



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014030947-7 B1



(22) Data do Depósito: 12/06/2013

(45) Data de Concessão: 06/08/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA, MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO DE DESINFECÇÃO DE UMA SUPERFÍCIE E USOS NÃO-TERAPÊUTICOS DE UMA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 8/34; A61Q 17/00.

(52) CPC: A61K 8/342; A61K 8/347; A61Q 17/005.

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2012 EP 12173842.1.

(73) Titular(es): UNILEVER N.V..

(72) Inventor(es): ROBERT JOSEPH CORNMELL; IAN PETER STOTT; KATHERINE MARY THOMPSON; STEPHEN GOLDING.

(86) Pedido PCT: PCT EP2013062187 de 12/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/001092 de 03/01/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/12/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA, MÉTODO DE DESINFECÇÃO DE UMA SUPERFÍCIE E USOS DE UMA COMPOSIÇÃO A presente invenção se refere a uma composição antimicrobiana e a um método para a desinfecção que envolve a composição antimicrobiana. A presente invenção especialmente se refere a uma composição antimicrobiana para as aplicações de limpeza pessoal, higiene bucal ou limpeza das superfícies rígidas. Descobriu-se que as composições que compreendem o timol, álcoois bicíclicos selecionados e um veículo fornecem a ação antimicrobiana sinérgica. Em um aspecto preferido, a composição também compreende de 1 a 80% em peso de um ou mais tensoativos.

**“COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA, MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO DE
DESINFECÇÃO DE UMA SUPERFÍCIE E USOS NÃO-TERAPÊUTICOS DE
UMA COMPOSIÇÃO”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a uma composição antimicrobiana e a um método para a desinfecção que envolve a composição antimicrobiana. A presente invenção especialmente se refere a uma composição antimicrobiana para as aplicações de limpeza pessoal, higiene bucal ou limpeza das superfícies rígidas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O sabão para a higienização e desinfecção ou as composições de limpeza são de grande benefício para os indivíduos, uma vez que a utilização adequada, em geral, pode reduzir o número de germes e de patógenos a que o indivíduo está exposto. Por conseguinte, por exemplo, estas composições podem desempenhar um papel importante na redução da ocorrência e propagação das doenças infecciosas.

[003] As composições de sabão para a higienização e desinfecção que compreendem o agente antimicrobiano à base de cloro, tal como o triclosan são conhecidas. Essas composições exigem um tempo de contato bastante longo para fornecer a ação antimicrobiana eficaz. Na prática, os usuários, especialmente as crianças, não dispõem muito tempo para a limpeza e, como resultado, a limpeza com essas composições não fornece a prevenção adequada da superfície ou infecção tópica ou a proteção adequada contra as doenças. O usuário, apesar de limpar as mãos, em geral, é provável que finalize com a remoção das bactérias relativamente inadequada da pele. Por conseguinte, ele pode ocasionar a contaminação de outras superfícies animadas e/ou inanimadas e contribuir para a disseminação das patógenas e consequentes doenças. Os usuários em geral e as crianças em especial, que

lavam as mãos contaminadas antes das refeições com as composições antimicrobianas de ação lenta, durante um tempo relativamente curto, estão em risco de contrair doenças.

[004] De maneira similar, na área de limpeza da superfície rígida, por exemplo, a limpeza de pisos, tampos de mesa ou utensílios, os agentes ativos antimicrobianos nas composições estão em contato com o substrato durante um tempo inferior a alguns minutos, após o qual a área é esfregada ou enxaguada com água. Essas escalas de tempo curto de ação de limpeza são ineficazes para fornecer o benefício desejado, uma vez que a maior parte dos agentes antimicrobianos conhecidos normalmente utilizados nesses produtos leva de muitos minutos a horas para fornecer a matança desejada dos micróbios.

[005] Por conseguinte, existe uma necessidade de fornecer uma composição que - após a aplicação - fornece a ação antimicrobiana relativamente mais eficaz durante um período de limpeza relativamente curto, de preferência, de cerca de 30 segundos ou inferior.

[006] Uma classe bem estabelecida dos compostos antimicrobianos ativos são os compostos fenólicos [PA Goddard e K. A. McCue em *"Disinfection, Sterilisation and Preservation"*, ed. S. S. Block, 5ª edição, Lippincott, Williams e Wilkins, Filadélfia, 2001 páginas 255-282]. No entanto, nem todos os compostos fenólicos são adequados como um agente antimicrobiano. Além disso, muitos fenóis - mesmo se forem antimicrobianamente ativos - podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, tais como a corrosividade, mau odor e os efeitos de irritação ou de sensibilidade quando aplicados sobre a pele humana ou animal.

[007] Um problema específico do timol é que a sua presença em uma formulação, em geral, é bem perceptível devido às suas propriedades olfativas. Embora o último - pelo menos em certa medida - possa ser apreciado em determinadas composições de fragrâncias, é considerado demasiadamente

forte por alguns usuários quando aplicado em concentrações eficazes na desinfecção rápida. Além disso, uma concentração inferior dos compostos odoríferos, incluindo o timol ou a disponibilidade de compostos antimicrobianos que sejam menos ou não odoríferos, permite uma maior flexibilidade para o fabricante em fornecer os aromas alternativos para a sua composição em doses inferiores. Por conseguinte, existe uma necessidade de fornecer composições e métodos antimicrobianos alternativos que, de preferência, necessitam de concentrações inferiores de timol e/ou possuem um perfil sensorial mais aceitável.

[008] A publicação WO 2010/046238 A1 descreve uma composição antimicrobiana eficaz que fornece a matança rápida das bactérias patogênicas e que compreende de 0,01 a 5% em peso de timol, de 0,01 a 5% em peso de terpineol e um veículo. A publicação WO 2010/046238 A1 também descreve um método para a desinfecção de uma superfície, incluindo a etapa da aplicação da composição acima à superfície.

[009] A publicação WO 2011/117424 descreve as composições dos inibidores virais para a utilização terapêutica *in vivo* que compreende uma combinação de (-)-carvona, geraniol e um componente adicional de óleo essencial.

[010] A patente GB 2.354.771 descreve uma combinação de um, dois, três ou bactericidas com um tensoativo aniônico, catiônico, não aniônico ou anfotérico. Os exemplos descrevem as combinações que envolvem o ácido benzóico éster de propila de 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)-fenol, 4-hidroxi-, e trans-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol.

[011] M. Jalali-Heravi *et al.*, [*J. Chromatography A*, vol 1.218, páginas 2.569-2.576 (2011)] descrevem os constituintes do óleo essencial de alecrim iraniano conforme determinado através da cromatografia gasosa e espectroscopia de massa.

[012] K. Kirchner *et al.*, [Revista Brasileira de Farmacognosia, vol 20 (5), páginas 692-699 (2010)] descrevem os constituintes do óleo essencial da *Hedyosmum brasiliense* Miq., *Chloranthaceae*, conforme determinado através da cromatografia gasosa e espectroscopia de massa. As quantidades relativas dos componentes individuais encontrados no óleo foram com base nas áreas de pico obtidas a partir de um detector de ionização de chama, sem outra correção. A atividade antimicrobiana contra determinados fungos e bactérias também é demonstrada.

[013] A patente FR 2.697.133 descreve as composições biocidas e/ou biostáticas que compreendem os sesquiterpenos mono-oxigenados de Fórmula geral $C_{15}H_xO$, em que x está entre 20 e 26 e os compostos aromáticos.

[014] Apesar da disponibilidade geral dos compostos e composições antimicrobianos, ainda existe uma necessidade contínua de descobrir composições antimicrobianas e compostos ativos alternativos que sejam adequados para a utilização nessas composições. Em especial, as composições alternativas que fornecem a ação antimicrobiana rápida permanecem altamente desejáveis, tendo em vista os hábitos atuais de consumo. Essas alternativas podem reduzir a dependência das matérias-primas atuais. Além disso, no campo dos antimicrobianos, a disponibilidade das alternativas pode reduzir o risco do desenvolvimento da resistência microbiana ou da insensibilidade a determinados compostos antimicrobianos.

[015] Além disso, existe uma necessidade contínua para reduzir a quantidade total dos ingredientes ativos necessários nessa composição antimicrobiana. Esta necessidade, por exemplo, pode ser conduzida pelo desejo de custo-eficiência, uma vez que essas composições são especialmente relevantes para os países em desenvolvimento. Além disso, a redução das quantidades também pode ser benéfica por razões ambientais.

[016] Tendo em vista os problemas e os inconvenientes

observados acima da técnica anterior, é um objeto da presente invenção fornecer as composições antimicrobianas alternativas.

[017] É um objeto especial da presente invenção fornecer essas composições, que necessitam de uma dose inferior de compostos antimicrobianos.

[018] De maneira similar, é um objeto da presente invenção fornecer uma composição antimicrobiana em que a contribuição olfativa dos compostos antimicrobianos ativos é reduzida em que o composto ativo contribui para o fornecimento de um cheiro aceitável pelo consumidor ou até mesmo apreciado pelo consumidor.

[019] Outro objeto especial da presente invenção é fornecer uma composição antimicrobiana que contribui para a redução do tempo necessário de contato em um método para a desinfecção de uma superfície.

[020] Em especial, é um objeto da presente invenção fornecer uma composição antimicrobiana, que fornece uma desinfecção aprimorada durante a limpeza das superfícies do corpo humano, tais como a pele e a cavidade bucal.

[021] É ainda um outro objeto da presente invenção fornecer um método alternativo para a higienização e/ou desinfecção, em especial, das superfícies.

[022] É ainda um outro objeto da presente invenção fornecer um método para a desinfecção com um tempo de desinfecção reduzido. Mais especificamente, é um objeto da presente invenção fornecer um método, em que o tempo de desinfecção do processo é inferior a 300 segundos, de preferência, inferior a 120 segundos, de maior preferência, inferior a 60 segundos e, de maior preferência ainda, inferior a 15 segundos.

[023] Em especial, é um objeto da presente invenção fornecer um método para a desinfecção que fornece uma desinfecção aprimorada durante a

limpeza das superfícies, em especial, nas superfícies rígidas, ou as superfícies do corpo humano, tais como a pele e a cavidade bucal.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[024] Foi descoberto no momento que um ou mais dos objetos anteriores são atendidos pela presente invenção. Por conseguinte, foi descoberto que as composições que compreendem os álcoois bicíclicos selecionados e o timol fornecem a ação antimicrobiana sinérgica. Essas composições fornecem a ação antimicrobiana similar ou mais eficaz em concentrações similares ou inferiores quando comparadas com o timol ou alfa-terpineol. Em especial, descobriu-se que as combinações dos álcoois bicíclicos e timol, de acordo com a presente invenção, são capazes da ação antimicrobiana muito rápida. Por exemplo, foi descoberto que a inativação microbiana completa poderia ser realizada com as composições, de acordo com a presente invenção, após um tempo de contato de apenas 15 segundos.

[025] Em virtude da eficácia antimicrobiana aprimorada dos álcoois bicíclicos em conjunto com o timol, a redução da quantidade necessária de timol, vantajosamente, também contribui para uma redução das desvantagens olfativas associadas com a presença de maiores quantidades de timol.

[026] Consequentemente, em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece uma composição antimicrobiana que compreende:

- (i) 0,001 a 5% em peso de timol,
- (ii) 0,01 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos, e
- (iii) um veículo;

em que um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol, e nopinol,

e em que o veículo compreende a água, etanol, propanol, isopropanol, etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol ou suas misturas.

[027] De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um método para a desinfecção de uma superfície, que compreende as etapas de:

(a) aplicação de uma composição à superfície, que compreende:

(i) 0,001 a 5% em peso de timol,

(ii) 0,01 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos, e

(iii) um veículo;

em que um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol e nopinol; e

(b) remoção da composição a partir da superfície.

[028] É particularmente preferido que a composição utilizada no método, de acordo com o segundo aspecto da presente invenção, seja uma composição, de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção.

[029] Em um terceiro aspecto, a presente invenção fornece a utilização de uma composição para a higiene aprimorada, em que a composição compreende:

(i) 0,001 a 5% em peso de timol,

(ii) 0,01 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos, e

(iii) um veículo;

em que um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol e nopinol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[030] Para evitar dúvidas, qualquer característica de um aspecto da presente invenção poderá ser utilizada em qualquer outro aspecto da presente invenção. O termo “compreende” pretende significar “inclui”, mas não necessariamente, “consiste em” ou “composto em”. Por conseguinte, o termo “compreende” significa não estar limitado a quaisquer elementos posteriormente declarados, mas sim, opcionalmente, também abrangendo os elementos não

especificados de maior ou menor importância funcional. Em outras palavras, as etapas, elementos ou opções listados não precisam ser exaustivos. Sempre que os termos “incluindo” ou “contendo” são utilizados, estes termos são destinados a serem equivalentes a “compreende” conforme definido acima. Observa-se que os exemplos fornecidos na descrição abaixo se destinam a esclarecer a presente invenção e não se destinam a limitar a presente invenção a esses exemplos, *per se*.

