

Цей винахід стосується дезінфекційної композиції для шкіри людей і тварин, зокрема, для дезінфекції вимені та дійок у корів.

Мастит, який є складним та багатфакторним захворюванням, є реакцією тканини, що виділяє молоко, на різноманітні впливи, які найчастіше спричиняють мікроорганізми. У відповідь на такі впливи мікроорганізмів імунна система корови забезпечує концентрування великої кількості білих кров'яних тілець (лейкоцитів) поблизу ураженої ділянки. Як наслідок має місце боротьба між лейкоцитами, які намагаються поглинути та розчинити мікроби, що спричиняють мастит, і мікроорганізмами, що прагнуть розмножитися й позбавитися лейкоцитів.

В разі розвитку інфекції у молоці присутня значна кількість лейкоцитів та клітин з тканини (епітеліальних клітин). Лейкоцити та епітеліальні клітини називають соматичними клітинами, і кількість цих клітин у молоці є показником тяжкості інфекції.

Середня кількість соматичних клітин у молоці від неуразених корів складає менше 200000 клітин на мілілітр; молоко від корів з легкою формою інфекції містить в середньому від приблизно 200000 клітин на мілілітр до 500000 клітин на мілілітр; у молоці від корів з тяжкими формами інфекції вміст соматичних клітин складає в середньому понад 500000 клітин на мілілітр.

Присутність значних кількостей соматичних клітин у молоці призводить до деяких негативних наслідків, наприклад:

- зниження виходу сиру внаслідок зниженого вмісту казеїну та жиру;
- збільшення тривалості коагуляції у виробництві сиру;
- зниження стабільності молочного порошку, приготованого з молока;
- скорочення терміну зберігання молочних продуктів, виготовлених із такого молока; і
- можливість виникнення органолептичних дефектів, наприклад, у маслі. Відомо, що мастит можуть викликати різноманітні мікроорганізми.

Прикладами таких мікроорганізмів є види *Strp. agalacticae*, *Staph. aureus*, *Strep. uberis*, *Strep. dysgalacticae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *klebsiella*.

Для запобігання маститу розроблено різноманітні дезінфекційні композиції, придатні для використання з метою обмивання вимені та занурення дійок. До таких дезінфекційних засобів належать йодофори, четвертинні амонієві сполуки, хлоргексидин, гіпохлорит натрію, пероксид водню, органічні кислоти та їхні похідні, додецилбензолсульфо кислота і хлориста кислота.

Ці відомі в практиці дезінфекційні композиції можна вживати у різних формах, наприклад, у вигляді розчинів, гелів та сумішей для просочення салфеток для протирання шкіри.

У публікації міжнародної заявки WO 96/18300 розкрито в'язку дезінфекційну композицію, що містить протеїнову кислоту, хлорит металу та желатинізаційний агент.

У патенті США №5,569,461 описано протимікробну композицію, яка придатна для нанесення на вимена та дійки молочних тварин і містить один або кілька складних моноєфірів пропіленгліколю з жирними кислотами у сполученні з кислотними хелатуючими агентами та істивними насиченими жирними кислотами.

Відомо, що 2,4-дихлорбензиловий спирт належить до сполук, які мають бактерицидну активність щодо широкої різноманітності бактерій, грибків та бродильних мікроорганізмів. Відомо також, що композиції, які містять цю сполуку, можна використовувати для боротьби з бактеріальними, грибковими та бродильними інфекціями на шкірі і для виготовлення фармацевтичних композицій, які придатні для вживання пероральним шляхом.

Є відомості, що у деяких патогенних мікроорганізмів певною мірою розвивається резистентність до 2,4-дихлорбензинового спирту.

Відомо також (патент США №3,123,528), що бактерицидну та фунгіцидну ефективність композицій для перорального вживання, які містять 2,4-дихлорбензиловий спирт, можна підвищити шляхом введення до їх складу аміл-м-крезолу, який є добре відомим бактерицидним та фунгіцидним агентом.

