

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041951**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.19

(21) Номер заявки
201991530

(22) Дата подачи заявки
2017.12.22

(51) Int. Cl. *A01N 59/00* (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
C01B 11/04 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БИОПЛЕНОК

(31) 62/438,189; 62/438,198; 62/438,204;
62/438,202; 15/612,571

(32) 2016.12.22; 2016.12.22; 2016.12.22;
2016.12.22; 2017.06.02

(33) US

(43) 2020.04.14

(86) PCT/IB2017/001728

(87) WO 2018/115977 2018.06.28

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

(72) Изобретатель:
Алмас Геир Хермод (NO)

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

(56) US-A1-2016271171
US-A1-2015150907
US-A1-2015150906
EP-A1-1829449

Puttaiah R. et al.: "Dental Unit Water Line Treatment with Sodium Hypochlorite and Acetic Acid", MICROCHEMICAL JOURNAL, New York, NY, US, vol. 59, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 333-340, XP002493452, ISSN: 0026-265X, DOI:10.1006/MCHJ.1998.1589, abstract

WO-A1-2013121294
US-A1-2017266227
WO-A1-2017203364

(57) В изобретении представлены дезинфицирующие композиции, содержащие хлорноватистую кислоту и уксусную кислоту, которые могут применяться для лечения биопленок в ткани или на поверхности ткани, в том числе биопленок, связанных с ранами или другим повреждением кожи. Композиции могут применяться для лечения множества типов ткани, как на поверхности, так и под поверхностью ткани. Предложены композиции, имеющие различные концентрации, для различных типов ткани и уровней инфекции. Композиции могут быть предоставлены в форме геля и могут включать инкапсулированные в наночастицах молекулы для контролируемого высвобождения.

B1**041951****041951****B1**

Родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущества заявки на патент США 15/612571, поданной 2 июня 2017 г.; предварительной заявки на патент США 62/438189, поданной 22 декабря 2016 г.; предварительной заявки на патент США 62/438198, поданной 22 декабря 2016 г.; предварительной заявки на патент США 62/438202, поданной 22 декабря 2016 г.; и предварительной заявки на патент США 62/438204, поданной 22 декабря 2016 г.

Содержание каждой из вышеуказанных заявок полностью включено в настоящий документ посредством отсылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение в целом относится к композициям уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты для лечения биопленок, в частности биопленок на ткани и в ранах, а также других биопленочных инфекций.

Уровень техники

Микробные инфекции, которые образуют биопленки, могут представлять серьезную угрозу здоровью. По оценкам ученых, до 80% всех инфекций, поражающих млекопитающих, являются биопленочными инфекциями. Биопленки представляют особую сложность при лечении ран. Медицинские работники долго пытались лечить биопленки в ранах, включая хронические раны и раны, связанные с экземой. Бактерии, такие как *S. aureus* и *P. aeruginosa*, формируют биопленки на поверхности ран и в ранах. Эти инфекции плохо поддаются устранению и препятствуют заживлению ран. Было отмечено, например, что 93,5% хронических язв на ногах содержат *S. aureus*, а 52,2% - *P. aeruginosa*, при этом язвы, содержащие *P. aeruginosa*, характеризуются большими размерами ран и более низкой скоростью заживления; см. Gjodsbol et al., 2006, International Wound Journal 3(3):225-31; а также см. Fazli et al., 2009, Journal of Clinical Microbiology 47 (12):4084-89.

Дезинфицирующие композиции предшествующего уровня техники имеют различные недостатки. Некоторые не могут проникать достаточно глубоко в рану, чтобы полностью уничтожить биопленку, которая закрепилась под поверхностью. Другие слишком быстро рассеиваются и не могут действовать на биопленку достаточно долго, чтобы быть эффективными. Третьи не обладают достаточной стабильностью продукта, что требует получения на месте, что делает их более сложными в применении и менее доступными. Другие противомикробные композиции являются раздражающими для тканей или иным образом несовместимы с наружным применением.

Сущность изобретения

Дезинфицирующие композиции, включающие хлорноватистую кислоту и уксусную кислоту, как описано в настоящем документе, могут применяться для лечения биопленок в или на ткани, начиная от простых местных дезинфицирующих средств до ран или других травм кожи. Например, раны часто подвержены микробной инфекции, включая биопленки, которые образуются на поверхности и под поверхностью раны, что препятствует заживлению и может приводить к хроническим заболеваниям. Композиции, содержащие хлорноватистую кислоту и уксусную кислоту, могут применяться для лечения биопленок на ткани. Концентрации HOCl и HAc сбалансированы для достижения синергического эффекта, при котором противомикробные свойства композиции выше, чем можно было бы ожидать, исходя из противомикробных свойств каждого компонента в отдельности. Композиция уксусной кислоты, сбалансированная по количеству HOCl , обеспечивает более высокую противомикробную активность, чем одна уксусная кислота, часто на несколько порядков. Кроме того, хлорноватистая кислота модулирует токсичность уксусной кислоты и обеспечивает обезболивающее действие, позволяя наносить композиции с более высокими концентрациями на кожу или другие ткани без нежелательных побочных эффектов или дискомфорта для пациента.

Раскрытые композиции могут применяться для лечения различных типов ткани, как на поверхности, так и под поверхностью. Такой компонент как хлорноватистая кислота эффективен против биопленок на уровне поверхности или биопленки непосредственно под поверхностью, например, раны, тогда как уксусная кислота проникает в рану или ткань более глубоко. В настоящем документе описаны различные композиции, содержащие различные концентрации каждого кислотного компонента для лечения различных типов тканей и ран. Концентрации уксусной кислоты больше чем приблизительно 0,25% могут использоваться для проникновения под поверхность раны. Некоторые композиции, таким образом, содержат уксусную кислоту в концентрациях приблизительно 1,0, приблизительно 2,0% или выше, приблизительно до 5,0%. Аналогичным образом, хлорноватистая кислота присутствует в различных концентрациях в композициях в зависимости от типа обрабатываемой ткани. Например, хлорноватистая кислота в концентрации 80-250 м.д. может применяться для лечения биопленки, поражающей корень зуба, тогда как для композиции ополаскивателя для полости рта требуется только 5-60 м.д. Композиции согласно изобретению особенно эффективны благодаря синергическому балансу между хлорноватистой кислотой и уксусной кислотой, который обеспечивает двойное действие композиций на поверхности, непосредственно под поверхностью и более глубокую подповерхностную обработку ткани, инфицированной биопленкой. Как правило, хлорноватистая кислота способна быстро действовать на или близко к поверхности; тогда как уксусная кислота действует дольше и поэтому может действовать под поверхностью раны.

Композиции согласно изобретению могут быть представлены в виде геля или крема, что обеспечи-

вает более длительное время контакта с тканью. Для лечения ран гели и кремовые композиции также помогают сохранять раны в увлажненном состоянии, что способствует заживлению. Кроме того, один или оба компонента композиций согласно изобретению могут быть заключены в наночастицу для контролируемого или отсроченного высвобождения.

Раскрытые композиции и способы лечения эффективны против биопленок, где бы они ни находились, в ране, на или в ткани, на нетканевых поверхностях или в предоперационных или посттравматических условиях. Нанесение композиций на участок повреждения кожи помогает бороться с микробной инфекцией путем предотвращения и лечения бактериальной инфекции, включая биопленки. Композиции согласно изобретению могут применяться для оказания первой помощи или в хирургических условиях, для лечения кожи до, во время или после операции. Дезинфекция области перед хирургическим разрезом не только помогает дезинфицировать область операции, но также уменьшает вероятность распространения инфекции на другие ткани во время операции. Композиции хлорноватистой и уксусной кислот также могут применяться для удаления и очистки поврежденных тканей.

Композиции, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с различными вспомогательными веществами и носителями для облегчения наружного применения. Продукты, содержащие хлорноватистую кислоту (и органическую кислоту), могут принимать форму гелей, кремов, примочек, спреев, жидкостей, пен, порошков и других форм для доставки, известных в данной области. В альтернативе композиции могут быть включены в тканевые или волокнистые салфетки или повязки на рану.

Поскольку раскрытые композиции способны проникать в ткани, они также эффективны для борьбы с биопленками под поверхностью раны, в подкожной ткани, например, в корне зуба, области хирургического вмешательства или глубокой ране.

В некоторых аспектах изобретение включает композицию, состоящую из уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты. Уксусная кислота присутствует в концентрациях больше чем приблизительно 0,1% и предпочтительно больше чем приблизительно 0,25%. Предпочтительная концентрация хлорноватистой кислоты составляет от приблизительно 10 до приблизительно 1000 м.д. В различных вариантах осуществления конкретные концентрации уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты зависят от предполагаемой области лечения и от того, насколько глубоко под поверхностью ткани требуется лечение.

В некоторых вариантах уксусная кислота присутствует в концентрации, достаточной для проникновения под поверхность ткани. В некоторых вариантах осуществления концентрация уксусной кислоты составляет больше чем приблизительно 0,5 и предпочтительно больше чем приблизительно 1,0%, а в некоторых вариантах осуществления она составляет приблизительно 2,0% или больше. Уксусная кислота может быть заключена в наночастицу для контролируемого или отсроченного высвобождения. В некоторых вариантах осуществления хлорноватистая кислота присутствует в концентрации, достаточной для лечения биопленки на поверхности и непосредственно под поверхностью раны. Концентрация хлорноватистой кислоты может составлять от приблизительно 20 до приблизительно 200 м.д. Композиция может дополнительно включать гель, крем, мазь или масло.

В связанных аспектах изобретение включает способ лечения биопленки в или на ткани. Способы включают нанесение на ткань композиции, содержащей уксусную кислоту в концентрации, достаточной для проникновения через кожу, и хлорноватистой кислоты в количестве, достаточном для удаления биопленки на поверхности ткани и непосредственно под поверхностью ткани.

Уксусная кислота может присутствовать в количествах, достаточных для удаления биопленки под поверхностью кожи. Уксусная кислота может присутствовать в количестве от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,0%, а хлорноватистая кислота может присутствовать в концентрации от приблизительно 10 до приблизительно 1000 м.д.

В некоторых вариантах осуществления ткань, подлежащая лечению, является тканью мочевого пузыря, и концентрация хлорноватистой кислоты составляет приблизительно 80-250 м.д. В других вариантах осуществления ткань, подлежащая лечению, является тканью легкого, и концентрация хлорноватистой кислоты составляет приблизительно 15-60 м.д. В других вариантах осуществления ткань, подлежащая лечению, является зубной тканью, и концентрация хлорноватистой кислоты составляет приблизительно 5-60 м.д., а концентрация уксусной кислоты составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 5,0%.

В некоторых вариантах осуществления биопленка, подлежащая лечению, сформирована на участке раны, на поверхности и под поверхностью раны. Концентрация уксусной кислоты для лечения раны может составлять от приблизительно 0,5% до приблизительно 5,0%.

В связанных аспектах способ лечения биопленки в ткани включает нанесение наночастицы, включающей уксусную кислоту, на участок ткани, в котором подозревается образование биопленки. Наночастица может быть жирорастворимой.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 является схемой, на которой показана иллюстративная система для получения хлорноватистой кислоты согласно способам изобретения.

Фиг. 2 является схемой, на которой показано увеличенное изображение смесительного устройства, показанного на фиг. 1.

Фиг. 3 является схемой, на которой показан внутренний вид смесительной камеры смесительного устройства.

Фиг. 4 является схемой, на которой показан вид спереди элементов, которые разделяют смесительную камеру на множество субкамер. На этом виде показаны отверстия в элементах.

Фиг. 5 является схемой, на которой показан клапан, снабженный измерительными датчиками для переключения с линии сброса на линию сбора продукта.

Фиг. 6 является схемой, на которой показан клапан на линии сброса и линии сбора продукта.

Фиг. 7 является схемой, на которой показана другая иллюстративная система для получения хлорноватистой кислоты согласно способам изобретения. Эта система предназначена для автоматизированного применения с забуференной деионизированной водой. Буфер может быть включен либо в подаваемую воду, либо может быть введен через отверстие для ввода. Буфер также может быть смешан во время процесса смешивания при использовании NaOH в NaOCl или введен отдельно, а также уксусная кислота или другие подобные кислоты или основания.

Фиг. 8 является графиком калибровочной кривой, на котором показана концентрация HOCl (м.д.), вычисленная косвенно, в зависимости от электропроводности.

Фиг. 9 является графиком, на котором показан спектрофотометрический анализ полученной HOCl. Газы, обычно образующиеся в процессе получения HOCl, являются ClO₂, Cl₂O и Cl₂, при этом все они поддаются обнаружению в видимом диапазоне как желтые или желто-красные. График не показывает поглощения от цветных газов в полученной HOCl.

Фиг. 10 является графиком, на котором показано количество (миллионные доли (м.д.)) первоначально полученной HOCl (T=0) и ее стабильность с течением времени.

Фиг. 11 является графиком, на котором показана, как pH продукта HOCl изменялся с течением времени.

Фиг. 12 является графиком, на котором показано окисление и восстановление (окислительно-восстановительный потенциал) продукта HOCl с течением времени.

Фиг. 13 показана противомикробная композиция, которая включает водный раствор хлорноватистой кислоты, заключенный в наночастицу.

Фиг. 14 является иллюстрацией способа получения противомикробной композиции, которая включает водный раствор хлорноватистой кислоты, заключенный в наночастицу.

На фиг. 15-21 приведены данные по уменьшению разных биопленок под воздействием композиций уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты в различных концентрациях по сравнению с коммерчески доступными средствами для лечения биопленки.

Подробное описание

Лечение бактериальной инфекции и биопленки достигается с помощью синергической композиции уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты. Такой компонент как уксусная кислота особенно эффективен для проникновения в ткани, тогда как хлорноватистая кислота особенно эффективна для лечения биопленки на внешней поверхности ткани. Уксусная кислота может проникать на глубину до 2 мм или больше под поверхность раны, что позволяет лечить биопленки, труднодоступные в иных условиях.

