефицита человека, могут присутствовать различные дерматофитные инфекции; состояния, такие как заболевание периферических сосудов и диабет, могут также проявляться таким образом. Проявление интеркуррентного заболевания следует поэтому учитывать у пациентов с PSO. Инфицирование ногтевого аппарата дрожжами *Candida* может проявляться одним из четырех способов: (i) хроническая паронихия с вторичной дистрофией ногтей; (ii) дистальная ногтевая инфекция; (iii) хронический кандидоз слизистых и кожи; и (iv) вторичный кандидоз. Хроническая паронихия ногтей пальцев рук, как правило, встречается у пациентов с профессией, связанной с влажностью. Опухание заднего ногтевого валика происходит вследствие хронического погружения в воду или возможно из-за аллергических реакций на некоторые продукты, и кутикула отслаивается от

ногтевой пластинки, таким образом, теряя свои водонепроницаемые свойства. Микроорганизмы, как бактерии, так и грибы, входят в субкутикулярную область, вызывая дополнительное опухание заднего ногтевого валика и дальнейшее отслоение кутикулы, т.е. порочный круг. Инфекция и воспаление в области ногтевого матрикса в результате ведет к проксимальной дистрофии ногтя. Дистальное инфицирование ногтя дрожжами *Candida* является редким, и фактически все пациенты переносят феномен Рейно или некоторую другую форму сосудистой недостаточности. Неясно, вызывает ли лежащая в основе сосудистая проблема онихолиз как исходная причина или онихолиз вызван дрожжевой инфекцией. Хотя кандидозный онихомикоз не может с определенностью быть клинически дифференцирован с DLSSO, отсутствие поражения ногтей пальцев ног и, как правило, меньшая степень подногтевого гиперкератоза являются благоприятными диагностическими характеристиками. Хронический кандидоз слизистых и кожи имеет многофакторную этиологию, ведущую к пониженному клеточному иммунитету. Клинические признаки варьируют в зависимости от тяжести иммуносупрессии, но в более тяжелых случаях происходит грубое утолщение ногтей, достигающее до кандидозной гранулемы. Слизистые оболочки почти всегда поражены в таких случаях. Вторичный кандидозный онихомикоз происходит при других заболеваниях ногтевого аппарата, в первую очередь при псориазе. Онихомикоз не является опасным для жизни, но он может вызвать боль, дискомфорт и обезображивание и может привести к серьезным физическим и профессиональным ограничениям. Психосоциальные и эмоциональные эффекты, происходящие от онихомикоза, являются широко распространенными и могут оказывать значительное влияние на качество жизни.

Ветряная оспа является вирусной инфекцией, при которой у индивидуума образуются чрезвычайно зудящие волдыри по всему телу. Это вызвано посредством вируса ветряной оспы, члена семейства вирусов герпеса. Ветряная оспа может легко распространяться от одного человека другому. Можно заразиться ветряной оспой от прикосновения к жидкостям из волдыря ветряной оспы, или если кто-либо с таким заболеванием кашляет или чихает около вас. Пациенты со слабыми симптомами заболевания также могут быть заразными. Индивидуум с ветряной оспой становится контагиозным от 1 до 2 суток перед появлением волдырей и остается контагиозным до тех пор, пока все волдыри не покроются твердой коркой. Большинство случаев ветряной оспы происходит у детей младше 10 лет, в умеренном климате Северного полушария ветряная оспа встречается в основном в период от поздней зимы до ранней весны. Частота вторичных поражений приближается к 90% при домашних контактах. В случае если это происходит в чувствительной к болезни популяции, бывает очень трудно предотвратить вспышку заболеваемости. Почти каждый человек переносит это заболевание. Большинство детей с ветряной оспой имеют следующие симптомы перед возникновением сыпи: (1) лихорадка; (2) головная боль; и (3) боль в животе. Сыпь при ветряной оспе длится приблизительно от 10 до 21 суток после контакта с кем-то, кто болен этим заболеванием. У среднего ребенка возникает от 250 до 500 маленьких, зудящих, наполненных жидкостью пузырьков и/или красных пятнышек на коже. Наиболее вероятным расположением этих пузырьков является лицо, средняя часть тела или волосистая часть головы. Большинство пузырьков не оставляют шрамов до тех пор, пока они не инфицированы бактериями. Это может быть индуцировано расчесыванием из-за зуда. Современное лечение основывается на применении местного дезинфицирующего средства или противозудного порошка на основе ментола. Местное дезинфицирующее средство направлено на избавление от бактерий посредством использования биоцидного ингредиента. Таким образом, это лечение классифицируют в качестве лекарственного средства/биоцида. Противозудный порошок не предоставляет лечение против бактерий или не способствует заживлению ран. Оно исключительно основано на облегчении симптомов и уменьшении зуда. Эти типы лечения классифицируют как лекарственное средство или медицинское устройство.

Acne vulgaris (акне) является одним из наиболее распространенных в мире заболеваний кожи человека, характеризующимся участками кожи с себореей, комедонами, папулами, пустулами, узелками и возможно рубцами. Более всего акне поражает область лица, но оно также может появляться на верхней части груди и спины. Бактерии играют роль в ухудшении акне, в виде роста в закупоренных, маслянистых, сальных порах, вызывая воспалительные ответы. *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* являются основными мигрирующими колониеобразующими штаммами. Современное лечение слабых форм акне включает уничтожение *P.acnes* с применением бактериальных средств, таких как бензоил пероксид и пероральных или местных антибиотиков, все из которых без исключения уничтожают многие бактериальные виды и разрушают нормальный баланс микрофлоры кожи. Длительное использование антибиотиков также приводит к устойчивости штаммов *P.acnes*. Здоровая кожная пора состоит из сальной железы, которая секретирует правильное количество кожного сала, маслянистое вещество, которое смазывает волосяной фолликул и саму кожу. Продукция кожного сала регулируется посредством гормонов. Когда происходит гормональный дисбаланс, чрезмерное количество сала может закупорить пору, и бактерии, обычно живущие на поверхности кожи, могут распространиться в сальную пору и размножиться, вызывая дальнейшее воспаление. В итоге бактериальное распространение и стимулированный воспалительный ответ в поре является окончательным результатом для тяжести акне.

Применение лечения ран может конкретно относиться к маленьким ранам, таким как (малые) порезы, (малые) ожоги и укусы насекомых. Композиции также можно использовать при лечении истирания (ран) или небольшом ожоге (ране). Конкретно, рана, подлежащая лечению, занимает менее чем 5%, кон-

кретно менее чем 1%, общей площади поверхности тела (ТБСА) (это относится к единичной или компактной ране). Композиция по изобретению может предотвращать рубцевание, может предоставлять смягчающий эффект при контакте, может предотвращать бактериальные инфекции, и/или может облегчать боль и дискомфорт (снижает риск инфекций).

