(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292925 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.21

(22) Дата подачи заявки
2021.04.14

(51) Int. Cl. ***A01N 63/00*** (2020.01)
A01N 59/00 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

(54) ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ, ПРОТИВОВИРУСНЫХ, ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

(31) **2005432.6**
(32) **2020.04.14**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2021/050900**
(87) **WO 2021/209753 2021.10.21**

(71) Заявитель:
КЬЮРЕС ГРУП ЛТД (GB)

(72) Изобретатель:
Стед Ричард (GB)

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

(57) Твердая композиция, содержащая (a) иммобилизованный или неиммобилизованный пероксидазный ферментативный каталитический агент; (b) окисляемый субстрат, выбранный из (i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или (ii) псевдогалогенов и их производных; (c) по меньшей мере один окисляющий агент; (d) необязательно по меньшей мере один инертный наполнитель и (e) необязательно буферную систему.

202292925 A1

202292925 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576531EA/042

ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ, ПРОТИВОВИРУСНЫХ, ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к твердым композициям, которые можно добавлять в водную систему для приготовления антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и дезинфицирующих растворов.

Уровень техники

Ферменты и ферментативные системы хорошо известны как природные противомикробные вещества. Их примером являются встречающиеся в природе пероксидазные системы, которые имеют противомикробные свойства. Однако пероксидазы сами по себе не имеют противомикробного действия. Полная противомикробная пероксидазная система требует трех компонентов: пероксидазного ферментативного каталитического агента, перекиси водорода и окисляемого субстрата, такого как отрицательно заряженный галоген или псевдогалоген. Катализируемое пероксидазой окисление (псевдо)галогенов дает химически активные агенты, которые окисляют микроорганизмы, повреждая основные структурные и функциональные компоненты и вызывая ингибирование микробного метаболизма и роста.

Различные пероксидазы предпочтительно окисляют различные галогены или (псевдо)галогены, с генерированием различных противомикробных частиц. Например, миелопероксидаза (MPO) нейтрофилов использует хлорид как субстрат и образует гипохлористую кислоту как основной продукт. Лактопероксидаза (LPO) молока и пероксидаза слюны (SPO) легко окисляют тиоцианат (SCN-) и генерируют гипотиоциановую кислоту или ее сопряженное основание гипотиоцианит (OSCN-), последний является преобладающим в большинстве физиологических жидкостей. Йодид (I^-) также может окисляться под действием MPO, LPO и SPO, и он является наиболее легко окисляемым из всех галогенидов in vitro.

Такие пероксидазные системы (и системы, полученные из растений) хорошо известны, и они являются в высшей степени желательными при приготовлении антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и дезинфицирующих растворов. Однако из-за химической нестабильности участвующих химических частиц, применение таких систем часто ограничено и хранение в течение продолжительных периодов времени часто невозможно. Такие продукты на основе пероксидазы часто страдают от следующих проблем:

Короткий срок хранения в упаковке

Короткий период полураспада раствора, содержащего активные частицы

Сложные способы приготовления

Необходимость в коагулянте (как правило, в соли металла) в продукте для

стабилизации и/или разделения суспензии в воде. Такие коагулянты (такие как коагулянты на основе алюминия) являются в высшей степени нежелательными при использовании такого продукта в контакте с пищевым продуктом.

Стоимость получения таких продуктов часто является высокой

Настоящее изобретение осуществляется с учетом приведенных выше соображений.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает твердую композицию, содержащую:

(a) иммобилизованный или неиммобилизованный пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных, или

(ii) псевдогалогенов и их производных;

(c) по меньшей мере, один окисляющий агент;

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель; и

(e) необязательно, буферную систему.

В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(c) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель;

(d) необязательно, буферную систему, и

вторую твердую композицию, содержащую:

(e) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(f) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается:

набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель,

вторую твердую композицию, содержащую:

(c) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных;

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель

(e) необязательно, буферную систему, и

третью твердую композицию, содержащую:

(f) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(g) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается водная система, содержащая твердую композицию, как описано в настоящем документе, и воду. В другом аспекте настоящего изобретения водная система применяется как антибактериальный раствор, дезинфицирующий, противогрибковый раствор и противовирусный раствор. Водную систему можно использовать в способах очистки, промывки и дезинфекции материалов, включая поверхности.

Водные системы можно использовать при приготовлении растворов, предназначенных для пищевых, фармацевтических и косметических продуктов. В дополнение к этому, их можно использовать для распыления на воздухе и на поверхностях для уничтожения патогенов. Например, водный раствор может распыляться в замкнутых пространствах или в определенных открытых областях, например, в госпиталях, например, в палатах, залах ожидания, в клинической ситуации и внутри самолетов или в помещениях для хранения скоропортящихся продуктов, для уничтожения патогенов в воздухе и патогенов на поверхностях.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ стерилизации воды, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции, описанной в настоящем документе, в стерилизуемую воду, или

(ii) применения набора, описанного в настоящем документе, где первая и вторая твердая композиции добавляются в стерилизуемую воду; или

(iii) добавления водной системы в стерилизуемую воду.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ приготовления антибактериального раствора, дезинфицирующего, противогрибкового раствора и противовирусного раствора, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции, как определено в настоящем документе, в воду или

(ii) применения набора, как определено в настоящем документе, где первая и вторая твердая композиции добавляются в воду,

необязательно, добавления других дополнительных противоинфекционных, противомикробных, противовирусных, антибиотических, противогрибковых агентов, консервантов или дезинфицирующих агентов.

Настоящее изобретение включает сочетание описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, где такое сочетание является четко невозможным или явно недопустимым.

Подробное описание изобретения

Аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут теперь обсуждаться со ссылками на прилагаемые фигуры.

Фигура 1 представляет собой график, показывающий 5-литровый масштабируемый эксперимент, который показывает количество гипотиоцианатных ионов, присутствующих в течение 120-часового хранения.

Фигура 2 представляет собой график, показывающий количество гипотиоцианатных ионов, присутствующих при использовании пероксида кальция и перкарбоната натрия в течение 24-часового хранения.

Фигура 3 представляет собой график, показывающий количество гипотиоцианитных ионов, присутствующих при использовании пероксида кальция (с буферным раствором лимонная кислота : тринатрий цитрат) по сравнению с пероксидом кальция (без буфера) и перкарбонатом натрия (без буфера) в течение 24-часового хранения.

Фигура 4 представляет собой график, показывающий изменение м.д. ионов в течение конечного 15-минутного перемешивания реакции (после добавления пероксида кальция/перкарбоната натрия).

Фигура 5 представляет собой график, показывающий изменения pH в течение периода перемешивания.

Композиция по настоящему изобретению находится в твердой форме. Под этим авторы подразумевают, что компоненты, которые образуют композицию, являются твердыми, и они предпочтительно являются сухими.