[031] Exceto nos exemplos, ou salvo explícita indicação em contrário, todos os números nesta descrição que expressam as quantidades do material ou as condições de reação, propriedades físicas dos materiais e/ou sua utilização devem ser entendidos como modificados em todos os casos pelo termo “cerca de”. Salvo especificado em contrário, os intervalos numéricos expressos no formato “de x para y” devem ser entendidos incluindo x e y. Quando para uma característica específica, múltiplos intervalos preferidos são descritos no formato “de x para y”, entende-se que todos os intervalos que combinam os diferentes pontos de extremidade também são contemplados.

[032] Ao longo do presente relatório descritivo, o termo “desinfecção” se refere à redução do número de micro-organismos viáveis em um determinado meio ou sobre uma determinada área através dos meios físicos ou químicos. Normalmente, a desinfecção consiste na destruição ou inativação de ditos micro-organismos. Os meios animados e inanimados e as superfícies são contemplados.

[033] O termo “microbicida” se refere a um composto capaz de matar, inibir o crescimento ou controlar o crescimento dos micro-organismos em um local; os microbicidas incluem os bactericidas, fungicidas e algicidas. O termo “microrganismo”, por exemplo, inclui os fungos (tais como as leveduras e bolores), bactérias e algas.

[034] A composição antimicrobiana compreende o timol, um ou

mais álcoois bicíclicos selecionados, e um veículo. Diversos componentes da composição antimicrobiana estão descritos abaixo.

[035] As composições da presente invenção são preferidas para a utilização não terapêutica, e mais especialmente preferidas para a utilização na limpeza das superfícies do corpo humano, incluindo a pele, cabelo ou cavidade bucal ou nas aplicações de limpeza das superfícies rígidas.

ÁLCOOIS BICÍCLICOS

[036] A composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, compreende de 0,001 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos. A composição, de preferência, compreende de 0,005 a 4,5% em peso, de maior preferência, de 0,01 a 4% em peso, de maior preferência ainda, de 0,02 a 3% em peso, ainda de maior preferência, de 0,03 a 2% em peso, ainda de maior preferência, de 0,04 a 1% em peso, ainda de maior preferência, de 0,05 a 0,75% em peso e ainda de maior preferência, de 0,1 a 0,5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos. Nas composições destinadas a ser diluídas antes da aplicação, as concentrações mínimas preferidas de um ou mais álcoois bicíclicos podem ser mais elevadas. Por exemplo, ao lavar as mãos com água e uma composição, de acordo com a presente invenção, a espuma produzida, normalmente, é uma diluição de 50% em peso da composição original. De maneira similar, nas situações de lavagem do corpo, os sabonetes ou os sabões líquidos normalmente são diluídos até cerca de 8% em peso de sabão em água, correspondendo cerca de dez vezes a diluição do produto. Por conseguinte, as composições, de acordo com a presente invenção, destinadas para a diluição após a utilização, de preferência, compreendem de 0,05 a 4,5% em peso, de maior preferência, de 0,1 a 4% em peso, de maior preferência ainda, de 0,2 a 3% em peso, ainda de maior preferência, de 0,4 a 1% em peso, ainda de maior preferência, de 0,5 a 1% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos. Por conseguinte, a concentração de um ou mais álcoois bicíclicos na composição

antimicrobiana, de preferência, é tal maneira que, quando a composição é diluída ou dissolvida com um meio adequado durante a utilização, a concentração na mistura diluída ou dissolvida ainda é suficiente para ser antimicrobianamente eficaz.

[037] O álcool bicíclico pode ser um composto único ou pode ser uma mistura dos álcoois bicíclicos conforme detalhado abaixo. Em determinadas realizações preferidas, as misturas de álcoois bicíclicos são preferidas, uma vez que essas misturas podem apresentar um aumento de atividade antimicrobiana contra um intervalo mais amplo de micróbios. Por outro lado, devido às razões que, por exemplo, incluem o controle sobre a formulação, de preferência, no caso da composição, de acordo com presente invenção, compreender uma mistura de álcoois bicíclicos, a mistura, de preferência, compreende, pelo menos, 30%, de maior preferência, pelo menos, 50%, de maior preferência ainda, pelo menos, 70% e ainda de maior preferência, pelo menos, 90% em peso de um álcool bicíclico em relação ao peso total dos álcoois bicíclicos.

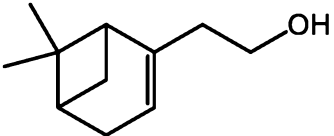
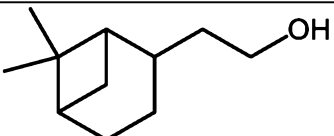
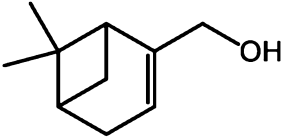
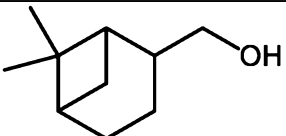
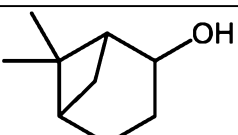
[038] Nos intervalos de concentração dos álcoois bicíclicos abaixo dos seus limites inferiores de concentração, os cinéticos antimicrobianos desejados de ação rápida em combinação com o timol não seriam atendidos. Nas concentrações mais elevadas que as concentrações elevadas preferidas dos álcoois bicíclicos, quando em combinação com o timol, embora os cinéticos da ação não estivessem comprometidos, os presentes Depositantes descobriram que ao contrário das aplicações pesticidas / herbicidas / terapêuticas, em que os aspectos sensoriais não são críticos na presente invenção que, de preferência, são as aplicações de limpeza pessoal, higiene bucal ou limpeza das superfícies rígidas, o produto está em contato com as mãos, boca ou outras partes do corpo, os aspectos sensoriais incluindo o odor e a sensação de pele ficariam comprometidos.

[039] Um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do

grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol, e nopinol.

[040] Os exemplos de estruturas de um ou mais álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, são fornecidos na Tabela 1.

TABELA 1

nopol	
diidronopol	
mirtenol	
diidromirtenol	
nopinol	

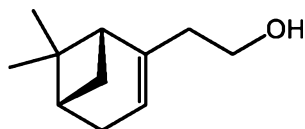
[041] O nopol também é conhecido como 2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)-etanol, que possui dois estereoisômeros. O diidronopol também é conhecido como 2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-etanol, que possui 4 estereoisômeros. O mirtenol também é conhecido como (6,6-dimetilbiciclo[3.1.1] hept-2-en-2-il)-metanol e possui dois estereoisômeros. O diidromirtenol também é conhecido como (6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptan-2-il)-metanol ou mirtanol e possui quatro estereoisômeros. O nopinol também é conhecido como 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptan-2-ol e possui quatro estereoisômeros.

[042] Todos os estereoisômeros dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, são contemplados. Consequentemente, as

composições que compreendem, por exemplo, os compostos enantiomericamente puros, misturas racêmicas de enantiômeros particulares, e outras misturas de diferentes estereoisômeros estão todos contemplados.

[043] De preferência, um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, e diidromirtenol e, de maior preferência, a partir do grupo que consiste em nopol, mirtenol e diidromirtenol. De maior preferência, o álcool bicíclico compreende o nopol e de maior preferência ainda, é o nopol. De maior preferência ainda, os álcoois bicíclicos compreendem o (-)-nopol e ainda de maior preferência, é o (-)-nopol.

[044] O (-)-nopol também é conhecido como 2-((1R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)-etanol, que possui a seguinte Estrutura:



[045] No caso do veículo ou do meio de dissolução durante a aplicação posterior ser à base de água, pode ser vantajoso se um ou mais álcoois bicíclicos sejam suficientemente hidrossolúveis. Os álcoois bicíclicos são suficientemente hidrossolúveis se eles são solúveis a, pelo menos, a concentração mínima necessária na composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção.

[046] De maneira vantajosa, alguns compostos, de acordo com a presente invenção, possuem um odor mais fraco, quando comparado com aquele do terpineol, ou um odor que pode ser mais apreciado pelo consumidor, quando dosado para as composições, de acordo com a presente invenção, em níveis eficazes. Este benefício se aplica, por exemplo, ao nopol, que possui um odor amadeirado-canforado leve.

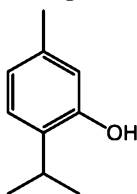
[047] As misturas dos álcoois bicíclicos preferidos são também preferidas.

[048] Embora não se pretenda estar restrito à teoria, acredita-se que a forma sinérgica das ações antimicrobianas dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, em combinação com o timol é similar para os diferentes álcoois bicíclicos respectivos.

[049] Os álcoois bicíclicos adequados, de acordo com a presente invenção, podem ser adquiridos comercialmente ou obtidos através de métodos químicos sintéticos. Esses métodos, em geral, são bem conhecidos pelos técnicos do assunto.

TIMOL

[050] O timol possui a seguinte estrutura:



[051] O timol também é conhecido como 2-isopropil-5 metilfenol.

[052] A composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, compreende de 0,001 a 5% em peso de timol. A composição, de preferência, compreende de 0,005 a 4,5% em peso, de maior preferência, de 0,01 a 4% em peso, de maior preferência ainda, de 0,02 a 3% em peso, ainda de maior preferência, de 0,03 a 2% em peso, ainda de maior preferência, de 0,04 a 1% em peso, ainda de maior preferência, de 0,05 a 0,75% em peso e ainda de maior preferência, 0,1 a 0,5% em peso de timol. Nas composições destinadas a ser diluídas antes da aplicação, as concentrações mínimas preferidas do timol podem ser superiores, pelas mesmas razões como para os álcoois bicíclicos. Por conseguinte, as composições, de acordo com a presente invenção, destinadas para a diluição após a utilização, de preferência, compreendem de 0,05 a 4,5% em peso, de maior preferência, de 0,1 a 4% em peso, de maior preferência ainda, de 0,2 a 3% em peso, ainda de maior preferência, de 0,4 a 1% em peso, ainda de maior preferência, de 0,5 a 1% em peso do timol. Qualquer

um dos intervalos da concentração para o timol, de preferência, é combinado com qualquer um dos intervalos da concentração para um ou mais álcoois bicíclicos especificados acima. Por conseguinte, a composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, por exemplo, compreende:

(a) 0,01 a 0,4% em peso de timol, e

(b) 0,05 a 1% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos.

[053] Os intervalos de concentrações preferidas do timol são importantes pelas mesmas razões que os intervalos de concentração preferidos dos um ou mais álcoois bicíclicos para satisfazer a cinética antimicrobiana desejada de ação rápida, ao mesmo tempo não sendo sensorialmente desagradável quando utilizado nos produtos para as aplicações de limpeza pessoal, higiene bucal ou limpeza das superfícies rígidas.

[054] O timol pode ser adicionado à composição antimicrobiana na forma purificada. No entanto, o timol é o composto que está naturalmente presente em muitas espécies de vegetais. Por conseguinte, de maneira alternativa, os óleos vegetais ou extratos de vegetais derivados de tais espécies de vegetais que contêm o timol podem ser adicionados à composição antimicrobiana, ao mesmo tempo assegurando que o timol esteja presente na concentração desejada na composição da presente invenção. Por exemplo, o óleo de tomilho ou extrato de tomilho, naturalmente, compreende o timol. O extrato de tomilho ou o óleo de tomilho é obtido a partir do vegetal de tomilho. O vegetal de tomilho se refere a um vegetal pertencente ao gênero *Thymus* e inclui, mas não está limitado às seguintes espécies: *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, *Thymus satureoides*, *Thymus mastichina*, *Thymus broussonetti*, *Thymus maroccanus*, *Thymus pallidus*, *Thymus algeriensis*, *Thymus serpyllum*, *Thymus pulegoide* e *Thymus citriodorus*.

VEÍCULO

[055] A composição antimicrobiana, de acordo com a presente

invenção, compreende um veículo. O veículo, de preferência, é selecionado a partir do grupo que consiste em água, óleo, solvente, material inorgânico em partículas, amido, ar e suas misturas. O veículo da composição, de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, compreende a água, etanol, propanol, isopropanol, etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol, ou suas misturas. O veículo, de preferência, é de 0,1 a 99% em peso da composição. A composição antimicrobiana pode estar na forma de um sólido, líquido, gel, pasta ou sólido macio e o veículo pode ser selecionado por um técnico do assunto, dependendo do formato da composição antimicrobiana.

[056] Os exemplos dos materiais inorgânicos em partículas incluem a argila, talco, calcita, dolomita, sílica, e aluminossilicato. Os exemplos de óleos incluem os óleos minerais, óleos de origem biológica (por exemplo, os óleos vegetais), e os óleos e ceras derivados do petróleo. Os óleos de origem biológica, de preferência, são à base de triglicerídeos. De preferência, o óleo veículo não é um óleo de perfume. Por conseguinte, o óleo veículo, de preferência, não contribui substancialmente para o odor da composição, de maior preferência, não contribui para que o odor. Os exemplos dos solventes incluem os álcoois, éteres e acetona. O amido pode ser o amido natural obtido a partir dos grãos de alimentos ou pode ser um amido modificado.