К удивлению, было выявлено, что (дерматологическая) композиция может быть конкретно (дерматологической) композицией для применения в лечении и/или предотвращении одного или нескольких *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.brasiliensis* и *E.hirae*. Композиция эффективно уничтожает такие бактерии, или, по меньшей мере, по существу снижает численность таких бактерий при применении на коже (включая кожную рану). Среди других по этой причине композиция может конкретно быть дерматологической композицией для (i) применения в лечении и/или предотвращении одного или нескольких грибок ногтей и стопы атлета, и/или (ii) при лечении одного или нескольких из раны, ветряной оспы и акне.

Композиция может быть доступна в форме, например, жидкости, пены, крема, пасты, порошка и т.д. Таким образом, конкретно композиция является композицией для местного применения, такой как крем, пена, гель, лосьон и мазь и т.д. Дополнительно композицию можно применять посредством различных способов, таких, например, как спрей, крем, карандаш, ручка и т.д. Дополнительно композиция может также быть доступна в качестве покрытия или импрегнированного материала в или на повязке, пленке, пластыре, адгезивная повязка или аранеая повязка и т.д. для дополнительной информации об аппликаторах см. также ниже.

Дополнительно, композиции, описываемые в настоящем документе, конкретно (дерматологическая) композиция, содержащая материалы, полученные из водорослей и полученные из листа оливы, могут включать другие ингредиенты, полученные не из водорослей и/или листа оливы.

Например, композиция может дополнительно включать один или несколько эксципиентов. Эксципиентом является конкретно неактивное вещество, сформулированное наряду с активным ингредиентом(ами), (которые можно найти в материале, полученном из водорослей и/или полученном из листа оливы) продукта или медикамента чтобы добавить вес составам, которые содержат такой(ие) активные ингредиент(ы). Эксципиенты могут, например, также быть указаны как наполнители или разбавители. Эксципиенты могут, например, включать одно или несколько связывающих средств, оболочек, размельчителей, наполнителей, вкусоароматических добавок, красителей, смазочных средств, способствующих скольжению средств, сорбентов, консервантов, подсластителей и т.д.

Композиция может дополнительно, например, содержать фиброин шелка. Фиброин шелка является белком, полученным путем гидролиза шелкового волокна, в природе секретируемого гусеницей тутового шелкопряда. Шелковый фиброин имеет различные применения в биомедицинской области, что может быть приписано его высокому сопротивлению растяжению, контролируемой биодеградируемости, нецитотоксичности, низкой антигенности и невоспалительным характеристикам. Применение экстракта фиброина шелка может помочь в процессе заживления во время регенерации и восстановления нормальной и функциональной ткани ногтя. Композиция может дополнительно (также) содержать пентиленгликоль. Пентиленгликоль применяют в качестве увлажняющего средства. Он является бесцветной жидкостью, с очень слабым запахом, которая является как водо-, так и жирорастворимой. Вследствие его уникальных молекулярных характеристик, включая хорошо разделяемый паттерн распределения заряда, пентиленгликоль проявляет свою увлажняющую активность гораздо лучше, чем сравниваемые химические реагенты, т.е. пропиленгликоль. Композиция может дополнительно (также) содержать диметил изосорбид. Диметил изосорбид является усилителем доставки, который может помещать активные ингредиенты туда, где в них существует наибольшая потребность и применяется, таким образом, в качестве проникающей системы для кератинового слоя ногтя. Диметил изосорбид является бесцветной жидкостью с прекрасными свойствами растворителя. Он усиливает доставку активных веществ в верхние слои эпидермиса без продвижения продукта в кровотоки. Кроме того, диметил изосорбид улучшает стабильность составов, даже тех, которые являются чувствительными к гидролизу и переэтерификации. Один или несколько из фиброина шелка, пентиленгликоля и диметил изосорбида может конкретно быть применен к композиции для лечения и/или предотвращения грибка ногтей. Например, они могут быть доступны в виде ручки для ногтей (противогрибковой).

Композиция может дополнительно, например, содержать мочевины (или карбамид). Мочевина является органическим соединением с химической формулой $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$. Мочевина-содержащие кремы широко известны и применяются в качестве местных дерматологических продуктов, чтобы способствовать регидратации кожи. Кроме того, оказывается, что мочевина может быть показана при псориазе, ксерозе, онихомикозе, ихтиозе, экземе, кератозе, кератодермии, кожных мозолях и костных мозолях. Ее применение, например, при лечении и/или предотвращении стопы атлета, в виде ручки для лечения стопы атлета (и/или спрей для лечения стопы атлета) может предназначаться в качестве увлажняющего средства при сухой коже, пораженной заболеванием стопой атлета. Композиция может дополнительно, например, содержать аллантоин. Аллантоин является химическим соединением с формулой $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$. Его также называют 5-уреидогидантоин или глиоксидиуреид. Он является диуреидом глиоксалевои кислоты. Его применяют из-за его увлажняющих свойств, поскольку он увеличивает содержание воды во внеклеточном матриксе. Он также усиливает шелушение верхних слоев мертвых клеток кожи, способствуя более

быстрому процессу заживления поврежденной кожи. Композиция может дополнительно, например, содержать пантенол. Пантенол является спиртовым аналогом пантотеновой кислоты (витамин B5), и является, таким образом, провитамином B5. В организмах он быстро окисляется до пантотената. Например, при лечении и/или предотвращении стопы атлета, таком как ручка для лечения стопы атлета (и/или спрей для лечения стопы атлета), пантенол можно использовать в качестве увлажнителя, смягчающего средства и увлажняющего средства. Одно или несколько из мочевины, аллантаина и пантенола можно конкретно применять в композиции для лечения и/или предотвращения стопы атлета, например, при помощи ручки для лечения стопы атлета (и/или спрея для лечения стопы атлета).

Композиция может дополнительно, например, содержать глицерин. Глицерин (или глицерол) является полиольным соединением. Он является бесцветной, не имеющей запаха, вязкой жидкостью, которую широко применяют в фармацевтических составах. Глицерин имеет три гидроксильные группы, которые отвечают за его растворимость в воде и его гигроскопическую природу. Каркас глицерина является центральным во всех липидах, известных в качестве триглицеридов. Глицерин является сладким на вкус и обладает низкой токсичностью. Глицерин применяют (в медицинских и фармацевтических препаратах и препаратах для личной гигиены), в основном в качестве средств улучшения гладкости, обеспечивая смазывание и в качестве увлажнителя. Глицерин можно конкретно применять в композиции для лечения и/или предотвращения стопы атлета, например, в спрее для лечения атлета спрей (и/или ручке для лечения стопы атлета).