Под пероксидазными ферментативными каталитическими агентами авторы подразумевают свободные ферменты, которые широко доступны в природе. Их главная функция заключается в катализе реакций окисления, потребляя при этом окисляющие агенты, такие как перекись водорода. Как правило, требуется донор электрона (восстанавливающий агент), чтобы реакция окисления шла в прямом направлении.

Пероксидазы, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают пероксидазы растительного происхождения, включая, но, не ограничиваясь этим, аскорбатпероксидазу и пероксидазу на основе тиола. Пероксидазы можно также получать из материалов животного или человеческого происхождения, включая, но, не ограничиваясь этим, лактопероксидазу, тиреопероксидазу, миелопероксидазу, эозинофильную пероксидазу и мочевинную пероксидазу.

Пероксидаза в присутствии перекиси водорода и в присутствии галогенидров или тиоцианатов как доноров электронов может генерировать продукты, которые обладают широким диапазоном противомикробных свойств. Пероксидазы могут изменяться в сочетании с конкретными галогенидами или тиоцианатами, с которыми они могут реагировать. Например, миелопероксидаза использует Cl", Br", I" или SCN" как доноры электрона и окисляет их с образованием противомикробных гирогалогенидов или гипотиоцианитов. Лактопероксидаза катализирует окисление Br", I" или SCN", но не Cl", для генерирования противомикробных продуктов. Пероксидаза хрена использует только I" как донор электрона для получения I2, HIO и IO".

Предпочтительно, используемая пероксидаза представляет собой лактопероксидазу.

Фермент может быть иммобилизованным или неиммобилизованным. Под термином “иммобилизованный” авторы подразумевают фермент, присоединенный к

инертному нерастворимому материалу (например, альгинату кальция). Это может обеспечить повышение стойкости к изменениям условий, таких как pH или температура. Под термином “неиммобилизованный” авторы подразумевают, что фермент является свободным.

Твердая композиция содержит окисляемый субстрат. Он выбирается на основе используемой пероксидазы. Специалист в данной области техники знает пероксидазные системы и понимает, что в случае выбора лактопероксидазы, окисляемый субстрат будет представлять собой либо тиоцианатные ионы, либо йодидные ионы (или их смеси). В другом примере, в случае использования миелопероксидазы, требуются либо тиоцианатные ионы, йодидные ионы, либо хлоридные ионы (или их смеси).

Окисляемый субстрат выбирают из: отрицательно заряженных галогенов и их производных или псевдогалогенов и их производных. Термин отрицательно заряженный галоген относится к хлоридам и йодидам. Хотя можно использовать бромиды, предпочтительно их не использовать. Псевдогалогены представляют собой многоатомные аналоги галогенов, химия которых напоминает истинные галогены и позволяет им замещать галогены в нескольких классах химических соединений. Псевдогалогены существуют в молекулах псевдогалогенов. Примеры псевдогалогенов включают гипотиоцианит, изотиоцианат и тиоцианат. Под производными авторы подразумевают их соли.

Окисляемый субстрат выбирают из:

(i) галогенов, таких как хлориды, такие как хлорид натрия, йодидов, таких как йодид калия и йодид натрия; или

(ii) солей псевдогалогенов, выбранных из тиоцианата натрия, тиоцианата калия, бисульфита натрия, гидросульфита натрия, метабисульфита натрия, нитрита натрия, нитрита калия, гипохлорита натрия.

Предпочтительно, окисляемый субстрат выбирают из тиоцианата натрия, тиоцианата калия и йодида калия и их сочетаний.

Необязательно, окисляемый субстрат может быть инкапсулированным. Необязательно, окисляющий агент может быть инкапсулированным. Типичные инкапсулирующие агенты, которые можно использовать, включают, но, не ограничиваясь этим, альгинат, хитозан, каррагенан, смолы (такие как ксантановая смола) и желатин. Технологии инкапсулирования хорошо известны и доступны специалистам в данной области.

Согласно настоящему изобретению, окисляющий агент представляет собой любое химическое соединение, которое способно образовывать перекись водорода. Для настоящего изобретения является предпочтительным, чтобы окисляющий агент находился в твердой форме. Окисляющий агент может быть выбран из пероксидов металлов, таких как пероксид кальция, пероксид магния или пероксида натрия. Окисляющий агент может также быть выбран из перманганатов и перкарбонатов, таких как перкарбонат натрия.

Окисляющий агент может также представлять собой комбинацию декстроза- и глюкооксидазы. Они производят перекись водорода и побочный продукт глюконо-дельта-лактон. Кислотность от глюконо-дельта-лактона может быть преимущественной в том, что она понижает pH. При более низких pH образующийся активный агент, как считается, представляет собой гипотиоциановую кислоту и также считается, что она имеет более сильное противомикробное воздействие чем ее производное. При оптимальном pH 5,3, гипотиоцианатный ион находится в равновесии с гипотиоциановой кислотой. Незаряженная гипотиоциановая кислота, как считается, является более бактериоцидной из двух форм. (Thomas EL, Pera KA, Smith KW, Chwang AK (February 1983). "Inhibition of Streptococcus mutans by the lactoperoxidase antimicrobial system". Infect. Immun. 39 (2): 767-78. PMC 348016. PMID 6832819).

Предпочтительно, окисляющий агент выбирают из пероксида кальция и перкарбоната натрия. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что как пероксид кальция, так и перкарбонат натрия, при растворении в воде, высвобождают 25-30% активного кислорода (это сходно с доступностью, когда перекись водорода используется непосредственно). Следует отметить, что как пероксид кальция, так и перкарбонат натрия доступны в качестве ингредиентов, одобренных для пищевых продуктов.

Согласно настоящему изобретению, твердая композиция может также сдержать, по меньшей мере, один инертный наполнитель, который выбирают из микрокристаллической целлюлозы, карбоната кальция, моногидрата декстрозы, стеарата магния, дикальция фосфата, порошка лактозы, мультифункционального крахмала, частично деполимеризованной целлюлозы, частично предварительно желатинизированных крахмалов, высокофункционального крахмала, бентонита и их сочетаний.

Под инертным наполнителем (или вспомогательным средством) авторы подразумевают неактивные химические вещества, которые используют для придания объема твердым препаратам, которые содержат один или несколько сильнодействующих активных ингредиентов. Автор обнаружил, что в композициях, которые содержат окисляемые субстраты, такие как тиоцианат, имеется повышение содержания влажности, которое может приводить к комкованию. Это может сделать сложным растворение композиции в воде. Для преодоления этого, можно использовать инертный наполнитель. Кроме того, инертный наполнитель используют потому, что точное заполнение капсул и саше при низких уровнях не всегда является надежным.