У публікації міжнародної заявки WO 98/09520 A1 розкрито протимікробну мазь для дійок крупної рогатої худоби, яка містить протимікробний складний моноєфір жирної кислоти і багатоатомного спирту, наприклад, монолаурат гліцерину, хелатуючий агент та складний наповнювач, який містить вазелін.

У патенті США №4,485,029 описано композицію для очищення, дезінфекції та консервації контактних лінз, яка містить воду, монолаурат гліцерину і другий протимікробний агент, який містить один або кілька складних ефірів р-гідроксибензойної кислоти, наприклад, метил- або пропілпарабен. Композицію може додатково містити хелатуючі агенти та поверхнево-активні речовини.

У публікації міжнародної заявки WO 96/06153 розкрито рецептуру мила, що містить протимікробну речовину, наприклад, бензиловий спирт, як-от 2,4-дихлорбензиловий спирт, гідротропний агент, поверхнево-активну речовину, сіль жирної кислоти, двохатомний спирт, один або кілька одноатомних спиртів і воду.

У публікації міжнародної заявки WO 93/20812 A1 розкрито протимікробну композицію, яка містить (A) моногліцерид лаурилової або міристинової кислоти або їх суміші; (B) хімічну речовину, вибрану з групи, що включає локальний анестетик типу амідів, карбамід, бактерицидну речовину у вигляді стероїдного антибіотика, похідну імідазолу або похідну нітроімідазолу і діальдегід C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; і (C) необов'язковий відомий фізіологічно прийнятний наповнювач та/або добавки. Комбінація компонентів (A)+(B) виявляє синергізм.

У патенті США №4,067,997 розкрито синергічну бактерицидну композицію, яка містить щонайменше один неіоногенний поверхнево-активний складний моноєфір аліфатичної кислоти C<sub>12</sub> і поліолу, переважно монолаурат гліцерину, і щонайменше один бактерицид, переважно фенольну сполуку. Композицію можна наносити на дійки ссавців, наприклад, корів.

У патенті Німеччини №4411664 розкрито синергічну дезодоранту або бактерицидну композицію, зокрема, для використання у косметичних препаратах або препаратах для місцевого застосування, яка містить 3,7,11-триметил-2,6,10-додекатриєн-1-ол, фенолгідроксіалкільний простий ефір, який має в алкільному фрагменті від 1 атому до 3 атомів вуглецю, складний моноєфір гліцерину з жирною кислотою, що має короткий або середньої довжини ланцюг, і необов'язково монолаурат гліцерину.

У патенті США №4,921,694 розкрито дезодоруючу та протимікробну композицію для використання у косметичних препаратах або препаратах для місцевого застосування, яка містить один або кілька 3,7,11-триметил-2,6,10-додекатриєн-1-олів, фенолгідроксіалкільний простий ефір, який має в алкільному фрагменті

не більше 3 атомів вуглецю і монолаурат гліцерину.

При обробленні вимені та/або дійок корови дезінфекційною композицією виникає ризик попадання частини дезінфекційної композиції в молоко від цієї корови.

Тому важливо, щоб до складу дезінфекційної композиції входили тільки такі компоненти, нетоксичність яких засвідчена органами охорони здоров'я.

Відповідно, метою цього винаходу є запропонувати нетоксичну композицію, ефективну для дезінфекції шкіри людей та тварин.

Іншою метою цього винаходу є запропонувати дезінфекційну композицію, здатну утворювати захисний шар або плівку на вимені та/або дійках корів у проміжках між доїннями з метою запобігання повторному інфікуванню.

Ще одною метою цього винаходу є запропонувати композицію, яка, окрім дезінфекційного, спричиняє ще й протизапальний ефект.

Ці цілі, а також інші цілі, які будуть ясні з нижченаведеного опису, досягаються за допомогою дезінфекційної композиції за цим винаходом; ця композиція містить:

- (a) 2,4-дихлорбензиловий спирт,
- (b) монолаурат гліцерину і
- (c) наповнювач (носії).