Композиция может дополнительно, например, содержать Pemulen®. Композиция может дополнительно, например, содержать один или несколько из оксида цинка, ментола, бисалола, парафина, лаурета-9, пентилена гликоля, полиглицерил-3 метилглюкоза дистеарата и лимонной кислоты. Pemulen® полимерный эмульгатор, который обладает способностью абсорбировать масло и воду, образуя очень стабильную эмульсию "масло-в-воде". Оксид цинка является белым непрозрачным пигментом, который предотвращает бактериальный рост и обеспечивает УФ защиту. Ментол может обеспечить охлаждающий эффект, который отвлекает внимание индивидуума от зуда. Благодаря охлаждающему эффекту такая композиция, как применяемая в виде спрея, может также быть эффективна для облегчения при солнечном ожоге. Бисалол можно использовать в качестве компонента с кондиционирующим свойством со смягчающими и снимающими раздражение качествами, ускоряющим заживление ран. Лаурет-9 является эмульгатором с противозудными качествами, и парафиновое масло можно использовать в качестве смазочного средства; оба ингредиента успокаивают, смягчают и защищают кожу. Пентилена гликоль является увлажняющим средством, которое облегчает естественный процесс заживления. Полиглицерил-3 метилглюкоза дистеарат можно использовать в качестве эмульгатора, который образует стабильные эмульсии со всеми известными маслами и жирами. Лимонная кислота является натуральным консервантом и применяется для понижения pH. Pemulen® и/или один или несколько из оксида цинка, ментола, бисалола, парафина, лаурета-9, пентилена гликоля, полиглицерил-3 метилглюкоза дистеарата и лимонной кислоты могут конкретно быть применены в композиции для лечения ран (и/) или ветряной оспы, в такой как конкретно спрей от ран или спрей от ветряной оспы.

В еще одном дополнительном аспекте изобретение относится к (дерматологической) композиции, содержащей (по меньшей мере) материалы, полученные из (1) синей водоросли (или цианобактерии), и (2) полученные из листа оливы, композиции конкретно, по меньшей мере, содержащей полипептид и гидрокситирозол. К удивлению, было обнаружено, что комбинация материала, полученного из синей водоросли (конкретно включая включающей среди прочего благоприятные полипептиды) и материала, полученного из листа оливы (включая гидрокситирозол, обладающий благоприятными свойствами) обеспечивает синергическое действие и, как оказалось, является эффективной против микроорганизмов, таких как бактерии, которые нельзя эффективно (хорошо) лечить с применением только композиции из водорослей или композиции из листа оливы. Конкретно, синяя водоросль содержит *Arthrospira platensis*. Таким образом, материал, полученный из водорослей, или экстракт водоросли может содержать материал, полученный из *Arthrospira platensis*, или экстракт *Arthrospira platensis* соответственно. Другие цианобактерии могут также представлять интерес.

Кроме того, изобретение относится к устройству-аппликатору, содержащему композицию, как определено в настоящем документе. Это устройство-аппликатор является конкретно устройством с контейнером, содержащим композицию(и), как описано в настоящем документе, и дополнительно конкретно сконструировано с возможностью высвобождения части композиции в результате действия пользователя, такого как качание или сдавливание доступной части композиции устройства-аппликатора на коже, или распыления композиции с применением спрея устройства-аппликатора. Таким образом, в конкретном варианте осуществления устройство-аппликатор является устройством-аппликатором в виде спрея, и композиция находится в водном состоянии в контейнере, составленном из устройства-аппликатора. В одном из вариантов осуществления устройство-аппликатор в виде спрея может включать аэрозольный порошковый спрей (устройство-аппликатор). Другие устройства-аппликатора могут включать ролик на аппликаторе. В еще другом специфическом варианте осуществления, устройство-аппликатор является устройством-аппликатором в виде ручки, и композиция является такой местной композицией, как крем,

пена, гель, лосьон и мазь. Также могут быть возможны другие варианты, такие как паста или порошок. Устройство-аппликатор в виде ручки может конкретно представлять собой карандаш (устройство-аппликатор). Дополнительно, композиция может быть включена в пробирку. Таким образом, также представлена пробирка, включающая композицию, как описано в настоящем документе.

Термин "по существу" в настоящем документе, как, например, в "по существу свободный" или в "по существу состоит", будет понятен специалисту в данной области. Термин "по существу" также может включать варианты осуществления с терминами "полностью", "совершенно", "все" и т.д. Таким образом, в вариантах осуществления этот термин по существу может также быть удален. В случае, когда это применимо, термин "по существу" может также относиться к 90% или выше, как 95% или выше, конкретно 99% или выше, даже более конкретно 99,5% или выше, включая 100%. Термин "содержит" включает также варианты осуществления, где термин "содержит" означает "состоит из". Термин "и/или" конкретно относится к одному или нескольким пунктам, упомянутым до или после "и/или". Например, фраза "пункт 1 и/или пункт 2" и сходные фразы могут относиться к одному или нескольким пункт 1 и пункт 2. Термин "содержащий" может в одном из вариантов осуществления относиться к "состоящий из", но может в другом варианте осуществления также относиться к "содержащему, по меньшей мере, определенные виды и необязательно один или несколько других видов".

Кроме того, термины первый, второй, третий и т.п. в описании и в формуле изобретения применяют для различения сходных элементов и необязательно для описания последовательного или хронологического порядка. Следует понимать, что термины, таким образом используемые, являются взаимозаменяемыми при подходящих обстоятельствах и что варианты осуществления изобретения, описываемые в настоящем документе, способны к осуществлению в другой последовательности, чем описано или проиллюстрировано в настоящем документе. Устройства в настоящем документе могут помимо прочего быть описаны во время эксплуатации. Специалист в данной области является понятным, что изобретение не ограничено способами осуществления или устройствами при эксплуатации. Следует отметить, что указанные выше варианты осуществления скорее иллюстрируют, чем ограничивают изобретение, и что специалисты в данной области будут способны сконструировать многие альтернативные варианты осуществления, не отступая от объема приложенной формулы изобретения. В формуле изобретения, любые ссылочные позиции, помещенные между скобками, не должны быть истолкованы в качестве ограничивающих формулу изобретения. Применение глагола "содержать" и его спряжений не исключает присутствие элементов или этапов, отличных от заявленных в формуле изобретения. Единственное число элементов не исключает наличие множественности таких элементов. Простой факт, заключающийся в том, что определенные измерения упоминают во взаимно различных зависимых пунктах формулы изобретения, не указывает на то, что комбинация этих измерений не может быть использована эффективно. Изобретение дополнительно относится к способу или процессу, содержащему одно или несколько характеризующих свойств, описанных в описании. Различные аспекты, обсуждаемые в данном патенте, можно комбинировать, чтобы обеспечить дополнительные преимущества. Кроме того, некоторые свойства могут образовывать основу для одной или нескольких выделенных заявок.

