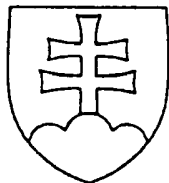


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1279-93

- (22) Dátum podania: 17.11.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: p 41 24 664.0
(32) Dátum priority: 25.07.91
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 08.06.94
(86) Číslo PCT: PCT/EP92/01618

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁵:

A 01 N 31/04,
A 61K 7/00,
A 01 N 31/02

(71) Prihlasovateľ: HENKEL KGaA, Düsseldorf, DE;

(72) Pôvodca vynálezu:
WALDMANN-LAUE Marianne, Langenfeld, DE;
SLOMINSKI Irina, Essen, DE;
STOLL Gerhard, Korchenbroich, DE;
MEYER Bernhard, Mettmann, DE;
SCHNEIDER Werner, Krefeld, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Zmes a antimikrobiálnym účinkom

(57) Anotácia:

Antimikrobiálne účinná zmes obsahujúca synergicky účinnú kombináciu zložky (A) aspoň jedného mikrobiálne účinného aromatického alkoholu vzorca (I), v ktorom R je vodík alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a n je celé číslo 1 až 6 a zložky (B) aspoň jedného mikrobiálne účinného diolu vzorca (II). Výhodnými alkoholmi sú najmä fenyletylalkohol a hydroškoricový alkohol. Výhodnými diolmi sú alkándioly a glycerínmonoéter, pri ktorých x: 0 a R je alkylová alebo alkoxyetylová skupina s 8 až 14 atómami uhlíka v alkylovej alebo alkoxylovej skupine. Zmes je vhodná ako konzervačný prostriedok vodných kompozícií obsahujúcich určitý podiel zložiek, ktoré podliehajú mikrobiálnemu rozkladu.

Zmes s antimikrobiálnym účinkom

Oblasť techniky

Vynález sa týka antimikrobiálne účinnej zmesi obsahujúcej antimikrobiálne účinné dioly a aromatické alkoholy.

Súčasný stav techniky

Antimikrobiálne vlastnosti určitých aromatických alkoholov, napríklad benzylalkoholov sú známe už dlhšiu dobu (M.A.L. Mackie et al., Pharm. Acta Helv. 61, Nr. 12 (1986)). Tiež lineárne 1,2 a 1,3 dioly s dlhým reťazcom vykazujú brzdiace vlastnosti rastu zárodkov (Journal of Food Science Vol 42 (1977), No. 3, 699-706, DE-OS-22 04 943 a JP 76/91327, Chem. Abstr. 85, 117980r (1976)).

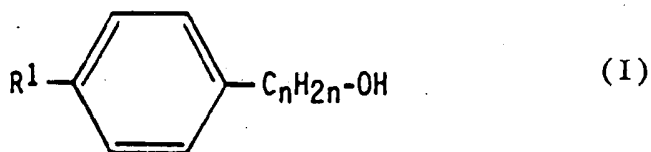
Antimikrobiálne vlastnosti týchto látok sú len málo výrazné, takže bezpečná konzervácia mikrobiálne sa kaziacich kompozícií je možná len pri ich neúnosne vysokých koncentráciach.

V oblasti dezinfekčných a konzervačných prostriedkov z dôvodov ochrany prostredia, fyziologickej znášanlivosti a úspornosti vyvstáva veľká požiadavka na antimikrobiálne účinné látky a ich kombinácie, ktoré už pri ich nízkych koncentráciach pri ich použití vykazujú postačujúci antimikrobiálny účinok. Toto obzvlášť platí pre ochranu prostriedkov telovej hygieny a ošetrovania pokožky. V tejto súvislosti majú synergicky účinkujúce kombinácie známych a fyziologicky dobre znášanlivých účinných látok obzvlášť veľký význam.

Podstata vynálezu

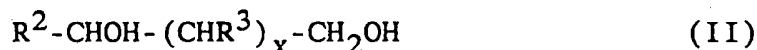
Zistilo sa, že zmesi, ktoré obsahujú

- (A) aspoň jedného antimikrobiálne účinného alkoholu vzorca I



v ktorom R^1 je vodík, alebo alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami a n je celé číslo od 1 do 6 a

- (B) aspoň jedného antimikrobiálne účinného 1,2- alebo 1,3 diolu vzorca II



v ktorom $x = 0$ alebo 1 a v prípade ak $x = 0$ potom R^2 je alkylová skupina so 6 až 22 atómami uhlíka alebo alkoxyetyl- alebo 2-hydroxy-alkoxyetyl skupina s práve 6 až 12-timi atómami uhlíka v alkoxylovej skupine a ak $x = 1$ potom R^2 predstavuje vodík a R^3 nadobúda vyššieomenovaný význam R^2 , pričom zložky (A) a (B) v hmotnostnom pomere v rozmedí (A):(B) = 9:1 až 1:9, vykazujú prekvapivo vysoký antimikrobiálny účinok, ktorý nemožno objasniť na základe aditívneho účinku málo účinných jednotlivých zložiek.

