



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104080341 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201280068985. 0 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2012. 12. 05 *A01P 1/00* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A01N 31/08* (2006. 01)
12173839. 7 2012. 06. 27 EP *A01N 31/06* (2006. 01)
61/567355 2011. 12. 06 US *A01N 31/04* (2006. 01)
61/567356 2011. 12. 06 US *A61K 8/34* (2006. 01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 *A61K 31/05* (2006. 01)
2014. 08. 04 *A61L 2/00* (2006. 01)
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/074418 2012. 12. 05
(87) PCT国际申请的公布数据
W02013/083592 EN 2013. 06. 13
(71) 申请人 荷兰联合利华有限公司
地址 荷兰鹿特丹
(72) 发明人 R. J. 科恩梅尔 M. A. 迪伊尔
S. 戈丁 J. R. 哈普 I. P. 斯托特
K. M. 汤普森 C. L. 特鲁斯洛
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 韦欣华 杨思捷

权利要求书2页 说明书26页

(54) 发明名称
抗微生物组合物

(57) 摘要

本发明涉及抗微生物组合物和使用该抗微生物组合物的消毒方法。其特别涉及用于个人清洁、口腔护理或硬表面清洁用途的抗微生物组合物。发现包含百里香酚、薄荷二烯醇和载体的组合物提供协同抗微生物作用。在一个优选方面中, 该组合物还包含 1 至 80 重量% 的一种或多种表面活性剂。

1. 抗微生物组合物,其包含:

- i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
- ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和
- iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自

- 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,
- 3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,
- 4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,
- 3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,
- 2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇,和
- (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇;

且其中所述载体包含水、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、二乙二醇或其混合物。

2. 根据权利要求1的抗微生物组合物,其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自

- 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇和
- (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

3. 根据权利要求2的抗微生物组合物,其中所述一种或多种薄荷二烯醇是2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇。

4. 根据权利要求2的抗微生物组合物,其中所述薄荷二烯醇是(S)-(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

5. 根据权利要求1至4任一项的抗微生物组合物,其中所述百里香酚以0.01至0.3重量%的浓度存在,且所述一种或多种薄荷二烯醇以0.05至1重量%的浓度存在。

6. 根据权利要求1至5任一项的抗微生物组合物,其包含1至80重量%的一种或多种表面活性剂。

7. 根据权利要求6的抗微生物组合物,其中所述一种或多种表面活性剂选自阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂以及阴离子表面活性剂和非离子表面活性剂的组合。

8. 根据权利要求6或7的固体抗微生物组合物,其包含:

- a. 0.05 至 5 重量%的百里香酚,
- b. 0.05 至 5 重量%的所述一种或多种薄荷二烯醇,
- c. 5 至 30 重量%的水,和;
- d. 30 至 80 重量%的所述一种或多种表面活性剂。

9. 表面消毒方法,其包括以下步骤

a. 将组合物施加到表面上,所述组合物包含

- i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
- ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和
- iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自

- 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,
- 3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,
- 4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,

3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,
2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇,和
(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇;
和

b. 从所述表面上除去所述组合物。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中所述组合物是根据权利要求 1 至 8 任一项的组合物。

11. 根据权利要求 9 或 10 的方法,其中所述表面是皮肤表面。

12. 根据权利要求 9 至 11 任一项的方法,其中步骤 (b) 在步骤 (a) 开始后 2 分钟至 5 秒,更优选 1 分钟至 10 秒,再更优选 30 至 10 秒,再更优选 20 至 15 秒开始。

13. 根据权利要求 9 至 12 任一项的方法,其中所述方法的消毒时间 T 少于 300 秒,优选少于 60 秒,更优选少于 15 秒;其中 T 是指从所述组合物添加到微生物培养基中时到每单位体积培养基的微生物数减少 100 000 倍经过的时间;且其中微生物的初始数量优选超过每毫升大约 100 000 000 个微生物且其中所述组合物优选是液体组合物。