Композиции согласно изобретению включают хлорноватистую кислоту в синергической комбинации с уксусной кислотой. Было обнаружено, что сбалансированная композиция, в которой биоцидное количество уксусной кислоты (или эквивалентной органической кислоты) оптимизировано с помощью хлорноватистой кислоты, достигает максимальной терапевтической эффективности, независимо от того, наносят ли ее на поверхность или способом, предназначенным для проникновения в кожу. Например, для применения на поверхности относительное количество уксусной кислоты к хлорноватистой кислоте ниже, чем для проникающих применений. Согласно изобретению бактериальная контаминация поверхности или биопленка в достаточной степени поддаются лечению хлорноватистой кислотой с меньшим количеством уксусной кислоты; но для применений, требующих глубокого проникновения (например, раны), количество уксусной кислоты должно быть увеличено. В этом случае хлорноватистая кислота используется для уменьшения токсичности уксусной кислоты для окружающих тканей, позволяя уксусной кислоте действовать на биопленку. Кроме того, было обнаружено, что синергическая комбинация уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты селективно уничтожает вредную биопленку, сохраняя при этом полезную биопленку. Композиции согласно изобретению содержат сбалансированные концентрации уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты для селективного уничтожения вредной биопленки. Концентрации также сбалансированы с учетом применения, для которого они предназначены (например, обработка поверхности зуба или кожи в сравнении с обработкой глубоких тканей раны или корня зуба). В настоящей заявке приведено руководство по синергическому действию различных комбинаций уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты. Специалист в данной области на основе информации, предос-

тавленной в настоящем описании, сможет определить относительные количества уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты, необходимые для лечения любой бактериальной инфекции или образования биопленки.

Лечение как поверхностных, так и подкожных инфекций обеспечивает лечение с двойным действием, которое особенно требуется для лечения ран. Хронические раны и экзема поражаются биопленкой, которая затрагивает субповерхностные участки раны. Эти раны часто инфицированы *S. aureus*, который обычно присутствует на поверхности или вблизи от поверхности и препятствует затягиванию и заживлению раны. Кроме того, часто присутствует инфекция *P. aeruginosa*, которая, как правило, локализуется глубже под поверхностью раны. При наличии глубокой инфекции важно поддерживать рану открытой и увлажненной при заживлении изнутри, чтобы предотвратить закрытие раны до заживления более глубокой инфекции. Лечение инфекции только на уровне поверхности приводит к тому, что рана закрывается и захватывает более глубокую биопленку внутрь ткани, что может привести к сепсису и другим осложнениям.

Частая проблема, связанная с диабетическими язвами стопы, например, заключается в том, что они закрыты на поверхности, формируя открытую полость под поверхностью. Полость содержит гной как часть ответа иммунной системы, который состоит из дебриса, бактерий и лейкоцитов. Гной, содержащийся в закрытом компартменте, особенно при язве стопы, может способствовать распространению инфекции и потенциально может вызывать сепсис. Тем не менее, при правильно перевязанной открытой ране гной будет выходить в раневое ложе и повязку. Бактерии, которые выживают в гнойной среде внутри закрытой раны, могут распространять инфекцию. Таким образом, устранение инфекции *S. aureus* без предварительного или одновременного устранения инфекции *P. aeruginosa* может не полностью устранить биопленочную инфекцию, что приведет к раннему закрытию и, возможно, сепсису.

Противомикробные растворы, такие как композиции, предложенные в настоящем документе, уменьшают инфекцию в глубоких областях ложа раны и позволяют заживлению раны изнутри наружу, так что поверхность не заживает быстрее, чем внутренняя рана. Уксусная кислота присутствует в количестве, достаточном для дезинфекции биопленки под слоем раны, а хлорноватистая кислота присутствует в количестве, достаточном для дезинфекции поверхности раны. Таким образом, композиция обеспечивает полную дезинфекцию раны для предотвращения преждевременного закрытия и улавливания биопленки под поверхностью закрытой раны.

Раскрытые композиции являются особенно эффективными, поскольку оптимальный подбор концентраций хлорноватистой и уксусной кислот позволяет лечить биопленку на уровне поверхности, а также биопленку под поверхностью. Точный баланс зависит от участка обработки и требуемого уровня проникновения через поверхность. Хлорноватистая кислота может присутствовать в количестве от приблизительно 10 до приблизительно 500 м.д. или больше. Различные применения и типы тканей могут потребовать более высоких или более низких концентраций. Уксусная кислота может присутствовать в количестве от приблизительно 0,25 до приблизительно 2,0% или больше и предпочтительно приблизительно 1,0%. При подборе концентраций двух компонентов композиции может оказывать двойное действие при лечении на поверхности и под поверхностью ткани или раны.

Композиции согласно настоящему описанию могут быть созданы для различных применений. Например, композиция с относительно низким содержанием уксусной кислоты (до приблизительно 0,05%) и приблизительно 5-60 м.д. хлорноватистой кислоты является композицией, подходящей в качестве ополаскивателя для полости рта для борьбы с инфекцией в зубной ткани. Более низкая концентрация уксусной кислоты является достаточной в композициях ополаскивателей для полости рта, поскольку микробная инфекция обычно не проникает глубоко внутрь ткани.

Для лечения ран, с другой стороны, композиция может включать более высокую концентрацию уксусной кислоты (приблизительно 1,0, приблизительно 2,0, приблизительно 3,0, приблизительно 4,0 или приблизительно 5,0%) для более эффективной обработки биопленки глубоко внутри ткани.

Для других целей может потребоваться больше или меньше каждого компонента. Например, композиция с концентрацией хлорноватистой кислоты приблизительно 80-250 м.д. может применяться для промывания мочевого пузыря, лечения, которое часто требуется пациентам с мочевым катетером для предотвращения инфекции или блокады. Композиция с концентрацией хлорноватистой кислоты приблизительно 15-60 м.д. является достаточной для лечения инфицированного легкого.

В некоторых вариантах осуществления композиция имеет форму геля, что обеспечивает более длительное время контакта с раной. Промывка раствором может быть недостаточной, так как время контакта антисептика будет очень коротким. Во многих случаях для полного удаления биопленки композиция должна контактировать с ней в течение длительного периода времени, составляющего от нескольких секунд до нескольких минут, до часа или больше.

Композиция может быть представлена в виде геля или крема, который препятствует быстрому испарению или рассеиванию. Гели, кремы, мази, масла и другие подобные носители для наружного применения известны на уровне техники.

Кроме того, для лечения ран композиции в форме геля обладают преимуществом сохранения влаги на участке раны. Важно сохранять гидратацию раны в течение и после обработки композициями соглас-

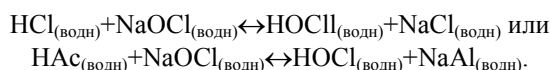
но изобретению. Раскрытые композиции в основном состоят из воды (обычно 95% или больше), что позволяет оставаться ране увлажненной, тогда как антисептические компоненты композиции борются с инфекцией в ране и предотвращают распространение новых инфекций. Поддержание увлажненного состояния также препятствует преждевременному закрытию раны и захвату биопленки внутрь ткани. Уксусную кислоту можно легко вводить в гель, потому что уксусная кислота не обладает слишком высокой реакционной способностью. Также могут использоваться другие органические кислоты, при этом предпочтительными являются такие кислоты, которые являются менее реакционноспособными.

Также могут применяться композиции с замедленным высвобождением. В некоторых композициях уксусная кислота может быть заключена в жирорастворимые наночастицы, которые позволяют переносить уксусную кислоту под поверхность раны до ее высвобождения из наночастиц. Введение наночастиц с различными свойствами позволяет медленно высвобождать уксусную кислоту, предотвращать ее расщепление и обеспечивает другие преимущества при введении. Уксусная кислота свободно диффундирует, растворима в воде и имеет высокое давление пара. Эти свойства увеличивают сложность контроля, куда будет проникать уксусная кислота. Инкапсулированная в наночастицах уксусная кислота позволяет более точно контролировать композицию. Наночастицы более подробно описаны ниже и показаны на фиг. 13 и 14.

В некоторых вариантах осуществления композиция включает некоторое количество уксусной кислоты, которая свободна от наночастиц, и небольшое количество уксусной кислоты, которая инкапсулирована в наночастицах. В альтернативе формы с замедленным высвобождением могут применяться самостоятельно или в комбинации с другими лекарственными формами немедленного действия. Например, рану можно лечить композицией уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты, а затем лечить композицией, состоящей в основном из уксусной кислоты, инкапсулированной в наночастицах, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение уксусной кислоты в глубокие участки раны после начального лечения.

Получение композиций хлорноватистой кислоты.

Основой композиций и способов изобретения является протонирование гипохлорит-иона (OCl^-). При использовании HCl или уксусной кислоты (HAc) и NaOCl в качестве примера, протонирование достигается при введении кислоты (например, HCl) в раствор, что приводит к протеканию следующей реакции:



Хлорноватистая кислота в водном растворе частично диссоциирует с образованием гипохлорит-аниона (OCl^-), таким образом, в водном растворе всегда существует равновесие между хлорноватистой кислотой и анионом (OCl^-). Это равновесие является pH-зависимым, и при более высоком pH анион доминирует. В водном растворе хлорноватистая кислота также находится в равновесии с другими соединениями хлора, в частности газообразным хлором, Cl_2 , и различными оксидами хлора. При кислотном pH хлорсодержащие газы становятся все более преобладающими, тогда как при нейтральном pH другое равновесие приводит к преобладанию в растворе хлорноватистой кислоты. Таким образом, при получении хлорноватистой кислоты важно контролировать контакт с воздухом и pH.

Кроме того, на стабильность продукта влияет концентрация протонов (H^+). Известно, что концентрацию протонов можно регулировать при использовании кислоты, которая при данном pH имеет меньшую способность отдавать протон (т.е. кислота может обеспечивать буферную емкость). Например, проведение процесса с уксусной кислотой вместо соляной кислоты оптимально в том случае, когда требуемый pH конечного раствора приблизительно равен pK_a уксусной кислоты. Это может быть достигнуто при смешивании отношений в воде 250× или больше, что означает 1 часть донора протонов при 100% концентрации (например, HCl или уксусной кислоты) на 250 частей воды.

В некоторых вариантах осуществления способы получения HOCl включают смешивание в воде, в безвоздушной среде, соединения, которое образует протон (H^+) в воде, и соединения, которое образует гипохлорит-анион (OCl^-) в воде, с получением, таким образом, не содержащей воздух хлорноватистой кислоты. Вода может быть водопроводной водой или очищенной водой, такой как вода, приобретенная в компании, занимающейся очисткой воды, такой как Millipore (Billerica, MA). Обычно pH воды во время способа поддерживают на уровне от приблизительно 4,5 до приблизительно 9, однако во время процесса получения pH может быть выше и ниже указанного диапазона. Проведение способов изобретения в безвоздушной среде предотвращает накопление хлорсодержащих газов в ходе процесса получения. Кроме того, проведение способов изобретения в безвоздушной среде дополнительно стабилизирует полученную HOCl .

Может использоваться любое соединение, которое образует гипохлорит-анион (OCl^-) в воде. Примеры соединений включают NaOCl и $\text{Ca}(\text{OCl})_2$. В конкретных вариантах осуществления таким соединением является NaOCl . Любое соединение, которое образует протон (H^+) в воде, может использоваться в соответствии со способами изобретения. Примерами соединений являются кислоты, такие как уксусная кислота, HCl и H_2SO_4 . В конкретных вариантах осуществления таким соединением является HCl . В предпочтительных вариантах осуществления соединением является уксусная кислота, поскольку это -

более слабая кислота с предпочтительным рКа по сравнению с HCl, что означает то, это она отдает меньше протонов во время реакции, чем HCl, и способна лучше поддерживать предпочтительный уровень pH.

Смешивание может быть проведено в любом типе сосуда или камеры или флюидной системы. В некоторых вариантах осуществления флюидная система 100, показанная на фиг. 1, применяется для осуществления способов согласно изобретению. Система 100 включает серию сообщающихся труб 101a-с со множеством смесительных устройств 102 и 103, расположенных на линии со множеством труб 101a-с. Трубы и смесительные устройства могут быть соединены между собой с помощью уплотнений таким образом, чтобы весь воздух можно было удалить из системы, обеспечивая выполнение способов согласно изобретению в безвоздушной среде. В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению также проводят под давлением. Получение НОСІ в безвоздушной среде и под давлением позволяет получать НОСІ, которая не взаимодействует с газами в воздухе (например, кислородом), которые могут снижать стабильность полученной НОСІ.

Трубы 101a-с обычно имеют внутренний диаметр в пределах от приблизительно 5 до приблизительно 50 мм, более предпочтительно от приблизительно 17 до приблизительно 21 мм. В определенных вариантах осуществления трубы 101a-с имеют внутренний диаметр приблизительно 21 мм. Трубы 101a-с обычно имеют длину от приблизительно 10 см до приблизительно 400 см, более предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 350 см. В некоторых вариантах осуществления трубы 101a-с имеют одинаковую длину. В других вариантах осуществления трубы 101a-с имеют разную длину. В определенных вариантах осуществления труба 101a имеет длину приблизительно 105 см, а труба 101b имеет длину приблизительно 40 см, и труба 101c имеет длину приблизительно 200 см.

Трубы и смесители могут быть изготовлены из любого инертного материала, таким образом, материал труб и смесителей не участвует в реакции, протекающей во флюидной системе. Примеры материалов включают НПВХ. Трубы выпускает компания Georg Fischer AB. Трубы и смесители могут быть выполнены с возможностью линейного расположения, при этом трубы и смесители располагаются по прямой линии. В альтернативе трубы и смесители могут иметь нелинейную конфигурацию, при этом в ходе процесса вода должна течь через изгибы и кривые линии. Система 100 демонстрирует нелинейную конфигурацию труб 101a-с и смесителей 102 и 103.