Несподівано з'ясовано, що композиція за цим винаходом, окрім високих дезінфекційних властивостей, здатна спричиняти ще й протизапальний ефект.

Запалення є наслідком пошкодження клітин або тканин під впливом сторонніх чинників. Таке пошкодження може бути викликане хімічними та/або фізичними впливами на шкіру людей і тварин. Прикладами фізичних впливів є удари, дія тепла, холоду, радіації та електричного струму; прикладами хімічних впливів є контакти з кислотами, основами та алергенами. Запалення може бути викликане також мікроорганізмами, які діють на шкіру, на відміну від інфекцій, які є наслідком проникнення мікроорганізмів всередину тіла людини або тварини.

Іншими словами, запалення є захисним механізмом, викликаним зовнішніми впливами на шкіру або тканину. Симптомами запалення можуть бути один або кілька з перелічених нижче: біль, підвищена температура шкіри, припухлість, еритема та послаблення або повна відсутність функцій, наприклад, виділення молока.

Протизапальний ефект дезінфекційної композиції згідно з цим винаходом є особливо сприятливим в разі нанесення таких композицій на вимена та дійки молочної худоби, наприклад, корів, оскільки вимена та дійки чутливі до впливів, які можуть викликати запалення, що призводить до зниження вироблення молока.

Монолаурат гліцерину, добре відомий як дезінфекційний агент і є товарним продуктом, являє собою дистильований моногліцерид, який може бути виготовлений із їстівної дистильованої фракціонованої лауринової кислоти. Відоме використання монолаурату гліцерину як емульгатора у харчових продуктах та як компонента різних видів пластмас та/або пакувальних матеріалів. Крім того, відомо, що ця речовина придатна для модифікування поверхні наповнювачів та пігментів і для комплексування крохмалю.

Якщо бажано використовувати композицію згідно з цим винаходом у вигляді розчину, то перевага віддається застосуванню як носіїв води, спирту або сумішей води з одним або кількома спиртами. Серед спиртів перевага віддається етанолу та ізопропіловому спирту.

Якщо композиція має бути використана у формі гелю, то носій у варіантах, яким віддається перевага, містить розчинник та гідроколоїд, здатний утворювати гель, переважно смолу. Особливо придатною для цієї мети є ксантанова смола, яка являє собою високомолекулярний тіксотропний полісахарид, котрий можна приготувати шляхом ферментації вуглеводів культурою виду *Xanthomonas campestris*. Ксантанова смола містить як головні фрагменти гексоз D-глюкозу та D-манозу, а також D-глюкуронову кислоту та піровиноградну кислоту. Ксантанова смола розчиняється у воді та в водно-спиртових сумішах.

У варіантах, яким віддається перевага, дезінфекційна композиція у формі розчину містить від приблизно 0,01% до 2% (мас.) 2,4-дихлорбензинового спирту, від приблизно 0,1% до 10% (мас.) монолаурату гліцерину і від приблизно 95% до приблизно 99,5% (мас.) носія, наприклад, суміші води з етанолом. Розчин може також містити в незначних кількостях загусник, наприклад, ксантанову смолу.

Дезінфекційні розчини згідно з цим винаходом, яким віддається особлива перевага, містять від приблизно 0,1% до приблизно 0,3% (мас.) 2,4-дихлорбензинового спирту, від приблизно 0,5% до 1,5% (мас.) монолаурату гліцерину і від приблизно 98% до приблизно 99,4% (мас.) водно-спиртової суміші.

Дезінфекційний гель згідно з цим винаходом, якому віддається особлива перевага, містить від приблизно 0,1% до приблизно 0,3% (мас.) 2,4-дихлорбензинового спирту, від приблизно 0,5% до 1,5% (мас.) монолаурату гліцерину, від приблизно 0,25% до приблизно 3% (мас.) гідроколоїду, решта - вода, спирт або водно-спиртова суміш.

Дезінфекційна композиція згідно з цим винаходом може бути виготовлена у вигляді мазі; в такому випадку вона містить 0,1-0,3% (мас.) 2,4-дихлорбензинового спирту, 0,5-1,5% (мас.) монолаурату гліцерину, 1-2% (мас.) діоксиду кремнію, решта - рослинна олія.