14. 组合物用于改善手卫生的用途,其中所述组合物包含

i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,

ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和

iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自

2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,

3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,

4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇,

3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇,

2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇,和

(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

15. 如权利要求 14 中所述的组合物用于改善口腔卫生的用途。

抗微生物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及抗微生物组合物和使用该抗微生物组合物的消毒方法。其特别涉及用于个人清洁、口腔护理或硬表面清洁用途的抗微生物组合物。

[0002] 发明背景

消毒和灭菌皂或清洁组合物非常有益于个体,因为合理使用通常可以减少个体接触到的细菌和病原体的数量。因此,此类组合物例如在降低传染病发生和传播中发挥重要作用。

[0003] 包含氯基抗微生物剂,如三氯生的消毒和灭菌皂组合物是已知的。此类组合物需要相当长的接触时间以提供有效的抗微生物作用。在实践中,使用者,特别是儿童不会花费长时间进行清洁,因此,用此类组合物清洁不能充分预防表面或局部感染或充分预防疾病。尽管洗了手,但使用者的皮肤通常仍可能没有充分除菌。因此,其可能造成其它生命体表面和/或无生命表面的污染并导致病原体和疾病的传播。一般而言使用者,特别是儿童,如果在饭前用缓效抗微生物组合物相对短时间洗涤被污染的手,仍具有接触疾病的危险。

[0004] 类似地,在硬表面清洁,例如地板、台面或器皿的清洁领域中,该组合物中的抗微生物活性剂与基底接触少于几分钟,此后擦拭或用水冲洗该表面。清洁动作的这些短时标无法有效提供所需效益,因为此类产品中常用的大多数已知抗微生物剂需要许多分钟至小时才能提供微生物的所需杀灭。

[0005] 因此,需要提供在施用时在相对较短的清洁期间,优选大约 30 秒或更短,更优选 15 秒或更短期间提供相对更有效的抗微生物作用的组合物。

[0006] 公认的一类抗微生物活性化合物是酚类化合物 [P A Goddard 和 K A McCue 在“Disinfection, Sterilisation and Preservation”中, ed. S S Block, 第 5 版, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001 第 255-282 页]。但是,并非每一酚类化合物都适合作为抗微生物剂。此外,许多酚 - 即使它们是抗微生物活性的 - 在施用于人或动物皮肤上时可能表现出不合意的副作用,如腐蚀性、臭味和刺激或致敏作用。

[0007] 百里香酚的一个特定问题在于,由于其气味性质,其在制剂中的存在通常容易被感知。尽管后者在某些香味组合物中可能至少在一定程度上被欣赏,但其在以快速消毒的有效浓度施用时被一些使用者认为太强烈。另外,有气味的化合物,包括百里香酚的较低浓度或气味较低或无气味的抗微生物化合物的供应能使制造商有更大的灵活性以较低剂量为其组合物提供替代性的气味。因此需要提供优选需要较低浓度的百里香酚和/或具有更可接受的感官状况的替代性抗微生物组合物和方法。

[0008] WO 2010/046238 A1 描述了提供病原菌的快速杀灭并包含 0.01 至 5 重量%百里香酚、0.01 至 5 重量%松油醇和载体的有效抗微生物组合物。WO 2010/046238 A1 还公开了消毒表面的方法,其包括将上述组合物施加到表面上的步骤。

[0009] WO 11/117424 公开了用于体内治疗用途的病毒抑制剂组合物,其包含 (-)-香芹酮、香叶醇和另一香精油组分的组合。

[0010] WO 06/053458 涉及提供含有对革兰氏阴性细菌以及优选也对革兰氏阳性细菌具有快速杀菌作用的芳香剂成分的杀菌制剂和提供这些制剂的方法。该文献公开了包含 (a)

至少 0.2% (w/v) 的一种或多种所选芳香剂成分、(b) 4% 至 20% (w/v) 的水溶助长剂和 (c) 0.1% 至 9% (w/v) 一种或多种所选表面活性剂的制剂。其还公开了某些芳香剂成分对革兰氏阴性细菌具有快速 (30 秒) 杀菌作用。

