



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108190

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 07410	(72) Винахідник(и):	Айдіноглу Ахмет Меліх (TR)
(22) Дата подання заявки:	13.11.2009	(73) Власник(и):	АРТАН ХОЛДИНГ АГ, Landstrasse 40, FL-9495 Triesen, Liechtenstein (LI)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.04.2015	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08450183.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	UA 84593 C2, 10.11.2008 EP 1 683 416 A, 26.07.2006 US 4 420 484 A, 13. 12.1983 WO 2007/023066 A, 01.03.2007 DE 10 2004 052308 A1, 13.04.2006 US 2001/036963 A1, 01.11.2001 KRAMER A ET AL: "Influence of the antiseptic agents polyhexanide and octenidine on FL cells and on healing of experimental superficial aseptic wounds in piglets: A double-blind, randomised, stratified, controlled, parallel- group study" SKIN PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY: JOURNAL OF PHARMACOLOGICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH, S. KARGER AG, BASEL, CH, Bd. 17, Nr. 3, 1. Januar 2004 (2004-01-01) , Seiten 141-146
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.11.2008		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.08.2011, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.04.2015, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2009/065111, 13.11.2009		

(54) РОЗЧИН, ЯКИЙ МІСТИТЬ ОКТЕНІДИН

(57) Реферат:

Винахід належить до октенідину або його фармацевтичної солі - октенідиндигідрохлориду, призначеного для сумісного терапевтичного застосування октенідину в розчині з поліспиртом формули 1: $(\text{H}-\text{C}-\text{OH})_a (\text{HO}-\text{C}-\text{OH})_b (\text{H}-\text{C}-\text{H})_c$, де a, b, c - цілі числа; a+b рівне, щонайменше, 2, переважно щонайменше 3; c вибраний з 0, 1 або числа в діапазоні від 2 до a+b, необов'язково з додаванням однієї або більш альдегідних груп, якщо вони утворюють (циклічні) ацеталі з однією з гідроксильних груп, або однієї або більш кетогруп, необов'язково у формі ацеталю з однією з гідроксильних груп; необов'язково з додаванням однієї або більше карбоксильних груп, якщо

UA 108190 C2

поліспирт є циклічним ацеталем або ацеталем, переважно з розміром кільця від 5 до 7 атомів, або його полімеру, простого полієфіру або складного полієфіру за умови, що, якщо $a+b$ рівне 2 або 3, то поліспирт має форму полімеру, простого полієфіру або складного полієфіру щонайменше з двома структурними елементами формули 1, а також до наборів, що містять вказані речовини, що діють, і до їх застосування для лікування інфекцій і ран.

Даний винахід належить до області дезінфікуючих і антисептичних складів, а також до їх застосування.

Октенідиндигідрохлорид - це мікробіцидна активна речовина, яка застосовується, перш за все, в антисептиці шкірних покривів, слизових оболонок і ран. На ринку він реалізується під торговою назвою Октенісепт (Octenisept®). Завдяки своєму широкому спектру дії, з одного боку, і хорошій сумісності, з іншого боку, це активної речовини набуває все зростаюче значення в медичній практиці як антисептик, і фактично вже витіснило класичні антисептичні речовини, що діяли, такі як хлоргексидин, триклозан і ПВП-йод (Повидон-йод), при деяких медичних показаннях.

Октенідин активно адсорбується на негативно зарядженій поверхні клітин. Там він реагує з аніонними полісахаридами стінок мікробних клітин і фосфоліпідами клітинної мембрани, проникає у ферментні системи, порушує клітинні функції і розриває плазматичну мембрану. В результаті цього порушується функція мітохондрій. Дослідження показують його інтенсивну адгезію до ліпідних компонентів в клітинних мембранах (наприклад, до кардіоліпіну), що пояснює сильну протимікробну дію при одночасно хорошій сумісності з людським епітелієм і раневою тканиною. Показана активність октенідину в розведенні 22 або 17 міліграм/л (= 0,0022 % або 0,0017 %) по відношенню до E. coli і S. aureus при тривалості дії 30 хв. [Kramer A., Muller G. Octenidindihydrochlorid; y: Wallhau ers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung; Stuttgart: Thieme, 2007].

Октенідин або октенідиндигідрохлорид і його похідні описані в US 4 206 215 і US 4 442 125 як протимікробні речовини.

DE 3 925 54 0 C1 відноситься до водного антисептичного складу, що містить октенідин, а також феноксиетанол і/або феноксипропанол, які застосовуються як розчинники.

DE 10 2004 052 308 A1 і WO 2006/039961 стосуються пігулок, що містять октенідин, для смоктання, передбачливо укладених в тверду матрицю з цукру. Матриця є твердою масою з цукру в концентраціях від 70 % до 99,95 % мас, яка служить як носій і маскує гіркий смак октенідину.

WO 2007/023066 A1 відноситься до розчину октенідиндигідрохлориду з одно- або двоатомним спиртом або гліцерином. Вказані спирти розглядаються як альтернатива традиційним феноксиетанолу або феноксипропанолу в раніше відомих препаратах октенідиндигідрохлориду.

WO 2007/031519 A2 відноситься до препаратів октенідиндигідрохлориду у формі укладених в оболонку ліпосом. Передбачається, що за рахунок застосування фосфоліпідних ліпосом можна понизити цитотоксичність октенідину.

EP 1 683 416 A стосується додавання спирту до розчинів октенідину. У рецептури, приведені в прикладах, доданий сорбітол або гліцерин.

EP 1 683 417 A відноситься до композицій з октенідином, які включають певні гліцеринові ефіри. Приведені в прикладах композиції містять гліцерин або глюконат натрію як добавки.

US 4 420 484 A відноситься до розчинів протимікробних аміно- і амонієвих сполук. У композицію з PEG (поліетиленгліколь) входить також октенідин.

WO 2007/023066 A відноситься до розчинів октенідиндигідрохлориду для дезінфекції ран і слизових оболонок, причому мета винаходу полягала в заміні добавок, таких як, наприклад, феноксиетанол, іншими спиртами. Так, наприклад, запропоновано додавати пентан-1,2-діол. Як добавка згадується і гліцерин.

Kramer et al., Skin Pharmacology and Physiology 17 (2004): 141-14 6, стосується дослідження з метою проведення порівняльної оцінки антисептичного потенціалу октенідину та полігексаніду. Результати показали, що дія октенідину декілька слабкіше, ніж полігексаніду, і цю слабкішу дію неможливо пояснити добавкою феноксиетанолу, присутньою в Octenisept® (октенісепт).

US 2001/03693 A1 описує композиції октенідину з одноатомними спиртами.

Не дивлячись на всі переваги октенідину, було б бажано отримати препарат, який проявляє покращену дію, зокрема, при терапевтичному застосуванні для антисептики ран і слизових оболонок.

Таким чином, даний винахід в одному аспекті відноситься до октенідину або його фармацевтичної солі, зокрема, октенідиндигідрохлориду, призначеному для сумісного терапевтичного застосування октенідину в розчині з поліспиртом формули 1: (H-C-OH)_a (HO-C-OH)_b (H-C-H)_c,

де a, b, c - цілі числа; a + b рівне, щонайменше, 2, переважно, щонайменше, 3; c вибрано з 0, 1 або числа в діапазоні від 2 до a + b;

з додаванням однієї або більш альдегідних груп, якщо вони утворюють (циклічні) напівацеталі або ацеталі з однією з гідроксильних груп, і/або однією або більше кетогруп, необов'язково у формі ацеталю (або кеталю) з однією з гідроксильних груп

необов'язково з додаванням однієї або більше карбоксильних груп, якщо поліспирт є циклічним, напівацеталь або ацеталь, переважно з розміром кільця від 5 до 7 атомів, або його полімеру, простого полієфіру або складного полієфіру за умови, що, якщо $a + b$ рівне 2 або 3, то поліспирт має форму полімеру, простого полієфіру або складного полієфіру, щонайменше, з двома структурними елементами формули 1. У особливо переважному аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичного складу з октенідіном і глюкозою у вигляді суміші або у вигляді окремих компонентів в готовому наборі для сумісного застосування в розчині.