Труба 101a является впускной трубой, в которую поступает вода, которая будет течь через систему. Обычно вода в трубах 101a-с находится под давлением по меньшей мере приблизительно 0,1 бар, таким как, например, 0,2 бар или больше, 0,3 бар или больше, 0,4 бар или больше, 0,5 бар или больше, 0,7 бар или больше, 0,9 бар или больше, 1,0 бар или больше, 1,2 бар или больше, 1,3 бар или больше или 1,5 бар или больше. При таких давлениях создается турбулентный поток воды, поэтому реагенты поступают в турбулентный поток воды, который способствует начальному перемешиванию реактивов с водой перед последующим перемешиванием в смесительных устройствах 102 и 103.

Для регуляции pH в ходе процесса получения, поступающая вода должна иметь буферную емкость в пределах pH 3,5-9,0, более предпочтительно от 6,0 и 8,0, чтобы облегчить добавление соединений, которые образуют протон, и соединения, которое образует гипохлорит-анион. Растворенные соли и другие молекулы, обычно присутствующие в водопроводной воде, придают водопроводной воде буферную емкость в пределах pH 5,5-9,0, и, таким образом, водопроводная вода является подходящей водой, которая будет использоваться в соответствии со способами изобретения.

В некоторых вариантах осуществления используется деионизированная вода с добавлением известных буферных веществ для получения воды, имеющей буферную емкость в пределах pH 3,5-9,0. Одним из примеров буфера в этом конкретном диапазоне является фосфатный буфер. Для лучшего управления процессом и единообразия использование подготовленной деионизированной воды может быть предпочтительным в сравнении с использованием водопроводной воды, поскольку водопроводная вода может изменяться в зависимости от местоположения, а также с течением времени. Кроме того, использование деионизированной воды с известными добавками также гарантирует стабильное значение pH поступающего потока воды. Этот процесс более подробно обсуждается ниже.

В конкретных вариантах осуществления начальный pH воды перед добавлением любого из соединений, которое образует протон, или соединения, которое образует гипохлорит-анион, составляет по меньшей мере приблизительно 8,0, включая 8,1 или больше, 8,2 или больше, 8,3 или больше, 8,4 или больше, 8,5 или больше, 8,6 или больше, 8,7 или больше, 8,8 или больше, 8,9 или больше, 9,0 или больше, 9,5 или больше, 10,0 или больше, 10,5 или больше или 10,8 или больше. В определенных вариантах осуществления pH воды перед добавлением любого из соединений, которое образует протон, или соединения, которое образует гипохлорит-анион, составляет 8,4.

Способы получения НОСІ включают введение в воду соединения, которое образует протон, и соединения, которое образует гипохлорит-анион, в любом порядке (например, одновременно или последовательно) и любым способом (водная форма, твердая форма и т.д.). Например, соединение, которое образует протон, и соединение, которое образует гипохлорит-анион, представляют собой водные растворы, и их вводят в воду последовательно, например соединения, которое образует протон, могут вводить в воду первым, а соединение, которое образует гипохлорит-анион, могут вводить в воду вторым.

Система 100 выполнена с возможностью последовательного введения реактивов в поток воды, и в настоящем документе описан процесс, в котором соединение, которое образует протон, вводят в воду первым, а соединение, которое образует гипохлорит-анион, вводят в воду вторым. В некоторых вариантах осуществления соединение, которое образует протон, и соединение, которое образует гипохлорит-анион, вводят в воду малыми аликвотами, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,6 мл. Многократные и точные титрования позволяют регулировать pH несмотря на добавления кислоты (соединение, которое образует протон) и щелочи (соединение, которое образует гипохлорит-анион). В некоторых вариантах осуществления в воду вводят количество соединения, которое образует протон, не больше чем приблизительно 0,6 мл, в одной временной точке. В других вариантах осуществления в воду вводят количество соединения, которое образует гипохлорит-анион, не больше чем приблизительно 0,6 мл, в одной временной точке.

Для введения реагентов в воду труба 101a включает отверстие для ввода 104, и труба 101b включает отверстие для ввода 105. Отверстия для ввода 104 и 105 позволяют вводить реагенты в поток воды. В этом варианте осуществления водное соединение, которое образует протон, вводят в воду в трубе 101a через отверстие для ввода 104. Соединение, которое образует протон, вводят с помощью инфузионного насоса, который герметично соединен с отверстием 104. Таким способом регулируют скорость потока и, следовательно, количество соединения, которое образует протон, вводимое в воду в любой момент времени. Инфузионным насосом можно управлять автоматически или вручную. Скорость введения соединения, которое образует протон, в воду зависит от качества поступающей воды (электропроводности и уровня pH), а также давления и потока поступающей воды. В некоторых вариантах осуществления насос позволяет вводить в воду приблизительно 6,5 л/ч соляной кислоты. Введение может осуществляться путем непрерывной инфузии или периодически. Так как вода течет по трубам в турбулентном режиме, происходит начальное перемешивание соединения, которое образует протон, с водой при введении соляной кислоты в воду.

Последующее перемешивание происходит, когда вода поступает в первое смесительное устройство 102. На фиг. 2 показано увеличенное изображение смесительного устройства 102, показанного на фиг. 1. В показанном варианте осуществления смесительное устройство включает длину приблизительно 5,5 см и диаметр приблизительно 5 см. Специалисту в данной области будет известно, что это примерные размеры, и способы изобретения могут быть проведены со смесительными устройствами, имеющими другие размеры, отличающиеся от размеров, представленных в качестве примера. Смесительное устройство 102 включает впускной патрубок текучей среды 106, который герметично присоединен к трубе 101a, и выпускной патрубок текучей среды 107, который герметично присоединен к трубе 101b. Таким способом вода может поступать в смесительную камеру 108 устройства 102 из трубы 101a и выходить из камеры 108 устройства 102 через трубу 101b.

Смесительное устройство 102 выполнено с возможностью создания множества вихрей текучей среды внутри устройства. Примерное устройство, устроенное таким образом, показано на фиг. 3, которая является фигурой, на которой представлен внутренний вид камеры 108 устройства 102. Камера 108 включает множество элементов 109, установленных с интервалами и неподвижно внутри камеры 108, перпендикулярно к впускному отверстию и выпускному отверстию, с формированием множества субкамер 110. Каждый элемент 109 включает по меньшей мере одно отверстие 111, через которое может течь текучая среда. На фиг. 4 показан вид спереди элементов 109, при этом можно видеть отверстия 111. Размер отверстий будет зависеть от потока воды и давления в системе.

Любое количество элементов 109 может быть неподвижно установлено в камере 108, при этом количество элементов, 109 неподвижно установленных в камере 108, будет зависеть от требуемой интенсивности перемешивания. На фиг. 4 показаны четыре элемента 109a-d, которые неподвижно установлены в камере с формированием четырех субкамер 110a-d. Элементы 109 могут быть расположены с разными интервалами в камере 108, с формированием субкамеры 110 одинакового размера. В альтернативе элементы 109 могут быть расположены с разными интервалами в камере 108, с формированием субкамер 110 разного размера. Элементы 109 имеют такой размер, что они могут быть неподвижно прикреплены к внутренней стенке камеры 108. В результате вода не может течь вокруг элементов и может только течь через отверстия 111 в каждом элементе 109, проходя через смесительное устройство 102. Обычно элементы будут иметь диаметр от приблизительно 1 до приблизительно 10 см. В определенных вариантах осуществления элементы имеют диаметр приблизительно 3,5 см.

Вихревой поток текучей среды образуется в каждой субкамере 110a-d. Вихри возникают в результате протекания воды через отверстия 111 в каждом элементе 109. Способы согласно изобретению допускают любую конфигурацию отверстий 111 около каждого элемента 109. На фиг. 4 представлены неограничивающие примеры различных конфигураций отверстий 111 в элементе 109. Отверстия могут иметь любую форму. На фиг. 4 представлены круглые отверстия 111. В некоторых вариантах осуществления все отверстия 111 расположены на одном и том же месте на элементах 109. В других вариантах осуществления отверстия 111 расположены в разных местах на элементах 109. В одном элементе 109 все отверстия 111 могут быть одного диаметра. В альтернативе в одном элементе 110 по меньшей мере два отверстия 111 имеют разные размеры. В других вариантах осуществления все отверстия 111 в одном

элемента 110 имеют разные размеры.

В некоторых вариантах осуществления отверстия 111 в элементе 110 имеют первый размер, и отверстия 111 в другом элементе 110 имеют другой, второй размер. В других вариантах осуществления отверстия 111 по меньшей мере в двух разных элементах 110 имеют одинаковый размер. Размер отверстий будет зависеть от потока воды и давления в системе. Примерные диаметры отверстий составляют от приблизительно 1 мм до приблизительно 1 см. В определенных вариантах осуществления отверстия имеют диаметр приблизительно 6 мм.

Раствор поступает в смесительное устройство 102 через впускной патрубок 106, который герметично присоединен к трубе 101a. Раствор поступает в камеру 108, и турбулентное перемешивание происходит в каждой из субкамер 110a-d при проходе раствора через элементы 109a-d, благодаря отверстиям 111 в каждом элементе 109a-d. После смешивания в последней субкамере 110d вода выходит из камеры 108 через выпускной патрубок текучей среды 107, который герметично присоединен к трубе 101b.

Соединение, которое образует гипохлорит-анион, затем вводят в раствор, которое течет по трубе 101b, через отверстие для ввода 105. Соединение, которое образует гипохлорит-анион, вводят с помощью инфузионного насоса, который герметично соединен с отверстием 105. Таким способом регулируют скорость потока и, таким образом, количество вводимого в воду соединения, которое образует гипохлорит-анион, в любой момент времени. Инфузионным насосом могут управлять автоматически или вручную. Скорость введения соединения, которое образует гипохлорит-анион, в воду зависит от свойств раствора (электропроводности и уровня pH), а также давления и потока раствора. В некоторых вариантах осуществления насос позволяет вводить приблизительно 6,5 л/ч соединения, которое образует гипохлорит-анион, в раствор. Введение может быть непрерывной инфузией или осуществляться периодически. Поскольку раствор течет по трубам в турбулентном режиме, происходит начальное перемешивание соединения, которое образует гипохлорит-анион, с раствором при введении соединения, которое образует гипохлорит-анион, в раствор.

Дополнительное перемешивание происходит, когда раствор поступает во второе смесительное устройство 103. Смесительное устройство 103 включает все признаки, обсуждаемые выше в отношении смесительного устройства 102. Смесительное устройство 103 может иметь такую же или другую конфигурацию по сравнению со смесительным устройством 102, например такое же или другое количество субкамер, такой же или другой диаметр отверстий, такой же или другой размер субкамер и т.д. В любом случае, как и смесительное устройство 102, смесительное устройство 103 выполнено с возможностью получения вихревого потока текучей среды в каждой субкамере.

Раствор поступает в смесительное устройство 103 через входной патрубок в устройстве, который герметично присоединен к трубе 101b. Раствор поступает в смесительную камеру, при этом в каждой субкамере смесительного устройства происходит турбулентное перемешивание по мере прохождения раствора через элементы в камере благодаря отверстиям в каждом элементе. После перемешивания в последней субкамере вода выходит из камеры через выпускной патрубок в смесительном устройстве, который герметично присоединен к трубе 101c.

На этом этапе реакция завершена, и образовался HOCl. Получение контролируют путем измерения pH и электропроводности. Показатель pH используют в сочетании с электропроводностью на основе предварительно калиброванного отношения между электропроводностью и концентрацией HOCl, измеренной с помощью спектрофотометрии. Измеренная электропроводность является показателем способности растворителя проводить электрический ток. При сравнении полученной матрицы с различными известными концентрациями HOCl и OCl⁻, была построена калибровочная кривая (фиг. 8), которую используют в сочетании с метром pH, чтобы регулировать титрование и контролировать процесс.

Труба 101c может быть соединена с многоходовым клапаном 112, который переключает поток между линией сброса 113 и линией сбора продукта 114. Показано на фиг. 5 и 6. Клапан 112 включает pH-метр и измеритель электропроводности. Эти устройства измеряют концентрацию (м.д.), чистоту и pH получаемой HOCl и обеспечивают обратную связь для изменения таких свойств полученной HOCl. Если HOCl, полученная в трубе 101c, соответствует требуемым показателям концентрации, чистоты и pH, клапан 112 переключает поток с линии сброса 113 на линию сбора продукта 114 для сбора целевого продукта.

Полученную безвоздушным способом HOCl собирают и разливают во флаконы в безвоздушной среде. Помещение жидкостей во флакон в безвоздушной среде известно в уровне техники. Иллюстративный способ включает помещение во флакон надувной емкости (такой как баллон). Надувная емкость соединена непосредственно с линией сбора 114, и HOCl закачивается напрямую в надувную емкость во флаконе без какого-либо воздействия воздуха. Другой способ включает наполнение флаконов в вакууме. Другой безвоздушный способ наполнения включает наполнение флаконов в среде инертного газа, который не взаимодействует с HOCl, такой как аргоновая среда.

Полученная хлорноватистая кислота не содержит воздух и будет иметь pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 7,5. Однако pH полученной HOCl можно доводить после процесса получения при добавлении любой кислоты (например, HCl) или щелочи (например, NaOCl) в полученную хлорноватистую кислоту. Например, pH от приблизительно 4,5 до приблизительно 7 особенно подходит для приме-

нения при повторной стерилизации термочувствительных медицинских инструментов. Другие применения, такие как ее использование в немедицинских условиях, например, для обработки домашней птицы и рыбы, а также общие сельскохозяйственные и нефтехимические применения, удаление бактериальной биопленки и очистка воды, могут потребовать других уровней pH.