Предпочтительно, инертный наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу (MCC). Этот тип инертного наполнителя является полезным потому, что он является одобренным в виде как пищевых, так и фармацевтических сортов. В дополнение к этому, он поглощает влажность. Также можно использовать другие подобные типы инертных наполнителей.

Необязательно, инертный наполнитель представляет собой оксид кремния. Этот тип инертного наполнителя также является полезным для целей поглощения влажности,

поддерживая таким образом компоненты твердой композиции более сухими и поддерживая стабильность соединений.

В другом аспекте настоящего изобретения, инертный наполнитель отсутствует.

Согласно настоящему изобретению, твердая композиция дополнительно содержит буферную систему. Буфер представляет собой раствор, который препятствует резким изменениям pH. Буферы делают это поскольку они состоят из определенных пар растворенных веществ, например, из слабой кислоты плюс соль, полученная из этой слабой кислоты, или из слабого основания плюс соль этого слабого основания. Буферы хорошо известны в данной области. Термин “буферная система”, как подразумевается, описывает твердую буферную композицию, которая содержит, например, кислоту и соль, такие как лимонная кислота и тринатрий цитрат. Когда буферную систему добавляют в воду, буферная система образует буферный раствор.

Типы солей, которые могут присутствовать в буферной системе, включают, но, не ограничиваясь этим, цитраты, бораты, карбонаты и фосфаты. Можно также использовать соли других органических кислот, включая, но, не ограничиваясь этим, уксусную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту и винную кислоту.

Предпочтительно, буферная система обеспечивает, чтобы pH твердой композиции, приготовленной как раствор, находился в пределах от равного или меньшего чем 6,5 на начальных стадиях с последующим ростом до pH равного или большего чем 7,5. Низкий pH является оптимальным для начального образования гипотиоцианитных ионов, в то время как более высокий pH стабилизирует затем образующиеся гипотиоцианитные ионы. Добавление/использование буфера для стабилизации и контроля pH дает в результате высокое начальное содержание гипотиоцианита, а также стабилизирует гипотиоцианит в растворе в течение нескольких часов.

Необязательно, буферную систему выбирают из следующих систем:

лимонная кислота : тринатрий цитрат

лактат кальция : лимонная кислота

L (+)-тартрат дегидрат натрия : лимонная кислота;

лактат кальция : DL-: яблочная кислота

L (+)- тартрат натрия : винная кислота.

Однако буферная система, как предполагается, не ограничивается перечисленными выше системами и можно использовать другие буферные системы.

В некоторых примерах, буферная система присутствует в количестве от 0,5 до 0,9 грамм. Количество буферной системы может изменяться в зависимости от конкретных выбранных компонентов и соответствовать конечному использованию желаемого продукта.

В некоторых примерах, если буферная система присутствует, композиция дополнительно содержит инертный наполнитель, который является гигроскопичным и поэтому понижает чувствительность буферной системы к любой присутствующей

влажности. В некоторых примерах, инертный наполнитель представляет собой оксид кремния.

В некоторых примерах, твердая композиция не содержит буферной системы, и буферная система или буферный агент может быть добавлен отдельно в водную систему, содержащую твердую композицию, описанную в настоящем документе.

Предпочтительно, твердая композиция не содержит:

(i) коагулянта;

(ii) загущающего агента, предпочтительно, твердая композиция не содержит глины, такой как бентонит; и/или

(iii) флоккулянта.

Эти типы компонентов, как известно, используют в пероксидазных системах для поддержки реакционной среды, но затем они изолируются и удаляются в конце реакции. Как правило, используют коагулянты, такие как полиалюминий хлорид. Однако такие металлосодержащие коагулянты являются нежелательными, когда имеется возможность того, что раствор, который их содержит, может вступить в контакт с пищевым продуктом или напитком. Также, это устраняет загрязнение воды металлами, если/когда вода поступает в систему сточных вод.

Типичные коагулянты, которые устраняются с помощью настоящего изобретения, включают соли алюминия или железа, включая, но, не ограничиваясь этим, хлорид алюминия, хлорид железа (III) и полигидроксихлорид алюминия.

Типичные флоккулянты, которые устраняются с помощью настоящего изобретения, включают анионные или катионные полимерные флоккулянты, такие как полисахариды или полиакриламиды. Авторы обнаружили, что использование флоккулянтов (а также загустителей) может приводить к уменьшению количества активных частиц (таких как гипотиоцианит).

Хотя в качестве инертного наполнителя можно использовать бентонит, типичные загущающие агенты устраняются с помощью настоящего изобретения. Предпочтительно, загущающие агенты, такие как глины, каолин, оксида кремния или силикаты, отсутствуют в настоящем изобретении. Авторы обнаружили, что загустители, такие как бентонит, часто приводят к образованию окрашенного преципитата, который является нежелательным, когда его добавляют в воду, особенно если его добавлять в питьевую воду.

В предпочтительном аспекте, настоящее изобретение содержит:

(a) лактопероксидазу,

(b) тиоцианат натрия и/или тиоцианат калия, и/или йодид калия;

(c) пероксид кальция;

(d) микрокристаллическую целлюлозу и

(e) буферную систему.

Буферная система соответствует буферным системам, описанным в настоящем документе. Предпочтительно, буферная система представляет собой буферную систему лимонная кислота : тринатрий цитрат.

В другом аспекте, по настоящему изобретению предлагается набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(c) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель;

(d) необязательно, буферную систему; и

вторую твердую композицию, содержащую:

(e) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(f) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

Набор по настоящему изобретению содержит:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент в количестве от 5% до 45% масс от первой твердой композиции;

(b) окисляемый субстрат в количестве от 5% до 55% масс, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных, или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(c) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель в количестве от 0% до 90% масс от первой твердой композиции, и

вторую твердую композицию, содержащую:

(a) по меньшей мере, один окисляющий агент в количестве от 5% до 100% масс от второй твердой композиции; и

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель в количестве от 0% до 95% масс от второй твердой композиции.

Если первая твердая композиция содержит буферную систему, тогда она может присутствовать в количестве до 40% масс от первой композиции, и количество инертного наполнителя уменьшается до 40% масс от первой композиции.

По настоящему изобретению предлагается набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель,

вторую твердую композицию, содержащую:

(c) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель, и

третью твердую композицию, содержащую:

(a) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

По настоящему изобретению предлагается набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент в количестве от 3% до 100% масс от первой твердой композиции;

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель в количестве от 0% до 97% масс от первой твердой композиции,

вторую твердую композицию, содержащую:

(a) окисляемый субстрат в количестве от 3% до 100% масс от второй композиции, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель в количестве от 0% до 97% масс от второй композиции, и

третью твердую композицию, содержащую:

(c) по меньшей мере, один окисляющий агент в количестве от 3% до 100% масс от третьей композиции; и

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель в количестве от 0% до 97% масс от третьей композиции.