Переважно даний винахід в одному аспекті відноситься до фармацевтичного складу, що включає розчин октенідину, переважно октенідиндигідрохлориду, або однієї з його фармацевтично прийнятних солей і глюкози з концентрацією глюкози від 0,01 % до 12 % (мас/об.), переважно - від 0,1 % до 10 %, переважніше - від 0,5 % до 7,5 %, найпереважніше - від 2,5 % до 5 %, і з концентрацією октенідину від 0,0001 % до 5 % (мас/мас), переважно - від 0,001 % до 1 %, переважніше - від 0,002 % до 0,5 %, необов'язково разом з носієм. Особливі та інші об'єкти винаходу розкриваються у формулі винаходу.

Октенідін є високоефективним бактеріостатичним/бактеріцидним агентом, який використовується повсюдно для очищення ран і дезінфекції операційного поля перед хірургічним втручанням, зокрема, у вигляді солі дигідрохлориду. До цих пір він застосовувався переважно у вигляді водного розчину в концентрації 0,1 % (мас./об.) або в розведенні 1:1 розчином $\text{NaCl}_{\text{фізіол.}}$. Але за ефективним придушенням прокаріотів ховається певна негативна дія на зростання клітин-еукаріотів, які при правильному загоєнні рани мають проліферувати і диференціюватися для того, щоб утворився міцно зчеплений, щільний шар, що закриває рану. Стабільність клітинного покривного шару залежить від виникнення молекулярної взаємодії тканинного матриксу з молекулами клітинної поверхні.

В рамках винаходу було показано, що застосування $\text{NaCl}_{\text{фізіол.}}$ є причиною осадження октенісепта, що знижує його ефективність. Вдалося показати також, що цей недолік можна усунути шляхом додавання поліспиртів, зокрема, глюкози. У певних концентраціях така композиція сприяє прискореному виникненню клітинно-матриксної взаємодії (надалі по тексті - клітинна адгезія), яка була виміряна в культивованих фібробластоїдних клітинах за допомогою тесту на клітинну адгезію. За допомогою цього методу вимірювання виміряний ступінь дії складу згідно винаходу і встановлена оптимальна концентрація поліспирту, зокрема, глюкози.

Взаємодія октенідину з бактеріями є показником його ефективності. Згідно з останніми даними, за скріплення позитивно зарядженого октенідину значною мірою відповідальна, по видимому, негативно заряджена поверхня бактерій. При застосуванні октенісепта в загальноприйнятому розведенні 1:1 фізіологічним розчином куховарської солі виходять з того припущення (не обмежуючись якою-небудь певною теорією), що змішана оболонка гідрату з NaCl і диполя води, що утворюється навколо молекул октенідину, призводить до зниження ефективного позитивного заряду і, як наслідок цього, до зменшення взаємодії з клітинними оболонками бактерій. В рамках винаходу виявлено, що додавання поліспиртів, зокрема, глюкози прискорювало загоєння ран без негативного впливу на антисептичну дію, а швидше підсилюючи її.

У прикладах показано, що застосування розведення розчином NaCl приводить до утворення осаду. У цьому осаді, як було встановлено, октенідін проявляє себе як неактивне, таке, що маскує доступність бактерицидної дії, кристалічне чужорідне тіло, і, оскільки він до того ж викликає механічне роздратування ран, взаємодія з ним небажана в процесі загоєння рани. Цю взаємодію можна попередити, якщо проводити розведення незарядженими вуглеводами, наприклад, 5 % розчином глюкози.

Октенідін проявляє антибактеріальну дію в першу чергу завдяки своїй спорідненості з поверхнею бактерій. На додаток до цього, октенідін надає дезінфікуючу/протимікробну дію відносно грибів і вірусів, яка може виявитися повною мірою при сумісному застосуванні його з поліспиртом згідно винаходу. Крім того, поліспирт забезпечує необхідну для загоєння рани стабілізацію процесу з'єднання клітин одна з одною, як видно з представлених в прикладах результатів тесту на клітинну адгезію.

Склади винаходу показують, з одного боку, ефективність поліпшення клітинної адгезії, вимірювання якої в ході експериментів дозволили встановити її особливо переважний діапазон - від 1 г/л до 25 г/л (від 0,1 % до 2,5 %). З іншого боку, при застосуванні гіпотонічних розчинів октенісепта швидко настає хворобливість рани, що пов'язано з діяльністю рецепторів і іонних каналів, що обумовлюють больові відчуття. За допомогою складів винаходу, запропонованих до

застосування для лікування ран і чутливих слизистих оболонок разом з приблизно ізотонічними розчинами (відповідними ~5 % розчину глюкози) або в окремих випадках із слабо гіпотонічними розчинами (відповідними ~2,5 % розчину глюкози), вказану негативну дію, що викликає больові відчуття, можна зменшити або усунути. За рахунок цього досягаються безболісність і істотне

5 прискорення процесу загоєння, і знижується, зокрема, побічна реакція, пов'язана з таким застосуванням, як, наприклад, переміщення рідини в черевній порожнині.

Таким чином, згідно даного винаходу передбачається сумісне застосування октенідину з поліспиртом. Цей поліспирт переважно включає базову структуру формули 1: $(\text{H-C-OH})_a (\text{HO-C-OH})_b (\text{H-C-N})_c$. При цьому сума $a + b$ переважно рівна, щонайменше, 2; щонайменше, 3; щонайменше, 4; щонайменше, 5; щонайменше, 6 або, щонайменше, 7. По суті, вона переважно складає 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або навіть, щонайменше, 7. У комбінації або незалежно від неї, b може вибиратися з 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або, щонайменше, 7. Індеси a і b позначають кількість значущих, згідно винаходу, гідроксильних груп. Зокрема, переважно, щоб поліспирти містили, щонайменше, 4, переважніше, щонайменше, 5, 6, 7 або навіть, щонайменше, 8 гідроксильних груп. Тому у випадку $a + b = 2$ або 3, в інших особливих випадках з сумою $a + b = 4$ або 5 переважно передбачається присутність базової структури вищенаведеної формули 1 у формі полімеру, зокрема, поліконденсату, простого полієфіру або складного полієфіру. Само собою зрозуміло, що і крупніші структурні елементи формули 1 також можуть бути у формі таких же полімерів, поліконденсатів, простих полієфірів або складних полієфірів, причому зв'язуючий 0 або ОС(0) простого полієфіру або складного полієфіру, що не входить у вищенаведену формулу, можливий як додатковий зв'язуючий структурний елемент. "Полі" в контексті опису слід розуміти як показник вищеперелічених структурних елементів, які можуть зустрічатися, щонайменше, 2-кратно, переважно - 3-кратно, переважніше - 4-кратно, найпреважніше - 5-кратно або навіть, щонайменше, 6-кратно. У разі полімерів може бути передбачене число елементів формули 1 порядку до 5000, до 4000, до 3000, до 2000, до 1000, до 800, до 500 або до 300.

При цьому елементи можуть будуватися одноманітно або гомогенно з одного і того ж базового елементу або гетерогенно з їх сумішей. Гетерогенними переважно є вуглеводні полімери з цукрів-мономерів або їх похідних.

На додаток до поліспиртів згідно винаходу можуть бути передбачені одна або більш альдегідних груп, якщо вони утворюють (циклічні) напівацеталі або ацеталі з однією з гідроксильних груп, або одну або більш кетогруп, необов'язково у формі ацеталю з однією з гідроксильних груп. Утворення альдегідів у формі ацеталів є особливо переважним, оскільки альдегідні групи через свою високу реактивність надають потенційно токсичну дію. Тому в спеціальних формах втілення альдегід присутній в рівновазі зі своїм ацеталем: переважно, щонайменше, до 95 %, зокрема, щонайменше, 98 %, переважніше, щонайменше, 99 % його у формі ацеталю присутній в рівновазі з відкритою альдегідною структурою за фізіологічних умов, зокрема, при 37 °C. Якщо передбачено застосування кетогрупи, то вона в таких же переважних формах втілення, коли, щонайменше, до 95 %, переважно, щонайменше, 98 %, щонайменше, 99 % її у формі ацеталю присутньо в рівновазі з однією з гідроксильних груп поліспирту (внутрішньомолекулярних) за фізіологічних умов, зокрема, при 37 °C. Напівацеталі або ацеталі переважно утворюють внутрішньомолекулярні кільця з 5, 6, 7, 8 або навіть 9 атомами. Переважно поліспирт, зокрема, у формі ацеталю включає глікозид.