Takéto zmesi tvoria základ vynálezu a môžu sa napríklad formulovať ako koncentráty na vhodnom nosiči a použiť k dezinfekcii tuhých plôch, k príprave dezinfekčných čistiacich prostriedkov, alebo ku konzervácii vodných kompozícií mikrobiálne rozložiteľných látok.

Zmesi podľa vynálezu sa používajú predovšetkým ku konzervácii vodných kompozícií mikrobiálne rozložiteľných látok.

Ako nosiče pre sériovú výrobu zmesi podľa vynálezu sa hodia napríklad nižšie alkoholy ako etanol a izopropanol,

alebo polyoly ako 1,2-propylénglykol, glycerín alebo kvapalný polyetylénglykol, alebo ich zmesi s vodou.

Ako antimikrobiálne účinné alkoholy skupiny I sú vhodné napríklad benzylalkohol, fenyletanol, fenylpropanol, fenylbutanol, fenylpentanol. Pre kozmetické výrobky sú výhodné najmä tie z menovaných produktov, ktoré príjemne voňajú a ich parfumácia odpadá, alebo je dosiahnuteľná malými množstvami iných aromatických látok. Toto platí predovšetkým pre alkoholy vzorca I, pri ktorých $n = 2$, alebo 3, t.j. fenyletanol a fenylpropanol (hydrocimalkohol), ktoré sú pre použitie v kozmetike obzvlášť výhodné.

Ako antimikrobiálne účinné dioly vzorca II sú vhodné najmä 1,2-alkándioly s 8 až 24 atómami uhlíka ($x = 0$, $R^2 = C_{6-22}$ -alkyl), 1,3-alkádiol s 9 až 25 uhlíkovými atómami ($x = 1$, $R^2 = C_{6-22}$ -alkyl, $R^3 = H$), glycerínmonoalkyléter ($x = 1$, $R^2 = C_{6-22}$ -alkoxymetyl, $R^3 = H$) a glycerínmono-(2-hydroxy)alkyléter ($x = 1$, $R^2 = 2$ -hydroxy- C_{6-22} -alkoxymetyl, $R^3 = H$). Ďalšie vhodné dioly sú 2-substituované 1,3-propándioly ($x = 1$, $R^2 = H$, $R^3 = C_{6-22}$ -alkyl, C_{6-22} -hydroxyalkyl, C_{6-22} -alkoxymetyl alebo C_{6-22} -hydroxyalkoxymetyl). Obzvlášť vhodné sú pri tom také dioly, ktoré sú vhodné ako kozmetické oleje pre pokožku neškodné a preto pri použití v kozmetike vykazujú doplnkovú mimoriadne dôležitú funkciu. Sú to predovšetkým také 1,2-dioly vzorca II, pri ktorých $x = 0$ a R^2 je alkylová-, alebo alkoxymetylová skupina s 8 až 14 atómami uhlíka. Takéto 1,2-dioly a ich príprava sú opísané napríklad H. Rutzenom v Fette, Seifen, Anstrichmittel 82 (1980), Nr. 1, S. 23 f a v Cosmetics and Perfumery 88, März 1973, 45-50 sú R. R. Eganom označené ako pokožku chániace olejové zložky.

Koncentrát, vhodný ako konzervačný prostriedok možno pripraviť z

10 až 30 % hmot. aromatického alkoholu vzorca I

10 až 30 % hmot. diolu vzorca II

40 až 80 % hmot. jedného alebo viacerých polyolov zo skupiny 1,2-propylénglykol, glycerín a polyetylén-glykol so strednou molekulovou hmotnosťou 200 až 1000.

Obzvlášť vhodný je koncentrát pozostávajúci z

20 % hmot. fenyletylalkoholu alebo hydroškorícového alkoholu

20 % hmot. 1,2-dodekandiolu a

60 % hmot. 1,2-propylénglykolu.