Процесс могут выполнять вручную или в автоматическом режиме. Флюидные системы, описанные в настоящем документе, могут быть функционально подключены к компьютеру, который управляет производственным процессом. Компьютер может представлять собой систему PCL-логического контроллера. Компьютер открывает и закрывает клапаны для подачи воды, выпуска отработанной воды и выпуска продукта в соответствии с обратной связью, получаемой от датчиков в системе (например, электропроводность, pH и концентрация получаемого продукта (м.д.)). Компьютер также может хранить значения давления воды и количества воды и может регулировать их в соответствии с обратной связью, получаемой от датчиков относительно свойств получаемой HOCI. Компьютер также может управлять инфузионными насосами, которые вводят реагенты в воду для процесса получения.

Процесс могут выполнять многократно, например труба 101с может быть присоединена ко второй флюидной системе, и получаемая HOCI при этом течет через вторую систему, где процесс, описанный выше, повторяется, причем исходным раствором является HOCI вместо воды. В этом способе получают повышенный выход HOCI. Любое количество флюидных систем может быть подключено согласно способам изобретения.

Фиг. 7 является схемой, на которой показан другой пример системы 200 для получения хлорноватистой кислоты согласно способам изобретения. Система 200 выполнена с возможностью регулирования pH поступающей воды и введения буфера для стабильности. В системе 200 вода подается в трубу 201a. К трубе 201a подключен pH-метр 208. pH-метр 208 измеряет pH поступающей воды. pH-метр 208 соединен с отверстием для ввода 202. Отверстие для ввода 202 позволяет вводить по меньшей мере одно буферное вещество в поступающую воду. Буферное вещество подает инфузионный насос, который герметично подсоединен к отверстию 202. В этом способе регулируется скорость потока и, таким образом, количество буферного вещества, вводимого в воду в любой момент времени. Инфузионным насосом можно управлять автоматически или вручную. Скорость введения буферного вещества к воде зависит от качества поступающей воды (электропроводности и уровня pH), состава буфера, а также давления и потока поступающей воды. Введение можно осуществлять путем непрерывной инфузии или периодически. Поскольку вода течет по трубе 201a в турбулентном режиме, происходит начальное перемешивание буферного вещества с водой при введении буфера в воду. Такое начальное перемешивание может быть достаточным, чтобы надлежащим образом регулировать показатели поступающей воды.

В некоторых вариантах осуществления дополнительное перемешивание воды и буфера выполняют перед проведением процесса получения HOCI. В таких вариантах осуществления дополнительное перемешивание происходит, когда вода с буферным веществом поступает в первое смешительное устройство 203. Смешительное устройство 203 включает все признаки, обсуждаемые выше относительно смешительного устройства 102. Смешительное устройство 203 может иметь такую же или другую конфигурацию по сравнению со смешительным устройством 102, например такое же или другое количество субкамер, такой же или другой диаметр отверстий, такие же или другие размеры субкамер и т.д. В любом случае, как и смешительное устройство 102, смешительное устройство 203 выполнено с возможностью получения вихревого потока текучей среды в каждой субкамере.

Раствор поступает в смешительное устройство 203 через впускной патрубок в устройстве, который герметично присоединен к трубе 201a. Раствор поступает в смешительную камеру, при этом в каждой субкамере смешительного устройства происходит турбулентное перемешивание по мере прохождения раствора через элементы в камере, благодаря отверстиям в каждом элементе. После смешивания в последней субкамере вода выходит из камеры через выпускной патрубок текучей среды в смешительном устройстве, который герметично присоединен к трубе 202b. Вода имеет pH по меньшей мере приблизительно 8,0, предпочтительно 8,4, и буферную емкость pH 5,5-9,0.

Далее процесс проводят, как описано выше для получения HOCI. Соединение, которое образует протон, затем вводят в воду, которая течет по трубе 201b, через отверстие для ввода 204. Соединение, которое образует протон, вводят с помощью инфузионного насоса, который герметично подсоединен к отверстию 204. В этом способе регулируют скорость потока и, таким образом, количество соединения, которое образует протон, вводимое в воду в любой момент времени. Инфузионным насосом можно управлять автоматически или вручную. Скорость введения соединения, которое образует протон, в воду зависит от свойств воды (электропроводности и уровня pH), состава буфера, а также давления и потока воды. В некоторых вариантах осуществления насос позволяет вводить от приблизительно 6,5 л/ч до приблизительно 12 л/ч соединения, которое образует протон, в воду. Введение могут производить путем непрерывной инфузии или периодически. Поскольку вода течет по трубам в турбулентном режиме, происходит начальное перемешивание соединения, которое образует протон, с водой при введении соляной кислоты в воду.

Дополнительное перемешивание происходит, когда раствор поступает во второе смешительное устройство 205. Смешительное устройство 205 включает все признаки, обсуждаемые выше относительно

смесительного устройства 102. Смесительное устройство 205 может иметь такую же или другую конфигурацию по сравнению со смесительным устройством 203, например такое же или другое количество субкамер, такой же или другой диаметр отверстий, такие же или другие размеры субкамер и т.д. В любом случае, как и смесительное устройство 203, смесительное устройство 205 выполнено с возможностью получения вихревого потока текучей среды в каждой субкамере.

Раствор поступает в смесительное устройство 205 через впускной патрубок в устройстве, который герметично присоединен к трубе 201b. Раствор поступает в смесительную камеру, при этом в каждой субкамере смесительного устройства происходит турбулентное перемешивание по мере прохождения раствора через элементы в камере, благодаря отверстиям в каждом элементе. После смешивания в последней субкамере вода выходит из камеры через выпускной патрубок текучей среды в смесительном устройстве, который герметично присоединен к трубе 201c.

Соединение, которое образует гипохлорит-анион, затем вводят в раствор, которое течет по трубе 201c, через отверстие для ввода 206. Соединение, которое образует гипохлорит-анион, вводят с помощью инфузионного насоса, который герметично подсоединен к отверстию 206. В этом способе регулируют скорость потока и, таким образом, количество соединения, которое образует гипохлорит-анион, вводимое в воду в любой момент времени. Инфузионным насосом можно управлять автоматически или вручную. Скорость введения соединения, которое образует гипохлорит-анион, в воду зависит от свойств раствора (электропроводности и уровня pH), а также давления и потока раствора. В некоторых вариантах осуществления насос позволяет вводить приблизительно 6,5-12 л/ч соединения, которое образует гипохлорит-анион, в раствор. Вводимое количество зависит от требуемой концентрации HOCl (м.д.) и потока воды через трубы. Введение могут производить путем непрерывной инфузии или периодически. Поскольку раствор течет по трубам в турбулентном режиме, происходит начальное перемешивание соединения, которое образует гипохлорит-анион, с раствором при введении соединения, которое образует гипохлорит-анион, в раствор.

Дополнительно перемешивание происходит, когда раствор поступает во второе смесительное устройство 207. Смесительное устройство 207 включает все признаки, обсуждаемые выше относительно смесительного устройства 102. Смесительное устройство 207 может иметь такую же или другую конфигурацию по сравнению со смесительными устройствами 205 или 203, например такое же или другое количество субкамер, такой же или другой диаметр отверстий, такие же или другие размеры субкамер и т.д. В любом случае, как и смесительные устройства 205 и 203, смесительное устройство 207 выполнено с возможностью получения вихревого потока текучей среды в каждой субкамере.

Раствор поступает в смесительное устройство 207 через впускной патрубок в устройстве, который герметично присоединен к трубе 201c. Раствор поступает в смесительную камеру, при этом в каждой субкамере смесительного устройства происходит турбулентное перемешивание по мере прохождения раствора через элементы в камере, благодаря отверстиям в каждом элементе. После смешивания в последней субкамере вода выходит из камеры через впускной патрубок текучей среды в смесительном устройстве, который герметично присоединен к трубе 201d.

На этом этапе реакция завершена, и получена HOCl. Полученная HOCl может быть измерена и собрана, как описано выше. Труба 201d может быть соединена с многоходовым клапаном, который переключает поток между линией сброса и линией сбора продукта. Клапан включает pH-метр и измеритель электропроводности. Эти устройства измеряют концентрацию, чистоту и pH полученной HOCl и обеспечивают обратную связь для изменения таких свойств полученной HOCl. Если полученная HOCl в трубе 201d соответствует требуемым показателям концентрации, чистоты и pH, клапан переключает поток с линии сброса на линию сбора продукта для сбора целевого продукта.

В другом варианте осуществления деионизатор расположен на линии с поступающей водой. Деионизатор деионизирует воду, и затем в деионизированную воду подается буферное вещество. Затем процесс получения затем проводят, как описано для вариантов осуществления системы 200, с получением воды, имеющей pH по меньшей мере приблизительно 8, например 8,4, и буферную емкость pH 6-8.

HOCl, полученная с помощью вышеуказанного процесса, может применяться в ряде различных применений, например медицине, предприятиях общественного питания, торговле продовольственными товарами, сельском хозяйстве, при обработке ран, в лабораториях, гостиничном бизнесе, стоматологии, при делигнификации или в цветочной индустрии.

Обработка ран.

В некоторых вариантах осуществления композиции согласно изобретению применяются для обработки раны. Обработка раны включает лечение поврежденной или пораженной кожи, включая ссадины, рваные раны, разрывы, проколы или ожоги. Конкретные способы обработки ран включают в себя лечение биопленок. Биопленки могут образовываться, когда свободно плавающие микроорганизмы, такие как бактерии и грибы, прикрепляются к поверхности. Как известно, биопленки ухудшают заживление кожных ран и снижают противобактериальную эффективность при заживлении или лечении инфицированных ран. Другие частые патологии, связанные с биопленками, включают инфекции мочевыводящих путей, инфекции среднего уха, хронические раны и образование зубного налета. Муковисцидоз, эндокердит собственного клапана, средний отит, периодонтит и хронический простатит также включают

микроорганизмы, которые образуют биопленки. Микроорганизмы, обычно связанные с биопленками, включают *Candida albicans*, коагулазоотрицательные стафилококки, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и другие.

Биопленки часто устойчивы к традиционным противомикробным препаратам и поэтому представляют серьезную угрозу здоровью. Устойчивость биопленок делает традиционные антибиотики и противомикробные средства неэффективными. Поскольку биопленки могут значительно снижать восприимчивость к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, требуются такие методы лечения, которые способны разрушать биопленки, но при этом не являются слишком токсичными для пациента.

Предложены способы введения композиции пациенту, нуждающемуся в лечении инфекции, связанной с биопленкой. Способы согласно изобретению включают профилактику, терапию или лечение инфекции, связанной с биопленкой. Способы включают введение одной или более единичных доз композиции в терапевтически или профилактически эффективном количестве для лечения существующей инфекции, связанной с биопленкой, или для предотвращения развития инфекции, связанной с биопленкой, у пациента. В некоторых вариантах осуществления ингибируется распространение ассоциированной с биопленкой инфекции на другой участок у пациента. В различных вариантах осуществления композицию могут применять парентерально, перорально, местно или наружно. Композиции можно применять путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. В способах согласно изобретению композиции могут вводить в фармацевтически приемлемом носителе, примеры которых обсуждаются ниже.

Лечение включает уничтожение микроорганизмов, населяющих биопленку, или удаление биопленки, ингибирование образования биопленки и разрушение существующей биопленки. Композиции, раскрытые в настоящем документе, особенно эффективны для лечения микробных биопленок в ране или на ее поверхности. Композиция может быть в форме композиции для лечения ран для наружного применения, которая содержит соединение хлорноватистой кислоты и уксусной кислоты. Композиция может быть объединена с дополнительным противомикробным средством.

Композиции согласно изобретению могут вводить субъекту наружно, например, путем прямого нанесения или распределения композиции на эпидермальную или эпителиальную ткань субъекта. Композиция может быть изготовлена в форме жидкости, порошка, примочки, крема, геля, масла, мази, геля, твердой, полутвердой формы или аэрозольного спрея. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены стандартным способом при использовании подходящих носителей, которые хорошо известны специалисту в данной области.

Подходящие носители для наружного применения предпочтительно остаются на месте нанесения на коже в виде сплошной пленки и устойчивы к удалению при потоотделении или погружении в воду. Носитель может включать фармацевтически приемлемые смягчающие средства, эмульгаторы, загустители, растворители и т.п.

Композиция может быть предоставлена как часть раневой повязки, где композиция находится внутри раневой повязки или на ее контактирующей с раной поверхности. Раневая повязка может быть предназначена для нанесения на обрабатываемую рану и включает субстрат, содержащий композиции в соответствии с изобретением. Такая повязка особенно удобна, потому что она доставляет композицию согласно изобретению на обрабатываемую рану и одновременно обеспечивает ее перевязку. Раневая повязка может быть, например, волокнистой, пеной, гидроколлоидом, коллагеном, пленкой, листом, гидрогелем или их комбинацией. Раневая повязка может быть в форме многослойной повязки, в которой один или более слоев сформированы, по меньшей мере частично, или являются одним из или состоят из следующего: натуральные волокна, альгинат, хитозан, производные хитозана, целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, хлопок, вискоза, нейлон, акрил, полиэфир, полиуретановая пена, гидрогели, гидроколлоиды, поливиниловый спирт, крахмал, крахмальная пленка, коллаген, гиалуроновая кислота и ее производные, биоразлагаемые материалы и другие материалы, известные в уровне техники. Способы согласно изобретению могут дополнительно включать терапию ран отрицательным давлением, как известно в уровне техники. Такие терапии включают создание отрицательного давления на ране, например, с помощью вакуумной повязки.

Композицию могут вводить в однократной суточной дозе или в многократных дозах, например 2, 3, 4 или более доз, в день. Полное суточное количество композиции может составлять приблизительно 0,01, 0,1, 1, 2 мг и т.д., до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления вводимое полное суточное количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг или от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг. Фактическая доза может изменяться в зависимости от определенной вводимой композиции, способа введения, типа или локализации биопленки, подлежащей лечению, а также от других факторов, известных в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления доза также может быть подобрана так, чтобы обеспечивать заданное количество композиции на килограмм веса пациента.

