

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **019846**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2014.06.30

(21) Номер заявки
201100656

(22) Дата подачи заявки
2009.10.08

(51) Int. Cl. *A01N 31/04* (2006.01)
A01N 31/06 (2006.01)
A01N 31/08 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61L 12/14 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
C11D 3/00 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)

(54) **ПРОТИВОМИКРОБНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ТИМОЛ И ТЕРПИНЕОЛ, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **2254/MUM/2008**

(32) **2008.10.20**

(33) **IN**

(43) **2011.10.31**

(86) **PCT/EP2009/063081**

(87) **WO 2010/046238 2010.04.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮНИЛЕВЕР НВ (NL)

(72) Изобретатель:
**Чакраборти Амит, Медепалли
Срилакми В. (IN)**

(74) Представитель:
Саломатина И.С. (RU)

(56) **WO-A1-2008017484
WO-A1-2007125216
WO-A1-0170215
US-A-5965518**

(57) Настоящее изобретение относится к противомикробной композиции, содержащей тимол и терпинеол. Предложенная композиция обеспечивает быстрое противомикробное действие и может быть использована для дезинфекции поверхности и для личной гигиены, в частности для гигиены рук и для гигиены полости рта.

019846

B1

019846
B1

Настоящее изобретение относится к противомикробной композиции. Конкретнее оно относится к противомикробной композиции для индивидуального умывания, ухода за полостью рта или для приложений по очистке твердых поверхностей.

Известны санитарные и дезинфицирующие мыльные композиции, содержащие хлористый антимикробный агент, такой как триклозан. Для таких композиций для обеспечения эффективного противомикробного действия предпочтительно требуется более длительное время контакта. На практике потребители, особенно дети, не тратят много времени на умывание, и как результат умывание с такими композициями не обеспечивает адекватной профилактики от поверхностных или местных инфекций или не обеспечивает адекватной защиты от заболеваний. Потребитель, несмотря на чистые руки, может иметь кожу с относительно неадекватным удалением бактерий, и может вызвать дальнейшую контаминацию живых и/или неживых поверхностей, что может привести к распространению патогенов и являющихся следствием этого заболеваний. Потребители в целом и дети в частности, моющие перед приемом пищи загрязненные руки медленно действующими противомикробными композициями в течение относительно короткого периода времени, находятся под угрозой контактных заболеваний. Кроме того, в дополнение к абразивам в композиции для ухода за полостью рта, такие как зубная паста, включено множество активных противомикробных веществ, но эти активные вещества, как правило, требуют нескольких минут, если не часов, для осуществления эффективного противомикробного действия. Люди часто чистят зубы и полощут рот в течение очень коротких периодов времени, например, в течение 1 мин или меньше, что, таким образом, делает такие композиции совершенно неэффективными для обеспечения требуемого благоприятного действия.

Подобным образом в области очистки твердых поверхностей, например, чистки полов, столешниц или посуды, противомикробные вещества в композициях находятся в контакте с субстратом в течение менее чем нескольких минут, после чего поверхность либо вытирают, либо промывают водой. Также короткие периоды обработки являются неэффективными для обеспечения требуемого благоприятного воздействия, поскольку для большинства известных противомикробных веществ, повсеместно используемых в таких продуктах, необходимо несколько часов для обеспечения требуемого уничтожения микробов.

Следовательно, существует потребность в обеспечении композиции, которая обладает относительно более эффективным противомикробным действием при относительно коротком периоде обработки, как правило, 5 мин или меньше, предпочтительно меньше чем 2 мин, а во многих случаях меньше чем 1 мин или иногда не более 15 с или меньше.

Неожиданно авторы обнаружили, что композиции, содержащие выбранные ингредиенты, а именно тимол и терпинеол, в выбранных пропорциях обеспечивают относительно быстрое противомикробное действие.

В GB 366870 (Namlooz Vennootschap, 1931) описан способ ароматизации туалетных мыл. Описаны два различных примера отдушек для мыла, одна - содержащая тимол, а другая - содержащая терпинеол. Однако в патенте не раскрываются конкретные мыльные композиции, содержащие смесь тимола и терпинеола.

В US 6534042 (Pfizer, 2003) описана композиция для очистки полости рта, содержащая от 0,01 до 5 мас.% цитрусового вкусового ароматизирующего вещества или ингредиент цитрусового вкусового ароматизирующего вещества и от 0,01 до 5 мас.% фенольного соединения, выбранного из группы, состоящей из ментола, эвкалиптола, метилсалицилата, тимола, триклозана и их смесей, и приемлемого для перорального применения носителя. Ингредиент с цитрусовым вкусовым ароматизирующим веществом выбирается из группы, состоящей из лимонена, цитрала, кадиена, децилальдегида, линалоола, терпинеола, линалиловых эфиров (линалоолов), терпинацетата, цитронеллола, α -терпинена, 2-додеканала, α -пинена, β -пинена, 3-пентернала, деканала и C8-C10 и C12 альдегидов, кислот и эфиров, обнаруженных в цитрусовых вкусовых ароматизирующих веществах, и из их смесей. Считается, что композиция по уходу за полостью рта полезна для задержки развития зубного налета, при обработке воспаления десен и при уменьшении жизнеспособной популяции микроорганизмов в полости рта. Однако в патенте не раскрываются конкретные композиции, содержащие смесь тимола и терпинеола.

В GB 508407 (Shepherd, 1938) описан антисептический продукт и способ его получения, содержащий стадии смешивания салола и тимола в массовом соотношении 1:3, плавления смеси и охлаждения для получения кристаллов. Описывается пример композиции, содержащей 59 ч. кристалла, 41 ч. терпинеола, 20 ч. сульфированного касторового масла и 200 ч. воды. Композиция, описанная в данном документе, содержит около 8 мас.% тимола и около 8 мас.% терпинеола и считается особенно полезной для дезинфекции воздуха. Таким же образом в WO 2008/088827 раскрыто несколько сотен воплощений композиции для контроля насекомых и паразитов, в одном из которых присутствуют тимол и терпинеол в похожих высоких концентрациях.