Antimikrobiálne účinná zmes podľa vynálezu je veľmi vhodná na prípravu prostriedku na čistenie pokožky s anti-septickým účinkom. Obzvlášť sa hodí ku konzervácii vodných prípravkov, ktoré podliehajú mikrobiálnemu rozkladu, alebo znehodnoteniu. Takýmito prostriedkami môžu byť napríklad prostriedky na čistenie pokožky a tela, jedná sa najmä o kozmetické emulzie na čistenie a ošetrovanie tela s obsahom mikrobiálne rozkladajúcich sa olejov, tukov, proteínov, uhľovodíkov a ich derivátov. Tieto výrobky obsahujú antimikrobiálne účinnú zmes podľa vynálezu v množstve, ktoré zodpovedá obsahu zložiek (A + B) 0,2 až 5 % hmot. aby sa zabránilo rozkladu spôsobeného baktériami, alebo hubami.

Koncentrát obsahujúci napríklad 20 % hmot. aromatických alkoholov vzorca I, 20 % hmot. diolov vzorca II a 60 % hmot. nižších polyolov, napríklad 1,2-propylénglykolu, ktorý bol pridaný do konzervačného prípravku v množstve 0,5 až 12 % hmot. pričom sa dosiahla dostatočná konzervácia.

Nasledovné príklady bližšie objasňujú podstatu vynálezu.

Príklady uskutočnenia

Skúška konzervačného účinku

I Skúšobná emulzia

Skúšobné emulzie sa pripravili podľa nasledovného receptu:

Parafínový olej	17,0 % hmot.
Izopropylpalmitát	2,0 % hmot.
Mikrokryštalický vosk	2,7 % hmot.
Arlacel ^(R) 186 (1)	2,5 % hmot.
Zinok	3,0 % hmot.
Síran horečnatý	0,5 % hmot.
Glycerín	3,0 % hmot.
1,2-propylénglykol	2,0 % hmot.
Konzervačný prostriedok (kombinácia)	2,0 % hmot.
Voda	65,3 % hmot.

V emulzii sa ako konzervačný prostriedok použili nasledovné látky:

A1: Fenyletylalkohol

A2: Hydroškoricový alkohol (3-fenylpropanol-1)

B1: 1,2-dodekandiol

B2: 1-(2-hydroxydodecyloxy)-2,3-propandiol

Zloženie konzervačných prostriedkov skúšobných emulzií 1 až 8 je vidieť z tabuľky I.

II Zatažkávacia skúška

Konzervácia sa preskúšala pomocou kvalitatívneho zatažovacieho testu pomocou baktérií a húb. Zvolila sa záťaž $\geq 10^6$ baktérií/g produktu a $\geq 10^5$ húb/g produktu. Pridávalo sa 1 % zatažovacej suspenzie.

Skúšobné kmene:

Baktérie: Staphylococcus aureus ATCC 6538
 Enterococcus faecium ATCC 6057
 Escherichia coli ATCC 11229
 Enterobacter aerogenes DSM 300053
 Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442

Huby: Candida albicans ATCC 10231
 Aspergillus niger ATCC 6275
 Penicillium rubrum CMI 113729
 Trichoderma viride BAM T21

Zaťažené vzorky sa homogenizovali a skladovali pri teplote miestnosti. Po 1, 3, 7, 14 a 21 dňoch sa odobrali, naočkovali a inkubovali (Huby na sladovom agare a -builone pri 30 °C, Baktérie na štandarde I - živnom agare a -builone pri 37 °C). V tabuľke I sa udáva čas uloženia po ktorom vo vzorkách 0,1 g už nebolo možné dokázať žiadne živé, alebo rozmnožovania sa schopné kmene.

Tabuľka 1

Príklad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Konzervácia										
A1 % hmot.	2	-	-	-	1	1	-	-	1	1
A2 % hmot.	-	2	-	-	-	-	1	1	-	-
B1 % hmot.	-	-	2	-	1	-	1	-	1	1
B2 % hmot.	-	-	-	2	-	1	-	1	-	-
Doba úhynu (dni)										
Huby	>21	22	21	21	14	7	7	14	7	7
Baktérie	>21	>21	>21	>21	3	3	3	1	1	21

Príklady 1 až 4 ukazujú (porovnávacie príklady), že pri samotných zložkách A a B a to aj pri ich rovnakom aplikovanom množstve sa nedosahuje vysoký účinok kombinácie (A + B) príkladov 5 až 8.

Nasledovné emulzie boli doplnkovo zaradené na skúšku konzervačného účinku.

Príklad 8: Emulzia olej/voda

Lameform ^(R) TGi (2)	1,0 % hmot.
Brij 30	1,0 % hmot.
Mikrokryštalický vosk	0,5 % hmot.
1,3-diizooktyl-cyklohexán	10,0 % hmot.
Cetiol SN (3)	3,0 % hmot.
Avokádový olej	3,0 % hmot.
Kremičitan horečnatohinutý (Veegum ^(R))	3,6 % hmot.
Xantanová guma	1,8 % hmot.
Kyselina citrónová	0,13 % hmot.
1,2-dodekandiol	1,0 % hmot.
Fenyletylalkohol	1,0 % hmot.
Voda	do 100,0 % hmot.