[057] Em determinadas realizações preferidas, os solventes adequados, por exemplo, incluem a água; glicóis, incluindo o etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol, dipropileno glicol, polietileno glicol, e polipropileno glicol; os éteres de glicol; os álcoois, tais como o metanol, etanol, propanol, álcool de fenetila e fenóxi; as cetonas incluindo a acetona e a cetona de metil-etila; os ésteres, incluindo o acetato de etila, acetato de butila, citrato de triacetila, e triacetato de glicerol; os carbonatos, incluindo o carbonato de propileno e carbonato de dimetila; e suas misturas. De preferência, o solvente é selecionado a partir da água, glicóis, éteres de glicol, ésteres e suas misturas.

Em determinadas realizações preferidas, os veículos sólidos adequados, por exemplo, incluem a ciclodextrina, sílicas, terra de diatomáceas, ceras, materiais celulósicos, alcalinos e alcalino-terrosos (por exemplo, o sódio, magnésio, potássio), os sais de metal (por exemplo, o cloreto, nitrato, brometo, sulfato) e o carvão.

[058] O ar, por exemplo, pode ser utilizado como um veículo quando os álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, e/ou o timol são atomizados ou de outra maneira, dispersos como uma névoa fina.

[059] Os veículos especialmente preferidos são a água ou óleo / solvente e, de preferência, é um veículo que é uma mistura de água e óleo. Por conseguinte, em diversas aplicações previstas, tais como a higiene pessoal / limpeza, higiene bucal e limpeza da superfície rígida, a composição antimicrobiana pode ser formulada com uma base aquosa ou uma base de óleo / solvente. As composições com base aquosa (a água sendo o veículo), por exemplo, também podem ser os produtos em formato de gel. As composições com uma base puramente à base de óleo / solvente, por exemplo, pode ser os produtos na forma de bastão anidro ou os produtos que contêm o propulsor.

[060] Por conseguinte, a composição antimicrobiana, por exemplo, de preferência, pode ser uma composição de higiene pessoal antimicrobiana de bastão anidro sobre uma base puramente de óleo / solvente, em que a composição possui o teor de água inferior a 0,01% em peso, e em que a composição, de preferência, é livre de água. De maneira alternativa, a composição antimicrobiana, por exemplo, de preferência, pode ser uma composição de higiene pessoal antimicrobiana acionada pelo propulsor, que também compreende um propulsor. O ar também pode ser utilizado como propulsor, por exemplo, sob a forma de ar comprimido ou liquefeito.

[061] Entretanto, de preferência, o formato do produto possui uma base de emulsão (água e/ou óleo sendo o veículo) ou é capaz de formar uma

emulsão após a diluição, por exemplo, os produtos de sabão em forma de líquido, sólido, loção ou semissólido para as aplicações para a lavagem das mãos, lavagem do rosto, lavagem do corpo, ou para fazer a barba; creme dental / dentifrícios para as aplicações de higiene bucal ou produtos para a limpeza de superfícies rígidas na forma líquida ou em barras. Se o produto compreender uma base de emulsão, de preferência, também compreende um ou mais tensoativos, conforme descrito abaixo.

TENSOATIVOS

[062] A composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, de preferência, compreende a partir de 1 a 80% em peso de um ou mais tensoativos. Os tensoativos, por exemplo, de maneira vantajosa, podem contribuir para a eficácia da limpeza ou a estabilidade de uma composição de formulação.

[063] Por conseguinte, a composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, de preferência, compreende:

(a) 0,001 a 5% em peso de timol,

(b) 0,001 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção,

(c) um veículo, e

(d) 1 a 80% em peso de um ou mais tensoativos.

[064] De maior preferência, a composição antimicrobiana compreende a partir de 1 a 80% em peso de um ou mais tensoativos, em combinação com um ou mais álcoois bicíclicos, e o timol nas suas concentrações mais preferidas, conforme especificado acima.

[065] Em geral, os tensoativos podem ser selecionados a partir dos tensoativos descritos nos livros bem conhecidos, tais como “*Surface Active Agents*” Vol. 1, de Schwartz & Perry, Interscience 1949, Vol. 2 por Schwartz, Perry & Berch, Interscience 1958, e/ou a edição atual de “*McCutcheon’s*

Emulsifiers and Detergents", publicados pela Manufacturing Confectioners Company ou em "*Tenside-Taschenbuch*", H. Stache, 2ª edição, Carl Hauser Verlag, 1981; "*Handbook of Industrial Surfactants*" (4ª edição) por Michael Ash e Irene Ash, *Synapse Information Resources*, 2008. Qualquer tipo de tensoativo, isto é, os aniônicos, catiônicos, não iônicos, zwitteriônicos e anfotéricos podem ser utilizados. De preferência, um ou mais tensoativos são aniônicos, não iônicos, ou uma combinação de tensoativos aniônicos e não iônicos. De maior preferência, um ou mais tensoativos são aniônicos.

[066] Um tensoativo particularmente preferido é o sabão. O sabão é um tensoativo adequado para as aplicações de lavagem pessoal da composição da presente invenção. O sabão, de preferência, é o sabão de C₈-C₂₄, de maior preferência, o sabão de C₁₀-C₂₀ e, de maior preferência ainda, o sabão C₁₂-C₁₆. O sabão pode ou não possuir uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, ou ligação tripla. O cátion dos sabões pode ser de metal alcalino, metal alcalino-terroso ou de amônio. De preferência, o cátion do sabão é selecionado a partir do sódio, potássio ou amônio. De maior preferência, o cátion do sabão é o sódio ou potássio.

[067] O sabão pode ser obtido através da saponificação de uma gordura e/ou de um ácido graxo. As gorduras e os óleos podem ser os óleos e as gorduras, em geral, utilizados na fabricação de sabão, tais como o sebo, estearinas de sebo, óleo de palma, estearinas de palma, óleo de soja, óleo de peixe, óleo de rícino, óleo de farelo de arroz, óleo de girassol, óleo de coco, óleo de babaçu, e óleo de palmiste, e outros. No processo acima, os ácidos graxos podem ser derivados a partir dos óleos / gorduras selecionados a partir do coco, farelo de arroz, amendoim, sebo, palma, palmiste, semente de algodão, feijão de soja ou óleo de rícino, e similares. Os sabões de ácidos graxos também podem ser sinteticamente preparados (por exemplo, através da oxidação do petróleo ou através da hidrogenação do monóxido de carbono através do processo Fischer-

Tropsch). Os ácidos de resina, tais como os presentes no óleo de pinho, podem ser utilizados. Os ácidos naftênicos também são adequados.

[068] Os ácidos graxos de sebo podem ser derivados a partir de diversas fontes animais. Outras misturas similares, tais como as derivadas do óleo de palma e as derivadas do sebo e banha de animais, também estão incluídas.

[069] Uma mistura típica do ácido graxo consiste em de 5 a 30% em peso dos ácidos graxos de coco e de 70 a 95% dos ácidos graxos do óleo de farelo de arroz endurecido. Os ácidos graxos derivados de outros óleos / gorduras adequados, tais como de amendoim, soja, sebo, palma, palmiste, e similares, também podem ser utilizados em outras proporções desejadas. O sabão, quando presente, nas formas sólidas da presente invenção, de preferência, está presente em uma quantidade de 30 a 80%, de maior preferência, de 50 a 80% e de maior preferência ainda, a partir de 55 a 75% em peso da composição. O sabão, quando presente, nas formas líquidas da composição, de preferência, está presente em de 0,5 a 20%, de maior preferência, de 1 a 10% em peso da composição.

[070] Outros tensoativos preferidos são os glicinatos de ácidos graxos e os anfocarboxilatos de ácidos graxos. Os glicinatos de ácidos graxos são as amidas de ácidos graxos dos sais de glicina incluindo, por exemplo, o glicinato cocoil de sódio. Os anfocarboxilatos graxos são os tensoativos anfotéricos, incluindo, por exemplo, o lauroanfoacetato de sódio (isto é, o 2-[1-(2-hidroxietil)-2-undecil-4,5-diidroimidazol-1-ium-1-il]acetato de sódio). Ainda um outro exemplo de tensoativos adequados são os derivados de isetionatos, incluindo os acilisetionatos.

[071] A composição antimicrobiana da presente invenção também é útil nas aplicações de limpeza das superfícies rígidas. Em tais aplicações, os tensoativos preferidos são os tensoativos não iônicos, tais como os etoxilatos de

álcoois graxos C₈-C₂₂, de preferência, C₈-C₁₆, que compreendem entre 1 e 8 grupos óxido de etileno, quando o produto está na forma líquida. Quando o produto para as aplicações de limpeza das superfícies rígidas está na forma sólida, de preferência, os tensoativos são selecionados a partir do sulfato de alquila primário, sulfonatos de alquila secundários, sulfonatos de alquila benzeno, sulfatos de alquila etoxilados, ou tensoativos não iônicos etoxilados dos álcoois. A composição ainda pode compreender um tensoativo aniônico, tal como o sulfato de éter de alquila, de preferência, aqueles que possuem entre 1 e 3 grupos de óxido de etileno, a partir de fontes naturais ou sintéticas, e/ou do ácido sulfônico. Especialmente preferidos são os sulfatos de lauril éter de sódio. O poliglucosídeo de alquila também pode estar presente na composição, de preferência, os que possuem um comprimento de cadeia de carbono entre C₆ e C₁₆. Outras classes de tensoativos úteis incluem os tensoativos catiônicos, tais como os compostos de amônio quaternário de cadeia longa e os tensoativos anfotéricos, tais como as betaínas e os óxidos de amina de dimetila e alquila. As concentrações de tensoativos adequados, nas formas líquidas da aplicação na limpeza de superfícies rígidas, em geral, são a partir de cerca de 0,5 a 10%, de maior preferência, de 1 a 5% em peso da composição. Nas composições sólidas, o tensoativo, de preferência, está presente em de 5 a 40%, de maior preferência, a partir de 10 a 30% em peso da composição.

[072] A composição antimicrobiana da presente invenção é útil nas composições para a higiene bucal, por exemplo, em um dentrífcio / creme dental ou um produto de enxague bucal. Em tais aplicações, os tensoativos preferidos são aniônicos, não iônicos ou anfotéricos na natureza, de preferência, aniônico ou anfotérico. O tensoativo aniônico, de preferência, é um sulfato de alquila de metal alcalino, de maior preferência, lauril sulfato de sódio (SLS). As misturas dos tensoativos aniônicos também podem ser empregadas. O tensoativo anfotérico, de preferência, é a betaína, de maior preferência, a betaína

de alquilamidopropila (em que o grupo alquila é uma cadeia linear C₁₀-C₁₈) e, de maior preferência ainda, é a betaína de cocoamidopropila (CAPB). As misturas dos tensoativos anfotéricos também podem ser empregadas. As concentrações adequadas de tensoativos nas aplicações de higiene oral, em geral, são de cerca de 2% a cerca de 15%, de preferência, a partir de cerca de 2,2% a cerca de 10%, de maior preferência, a partir de cerca de 2,5 a cerca de 5% em peso da composição total.

[073] Por conseguinte, é altamente preferido que a composições antimicrobianas incluam o sabão, sulfato de alquila ou sulfonato de alquila benzeno linear, tais como os tensoativos, de maior preferência, um ou mais tensoativos são selecionados a partir do grupo que consiste em sabões, sulfatos de alquila e sulfonatos de alquila benzeno lineares.

COMPOSIÇÕES LÍQUIDAS E SÓLIDAS

[074] A composição antimicrobiana pode estar na forma de um sólido, um líquido, um gel ou uma pasta. Um técnico do assunto pode preparar as composições em diversos formatos, selecionando um ou mais materiais veículos e/ou tensoativo. As composições antimicrobianas da presente invenção são úteis para a limpeza e cuidados, em especial para a limpeza da pele e cuidados da pele. Prevê-se que a composição pode ser utilizada como um produto sem enxague (*leave on*) ou um produto de enxague, de preferência, um produto de enxague. A composição antimicrobiana da presente invenção também pode ser utilizada para a limpeza e cuidados de superfícies rígidas, tais como o vidro, metal, plástico e outros similares.

[075] Um veículo especialmente preferido é a água. Quando a água está presente, de preferência, ela está presente em, pelo menos 1%, de maior preferência, pelo menos 2%, de maior preferência ainda, pelo menos 5% em peso da composição. Quando a água é o veículo, as composições líquidas e sólidas são possíveis. Diferentes quantidades de água podem ser preferidas,

dependendo do formato do produto. Quando a água é o veículo, uma composição antimicrobiana líquida preferida, de acordo com presente invenção, compreende:

- (a) 0,01 a 5% em peso de timol;
- (b) 0,05 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos;
- (c) 10 a 99,9% em peso de água; e
- (d) 1 a 30% em peso de um ou mais tensoativos.

[076] A composição antimicrobiana líquida é útil para a limpeza da pele, em especial, para a lavagem das mãos ou uma lavagem do rosto.

[077] Quando a água é o veículo, uma composição antimicrobiana sólida preferida, de acordo com presente invenção, compreende:

- (a) 0,05 a 5% em peso do timol;
- (b) 0,05 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos;
- (c) 5 a 30% em peso de água; e
- (d) 30 a 80% em peso de tensoativo.