Если вторая твердая композиция содержит буферную систему, тогда она может присутствовать в количестве до 40% масс от второй композиции и количество инертного наполнителя уменьшается соответственно до 57% масс от второй композиции.

Рассмотренные выше массовые % компонентов, описанных выше, как предполагается, не являются ограничивающими для настоящего изобретения и включаются для примера. Количество каждого компонента в каждой композиции может изменяться в зависимости от конкретных выбранных компонентов и для соответствия конечному использованию желаемого продукта.

Набор предлагает продукт во множестве контейнеров, который дает возможность для хранения множества активных ингредиентов в течение максимального времени жизни в упаковке. Предпочтительно каждая из первой, второй и третьей (если она присутствует) в композиции содержится в саше, контейнере или капсуле. Предпочтительно, когда контейнер представляет собой бутылку, она изготавливается либо из пластика, либо из стекла. Капсула может изготавливаться из биоразлагаемого материала. Твердая композиция, когда она представляет собой один препарат, также может содержаться в саше, контейнере или капсуле.

Твердая композиция может существовать в отдельном контейнере. В частности, если один или несколько используемых ингредиентов являются иммобилизованными или инкапсулированными, можно, чтобы ингредиенты образовывали часть одной твердой

композиции. Использование отдельных саше, контейнеров или капсул дает возможность для раздельного хранения химически активных ингредиентов и таким образом увеличивает время жизни в упаковке твердой композиции. Это также обеспечивает отсутствие нежелательных реакций между реагентами.

Саше, контейнер или капсула могут содержать первую, вторую и третью твердую композицию. Когда набор содержит отдельное саше, предпочтительно, каждая из первой, второй и третьей твердой композиции присутствует в количестве от 0,2 г до 2,0 г (как желательно для фармацевтических продуктов). Предпочтительно, общая масса каждого из одного, двух или трех саше/капсул/контейнеров в наборе составляет от 0,6 до 6,0 г. Однако количество композиции в саше, контейнере или капсуле не ограничивается этой массой и может изменяться по потребности. Необязательно, если приготавливают 2-г саше и если присутствует буферная система, буферная система присутствует в количестве от 0,5 до 0,9 г.

Предпочтительно, при этом время жизни в упаковке первой, второй и третьей твердой композиции превышает два года (как желательно для фармацевтических и косметических продуктов и в большинстве других отраслей промышленности).

Для приготовления водной системы (также известной в настоящем документе как водный раствор), пользователь просто добавляет твердые композиции в воду в форме одного препарата или множества композиций (как описано выше). При необходимости, водный раствор, содержащий твердый композиции, перемешивают или встряхивают для растворения ингредиентов и для активирования реакции.

Вода может представлять собой водопроводную воду, дистиллированную воду, деионизованную воду, воду от обратного осмоса или бутилированную воду. Это может быть вода, которая удерживается в большом контейнере, таком как танкер. Объем воды для обработки не ограничивается. Можно также создавать непрерывный поток посредством контролируемого добавления твердой композиции, как описано в настоящем документе, в проточную воду.

Количество ингредиентов, удерживаемых в саше, контейнере или капсуле, будет зависеть от требования водной системы и объема воды. Однако для простоты манипуляций и точного дозирования (например, в саше и капсулы), как правило, используют количество продуктов поменьше.

Как описано выше, первая, вторая и третья твердые композиции могут удерживаться в отдельных саше или контейнерах. При приготовлении водного раствора, в воду добавляют первую твердую композицию, затем вторую твердую композицию, а затем, необязательно, третью композицию, если она присутствует. Затем водный раствор может перемешиваться. Раствор можно перемешивать в течение до 30 минут, например, 25 минут, 20 минут или 15 минут. После перемешивания раствор можно оставлять на период от 1 минуты до 20 минут перед использованием. Авторы обнаружили, что, позволяя водному раствору оседать после перемешивания, повышают стабильность гипотиоцианитных ионов и время жизни в упаковке раствора.

По настоящему изобретению, водная система применяется как антибактериальный раствор, дезинфицирующий, противогрибковый раствор и противовирусный раствор. Водную систему можно также применять при:

(i) очистке, промывке и дезинфекции материалов, включая поверхности;

(ii) приготовление растворов, предназначенных для фармацевтических и косметических продуктов;

(iii) введении в воздух и нанесении на поверхности для уничтожения патогенов;

(iv) создании мелкодисперсного спрея или тумана перед ингаляцией для людей и/или животных.

Другая цель настоящего изобретения также относится к использованию твердых композиций, как описано в настоящем документе, или как части водной системы, отдельно или в сочетании с другими противоинфекционными, противомикробными, противовирусными, антибиотическими, противогрибковыми агентами или консервантами для дезинфицирования и санитарной обработки материалов, поверхностей, оборудования и медицинских устройств. Например, водную систему можно использовать в операционных залах для дезинфицирования поверхностей или оборудования в них.

Альтернативно, водные растворы по настоящему изобретению можно использовать для обработки воздуха, посредством дезактивации воздуха (пассивной), например, в самолетах, дезактивации окружающей среды (активной) и для очистки окружающей среды.

Настоящее изобретение также относится к использованию твердой композиции по настоящему изобретению, как описано в настоящем документе, или как части водной системы, отдельно или в сочетании с другими противоинфекционными, противомикробными, противовирусными, антибиотическими, противогрибковыми агентами, или консервантами для обработки пищевых продуктов или питьевой воды, воды для рекреационного водопользования и воды, используемой для последующих противомикробных применений.

Настоящее изобретение также относится к использованию указанной твердой композиции, отдельно или в сочетании с другими противоинфекционными, противомикробными, противовирусными средствами для удаления патогенов в сельском хозяйстве в форме спрея или тумана на полях цветов или сельскохозяйственных культур, или использовать в теплицах, или использовать в помещениях для хранения скоропортящихся продуктов.

Настоящее изобретение также относится к использованию указанной композиции, отдельно или в сочетании с другими противоинфекционными, противомикробными, противовирусными, антибиотическими, противогрибковыми агентами или консервантами для совместного применения с чистящими или дезинфицирующими агентами.

Улучшение стабильности и времени жизни в упаковке приготовленного водного раствора также позволяет использовать продукт, где это желательно, в больших количества раствора или там, где имеется потребность в водном растворе, содержащем

активные частицы, которые стабильны в течение более продолжительных периодов времени. Например, водный раствор можно приготавливать в больших количествах и использовать для полива растений на полях (где это, как правило, будет занимать у фермера несколько часов), для промывки растений с использованием постоянного потока водного раствора или для распыления как тумана в воздухе внутри склада готовой пищевой продукции.