Подробное описание вариантов осуществления и экспериментов

Ниже, первые варианты осуществления и примеры описаны в отношении использования при лечении стопы атлета. Однако приведенные ниже варианты осуществления и примеры не ограничены только применением при стопе атлета. Варианты осуществления и примеры конкретно описаны в отношении к ручке. Она является устройством-аппликатором с крышечкой (часть доступа композиции устройства-аппликатора), которое при контакте с кожей высвобождает композицию. Это может, например, происходить благодаря тому факту, что композиция приклеивается к коже. Однако изобретение не ограничено этим вариантом осуществления в виде устройства-аппликатора.

Например, ручка для лечения стопы атлета является продуктом, который лечит и предотвращает дерматофитию стоп, без побочных эффектов фармакологических продуктов, которые могут вызвать раздражение и контактный дерматит. Ручка для лечения стопы атлета среди прочего предназначена для лечения грибковой инфекции между пальцами ног. Данный аппликатор приспособлен для целей продукта; раствор может быть применен исключительно на инфицированном участке между пальцами ног. Как оказывается, состав в ручке для лечения стопы атлета образует слой физической пленки на коже и предотвращает дополнительное распространение грибка между пальцами ног. Физический слой, который содержит в настоящем документе описанную композицию и может создать враждебную среду для грибковых видов, что приводит к ингибированию роста и успешной ликвидации грибов, вызывающих болезн.

Был произведен один *in vivo* тест и два *in vitro* теста, чтобы оценить эффективность ручки для применения при стопе атлета. Эффективность состава для лечения стопы атлета оценивали в *in vivo* тесте. Задача исследования заключалась в оценке проявления дерматофитии кожи стоп после лечения в течение 4 недель на основе визуального наблюдаемого улучшения кожи по сравнению с исходным состоянием. Это исследование проводили под наблюдением дерматолога, направленного одним из самых крупных дерматологических центров в Европе. В целом, в данном исследовании участвовало 23 индивидуумов дерматофитией стопы. Лечение с применением состава проводили на пораженной области. Индивидуумов инст-

руктировали применять состав для лечения стопы атлета дважды в сутки в течение периода четырех недель, утром и вечером. Их проинструктировали тщательно очищать и высушивать пораженную область перед нанесением продукта для лечения стопы атлета на кожу и высушивать в течение 1 мин для того, чтобы обеспечить хорошее проникновение во весь пораженный эпидермис. Тестируемые области проверяли визуально и индивидуумов интервьюировали в отношении их восприятия.

Никаких непредвиденных событий не произошло. Все индивидуумы правильно и полностью завершили испытание. Результаты содержат мнение дерматолога и оценку пациента. Через одну неделю пациенты наблюдали улучшение состояние кожи стопы: кожа был менее раздражена, воспаленные области между пальцами ног были существенно уменьшены, и стопа выглядела в целом более здоровой. Через четыре недели лечения обрабатываемая кожа продемонстрировала значительное улучшение, 68% добровольцев избавились от симптомов, связанных со стопой атлета. Бактерии и грибы были удалены с эпидермиса индивидуумов. В целом, 83% индивидуума указали, что были удовлетворены продуктом. Данные этого исследования указывают на то, что состав для лечения стопы атлета является эффективным и безопасным при лечении дерматофити стоп от умеренной до тяжелой степени. Состав для лечения стопы атлета обеспечивает явную эффективность при улучшении внешнего вида обработанной кожи у всех индивидуумов по сравнению с исходным состоянием. Индивидуумы описывали позитивный эффект продукта. Индивидуумы не испытывали каких-либо побочных эффектов во время лечения. Эти воодушевляющие результаты позволяют предположить, что продукты для лечения стопы атлета пригодны для применения в эффективной схеме лечения дерматофитии стоп.

Экстракт листа оливы и экстракт водоросли оба были протестированы на предмет их противомикробной активности по отношению к бактериям *Staphylococcus aureus* и грибам *Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis* во время теста с нагрузкой.

Количество патогенов измеряли в исходном состоянии (0 ч). После этого экстракт листа оливы и экстракт водоросли добавляли к колониеобразующей единице. В заключение, через 24 ч количество патогенов в колониеобразующей единице измеряли еще раз. Экстракт листа оливы продемонстрировал снижение количества *S.aureus*. Экстракт водоросли продемонстрировал снижение количества *S.aureus*, *C.albicans* и *A.brasiliensis*. Другими словами, экстракт листа оливы продемонстрировал антибактериальную активность и экстракт водоросли продемонстрировал антибактериальную и противогрибковую активность. Эти результаты представлены ниже.

Результаты лабораторных тестов с нагрузкой

Экстракт листа оливы			
Время (часы)	0 ¹	0	24
<i>S. aureus</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,8	5,7	<1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	0,1	4,8
<i>P. aeruginosa</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,2	4,9	4,1
Снижение (¹⁰ log)	-	0,4	1,2
<i>C. albicans</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,8	5,8	5,9
Снижение (¹⁰ log)	-	0	0
<i>A. brasiliensis</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,2	5,3	4,6
Снижение (¹⁰ log)	-	-0,1	0,6

¹Количество инокулята;

²КОЕ: колониеобразующая единица.

Экстракт водоросли			
Время (часы)	0 ¹	0	24
<i>S. aureus</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,2	5,1	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	0,1	4,2
<i>P. aeruginosa</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,7	5,1	3,4
Снижение (¹⁰ log)	-	0,6	2,3
<i>C. albicans</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,7	5,9	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	-0,2	4,7
<i>A. brasiliensis</i>			
Число CFU ² (¹⁰ log)	6,0	5,9	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	0,1	5,0

¹Количество инокулята;

²КОЕ: колониеобразующая единица.

Комбинация двух продуктов демонстрирует повышенную эффективность против бактерий и грибов. Данная комбинация является эффективной против всех протестированных бактерий и грибов

Композиция, содержащая оба экстракта				
Время(часы)	0 ¹	0	24	96
<i>P. aeruginosa ATCC 9027</i>				
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,9	<1,3	<1,3	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	4,6	4,6	4,9
<i>S. aureus ATCC 6538</i>				
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,9	1,6	<1,3	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	4,3	4,6	4,9
<i>C. albicans ATCC 10231</i>				
Число CFU ² (¹⁰ log)	5,8	4,5	<1,3	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	1,3	4,5	4,8
<i>A. brasiliensis ATCC 16404</i>				
Число CFU ² (¹⁰ log)	6,0	5,9	<1,3	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	0,1	4,7	5,0
<i>E. hiraе ATCC 10541</i>				
Число CFU ² (¹⁰ log)	6,1	5,7	<1,3	1,0
Снижение (¹⁰ log)	-	0,4	4,8	5,1

¹Количество инокулята;

²КОЕ: колониеобразующая единица.