[078] A composição antimicrobiana sólida, de preferência, está na forma de um sólido moldado, de maior preferência, uma barra. A composição antimicrobiana sólida é especialmente útil para limpeza da pele, em especial, para a lavagem das mãos ou uma lavagem do rosto.

[079] Essa composição antimicrobiana sólida em forma de barra, por exemplo, pode ser uma barra de sabão. As composições de barra de sabão são bem conhecidas e podem ser similares à composição do seguinte exemplo não limitante, que compreende 75,6% em peso de sabão de sódio anidro, 1,0% em peso de glicerina, 0,5% em peso de carbonato de sódio, 0,2% em peso do ácido de EHDP (etano-1-hidroxi-1,1-bisfosfonato), 0,04% em peso do sal tetrassódico de EDTA (ácido etilenodiaminotetracético), 8,5% em peso de silicato de magnésio hidratado (talco), 0,7% em peso de cloreto de sódio, 0,05% em peso de corantes, 0,75% em peso de perfume, de 0,05 a 10% em peso dos

agentes antimicrobianos, incluindo os álcoois bicíclicos e o timol, de acordo com a presente invenção, e a água até 100% em peso.

[080] De maneira alternativa, o material inorgânico em partículas também é um veículo adequado. Quando o material inorgânico em partículas é o veículo, a composição antimicrobiana está em uma forma sólida. De preferência, o material inorgânico em partículas é o talco. Quando o material inorgânico em partículas é o talco, a composição antimicrobiana sólida é especialmente útil como um talco em pó para a aplicação no rosto ou no corpo.

[081] De acordo com outra alternativa, um solvente diferente da água é um veículo preferido. Embora qualquer solvente possa ser utilizado, o álcool é um solvente preferido. Os álcoois de cadeia curta em especial, o etanol, propanol e isopropanol são especialmente preferidos como veículo para uma composição de limpeza antimicrobiana ou de higienização antimicrobiana das mãos.

[082] Os solventes, tais como o etanol e o isopropanol, em geral, mostram a sua eficácia antimicrobiana. No entanto, também são voláteis e facilmente podem evaporar durante a aplicação da composição. Por conseguinte, os seus níveis na superfície que é tratada pode até reduzir até abaixo do nível mínimo necessário para a ação antimicrobiana, antes do período mínimo necessário para a desinfecção ter terminado. Em contraste, o timol e os álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, são muito menos voláteis e, por conseguinte, produzem a ação antimicrobiana prolongada após a sua aplicação à pele.

INGREDIENTES ADICIONAIS

[083] A composição ainda pode compreender diversos ingredientes adicionais conhecidos pelo técnico do assunto. Esses ingredientes adicionais incluem, mas não estão limitados aos perfumes, pigmentos, conservantes, emolientes, filtros solares, emulsificantes, agentes gelificantes,

agentes espessantes, umectantes (por exemplo, a glicerina, sorbitol), os sequestrantes (por exemplo, o EDTA) ou os polímeros (por exemplo, os derivados de celulose para a estruturação, tal como a celulose de metila).

[084] O timol e alguns dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, podem contribuir para as propriedades olfativas da composição. Embora alguns destes compostos possam ser aplicados, por exemplo, nas composições de perfume, a presente invenção se refere às composições antimicrobianas. Por conseguinte, a composição, de preferência, não é uma composição de perfume, embora outros componentes do perfume possam estar presentes. No presente, uma composição de perfume é definida como uma composição que compreende uma pluralidade de componentes olfativos, em que a composição é exclusivamente destinada a fornecer um aroma harmonioso.

EFEITO SINÉRGICO DA PRESENTE INVENÇÃO

[085] Os presentes Depositantes surpreendentemente descobriram, que, embora um ou mais dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, isoladamente ou timol isoladamente individualmente não forneça a ação antimicrobiana cinética rápida, uma combinação de um ou mais álcoois bicíclicos e o timol, nas concentrações seletivas fornece uma ação antimicrobiana sinérgica que é especialmente importante, nos processos de remoção por lavagem, em que o tempo de contato dos ativos antimicrobianos com a área é baixo, isto é, da ordem de um tempo inferior a 5 minutos, de preferência, inferior a 2 minutos, de maior preferência, inferior a um minuto e, em muitos casos, inferior a 15 segundos.

COMBINAÇÕES SINÉRGICAS DOS ÁLCOOIS BICÍCLICOS E DO TIMOL

[086] A ação antimicrobiana de dois ou mais compostos ativos é considerado aditiva se a ação combinada meramente resulta a partir da adição dos efeitos que os componentes individuais em isolamento apresentariam. Em

contraste, a ação antimicrobiana de dois ou mais compostos ativos é considerada como sendo sinérgica se o efeito combinado de dois ou mais compostos é mais forte que o esperado com base no pressuposto da aditividade. Embora não se pretenda estar restrito à teoria, acredita-se que a ação antimicrobiana de um composto pode ser intensificada através da ação de outro composto e vice-versa. Essa intensificação, por exemplo, se origina a partir da interação cooperativa entre os mecanismos da ação antimicrobiana em nível molecular. Essa ação antimicrobiana intensificada pode se manifestar, por exemplo, devido ao fato que baixas concentrações de compostos ativos são necessárias para obter a matança microbiana completa, ou de maneira alternativa, que a mesma extensão da matança microbiana é alcançada em um tempo mais curto.

[087] Se uma composição antimicrobiana que compreende dois ou mais compostos ativos é ou não capaz da ação antimicrobiana sinérgica, por exemplo, pode ser determinado seguindo os procedimentos e utilizando os critérios descritos como no Exemplo 1 abaixo. Normalmente, as evidências da ação antimicrobiana sinérgica podem ser fornecidas em concentrações abaixo da concentração mínima dos biocidas de cada um dos componentes quando tomados individualmente. No entanto, acredita-se que, em geral, a ação sinérgica ainda pode ocorrer quando a concentração de um ou mais dos compostos ativos é elevada acima da sua concentração mínima biocidas (quando tomada individualmente).

[088] A composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção, de preferência, compreende um ou mais álcoois bicíclicos e o timol, de acordo com a presente invenção, em concentrações em que são capazes de ação antimicrobiana sinérgica. Por conseguinte, as concentrações de um ou mais álcoois bicíclicos e do timol na composição antimicrobiana, de preferência, são de tal maneira que, quando a composição é diluída ou dissolvida com um

meio adequado durante a utilização (por exemplo, ao lavar as mãos com água e uma composição, de acordo com a presente invenção), a concentração na mistura diluída ou dissolvida ainda é suficiente para ser antimicrobianamente eficaz. Isto é, ser capaz da ação antimicrobiana sinérgica, as concentrações de um ou mais álcoois bicíclicos e do timol na composição ($C_{comp,alc}$ e $C_{comp,timol}$, respectivamente) de preferência, são de tal maneira que após a aplicação, a uma concentração determinada de um ou mais álcoois bicíclicos no meio de aplicação ($C_{med,alc}$), o timol está disponível em, pelo menos, uma concentração média mínima ($C_{med,timol}$) ou vice-versa (isto é, de tal maneira que um $C_{med,timol}$ determinada, um mínimo de $C_{med,alc}$ está disponível, o suficiente para fornecer a ação antimicrobiana sinérgica). No presente, a aplicação do meio indica o meio em que a ação antimicrobiana desejada ocorre. Por exemplo, nas aplicações de higiene pessoal, tal como a lavagem das mãos, a composição pode ser uma barra de sabão sólido. Neste caso o C_{comp} se refere à concentração do componente na barra de sabão, enquanto que o C_{med} se refere à concentração na espuma. As concentrações mínimas e ideais, por exemplo, podem ser determinadas através de um protocolo, conforme descrito para o Exemplo 1, ou através de um dos padrões, conforme detalhado abaixo. Em geral, de preferência, as concentrações de um ou mais álcoois bicíclicos e do timol na composição, de acordo com a presente invenção, são iguais ou superiores às concentrações ideais no meio de aplicação, uma vez que, em muitas aplicações típicas, a composição é utilizada pura ou é diluída para formar o meio de aplicação.

[089] Surpreendentemente, a sinergia entre os álcoois bicíclicos e o timol nas composições, de acordo com a presente invenção, ocorre ao longo de um amplo intervalo de concentrações e proporções de concentração. Dependendo dos fatores, incluindo o tipo da composição antimicrobiana, sua aplicação pretendida (por exemplo, um produto de limpeza de superfície rígida,

um produto de limpeza da pele, ou um produto de higienização das mãos) diferentes intervalos e proporções de concentração serão preferidos.

[090] Por conseguinte, por exemplo, quando a ação antimicrobiana contra o *E. Coli* é desejada, os dados do Exemplo 1, podem ser utilizados para determinadas concentrações médias preferidas de C_{med} . Por exemplo, no caso da inativação microbiana completa ser desejada no meio especial do Exemplo 1 e se o álcool bicíclico for o (-)-nopol, e $C_{med,alc}$ for selecionado como 0,05% (p/v), de preferência, o $C_{med,timol}$ será, pelo inferior a 0,025% (p/v) e vice-versa. De maneira similar, se $C_{med,timol}$ for selecionado como 0,0125% (p/v), de preferência, $C_{med,alc}$ será, pelo menos, 0,075% (p/v) e vice-versa.

[091] De maneira alternativa, o efeito antimicrobiano desejado pode ser obtido através da seleção de uma proporção das concentrações respectivas de um ou mais álcoois bicíclicos e do timol. Tendo em vista as considerações descritas acima em relação à eficácia antimicrobiana pretendida e outras considerações, incluindo, por exemplo, as propriedades sensoriais, solubilidade, considerações econômicas, uma proporção de concentração dos álcoois bicíclicos para o timol superior a um é a preferida em algumas aplicações, enquanto que uma proporção da concentração do timol para os álcoois bicíclicos inferior a um é a preferida nas outras, em que as concentrações são expressas em porcentagem (%) em peso.

[092] Por conseguinte, no caso de uma proporção de concentração do timol para os álcoois bicíclicos inferior a um ser desejada, por conseguinte, a composição antimicrobiana, de preferência, de acordo com a presente invenção, compreende um ou mais álcoois bicíclicos e o timol em uma proporção de concentração (timol:álcool bicíclico) de entre 1:2 a 1:12 em que a concentração é expressa em porcentagem em peso.

[093] Uma vantagem adicional da presente invenção é que se

observa que o tratamento de uma superfície com uma composição, de acordo com a presente invenção, que compreende um ou mais álcoois bicíclicos e o timol, surpreendentemente permite a proteção contínua de uma superfície contra o crescimento de micróbios durante um posterior período substancial de tempo.

EFEITO DA INCLUSÃO DO TENSOATIVO

[094] De maneira favorável, as composições adequadas nos processos de remoção por lavagem, conforme descritas acima, incluem um tensoativo para a ação de limpeza. Para uma maior surpresa dos presentes Depositantes, embora o tensoativo isoladamente não forneça a matança antimicrobiana rápida na concentração presente nos processos de remoção por lavagem, ele fornece mais aprimoramentos na extensão da redução da contagem microbiana viável na superfície no curto período de tempo quando as superfícies são lavadas com uma composição que compreende um ou mais álcoois bicíclicos, timol e, adicionalmente, o tensoativo. Por conseguinte, embora, em geral, o tensoativo seja conhecido por ser responsável pela remoção por lavagem da sujidade e também do antimicrobiano ativo utilizado na composição da presente invenção, ele fornece benefício adicional extremamente útil, em que intensifica a redução da contagem microbiana viável em uma composição que compreende uma combinação dos álcoois bicíclicos e do timol isoladamente.

[095] No entanto, foi surpreendentemente descoberto que determinados tensoativos podem reduzir a atividade dos agentes antimicrobianos. Isso acontece, por exemplo, com o glicinato de cocoil e lauroanfoacetato. Em geral, os tensoativos são necessários nas composições de limpeza para obter bons resultados de limpeza. Uma vez que, *inter alia*, é um objeto da presente invenção fornecer as composições de limpeza antimicrobianas, por conseguinte, também é uma objeto da presente invenção fornecer os álcoois bicíclicos capazes da ação antimicrobiana intensificada, após

a combinação com o timol, na presença de tais tensoativos. Descobriu-se que, em especial, o (-)-nopol e o *cis*-mirtanol mostram a ação antimicrobiana intensificada em combinação com o timol. Por conseguinte, a composição, de acordo com presente invenção, de preferência, compreende o nopol, mirtanol ou uma sua combinação e, de maior preferência, o (-)-nopol, *cis*-mirtanol ou uma sua combinação. Mais especificamente, de preferência, no caso da composição, de acordo com a presente invenção, compreender um tensoativo selecionado a partir do glicinato de cocoil e lauroanfoacetato, os álcoois bicíclicos compreendem o nopol, *cis*-mirtanol ou uma sua mistura, de maior preferência, o (-)-nopol, *cis*-mirtanol ou uma sua combinação.