[0011] WO 06/120494 涉及改进抗生素的性能。其公开了包含至少一种选自香芹醇、百里香酚、丁香酚、冰片、香芹酚、它们的异构体、衍生物及其混合物的第一物质和至少一种作为抗生素的第二物质,例如阿莫西林的药物组合物。

[0012] WO 12/012385 涉及提供具有有益的治疗作用的用于个人护理组合物(例如洁齿剂)的包含一种或多种精油化合物衍生物的组合物。其公开了包含 0.02 重量% 至 5.0 重量% 的选自醛、酮、醇、酚或酸的母体精油化合物的一种或多种衍生物的组合物(其用于个人护理组合物),以提供有效的抗微生物活性,其中所述一种或多种衍生物优选选自母体精油醛或酮的缩醛;母体精油醇或酚的酯或醚;母体精油酸的酯或它们的混合物。

[0013] WO 01/67868 A2 涉及杀螨剂。其还公开了提取自土荆芥的油,其尤其包含香芹醇和百里香酚。

[0014] WO 2004/006679 A2 涉及用衍生自藜属物种的植物提取物控制植物病虫害的组合物和方法。其还公开了植物根上部分的油样品,尤其包含香芹醇和百里香酚。

[0015] Masayoshi 等人. [Biosci. Biotechnol. Biochem 第 68(8) 卷, 第 1690-1697 页, (2004)] 提出通过 GC 和 GCMS 研究 *Citrus reiculata* Blanco (椴柑) 冷榨油及其含氧馏分。其公开了椴柑冷榨橘皮油的含氧馏分的芳香组分,尤其包括紫苏醇和百里香酚。

[0016] FR 2 697 133 公开了包含通式 $C_{15}H_xO$ (其中 x 为 20 至 26) 的单氧化倍半萜烯和芳族化合物的杀生物和 / 或生物抑制性 (biostatic) 组合物。

[0017] 尽管抗微生物化合物和组合物通常可得,仍然需要继续寻找替代性的抗微生物组合物和适用在此类组合物中的活性化合物。特别地,考虑到当前消费者习惯,提供快速抗微生物作用的替代性组合物仍然非常合意。此类替代品可降低对当前原材料的依赖。此外,在抗微生物剂领域中,替代品的供应可降低对特定抗微生物化合物产生微生物抗药性或不敏感性的危险。

[0018] 此外,仍然需要降低此类抗微生物组合物中所需的活性成分总量。例如对成本效率的渴望推动这一需要,因为此类组合物特别与发展中国家相关。此外,出于环境原因,量的降低也有益。

[0019] 考虑到现有技术的上述问题和缺点,本发明的一个目的是提供替代性的抗微生物组合物。

[0020] 本发明的一个特定目的是提供需要较低剂量的抗微生物化合物的此类组合物。

[0021] 类似地,本发明的一个目的是提供抗微生物组合物,其中抗微生物活性化合物的嗅觉影响降低或其中该活性化合物有助于提供消费者可接受或甚至消费者喜爱的香味。

[0022] 本发明的另一特定目的是提供有助于降低在表面消毒方法中的所需接触时间的抗微生物组合物。

[0023] 特别地,本发明的一个目的是提供改进人体表面,如皮肤和口腔的清洁过程中的消毒的抗微生物组合物。

[0024] 本发明的再一目的是提供替代性的消毒和 / 或灭菌方法,特别是表面的消毒和 / 或灭菌方法。

[0025] 本发明的又一目的是提供具有降低的消毒时间的消毒方法。更具体地,本发明的一个目的是提供一种方法,其中该方法的消毒时间少于 300 秒,优选少于 120 秒,更优选少于 60 秒,再更优选少于 15 秒。