В US 2004/0014818 (Воеск) раскрыт бактерицидный препарат в форме раствора, крема или мази, составленный из фотосинтезированных углеводов, изолятов из углеводов, 2-гидрокси-1-изопропил-4-метилбензола (тимола) и бутилированного гидрокситолуола, а в качестве примера приводится множество композиций, в каждой из которых от 10 до 20 соединений, обладающих противобактериальной активно-

стью. Данная патентная публикация не указывает на то, что конкретная комбинация терпинеола и тимола в конкретных количествах обладают быстродействующей противомикробной активностью.

Ни один из патентов, процитированных выше, не адресует к проблеме медленнодействующих композиций.

В US 5965518 (Nakatsu et al., 1999) описана обладающая противомикробной активностью ароматизирующая композиция, содержащая от 3 до 20 мас.% фенольного соединения и от 20 до 80 мас.% неароматического терпеноида.

Примеры фенольных соединений включают амилсалицилат, кавакрол, дигидроевгенол, евгенол, гексилевгенол, гексилсалицилат, изоевгенол, метилевгенол, метилизоевгенол, метилсалицилат, тербутилкрезол, тимол и ванилин. Примеры неароматических терпеноидных соединений включают гедрен, цинеол, цитраль, цитронеллал, цитронеллол, цимен, парадигидролиналоол, дигидромирсенол, фарнезол, гераниол, гексил циннамальдегид, гидроксицитроналлол, гидроксицитронеллал, изоцитрал, лимонен, линалоол, лонгифирилен, ментол, нерол, неролидиол, феллендрен, терпинен, терпиненол и тетрагидромирсенол. В патенте не раскрываются конкретные мыльные композиции, содержащие смесь тимола и терпинеола. Композиции снижают микробное число по меньшей мере в 1,5 логарифма КОЕ/мл в течение 5 мин, если применяются в концентрации около 0,25%. Хотя достигнуто некоторое улучшение скорости противомикробного действия, в настоящее время все еще существует потребность в разработке композиций с относительно быстрым противомикробным действием.

Задача настоящего изобретения заключается в преодолении или улучшении по меньшей мере одного из недостатков предшествующего уровня техники или в обеспечении полезной альтернативы. Другая задача настоящего изобретения заключается в обеспечении противомикробных композиций, которые обладают относительно быстрым противомикробным действием.

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения обеспечивается противомикробная композиция содержащая:

- (a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
- (b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и
- (c) носитель.

В соответствии с другим аспектом изобретения обеспечивается способ дезинфекции поверхности, содержащий стадии:

- (a) нанесения композиции по изобретению на поверхность и
- (b) промывания поверхности подходящим растворителем.

Эти и другие аспекты, признаки и улучшения будут ясны обычным специалистам в данной области при чтении подробного описания и приложенной формулы изобретения. Дабы избежать сомнения, любой признак любого аспекта настоящего изобретения может быть использован в любом другом аспекте изобретения. Выражение "содержащий" предназначено для обозначения "включающий", но не обязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные стадии или варианты должны быть исчерпывающими. Следует отметить, что примеры, данные в описании ниже, предназначены для прояснения изобретения и не предназначены для ограничения изобретения этими примерами как таковыми. Подобным образом, все проценты являются массовыми процентами, если не указано иное.

За исключением функциональных и сравнительных примеров, или где в ином случае ясно обозначено, все числа в этом описании, указывающие на количества материала или на условия реакции, на физические свойства материалов и/или на применение, понимаются как измененные словом "около". Если не указано иное, то числовые диапазоны, выраженные в форме "от x до y", понимаются как включающие x и y. Когда для конкретного признака описаны множественные предпочтительные диапазоны в форме "от x до y", понимается, что также предполагаются все диапазоны, объединяющие различные критические точки.

Противомикробная композиция по изобретению содержит тимол, терпинеол и носитель. Различные компоненты противомикробной композиции описаны ниже. Композиции настоящего изобретения предпочтительны для нетерапевтического применения и более предпочтительны для применения при очистке поверхностей человеческого тела, включая кожу, волосы и полость рта, или для приложений по очистке твердых поверхностей.

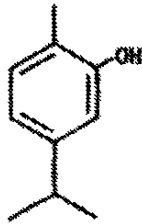
Противомикробная композиция содержит тимол предпочтительно от 0,05 до 5%, более предпочтительно от 0,1 до 0,4 мас.%. В наиболее полезных противомикробных композициях настоящего изобретения содержание тимола выше чем 0,05 и ниже чем 0,3 мас.%. Эти диапазоны предпочтительных концентраций тимола важны, поскольку при значениях, лежащих ниже наиболее низкой предпочтительной концентрации тимола, требуемая быстродействующая противомикробная кинетика в комбинации с терпинеолом не может быть удовлетворена. При концентрации выше, чем наиболее высокие предпочтительные концентрации тимола, в комбинации с терпинеолом кинетика действия не будет нарушена, но авторы изобретения обнаружили, что в отличие от терапевтических/пестицидных/гербицидных приложений, где сенсорные аспекты не являются критическими, в настоящем изобретении, которое предпочтительно относится к приложениям для индивидуального умывания, для очистки полости рта или для очистки твердых поверхностей, продукт, находясь в контакте с руками, ртом или другими частями тела, бу-

дет нарушать сенсорные аспекты, такие как запах и ощущение кожей. Тимол может быть добавлен к противомикробной композиции в очищенной форме.