Средства для лечения хорошо переносились во всех проанализированных исследованиях. Было замечено, что экстракт листа оливы и экстракт водоросли не вызывал никакого раздражения или жалоб пациента. Другим вопросом, рассматриваемым в этом обзоре, была безопасность применяемых эксципиентов. Можно заключить, что композиция для лечения стопы атлета в отношении содержания всех других ингредиентов в составе является безопасной для применения на пораженной коже стопы.

Сравнимые продукты, доступные на рынке, для лечения и профилактики стопы атлета обладают серьезным недостатком, заключающимся в содержании ингредиентов, которые не действуют механически на зараженную грибом кожу. Настоящая композиция и такое устройство-аппликатор, как ручка для лечения стопы атлета, является первым продуктом такого рода, который эффективно лечит и предотвращает стопу атлета без каких-либо известных побочных эффектов и проявляет свою функцию без фармакологических, иммунологических или метаболических средств. Можно заключить, что ингредиенты в ручке для лечения стопы атлета можно эффективно применять в качестве местного лечения ног, пораженных дерматофитией стоп (стопа атлета). Состав ручки для лечения стопы атлета с экстрактом листа оливы и экстрактом водоросли является эффективным для ингибирования роста и ликвидации дерматофитов, вызывающих стопу атлета, как было продемонстрировано в обоих лабораторных микробиологических исследованиях и в предварительных данных проходящего в настоящее время доклинического домашнего исследования на пациентах, пораженных дерматофитией стопы.

Ниже описаны варианты осуществления и примеры в отношении применения в лечении грибка ногтей. Однако описанные ниже варианты осуществления и примеры не ограничены только применением в отношении грибка ногтей. Варианты осуществления и примеры конкретно описаны в отношении ручки. Она является устройством-аппликатором с крышечкой (часть доступа композиции к устройству-аппликатору), который при контакте с ногтем высвобождает композицию. Это может, например, объясняться тем фактом, что композиция приклеивается к ногтю. Однако изобретение не ограничено этим вариантом осуществления устройства-аппликатора.

Конкретно, ручка для лечения ногтей представляет собой твердую ручку из двух кусков, например, с одноразовыми целлюлозными наконечниками, содержащими жидкий состав, предназначенный для применения на ногтях, зараженных грибом, чтобы лечить онихомикоз и восстанавливать нормальную ткань ногтя. Жидкий состав состава ручки для ногтей состоит из экстракта листа оливы, экстракта водоросли, экстракта фиброина шелка, пентиленгликоля и диметилизосорбида. Средний объем наполненной ручки составляет 4 мл, и общая масса ручки составляет приблизительно 19 г (Приложение-В, табл. 1-Качественная и количественная композиция ручки для ногтей). Ручка для ногтей является риском, классифицируемым в качестве медицинского устройства в соответствии с Директивой о медицинских устройствах, дополнение IX, правило 4, параграф 3. Эта классификация означает, что продукт относится ко всем неинвазивным, которые приходят в соприкосновение с пораженной кожей, которые входят в Class IIa. Ручку для ногтей применяют только на инфицированный ноготь. Ручку для ногтей следует конкретно применять на участке ногтя, пораженном онихомикозом, дважды в сутки, в течение 30 суток. В случае хронической инфекции советуют проконсультироваться с лечащим врачом на предмет дополнительных видов лечения. При применении в соответствии с руководством на этикетке указывают, что ручка для ногтей конкретно предназначена для одного или нескольких видов (i) лечения и предотвращения онихомикоза; (ii) противодействия дрожжевой инфекции; и (iii) поддержания здоровых ногтей.

В одном клиническом испытании *in vivo* продемонстрирована эффективность ручки для ногтей, которая является медицинским устройством для местного применения при лечении и предотвращении грибковой инфекции ногтей, содержащей экстракт листа оливы и экстракт водоросли в качестве активных медицинских ингредиентов.

Всего было выбрано и затем включено в исследование пятьдесят добровольцев обоих полов. Возраст варьировал от 18 до 65 лет, и у них присутствовал дистальный и латеральный подногтевой онихомикоз по меньшей мере одного пальца стопы. Были включены случаи онихомикоза с поражением от 50 и 100% ногтевой пластинки. Свободная и разъясненная форма для согласия была прочитана и подписана всеми добровольцами перед вступлением в силу исследования. Всех пациентов направляли непосредственно на микологическое обследование и брали образцы для определения причины онихомикоза перед началом исследования. Область ногтя очищали с применением спрея на основе этанола, отрезали фрагмент ногтя и собирали в стерильную пробирку Eppendorf. После взятия каждого образца щипчики начисто протирали с применением 70% этанола. Из каждого ногтя собирали по меньшей мере два фрагмента.

Один фрагмент применяли для микроскопического исследования с применением препарата КОН для идентификации структур грибов. Другие фрагменты применяли для культур в Vasto Agar (Veston Dickinson), Mucosel Agar (BBL). Выделенные штаммы анализировали микроскопически. Все микробиологические анализы проводили в сертифицированных лабораториях. Только в случаях, когда тесты были положительными на предмет наличия онихомикоза и пригодность добровольцев была подтверждена, их включали в исследование. Для каждого отдельного главный исследователь добровольца заполнял исходный опросник оценки состояния здоровья, который послужил бы параметром оценки лечения.

Добровольцы получали ручку для ногтей и инструкцию, как использовать ручку. Добровольцев инструктировали о том, как аккуратно спилить верхушку пораженного ногтя за неделю до применения ручки для ногтей. Ручку для ногтей, содержащую экстракт листа оливы и экстракт водоросли, применяли дважды в сутки, утром и вечером, в течение шести недель. Ручку для ногтей применяли для целой ногтевой пластинки и оставляли сохнуть в течение одной минуты. Исчезнут ли симптомы онихомикоза до окончания исследования, добровольцев опрашивали, чтобы продолжить обработку раз в сутки для предотвращения рецидива инфекции.

Через 28 суток проводили оценку терапевтического эффекта посредством микологического обследования и культивирования для определения снижения численности патогенных микроорганизмов. В конце исследования ногти добровольцев оценивали и их подвергали окончательному измерению. Главной переменной эффективности был успех лечения, определяемый как клиническое улучшение здоровья всего ногтя и микологическое излечение (отрицательная культура).

Все пятьдесят пациентов успешно завершили обследование. Из этих пятидесяти пациентов 21 были мужчинами (42%) и 27 были женщинами (54%), два не уточнили их пол (4%). Все добровольцы находились в возрасте 18 и 65 лет. Материал ногтей собирали в начале ($t=0$), в середине ($t=28$ суток) и в конце исследования ($t=42$ суток). Первоначальные испытания выявили, что основными патогенными микроорганизмами были *Candida*, и у 7 пациентов (14%) была сопутствующая паронихия (вызванная инфекцией *Staphylococci* и *Streptococci*). В случае 5 пациентов (10%) тип штамма грибов не был определен, и авторы ожидали, что одним из наиболее распространенных дерматофитов был *онихомикоз*.