Применение соединения в сочетании с другим известным противомикробным лечением может увеличивать эффективность противомикробного средства. В некоторых вариантах осуществления способы

согласно изобретению дополнительно включают введение (одновременно или последовательно с композициями согласно изобретению) одной или более доз антибиотического вещества, включающего, без ограничения перечисленными, ципрофлоксацин, ампициллин, азитромицин, цефалоспорины, доксициклин, фузидовую кислоту, гентамицин, линезолид, левофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, рифампицин, тетрациклин, тобрамицин, ванкомицин, амикацин, дефтазидим, цефепим, триметоприм/сульфаметоксазол, пиперациллин/тазобактам, азтреонам, меропенем, колистин или хлорамфеникол. В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению дополнительно включают введение одной или более доз антибиотического вещества из класса антибиотиков, включающего, без ограничения перечисленными, аминогликозиды, карбацефем, карбапенемы, цефалоспорины первого поколения, цефалоспорины второго поколения, цефалоспорины третьего поколения, цефалоспорины четвертого поколения, гликопептиды, макролиды, монобактам, пенициллины, полипептиды, хинолоны, сульфонамиды, тетрациклины, линкозамиды и оксазолидиноны. В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению включают введение неантибиотического противомикробного вещества, включающего, без ограничения перечисленными, сертралин, рацемические и стереоизомерные формы тиоридазина, бензоила пероксид, тауролидин и гексэтидин.

Лечение биопленки на других тканях.

Композиции согласно изобретению могут применяться для лечения биопленок, поражающих различные части тела или прикрепившиеся к различным поверхностям. В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению включают введение терапевтически эффективной композиции нуждающемуся в этом пациенту для лечения связанной с биопленкой инфекции в мочевом пузыре, почке, сердце, среднем ухе, синусах, коже, легком, суставе, подкожной ткани, мягкой ткани, сосудистой ткани и/или в глазу. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество композиции вводят нуждающемуся в этом пациенту для лечения одного или более следующих состояний, связанных с биопленкой: инфекция мочевых путей; хронический бактериальный вагиноз; простатит; бактериальная инфекция на фоне диабета, такая как диабетическая язва на коже; пролежневая язва; язва, связанная с венозным катетером; или хирургическая рана (например, инфекция хирургического поля). В некоторых вариантах осуществления биопленка находится на коже человека. В некоторых вариантах осуществления биопленка связана с раной, включающей царапины, рваные раны, разрывы, проколы, ожоги и хронические раны. В некоторых вариантах осуществления биопленка расположена под поверхностью кожи, в подкожной ткани, такой как глубокая рана или инфекция хирургического поля.

Лечение биопленки на нетканевых поверхностях.

Также предусмотрены другие применения для обработки биопленок. Например, композиция согласно изобретению может применяться для обработки микробных биопленок на поверхностях, например поверхностях в больницах (таких как операционные комнаты или комнаты для ухода за пациентами), а также других поверхностях (например, рабочих поверхностях в домашнем хозяйстве). Изобретение также охватывает обработку биопленок, которые образуются на имплантированных медицинских устройствах и протезах.

Как известно из уровня техники, имплантируемые медицинские устройства подвержены образованию биопленок, включая грибковые биопленки и бактериальные биопленки. Способы и композиции согласно изобретению также могут применяться для обработки биопленок, которые образуются на поверхностях имплантируемых медицинских устройств, таких как катетеры и протезы. Композиции согласно изобретению могут наносить на медицинское устройство перед имплантацией. В альтернативе медицинское устройство может содержать резервуар, содержащий композицию, при этом композиция может высвобождаться контролируемым образом после имплантации. Способы обработки имплантируемых медицинских устройств можно найти в патентах США 5902283 и 6589591, а также в патентной публикации США 2005/0267543, которые полностью включены в настоящее описание посредством отсылки.

Стоматологическое лечение.

В другом варианте осуществления изобретения предложен способ лечения биопленки, ассоциированной с полостью рта, такой как зубной налет. В изобретении предложены способы профилактики образования зубного налета, лечения инфекции, ассоциированной с зубным налетом, лечения гиперчувствительности зубов, стерилизации корневого канала или лечения стоматологического заболевания.

Способы согласно изобретению включают контакт поверхности полости рта, такой как зубы, десны или язык, с терапевтически эффективным количеством композиции. Некоторые способы согласно изобретению включают предотвращение образования биопленки, ассоциированной с полостью рта, путем введения пациенту профилактически эффективного количества композиции. Композиция может быть изготовлена в виде средства для чистки зубов, такой как зубная паста, для лечения или профилактики зубного налета. В других вариантах осуществления биопленка может быть расположена на языке, слизистой оболочке полости рта или деснах. В некоторых вариантах осуществления композиция изготовлена в виде ополаскивателя для полости рта. В некоторых вариантах осуществления композиция изготовлена в виде краски, пены, геля или лака, например фторсодержащей композиции. В одном варианте осуществления композиция находится в форме геля или пены в капле, которую пациент носит в течение нескольких минут для обработки фтором. В других вариантах осуществления композиция контактирует с клей-

кими полосками, которые могут быть нанесены на зубы или другую поверхность в полости рта. Композиция может содержать жидкую полимерную композицию, которая является композицией, которую предпочтительно наносят на поверхность, такую как зуб, на кожу, на слизистую оболочку, и которая высыхает в виде пленки, прикрепившейся к этой поверхности, которая устойчива к удалению при нормальных условиях, таких как прием пищи или чистка щеткой, для нанесения на зубы и слизистую оболочку полости рта, или нормального мытья и чистки при нанесении на кожу. В альтернативе композицию могут наносить на повязки, перевязочные материалы, марлю, кисти, имплантаты и т.д. и оставлять для сушки с получением пленки перед ее введением пациенту.

Лечение мастита.

В другом варианте осуществления изобретения предложены композиции и способы для лечения мастита. Мастит - воспаление ткани в молочной железе или вымени млекопитающего. Он часто связан с бактериальными инфекциями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus uberis* и другие. Некоторые бактерии, которые, как известно, вызывают мастит, также формируют биопленки, однако мастит не всегда возникает в результате формирования биопленки.

Мастит может появиться у любого млекопитающего, такого как человек, корова (молочный скот) и других животных. Мастит представляет особую проблему для молочного скота. У крупного рогатого скота это состояние возникает, когда лейкоциты проникают в молочную железу, часто в ответ на бактерии в сосковом канале. Коров, которые постоянно заражаются, часто нужно отбраковывать, чтобы предотвратить широкое распространение инфекции в стаде. Потеря молока от зараженных коров и потеря коров и целых стад из-за инфекции приводит к большим экономическим потерям в молочной промышленности во всем мире. Например, в США потери молочной промышленности из-за мастита, по некоторым оценкам, составляют 2 млрд долларов ежегодно.

Предложены способы введения композиции млекопитающему, нуждающемуся в лечении мастита. Способы согласно изобретению включают профилактику, терапию или лечение мастита. В некоторых вариантах осуществления предотвращается распространение мастита в другую четверть вымени или другому животному.

Лекарственные формы, дозы и пути введения, обсуждаемые выше, могут применяться к этим вариантам осуществления изобретения. Например, в различных вариантах осуществления композицию могут вводить парентерально, перорально, местно или наружно. Композиции могут применять путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. Композиции могут применять путем инфузии через сосковый канал, как известно в уровне техники. В способах согласно изобретению композиции могут вводить в фармацевтически приемлемом носителе, который может включать смягчающие средства, эмульгаторы, загустители, растворители и т.п.

Композицию могут вводить в однократной суточной дозе или в многократных дозах, например 2, 3, 4 или более доз, в день. Полное суточное количество композиции может составлять приблизительно 0,01, 0,1, 1, 2 мг и т.д., до приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления вводимое полное суточное количество составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 1 мг, от приблизительно 1 до приблизительно 10 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 100 до приблизительно 500 мг или от приблизительно 500 до приблизительно 1000 мг. Фактическая доза может изменяться в зависимости от конкретной вводимой композиции, способа введения и других факторов, известных в уровне техники. Композицию могут вводить в сочетании с другим известным противомикробным лечением, таким как антибиотик.

Композиции могут применять наружно на вымени коровы путем непосредственного нанесения или распределения композиции на вымени или соске. Композиция может быть изготовлена в форме жидкости, порошка, примочки, крема, геля, масла, мази, геля, твердой, полутвердой формы или аэрозоля. Способы согласно изобретению могут дополнительно включать погружение соска в композицию. Погружение соска может применяться для лечения уже зараженного вымени или для профилактического предотвращения развития мастита. Композицию могут наносить непосредственно перед дойкой и/или непосредственно после дойки. Способы погружения соска известны в уровне техники и описаны более подробно в патенте США 4113854, а также в патентных публикациях США 2003/0235560 и 2003/0113384, которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки. Способы могут дополнительно включать применение герметика для соска с целью создания физического барьера для изолирования отверстия соска после применения композиции.

В других вариантах осуществления композиции могут быть предоставлены путем интрамаммарной инфузии. Интрамаммарная инфузия включает введение антибиотика через сосковый канал в вымя. Инфузионная жидкость может содержать раскрытую в настоящем документе композицию в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как масло канолы. Перед инфузией сосок очищают, например, с помощью спиртового тампона. Устройство для инфузии антибиотиков может включать канюлю, имеющую размер и форму, подходящие для канала соска. Канюля может полностью или частично вводить через сосковый канал. Способы инфузии известны в уровне техники и описаны, например, в патентах США 4983634 и 5797872, каждый из которых полностью включен в настоящее описание посред-

ством отсылки.

Способы согласно изобретению могут дополнительно включать введение антибиотиков в сочетании с композициями согласно изобретению, или в последовательных дозах, до или после введения композиций.

Раны и хирургические применения.

Композиции могут применяться для предотвращения и лечения биопленки на других типах живых тканей. Ткань включает, например, кожу, слизистые оболочки, раны или стомы. Как было описано выше, композиция может применяться для лечения ран. Раны включают пролежни, хронические раны, ожоги, пролежневые раны, диабетические раны и другие формы повреждений кожи. Раны часто подвержены образованию биопленки, что препятствует заживлению и может приводить к хроническим заболеваниям. Композиции хлорноватистой и уксусной кислот могут применяться для удаления и очистки поврежденных тканей.

Композиции также могут применяться в хирургических условиях для лечения кожи до или после операции. Композиция предотвращает инфекцию, которая может привести к образованию биопленки. Иногда область, требующая хирургического вмешательства, такая как травматическое ранение, уже может подвергаться риску развития биопленки. Композиция хлорноватистой кислоты может применяться для дезинфекции области перед хирургическим разрезом, что не только поможет устранить биопленку, но и уменьшит вероятность ее распространения на другие ткани во время операции. Композиции могут применяться для дезинфекции любой поверхности в пределах операционного поля.

Другие медицинские применения.

В дополнение к уходу за раной композиции HOCI согласно изобретению также могут применяться для нетравматического лечения тканей. Они могут применяться для ирригации мочевого пузыря, для предотвращения или лечения инфекций мочевого пузыря или катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей и т.п. Они также могут применяться для лечения инфекций в аэродигестивном тракте, таких как инфекции пазух и легких или инфекции в ротовой полости, глотке, околоносовых пазухах, синусоназальном тракте, гортани, грушевидном синусе или пищеводе. Они могут применяться для борьбы с ростом микроорганизмов, который приводит к инфекции, и для уменьшения аллергенов, которые вызывают нежелательные иммунные ответы. Композиции также могут вводить в желудочно-кишечный тракт, включая желудок, кишечник и толстую кишку, для борьбы с микробными инфекциями, такими как гастроэнтерит, инфекция *Clostridium difficile* и синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBO).

В различных других вариантах осуществления композиции могут вводить в форме глазных капель для борьбы с глазными инфекциями или могут применять для очистки или хранения контактных линз, для предотвращения роста бактерий и образования биопленки. В других вариантах осуществления композиция может применяться в качестве жидкости для полоскания или ополаскивателя для полости рта для борьбы с ростом биопленки в полости рта, или она может применяться для чистки или хранения зубных протезов.

В дополнение к применению в качестве антисептика для лечения или предотвращения образования биопленки на живой ткани композиции могут применяться в качестве дезинфицирующего средства на других поверхностях, например, для применения в учреждениях здравоохранения, для приготовления пищи, кухонных принадлежностей и т.п. Композиции могут применяться для дезинфекции рабочих поверхностей, больничных коек или поверхностей для приготовления пищи.

Композиции могут применяться, например, для дезинфекции медицинских устройств и хирургических инструментов. Медицинские устройства изначально поставляются стерильными, но могут требовать дополнительной или последующей очистки, дезинфекции или стерилизации. Медицинские изделия многократного применения, в частности, нужно стерилизовать или дезинфицировать перед повторным применением. Композиции можно наносить на медицинское устройство при использовании любой известной методики. Например, композицию можно наносить путем протирания или ее распределения по поверхности устройства, распыления аэрозольной формы композиции на устройство, погружения устройства в емкость, содержащую некоторый объем композиции, или путем помещения устройства в поток композиции, например, из крана. Дополнительно или альтернативно медицинские устройства и хирургические инструменты также можно хранить погруженными в композицию и извлекать на время использования.

Обработку композицией хлорноватистой кислоты, раскрытой в настоящем документе, можно выполнять в дополнение к другим известным способам, таким как автоклавирувание. В альтернативе композицию можно применять вместо автоклавирувания. Поскольку термическая стерилизация может применяться не для всех устройств (например, некоторые устройства содержат деликатные детали или электронику, которая не может выдерживать высокие температуры), композиции хлорноватистой кислоты являются подходящей альтернативой, обеспечивая эффективный способ стерилизации или дезинфекции таких устройств.