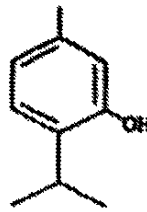
В ином случае, к противомикробной композиции могут быть добавлены тимьяновое масло или тимьяновый экстракт, содержащие тимол, что обеспечивает присутствие в композиции настоящего изобретения тимола в необходимой концентрации. Тимьяновое масло или тимьяновый экстракт получают из растения тимьяна. Растением тимьяна называется растение, принадлежащее к роду *Thymus* и включающее, не ограничиваясь перечисленным, следующие виды: *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, *Thymus satureoides*, *Thymus mastichina*, *Thymus broussonetti*, *Thymus maroccanus*, *Thymus pallidus*, *Thymus algeriensis*, *Thymus serpyllum*, *Thymus pulegoide* и *Thymus cithodorus*.

Структуры тимола и его изомера карвакрола даны ниже

Карвакрол



Тимол

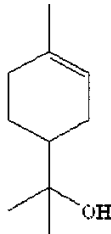


Противомикробная композиция содержит терпинеол предпочтительно от 0,05 до 5%, более предпочтительно от 0,1 до 1% и более предпочтительно от 0,4 до 0,6 мас.%. В наиболее полезных быстродействующих противомикробных композициях настоящего изобретения содержание терпинеола выше, чем 0,05 и ниже чем 1 мас.%. Эти диапазоны предпочтительных концентраций терпинеола важны по тем же причинам, по которым важны диапазоны предпочтительных концентраций тимола, для удовлетворения требуемой быстродействующей противомикробной кинетики при этом, не являясь сенсорно неприятными при применении в продуктах приложений индивидуального умывания, ухода за полостью рта или приложений очистки твердых поверхностей.

Терпинеол предпочтительно выбирается из α -терпинеола, β -терпинеола, γ -терпинеола или из их смесей. Особенно предпочтительно если терпинеол является α -терпинеолом. Терпинеол может быть добавлен к противомикробной композиции в очищенной форме.

В ином случае к противомикробной композиции может быть добавлено хвойное масло, содержащее терпинеол.

Структура соединения терпинеола дана ниже



Противомикробная композиция содержит носитель. Носитель выбирается из группы, содержащей воду, масло, растворитель, неорганический зернистый материал, крахмал и их смеси. Носитель предпочтительно составляет от 0,1 до 99 мас.% композиции. Противомикробная композиция может находиться в твердом виде, жидком виде, в виде геля, пасты или в твердом виде с мягкой консистенцией, и носитель может быть выбран специалистом в данной области в зависимости от формы противомикробной композиции.

Примеры неорганических зернистых материалов включают глину, тальк, кальцит, доломит, силикагель и алюмосиликат. Примеры масел включают минеральные масла растительные масла, масла, полученные из нефти, и воски. Примеры растворителей включают спирты, эфиры и ацетон.

Крахмал может быть натуральным крахмалом, полученным из пищевого зерна, или может быть модифицированным крахмалом.

Особенно предпочтительными носителями являются вода или масло/растворитель, более предпочтительным носителем является смесь воды и масла. В большинстве предусмотренных приложений, таких как личная гигиена/умывание, уход за полостью рта и очистка твердых поверхностей, рецептура противомикробной композиции может быть составлена на водной основе (водный носитель), например в виде продуктов в форме геля, или на исключительно масляной основе/на основе растворителя, например в виде продуктов в форме безводного карандаша или в виде продуктов содержащих пропелленты. Однако наиболее предпочтительная форма продукта имеет эмульсионную основу (водно-масляные носители), и примером ее являются мыльные продукты в жидкой, твердой лосьонной или полутвердой формах для приложений для мытья рук, лица и тела или для бритья; зубная паста/средства для ухода за зубами для приложений для очистки полости рта или продукты для очистки твердых поверхностей, в брусках или в

жидком виде. Таким образом, особенно предпочтительная противомикробная композиция содержит:

- a) тимол больше чем 0,05 и меньше чем 0,3 мас.%;
- b) терпинеол больше чем 0,05 и меньше чем 1 мас.% и
- c) носитель.

Противомикробная композиция предпочтительно содержит от 1 до 80% поверхностно-активного вещества. В общем, поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из поверхностно-активных веществ, описанных в хорошо известных учебниках, таких как "Surface Active Agents" Vol. 1, by Schwartz & Perry, Interscience 1949, Vol. 2 by Schwartz, Perry & Berch, Interscience 1958, и/или в текущем издании "McCutcheon's Emulsifiers and Detergents", опубликованном "Manufacturing Confectioners Company" или в "Tenside-Taschenbuch", H. Stache, 2nd Edn., Carl Hauser Verlag, 1981. Может быть использован любой тип поверхностно-активного вещества: анионный, катионный, неионный, цвиттерийонный или амфотерический.

Особенно предпочтительным поверхностно-активным веществом является мыло. Мыло является подходящим поверхностно-активным веществом для приложений индивидуального умывания с противомикробной композицией изобретения. Мыло предпочтительно является C8-C24 мылом, более предпочтительно является C10-C20 мылом и наиболее предпочтительно является C12-C16 мылом. Мыло может иметь, а может и не иметь одну или несколько углерод-углеродных двойных или тройных связей. Катион мыла может быть щелочным металлом, щелочно-земельным металлом или аммонием. Предпочтительно, если катион мыла выбирается из натрия, калия или аммония. Более предпочтительно, если катионом мыла является натрий или калий.

Мыло может быть получено омылением жира и/или жирной кислоты. Жиры и масла, обычно применяемые при производстве мыла, могут быть, например, талловым жиром, техническим стеарином, пальмовым маслом, пальмовым стеарином, соевым маслом, рыбьим жиром, касторовым маслом, маслом из рисовых отрубей, подсолнечным маслом, кокосовым маслом, маслом бабассу, косточковым пальмовым маслом и др. В вышеуказанном процессе жирные кислоты получают из масел/жиров, выбранных из кокосового, рисовых отрубей, арахисового, таллового, пальмового, косточкового пальмового, хлопкового, соевого, касторового и т.п. масел. Жирно-кислые мыла также могут быть приготовлены синтетически (например, окислением нефти или гидрированием монооксида углерода процессом Фишера-Тропша). Могут быть использованы смоляные кислоты, как, например, те, что представлены в талловом масле. Также подходят нафтеновые кислоты.