Настоящее изобретение предлагает способ стерилизации воды, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции, определенной в настоящем документе, в стерилизуемую воду, или

(ii) использования набора, определенного в настоящем документе, где первая и вторая твердая композиции добавляются в стерилизуемую воду; или

(iii) добавления водной системы, определенной в настоящем документе, в стерилизуемую воду.

Настоящее изобретение предлагает способ приготовления антибактериального раствора, дезинфицирующего, противогрибкового раствора и противовирусного раствора, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции, как определено в настоящем документе, в воду, или

(ii) использования набора, как определено в настоящем документе, где первую, вторую и, необязательно, третью твердую композиции добавляют в воду,

(iii) необязательно, добавления дополнительных других противоинфекционных, противомикробных, противовирусных, антибиотических, противогрибковых агентов, консервантов или дезинфицирующих агентов.

Целевая концентрация активных частиц для растворов, приготовленных по настоящему изобретению, составляет 50-95 м.д. Это известно, как наиболее стабильный начальный уровень образования, а также как уровень высокой химической активности с точки зрения антипатогенной активности, особенно в растворе. Ниже 25 м.д. имеется очень малая антипатогенная активность, и уничтоженные патогены могут быстро восполняться благодаря росту существующих патогенов.

На воздухе целевая активность будет 25-50 м.д., где, как наблюдается, она является эффективной для уменьшения количества патогенов и соответствует безопасному уровню для вдыхания людьми и животными или при контакте с кожей.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили, что также возможно повышение уровней активных частиц до 120 м.д. при включении буфера (как демонстрируется в Примерах и Фигурах, ниже).

ПРИМЕРЫ

<u>Приготовление набора</u>

Приготавливают следующий набор:

1-ый контейнер (общая масса 0,5 г): 0,2 г LPO, 0,118 г NaSCN, 0,182 г микрокристаллической целлюлозы

2-ой контейнер (общая масса 0,5 г): 0,104 г CaO_2, 0,396 г микрокристаллической целлюлозы

Исследование осуществляют с указанным выше количеством порошка на 500 мл воды. Фигура 1 демонстрирует масштабирование этого эксперимента, при котором измеряют количество гипотиоцианитных ионов в течение 120 часов хранения при 4°C в масштабе 5 л. График показывает, что продукт сохраняет удовлетворительные уровни гипотиоцианита больше 40 часов.

Фигура 2 показывает сравнение воздействий пероксида кальция и перкарбоната натрия на стабильность гипотиоцианита. Фигура 2 показывает, что использование перкарбоната натрия дает более низкие уровни в течение первых 5 часов, затем уровень возрастает и остается более высоким по сравнению с реакцией, использующей пероксид кальция, в течение всех 24 часов хранения. Однако оба они достигают удовлетворительных уровней стабильности.

Также приготавливают следующие наборы:

С наполнителем									
	Капсула 1			Капсула 2			Объединенный набор		
	грамм	0,500	%	грамм	0,500	%	грамм		%
LPO		0,100	20,000		0,000	0,000		0,100	10,000
NaSCN		0,118	23,600		0,000	0,000		0,118	11,800
CaPEROX		0,000	0,000		0,104	20,800		0,104	10,400
MCC		0,282	56,400		0,396	79,200		0,678	67,800
			100,000			100,000			100,000
С наполнителем									
	Саше 1			Саше 2			Объединенный набор		
	грамм	2,000		грамм	2,000		грамм	4,000	
LPO		0,100	5,000		0,000	0,000		0,100	2,500
NaSCN		0,118	5,900		0,000	0,000		0,118	2,950
CaPEROX		0,000	0,000		0,104	5,200		0,104	2,600
MCC		1,782	89,100		1,896	94,80		3,678	91,950
			100,000			100,000			100,000

Без наполнителя									
	Капсула 2			Капсула 2			Объединенный набор		
	грамм	0,218	%	грамм	0,104	%	грамм	0,322	%
LPO		0,100	45,872		0,000	0,000		0,100	31,056
NaSCN		0,118	54,128		0,000	0,000		0,118	36,646
CaPEROX		0,000	0,000		0,104	100,000		0,104	32,298
MCC		0,000	0,000		0,000	0,000		0,000	0,000
			100,000			100,000			100,000

Стабильность и оптимизация буфера

Буферные системы исследуют для установления того, можно ли получить более высокие уровни гипотиоцианита. Исследуют набор, приготовленный выше (обсуждаемый со ссылками на Фигуры 1 и 2), и добавляют 6,5 мМоль буфера лимонная кислота : тринатрий цитрат.

Ингредиенты контейнера 1, выше, перемешивают в течение 10 минут. Добавляют ингредиенты контейнера 2 (содержащего твердую композицию, описанную выше, 0,104 г CaO_2, 0,396 г микрокристаллической целлюлозы, плюс буфер), и добавляют воду до общего объема 330 мл. Контейнер 2 перемешивают в течение 15 минут. Явно наблюдается значительное понижение pH после добавления контейнера 2 в исследование с 6,5 мМ буфера.

Фигура 3 показывает получение повышенных уровней гипотиоцианита, при использовании пероксида кальция с буфером.

Фигура 4 демонстрирует, что после отстаивания водного раствора, содержащего буферную систему, после добавления пероксида кальция/перкарбоната натрия и после перемешивания, м.д. гипотиоцианита повышается, а затем стабилизируется.

Фигура 5 показывает изменение pH в течение периода перемешивания (в целом 25 минут). Отметим, что KIB представляет собой наименование продукта/водного раствора, приготовленного по настоящему изобретению.

Рассмотренные выше результаты показывают, что буфер может быть полезным для настоящего изобретения, поскольку он делает возможным оптимальный профиль pH реакции. Получаемые преимущества включают более продолжительную стабильность (до 24 часов) гипотиоцианита в растворе. Этот более продолжительный период стабильности будет полезным в таких областях, как сельское хозяйство, при распылении на поле/сельскохозяйственной культуре для устранения бактериальных или вирусных проблем, или для очистки или стерилизации операционных залов или залов ожидания, где стерильность является желательной.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая композиция, содержащая:

(a) иммобилизованный или неиммобилизованный пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных;

(c) по меньшей мере, один окисляющий агент;

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель; и

(e) необязательно, буферную систему.

2. Твердая композиция по п.1, где пероксидазный ферментативный каталитический агент выбирают из лактопероксидазы, миелопероксидазы, эозинофильной пероксидазы, мочевинной пероксидазы и пероксидаз, полученных из растений**,** предпочтительно, где ферментативный каталитический агент представляет собой лактопероксидазу.

3. Твердая композиция по п.1 или п.2, где окисляемый субстрат выбирают из:

(i) хлоридов, таких как хлорид натрия, йодидов, таких как йодид калия и йодид натрия; или

(ii) тиоцианата натрия, тиоцианата калия, бисульфита натрия, гидросульфита натрия, метабисульфита натрия, нитрита натрия, нитрита калия, гипохлорита натрия.