Цей винахід стосується також способу оброблення шкіри людей або тварин, зокрема, вимені та дійок молочної худоби; згаданий спосіб включає нанесення на шкіру ефективної кількості вищезазначеної композиції.

Зокрема, цей винахід стосується способу нанесення вищезазначеної дезінфекційної композиції на вим'я та/або дійки молочної худоби, наприклад, корів. Якщо дезінфекційну композицію виготовлено у формі розчину, її можна наносити шляхом обмивання, занурення, оббризування або з використанням салфеток, просочених згаданим розчином.

Якщо композицію виготовлено у формі гелю, то її можна наносити на дійки таким чином, щоб утворити на них покривний шар. Після висихання композиція утворює на дійках захисне покриття.

Винахід буде описано більш детально з посиланнями на нижченаведені приклади, що не мають обмежувального характеру. При відсутності спеціальних вказівок усі значення часток у прикладах слід вважати вираженими у масових процентах.

Приклад 1

Для приготування розчину, призначеного для просочення салфеток, змішують такі компоненти:

2,4-дихлорбензиловий спирт	0,2%
Монолаурат гліцерину (GRINDTEX ML 90)	1,0%
Етанол 96%	35,0%
Вода	63,8%
РАЗОМ	100,0%

Приклад 2

Для приготування розчину, придатного для оброблення дійок занурюванням, змішують такі компоненти:

2,4-дихлорбензиловий спирт	0,2%
Монолаурат гліцерину (GRINDTEX ML 90)	1,0%
Етанол 96%	35,0%
Ксантанова смола	0,5%
Вода	63,3%
РАЗОМ	100,0%

Приклад 3

Для приготування мазі, призначеної для змащування дійок у корів, яка захищає від сонячного опромінення, змішують такі компоненти:

Рослинна олія	82,3%
Діоксид титану, тонкодисперсний	15,0%
2,4-дихлорбензиловий спирт	0,2%
Діоксид кремнію	1,5%
Монолаурат гліцерину	1,0%
РАЗОМ	100,0%

Приклад 4

Цей приклад ілюструє вплив композицій згідно з цим винаходом на деякі мікроорганізми.

Випробування було проведено згідно з "Описом методики Європейського випробування на суспензії для оцінки ефективності дезінфекційних агентів в області гігієни продуктів харчування" (Description of a Method for a European Suspension Test for the Evaluation of the Efficiency of Disinfectants in Food Hygiene, Lab: VD 1985-LK-1130-1, June 1985).

Це випробування включає додавання суспензії мікроорганізмів до розчину, який містить препарат, що підлягає випробуванню, в рекомендованій концентрації.

Після витримування протягом певного часу при певній температурі визначають частку мікроорганізмів, що вижили. Випробування проводять у двох варіантах:

(а) у присутності 0,03% бичачого альбуміну в розчині для випробування, який моделює чисті умови,

(б) у присутності 1% бичачого альбуміну в розчині для випробування, який моделює умови забруднення.

Ефективність оцінюють стосовно до грам-позитивних і грам-негативних бактерій та до бродильних грибів.

Для випробування використовують такі види мікроорганізмів:

Staphylococcus aureus  
Streptococcus faecium  
Pseudomonas aeruginosa  
Proteus mirabilis  
Saccharomyces cerevisiae

Бактерицидний ефект (БЕ, англ. ME) при визначенні згідно з Європейським випробуванням на суспензії розраховують за формулою

$$ME = \log N_c - \log N_d$$

де

$N_c$  - кількість одиниць, що утворюють колонії, на мілілітр випробувальної суміші без дезінфекційного агента;

$N_d$  - кількість одиниць, що утворюють колонії, на мілілітр випробувальної суміші після дії дезінфекційного агента.