Талловые жирные кислоты могут быть получены из различных животных источников и, как правило, содержат около 1-8% миристиновой кислоты, около 21-32% пальмитиновой кислоты, около 14-31% стеариновой кислоты, около 0-4% пальмитолеиновой кислоты, около 36-50% олеиновой кислоты и около 0-5% линолевой кислоты. Типичное распределение составляет 2,5% миристиновой кислоты, 29% пальмитиновой кислоты, 23% стеариновой кислоты, 2% пальмитолеиновой кислоты, 41,5% олеиновой кислоты и 3% линолевой кислоты. Также включены другие похожие смеси, такие как те, что получены из пальмового масла, и те, что получены из различных животных талловых жиров и ляда.

Кокосовое масло относится к жирнокислотным смесям, обладающим следующим примерным распределением по длине углеродной цепи: 8% C₈, 8,7% C₁₀, 48% C₁₂, 17% C₁₄, 8% C₁₆, 2% C₁₈, 7% олеиновой и 2% линолевой кислот (первые перечисленные жирные кислоты являются насыщенными). В термин кокосовое масло включены другие источники, обладающие похожим распределением по длине углеродных цепей, такие как косточковое пальмовое масло и масло из бразильского ореха бабассу.

Типичная смесь жирных кислот состоит из 5-30% жирных кислот кокосового масла и 70-95% жирных кислот затвердевшего масла рисовых отрубей. Жирные кислоты, полученные из других подходящих масел/жиров, таких как арахисовое масло, талловый жир, пальмовое масло, пальмовое косточковое масло и т.п., также могут применяться в других требуемых пропорциях. Мыло, даже если находится в жидких формах настоящего изобретения, присутствует в количествах от 30 до 90%, предпочтительно от 50 до 85%, более предпочтительно от 55 до 75 мас.% композиции. Мыло, если находится в композиции в жидких формах, находится в количестве от 0,5 до 20%, предпочтительно от 1 до 10 мас.% композиции.

Противомикробная композиция изобретения полезна в приложениях по очистке твердых поверхностей. В таких приложениях предпочтительными являются поверхностно-активные вещества и неионные поверхностно-активные вещества, такие как C8-C22, предпочтительно C8-C16 этоксилаты жирных спиртов, содержащие от 1 до 8 этиленоксидных групп, если продукт находится в жидком виде. Если продукт является жидкой формой приложений для очистки твердых поверхностей, то поверхностно-активные вещества предпочтительно выбираются из первичного алкилсульфата, вторичных алкилсульфонатов, алкилбензолсульфонатов или этоксилированных алкилсульфатов. Композиция может дополнительно содержать анионное поверхностно-активное вещество, такое как сульфат алкилового эфира, предпочтительно то, которое имеет от 1 до 3 этиленоксидных групп, либо из естественного, либо из синтетического источника и/или сульфоновой кислоты. Особенно предпочтительными являются лауретсульфаты натрия. Также в композиции может присутствовать алкильный полиглюкозид, предпочтительно тот, который имеет длину углеродной цепи от C6 до C16. Подходящие концентрации поверхностно-активного вещества в жидкой форме приложения для очистки твердых поверхностей, в общем, составляют от около 0,5 до

10%, предпочтительно от 1 до 5 мас.% композиции. В твердых композициях поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 5 до 40%, предпочтительно от 10 до 30 мас.% композиции.

Противомикробная композиция изобретения полезна в композициях для ухода за ротовой полостью, например, в средстве по уходу за зубами/в зубной пасте или в продукте для ополаскивания ротовой полости. В таких приложениях предпочтительными поверхностно-активными веществами являются анионное, неионное или амфотерное по своей природе, предпочтительно анионное или амфотерное. Предпочтительно, если анионное поверхностно-активное вещество является алкилсульфатом щелочного металла, более предпочтительно является лаурилсульфатом натрия (ЛСН). Также могут быть использованы смеси анионных поверхностно-активных веществ. Амфотерным поверхностно-активным веществом предпочтительно является бетаин, более предпочтительно алкиламидопропилбетаин (где алкильная группа является линейной C10-C18 цепью) и наиболее предпочтительно является кокоамидопропилбетаином (CAPB-cocoamidopropyl betaine). Также могут быть использованы смеси амфотерных поверхностно-активных веществ. Подходящие концентрации поверхностно-активного вещества в приложениях по уходу за ротовой полостью в общем составляют от около 2 до около 15%, предпочтительно от около 2,2 до около 10%, более предпочтительно от около 2,5 до около 5 мас.% общей композиции.

Таким образом, в крайне предпочтительном аспекте противомикробные композиции в качестве поверхностно-активного вещества включают мыло, алкилсульфат или линейный алкилбензолсульфонат.