MÉTODO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

[096] De acordo com o segundo aspecto, a invenção se refere a um método para a desinfecção de uma superfície, que compreende as etapas de:

(a) aplicação de uma composição à superfície que compreende:

(i) 0,001 a 5% em peso de timol;

(ii) 0,001 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos; e

(iii) um veículo;

em que um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtanol, diidromirtanol, e nopinol; e

(b) remoção da composição a partir da superfície.

[097] De preferência, a superfície é a pele. Por conseguinte, por exemplo, uma superfície, tais como as mãos, rosto, corpo, ou na cavidade bucal, é colocada em contato com a composição da presente invenção. Se a superfície for uma superfície de um organismo humano ou animal, o método, de preferência, é um método não terapêutico de desinfecção de uma superfície. De maneira alternativa, a superfície é qualquer superfície rígida. Normalmente, estas superfícies rígidas são superfícies que normalmente necessitam da

limpeza e que, de preferência, também necessitam da desinfecção ou higienização. Estas superfícies podem ser encontradas em diversos ambientes domésticos ou industriais e, por exemplo, podem incluir as superfícies da cozinha e do banheiro, tampos de mesa, pisos, paredes, janelas, utensílios, talheres, louças e cerâmicas. Essas superfícies podem ser produzidas de diversos materiais, incluindo, por exemplo, os plásticos, madeira, metal, cerâmica, vidro, concreto, mármore e superfícies pintadas.

[098] A composição pode ser aplicada à superfície, através de qualquer meio adequado conhecido pelo técnico do assunto. Por exemplo, um meio adequado pode ser o despejamento, adicionamento, pulverização ou esfregação no caso das composições líquidas.

[099] A composição que é aplicada no método, de acordo com o segundo aspecto da presente invenção, está descrita acima. É particularmente preferível que a composição seja uma composição, de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção.

[0100] De preferência, o método inclui a dissolução ou diluição da composição com um solvente adequado, de preferência, a água, antes ou durante a aplicação da composição à superfície. Essa dissolução é preferida, em especial, no caso em que a composição é uma composição sólida. De maneira alternativa, as composições sólidas, também podem ser diretamente espalhadas, esfregadas ou pulverizadas, por exemplo, sob a forma de um pó.

[0101] O método, de acordo com o segundo aspecto da presente invenção, também inclui a etapa de remover a composição a partir da superfície. No presente, a remoção da composição também abrange parcialmente remover a composição, uma vez que vestígios da composição podem permanecer na superfície. Em diversas situações típicas, tais como a lavagem da pele ou limpeza da superfície rígida, ela é aceitável ou, algumas vezes, até mesmo desejável se partes da composição - em especial determinados ingredientes

ativos - permanecerem na superfície. Por conseguinte, a etapa (b), de preferência, envolve a remoção de, pelo menos, 5%, de maior preferência de, pelo menos 10%, de maior preferência ainda de, pelo menos, 25%, ainda de maior preferência de, pelo menos, 50% e, ainda de maior preferência de, pelo menos, 75% da composição em peso. De preferência, a etapa de remoção da composição compreende o enxague da superfície com um solvente adequado ou a esfregação da superfície com um esfregão adequado, de maior preferência, esta etapa consiste no enxague da superfície com um solvente adequado ou na esfregação da superfície com um esfregão adequado. De maneira alternativa, a etapa de remoção também pode incluir a evaporação de parte da composição, por exemplo, quando a composição compreende os componentes voláteis, por exemplo, os solventes.

[0102] Um meio adequado para o enxague da superfície é a água, mas também poderia ser, por exemplo, uma mistura de água e álcool. Em seguida, de preferência, ela é enxaguada com uma quantidade suficiente de água após um período de tempo pré-determinado para remover qualquer resíduo visível ou sensorial da composição. De maneira alternativa, um pano embebido em álcool ou um pano impregnado com água / álcool pode ser utilizado para esfregar a superfície para ser visivelmente livre da composição antimicrobiana. A etapa de remoção da composição (por exemplo, através do enxague ou esfregação da superfície), de preferência, é iniciada em um tempo inferior a 5 minutos, de maior preferência, inferior a 2 minutos, de maior preferência ainda, inferior a 1 minuto, ainda de maior preferência, inferior a 30 segundos e, ainda de maior preferência, inferior a 20 segundos após o início da etapa de aplicação da composição sobre a superfície, devido à ação antimicrobiana surpreendentemente rápida das composições, de acordo com a presente invenção. Embora a matança microbiana parcial possa ser quase instantânea após a aplicação da composição, de acordo com a presente invenção, de

preferência, a etapa de remoção da composição a partir da superfície é iniciada, pelo menos, 5 segundos, de preferência, pelo menos, 10 segundos, de maior preferência, pelo menos 15 segundos antes do início da etapa de aplicação da composição sobre a superfície, para efetuar a ação antimicrobiana ideal. As combinações desses tempos em intervalos de tempo também são preferidas. Por conseguinte, de maior preferência, a etapa de remoção da composição a partir da superfície (isto é, a etapa (b)) é iniciada entre 2 minutos e 5 segundos, de maior preferência, entre 1 minuto e 10 segundos e, de maior preferência ainda, entre 30 e 10 segundos, e ainda de maior preferência, entre 20 e 15 segundos após o início da etapa de aplicação da composição sobre a superfície (isto é, a etapa (a)).

TEMPO DE DESINFECÇÃO

[0103] Estes tempos entre a aplicação da composição e o enxague ou a esfregação, de preferência, estão relacionados com o tempo de desinfecção, para assegurar a limpeza e higienização ideal da superfície. Por conseguinte, a presente invenção, de preferência, se refere a um método, em que o tempo de desinfecção T de dito método é inferior a 300 segundos, de preferência, inferior a 120 segundos, de maior preferência, inferior a 60 segundos e, de maior preferência ainda, inferior a 15 segundos; em que T é definido como o tempo que decorre desde o momento da adição da composição a uma cultura microbiana até que o número de micróbios por unidade de volume da cultura seja reduzido por um fator de 100.000; e em que o número inicial de micróbios, de preferência, excede cerca de 100.000.000 de micróbios por mililitro e em que a composição, de preferência, é uma composição líquida.

[0104] A ação de desinfecção do método (conforme pode ser expressa em termos do tempo de desinfecção T), de preferência, é determinada de acordo com o protocolo do Exemplo 1, conforme descrito abaixo no presente. Este teste se refere a um ambiente de teste padrão em que a cultura microbiana

é mantida em suspensão. Um teste similar adequado é o método de suspensão padrão descrito na norma *European Standard* EN1276, desde que o tempo de desinfecção seja adaptado para seguir os critérios acima, conforme será evidente a um técnico do assunto. De maneira alternativa, um dos métodos de teste, conforme descrito na publicação WO 2010/ 046238, por exemplo, pode ser aplicado para estabelecer a ação de desinfecção.

[0105] Esses métodos de teste, de preferência, também podem ser utilizados pelo um técnico do assunto para determinar as concentrações ideais de um ou mais bicíclicos e do timol em uma composição antimicrobiana, de acordo com a presente invenção.

[0106] De maneira alternativa, uma vez que o método se refere à desinfecção da superfície, o tempo de desinfecção também pode ser determinado através dos métodos de teste que envolvem uma superfície. Por conseguinte, a presente invenção, de preferência, se refere a um método, de acordo com a presente invenção, em que o tempo de desinfecção T2 da superfície de dito método é inferior a 60 segundos, de preferência, é inferior a 15 segundos, em que T2 é definido como o tempo desde o tempo do início da aplicação da composição à superfície a ser desinfetada após o que o número de micróbios por unidade de superfície é reduzida por um fator de 10.000 (isto é, uma redução de 4 log), em que o número inicial de micróbios, de preferência, excede 10^3 , de maior preferência, 10^5 e, de maior preferência ainda, 10^7 micróbios por centímetro quadrado. Esses testes, por exemplo, podem ser realizados conforme descrito na publicação WO 2010/ 046238, ou conforme descrito nas normas *European Standards* EN 13697:2001 e EN 1500:1997.

UTILIZAÇÃO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

[0107] A presente invenção, de preferência, fornece os benefícios não terapêuticos. Por conseguinte, por exemplo, a presente invenção se refere à utilização de uma composição antimicrobiana, de acordo com a presente

invenção, para a redução mais rápida na contagem microbiana viável.

[0108] Por conseguinte, de acordo com o terceiro aspecto da presente invenção, é fornecida a utilização de uma composição, de acordo com a presente invenção para uma higiene aprimorada. Essa utilização, por exemplo, se refere à utilização de uma composição antimicrobiana que compreende um ou mais álcoois bicíclicos, timol e um veículo, para a redução da contagem microbiana viável, de preferência, a redução rápida da contagem microbiana viável. Por conseguinte, essa utilização, de preferência, é a utilização em um método para a desinfecção. A redução rápida na contagem microbiana viável, por conseguinte, de preferência, se refere à utilização para a desinfecção através de que o tempo de desinfecção é inferior a 300 segundos, de preferência, inferior a 120 segundos, de maior preferência, inferior a 60 segundos, e de maior preferência ainda, inferior a 15 segundos. No presente, a desinfecção, de preferência, é definida similar aos tempos de desinfecção T e T₂, conforme descrito acima.

[0109] Por conseguinte, é fornecida a utilização de uma composição, de acordo com a presente invenção, para a higiene aprimorada das superfícies do corpo humano. Essas superfícies, por exemplo, incluem a pele, as mãos e a cavidade bucal. De acordo com um aspecto preferido, a presente invenção se refere à utilização de uma composição, de acordo com a presente invenção, para a higiene da mão aprimorada. De acordo com outro aspecto preferido, a presente invenção se refere à utilização de uma composição, de acordo com presente invenção, para higiene bucal aprimorada.

[0110] As composições microbicidas da presente invenção podem ser utilizadas para inibir o crescimento de micro-organismos através da introdução de uma quantidade microbicidamente eficaz das composições para, em ou a um local sujeito ao ataque. Por exemplo, no campo das aplicações institucionais e industriais, os locais adequados, por exemplo, incluem a água do

processo industrial, incluindo os sistemas de deposição de eletrorevestimento, torres de resfriamento e lavadores de ar; lavadores de gases; tratamento de águas residuais; fontes ornamentais; filtração da osmose inversa; ultrafiltração; água de lastro; condensadores evaporativos e trocadores de calor; fluidos e aditivos do processamento de papel e celulose; lamas minerais; amido; plásticos; emulsões; dispersões; tintas; treliças; revestimentos, tais como os vernizes; os produtos de construção, tais como os mastiques, calafetadores e selantes; os adesivos de construção, tais como os adesivos de cerâmicas, adesivos para apoio do tapete, e adesivos de laminação; os adesivos industriais ou de consumo; os produtos químicos para fotografia; fluidos para impressão; os produtos domésticos e institucionais utilizados em restaurantes, centros de saúde, escolas, instalações de processamento de alimentos e fazendas, incluindo, os produtos de limpeza, de higienização e de desinfecção, esfregões, sabonetes, detergentes e água para o enxague e polimento do piso; cosméticos; produtos de higiene pessoal; xampus; fluidos de usinagem; lubrificantes de transportadores; fluidos hidráulicos; couro e produtos de processamento de couro; os têxteis; têxteis e os produtos de processamento têxteis; madeira e produtos de processamento de madeira, tais com o compensado, aglomerado, gesso, madeira serrada, vigas laminadas, painéis de partículas orientadas, painéis, madeira prensada; fluidos de processamento de óleo e gás tais como os fluidos de injeção, fluidos de fratura, lamas de perfuração e água produzida; sistemas de transporte e armazenamento de combustível; conservação do adjuvante da agricultura; conservação do tensoativo; dispositivos médicos; conservação dos reagentes de diagnóstico; conservação de alimentos, tais como as embalagens de alimentos de plástico ou de papel; alimentos, bebidas, pasteurizadores de processo industrial; vasos sanitários; águas de recreação; piscinas; e spas.

[0111] De preferência, as composições microbidas da presente

invenção são utilizadas para inibir o crescimento de micro-organismos em um local selecionado a partir de uma ou mais das lamas minerais, fluidos e aditivos do processamento de papel e celulose, amido, emulsões, dispersões, tintas, treliças, revestimentos, adesivos de construção (tais como os adesivos de cerâmicas), adesivos para apoio do tapete, produtos químicos para fotografia; fluidos para impressão; os produtos domésticos e institucionais tais como os produtos de limpeza, de higienização e de desinfecção, esfregões, cosméticos, produtos de higiene pessoal, xampus, sabonetes, detergentes de chão, água para o enxague da lavanderia, fluidos de usinagem, produtos têxteis, madeira e produtos de madeira, conservação do adjuvante da agricultura; conservação do tensoativo; conservação dos reagentes de diagnóstico; conservação de alimentos, alimento, bebida, e pasteurizadores de processo industrial e fluidos de processamento de óleo e gás.