Вимагається, щоб препарат дезінфекційного агента у найменшій рекомендованій для вживання концентрації спричиняв бактерицидний ефект (ME) не менше 5 логарифмічних одиниць стосовно до кожного з випробувальних організмів.

Як видно з Таблиць 1 і 2, де наведено результати, одержані при випробуванні композицій згідно з Прикладами 1 і 2, дезінфекційні композиції за Прикладами 1 і 2 відповідають цій вимозі.

Європейське випробування на суспензії включає також пробу на інактивацію дезінфекційного агента, тобто пробу, яка свідчить про відсутність залишкової активної концентрації дезінфекційного агента після його інактивації. Щоб ця вимога виконувалася, число колоній на чашках Петрі з дезінфекційним агентом та інактиваційною рідиною має бути не менше половини числа колоній на таких же чашках без дезінфекційного агента.

Як видно з Таблиць 1 і 2, обидві випробувані композиції відповідають цій вимозі.

Таблиця 1

Дезінфекційна композиція за Прикладом 1	Ефект дезінфекційного агента		Проба на інактивацію	
	альбумін 0,03% ME	альбумін 1% ME	Випробувальна суміш без дезінфекційного агента	Випробувальна суміш з дезінфекційним агентом та інактиватором

Staphylococcus aureus	6,8	6,8	7,1	6,6
Pseudomonas aeruginosa	6,5	6,7	7,4	6,7
Enterococcus faecium	6,8	7,0	6,8	6,6
Proteus mirabilis	6,6	6,8	6,9	6,8
Saccharomyces cerevisiae	5,1	5,1	6,0	6,0

Таблиця 2

Дезінфекційна композиція за Прикладом 2	Ефект дезінфекційного агента		Проба на інактивацію	
	альбумін 0,03% ME	альбумін 1% ME	Випробувальна суміш без дезінфекційного агента	Випробувальна суміш з дезінфекційним агентом та інактиватором
Staphylococcus aureus	6,8	6,7	7,1	6,8
Pseudomonas aeruginosa	6,6	6,6	7,4	6,6
Enterococcus faecium	6,8	6,7	6,8	6,8
Proteus mirabilis	7,0	7,1	7,3	7,0
Saccharomyces cerevisiae	5,2	5,1	5,2	5,0

Порівняльний приклад

Для приготування композиції використовували такі компоненти:

"Chemag 2025-S" 0,6% (мас.)

Гліцерин 5,0% (мас.)

Вода 94,4% (мас.)

Продукт "Chemag 2025-S" мав такий склад:

2,4-Дихлорбензиловий спирт 25% (мас.)

Феноксіетанол <sup>1)</sup> 45% (мас.)

Триетиленгліколь <sup>2)</sup> 30% (мас.)

<sup>1)</sup> Феноксіетанол є відомим бактерицидним та фунгіцидним агентом.

<sup>2)</sup> Триетиленгліколь є сполукою, що має протимікробні властивості.

Гліцерин та "Chemag 2025-S" змішували при температурі приміщення і одержану таким чином суміш виливали у воду при перемішуванні.

Ефективність приготованої таким чином дезінфекційної композиції випробували згідно з вищезгаданою методикою Європейського випробування на суспензіях. Одержані результати наведено в Таблиці 3, поданій нижче.

Таблиця 3

	Ефект бактерицидного агента	
	альбумін 0,03%, ME	альбумін 1%, ME
Staphylococcus aureus	4,1	<2,0
Pseudomonas aeruginosa	>6,0	6,0
Enterococcus faecium	3,0	<2,0
Proteus mirabilis	5,8	5,4
Saccharomyces cerevisiae	>5,7	1,7

Як видно з Таблиці 3, випробувана композиція не дає задовільного ефекту стосовно до Staphylococcus aureus та Enterococcus faecium і є практично неефективною стосовно до Saccharomyces cerevisiae в умовах забруднення.

Зіставлення результатів випробувань, поданих у Таблиці 3, з даними Таблиць 1 і 2 свідчить, що сполучення 2,4-дихлорбензилового спирту з монолауратом гліцерину дає синергічний ефект.