4. Твердая композиция по любому из предыдущих пунктов, где окисляемый субстрат выбирают из тиоцианата натрия, тиоцианата калия и йодида калия и их комбинаций, где, окисляемый субстрат необязательно является инкапсулированным.

5. Твердая композиция по любому из предыдущих пунктов, где окисляющий агент выбирают из пероксида кальция, пероксида натрия, перкарбоната натрия и комбинации декстроза- и глюкооксидазы, где окисляющий агент необязательно является инкапсулированным.

6. Твердая композиция по любому из предыдущих пунктов, где твердая композиция содержит, по меньшей мере, один инертный наполнитель, который выбирают из микрокристаллической целлюлозы, карбоната кальция, моногидрата декстрозы, стеарата магния, дикальцийфосфата, порошка лактозы, мультифункционального крахмала, частично деполимеризованной целлюлозы, частично предварительно желатинизированных крахмалов, высокофункционального крахмала, бентонита, оксида кремния и их комбинаций.

7. Твердая композиция по любому из предыдущих пунктов, где твердая композиция не содержит:

(i) коагулянта;

(ii) загущающего агента, предпочтительно, твердая композиция не содержит глины, такой как бентонит; и/или

(iii) флоккулянта.

8. Твердая композиция по любому из предыдущих пунктов, где буферную систему

выбирают из лимонной кислоты: тринатрийцитрата; лактата кальция : лимонной кислоты; натрия L (+)-тартрата дегидрата: лимонной кислоты; лактата кальция : DL-малата : яблочной кислоты и L (+)- тартрата натрия: винной кислоты.

9. Твердая композиция по п.1, где твердая композиция содержит

(a) лактопероксидазу,

(b) тиоцианат натрия и/или тиоцианат калия, и/или йодид калия;

(c) пероксид кальция;

(d) микрокристаллическую целлюлозу и

(e) буферную систему.

10. Набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных; и

(c) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель;

(d) необязательно, буферную систему

вторую твердую композицию, содержащую:

(e) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(f) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

11. Набор, содержащий:

первую твердую композицию, содержащую:

(a) пероксидазный ферментативный каталитический агент;

(b) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель,

вторую твердую композицию, содержащую:

(c) окисляемый субстрат, выбранный из:

(i) отрицательно заряженных галогенов и их производных или

(ii) псевдогалогенов и их производных;

(d) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель;

(e) необязательно, буферную систему и

третью твердую композицию, содержащую:

(f) по меньшей мере, один окисляющий агент; и

(g) необязательно, по меньшей мере, один инертный наполнитель.

12. Набор по п.10 или п.11, где:

пероксидазный ферментативный каталитический агент является таким, как определено в п.2;

окисляемый субстрат является таким, как определено в п.3 или п.4;

инертный наполнитель является таким, как определено в п.6;

окисляющий агент является таким, как определено в п.5; и

буферная система является такой, как определено в п.8.

13. Набор по пп.10-12, где набор не содержит:

(i) коагулянта;

(ii) загущающего агента, предпочтительно, препарат не содержит глины, такой как бентонит; и/или

(iii) флоккулянта.

14. Набор по любому из пп.10-13, где каждая из первой и второй и, необязательно, третьей композиции содержится отдельно в саше, контейнере или капсуле.

15. Водная система, содержащая твердую композицию по любому из пп.1-9 и воду.

16. Водная система по п.15, где вода представляет собой водопроводную воду, деионизованную воду, дистиллированную воду, воду от обратного осмоса или бутилированную воду, большую массу воды или проточную воду.

17. Водная система по п.15 или п.16, для применения как антибактериальный раствор, дезинфицирующий, противогрибковый раствор или противовирусный раствор.

18. Водная система по любому из пп.15-17, для применения при:

(i) очистке, промывке и дезинфекции материалов, включая поверхности;

(ii) приготовлении растворов, предназначенных для фармацевтических и косметических продуктов;

(iii) введении в воздух и нанесении на поверхности для уничтожения патогенов; и

(iv) создании мелкодисперсного спрея или тумана перед ингаляцией для людей и/или животных.

19. Способ стерилизации воды, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции по любому из пп.1-9 в стерилизуемую воду, или

(ii) применения набора по любому из пп.10-14, где первая, вторая и, необязательно, третья твердые композиции добавляются в стерилизуемую воду; или

(iii) добавления водной системы по пп.15 и 16 в стерилизуемую воду.

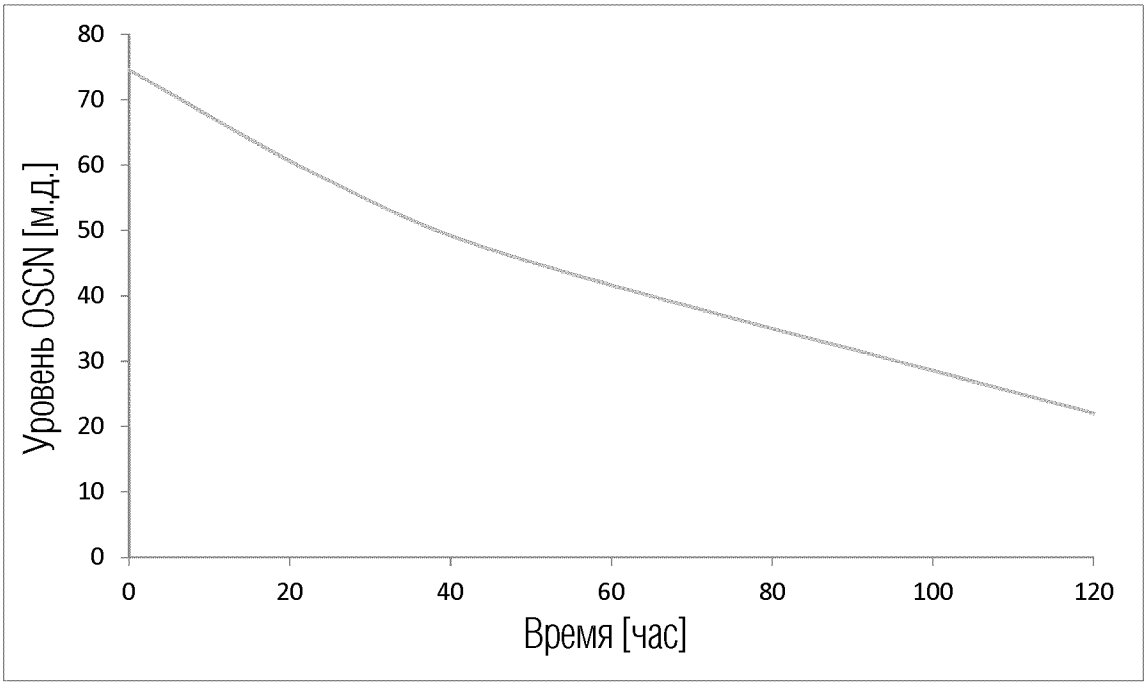
20. Способ приготовления антибактериального раствора, дезинфицирующего, противогрибкового раствора и противовирусного раствора, включающий стадии:

(i) добавления твердой композиции по любому из пп.1-9 в воду, или

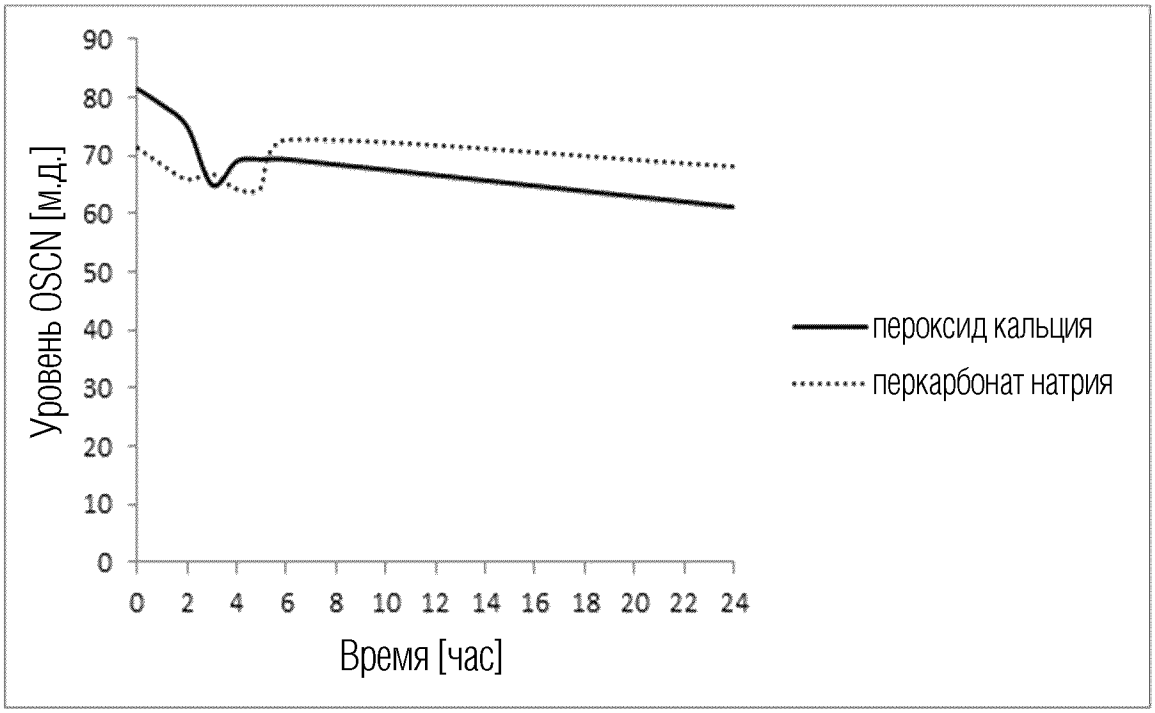
(ii) применения набора по любому из пп.10-14, где первая, вторая и необязательно, третья твердые композиции добавляют в воду,

(iii) необязательно, добавления дополнительных других противоинфекционных, противомикробных, противовирусных, антибиотических, противогрибковых агентов, консервантов или дезинфицирующих агентов.

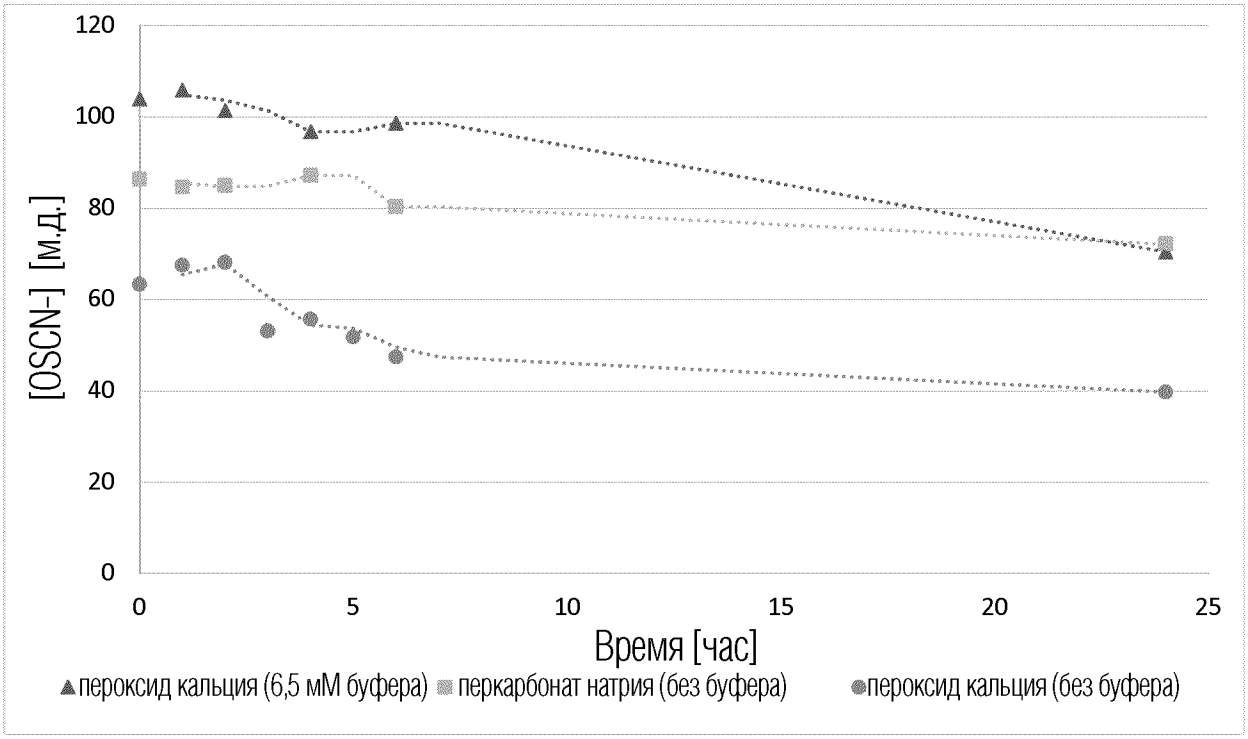
По доверенности


Уровень OSCN [м.д.]
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
100
120
Время [час]