[0026] 特别地,本发明的一个目的是提供改进表面,特别是硬表面或人体表面,如皮肤和口腔的清洁过程中的消毒的消毒方法。

[0027] 发明概述

我们现在已经发现,通过本发明满足一个或多个上述目的。因此,我们已经发现,包含所选薄荷二烯醇和百里香酚的组合物提供协同抗微生物作用。此类组合物与百里香酚和 α -松油醇相比在类似或更低浓度下提供类似或更有效的抗微生物作用。特别地,我们发现,根据本发明的所选薄荷二烯醇和百里香酚的组合能够实现极快的抗微生物作用。例如,我们发现用本发明的组合物在仅 15 秒接触时间后可实现完全微生物灭活。

[0028] 利用薄荷二烯醇与百里香酚一起的提高了的抗微生物效力,百里香酚的所需量的降低有利地也有助于降低与大量百里香酚的存在相关的嗅觉缺点。

[0029] 因此,在第一方面中,本发明提供抗微生物组合物,其包含:

- i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
- ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和
- iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇和 (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇;且其中所述载体包含水、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、二乙二醇或其混合物。

[0030] 根据本发明的第二方面,提供表面消毒方法,其包括步骤

- a. 将组合物施加到表面上,所述组合物包含
 - i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
 - ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和
 - iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇和 (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇;

和

- b. 从表面上除去所述组合物。

[0031] 根据本发明的第二方面的方法中所用的组合物特别优选是根据本发明的第一方面的组合物。

[0032] 第三方面,本发明提供一种组合物用于改善卫生的用途,由此所述组合物包含

- i. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
- ii. 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇,和
- iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇和(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

[0033] 发明详述

为避免疑问,本发明的一个方面的任何特征可用在本发明的任何其它方面中。词语“包含”意在表示“包括”但不一定“由…构成”或“由…组成”。因此,术语“包含”无意限于任何随后规定的要素,而是任选还包括未规定的具有主要或次要功能重要性的要素。换言之,所列步骤或选项不需要是穷举的。只要使用词语“包括”或“具有”,这些术语意在等同于如上定义的“包含”。要指出,下列描述中给出的实例旨在阐明本发明且无意将本发明限于这些实例本身。

[0034] 除了在实施例和对比例中或另行明示之处外,本说明书中指示材料量或反应条件、材料物理性质和/或用途的所有数值应被理解为被词语“大约”修饰。除非另行规定,以格式“x 至 y”表示的数值范围被理解为包括 x 和 y。当对于特定要素以格式“x 至 y”描述多个优选范围时,要理解的是,也考虑组合不同端点的所有范围。

[0035] 在本说明书通篇中,术语消毒是指通过物理或化学手段减少给定介质中或给定表面上的活微生物数。通常,消毒涉及所述微生物的破坏或灭活。涉及生命体和无生命的介质和表面。

[0036] 术语“杀微生物剂”是指能够杀灭微生物、抑制微生物在所在地的生长或控制微生物在所在地的生长的化合物;杀微生物剂包括杀菌剂、杀真菌剂和杀藻剂。术语“微生物”包括例如真菌(如酵母和霉菌)、细菌和藻类。

[0037] 该抗微生物组合物包含百里香酚、一种或多种薄荷二烯醇和载体。下面描述该抗微生物组合物的各种组分。

[0038] 本发明的组合物优选用于非治疗用途,更特别优选用于清洁人体表面,包括皮肤、头发或口腔或用于硬表面清洁用途。

[0039] 薄荷二烯醇

本发明的抗微生物组合物包含 0.001 至 5 重量%的一种或多种薄荷二烯醇。该组合物包含优选 0.005 至 4.5 重量%,更优选 0.01 至 4 重量%,再更优选 0.02 至 3 重量%,再更优选 0.03 至 2 重量%,再更优选 0.04 至 1 重量%,再更优选 0.05 至 0.75 重量%,再更优选 0.1 至 0.5 重量%的所述一种或多种薄荷二烯醇。在施用前要稀释的组合物中,所述一种或多种薄荷二烯醇的最低优选浓度可以更高。例如,在用水和本发明的组合物洗手时,产生的泡沫通常是原始组合物的 50 重量%稀释。类似地,在沐浴情况中,皂条或皂液通常稀释至水中大约 8 重量%皂,相当于该产品的大约 10 倍稀释。因此,在使用时要稀释的本发明的组合物优选包含 0.05 至 4.5 重量%,更优选 0.1 至 4 重量%,再更优选 0.2 至 3 重量%,再更优选 0.4 至 1 重量%,再更优选 0.5 至 1 重量%的所述一种或多种薄荷二烯醇。因此,所述一种或多种薄荷二烯醇在该抗微生物组合物中的浓度优选使得,在使用过程中用合适的介质稀释或溶解该组合物时,稀释或溶解的混合物中的浓度仍足够抗微生物有效。