Неожиданно авторы обнаружили, что хотя тимол и терпинеол по отдельности не обеспечивают быструю кинетику противомикробного действия, комбинация тимола и терпинеола в выбранных концентрациях обеспечивает синергетическое противомикробное действие, которое является особенно важным в процессах промывания, когда время контакта противомикробных активных веществ с поверхностью мало, т.е. порядка или менее 5 мин, предпочтительно менее 2 мин, еще более предпочтительно менее чем 1 мин и во многих случаях менее чем 15 с. Удачно, что такие способы промывания включают поверхностно-активное вещество для очищающего действия. Также неожиданно авторы обнаружили, что несмотря на то, что поверхностно-активное вещество не обеспечивает быстрое уничтожение микробов в той концентрации, в которой оно присутствует в процессах промывания, оно обеспечивает дополнительное повышение степени уменьшения числа микробов на поверхности в течение короткого периода времени после промывания поверхности композицией, содержащей терпинеол, тимол и дополнительно поверхностно-активное вещество. Таким образом, хотя, с одной стороны, известно, что поверхностно-активное вещество, в общем, ответственно за смывание грязи, а также противомикробных активных веществ, присутствующих в композиции, в настоящем изобретении оно обеспечивает крайне полезное дополнительное преимущество, заключающееся в усилении уменьшения количества микробов композицией, содержащей комбинацию исключительно тимола и терпинеола.

Дальнейшее дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что по наблюдениям на поверхностях, обработанных композицией, содержащей терпинеол и тимол, неожиданно поддерживается непрерывная защита поверхности от роста микробов в течение существенного периода времени после обработки.

Композиция может дополнительно содержать различные дополнительные ингредиенты, известные специалисту в данной области. Такие дополнительные ингредиенты включают, но не ограничиваются перечисленным, отдушки, пигменты, консерванты, смягчающие вещества, солнцезащитные фильтры, эмульгаторы, гелеобразующие агенты или загустители.

Противомикробная композиция может быть в твердом виде, жидком виде, в виде геля или в виде пасты.

Специалист в данной области может приготовить композиции в различных формах путем выбора одного или нескольких материалов-носителей и/или поверхностно-активного вещества. Противомикробные композиции настоящего изобретения полезны для очистки и гигиены, в частности для очистки и гигиены кожи. Предполагается, что противомикробная композиция может быть применена как неудаляемый продукт или как смываемый продукт, предпочтительно как смываемый продукт. Противомикробная композиция настоящего изобретения, также может быть применена для очистки и для ухода за твердыми поверхностями, такими как стекло, металл, пластик и т.п.

В соответствии с одним аспектом вода является предпочтительным носителем. В случае наличия воды она предпочтительно присутствует в количестве по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 2%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5 мас.% композиции. Если вода является носителем, то предпочтительная жидкая композиция содержит:

- a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
- b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%;
- c) воду от 10 до 99,9 мас.% и
- d) поверхностно-активное вещество от 1 до 30 мас.%.

Жидкая противомикробная композиция полезна для очистки кожи, в частности для мытья рук и лица. Когда вода является носителем, предпочтительная твердая композиция содержит:

- a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
- b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%,

- с) воду от 5 до 30 мас.% и
- д) поверхностно-активное вещество от 30 до 90 мас.%.

Твердая противомикробная композиция предпочтительно находится в виде формованного твердого вещества, более предпочтительно в виде бруска. Твердая противомикробная композиция особенно полезна для очистки кожи, в частности для мытья рук и лица.

В соответствии с другим аспектом неорганический зернистый материал также является подходящим носителем. Если неорганический зернистый материал является носителем, то противомикробная композиция находится в твердой форме. Предпочтительно если неорганическим зернистым материалом является тальк. Если неорганическим зернистым материалом является тальк, то твердая противомикробная композиция особенно полезна в виде порошка талька для применения на лице или теле.

В соответствии с другим аспектом предпочтительным носителем является растворитель. Хотя может быть применен любой носитель, спирт является предпочтительным растворителем. Спирты с короткими цепями, особенно этанол и пропанол, являются особенно предпочтительными в качестве носителей для противомикробной салфетки или противомикробной композиции для дезинфекции рук.

В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения обеспечивается способ дезинфекции поверхности, содержащий стадии:

- (a) нанесения композиции по изобретению на поверхность и
- (b) споласкивание поверхности подходящим растворителем.

Растворитель для ополаскивания поверхности предпочтительно является водой, но также может быть смесью воды и спирта. Выражение споласкивание в данном документе включает действие протирания поверхности с помощью подходящей салфетки. Таким образом, поверхность, например рука, лицо, тело, полость рта или любая твердая поверхность, например посуда, вначале контактирует с композицией изобретения. Затем промывается достаточным количеством воды по прошествии заранее определенного периода времени для удаления видимого или сенсорно ощущаемого остатка композиции. В ином случае спиртовая салфетка или насыщенная водой/спиртом салфетка могут быть полезны для протирания поверхности так, чтобы она была визуальнo очищенной от противомикробной композиции. Стадия споласкивания субстрата предпочтительно проводится менее чем через 5 мин, предпочтительно менее чем через 3 мин, еще более предпочтительно менее чем через 1 мин и во многих случаях менее чем через 15 с после стадии нанесения композиции на субстрат.

В соответствии с одним аспектом изобретение обеспечивает не терапевтические преимущества.

Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом изобретения обеспечивается применение композиции, содержащей тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для более быстрого уменьшения числа микробов.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения обеспечивается применение композиции, содержащей тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для улучшенной гигиены поверхностей человеческого тела. Поверхности человека включают кожу, руки и полость рта. Предпочтительный аспект обеспечивает применение композиции, содержащей тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для улучшенной гигиены рук. Еще один предпочтительный аспект обеспечивает применение композиции, содержащей тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для улучшенной гигиены полости рта.

Изобретение также обеспечивает терапевтические преимущества.

Таким образом, в соответствии с еще одним аспектом изобретения обеспечивается композиция, содержащая тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для более быстрого уменьшения числа микробов.

В соответствии с еще одним аспектом изобретения обеспечивается применение композиции содержащей тимол от 0,01 до 5 мас.%, терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и носитель, для улучшенной гигиены поверхностей человеческого тела.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Изобретение будет проиллюстрировано примерами. Примеры приведены только для иллюстративных целей и не ограничивают каким-либо образом объем притязаний формулы изобретения.