Поліспирт базової структури формули 1 може необов'язково містити карбоксильну групу, якщо цей поліспирт є циклічним поліацеталем або ацеталем, переважно з розміром кільця від 5 до 7 атомів. Хоча в рамках винаходу було встановлено, що кислотні групи менш ефективні при сумісному застосуванні з октенідином, на прикладі глюкуронової кислоти було показано, що все ж таки можна добитися підвищення ефективності (в порівнянні з традиційним октенісептом). Глюкуронова кислота - це карбонова кислота, яка по аналогії з глюкозою існує у формі 6-атомного циклічного ацеталю, в якому шостий атом вуглецю окислюється до карбонової кислоти.

Рівним чином, як до цілеспрямовано вживаного октенідину або його фармацевтичній солі, даний винахід в наступному аспекті відноситься до готового набору, що включає вищеописаний поліспирт і октенідин або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, октенідиндигідрохлорид, переважно призначені для сумісного терапевтичного застосування в розчині. Зокрема, октенідин або його сіль можуть бути передбачені у вказаному наборі у вигляді розчиненого октенідину. Альтернативно або на додаток до цього, поліспирт також може входити в набір у вже розчиненому вигляді. Такий розчин дозволяє прискорити застосування октенідину, зокрема, для дезінфекції.

У наступному аспекті даний винахід відноситься до фармацевтичного складу у вигляді розчину, що містить вищеописаний поліспирт і октенідин або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, октенідиндигідрохлорид. Як фармацевтичний склад пропонуються також суміші поліспирту з октенідином. Зокрема, можуть бути передбачені тверді суміші, призначені для

подальшого розчинення безпосередньо перед вживанням.

Переважаю поліспирт згідно даному винаходу є вуглеводом загальної формули $2: C_n(H_2O)_m$, де n - ціле число, рівне, щонайменше, 3, переважно - 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або, щонайменше, 12; m - ціле число в діапазоні від $n-15\%$ до $n+15\%$ (округлення до цілого числа), переважно - $n-1$, n або $n+1$. При цьому округлення проводиться математичним шляхом, тобто ...,4999. округляється (з лишком) у велику сторону до ...,5. Само собою зрозуміло, що ці вуглеводи можуть полімеризуватися, зокрема, поліконденсуватися в розчинні вуглець-олігомери або - полімери. Зокрема, особливо переважною є забезпечувана поліспиртом можливість отримання розчинів без утворення помутнінь. Не дивлячись на те, що в особливо переважних варіантах втілення препарат даного винаходу має форму гелю, зокрема гідрогелю, повинно бути зрозуміло, що вживаний у винаході поліспирт не можна вважати гелеутворювачем, зокрема, з тієї причини, що гелеутворювач розглядається не як розчинна речовина, а як сольватована напівтверда структура.

У особливо переважних варіантах втілення винаходу поліспирт є незарядженим. Хоча існують і слабкі кислоти поліспирти, як, наприклад, глюкуронова кислота, найкращі результати досягаються з незарядженими поліспиртами. Якщо поліспирт є слабкою кислотою, то рКа-показник (показник сили кислоти) поліспирту переважно складає вище 3, переважніше - вище 3,5, вище 4, вище 4, 5 або вище 5.

У особливо переважних варіантах втілення винаходу поліспирт є моно- або дисахаридом або дезокси- або монокарбоксі-похідним моно- або дисахариду. У наступних спеціальних варіантах втілення поліспирт включає альдозу або кетозу, переважно альдогексозу, альдопентозу, кетогексозу або кетопентозу. Особливо переважними прикладами поліспиртів згідно винаходу є глюкоза, галактоза, фруктоза, фукоза, мальтоза, рибоза, дезоксирибоза, дезоксиглюкоза, зокрема, 2-дезоксиглюкоза, сахароза, лактоза, глюкуронова кислота, декстроза, ізомальт, мальтитний сироп, поліглюкоза, глюкан і фруктоолігосахарид.

Переважаю октенідин або поліспирт розчиняються у водних розчинах, переважно в чистій воді. Необов'язково можна передбачити застосування невеликої кількості спирту як розчинника, наприклад, етанолу, пропанолу або ізобутанолу. У таких випадках вміст спирту переважно складає менше 5 %, менше 3 %, менше 2 % або менше 1 %.

Переважаю поліспирт в розчині для застосування з октенідином передбачений в концентрації, щонайменше, 0,001 %; щонайменше, 0,005 % або, щонайменше, 0,01 %; переважно - щонайменше, 0,025 %; переважніше - щонайменше, 0,1 %; щонайменше, 0,5 %; щонайменше, 1 %; найпереважніше - щонайменше, 2,5 % (мас./об.). Вказані показники концентрації (мас./об.) в контексті опису відносяться до концентрації маси в об'ємі. Переважаю максимальна концентрація поліспирту в розчині для застосування з октенідином складає 12 %, переважно - 10 %, зокрема, до 7,5 %, найпереважніше - до 5 % (мас./об.).

У наступних особливо переважних варіантах втілення винаходу октенідин в розчинах для застосування з поліспиртом або в розчині загального складу або в наборі має концентрацію, щонайменше, 0,0001 %, переважніше - щонайменше, 0,001 %, найпереважніше - щонайменше, 0,002 %; щонайменше, 0,005 %; щонайменше, 0,01 % або, щонайменше, 0,05 % (мас./об.). У наступних особливо переважних варіантах втілення винаходу концентрація октенідину складає до 5 %, до 1 %, до 0,5 % або до 0,2 % (мас./мас.).

Не дивлячись на те, що в рамках винаходу було встановлено, що поліспирт згідно даного винаходу може перешкоджати маскуючій дії солі, зокрема, NaCl на октенідин, переважно, щоб концентрація солі, зокрема, концентрація NaCl складала максимум 0,5 % (мас./об.), переважно - максимум 0,1 %, максимум 0,05 %, максимум 0,01 %, особливо переважно - максимум 0,005 %, найпереважніше - максимум 0,001 %.

У спеціальних варіантах втілення винаходу поліспирт і/або октенідин в препараті октенідину цільового призначення, що входить в набір або до складу згідно винаходу, знаходиться на носієві. Носій переважно обирається з гелю, переважно гідрогелю, або пов'язки, що накладається на рану, або тампона, які необов'язково просочені розчином, поліспирт, що містить, і/або октенідин. Інші носії включають поволі вивільняючі носії, які уповільнюють в часі вивільнення комбінації речовин, що діють, забезпечуючи, тим самим, її пролонговану дію при застосуванні на рану. Такий препарат з відповідним носієм особливо придатний для місцевого і швидкого застосування.

Октенідин, набір або склад з октенідином і поліспиртом згідно даному винаходу призначені для сумісного терапевтичного застосування, зокрема, для лікування ран або опіків, зокрема, шкірних покривів, слизової оболонки, зокрема, піхви, черевної порожнини, внутрішніх органів, зокрема, при хірургічних втручаннях або в профілактичних цілях перед хірургічними втручаннями або для лікування і попередження інфекцій, зокрема, раневих інфекцій, переважно - інфекцій опікових ран, зокрема, шкірних покривів, слизової оболонки, зокрема, піхви, черевної порожнини, внутрішніх органів, зокрема, при хірургічних втручаннях або в профілактичних цілях перед хірургічними втручаннями. У наступному аспекті даний винахід стосується поліспирту, переважно глюкози, призначеної для посилення дії октенідину при його терапевтичному застосуванні, а також октенідину або його фармацевтично прийнятній солі, такий як, наприклад, октенідиндигідрохлорид, призначеного для сумісного терапевтичного застосування з поліспиртом, переважно з глюкозою.