CAMPOS DE UTILIZAÇÃO

[0112] A composição, de acordo com a presente invenção, em vista do acima, pode ser aplicada para a desinfecção, redução na contagem microbiana viável ou higiene aprimorada, especialmente a uma superfície. Em realizações preferidas, a composição é especialmente adequada para a aplicação na pele. Por exemplo, uma superfície, tais como as mãos, rosto, corpo, ou na cavidade bucal adequadamente pode entrar em contato com a composição da presente invenção. Em outras realizações preferidas, a superfície é qualquer superfície rígida. Normalmente, estas superfícies são superfícies rígidas que normalmente necessitam da limpeza e que frequentemente também necessitam da desinfecção ou higienização. Estas superfícies podem ser encontradas em diversos ambientes domésticos ou industriais e, por exemplo, podem incluir as superfícies da cozinha e do banheiro, tampos de mesa, pisos, paredes, janelas, utensílios, talheres, louças. Essas superfícies podem ser produzidas de diversos materiais diferentes, por exemplo, os plásticos, madeira, metal, cerâmica, vidro,

concreto, mármore, e superfícies pintadas. Em outras realizações preferidas, as composições podem ser utilizadas para essa desinfecção, redução na contagem microbiana viável ou higiene aprimorada em locais diferentes das superfícies, conforme descritas acima no presente.

[0113] Em realizações preferidas, a presente invenção se refere às composições, de acordo com a presente invenção, para a utilização como tal ou incorporação nos produtos de higiene doméstica e higiene pessoal. De maior preferência, esta realização da presente invenção se refere a uma composição, de acordo com presente invenção, que é um produto de higiene doméstica ou um produto de higiene pessoal.

[0114] Um “produto de higiene doméstica” é um produto para o tratamento, limpeza, cuidado ou condicionamento da casa ou de qualquer um dos seus conteúdos. Este inclui, mas não está limitado às composições, produtos ou suas combinações em relação ou na utilização ou aplicação no tratamento, limpeza, limpeza profunda, cuidado ou condicionamento das superfícies, móveis e atmosfera dos conteúdos dos utensílios e da casa, tais como a roupa, tecidos e/ou tecidos de fibras e a fabricação de todos os produtos anteriores. Um “produto de higiene pessoal” é um produto para o tratamento, limpeza, cuidado ou condicionamento de um indivíduo. Este inclui, mas não está limitado aos produtos químicos, composições, produtos ou suas combinações em relação ou na utilização ou aplicação no tratamento, limpeza, limpeza profunda, ou condicionamento do indivíduo (incluindo, em especial a pele, cabelo e cavidade bucal), e a fabricação de todos os produtos anteriores. Os produtos de higiene doméstica ou os produtos de higiene pessoal são os produtos, por exemplo, comercializados sob marcas do mercado em massa, os exemplos não limitantes sendo os sabonetes, desodorantes, xampus, e higienizadores / desinfetantes da superfície doméstica.

[0115] Outra realização preferida da presente invenção se refere às

composições, de acordo com a presente invenção, para a utilização como tal ou incorporação nos produtos industriais e/ou institucionais. De maior preferência, esta realização da presente invenção se refere a uma composição, de acordo com presente invenção, que é um produto industrial e/ou institucional. Os produtos industriais e institucionais, por exemplo, são os produtos comercializados sob marcas profissionais, os exemplos não limitantes sendo para os produtos industriais, institucionais, zeladorias, e limpeza médica, limpeza no local, serviços de alimentação, veterinária e produtos agrícolas. Os produtos industriais e/ou institucionais também incluem os produtos para a limpeza do indivíduo (tais como os desinfetantes das mãos) para os consultórios médicos, hospitais e/ou outras instituições.

[0116] Em uma outra realização preferida, a presente invenção também se refere a um método ou utilização, de acordo com a presente invenção, que envolver os produtos de higiene doméstica ou os produtos de higiene pessoal. Por exemplo, o método, de acordo com a presente invenção - que compreende a aplicação de uma composição, de acordo com a presente invenção, na etapa (a) pode ser um método em que a composição é uma composição para utilização como incorporação nos produtos de higiene doméstica ou nos produtos de higiene pessoal, conforme descrito acima no presente. De maneira similar, em outra realização preferida, a presente invenção também se refere a um método ou utilização, de acordo com a presente invenção que envolve os produtos industriais e/ou institucionais. Por exemplo, de acordo com a presente invenção - que compreende a aplicação de uma composição, de acordo com a presente invenção, na etapa (a) pode ser um método em que a composição é uma composição para utilização como incorporação nos produtos industriais e/ou institucionais, conforme descrito acima no presente.

[0117] Os produtos e/ou métodos para a utilização no campo de higiene doméstica ou de higiene pessoal, em geral, são distintos a partir dos

produtos e/ou métodos para a utilização no campo industrial e/ou institucional. Por conseguinte, por exemplo, um produto que é comercializado como um produto de higiene doméstica ou de higiene pessoal, em geral, não será comercializado como um produto para a utilização industrial e/ou institucional, e vice-versa. Por conseguinte, determinadas realizações da presente invenção, quando realizadas na prática, irão se relacionar a um campo, mas não ao outro.

EXEMPLOS

[0118] A presente invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos não limitantes.

EXEMPLO 1: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA ANTIMICROBIANA

MATERIAIS

[0119] Os compostos de teste foram comercializados como produtos químicos finos dos fornecedores, tais como a Sigma Aldrich, Alfa Aesar e TCI Fine Chemicals. O (-)-nopol utilizado nos Exemplos abaixo foi de 98% de (1R)-(-)-nopol puro, que é o 2-((1R,5S)-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1] hept-2-en-2-il)-etanol, com o CAS número [35.836-73-8].

[0120] O timol foi comercializado como 99,5% de grau de química fina (ex Sigma Aldrich).

[0121] Uma mistura do terpineol que compreende cerca de 88% em peso de (S)-alfa-terpineol, e 12% em peso de gama-terpineol foi adquirido da Sigma Aldrich e é referido daqui em diante como o alfa-terpineol ou terpineol, salvo especificação em contrário.

MÉTODO GERAL PARA AVALIAÇÃO DA SINERGIA ANTIMICROBIANA

[0122] As eficácias dos agentes antimicrobianos, de maneira útil, podem ser comparadas através da determinação da concentração biocida mínima (MBC). A MBC é definida como a concentração absoluta mais baixa do ativo especial que fornece a matança completa (crescimento de bactérias zero).

[0123] Os diferentes comportamentos dos antimicrobianos

inibitórios em isolamento e as misturas são amplamente explorados utilizando o conceito da Concentração Fracionária e Concentração Fracionária Inibitória (FIC). Vide, por exemplo, JRW Lambert e R Lambert, *J. Appl. Microbiol* 95, 734 (2003); T. Jadavji, CG Prober e R Cheung, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 26, 91 (1984) e publicação WO 2004/006876. Estes parâmetros podem ser definidos como a seguir:

$$\text{FC (componente a)} = \frac{\text{Concentração do componente a testado na mistura}}{\text{MIC (componente a testado como um ativo único)}}$$

$$\text{FIC (componente a)} = \frac{\text{MIC (componente a testado na mistura)}}{\text{MIC (componente a testado como um ativo único)}}$$

[0124] Por analogia a Concentração Fracionária Biocida (FBC) é determinada por:

$$\text{FBC (componente a)} = \frac{\text{MBC (componente a testado na mistura)}}{\text{MBC (componente a testado como um ativo único)}}$$

[0125] As interações entre os agentes antimicrobianos podem ser aditivas, sinérgicas ou possivelmente antagônicas, dependendo se a eficácia da combinação é equivalente, superior ou inferior que a obtida para a mesma concentração total dos componentes individuais quando testados isoladamente.

[0126] Estas relações podem ser expressas matematicamente pela soma dos valores de MBC fracionários para todos os componentes presentes na mistura, para determinar o “índice fracionário biocida”:

$$\Sigma \text{FBC} = \text{FBC}_{(\text{componente 1})} + \text{FBC}_{(\text{componente 2})} + \text{FBC}_{(\text{componente 3})} + \dots \text{ etc}$$

de maneira que:

- $\Sigma \text{FBC} \geq 1$ corresponde à atividade bactericida aditiva ou antagônica
- $\Sigma \text{FBC} < 1$ corresponde à atividade bactericida sinérgica

MÉTODO EXPERIMENTAL

[0127] A eficácia antimicrobiana é testada contra um organismo patogênico bacteriano representativo, *Escherichia coli* Gram negativo. As

concentrações dos ativos são expressas em termos de porcentagem em peso / volume (% em p/v) ao longo do Exemplo 1.

MATERIAL BACTERIANO

[0128] Uma cultura de 1 noite de *Escherichia coli* (cepa 10.536) foi preparada em 50 mL de volume total de caldo TSB, cultivado durante cerca de 18 horas a 37° C e agitados a 150 rpm. Um (1) mL desta cultura de 1 noite de *E. coli* foi transferido para 50 mL de caldo TSB fresco e incubado a 37° C a 150 rpm, durante cerca de 4 horas. Esta cultura foi separada em volumes iguais e centrifugada a 4.000 rpm durante 15 minutos, lavada com solução salina estéril (0,85% de NaCl), mais uma vez centrifugada e novamente suspensa em solução salina para fornecer uma concentração final de 0,8 OD₆₂₀ equivalente a cerca de 10⁸ células por mililitro para este organismo especial. No presente, OD₆₂₀ indica a absorbância de uma amostra em um cuvete de 1,0 cm de comprimento de percurso em um comprimento de ondas de 620 nm. Este material bacteriano foi utilizado para a análise contra os ativos antimicrobianos (em três reproduções).

PROTOCOLO

[0129] A análise seguinte descreve o teste de 8 materiais utilizando 6 diluições em metade de uma placa de microtitulação de 96 cavidades (MTP). Utilizando esta abordagem é possível analisar 16 ativos (sem reproduções) com uma diluição a placa completa, reproduzindo esta configuração em duas metades das colunas da placa, 1-6 e 7-12.

[0130] As soluções de 1M dos ativos do teste foram preparadas em sulfóxido de dimetila (DMSO). As soluções mãe do ativo em 1,11 vezes da concentração final desejada foram preparadas através da diluição das soluções de DMSO em água, por exemplo, para que uma solução de 0,89% p/v fosse preparada para uma concentração solução desejada “no teste” de 0,8% p/v para permitir a diluição posterior do ativo quando a suspensão bacteriana é adicionada (diluída a partir de 270 µL a 300 µL), conforme descrito abaixo.

[0131] As alíquotas (270 µL) dos materiais a 1,11 vezes a concentração final foram colocadas em cavidades de MTP ao longo de uma coluna (A1-H1). Esta MTP foi rotulada como “placa de Triagem”.

[0132] Em outra MTP rotulada como “placa de Diluição”, 270 µL da solução de neutralização de D/E a partir da composição de DIFCO foram adicionados à coluna 1. A composição da solução de neutralização foi como a seguir: digestão do pâncreas de caseína, 5,0 g/L; extrato de levedura, 2,5 g/L; dextrose, 10 g/L, tioglicolato de sódio, 1,0 g/L, tiosulfato de sódio, 6,0 g/L; bissulfito de sódio, 2,5 g/L; polissorbato 80, 5,0 g/L; lecitina 7,0 g/L; púrpura de bromocresol, 0,02 g/L, com um pH no intervalo de 7,6 a cerca de 0,2.

[0133] 270 µL da solução diluente de triptona foram adicionados a todas as cavidades restantes da MTP de diluição (colunas de 2 a 6).

[0134] O material bacteriano (30 µL), em seguida, foi adicionado aos 270 µL preparados da solução dos ativos na Placa de Triagem e misturado, utilizando uma pipeta multicanal com 8 pontas para aspirar e dispensar o mesmo volume do material bacteriano em paralelo às 8 cavidades nas linhas de A a H. Após um tempo de contato de 15 segundos, as misturas foram bruscamente resfriadas através da transferência de volumes de 30 µL das misturas da solução de neutralização de 270 µL D/E na placa de diluição preparada, utilizando a aspiração para misturar. Exatamente após 5 minutos na solução de neutralização de D/E, os volumes de 30 µL foram transferidos da coluna 1 para a coluna 2 da MTP de diluição e mista, antes de transferir novos volumes de 30 µL da coluna 2 para a coluna 3. Este processo é repetido em série diluindo a bactéria através da placa para a coluna 6.

[0135] Os volumes de 30 µL de cada cavidade na MTP de diluição foram transferidos para os segmento pré-rotulados das placas de Tryptone Soya Agar (TSA) a partir da concentração bacteriana mais baixa (diluição mais elevada, coluna 6) para a concentração bacteriana mais elevada (coluna 1). As placas de TSA foram

deixadas em repouso durante cerca de 2 horas de maneira que de 30 µL das manchas inoculadas puderam secar e as placas, em seguida, foram invertidas e incubadas durante a noite a 37° C antes de enumerar as colônias de bactérias nas diluições rotuladas para determinar os efeitos dos ativos no crescimento de bactérias.