[0040] 该薄荷二烯醇可以是单一化合物或可以是如下文详述的薄荷二烯醇的混合物。在某些优选实施方案中,薄荷二烯醇的混合物是优选的,因为此类混合物可能对更宽范围的

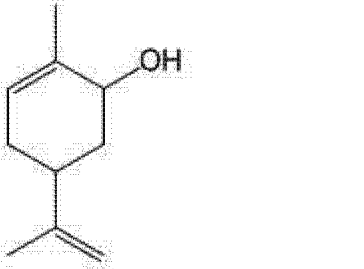
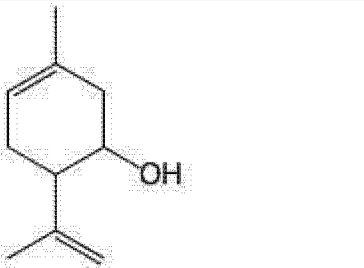
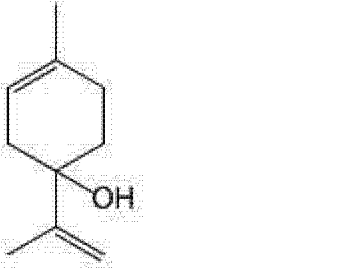
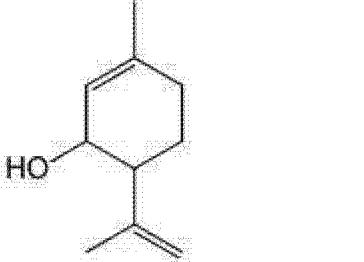
微生物表现出提高的抗微生物活性。另一方面,出于包括例如对制剂的控制在内的原因,优选的是,如果本发明的组合物包含此类薄荷二烯醇的混合物,该混合物优选包含占薄荷二烯醇总重量的至少 30%,更优选至少 50%,再更优选至少 70%,再更优选至少 90 重量%的一种薄荷二烯醇。

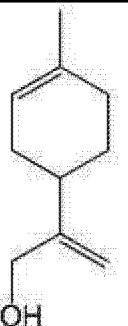
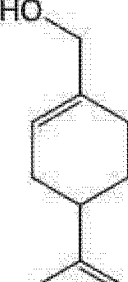
[0041] 在低于其浓度下限的所述一种或多种薄荷二烯醇浓度范围下,无法实现与百里香酚结合的所需速效抗微生物动力学。在高于薄荷二烯醇的上限优选浓度的浓度下,在与百里香酚结合时,尽管不危害作用的动力学,但本发明人发现,不同于在感官方面不重要的治疗/杀虫/除草用途中,在优选涉及个人清洁、口腔护理或硬表面清洁用途的本发明中,该产品与手、口腔或其它身体部分接触,会危害感官方面,包括气味和皮肤感觉。

[0042] 所述一种或多种薄荷二烯醇选自 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇、3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇和(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

[0043] 在表 1 中提供根据本发明的所述一种或多种薄荷二烯醇的结构实例。表 1 显示这些薄荷二烯醇各自是羟基-1,8-对-薄荷二烯。

[0044] 表 1

2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇	
3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇	
4-甲基-1-(丙-1-烯-2-基)环己-3-烯醇	
3-甲基-6-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇	

2-(4-甲基环己-3-烯-1-基)丙-2-烯-1-醇	
(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇	