Застосування 5 % глюкози в якості зручного у використанні, доступного розчинника, що легко розраховується, забезпечує, з одного боку, адгезію октенідину через нього сильно вираженої спорідненості до поверхні бактерій, унаслідок чого його бактериостатична дія виявляється повною мірою. З іншого боку, воно підтримує необхідну для загоєння рани стабільність з'єднання клітин один з одним, як видно з тесту на клітинну адгезію.

У наступному аспекті даний винахід відноситься до набору, що включає глюкозу і октенідин або його фармацевтично прийнятну сіль, зокрема, октенідиндигідрохлорид. Ефект покращеного загоєння ран згідно винаходу досягається при сумісному застосуванні вказаного набору. Може бути передбачений також набір, в якому глюкоза і октенідин містяться роздільно. Компоненти можуть бути призначені, зокрема, для сумісного застосування. Переважно або глюкоза, або октенідин або обидва компоненти знаходяться в розчині. Застосування розчиненої глюкози або октенідину, а в особливо переважному варіанті - і розчиненої глюкози, і розчиненого октенідину, дозволяє швидко приготувати склад, наприклад, шляхом змішування обох речовин або обох розчинів, а потім нанести його на рану.

Розчин, що входить в набір або фармацевтичний склад згідно даному винаходу, є переважно водним розчином. Зокрема, як чистий розчинник може служити вода, але може бути передбачено також присутність невеликих кількостей інших органічних розчинників, наприклад, спиртів. Переважний вміст спирту в такому розчині складає менше 10 %, зокрема, менше 5 %, переважніше - максимум 2 % або менше 1 %.

Концентрація поліспирту, переважно концентрація глюкози, в розчині поліспирту, що входить в набір для сумісного застосування з октенідином або у фармацевтичний склад, в якому обидві речовини вже змішано одну з одною, переважно складає, щонайменше, 0,001 %; щонайменше, 0,005 % або, щонайменше, 0,01 %; переважніше - щонайменше, 0,05 % або, щонайменше, 0,1; найпереважніше - щонайменше, 0,5 %; щонайменше, 1 % або, щонайменше, 2,5 % (всі процентні показники в мас./об.). Переважно концентрація поліспирту, переважно концентрація глюкози, складає максимум 30 %, максимум 20 %, максимум 10 %, максимум 8 %, максимум 5 % (мас./об.). У наборі, що включає розчин поліспирту і розчин октенідину, призначені для змішування, наприклад, в співвідношенні 1:1, переважні концентрації відповідно завищені, наприклад, при співвідношенні змішування 1:1 - в два рази. Так, в розчині поліспирту концентрація поліспирту від 5 % до 10 %, а в розчині октенідину концентрація октенідину від 0,004 % до 1 % вважаються найбільш переважними.

Вживані у винаході показники концентрації (мас./об.) відносяться до маси в об'ємі (від англ. weight (маса) /volume (об'єм)). Також вживані у винаході показники концентрації (мас./мас.) відносяться до маси в загальній масі кожного з препарату, складу або розчину.

Переважно розчин октенідину для сумісного застосування з глюкозою або фармацевтичний склад, що включає розчин октенідину, має концентрацію октенідину мінімум 0,0001 % (мас./мас), переважно - мінімум 0,001 %, найпереважніше - мінімум 0,002 %, мінімум 0,005 %, мінімум 0,01 % або мінімум 0,05 %. Переважно максимальні концентрації октенідину складають до 10 % (мас./мас), переважно - до 5 %, до 1 %, переважніше - до 0,5 %, найпереважніше - до 0,2 %.

Як вже згадувалося вище і показано в прикладах, вміст солі, зокрема, висока концентрація NaCl, наприклад, за фізіологічних умов може пригнічувати дію октенідину. Не дивлячись на те, що глюкоза здатна попередити цей переважний ефект, в особливих варіантах втілення даного винаходу концентрація NaCl лімітована. Переважно концентрація солі, зокрема, концентрація NaCl в розчині октенідину для застосування з глюкозою або у фармацевтичному складі згідно винаходу складає менше 0,1 % (мас./об.), переважно - менше 0,05 % або менше 0,01 %, переважніше - менше 0,05 %, найпереважніше - менше 0,001 %.

У наборі згідно даному винаходу, а також у фармацевтичному складі з октенідином і глюкозою, глюкоза і/або октенідин може бути присутньою на носієві. Переважно таким носієм є

гель, зокрема, гідрогель. Іншим можливим носієм є пов'язка, що накладається на рану, або тампон, які необов'язково просочені розчином, що містить глюкозу і/або октенідин. Така пов'язка на рану або такий гель можуть використовуватися безпосередньо або після додавання у кожному окремому випадку інших компонентів, вибраних з глюкози і/або октенідину. Інші носії включають поволі вивільняючі носії, наприклад, мікрокапсулювання, які уповільнюють в часі вивільнення комбінації речовин, що діють, забезпечуючи, тим самим, пролонговану дію цієї комбінації при аплікації на рану. Гель або гідрогель може бути приготовлений із застосуванням традиційних гелеутворювачів, наприклад, похідних целюлози, таких як гідроксиетилцелюлоза. Інші можливі середовища-носії включають емульсії, переважно емульсії типу олія у воді або емульсії типу вода в олії ліпосоми. У особливо переважних варіантах втілення передбачено розчини згідно винаходу є стерильними. Таким чином, в загальному сенсі даний винахід відноситься до фармацевтичного складу у вигляді розчину, що містить глюкозу і октенідин, переважно як у складі Octenisept® (октенісепт).

Набір або склад згідно винаходу використовуються, зокрема, для виготовлення лікарського засобу, призначеного для терапевтичного застосування для лікування ран або опіків або для лікування або попередження інфекцій, зокрема, раневих інфекцій. Переважно склад або набір застосовується для лікування ран, інфекцій, зокрема, раневих інфекцій, опіків шкірних покривів, слизової оболонки, зокрема, піхви, внутрішніх органів, черевної порожнини, зокрема, при хірургічних втручаннях. Таким чином, препарати винаходу є особливо практичним засобом, який може ефективно використовуватися при хірургічних втручаннях як дезінфікуючий засіб.

Фармацевтичний склад згідно винаходу або розчин глюкози або октенідину, що входить в набір, застосовуються, в основному, при фізіологічному рН. Тобто величина рН може складати, наприклад, від 5 до 9, переважно - до рН 8. При необхідності може бути передбачено регулювання величини рН за допомогою відповідного буфера з додаванням, наприклад, органічних кислот, таких як лимонна кислота, оцтова кислота, фумарова кислота або яблучна кислота, а також неорганічних кислот, таких як соляна кислота, фосфорна кислота або сірчана кислота, або їх солей з лужними або лужноземельними металами, зокрема, натрієм, калієм, магнієм і кальцієм, або за допомогою буфера з додаванням фармацевтично прийнятних основ, наприклад, NaOH.

Зокрема, згідно даному винаходу розчином октенідину або загальний фармацевтичний склад є прозорий розчин без осаду октенідину. Цей розчин в своєму нативному вигляді може бути передбачений на матеріалі-носієві даного винаходу, наприклад, гелі або гідрогелі або пов'язці для ран.

Даний винахід детальніше розкривається в нижченаведених прикладах і на доданих фігурах (що не обмежують обсягу винаходу). Фігури показують наступне.

Фіг. 1. Отриманий за допомогою інверсної мікроскопії знімок кристала октенідину, що випав в осад з розчину октенісепта з NaCl.

Фіг. 2. Модифікація індукованою октенісептом деадгезії клітин додаванням розчину NaCl або глюкози в тесті на деадгезію клітин з кристал-віолетом. 2a: графічне представлення результатів: стовпці показують середнє значення \pm стандартне відхилення результатів чотирьох незалежних експериментів. 2b: фотографія клітинних рас.