CÁLCULO DOS RESULTADOS

[0136] Os números médios da sobrevivência das bactérias N_{MBS} (expressos em log CFU / mL) são obtidos através de primeiramente determinar o segmento da placa de TSA em que o número de colônias bacterianas é contável. A partir do número de colônias nesse segmento, o N_{MBS} é calculado pela Fórmula:

$$N_{MBS} = \log\{N_{col} \cdot 10^{DF} \cdot 100/3\}$$

[0137] No presente, N_{col} é a contagem de colônias, e DF é o fator de diluição tirado da cavidade de MTP correspondente ao segmento da placa TSA (isto é, DF pode variar a partir de 1 para o resfriamento brusco, a 6 para a diluição mais elevada). O fator 100/3 é um fator de conversão a partir do volume do local da inoculação para um mililitro.

[0138] Todos os testes da análise foram realizados em triplicado. Os resultados médios relatados da sobrevivência das bactérias são a média de uma triplicata, o erro é o desvio padrão correspondente.

[0139] Por conseguinte, um valor de N_{MBS} de cerca de 7 corresponde a uma contagem de cerca de 3 colônias a partir da quinta cavidade de diluição, isto é, com DF = 5. Essa contagem de cerca de 7, em geral, é observada quando as bactérias são expostas aos materiais não biocidas. No caso de nenhuma colônia sobrevivente ser observada em nenhum segmento da placa de TSA, isso é interpretado como a matança completa e um valor de $N_{MBS} = 0$ é relatado.

VALIDAÇÃO

[0140] Todos os resultados dos testes foram validados executando todas as análises de teste em paralelo com os 4 experimentos de controle na mesma MTP. Todos os experimentos de controle são

executados exatamente de acordo com o protocolo acima, mas com os seguintes ingredientes ativos:

- A: 0,025% (p/v) de timol
- B: 0,15% (p/v) de alfa-terpineol
- C: 0,025% (p/v) timol + 0,15% (p/v) de alfa-terpineol
- D: nenhum componente ativo

[0141]Os experimentos de controle A, B e D validam uma análise de teste, não mostrando a matança bacteriana, enquanto que o experimento de controle C, que compreende uma combinação sinérgica de timol e alfa-terpineol, de acordo com a publicação WO 2010/ 046238 A1 valida uma análise de teste, mostrando a matança bacteriana total.

[0142]Um experimento de referência, de acordo com o protocolo acima, sem o componente ativo, mostra que o DMSO que não afeta o crescimento de bactérias nas concentrações presentes nas soluções de teste neste protocolo (inferior a 5% (p/v)), conforme pode ser observado na Tabela 2.

TABELA 2

DMSO em água (% em p/v)	Sobrevivência média das bactérias [log CFU/mL]	Desvio padrão
4,5	8,2	0,1
3,6	8,4	0,2
2,7	8,2	0,1
1,8	8,5	0,2
0,9	8,6	0,1
0,0	8,5	0,1

RESULTADOS

[0143]O método acima foi aplicado para a avaliação da eficácia antibacteriana dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção. A Tabela 3 mostra as atividades antibacterianas de nopol, isoladamente em

conjunto com o timol.

TABELA 3

ATIVIDADES ANTIBACTERIANAS DO TERPINEOL, DOS ÁLCOOIS BICÍCLICOS E DOS COMPOSTOS COMPARATIVOS ISOLADAMENTE E EM COMBINAÇÃO COM O TIMOL

Exemplo	Concentração de timol $C_{(timol)}$ (% em p/v)	Concentração de álcool C_{alc} (% em p/v)	N_{MBS}^a	S.D.^b
1:1*	0,075	0	0	0
1:2*	0,05	0	0	0
1:3*	0,025	0	> 7	0,1
1:4*	0	0,5% de alfa-terpineol	0	0
1:5*	0	0,4% de alfa-terpineol	0	0
1:6*	0	0,3% de alfa-terpineol	7	0,2
1:7*	0	0,15% de alfa-terpineol	7	0,2
1:8*	0	0,15% de (-)-nopol	0	0
1:9*	0	0,075% de (-)-nopol	7,7	0,1
1:10	0,025%	0,05% de (-)-nopol	0	0
1:11	0,0125%	0,075% de (-)-nopol	0	0
1:12	0,025%	0,15% cânfora	7,5	0,2
* Os Exemplos de (1:1) a (1:9), e (1:12), são Exemplos Comparativos ^a N_{MBS} no [log UFC / mL] ^b S.D. = desvio padrão ^c cânfora = ($\pm$)- cânfora = 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona				

EXEMPLOS COMPARATIVOS

[0144]A determinação do parâmetro ΣFBC , que é utilizada como a medida da ação antimicrobiana sinérgica das composições, de acordo com a presente invenção, necessita da determinação das concentrações biocidas mínimas (MBCs) do primeiro ativo relevante. Conforme descrito acima, a MBC para um ativo pode ser definida como a concentração mais baixa do ativo que disponibiliza a zero sobrevivência bacteriana no meio em especial. Os dados dos Exemplos de (1:1) a (1:3) demonstram que o valor MBC para o timol é de 0,05% (p/v). Para o alfa-

terpineol, as composições de (1:4) a (1:7) mostram que a MBC é 0,4% em p/v. A mesma análise foi realizado pelos fenóis de isopropil-metila selecionados e está resumida na Tabela 6 abaixo. Estes valores de MBC constituem nos limites superiores para as respectivas MBCs no meio especial utilizado nestes Exemplos.

TABELA 4: CONCENTRAÇÕES BIOCIDAS MÍNIMAS DOS COMPONENTES

ANTIMICROBIANOS

Componente	MBC (% em p/v)
timol	0,05
alfa-terpineol	0,4
(-)-nopol	0,15

[0145] É evidente a partir dos dados da Tabela 4, que o (-)-nopol é antimicrobianamente eficaz.

INTERAÇÕES SINÉRGICAS

[0146] As combinações testadas de (-)-nopol com o timol fornecem a matança bacteriana completa nos Exemplos (1:10) e (1:11). Utilizando os valores MBC listados na Tabela 4 acima, podem ser calculados os valores fracionários de MBC para os componentes presentes nessas misturas e a Σ FBC experimental das composições, para discriminar entre as combinações que fornecem as evidências dos efeitos sinérgicos, ao contrário dos efeitos biocidas aditivos. Os resultados desta análise são apresentados na Tabela 5.

--	--

**TABELA 5: GRAU DAS INTERAÇÕES SINÉRGICAS ENTRE AS MISTURAS DOS
COMPOSTOS BINÁRIOS PARA AS COMPOSIÇÕES QUE FORNECEM A MATANÇA
BACTERIANA COMPLETA**

Álcool bicíclico				Timol		ΣFBC	Evidência da Sinergia ^c
Composto	Ex.	% MBC (p/v)	FBC ^a	% (p/v) de MBC	FBC ^b		
(-)-nopol	1:10	0,15	0,33	0,05	0,5	0,83	Sim
(-)-nopol	1:11	0,15	0,5	0,05	0,25	0,75	Sim
^a FBC do álcool: C_{alc} / MBC_{alc} ^b FBC do timol: C_{timol} / MBC_{timol} ^c Critério para a sinergia: (ΣFBC inferior a1)							

[0147] Para os Exemplos (1:10) e (1:11), o valor ΣFBC é inferior a 1, por conseguinte, fornecer evidências das interações sinérgicas, de acordo os critérios determinados. Por conseguinte, estes Exemplos mostram como a eficácia antimicrobiana do timol e dos álcoois bicíclicos, de acordo com a presente invenção, são intensificadas quando são aplicadas em conjunto. Essas sinergias permitem as reduções nas concentrações de antimicrobianos necessárias para alcançar a matança completa. Por exemplo, é necessário 0,05% p/v de timol para alcançar a matança completa quando testado em isolamento, mas isto pode ser reduzido de 4 vezes a 0,015%, quando utilizado em combinação com 0,075% em p/v de (-)-nopol.

EXEMPLOS COMPARATIVOS

[0148] O exemplo comparativo (1:12) mostra que as composições que compreendem o timol e um composto, que não está de acordo com a presente invenção (cânfora), em concentrações comparáveis àquelas dos Exemplos, de acordo com a presente invenção, não fornecem um aumento para a ação antimicrobiana rápida.

EXEMPLO 2

[0149] A eficácia antimicrobiana das composições, de acordo com a presente invenção, que compreende um álcool bicíclico (mirtenol ou *cis*-mirtenol) e timol foi testada seguindo o mesmo protocolo conforme descrito para o Exemplo 1. Os resultados são apresentados na Tabela 6.

TABELA 6: ATIVIDADES ANTIBACTERIANAS DOS ÁLCOOIS BICÍCLICOS ISOLADAMENTE E EM COMBINAÇÃO COM O TIMOL

Exemplo	Concentração de timol $C_{(\text{timol})}$ (% em p/v)	Concentração de álcool C_{alc} (% em p/v)	N_{MBS}^a	S.D. ^b
2:1*	0	0,5% de mirtenol	0	0
2:2*	0	0,4% de mirtenol	0	0
2:3*	0	0,3% de mirtenol	0	0
2:4*	0	0,15% de mirtenol	0	0
2:5*	0	0,075% de mirtenol	7,56	0,10
2:6*	0,05%	0	0	0
2:7*	0,025%	0	7,64	0,11
2:8*	0,03%	0,4% de mirtenol	0	0
2:9*	0,03%	0,3% de mirtenol	0	0
2:10	0,03%	0,15% de mirtenol	0	0
2:11	0,03%	0,075% de mirtenol	0	0
2:12	0,03%	0,03% de mirtenol	0	0
2:13	0	0,5% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:14	0	0,4% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:15	0	0,3% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:16	0	0,15% de <i>cis</i> -mirtenol	5,02	0,36
2:17	0	0,075% de <i>cis</i> -mirtenol	7,66	0,13
2:18	0,02%	0,4% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:19	0,02%	0,3% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:20	0,02%	0,15% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0
2:21	0,02%	0,075% de <i>cis</i> -mirtenol	0	0

Exemplo	Concentração de timol $C_{(timol)}$ (% em p/v)	Concentração de álcool C_{alc} (% em p/v)	N_{MBS}^a	S.D. ^b
2:22	0,02%	0,03% de <i>cis</i> -mirtanol	0	0
* Os Exemplos marcados com um asterisco (*) são os Exemplos Comparativos ^a N_{MBS} em [log CFU/mL] ^b S. D. = desvio padrão				

[0150] Por raciocínio similar ao descrito para o Exemplo 1, as MBCs podem ser determinadas para o mirtanol e *cis*-mirtanol a partir dos dados da Tabela 6 (vide Tabela 7). De maneira similar, os valores ΣFBC foram calculados (utilizando a MBC do timol do Exemplo 1). Os Exemplos para os quais os valores ΣFBC são fornecidos na Tabela 8 demonstram que o mirtanol e o *cis*-mirtanol em combinação com o timol são capazes de sinergicamente fornecer a ação antimicrobiana.

TABELA 7: CONCENTRAÇÕES MÍNIMAS DOS BIOCIDAS DOS COMPONENTES

ANTIMICROBIANOS

Componente	MBC (% em p/v)
Mirtanol	0,15
<i>Cis</i> -mirtanol	0,30

TABELA 8: GRAU DE INTERAÇÕES SINÉRGICAS ENTRE AS MISTURAS DOS COMPOSTOS BINÁRIOS PARA AS COMPOSIÇÕES QUE FORNECEM A MATANÇA

BACTERIANA COMPLETA

Álcool bicíclico				Timol		ΣFBC	Evidência da Sinergia ^c
Composto	Ex.	% MBC (p/v)	FBC ^a	% (p/v) de MBC	FBC ^b		
mirtanol	2:12	0,05	0,6	0,15	0,2	0,8	Sim
<i>cis</i> -mirtanol	2:20	0,05	0,4	0,30	0,5	0,9	Sim
<i>cis</i> -mirtanol	2:21	0,05	0,4	0,30	0,25	0,65	Sim

Álcool bicíclico				Timol		Σ FBC	Evidência da Sinergia ^c
Composto	Ex.	% MBC (p/v)	FBC ^a	% (p/v) de MBC	FBC ^b		
<i>cis</i> -mirtenol	2:22	0,05	0,4	0,30	0,1	0,5	Sim
^a FBC do álcool: C_{alc} / MBC_{alc} ^b FBC do timol: C_{timol} / MBC_{timol} ^c Critério para a sinergia: (Σ FBC inferior a 1)							

EXEMPLO 3: AVALIAÇÃO AUTOMÁTICA DA EFICÁCIA NA BASE DO TENSOATIVO

PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

[0151] Nestes Exemplos, a eficácia das combinações do timol e dos álcoois bicíclicos da presente invenção foi testada em uma formulação de limpeza do tensoativo que compreende 2,85% de glicinato de cocoilo de sódio e 1,85% de lauroanfoacetato de sódio. Isso corresponde a 50% da utilização da diluição com a água de uma formulação pura típica que contém 5,7% de glicinato de cocoil e 3,7% de lauroanfoacetato de sódio durante a lavagem das mãos. As soluções foram preparadas de tal maneira que as concentrações dos componentes tensoativos e os ativos de teste foram de 1,1 vezes a concentração final desejada de maneira a permitir a diluição com o inóculo bacteriano no teste. As soluções foram manualmente ajustadas a pH 10,0 através da adição gota a gota de uma solução de hidróxido de sódio, conforme medido com um medidor de pH, à temperatura ambiente. As soluções do timol e/ou dos álcoois bicíclicos da presente invenção foram preparadas em um máximo de 24 horas antes do teste. O mesmo timol e antimicrobianos álcoois foram utilizados como nos Exemplos de 1 e 3.