Композиции также могут применяться для дезинфекции имплантатов и протезов перед их введением в организм. Такие устройства включают в себя ортопедические имплантаты, спицы, винты, стержни,

искусственные диски, эндопротезы суставов, филлеры мягких тканей, кардиостимуляторы, внутриматочные устройства, коронарные стенты, тимпаностомические трубки, искусственные линзы, зубные имплантаты и многие другие, известные в уровне техники.

Стабилизированные композиции хлорноватистой кислоты и уксусной кислоты, описанные в настоящем документе, могут применяться как для предотвращения образования биопленки, так и для удаления биопленки на всех поверхностях и тканях, обсуждаемых в настоящем документе. Поскольку биопленки делают микробы гораздо более устойчивыми к традиционным противомикробным средствам, микробы, которые образуют биопленки, в большей степени способны передавать друг другу и изменять свои гены устойчивости и распространяться в воздухе и окружающей среде. В результате развития биопленки простая инфекция может стать хронической, антибиотики и антисептики перестают действовать, и появляются новые штаммы инфекций.

Как уксусная кислота (или другие органические кислоты), так и хлорноватистая кислота, тем не менее, особенно полезны для лечения и предотвращения образования биопленок. Композиции HOCl , раскрытые в настоящем документе, воспроизводят естественное дезинфицирующее средство иммунной системы. Поэтому композиции не чувствительны к микробной устойчивости. Кроме того, они нетоксичны, не вызывают жжения и облегчают зуд.

Различные варианты осуществления и применения, описанные выше, включают множество способов введения, как будет известно в уровне техники.

Композиции хлорноватистой кислоты особенно эффективны для трансдермального лечения из-за небольшого размера молекулы HOCl . Хлорноватистая кислота способна проникать через эпителий и раневые поверхности, и поэтому может достигать более глубоких слоев ткани без необходимости инъекции. Это особенно полезно в случае биопленочной инфекции, которая формируется под верхним слоем кожи. В отличие от многих других противомикробных средств, уксусная кислота и подобные органические кислоты могут проникать в более глубокие слои кожи, не требуя инвазивного механизма доставки.

Впрочем, в некоторых вариантах осуществления может быть желательным препятствовать проникновению HOCl в кожу, и поэтому композиции могут быть объединены со вспомогательными веществами, носителями, эмульгаторами, полимерами или другими компонентами, примеры которых обсуждаются в заявке на патент США 2016/0271171, которая полностью включена в настоящий документ посредством отсылки.

В дополнение к наружному применению, где композиции могут распылять, протирать или втирать в кожу, в других вариантах осуществления композиции могут вводить в конкретную ткань, требующую лечения. Композиции могут принимать внутрь в форме капсул для введения в желудочно-кишечный тракт. Они могут поставляться в капсулах замедленного или отсроченного высвобождения. Композиции могут быть представлены в форме суппозитория для введения в прямую кишку или влагалище.

В других вариантах осуществления композиции могут быть представлены в форме назального спрея для лечения аэродигестивного тракта, что может включать лечение аллергических реакций, инфекций носовых пазух и т.п. Назальный спрей может быть в форме капель, аэрозоля, геля или порошка. Забуференная композиция хлорноватистой кислоты и уксусной кислоты может быть объединена с одним или более из антиконгестанта или противовоспалительного или антигистаминного средства при необходимости. Композицию можно распылять с помощью дозатора для распыления назального спрея, как известно в уровне техники.

Назальный спрей также может включать фармацевтически приемлемый носитель, такой как разбавитель, для облегчения доставки на слизистую оболочку полости носа. Носитель может быть водным носителем, таким как раствор хлорида натрия. Композиция может быть изотонической, имеющей такое же осмотическое давление как кровь и слезная жидкость. Подходящие нетоксичные фармацевтически приемлемые носители известны специалистам в данной области. Различные носители могут особенно подходить для разных лекарственных форм композиции, например, для использования в качестве капель или в качестве спрея, назальной суспензии, назальной мази, назального геля или другой назальной формы. Также могут быть включены другие добавки, вспомогательные вещества, эмульгаторы, диспергирующие вещества, буферные вещества, консерванты, смачивающие вещества, модификаторы консистенции и гелеобразователи. Предпочтительно следует выбирать добавки, которые придают требуемую характеристику, не снижая при этом стабильность хлорноватистой кислоты. Добавки могут помочь равномерному применению композиции на слизистой оболочке или для уменьшения скорости или задержки абсорбции композиции.

Композиция может быть доставлена с помощью различных устройств, известных в уровне техники для введения капель, воздушно-капельных дисперсий и аэрозолей. Композиция назального спрея может быть доставлена с помощью капельницы, пипетки или дозатора. Мелкие капли, спреи и аэрозоли могут быть доставлены с помощью интраназального дозирующего насоса или мягкого сжимаемого флакона. Композицию также можно вдыхать через дозирующий ингалятор, такой как ингалятор сухого порошка или небулайзер.

Контролируемое высвобождение при инкапсулировании в наночастицах.

Стабильные водные растворы хлорноватистой кислоты и/или уксусной кислоты могут быть инкап-

сулированы в наночастицах, которые обеспечивают контролируемое высвобождение кислоты из наночастиц. Контролируемое высвобождение обеспечивает постоянную противомикробную защиту.

На фиг. 13 показана противомикробная композиция 1301, включающая водный раствор 1303 хлорноватистой кислоты, инкапсулированный в наночастице 1305. Водный раствор 1303 хлорноватистой кислоты получен способом, описанным в настоящем документе, с получением раствора, в котором кислота является стабильной. Стабильный раствор 1303 хлорноватистой кислоты затем инкапсулируют в наночастице 1305. Наночастица обеспечивает постепенное высвобождение хлорноватистой кислоты. Хотя это не показано, уксусная кислота может быть также инкапсулирована в наночастице для контролируемого высвобождения.

Наночастица может быть любым типом наночастицы, которая обеспечивает контролируемое высвобождение кислоты из наночастицы. Наночастица может включать полимер, такой как органический полимер. Примеры полимеров, подходящих для наночастиц с контролируемым высвобождением, включают акриловую кислоту, каррагинан, целлюлозные полимеры (например, этилцеллюлозу или гидрокси-пропилцеллюлозу), хитозан, циклодекстрины, желатин, гуаровую камедь, крахмал с высоким содержанием амилазы, гиалуроновую кислоту, камедь рожкового дерева, пектин, полиакриламид, поли-D,L-лактид-ко-гликолидную кислоту, полимолочную кислоту, поли-(адипат салицилат ксилита), полиангидрид, полиэтиленоксид, полиэтиленимин, сложный полиэфир глицерина и жирной кислоты, полисахариды, поливиниловый спирт, повидон, альгинат натрия и ксантановую камедь. Для получения дополнительной информации о применении полимеров для получения наночастиц с контролируемым высвобождением см. Binnebose, et al., PLOS Negl Trop Dis 9:e0004713 (2015); Campos, et al., Scientific Reports 5:13809 (2015); Dasgupta et al., Mol. Pharmaceutics 12:3479-3489; Gao, et al., The Journal of Antibiotics 64:625-634, (2011); Lee, et al., International Journal of Nanomedicine 11:285-297 (2016); и патент США 8449916 (включенный посредством отсылки). Наночастица может содержать алюмосиликат (такой как цеолит, например, анальцит, шабазит, клиноптилолит, гейландит, лейцит, монтмориллонит, натролит, филлипсит или стильбит), нитрат кальция аммония, гидроксиапатит (например, модифицированный мочевиной гидроксиапатит), гидроксид металла, оксид металла, полифосфат или соединение кремния (например, диоксид кремния). Наночастица может содержать липиды, т.е. она может быть липидной наночастицей. Наночастица может включать липосому. Для получения дополнительной информации о применении липосом для получения наночастиц с контролируемым высвобождением см. Weiniger et al., Anesthesia 67:906-916 (2012). Липосома может быть многослойной. Наночастица может содержать гель, гель-золь, эмульсию, коллоид или гидрогель. Для получения дополнительной информации о применении гидрогелей для получения наночастиц с контролируемым высвобождением см. Grijalvo et al., Biomater. Sci. 4:555 (2016). Наночастица может содержать комбинацию форматов, таких как гидрогель, инкапсулированный в липосоме. Наночастица может иметь структуру ядро-оболочка. Наночастица может быть биоразлагаемой. Композиции согласно изобретению могут включать антиметаболическое средство. Антиметаболическое средство может быть ионом металла. Например, антиметаболическим средством может быть цинк, медь или серебро.

Наночастица, которая обеспечивает контролируемое высвобождение хлорноватистой кислоты или уксусной кислоты, позволяет диффузии кислоты происходить медленнее, чем кислота будет диффундировать из равного объема такого же водного раствора кислоты, который не инкапсулирован в наночастице. Контролируемое высвобождение хлорноватистой кислоты или уксусной кислоты может быть обусловлено характеристиками проницаемости наночастиц, например наночастиц, которые частично или плохо проницаемы для кислоты. Наночастица с контролируемым высвобождением может быть наночастицей, которая высвобождает кислоту при разрушении наночастицы или нарушении ее структурной целостности зависимым от времени образом. Высвобождение кислоты из наночастиц может быть вызвано условиями окружающей среды, такими как pH, температура, свет, давление, окислительно-восстановительные условия или присутствие определенного химического вещества.

Фиг. 14 является иллюстрацией способа 1401 получения противомикробной композиции, которая включает водный раствор 1403 хлорноватистой кислоты, инкапсулированный в наночастице 1405. Способ включает смешивание 1411 в воде, в камере 1413, из которой был удален воздух, соединения 1415, которое образует протон (H^+) в воде, и соединения 1417, которое образует гипохлорит-анион (OCl^-) в воде. Смешивание 1411 дает не содержащий воздуха водный раствор 1403 хлорноватистой кислоты. Затем раствор 1403 инкапсулируют 1421 в наночастице 1405. Инкапсулирование может быть выполнено в безвоздушной среде с получением композиции, которая по существу не содержит воздух.

Композиции для лечения аэродигестивного тракта.

В изобретении предложены композиции и способы лечения и/или регуляции аэродигестивного тракта с применением композиций, включающих хлорноватистую кислоту. Согласно изобретению композиции хлорноватистой кислоты, полученные, как описано в настоящем документе, являются безопасными и эффективными для лечения аэродигестивных инфекций и/или регуляции биомы пищеварительного тракта.

Композиции, включающие хлорноватистую кислоту и уксусную кислоту, могут быть представлены в виде назального спрея для лечения аэродигестивного тракта. Назальный спрей может быть в форме

воздушно-капельной дисперсии, аэрозоля, геля или порошка. Забуференная композиция хлорноватистой кислоты и уксусной кислоты может быть объединена с одним или более из антиконгестанта или противовоспалительного или антигистаминного средства при необходимости. Композицию можно распылять с помощью дозатора для распыления назального спрея, как известно в уровне техники.

Назальный спрей может также включать фармацевтически приемлемый носитель, такой как разбавитель, для облегчения доставки на слизистую оболочку носа. Носителем может быть водный носитель, такой как физиологический раствор. Композиция может быть изотонической, иметь такое же осмотическое давление, как кровь и слезная жидкость. Подходящие нетоксичные фармацевтически приемлемые носители известны специалистам в данной области. Различные носители могут особенно подходить для разных лекарственных форм композиции, например, для применения в виде капель или спрея, назальной суспензии, назальной мази, назального геля или другой назальной формы. Также могут быть включены другие добавки, вспомогательные вещества, эмульгаторы, диспергирующие вещества, буферные вещества, консерванты, смачивающие вещества, модификаторы консистенции и гелеобразователи. Предпочтительно нужно выбирать добавки, которые придадут требуемую характеристику без снижения стабильности хлорноватистой кислоты. Добавки могут способствовать равномерному применению композиции на слизистой оболочке или уменьшению скорости или задержке абсорбции композиции.

Композиции для применения согласно изобретению получают, как описано в настоящем документе, и изготавливают в форме для доставки во все части или часть аэродигестивного тракта. Например, хлорноватистая кислота может быть изготовлена в форме аэрозоля для интраназальной доставки, как описано в настоящем документе. Интраназальная доставка может быть средством для адресного лечения всего аэродигестивного тракта, но в основном применяется для лечения инфекций в носу, пазухах, легких и верхних отделах желудочно-кишечного тракта. В других примерах хлорноватистая кислота включена в форму для пероральной доставки. Композиции согласно изобретению изготавливают в подходящем разбавителе или адьюванте для фармацевтической доставки (например, перорального введения) или включают в состав жидкости, которую доставляют в виде напитка. Согласно изобретению композиции хлорноватистой кислоты могут быть изготовлены в виде гидратирующего напитка (например, спортивного напитка), молочного коктейля, напитка для восстановления электролитного баланса, смузи и т.п. Композиции согласно изобретению также могут быть добавлены в пищу, такую как йогурт. Кроме того, композиции согласно изобретению могут быть изготовлены в форме для доставки непосредственно в пищеварительный тракт, например, в форме суппозитория, клизмы, или для непосредственного применения во время операции.

Композиции согласно изобретению могут быть включены в лекарственную форму вместе с другими компонентами. Например, композиции хлорноватистой кислоты можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными средствами, пробиотиками и другими лекарственными средствами или нутрицевтиками. Таким образом, композиции согласно изобретению могут применяться как для регуляции аэродигестивного тракта, так и для лечения инфекций в аэродигестивном тракте.

Композиция может быть доставлена с помощью различных устройств, известных в уровне техники для введения капель, воздушно-капельных дисперсий и аэрозолей. Композиция назального спрея может быть доставлена с помощью капельницы, пипетки или дозатора. Мелкие капли, спреи и аэрозоли могут быть доставлены с помощью интраназального дозирующего насоса или мягкого сжимаемого флакона. Композицию также можно вдыхать через дозирующий ингалятор, такой как ингалятор сухого порошка или небулайзер.