Фіг. 3A і 3B. Модифікація індукованою октенісептом деадгезії клітин додаванням різних вуглеводів в тесті на деадгезію клітин з кристал-віолетом.

Фіг. 4. Вплив концентрації доданої глюкози на індуковану октенісептом деадгезію клітин культурального середовища в тесті з кристал-віолетом. Після промивки і фарбування адгезувавших клітин кристал-віолетом вимірювалася екстинкція при 550 нм (стовпці показують середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) результатів 3-х вимірювань). Розведення проводили, виходячи з 0,1 % розчину октенідину (Octenisept®) з 5 % розчином глюкози в співвідношенні від 0,1:200 до 1:2.

Приклади

Ідеальною констеляцією (сукупністю чинників) для лікування ран є (1) поверхневе руйнування мікробних біоплівки на раневій поверхні і (2) стимулювання тих процесів загоєння ран, які ведуть до стабільного закриття її прилеглою тканиною. Зчеплення проліферуючих клітин з тканинним каркасом відповідає в клітинній культурі формуванню стабільних зв'язків між цитоскелетом, інтегринами і матриксом на дні чашок Петрі. Для кількісної оцінки цього параметра визначали стійкість до деадгезії клітинних рас при механічному навантаженні, такому як промивка. Клітинні раси, що залишилися, забарвлювали кристал-віолетом і кількісно визначали фотометричним вимірюванням абсорбції. Показані додаткові ефекти від застосування певних розчинів глюкози в певних розведеннях октенісептом, які покращують клітинну адгезію і пояснюють спостережуване покращене загоєння ран.

Приклад 1. Реактиви

Розчин октенісепта (Schulke&Mayr) (0,1 % (мас./мас.) октенідиндигідрохлориду і 2 % (мас./мас.) 2-феноксietанола в H_2O); розчин NaCl (0,9 % (мас./об.) в H_2O); глюкоза 5 % (Mayrhofer Pharmazeutika): 5 % (мас./об.) розчин глюкози в H_2O ;

5 лактоза, 2-дезоксиглюкоза, сахароза, фруктоза, поліетиленгліколь, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат і декстрансульфат використовувалися в кінцевій концентрації 5 % (мас./об.) в H_2O після пропускання через стерильний фільтр.

Для інкубації з культурами клітин змішували однакові об'єми октенісепта і кожній з добавок, і суміші зберігали при 4 °C в течію до 1 тижня перед вживанням.

10 Приклад 2. Культура клітин

Лінію клітин гліобластоми людини U373 вирощували при 37 °C і 5 % CO_2 в середовищі Дульбекко (модифіковане середовище Голка (Eagle H.) (DMEM) з додаванням 10 % PCS (Gibco™), 2 мм глутаміну (PAA) і 100 од./мл Пеніциліну/стрептоміцину (PAA). Клітини культивували в моношарі і пасирували в стані 80 % конфлюєнта. Перед проведенням експериментів по вивченню клітинної адгезії клітини переносили на 96-лункові планшети і доводили до стану моношару.

15 Приклад 3. Визначення клітинної адгезії

Клітинну адгезію визначали по методиці, детально описаній в [Uchide, N. and H. Toyoda (2007) J. Immunol. Methods 328 (1-2): 215-9]. Клітини лінії U373 в 96-лункових планшетах з октенісептом (кінцева концентрація октенісепта склала 5 % (о./об.), що відповідає 0,005 % октенідиндигідрохлориду) без добавок або з вищезгаданими добавками (5 % про./об.) інкубували 1 годину в глюкози, що не містить, середовищу Лейбовіца. Після видалення надлишку проводили стандартизовану процедуру 3-кратної промивки, а потім за допомогою піпетки з приводом додавали PBS (фосфатно-сольовий буфер), що приводило до відділення не адгезувавших клітин. Фіксацію глутаральдегідом і фарбування кристал-віолетом після видалення глутаральдегіду проводили тільки тих клітин, матрикси яких синтезували стабільний зв'язок. Осад фарбника розчиняли в SDS (додецилсульфат натрію) буфері і вимірювали екстинкцію при 550 нм в ELISA планшет-рідері.

30 Приклад 4. Преципітаційний аналіз

Стабільність розчинності компонентів октенісепта в NaCl-розчині як показник їх взаємодій вивчали за допомогою преципітаційного аналізу. Після сумісної інкубації октенісепта з рівним об'ємом 0,9 % (мас./об.) розчину NaCl або 5 % розчину вуглеводу в стерильній бідистильованій воді протягом 3, 12, 24 і 72 годин при 4 °C отримані розчини центрифугували при 2500 об./хв., 5 хв., і проводили аналіз отриманого таким шляхом преципітату за допомогою інверсного мікроскопа (Zeiss) з вбудованою цифровою камерою і системи мікрофотографування-документування METAVIEW.

Приклад 5. Додавання NaCl до октенісепту призводить до кристалоутворення і випадання осаду.

Позитивно заряджений октенідин і негативні заряди на поверхні бактерій ініціюють ефективність його дії. Якщо застосовувати октенісепт, як це було прийнято до цих пір, в розведенні 1:1 фізіологічним розчином куховарської солі, то навколо молекули октенідину утворюється змішана оболонка гідрату з NaCl і диполя води. Висока іонна сила при розведенні розчином $NaCl_{\text{фізіол.}}$ призводить (автори заявки не обмежують себе посиланням на яку-небудь конкретну теорію) до зниження бактерицидної дії, обумовленої позитивним зарядом октенідину. Отже, розведення розчином NaCl негативно позначається на ефективності дії. В рамках винаходу було показано, що в даному випадку слід говорити не тільки про незначне зниження ефективності, але і про індуковане кристалоутворення, зокрема.

45 Мікрофотографія кристалічного осаду

Через 96 годин інкубації при 4 °C в сумішах октенісепта з фізіологічним розчином куховарської солі утворився кристалічний осад (Fig. 1), який при нагріванні до 60 °C знов розчинявся (20х-об'єктив). У сумішах октенісепта з 5 % розчином глюкози (1:1) утворення осаду не спостерігалось навіть через 30 днів. Інші полярні незаряджені вуглеводи як розчинники не показали кристалоутворення, тоді як полімерні вуглеводні, що сульфатуються, такі як хондроїтин-, дерматан- або гепарансульфат, швидко приводили до утворення мікрокристалічного або колоїдного помутніння.

Приклад 6. Вплив додавання глюкози і NaCl на індуковану октенісептом деадгезію клітин культурального середовища в тесті з кристал-віолетом

Утворення кристалічного осаду можна попередити шляхом розведення 5 % розчином глюкози. Наступний експеримент проводили для того, щоб встановити, чи спричиняють вищеназвані добавки дію, яка може сприяти поліпшенню загоєння ран. Клітини лінії U373

інкубували протягом 1 години в середовищі Лейбовіца з октенісептом без добавок або з добавками (1:1; 5 % розчин глюкози або 0,9 % розчин NaCl). До 100 мкл середовища додавали по 5 мкл кожного з розчинів. Після промивки і фарбування адгезуваних клітин кристал-фіолетом вимірювали екстинкцію при 550 нм (Фіг. 2а). Екстинкція контролів приймалася за 1.

5 Статистичну значущість визначали тестом множинних порівнянь Бонферроні (**: $p < 0,01$ ***: $p < 0,001$).

Клітини, оброблені тільки октенісептом (стовпці чорного кольору), показали зниження на 50 % (в порівнянні з культивуванням в середовищі Лейбовіца) стабільності, яка при розведенні розчином NaCl (0,9 %) стала ще більш незначною (стовпці, заштриховані в косу смужку). У разі розведення глюкозою (5 %) стійкість до деадгезії показала високо значуще поліпшення до 80 % контрольного показника (стовпці сірого кольору). Серій концентрацій з глюкозою дозволила зробити висновок, що оптимальне додавання досягається при концентрації 2 % в початковому розчині або при кінцевій концентрації 0, 1 % (Фіг. 4). Кількість клітин, що адгезувалися до субстрату після обробки октенісептом + глюкоза, було значно вище, ніж при обробці октенісептом + NaCl, причому при максимальній концентрації октенісепта + NaCl всі клітини деадгезувалися, тоді як при обробці октенісептом + глюкоза стабільніша фіксація сприяла збереженню інтактних клітинних рас (Фіг. 2б).