Примеры 1-3. Синергетическое взаимодействие между тимолом и терпинеолом для обеспечения бактерицидного действия в пределах очень коротких периодов времени (15 с).

Композиции, содержащие каждое индивидуальное активное вещество и комбинацию, были приготовлены с использованием воды в качестве носителя (детали даны в табл. 1, ниже). Терпинеол и тимол были приобретены у "Nishant aromas", Индия.

Около 10^7 бактериальных клеток (*E. coli* ATCC 10536) приводили во взаимодействие с различными композициями в течение 15 с. Через 15 с взаимодействие прекращали и в тестовой пробирке определяли наличие жизнеспособных клеток с помощью серийных разведений, помещая на чашки с агаром. Данные представлены в виде десятичного логарифма (жизнеспособных *E. coli*), который является логарифмом числа жизнеспособных клеток *E. coli*, оставшихся после 15 с контакта. Таким образом, если осталось 10^4 , то десятичный логарифм (для жизнеспособных *E. coli*) равен 4.

Таблица 1

Противомикробная эффективность тимола и терпинеола

№ Пр.	Композиция	Log (жизнеспособных E. coli)
1	Тимол (0,2%)	3,1
2	Терпинеол (0,5%)	6,3
3	Тимол (0,2%) + Терпинеол (0,5%)	Бактерий не осталось

Данные в табл. 1 говорят о том, что существует синергетическое взаимодействие между тимолом и терпинолом для обеспечения бактерицидного действия в пределах очень коротких периодов времени.

Примеры 4-9. Эффект других противобактериальных комбинаций на бактерицидное действие в пределах очень коротких периодов времени (15 с).

Эксперименты, подобные примерам 1-3, были проведены с различными другими противобактериальными комбинациями, представленными в табл. 2. Эвкалиптол и линалоол были приобретены у "Fluka". Ментол, цитраль и гераниол были приобретены у "Som Santi Corporation", Индия. Изначально было взято 10^8 бактериальных клеток (E. coli ATCC 10536).

Логарифмические данные (жизнеспособные E.coli) для различных комбинаций через 15 с контакта представлены в табл. 2.

Таблица 2

Противомикробная эффективность

№ Пр.	Композиция	Log (жизнеспособных E. coli)
4	Тимол (0,2%) + Линалоол (0,5%)	3,4
5	Тимол (0,2%) + Цитраль (0,5%)	5,0
6	Тимол (0,2%) + Гераниол (0,5%)	4,1
7	Ментол (0,2%) + Терпинеол (0,5%)	5,0
8	Эвкалиптол (0,2%) + Терпинеол (0,5%)	2,1
9	Триклозан (0,2%) + Терпинеол (0,5%)	5,0

Данные в табл. 2 говорят о том, что различные другие комбинации хорошо известных соединений, принадлежащих к классу подобных тимолу и терпинеолу, не способны обеспечить быстрое противобактериальное действие.

Примеры 10-13. Эффект комбинации тимола и терпинеола при ингибировании роста различных бактерий в сравнении с ТСС.

Комбинацию тимола (0,2%) и терпинеола (0,5%) тестировали из-за ее эффективности при ингибировании роста различных других бактерий после взаимодействия с этой комбинацией в течение 15 с. Подобные эксперименты проводили с другим хорошо известным противобактериальным активным соединением ТСС (трихлорокарбанилид). Эксперименты проводили так же, как в примерах 1-3, а данные по жизнеспособным бактериям, оставшимся после контакта с активными веществами в течение 15 с, суммированы в табл. 3.

Таблица 3

Противомикробная эффективность активных веществ на различных бактериях

№ Пр.	Организм	Добавленная культура Log (КОЕ/мл)	0,2% ТСС Log (КОЕ/мл)	0,2% Тимол + 0,5% Терпинеол Log (КОЕ/мл)
10	<i>Klebsiella</i>	7,35	7,28	3,4
11	<i>Enterobacter</i>	6,87	6,87	5,0
12	<i>Salmonella</i>	7,63	7,33	4,1
13	<i>Vibrio cholerae</i>	7,58	7,20	5,0

Данные в табл. 3 говорят о том, что композиция изобретения активна против большого числа бактерий, обнаруживаемых при очистке различных субстратов, тогда как хорошо известное противобактериальное вещество (ТСС) не обеспечивает такой эффективности.

Примеры 14-17. Противобактериальная эффективность мыл, содержащих различные противобактериальные активные вещества.

Готовили куски мыла (из мыла 72 TFM), содержащие различные противобактериальные активные вещества. Эти куски мыла тестировали в *in vitro* анализах в соответствии с процедурами, примененными в примерах 1-3. Использованный в анализах образец был 8% водным раствором из бруска мыла. Изначально добавленное количество E.coli составляло около 10^7 . Были подготовлены различные куски мыла и результаты противобактериальной эффективности по показателю жизнеспособных бактерий после контакта с активными веществами в течение 15 с подытожены в табл. 4.

Таблица 4

№ Пр.	Композиция	Log (КОЕ/мл)
14	Мыло	6,35
15	Мыло с 0,2 % масс. карвакрола	6,02
16	Мыло с 0,2% карвакрола + 0,5% Терпинеола	6,78
17	Мыло с 0,2% Тимола + 0,5% Терпинеола	5,21

Карвакрол является изомерной формой тимола. Данные в табл. 4 говорят о том, что кусок мыла, приготовленный с композицией изобретения (пример 17), превосходит куски мыла, приготовленные без какого-либо противобактериального активного вещества или с другими противобактериальными активными веществами, некоторые из данных активных веществ обладают структурой подобной тимолу.

Примеры 18-21. Противобактериальная активность мыльных композиций при мытье рук искусственно загрязненных бактериями.

Следующий протокол применяли для тестирования противобактериальной эффективности различных композиций по их способности удалять бактерии, которые наносили на человеческие руки.