Композиции уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты для лечения биопленки.

Раскрытые лекарственные формы уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты превосходны для лечения биопленок на поверхностях, включая кожу или другие ткани. Композиции имеют сбалансированную формулу, в которой комбинация уксусной кислоты и гипохлоритовой кислоты обеспечивает более высокие дезинфицирующие свойства, чем какое-либо вещество в отдельности. Фактически в настоящем изобретении конкретные раскрытые комбинации обеспечивают более высокую дезинфицирующую способность, чем можно было бы ожидать при добавлении уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты. Другими словами, было обнаружено, что композиции превышают сумму своих компонентов. Эти преимущества показаны в данных, представленных на фиг. 15-21, которые демонстрируют, как сбалансированные композиции уксусной и хлорноватистой кислот обеспечивают улучшенные дезинфицирующие свойства против биопленок и превосходят все остальные продукты на рынке. Различия в производительности показаны в широком диапазоне концентраций.

Кроме того, поскольку уксусная кислота является токсичной в высоких концентрациях, в предшествующем уровне техники отсутствовали сведения о ее применении на коже или других тканях, за исключением следовых количеств. Некоторые из раскрытых композиций содержат уксусную кислоту в количестве 2% или более, и в комбинации с HOCl доказали свою безопасность и эффективность для лечения кожи и других тканей. Было обнаружено, что HOCl в этих композициях оказывает модулирующее действие на уксусную кислоту. Это позволяет использовать в композициях противомикробные свойства уксусной кислоты, не повреждая ткани. Кроме того, HOCl обладает анальгетической функцией, поэтому это также позволяет использовать более высокие концентрации HAc на коже или других тканях, не вы-

зывая чрезмерной боли или дискомфорта у пациента.

На фиг. 15, например, показано сравнение различных концентраций НОСІ и уксусной кислоты с другими доступными в продаже противомикробными композициями. Тестировали восемь различных терапий, перечисленных на оси Х. Каждую композицию подвергали 24-часовому контакту с выращенной на фильтре биопленкой *S. aureus*, и уменьшение биопленки измеряли в колониеобразующих единицах на 1 мл (КОЕ/мл) и приводили в логарифмическом масштабе на оси Y. Измерение уменьшения биопленки регистрировали через 3 и 6 ч. Поэтому каждая колонка содержит два столбца и демонстрирует действие каждой композиции на биопленку в динамике.

Первые три колонки показывают действие 200 м.д. НОСІ с тремя разными концентрациями уксусной кислоты (0,25, 1,0 и 2,0% соответственно). В четвертой колонке показана только 1% уксусная кислота. В следующих четырех колонках показаны доступные в продаже противомикробные продукты: Prontosan; Otenilin; Pygisept; а также Microdacyn, который является композицией хлорноватистой кислоты.

Результаты показывают, что все три комбинации уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты были более эффективными против биопленки, чем любая другая композиция. Через 3 ч тестируемая композиция А (200 м.д. НОСІ и 0,25% НАс) показала приблизительно такую же эффективность, как Prontosan, текущий лидер рынка в лечении биопленки. Она также значительно превосходила 1% НАс или другие доступные на рынке продукты. Через 6 ч, тем не менее, композиция А показала намного более высокую эффективность, даже чем Protosan.

Между тем тестируемая композиция В (200 м.д. НОСІ и 1,0% НАс) была еще более эффективной при лечении биопленки. Сравнение композиции В с 1% НАс (в четвертой колонке) показало неожиданную выгоду от добавления НОСІ. Несмотря на присутствие такой же концентрации уксусной кислоты, композиция В значительно превосходила 1% НАс через 3 и через 6 ч.

Композиция С (200 м.д. НОСІ и 2,0% НАс) показала безусловно наибольшее уменьшение биопленки из протестированных композиций. Через 3 и 6 ч она на несколько порядков была более эффективной, чем доступные в продаже продукты.

Эти данные показывают, что в дополнение к тому, что они были более эффективными при уменьшении биопленки, чем любой из доступных в продаже продуктов, композиции, содержащие уксусную кислоту и хлорноватистую кислоту, были более эффективными, чем одна уксусная кислота (1% НАс) или одна хлорноватистая кислота (Microdacyn), при этом такие превосходные результаты нельзя объяснить просто аддитивным эффектом двух компонентов. Без ограничения каким-либо конкретным механизмом, данные показывают, что комбинация уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты обеспечивает синергический эффект, который позволяет композиции быть более эффективной, чем можно было бы прогнозировать на основе эффективности каждого отдельного компонента.

На фиг. 16-19 показано действие различных композиций НОСІ и НАс на биопленки *P. aeruginosa*. На фиг. 16 показано сравнение композиций, содержащих 1% уксусную кислоту и различные концентрации НОСІ. Пять других терапий тестировали с НОСІ в концентрациях 0, 50, 100, 150 и 200 м.д. Каждую композицию подвергали 24-часовому контакту с выращенной на фильтре биопленкой *P. aeruginosa*, и уменьшение биопленки измеряли в колониеобразующих единицах на 1 мл (КОЕ/мл) и регистрировали в логарифмическом масштабе на оси Y. Измерения уменьшения биопленки регистрировали через 2 и 4 ч.

Как показано на графике, уменьшение через 2 ч было больше при увеличении концентрации НОСІ с особенно значимым пиком при 150 м.д. Через 4 ч пик наблюдали при еще более низких концентрациях НОСІ.

На фиг. 17 показано действие на *P. aeruginosa* различных композиций, где концентрация НОСІ сохранялась на уровне 100 м.д., а процент уксусной кислоты изменялся от 0,25 до 2%. На фиг. 18 показаны эффекты при увеличении как НОСІ, так и как НАс.

На фиг. 19-21 показаны различные композиции НОСІ и НАс против *S. aureus* и *P. aeruginosa* при различных условиях. На чертежах показаны превосходные результаты, полученные с комбинациями хлорноватистой кислоты и уксусной кислоты, которые демонстрируют синергический эффект этих двух соединений.

Различные раскрытые композиции могут быть эффективными для лечения инфекций биопленки в различных типах ткани. Например, композиция, содержащая 200 м.д. НОСІ и 0,25% НАс, может применяться для наружных применений, таких как дезинфекция рук или полоскание рта. Эта композиция более эффективная по сравнению с другими доступными в продаже продуктами при лечении биопленок на уровне поверхности, как показано на фиг. 15. Для лечения в случае более глубокого проникновения в ткань, или для устранения особо тяжелых биопленочных инфекций или инвазивных биопленок, которые проникли под поверхность, можно использовать более высокий процент НАс, например, композицию 200 м.д. НОСІ с 2% НАс. Эта композиция может применяться для лечения инфицированных ран, предотвращения образования биопленки в ранах, лечения экземы или лечения других инфекций. Эта композиция, как было обнаружено, была эффективной для борьбы с биопленками, которые сформировались в корне зубов.

На фиг. 20 и 21 показаны дополнительные данные, подтверждающие неожиданную эффективность композиций уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты в отношении различных биопленок, особенно

в сравнении с предшествующим уровнем техники и доступными в продаже композициями. Как можно видеть на чертежах, различные композиции, которые содержат разные концентрации HOCl и HAc , обеспечивают целый ряд дезинфицирующих композиций, которые могут воздействовать на разные типы биопленок на различных типах ткани.

Другое преимущество раскрытых композиций HOCl и HAc состоит в том, что, хотя они особенно эффективны при уменьшении патогенных биопленок, было обнаружено, что они не ингибируют рост "хороших" биопленок и других микробов, которые живут симбиотически на и в тканях. В некоторых исследованиях хорошая биопленка уменьшалась в меньшей степени, чем патогенная биопленка, и росла быстрее, чем целевая биопленка. Особенно по сравнению с дезинфицирующими средствами на спиртовой основе, раскрытые композиции оказались более эффективными для борьбы с патогенной биопленочной инфекцией без повреждения полезных микробов. Таким образом, раскрытые композиции представляют собой адресное лечение для борьбы с биопленочными инфекциями без нарушения естественной флоры организма.

Включение посредством отсылки.

Любые возможные ссылки на другие документы, такие как патенты, заявки на патент, патентные публикации, журналы, книги, статьи, веб-источники, которые были сделаны в тексте настоящего описания, полностью включены в настоящий документ посредством отсылки во всех отношениях.

Эквиваленты.

Изобретение может быть осуществлено в других определенных формах без отступления от своей сущности или существенных признаков. Таким образом, предшествующие варианты осуществления следует считать во всех отношениях иллюстративными, а не ограничивающими изобретение, описанное в настоящем документе.

Примеры

Пример 1. Анализ продукта.

Если спектрофотометрия расширена с охватом также видимого диапазона, можно детектировать цвета. Обычно при получении HOCl образуются такие газы, как ClO_2 , Cl_2O и Cl_2 , которые можно обнаруживать в видимом диапазоне как желтые или желто-красные (Tzanavaras et al., Central European J. of Chemistry, 2007, 5(1) 1-12). Данные на фиг. 9 показывают, что HOCl , полученная с применением способов согласно изобретению, не демонстрирует поглощения от окрашенных газов, на что указывает отсутствие окрашенного вещества. Известно, что HOCl дает пик при 292 нм (Feng et al., 2007, J. Environ. Eng. Sci. 6, 277-284).

Пример 2.

HOCl , полученную в процессе, описанном выше, хранили в условиях теплового напряжения при 40°C, чтобы ускорить разложение, при использовании четырех различных типов водных растворов: (1) вода чда (деионизированная вода); (2) водопроводная вода; (3) вода чда с фосфатным буфером и (4) водопроводная вода с фосфатным буфером. Характеристики продукта HOCl контролировали сразу после реакции ($T=0$); через четыре недели ($T=4$); восемь недель ($T=8$) и двенадцать недель ($T=12$).

Фиг. 10 является графиком, на котором показано количество (в миллионных долях (м.д.)) полученной HOCl сразу после реакции ($T=0$) и ее стабильность с течением времени. Данные показывают, что вода чда (деионизированная вода) без фосфатного буфера являлась наиболее стабильной в течение двенадцати недель, показав наименьший уровень разложения продукта относительно его первоначально полученного количества. Деионизированная вода дает намного более стабильный продукт, чем при использовании водопроводной воды. Кроме того, и неожиданно, данные показывают, что фосфатный буфер может отрицательно повлиять на количество получаемого продукта HOCl .

Фиг. 11 является графиком, на котором показано, как pH продукта HOCl изменялся с течением времени. Во всех случаях pH с течением времени уменьшался, однако, во всех случаях, в течение двенадцати недель pH оставался в диапазоне pH 4-7.

Фиг. 12 является графиком, на котором показана окислительная способность продукта HOCl с течением времени. Данные показывают, что продукт сохранял окислительную способность в течение двенадцати недель, независимо от исходной воды.

Пример 3. Уксусная кислота в сравнении с соляной кислотой.

При использовании вышеописанного процесса, HOCl получали с использованием соляной кислоты (HCl) и уксусной кислоты, после чего хранили в условиях тепловой нагрузки при 40°C. Регистрировали первоначально полученное количество HOCl ($T=0$), а затем регистрировали количество продукта HOCl , оставшегося после двенадцати дней. Получали по три партии каждого продукта. Данные для HOCl , полученной с HCl , показаны в табл. 1. Данные для HOCl , полученной с уксусной кислотой, показаны в табл. 2.

Таблица 1

НОСІ, полученная с HCl

Номер партии	Начальное количество (м.д.)	Начальный pH	Количество через 12 дней (м.д.)	pH после 12 дней	Степень разложения	Степень изменения pH
1	192	7,12	159	5,71	17,2%	19,8%
2	183	5,88	147	4,01	19,7%	31,8%
3	189	5,21	154	3,97	18,5%	23,8%

Таблица 2

НОСІ, полученная с уксусной кислотой

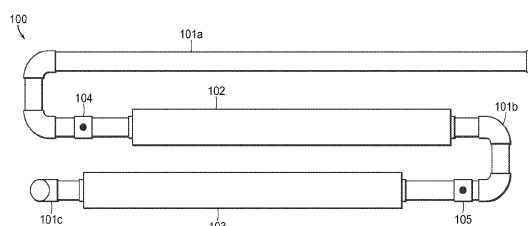
Номер партии	Начальное количество (м.д.)	Начальный pH	Количество после 12 дней (м.д.)	pH после 12 дней	Степень разложения	Степень изменения pH
1	205	4,62	180	4,50	12,4%	2,7%
2	205	5,33	178	5,04	13,3%	5,4%
3	207	4,07	178	3,89	13,9%	4,6%

Данные показывают, что использование уксусной кислоты обеспечивает более высокую стабильность продукта, скорее всего из-за более высокой стабильности при pH. Без ограничения какой-либо конкретной теорией или механизмом действия, считается, что разная протонная емкость уксусной кислоты и соляной кислоты, т.е. то, что уксусная кислота отдает меньше протонов в жидкость, чем соляная кислота, приводит к более высокой стабильности НОСІ с течением времени.

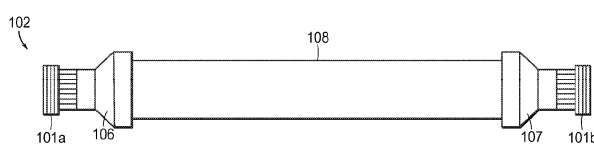
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Не содержащая воздуха противомикробная композиция для лечения биопленки в ткани или на поверхности ткани, включающая раствор уксусной кислоты и хлорноватистой кислоты, имеющий сбалансированную концентрацию каждой из кислот для достижения синергетического эффекта, приводящего к тому, что композиция достаточна для лечения бактериальной биопленки без повреждения окружающей ткани, при этом уксусная кислота инкапсулирована в наночастицу и имеет концентрацию приблизительно 2 мас.%, а хлорноватистая кислота имеет концентрацию приблизительно 200 м.д.