METODOLOGIA DO TESTE

[0152] A eficácia das combinações da presente invenção foi determinada contra a mesma bactéria tal como no Exemplo 1, a *Escherichia coli* (*E. coli* - ATCC número 10536) a uma concentração de cerca de 1×10^8 bactérias por mL.

[0153] Os testes foram conduzidos utilizando as análises da placa de microtitulação padrão utilizando um sistema automatizado de manuseamento de líquidos. 270 µl da solução de teste do tensoativo foram pipetados em cada cavidade da placa de microtitulação (placas de microtitulação Nunc F Gamma Irradiado 96F não tratadas de poliestireno claro) e 30 µl da suspensão bacteriana, em seguida, foram adicionados. Após exatamente 15 segundos de exposição bacteriana, um volume de 30 µl de células bacterianas foi retirado e transferido para 270 µl da solução bruscamente resfriada de D/E. Após 5 minutos na de D/E bruscamente resfriada de D/E, a densidade ótica (DO) foi medida para cada placa, por vez em dois comprimentos de onda específicos (450 nm e 590 nm). Isto fornece uma verificação dupla da atividade antimicrobiana, uma vez que a leitura OD₄₅₀ é específica para a cor amarela do D/E bruscamente resfriado quando o crescimento de bactérias é observado, enquanto que o OD₅₉₀ é específico para a cor roxa inicial do D/E bruscamente resfriado, que é retido se nenhum crescimento de bactérias for observado. Após as medições de DO de tempo zero, as placas, em seguida, foram incubadas a 37° C durante a noite (16 horas) antes da repetição das medições de OD. Os valores delta OD foram calculados subtraindo os valores OD em 16 horas a partir do valor inicial no tempo zero, a partir daqueles em tempo = 16 horas. O crescimento de bactérias é observado como um aumento na OD₄₅₀ e uma redução na OD₅₉₀. Para identificar os sistemas antibacterianos eficazes (aqueles que previnem o crescimento de bactérias apreciável após a incubação), as seguintes alterações limites das leituras de OD foram adotadas: se (1) o DO₄₅₀ aumenta inferior a 0,2 unidades de absorbância (AU) na incubação e (2) o OD₅₉₀ reduz inferior 0,35 AU na incubação. Por outro lado, em que o DO₄₅₀ aumenta superior a 0,1 AU e o OD₅₉₀ reduz superior a 0,1 AU após a incubação, que corresponde a uma alteração da cor púrpura para amarelo, o sistema de teste permite o crescimento de bactérias e não é considerado eficaz. Foram realizadas três ou quatro

medições repetidas na mesma para o sistema de teste. O número de cavidades repetidas mostrando o crescimento de bactérias ou nenhum crescimento também é facilmente avaliado a olho nú, após a alteração de cor. O timol e o terpineol foram testados isoladamente e em combinação para os propósitos de comparação.

[0154] Dose respostas para os componentes individuais e as misturas binárias do ativo na proporção de concentração determinada foram geradas através da diluição sequencial dos líquidos com outra solução do tensoativo para obter uma série de pontos de extremidade que variam a partir de 0,2 e 0,025% do timol e de 0,5% a 0,0675% do álcool bicíclico da presente invenção. Em cada caso, as misturas binárias foram avaliadas na proporção peso / peso do timol para o álcool bicíclico de 1:2,5.

TABELA 9: ATIVIDADES ANTIBACTERIANAS DOS ÁLCOOIS BICÍCLICOS DA PRESENTE INVENÇÃO ISOLADAMENTE, E EM COMBINAÇÃO COM O TIMOL NA SOLUÇÃO DO

TENSOATIVO MODELO

Ex.	C _{timol} ^(a) (% em p/v)	C _{alc} ^(b) (% em p/v)	DeltaOD (450 nm) (c)		DeltaOD (590 nm) (d)		N _{rep} ^(e) de 4
			Média	S.D. ^(f)	Média	S.D. ^(f)	
3:1*	0	0	-0,60	0,02	0,64	0,02	4
3:2*	0,2%	0	-0,54	0,02	0,64	0,02	4
3:3*	0,175%	0	-0,54	0,02	0,56	0,02	4
3:4*	0,15%	0	-0,57	0,01	0,55	0,01	4
3:5*	0,125%	0	-0,58	0,01	0,55	0,01	4
3:6*	0,1%	0	-0,58	0,00	0,54	0,02	4
3:7*	0,075%	0	-0,59	0,01	0,54	0,01	4
3:8*	0,05%	0	-0,58	0,03	0,55	0,01	4
3:9*	0,025%	0	-0,55	0,01	0,65	0,02	4
3:10*	0	0,5% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,42	0,03	0,64	0,02	4
3:11*	0	0,4% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,45	0,01	0,57	0,01	4
3:12*	0	0,35% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,48	0,02	0,56	0,02	4
3:13*	0	0,3% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,51	0,01	0,54	0,01	4
3:14*	0	0,25% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,53	0,01	0,55	0,00	4
3:15*	0	0,2% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,56	0,02	0,53	0,01	4
3:16*	0, 2%	0,5% de <i>cis</i> -mirtanol	0,19	0,01	0,20	0,01	0
3:17*	0,175%	0,4375% de <i>cis</i> -mirtanol	0,15	0,03	0,16	0,02	0
3:18*	0,15%	0,375% de <i>cis</i> -mirtanol	0,11	0,01	0,14	0,01	0

Ex.	C _{timol} ^(a) (% em p/v)	C _{calc} ^(b) (% em p/v)	DeltaOD (450 nm) (c)		DeltaOD (590 nm) (d)		N _{rep} ^(e) de 4
3:19*	0,125%	0,3125% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,36	0,30	0,41	0,18	3
3:20*	0,1%	0,25% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,51	0,01	0,54	0,01	4
3:21*	0,075%	0,1875% de <i>cis</i> -mirtanol	-0,53	0,01	0,55	0,01	4

* Os Exemplos marcados com um asterisco (*) são os Exemplos Comparativos

(a) Concentração do timol

(b) Concentração dos ácoois bicíclicos, conforme especificado

(c) DeltaOD (450 nm) = DO₄₅₀ (tempo = 16 horas) - OD₄₅₀ (tempo zero)

(d) DeltaOD (590 nm) = OD₅₉₀ (tempo = 16 horas) - OD₅₉₀ (tempo zero)

(e) N_{rep} = Número de repetições que mostram o crescimento (de 4)

(f) S.D. = desvio padrão

TABELA 10: ATIVIDADES ANTIBACTERIANAS DO NOPOL ISOLADAMENTE, E EM

COMBINAÇÃO COM O TIMOL NA SOLUÇÃO DO TENSOATIVO MODELO

Ex.	C _{timol} ^(a) (% em p/v)	C _{calc} ^(b) (% em p/v)	DeltaOD (450 nm) (c)		DeltaOD (590 nm) (d)		N _{rep} ^(e) de 3
3:22	0	0,5% de (-)-nopol	-0,93	0,02	0,16	0,05	3
3:23*	0	0,3125% de (-)-nopol	-1,09	0,10	-0,06	0,05	3
3:24*	0	0,15625% de (-)-nopol	-1,12	0,07	-0,05	0,04	3
3:25*	0,2%	0,5% de (-)-nopol	-0,05	0,11	-0,07	0,26	0
3:26*	0,16%	0,4% de (-)-nopol	-0,21	0,16	-0,24	0,18	0
3:27*	0,12%	0,3% de (-)-nopol	-1,00	0,02	0,05	0,06	3
3:28	0,1%	0,25% de (-)-nopol	-1,08	0,08	0,00	0,05	3

* Os Exemplos marcados com um asterisco (*) são os Exemplos Comparativos

(g) Concentração do timol

(h) Concentração do (-)-nopol

(i) DeltaOD (450 nm) = DO₄₅₀ (tempo = 16 horas) - OD₄₅₀ (tempo zero)

(j) DeltaOD (590 nm) = OD₅₉₀ (tempo = 16 horas) - OD₅₉₀ (tempo zero)

(k) N_{rep} = Número de repetições que mostram o crescimento (de 4)

(l) S.D. = desvio padrão

TABELA 11

CONCENTRAÇÕES BIOCIDAS MÍNIMAS DOS COMPONENTES ANTIMICROBIANOS EM

2,85% DE GLICINATO DE COCOIL DE SÓDIO + 1,85% DE SOLUÇÃO DE

LAUROANFOACETATO DE SÓDIO A PH 10

Componente	MBC (% em p/v)
Timol	> 0,2
(-)-nopol	> 0,5

Componente	MBC (% em p/v)
<i>Cis</i> -mirtanol	> 0,5

RESULTADOS

[0155] Os tensoativos utilizados são não antimicrobianamente ativos contra o *E. coli*, nas concentrações empregadas, conforme mostrado pelos resultados do Exemplo (3:1) na Tabela 9. Por conseguinte, qualquer eficácia antimicrobiana pode ser atribuída aos álcoois bicíclicos e/ou timol. A Tabela 11 apresenta os valores MBC determinados de maneira similar, conforme descrito para o Exemplo 1. O timol, (-)-nopol e *cis*-mirtanol possuem uma MBC superior às concentrações mais elevadas testadas, na presença dos tensoativos especificados.

[0156] Os resultados das Tabelas 10, 11 e 12 demonstram que mostram 15 segundos de uma eficácia bactericida (a matança completa de todas as 4 ou 3 repetições, respectivamente) contra o *E. coli* quando testado em combinação o timol, em concentrações inferiores a sua MBC na mesma formulação de tensoativo (que compreende o glicinato de cocoil e o lauroanfoacetato).

[0157] Por conseguinte, descobriu-se que os álcoois bicíclicos da presente invenção e, em especial, o nopol, e mirtanol mostram a ação antimicrobiana intensificada em combinação com o timol, na presença do tensoativo, em especial, o glicinato de cocoil e o lauroanfoacetato.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO ANTIMICROBIANA, caracterizada por compreender:

- (i) 0,001 a 5% em peso de timol;
- (ii) 0,01 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos; e
- (iii) um veículo,

em que ditos um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol e nopinol;

e em que o veículo compreende água, etanol, propanol, isopropanol, etileno glicol, propileno glicol, dietileno glicol ou suas misturas.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ditos um ou mais álcoois bicíclicos serem selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol e diidromirtenol.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo álcool bicíclico ser nopol.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo álcool bicíclico ser (-)-nopol.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo timol estar presente a uma concentração de 0,01 a 0,4% em peso e ditos um ou mais álcoois bicíclicos estarem presentes a uma concentração de 0,05 a 1% em peso.

6. COMPOSIÇÃO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por compreender de 1 a 80% em peso de um ou mais tensoativos.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por ditos um ou mais tensoativos serem selecionados a partir de tensoativos aniônicos, não iônicos e uma combinação de tensoativos aniônicos

e não iônicos.

8. COMPOSIÇÃO sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 7, caracterizada por compreender:

- (a) 0,05 a 5% em peso de timol;
- (b) 0,05 a 5% em peso de ditos um ou mais álcoois bicíclicos;
- (c) 5 a 30% em peso de água; e
- (d) 30 a 80% em peso de um ou mais tensoativos.

9. MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO DE DESINFECÇÃO DE UMA SUPERFÍCIE, caracterizado por compreender as etapas de:

(a) aplicação sobre a superfície de uma composição que compreende:

- (i) 0,001 a 5% em peso de timol;
- (ii) 0,001 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos; e
- (iii) um veículo,

em que ditos um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol e nopinol; e

(b) remoção da composição a partir da superfície.

10. MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pela composição ser uma composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

11. MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 10, caracterizado pela superfície ser uma superfície da pele.

12. MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizado pela etapa (b) ser iniciada entre 2 minutos e 5 segundos, após o início da etapa (a).

13. MÉTODO NÃO-TERAPÊUTICO, de acordo com qualquer

uma das reivindicações 9 a 12, caracterizado pelo tempo de desinfecção T de dito método ser inferior a 300 segundos,; em que T é definido como o tempo que decorre desde o momento da adição da composição a uma cultura microbiana até o número de micróbios por unidade de volume da cultura estar reduzido por um fator de 100.000.

14. USO NÃO-TERAPÊUTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, caracterizado por ser para aprimorar a higiene das mãos, em que a composição compreende:

- (i) 0,001 a 5% em peso de timol;
- (ii) 0,001 a 5% em peso de um ou mais álcoois bicíclicos; e
- (iii) um veículo,

em que ditos um ou mais álcoois bicíclicos são selecionados a partir do grupo que consiste em nopol, diidronopol, mirtenol, diidromirtenol e nopinol.

15. USO NÃO-TERAPÊUTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme definida na reivindicação 14, caracterizado por ser para aprimorar a higiene bucal.