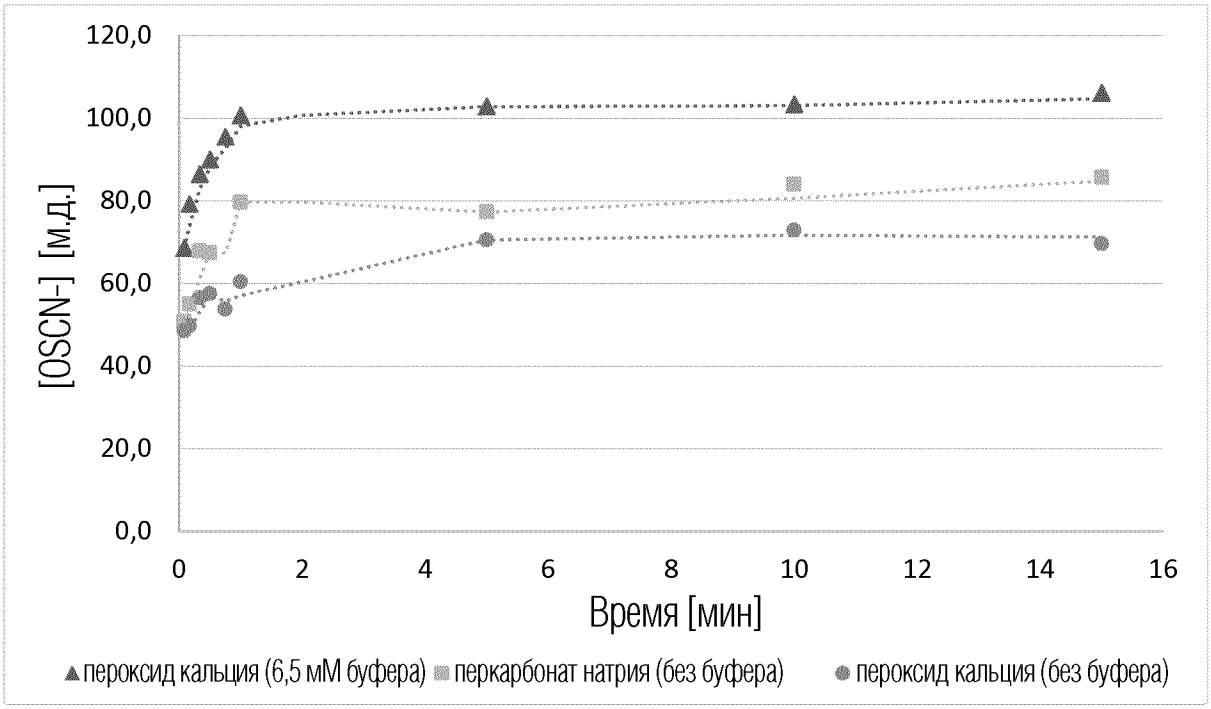
ФИГ. 1


Уровень OSCN [м.д.]
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Время [час]
пероксид кальция
перкарбонат натрия

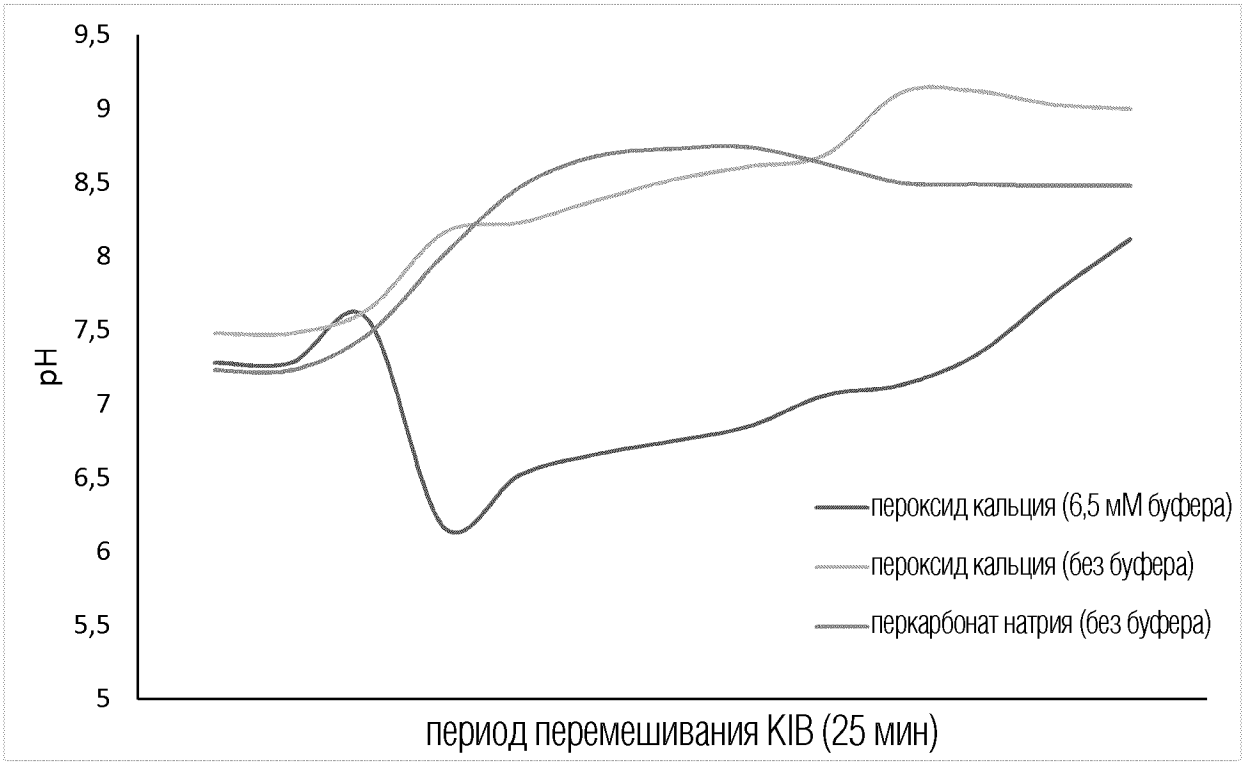
ФИГ. 2


120
100
80
60
40
20
0
[OSCN-] [м.д.]
0
5
10
15
20
25
Время [час]
пероксид кальция (6,5 мМ буфера)
перкарбонат натрия (без буфера)
пероксид кальция (без буфера)

ФИГ. 3


120,0
100,0
80,0
60,0
40,0
20,0
0,0
[OSCN-] [м.д.]
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Время [мин]
пероксид кальция (6,5 мМ буфера)
перкарбонат натрия (без буфера)
пероксид кальция (без буфера)

ФИГ. 4


9,5
9
8,5
8
7,5
7
6,5
6
5,5
5
pH
пероксид кальция (6,5 мМ буфера)
пероксид кальция (без буфера)
перкарбонат натрия (без буфера)
период перемешивания KIB (25 мин)

ФИГ. 5