Обе руки добровольца сначала дезинфицировали для удаления нормальной флоры рук. 10 мкл суспензии *E. coli* (соответствующие около 10^7 КОЕ/мл) наносили на обе руки добровольца. Одну руку мыли мыльным раствором, содержащим 8% мыло без противобактериального активного вещества, присутствующего в мыльном растворе. Другую руку мыли мылом, содержащим одно или несколько противобактериальных активных веществ. Руки мылись исследователем в течение 15 с.

После этого проводили извлечение бактерий, оставшихся на руках добровольца после обработки. Руки помещали в стерильный полиэтиленовый пакет, содержащий 75 мл жидкости для сбора (фосфатный буфер Баттерфилда вместе с нейтрализаторами) и укрепляли выше запястий с помощью резиновых колец. Извлечение бактерий проводили с помощью устройства для мытья рук, в котором механизированные кисти обрабатывали полиэтиленовый пакет снаружи в течение заранее определенного периода времени, за который большинство бактерий снимается с рук и диспергируется в жидкости для сбора. Образцы немедленно разводили и засеивали на СУ-агаре. Противомикробная эффективность по показателю жизнеспособных бактерий, остающихся на руках после мытья их мыльной композицией в течение 15 с, суммирована в табл. 5.

Таблица 5

Пример	Композиция	Log (оставшихся жизнеспособных <i>E. coli</i>)
18	Мыло	4,00
18А	Мыло с 0,2% тимолом	3,51
19	Мыло	4,06
19А	Мыло с 0,5% терпинеолом	4,10
20	Мыло	3,30
20А	Мыло с 0,2% карвакролом и 0,5% терпинеолом	3,43
21	Мыло	5,23
21А	Мыло с 0,2% тимолом и 0,5% терпинеолом	4,32

Данные, представленные в табл. 5, говорят о том, что мыльная композиция изобретения (пример 21 А) обеспечивает превосходную противобактериальную эффективность в сравнении с мыльной композицией, не имеющей ни тимола, ни терпинеола (пример 21). При сравнении не было обнаружено таких превосходных преимуществ у мыла, содержащего противобактериальное вещество, в сравнении с соответствующими контролями (примеры 18А, 19А и 20А в сравнении с примерами 18, 19 и 20).

Примеры 22 и 23. Непрерывная защита.

Была изучена способность композиции изобретения обеспечивать непрерывную защиту на руках, вымытых композицией изобретения. Протокол дан ниже.

Одну руку добровольца мыли 8% раствором мыла 72 TFM (не содержащего противобактериальных активных веществ). Другую руку мыли в течение 15 с исследователем с помощью похожего мыла, дополнительно содержащего 0,5% терпинеола и 0,2% тимола. Руки сушили воздухом.

На обеих ладонях были отмечены три области, каждая $\sim 2,8$ см². В моменты времени 0, 30 и 60 мин 25 мкл, соответствующие около 10^6 клеток *E. coli*, наносили на каждую область. Через 5 мин бактерии извлекали с помощью тefлоновой чашки и стержня и подсчитывали с помощью СУ-агара. Противомикробная эффективность по показателю жизнеспособных бактерий, остающихся на руках после мытья их с помощью мыльной композиции в течение 15 с, суммирована в табл. 6.

Таблица 6

Пример	Композиция	Log (оставшихся жизнеспособных <i>E. coli</i>)		
		0 минут	30 минут	60 минут
22	Мыло	5,70	5,67	5,25
23	Мыло с 0,2 % тимола и 0,5% терпинеола	1,48	1,96	1,69

Данные, представленные в табл. 6, говорят о том, что мыльная композиция в соответствии с изобретением (пример 23) обеспечивает непрерывную защиту на руках по сравнению с мыльной композицией вне пределов изобретения.

Примеры 24-29. Противобактериальная активность композиции изобретения против бактерий в полости рта.

Определяли противобактериальную активность композиции изобретения против широко встречающихся грамположительных бактерий полости рта, а именно *Streptococcus mutans* ATCC 25175, и грамотрицательных бактерий полости рта (*Neisseria subflava* ATCC 19243). Исследования с ними проводили с помощью "Oxoplates". "Oxoplates" отслеживает кислородное истощение в реакционной системе (содержащей бактерии, бульон и активные вещества).

Для тестирования растворов активных соединений выбрали грамположительные бактерии (*Streptococcus mutans* ATCC 25175) и грамотрицательные бактерии (*Neisseria subflava* ATCC 19243). Оба типа бактерий выращивали в чашках с BHI-агаром в течение 24 ч при 37°C/15% CO₂, затем суспендировали в PBS до стандарта МакФарланда, равного 2 (~6×10⁸ клеток).

Растворы.

Каждое активное вещество для тестирования растворяли в 50% растворе этанола. Все растворы делали сконцентрированными в 10 раз для того, чтобы была возможность развести их в планшете. Для *N. subflava* применяли уменьшенные концентрации из-за большей чувствительности этого организма к биоцидам.

Метод "Oxoplates".

Следующие компоненты помещали в лунки "Oxoplates":

170 мкл жидкой среды BHI,

20 мкл тестового раствора,

10 мкл бактерий.

Вначале в "Oxoplates" поместили жидкую среду, после нее тестовый раствор, а затем бактерии. Также в каждом планшете использовали контроли с водой и 50% этанолом. Все растворы тестировали в четырех повторах. Планшеты помещали в флуоресцентный планшетный ридер, инкубировали при 37°C и измеряли каждые 15 мин в течение 18 ч. Сенсоры на дне лунок измеряли при двух длинах волн, индикатор (650/540 нм), эталон (590/540 нм).