Во время всего лечения пациентов просили вести дневник, относящийся к лечению и улучшениям. Пациенты наблюдали значительное улучшение состояния ногтей: область лунулы была менее раздражена, воспаленные участки ногтевой пластинки и проксимального и латеральных ногтевых валиков были значительно снижены. В общем добровольцы были очень позитивны относительно характеристик продукта и не сообщили ни о каких побочных эффектах. При оценке 41 пациент (82%) заявили о высокой степени удовлетворения продуктом. Большинство добровольцев испытали облегчение и наблюдали улучшение структуры ногтя после одной недели лечения.

После шести недель исследование завершили. Ногти обрезали и отправили на микробиологический анализ. Ногти обладали лучшей формой, отсутствовала краснота или раздражение вокруг надногтевой пластинки. Пациенты наблюдали улучшенную жесткость и силу их ногтей. Кроме того, 43 пациента (86%) продемонстрировали, что *онихомикоз* был удален из их ногтей. Микробиологические результаты оставшихся семи пациентов (14%) все еще демонстрировали умеренные уровни инфекции *Candida*. В случае двух пациентов с сопутствующей паронихией бактериальная инфекция была полностью устранена. Область лунулы и эпонихия вернулись к своему естественному цвету, проксимальный и латеральные валики были менее болезненными и демонстрировали сниженные уровни воспаления.

Пятьдесят добровольцев ответили на весь опросник. Для сорока из пятидесяти добровольцев это был не первый случай *онихомикоза*. Они переносили его до исследования и обращались за медицинской помощью. Некоторые из них успешно вылечивались с применением других средств, которые были долгосрочными, иногда связаны с побочными эффектами. Таким образом, эти пациенты стремились к альтернативному лечению. Большинство - тридцать из пятидесяти пациентов - имели историю заболевания максимум до двух лет. Двадцать пациентов (40%) имели историю заболевания более двух лет, и пять из них (10%) почти пять лет. Почти все добровольцы заявили о полном удовлетворении продуктом. Большинство из них порекомендовало бы этот продукт. Не сообщалось ни о каких неблагоприятных воздействиях.

Всего пятьдесят добровольцев с *онихомикозом* с семью случаями (14%) сопутствующей паронихии (бактериальная инфекция) и пять пациенты (10%) с неизвестной грибковой инфекцией обрабатывали свои ногти в течение шести недель с применением ручки для ногтей, содержащей экстракт листа оливы и экстракт водоросли. В течение одной недели большинство добровольцев наблюдали заметную разницу в состоянии ногтей. В конце исследования 86% пациентов избавились от *онихомикоза*, и все (7) пациенты с паронихией не обнаруживали более никаких признаков бактериальной инфекции. Оставшиеся семь пациентов (14%) продемонстрировали снижение уровня патогенных микроорганизмов. Однако *онихомикоз* был вылечен не полностью. Авторы заключили, что причиной этого является продолжительная история заболевания и что для полного освобождения от *онихомикоза* требуется более длительное время лечения. Все добровольцы продемонстрировали высокую степень удовлетворения продуктом и использовали бы ручку для ногтей снова, если представится такая возможность. Ни о каких неблагоприятных воздействиях не сообщалось. Можно заключить, что данное исследование эффективности *in vivo* демонстрирует, что ручка для ногтей, содержащая экстракт листа оливы и экстракт водоросли, является эффективной против широкого спектра грибов и бактерий. Пациенты наблюдали улучшение во внешнем виде ногтей в течение первой недели лечения. Таким образом, ручка для лечения ногтей представляет быструю и безопасную альтернативу лечению *онихомикоза* по сравнению с другими продуктами, которые уже присутствуют на рынке.

В лабораторных испытаниях авторы оценили эффективность состава ручки для ногтей в отношении роста различных дрожжей и бактерий. Различные штаммы, которые были протестированы: *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus hirae*. Из каждого штамма получали культуру и определяли число клеток/мл. Концентрацию корректировали от 102 до 103 КОЕ/мл. Данный штамм затем суспендировали в забуференной пептонной воде. Из каждого штамма 9 мл добавляли в 8 стерильных пробирок. В каждую пробирку добавляли 1 мл состава. Состав стерилизовали с применением фильтров с размером пор 0,22 мкм до того, как его добавляли к каждому штамму. Образцы хранили в течение 96 ч при 25°C. В качестве отрицательного контроля применяли состав без микроорганизмов. После инкубации в течение 96 ч образец брали для определения количества клеток, анализировали для со-

гласования общего количества бактерий с ISO 4833. Результаты продемонстрировали, что состав ручки для ногтей, содержащий 0,4% экстракта листа оливы, был способен ингибировать и убивать все принятые во внимание микроорганизмы, таким образом доказывая его эффективность в качестве противогрибкового и антибактериального средства.

Лечение хорошо переносилось во всех рассмотренных исследованиях. Наблюдалось, что экстракт листа оливы не вызывал никакого раздражения или жалоб пациентов. Кроме того, будучи полностью натуральным продуктом, по мнению авторов не существует никаких неизвестных или серьезных эффектов, которые были бы открыты.

Другой областью, рассматриваемой в данном обзоре, является безопасность применяемых эксципиентов. Можно заключить, что композиция ручки для ногтей в отношении содержания диметилизосорбида и пентиленгликоля является безопасной для применения на ногтях.

Клиническая эффективность ручки для ногтей была протестирована на предмет *in vitro* активности в отношении различных штаммов грибов и бактерий по сравнению с другими доступными продуктами. Эффект состава ручки для ногтей против конкурентных продуктов тестировали на культурах: (i) *Candida albicans*; (ii) *Pseudomonas aeruginosa*; (iii) *Enterococcus hirae*; и (iv) *Staphylococcus aureus*.

Эксперимент на предмет эффективности был спланирован следующим образом: (1) положительный контроль: бактерии росли без добавления какого-либо состава; (2) отрицательный контроль: образец ручки для ногтей (по изобретению), Ref. M1, Ref. DS1 и Ref. N1 росли в среде (для возможной контаминации); (3) для каждого штамма, 9 мл применяли и 1 мл состава тестировали; (4) 1 мл состава добавляли к каждой пробирке. Образцы хранили в течение 96 ч, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* и *Enterococcus hirae* при 37°C, *Candida* при 25°C. Через 96 ч образец брали, чтобы определить количество клеток. Его анализировали посредством согласования общего количества бактерий с ISO 4833 (посредством подсчета колоний =КОЕ/мл).