Приклад 7. Модифікація індукованою октенісептом деадгезії клітин додаванням різних поліспиртів

20 Поліспирти складають досить широкий клас сполук, тому було зроблено дослідження з метою вивчення різної дії окремих підгруп в тесті на адгезію. Клітини лінії U373 інкубували протягом 1 години в середовищі Лейбовіца разом з октенісептом (-) без добавок або з добавками (1:1), такими як поліспирт, 5 % глюкоза, 2-дезоксиглюкоза (2-deoxyG.), лактоза, сахароза, фруктоза, глюкуронова кислота, поліетиленгліколь (PEG), хондроїтин-4-сульфат (Ch.4-S.), хондроїтин-6-сульфат (Ch.6-S.), дерматансульфат (DERMATAN-S.) або декстрансульфат (DEXTRAN-S.), при цьому кількість добавки у кожному окремому випадку складала 5 мкл/100 мкл середовища. Після промивки і фарбування адгезуваних клітин кристал-фіолетом вимірювали екстинкцію при 550 нм (стовпці показують середнє значення + SD результатів 2-х незалежних експериментів (вимірювання проводилися тричі)). Екстинкція контролів приймалася за 1. Статистичну значущість визначали тестом множинних порівнянь Бонферроні (**: $p < 0,01$ ***: $p < 0,001$).

3 Фіг. 3 видно, що октенісепт знов призводив до значного зниження клітинної адгезії, яка знов підвищувалася при додаванні полярних мономерів, таких як глюкоза, 2-дезоксиглюкоза, фруктоза і глюкуронова кислота, а також дисахаридів, таких як лактоза, сахароза, і полімерів, таких як поліетиленгліколь. Заряджені полімери, такі як хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат і декстрансульфат, виявилися нездібними до такого роду дії, а, навпроти, істотно зменшували адгезію до показників, нижче, ніж показники у випадку з NaCl.

Ефективність поліспиртів як добавка до октенідину була підтверджена в експериментах з незарядженими або слабокислими вуглеводами. Проте протестовані полімери - вуглеводи, що сульфатуються, - взагалі не показали ніякої дії. Якщо говорити детальніше, то дія альдогексоз і альдопентоз була однаково позитивною, і в цьому класі відмінностей між альдозами і кетозою не спостерігалось. Що стосується похідних, що не містять альдегідних груп, то вони проявили декілька знижену позитивну дію (сахароспирти, PEG). Глікозидні ОН-групи проявили здібність (як показано на прикладі сахарози) до скріплення без погіршення дії. Кислотні групи грають, мабуть, роль можливого "зв'язувача" катіонів. Глюкуронова кислота як внутрішній складний ефір проявила позитивну дію, чого не можна сказати про фосфатованих або похідних вуглеводів, що сульфатуються, які ще більш підсилювали деадгезію клітин під дією октенідину. Ці результати узгоджуються (конгруентні) з гіпотезою про антисептичну дію в частині висунутого нею висновку, що зниження бактерицидної дії, обумовлене вирівнюванням зарядів, відбувається під впливом сильного солеутворювача. Застосування вуглеводів знижує концентрацію фізіологічного розчину куховарської солі і підтримує вже добре документовану антисептичну дію.

Приклад 8. Вплив концентрації глюкози, що додається, на індуковану октенісептом деадгезію клітин культурального середовища в тесті з кристал-фіолетом

Для визначення оптимальної концентрації або розведення, при яких композиція з добавкою глюкози вирівнює деадгезію клітин, що значно знизилася під дією одного тільки октенісепта або октенісепта, розведеного розчином NaCl, була зроблена серія розведень композицій з глюкозою (5 %) в межах від 1:2 до 1:200. U373-клітини інкубували в середовищі Лейбовіца протягом 1 години разом з октенісептом (1:20 в середовищі) без добавок (G0) або з октенісептом, до якого були додані різні об'єми 5 %-го розчину глюкози (отримані кінцеві розведення склали від 1:200

до 1:2). Ступінь дії визначали за допомогою тесту з кристал-фіолетом, результати якого представлені на Фіг. 4.

Октенісепт сприяв значному зниженню адгезії клітин, яка при додаванні глюкози в співвідношенні 1:200 або 1:100 показала тенденцію до зростання. Оптимум захисної дії досягався при розведенні 1:20; при подальшому підвищенні концентрацій спостерігалися різкі коливання, але постійної істотно підвищеної захисної дії не було відмічено.

У експерименті на культурах клітин вдалося встановити наступне. Кількість клітин, що прикріплюються після стандартизованого процесу промивки до субстрату, після обробки октенісептом + глюкоза було значно вище, ніж після обробки октенісептом + NaCl, причому при максимальній концентрації октенісепта + NaCl всі клітини деадгезувалися, тоді як октенісепт + глюкоза сприяли стабільній фіксації клітин. По аналогії із загоєнням рани *in vivo*, цей параметр указує на те, що розведення октенісепта глюкозою (октенісепт + глюкоза) сприяє формуванню механічно стабільної асоціації клітин і прискорює, тим самим, загоєння рани (Cai et al. (2008) *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 49 (5): 2163-71; Chiang et al. (1991) *Dev. Biol.* 146 (2): 377-85; Guo et al. (2008) *Cancer Investigation* 26 (4): 369-374; Wilkinson et al. (1994) *Exp. Dermatol.* 3(5): 239-45). Встановлено, що оптимальною для застосування композицією є розведення 1:20 розчину октенісепта 5 %-м розчином глюкози або 0,25 % чистої глюкози.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Розчин, що містить октенідин або його фармацевтичну сіль, переважно октенідину дигідрохлорид, та поліспирт формули 1: $(\text{H}-\text{C}-\text{OH})_a (\text{HO}-\text{C}-\text{OH})_b (\text{H}-\text{C}-\text{H})_c$, де a , b , c - цілі числа; причому $a+b$ складає щонайменше 2, переважно щонайменше 3; c вибрано з 0, 1 або числа в діапазоні від 2 до $a+b$,
- крім того, з однією або більше альдегідними групами за умови, якщо зазначені альдегідні групи утворюють (циклічні) ацеталі з однією з гідроксильних груп або з однією або більше кетогруп, при необхідності у формі ацеталу з однією з гідроксильних груп, при необхідності також з однією або більше карбоксильними групами за умови, що поліспирт є циклічним ацеталем або ацеталем, причому кільце складається переважно з 5-7 атомів, або його полімером, простим або складним полієфіром за умови, що цей поліспирт існує у вигляді полімеру, простого або складного полієфіру з, щонайменше, двома структурними елементами формули 1, якщо $a+b$ дорівнює 2 або 3.
2. Набір для лікування ран або опіків, який включає поліспирт формули 1, описаний в пункті 1, і октенідин або його фармацевтичні солі, а саме октенідину дигідрохлорид, для використання при сумісному терапевтичному застосуванні в розчині.
3. Фармацевтична композиція для лікування ран або опіків, що містить розчин, до складу якого входить поліспирт формули 1, охарактеризований у пункті 1, і октенідин або його фармацевтичні солі, переважно октенідину дигідрохлорид.
4. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-3, де поліспирт є вуглеводом з хімічною формулою 2: $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$, де n - ціле число не менше 3 та m - ціле число в діапазоні від $n-15$ % до $n+15$ % (закруглене до цілого числа), переважно $n-1$, n або $n+1$.
5. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-4, де поліспирт не несе електричного заряду.
6. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-5, де поліспирт представлений моно- або дисахаридом або дезокси- або монокарбоксипохідним моно- або дисахариду.
7. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-6, де поліспирт включає альдозу або кетозу, переважно альдогексозу, альдопентозу, кетогексозу або кетопентозу.
8. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-7, де поліспирт вибирають з глюкози, галактози, фруктози, фукози, мальтози, рибози, дезоксирибози, дезоксиглюкози, переважно 2-дезоксиглюкози, сахарози, лактози, глюкуронової кислоти.
9. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-8, де поліспирт і/або октенідин знаходяться в розчині, переважно у водному розчині, в якому вода переважно є єдиним розчинником.
10. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-9, де поліспирт в розчині для застосування з октенідиним береться в концентрації від 0,01 % до 12 % (маса/об'єм), переважно від 0,1 % до 10 %, особливо переважно від 0,5 % до 7,5 %, найбільш переважно від 2,5 % до 5 %.
11. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-10, де октенідин в розчині для застосування з поліспиртом береться в концентрації від 0,0001 % до 1 % (маса/маса), переважно від 0,001 % до 0,1 %, особливо переважно від 0,002 % до 0,01 %.

12. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-11, де розчин з поліспиртом містить хлорид натрію (NaCl) в концентрації менше 0,1 % (маса/об'єм), переважно менше 0,05 %, особливо переважно менше 0,01 %, найбільш переважно менше 0,005 %.

13. Розчин, набір або композиція за будь-яким з пунктів 1-12, де октенідин і поліспирт застосовуються, якщо рани або опіки зачіпають шкірні покриви, слизові оболонки, а саме піхву або черевну порожнину, а саме при хірургічних втручаннях або для профілактики перед хірургічними втручаннями, або для лікування і профілактики інфекцій, а саме ранових інфекцій, переважно інфекцій опікових уражень, а саме шкірних покривів, слизових оболонок, а саме піхви, черевної порожнини, внутрішніх органів, а саме при хірургічних втручаннях або як профілактичну підготовку до хірургічного втручання.

14. Носій, що містить гель, переважно гідрогель, або рановий перев'язувальний матеріал, або тампон, просочений розчином за пунктом 1.

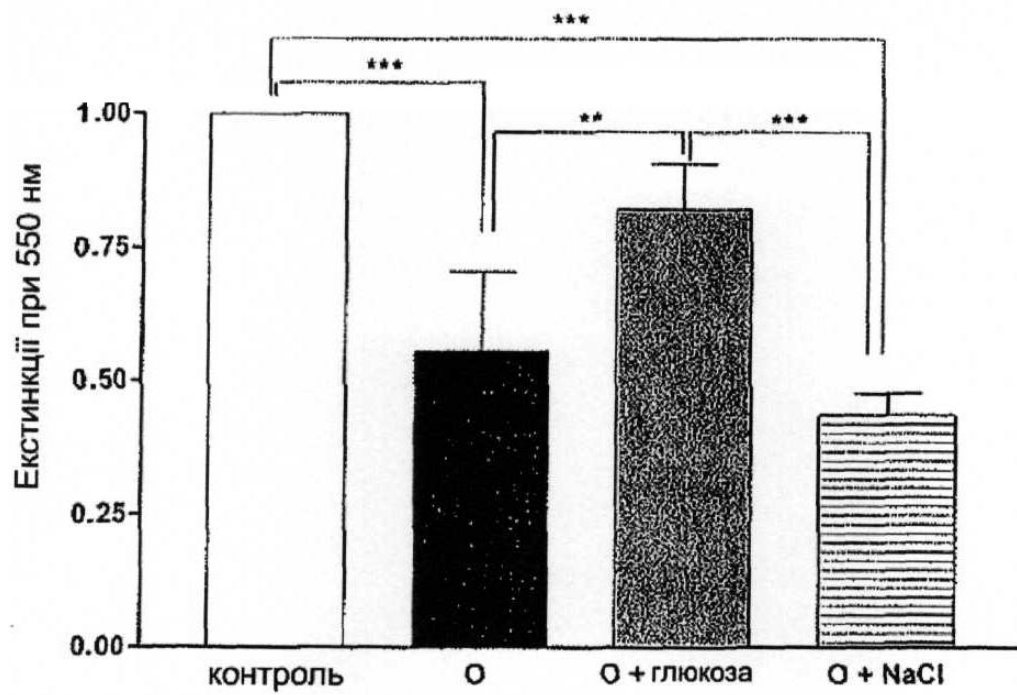
15. Фармацевтичний засіб, який містить розчин октенідину або одну з його фармацевтично прийнятних солей і глюкозу, в якому концентрація глюкози складає від 0,01 % до 12 % (маса/об'єм), переважно від 0,1 % до 10 %, переважніше від 0,5 % до 7,5 %, найпереважніше від 2,5 % до 5 %, а концентрація октенідину складає від 0,0001 % до 1 % (маса/маса), переважно від 0,001 % до 0,1 %, переважніше від 0,002 % до 0,01 %, за необхідності в комбінації з носієм.

16. Композиція, що містить октенідин або його фармацевтичну сіль, а саме октенідину дигідрохлорид, та поліспирт формули 1, охарактеризований в пункті 1, за умови, що, якщо поліспирт є моносахаридом, то його вибирають з альдопентози, кетози, галактози, фруктози, фукози, рибози, дезоксирибози, дезоксиглюкози, а саме 2-дезоксиглюкози.

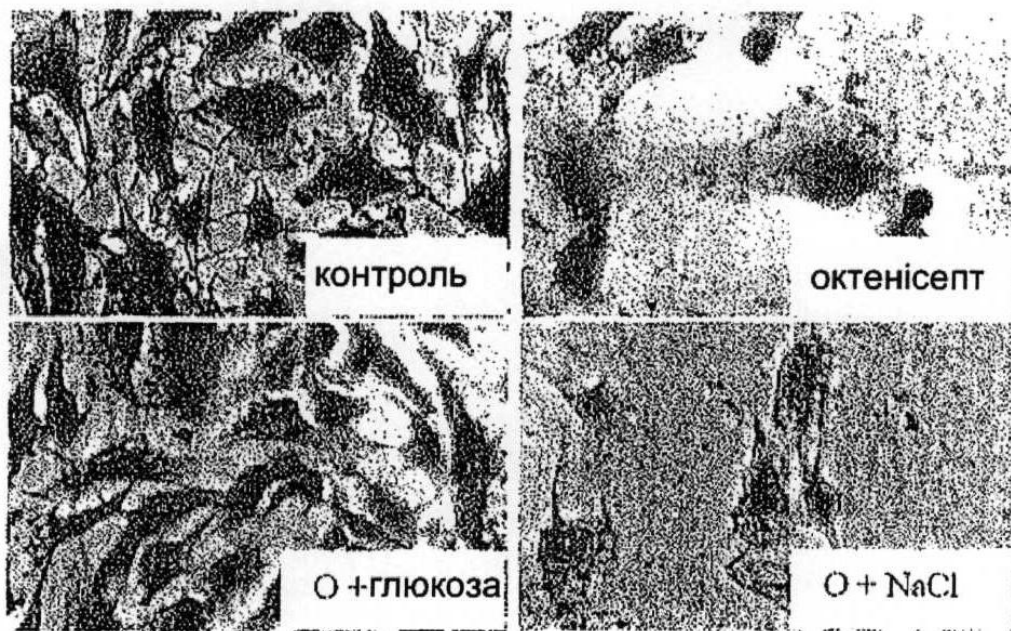
17. Розчин, набір або композиція, носій або засіб за будь-яким з пунктів 1-16 для лікування ран або опіків.