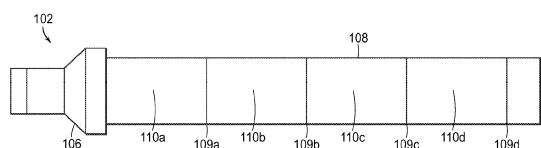
2. Композиция по п.1, где композиция изготовлена в форме геля, крема, мази или масла.



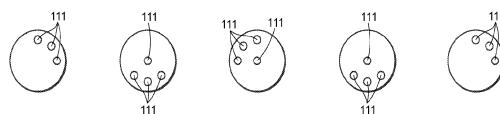
Фиг. 1



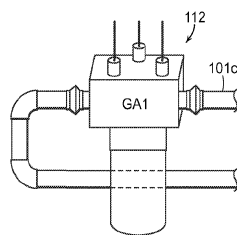
Фиг. 2



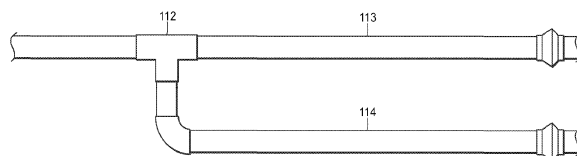
Фиг. 3



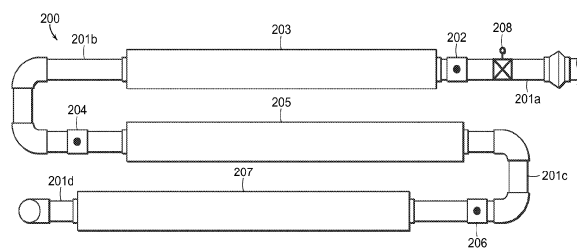
Фиг. 4



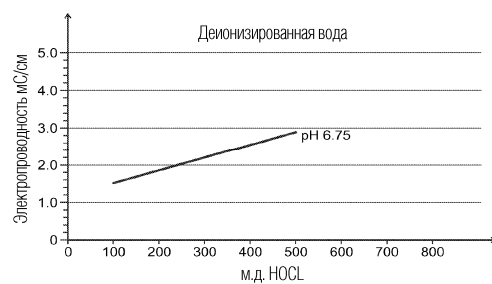
Фиг. 5



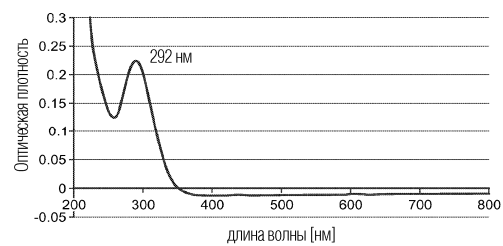
Фиг. 6



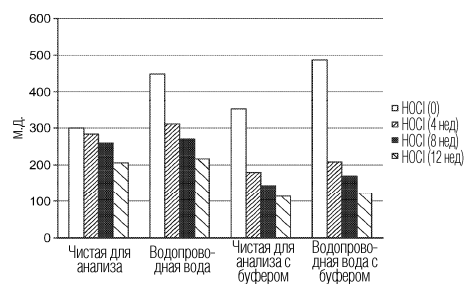
Фиг. 7



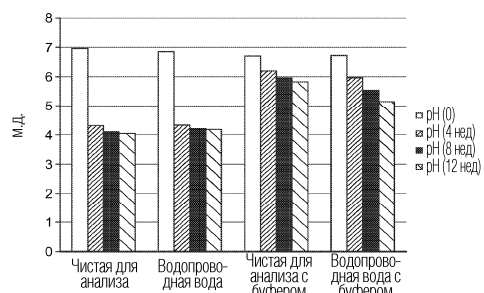
Фиг. 8



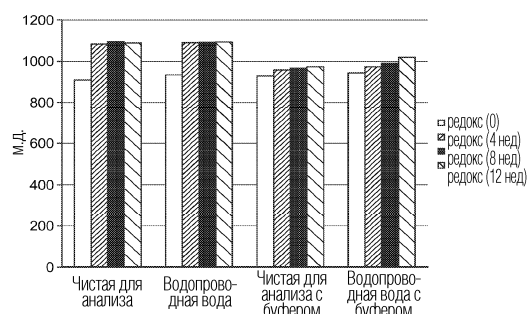
Фиг. 9



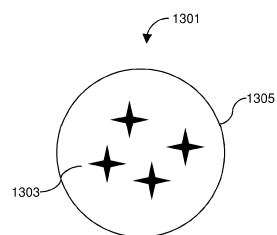
Фиг. 10



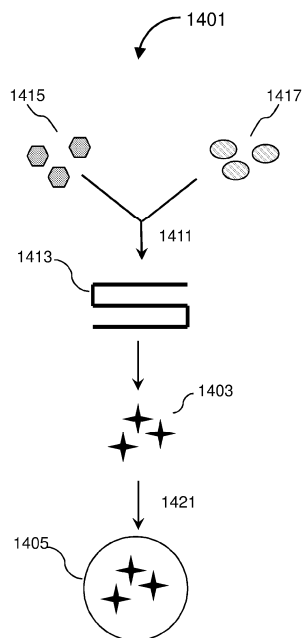
Фиг. 11



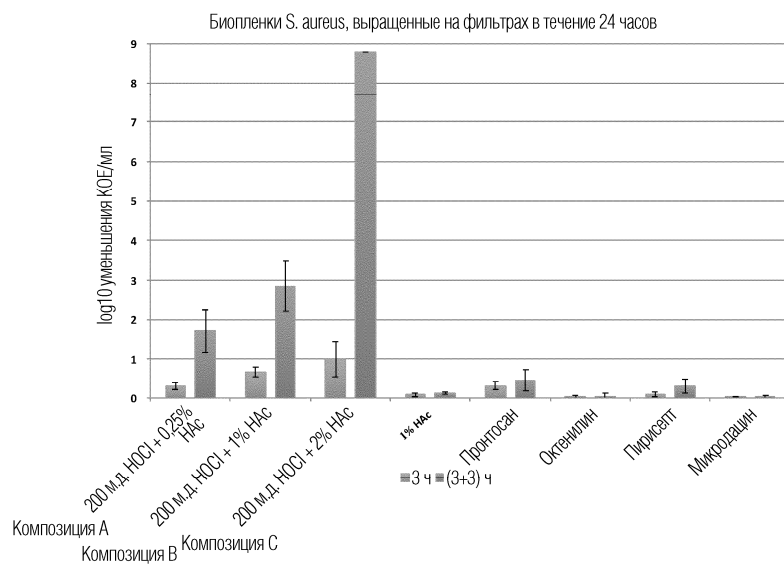
Фиг. 12



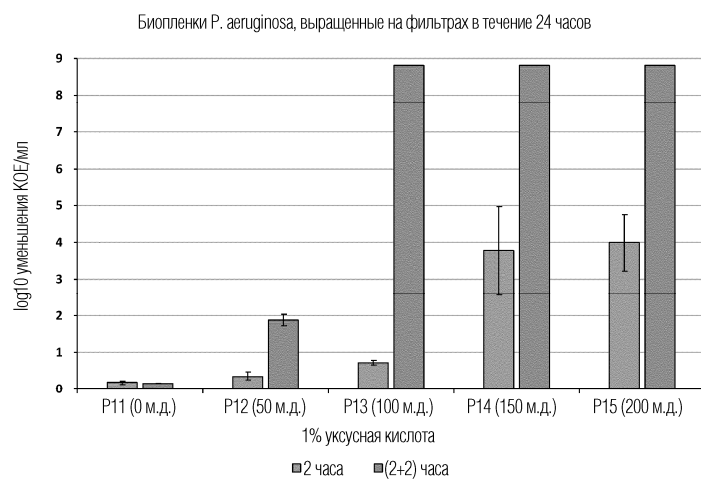
Фиг. 13



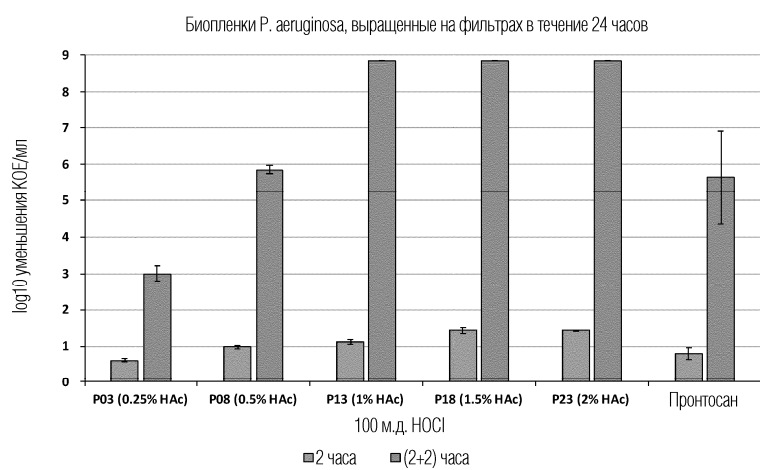
Фиг. 14



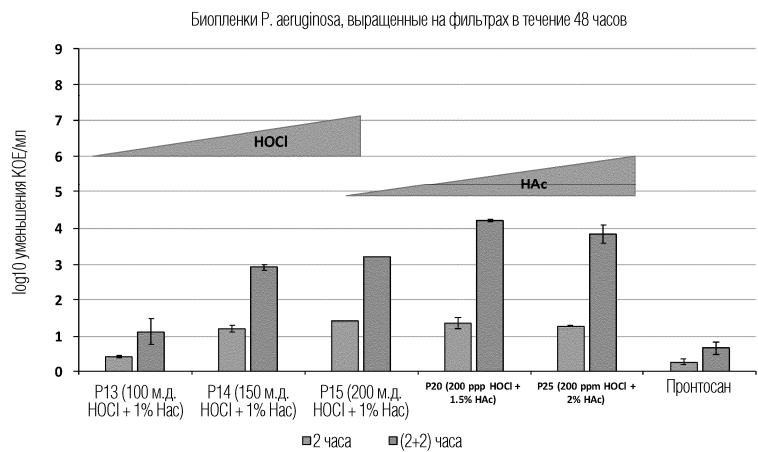
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

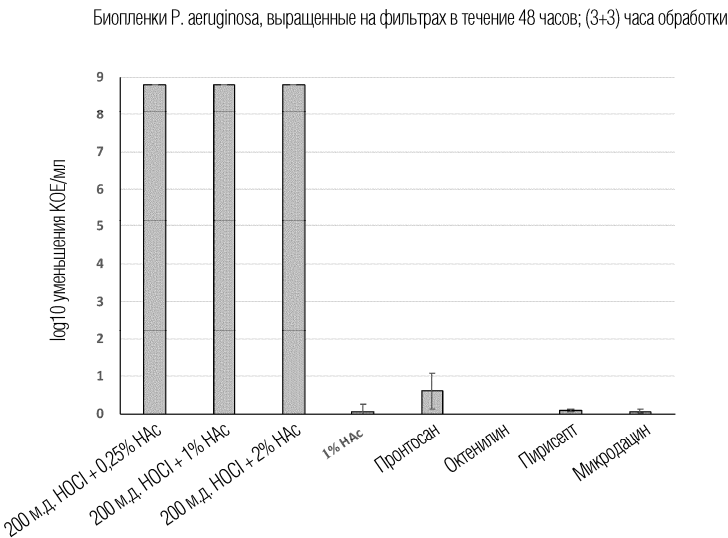
Биопленки *P. aeruginosa*, выращенные на фильтрах в течение 24 часов

log10 уменьшения КОЕ/мл

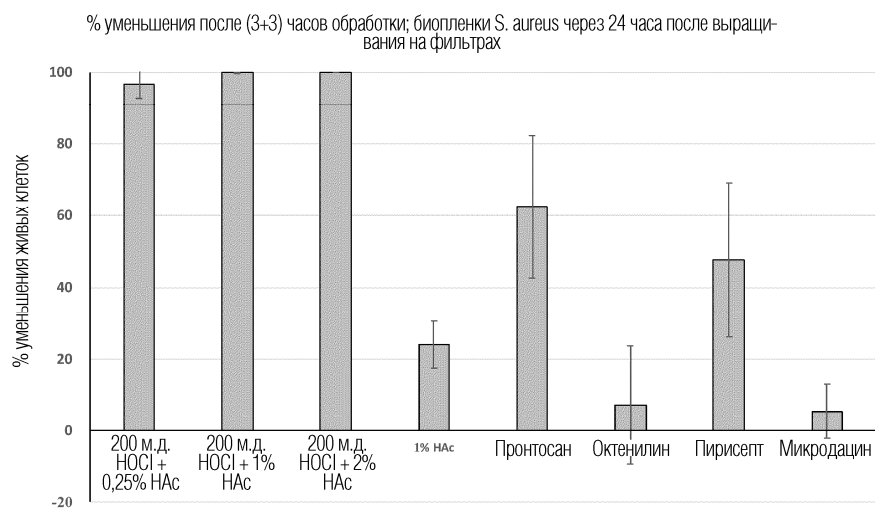
После 2 ч обработки	Нас / HOCl	0 м.д.	50 м.д.	100 м.д.	150 м.д.	200 м.д.
	0,25%			0,60	5,57	8,75
	0,5%			0,97	5,34	8,75
	1%	0,18	0,35	1,11	3,77	4,00/8,75
	1,5%	0,00	0,00	1,43		8,75
	2%	0,19	0,00	1,42		8,75

После 2+2 ч обработки	Нас / HOCl	0 м.д.	50 м.д.	100 м.д.	150 м.д.	200 м.д.
	0,25%			3,00	8,66	8,75
	0,5%			7,31	8,66	8,75
	1%	0,15	1,86	8,85	8,80	8,80
	1,5%	0,00	1,08	8,85		8,75
	2%	0,00	1,23	8,85		8,75

Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21