Из данных, полученных таким образом, было заключено, что ручка для ногтей, Ref. N1 и Ref. DS1 была эффективной против всех протестированных микроорганизмов в течение 96 ч. Ручка для ногтей была немного более эффективной, чем Ref. N1 при ингибировании роста *C. albicans*. Ref. M1 не обладала противомикробным эффектом в течение 96 ч. Хотя и ручка для ногтей, и Ref. N1 обе эффективно ингибируют микробный и грибковый рост, Ref. N1 содержит масло чайного дерева и лавандовое масло, которое, как сообщалось, обладало системными эффектами. Таким образом, Ref. N1 не следует использовать детям, беременным и кормящим женщинам. Наши исследования также продемонстрировали, что Ref. DS1 является эффективным при ингибировании роста грибов и бактерий, которые могли бы инфицировать ноготь. Эти результаты были ожидаемы, так как Ref. DS1 формулируют с применением агрессивных химикатов, которые могут вызвать серьезные побочные эффекты как сильно выраженное образование пузырей на коже или раздражение. О побочных действиях ручки для ногтей не сообщали, таким образом, она является очень эффективным и более безопасным продуктом для лечения и предотвращения онихомикоза.

Ниже описаны варианты осуществления и примеры в отношении использования при лечении ветряной оспы. Однако приведенные ниже варианты осуществления и примеры не ограничены только применением при ветряной оспе. Варианты осуществления и примеры конкретно описаны в отношении спрея. Однако изобретение не ограничено этим вариантом осуществления устройства-аппликатора.

Спрей для лечения ветряной оспы (вакуумный спрей) классифицируют как медицинское устройство. Медицинское устройство является продуктом, который применяют для медицинских целей у пациентов при постановке диагноза, терапии или хирургическом лечении. При применении к телу эффект медицинского устройства является преимущественно физическим в отличие от фармацевтического лекарственного средства, которое оказывает фармакологический, иммунологический или метаболический эффект. Аппликатор вакуумный спрей обеспечивает широкое распределение микрокапель жидкого состава на поверхности пораженной кожи без соприкосновения с инфицированными пузырями. Спрей для лечения ветряной оспы сконструирован как местное медицинское устройство, которое образует защитный физический слой на коже, который действует в качестве барьера, обеспечивающего охлаждающий эффект, который снижает зуд. Физический слой позволяет маленьким ранкам оставаться влажными, что способствует заживлению ран. Состав содержит активные ингредиенты экстракт листа оливы и экстракт водоросли, которые ингибируют бактериальный рост посредством создания неблагоприятной среды для бактерий, которые могут легко расти в ранах, которые расчесывают из-за зуда. Посредством предотвращения бактериальной инфекции рубцевание, вызванное инфицированными маленькими ранками, предотвращается.

Результаты по биосовместимости указывают на превосходный профиль безопасности. Спрей для лечения ветряной оспы хорошо переносим. Исследования демонстрируют положительное соотношение польза/риск для этого продукта и его компонентов. Не было обнаружено никаких известных побочных эффектов. Произведенные оценки указывают на то, что продукты являются безопасными и эффективными и соответствуют их предполагаемому назначению в качестве медицинского устройства. Продукт обладает характеристиками в соответствии с формулой изобретения. На основе приведенных выше данных следующие положения заявляют в отношении спрея для лечения ветряной оспы:

- (i) лечение зуда и ран, вызванных ветряной оспой;
- (ii) лечение и предотвращение вторичной инфекции, вызванной расчесыванием; и
- (iii) предотвращение рубцевания, вызванного вторичной инфекцией.

Ниже описаны варианты осуществления и примеры в отношении использования при лечении акне. Однако приведенные ниже варианты осуществления и примеры не ограничены только применением к акне. Варианты осуществления и примеры конкретно описаны в отношении крема.

Крем для лечения акне может, например, быть использован при лечении в комбинации с очищающим средством. Крем для лечения акне содержит композицию, описанную в настоящем документе. Продукт является эффективным против факторов, вызывающих акне, предотвращает рубцевание и является превосходным средством, нормализующим состояние кожи.

Для крема для лечения акне можно использовать устройство-аппликатор с пульверизатором.

Ниже описаны первые варианты осуществления и примеры в отношении использования спрея при лечении ран. Однако приведенные ниже варианты осуществления и примеры не ограничены только применением для лечения ран. Варианты осуществления и примеры конкретно описаны в отношении спрея. Однако изобретение не ограничено этим вариантом осуществления устройства-аппликатора.

Спрей для лечения ран классифицируют как медицинское устройство. Медицинское устройство является продуктом, который применяют для медицинских целей у пациентов при диагностике, терапии или хирургическом лечении. Применимо к телу эффект медицинского устройства является преимущественно физическим в отличие от фармацевтического лекарственного средства, которое оказывает фармакологический, иммунологический или метаболический эффект.

Как оказывается, композиция образует физический слой, обеспечивающий пластичный барьер для влажного окружения. Экстракт водоросли и экстракт листа оливы в слое создает неблагоприятную среду для бактерий. Уникальные аспекты, касающиеся спрея для лечения ран, заключаются в том, что он не имеет побочных эффектов и не влияет на иммунную систему. Продукт является безопасным, эффективным и является первой альтернативой традиционным фармацевтическим подходам с применением антибактериальных и местных кортикостероидных лекарственных средств. Гидроколлоидные повязки только увлажняют рану и не оказывают каких-либо эффектов на воспаленную кожу, тогда как настоящая композиция оказывает эффект на воспаление. Эффективность и безопасность продукта доказана клиническими оценками и *in vivo* тестами.

Аппликатор вакуумный спрей обеспечивает широкое распределение микрокапель жидкого состава на поверхности поврежденной кожи. Спрей для лечения ран сконструирован как местное медицинское устройство, которое образует защитный физический слой на коже, который действует как пластичный барьер, защищающий от нежелательных внешних контаминантов и бактериальной колонизации, сохраняя рану, защищая от неблагоприятных воздействий. Кроме того, активные ингредиенты в физическом слое создают неблагоприятную среду для бактерий. Состав содержит активные ингредиенты, экстракт листа оливы и экстракт водоросли, которые ингибируют бактериальный рост. Кроме того, спрей для лечения ран предотвращает рубцевание, предназначен для облегчения раздражения кожи и лечит все небольшие порезы, ожоги и укусы насекомых.

Хорошее использование может включать следующее: в случае повреждения кожи аккуратно очистить кожу и в случае ожоговой раны очистить кожу с применением только едва теплой воды. Распылить с расстояния на поврежденную и/или раздраженную кожу (от 5 до 10 см). Если необходимо, массажными движениями втереть раствор в поврежденную кожу. Применять от двух до трех раз в сутки или каждый раз при необходимости. Повторять обработку до заживления поврежденной и/или раздраженной кожи. Если не происходит никакого улучшения в течение семи суток, авторы советуют проконсультироваться с лечащим врачом. Спрей предназначен только для наружного применения.