Концентрацию кислорода рассчитывали с помощью этих значений и калибровки, выполненной для максимальной и минимальной концентраций кислорода. Затем строили график кривых истощения кислорода в течение 18-часового периода, который затем использовали для определения уровня, при котором бактерии начинают истощать кислород. В табл. 7 ниже продемонстрирована концентрация активного вещества, при которой не наблюдалось истощение кислорода, что указывает на отсутствие роста бактерий.

Таблица 7

№ примера	Бактерии	Концентрация активного вещества (масс, %) при отсутствии роста
24	<i>Streptococcus mutans</i>	Терпинеол (0,4%)
25	<i>Streptococcus mutans</i>	Тимол (0,08%)
26	<i>Streptococcus mutans</i>	Терпинеол (0,1%) + Тимол (0,04%)
27	<i>Neisseria subflava</i>	Терпинеол (0,08%)
28	<i>Neisseria subflava</i>	Тимол (0,02%)
29	<i>Neisseria subflava</i>	Терпинеол (0,03%) + Тимол (0,012%)

Данные в табл. 7 говорят о том, что существует синергетическое взаимодействие между тимолом и терпинеолом при ингибировании роста бактерий, обнаруженных в полости рта.

Минимальная концентрация для ингибирования роста *Streptococcus mutans* в приведенных выше примерах составила 0,1% терпинеола в комбинации с 0,4% тимола, а концентрация ингибирования роста *Neisseria subflava* составила 0,03% терпинеола (0,03%) в комбинации с 0,012% тимола. Однако предпочтительным является то, что концентрация для ингибирования роста микробов полости рта за более короткий период времени находится в диапазоне от 0,05 до 5 мас.% тимола в комбинации с 0,05 до 5 мас.% терпинеола.

Примеры 30-33. Мыльные композиции, приготовленные с помощью различных количеств тимола и терпинеола.

Готовили различные бруски мыла (72 TFM) с противобактериальными активными веществами, как показано в табл. 8. Бруски оценивали по допустимости воздействия аромата натренированным парфюмерным экспертом. Рейтинги приведены в табл. 8.

Таблица 8

№ примера	Композиция	Парфюмерная оценка
30	Мыло с 0.2% тимолом и 0.5% терпинеолом	Весьма приемлемо
31	Мыло с 0.4% тимолом и 1.0% терпинеолом	Приемлемо, но менее предпочтительно
32	Мыло с 0.8% тимолом и 2% терпинеолом	Приемлемо, но менее предпочтительно
33	Мыло с 8% тимолом и 8% терпинеолом	Неприемлемо

Из результатов всех вышеперечисленных примеров ясно, что специфическая смесь терпинеола с тимолом настоящего изобретения обеспечивает быстрое противомикробное действие с относительно высокой противомикробной эффективностью по сравнению с композициями предшествующего уровня техники. Результаты также демонстрируют, что смесь терпинеола с тимолом обеспечивает синергетическое быстрое противомикробное действие с относительно высокой противомикробной эффективностью по сравнению с терпинеолом отдельно и тимолом отдельно.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ дезинфекции поверхности, содержащий стадии:
 - (i) нанесения композиции, содержащей:
 - a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
 - b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и
 - c) носитель,
 на поверхность и
 - (ii) промывания поверхности подходящим растворителем или протирания поверхности подходящей салфеткой.
2. Способ по п.1, в котором стадия промывания или протирания поверхности проводится меньше чем через 5 мин после стадии нанесения композиции на поверхность.
3. Способ по любому из пп.1 или 2, в котором указанная композиция содержит:
 - a) тимол больше чем 0,05 и меньше чем 0,3 мас.%;
 - b) терпинеол больше чем 0,05 и меньше чем 1 мас.%;
 - c) носитель.
4. Способ по любому из пп.1-3, в котором указанная композиция дополнительно содержит от 1 до 80% поверхностно-активного вещества.
5. Противомикробная композиция, содержащая:
 - a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
 - b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%;
 - c) анионное поверхностно-активное вещество от 1 до 80 мас.% и
 - d) носитель.
6. Противомикробная композиция по п.5, в которой поверхностно-активное вещество является мылом, алкилсульфатом или линейным алкилбензолсульфонатом.
7. Противомикробная композиция по любому из пп.5 или 6, в которой терпинеол выбирается из α -терпинеола, β -терпинеола, γ -терпинеола или их смесей.
8. Противомикробная композиция по п.7, в которой указанный терпинеол является α -терпинеолом.
9. Противомикробная композиция по любому из предшествующих пп.5-8, в которой носителем является вода.
10. Жидкая противомикробная композиция, содержащая:
 - a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
 - b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%;
 - c) воду от 10 до 99 мас.% и
 - d) поверхностно-активное вещество от 0,5 до 10 мас.%.
11. Композиция по п.10, содержащая от 1 до 5 мас.% поверхностно-активного вещества.
12. Твердая противомикробная композиция, содержащая:
 - a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
 - b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%;
 - c) воду от 5 до 30 мас.% и
 - d) поверхностно-активное вещество от 30 до 90 мас.%.
13. Твердая противомикробная композиция по п.12, в которой поверхностно-активное вещество является твердым и представляет собой мыло.

14. Применение композиции, содержащей от 0,01 до 5 мас.% тимола, от 0,01 до 5 мас.% терпинеола и носитель, для гигиены рук.

15. Применение композиции, содержащей от 0,01 до 5 мас.% тимола, от 0,01 до 5 мас.% терпинеола и носитель, для гигиены полости рта.

16. Композиция противомикробного безводного карандаша для личной гигиены, составленная исключительно на масляной основе/на основе растворителя, содержащая:

- a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
- b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.% и
- c) носитель.

17. Противомикробный продукт, содержащий пропеллент, включающий композицию для личной гигиены, составленный исключительно на масляной основе/на основе растворителя, содержащий:

- a) тимол от 0,01 до 5 мас.%;
- b) терпинеол от 0,01 до 5 мас.%;
- c) носитель и
- d) пропеллент.