Tento produkt vykázal v skúške záťaže časy úhynu 1deň pre baktérie a 7 dní pre huby.

Príklad 10: Prípravok na sprchovanie

Mastný alkohol-C _{12/14} - polyglykol éter (2EO) -sulfát, Na-soľ, 28%-ný vodný roztok	50,0 % hmot.
Dehyton K (30%-ný vodný roztok) (4)	8,0 % hmot.
Nutrilan H (5)	2,0 % hmot.
Cetiol HE (6)	2,0 % hmot.
Oleylalkohol-polyglykol(5EO)-éter	2,0 % hmot.
Mergnat ^(R) 550 (Quaternium 41)	1,0 % hmot.

1,2-dodecandiol	1,0 % hmot.
Fenyletylalkohol	1,0 % hmot.
Kyselina citronová	0,11 % hmot.
Voda	do 100,0 % hmot.

Tento produkt vykázal v skúške záťaže časy úhynu 21 dní pre baktérie a 7 dní pre huby.

Príklad 11: Koncentrát konzervačného prostriedku

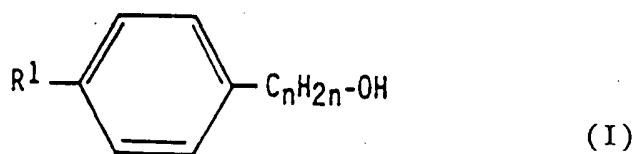
Fenyletylalkohol	20 % hmot.
1,2-dodekandiol	20 % hmot.
1,2-propylénglykol	60 % hmot.

Použili sa nasledovné obchodné výrobky:

- (1) Arlancel 186: Zmes monodiglyceridu kyseliny olejovej (90%)
1,2-propylénglykolu (10%)
- (2) Lameform TGi: Polyglyceryl (3)-diizostearan
- (3) Cetiol SN: Cetyl-/stearyl-izononanoát
- (4) Dehyton K: $R\ CO-N-(CH_2)_3-N(CH_3)_2-CH_2\ COO(-)$
(RCO = kokosacyl), 30%-ný vodný roztok
- (5) Nutrilan H: Hydrolyzát vaječného bielka, sodná soľ
(32% tuhrej látky vo vode)
- (6) Cetiol HE: Glycerínpolyglykoléter (7EO)-ester mastnej
kokosovej kyseliny

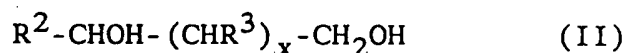
P A T E N T V Ě N Á R O K Y

1. Zmes s antimikrobiálnym účinkom, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zložku (A) aspoň jeden antimikrobiálne účinný alkohol vzorca I



v ktorom R^1 je vodík, alebo alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka a n je celé číslo 1 až 6 a

zložku (B) aspoň jeden antimikrobiálne účinný 1,2- alebo 1,3- diol vzorca II



v ktorom $x = 0$ alebo 1 a v prípade ak $x = 0$, R^2 je alkylová skupina s 6 až 22 atómami uhlíka alebo alkoxy-metylová skupina, alebo 2-hydroxy-alkoxymetylová skupina s 6 až 22 atómami uhlíka a v prípade ak $x = 1$ potom R^2 je vodík a R^3 nadobudne uvedený význam R^2 , pričom zložky (A) a (B) sa nachádzajú v hmotnostnom pomere (A):(B) = 9:1 až 1:9.

2. Zmes podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako zložka B sú prítomné antimikrobiálne účinné 1,2-dioly vzorca II, v ktorom $x = 0$ a R^2 je alkyl- alebo alkoxy-metylskupina s 8 až 14 atómami uhlíka v alkylovej- alebo alkoxylovej skupine.

3. Zmes podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ako zložka (A) je prítomný aromatický alkohol vzorca I v ktorom $n = 2$ alebo 3.

4. Použitie antimikrobiálne účinnej zmesi podľa nárokov 1 až 3 na konzerváciu vodných prípravkov mikrobiálne sa rozkladajúcich látok.

5. Vodné prípravky na čistenie a ošetrovanie tela s obsahom olejov, tukov, proteínov, uhľohydrátov a ich derivátov podliehajúcich mikrobiálnemu rozkladu, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že ako konzervačný prostriedok obsahujú 0,2 až 5 % hmot. antimikrobiálne účinnej zmesi podľa nárokov 1 až 3, pričom obsah zodpovedá sume množstiev zložiek (A) + (B).