Вариант осуществления получения экстракта водоросли, как описано, может преимущественно включать:

- (1) предоставление сырьевого материала водоросли, конкретно *Arthrospira platensis*;
- (2) одну или несколько экстракций водой;
- (3) комбинирование фильтратов в случае, если проводили более чем одну экстракцию;
- (4) осаждение спиртом;
- (5) конденсацию;
- (6) фильтрацию.

Вариант осуществления получения экстракта листа оливы, как описано, может преимущественно включать:

- (1) предоставление листа оливы, конкретно листа *olea europaea*;
- (2) экстракцию с применением растворителя (этанол+вода);
- (3) фильтрацию;
- (4) необязательное концентрирование;
- (5) гидролиз;
- (6) очистку с применением органического растворителя;
- (7) необязательную пастеризацию в течение по меньшей мере 2 мин;

(8) высушивание; и

(9) необязательное размалывание.

Анализ вариантов осуществления композиции продемонстрировал присутствие, по меньшей мере полифенолов: гидрокситирозола; тирозола;

жирных кислот: олеиновой кислоты; линолевой кислоты; пальмитиновой кислоты; еленолевой кислоты;

пептидов: среди прочего липопептидов и/или тридекапептидов (цепочки из 10 пептидов), содержащих по существу все незаменимые аминокислоты;

фикоцианина (пигментный белок, но также с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами);

кальция Spirulan (сульфатированный полисахарид) с противовирусной активностью;

липидов.

Был проанализирован вариант осуществления экстракта водорослей (*Arthrospira platensis*, прежде называемый *Spirulina Platensis* (*Arthrospira platensis*)): пептиды (включая липопептид/тридекапептид, цепочки из 10 пептидов); фикоцианин; кальций Spirulan (сульфатированный полисахарид) с противовирусной активностью; липиды.

Был проанализирован вариант осуществления экстракта листа оливы: полифенолы (гидрокситирозол; тирозол); жирные кислоты (олеиновая кислота; линолевая кислота; пальмитиновая кислота; еленолевая кислота).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дерматологическая композиция для лечения и/или предотвращения дерматологической микробиологической инфекции, вызванной *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.brasiliensis* и/или *E.hirae*, содержащая экстракт водоросли и экстракт листа оливы, где дерматологическая композиция содержит материалы, полученные из водорослей и полученные из листа оливы, где (i) экстракт водоросли содержит полипептид, содержащий по меньшей мере один липопептид и по меньшей мере один тридекапептид и (ii) экстракт листа оливы, содержащий гидрокситирозол, где композиция содержит указанные по меньшей мере один полипептид и гидрокситирозол, где липопептид содержит один или более липопептидов из группы, состоящей из гликопептидолипидов, сурфактинов, итуринов, энгицинов, полимиксинов, даптомицинов, синрингомицинов, анабенолизинов, спироидесинов, малингамидов, пауинамицинов, митсоамидов и лобоцикламидов, где тридекапептид содержит толибиссидин, где композиция содержит гидрокситирозол в количестве в диапазоне от 0,01 до 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

2. Дерматологическая композиция по п.1, содержащая экстракт листа *Olea europaea* и экстракт синезеленой водоросли (*Arthrospira platensis*).

3. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении и/или предотвращении кожной инфекции или инфекции ногтя, выбранной из группы, состоящей из грибка ногтей и стопы атлета.

4. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении ран.

5. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения при лечении ветряной оспы.

6. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где экстракт листа оливы является экстрактом листа *Olea europaea*, получаемым посредством экстракции с применением смеси спирта и воды и гидролиза экстракта, и где экстракт водоросли содержит экстракт *Arthrospira platensis*, получаемый посредством экстракции водной жидкостью.

7. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов, где экстракт листа оливы содержит олеуропеин, где массовое отношение олеуропеина к гидрокситирозолу составляет <0,1 и где композиция дополнительно содержит олеиновую кислоту, линолевую кислоту, пальмитиновую кислоту, фикоцианин и липиды.

8. Дерматологическая композиция по любому из предшествующих пунктов для уничтожения одного или нескольких из *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *C.albicans*, *A.brasiliensis* и *E.hirae*.

9. Устройство-аппликатор, содержащее дерматологическую композицию по любому из предшествующих пунктов.

10. Устройство-аппликатор по п.9, где данное устройство-аппликатор является устройством-аппликатором для применения в виде спрея и где указанная дерматологическая композиция находится в водном растворе в контейнере, являющемся частью устройства-аппликатора.

11. Устройство-аппликатор по п.9, где данное устройство-аппликатор является устройством-аппликатором в форме ручки и где указанная дерматологическая композиция находится в форме для местного применения, такой как крем, пена, гель, лосьон, мазь и паста.

12. Аппликатор по любому из пп.9-11, где указанная дерматологическая композиция содержит экстракт листа *Olea europaea* и экстракт *Arthrospira platensis*.

13. Способ получения дерматологической композиции по п.1, включающий: (i) обработку водорослей водной жидкостью с получением экстракта водоросли, содержащего полипептид; (ii) обработку листа оливы водной жидкостью, содержащей спирт с получением экстракта листа оливы; (iii) комбинирование экстрактов для предоставления данной дерматологической композиции, где (i) экстракт водоросли содержит полипептид, содержащий по меньшей мере один липопептид и по меньшей мере один тридекапептид, где липопептид содержит один или более липопептидов из группы, состоящей из гликопептидолипидов, сурфактинов, итуринов, энгицинов, полимиксинов, даптомицинов, синрингомицинов, анабенолизинов, спироидесинов, малингамидов, пуайнамицинов, митсоамидов и лобоцикламидов, где тридекапептид содержит толибиссидин, и (ii) экстракт листа оливы содержит гидрокситирозол, и где композиция содержит гидрокситирозол в количестве в диапазоне от 0,01 до 1 мас.% по отношению к общей массе композиции.

14. Способ по п.13, где способ включает комбинирование экстрактов с одним или несколькими дополнительными соединениями, выбранными из группы, состоящей из связывающих средств, размельчителей, наполнителей, вкусоароматических добавок, красителей, смазочных средств, способствующих скольжению средств, сорбентов, консервантов, подсластителей, фиброина шелка, пентиленгликоля, диметил изосорбида, мочевины, аллантиина, пантенола, глицерина, Remulen®, оксида цинка, ментола, бисалола, парафина, лаурета-9, полиглицерил-3 метилглюкозы дистеарата и лимонной кислоты.

15. Способ по п.13, где лист оливы содержит лист *Olea europaea* и где водоросль содержит водоросль *Arthrospira platensis*.