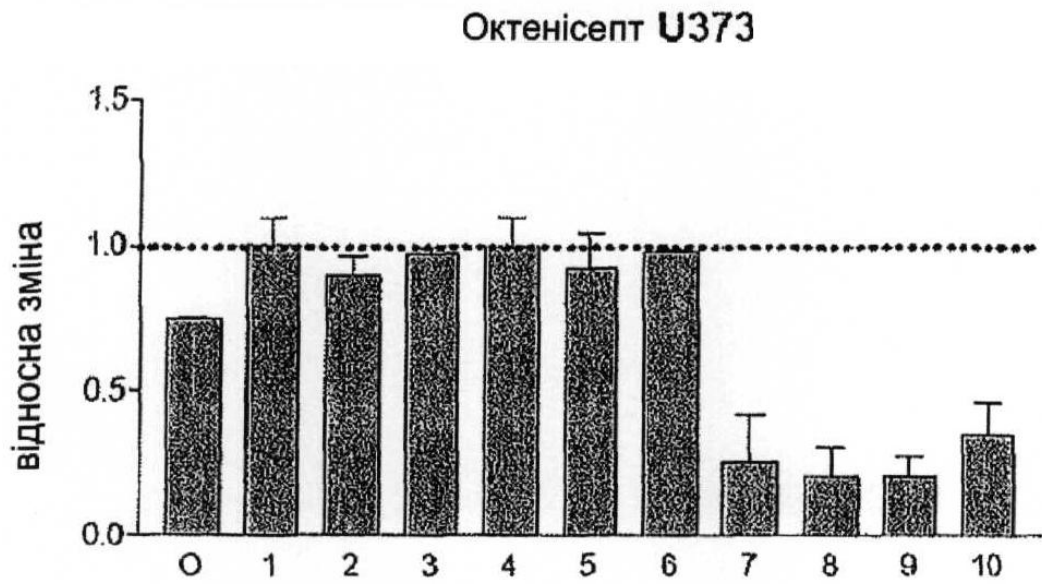
Фіг.1



Фіг.2а

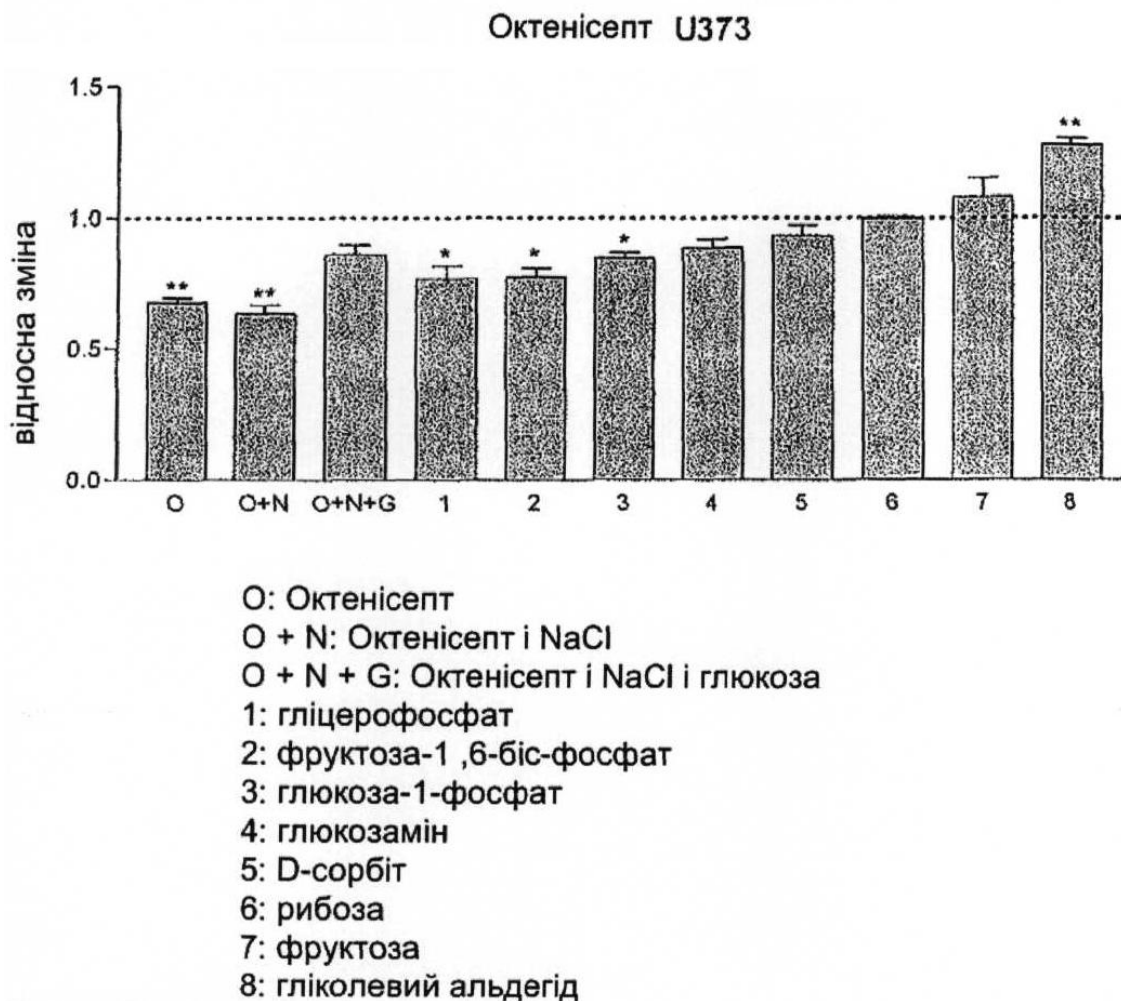


Фіг.2b



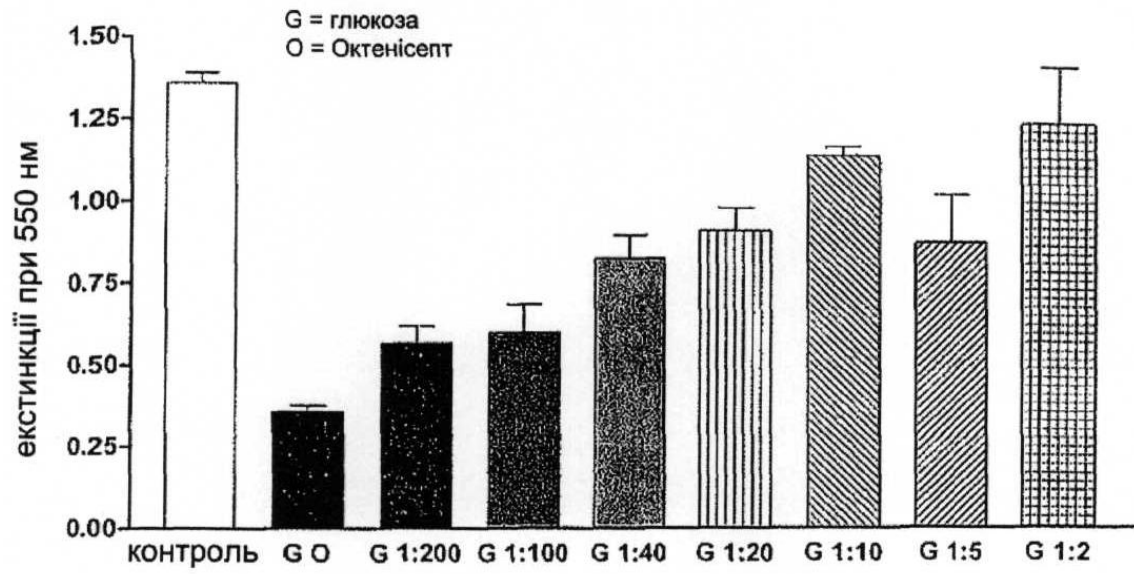
- 0: Октенісепт
- 1: 2-дезоксиглюкоза
- 2: лактоза
- 3: сахароза
- 4: фруктоза
- 5: поліетиленгліколь (PEG)
- 6: глюкуронова кислота
- 7: хондроїтин-4-сульфат
- 8: хондроїтин-6-сульфат
- 9: дерматансульфат
- 10: декстрансульфат.

Фіг.3А



(В) Один зразок / Т-тест: значиме зміна порівняно з Октенісепт + глюкоза (= 1)

Фіг.3В



Фіг.4

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601