[0045] 涉及根据本发明的薄荷二烯醇的所有立体异构体。例如,如果根据本发明的薄荷二烯醇包含正好一个立体中心(stereocentres),则涉及两种对映异构体。类似地,如果根据本发明的薄荷二烯醇包含例如正好两个立体中心,则有两组各两个对映异构体,由此一组的成员相对于另一组的成员是非对映异构体。涉及所有这四种立体异构体。因此,除非下文中另行规定,包含对映体纯的化合物、外消旋混合物和不同立体异构体的其它混合物的组合物同样优选。

[0046] 所述一种或多种薄荷二烯醇优选选自 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇和 (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

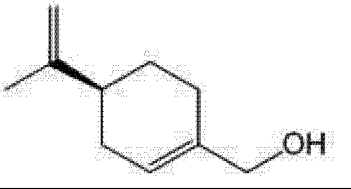
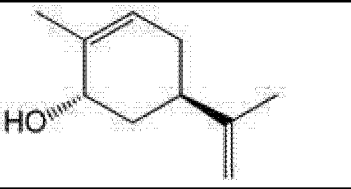
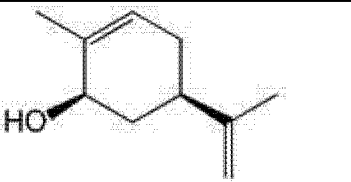
[0047] 所述一种或多种薄荷二烯醇更优选是 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇。该 2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇也被称作香芹醇。该薄荷二烯醇再更优选是 (5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇。(5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇包括 (1R, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇和 (1S, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇。(1R, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇和 (1S, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇的混合物特别优选。此类混合物的一个实例是 (-)-香芹醇。

[0048] 或者,所述一种或多种薄荷二烯醇特别优选是 (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。该 (4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇被称作紫苏醇。该薄荷二烯醇更优选是 (S)-(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇,因为这种化合物在与百里香酚结合时特别有效。

[0049] 考虑到上文,所述一种或多种薄荷二烯醇还优选选自 (1R, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇、(1S, 5R)-2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)环己-2-烯醇和 (S)-(4-(丙-1-烯-2-基)环己-1-烯-1-基)甲醇。

[0050] 这些优选薄荷二烯醇的结构显示在表 2 中。

[0051] 表 2

(4S)-4-(1-甲基乙基)-1-环己烯-1-甲醇	
(1S, 5R)-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇	
(1R, 5R)-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇	

[0052] 如果随后施用过程中的载体或溶解介质是水基的,所述一种或多种薄荷二烯醇有利地足够可溶于水。该薄荷二烯醇如果可溶解至在本发明的抗微生物组合物中所需的至少最低浓度,就是足够可溶于水。

[0053] 有利地,本发明的一些化合物在以有效含量添加到本发明的组合物中时具有比松油醇弱的气味或消费者更喜爱的气味。这一益处尤其适用于例如香芹醇和紫苏醇。

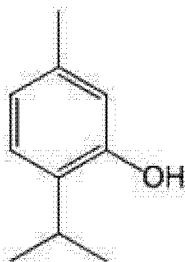
[0054] 优选的薄荷二烯醇的混合物也优选。

[0055] 不希望受制于理论,但相信对于不同的各薄荷二烯醇,与百里香酚结合时根据本发明的薄荷二烯醇的抗微生物作用的协同作用模式类似。

[0056] 根据本发明合适的薄荷二烯醇可商业获得或通过合成化学法获得。此类方法通常是本领域技术人员公知的。

[0057] 百里香酚

百里香酚具有下列结构:



百里香酚也被称作 2-异丙基-5-甲基酚。

[0058] 本发明的抗微生物组合物包含 0.001 至 5 重量%的百里香酚。该组合物包含优选 0.005 至 4.5 重量%,更优选 0.01 至 4 重量%,再更优选 0.02 至 3 重量%,再更优选 0.03 至 2 重量%,再更优选 0.04 至 1 重量%,再更优选 0.05 至 0.75 重量%,再更优选 0.1 至 0.5 重量%的百里香酚。在施用前要稀释的组合物中,出于与薄荷二烯醇相同的原因,百里香酚的最低优选浓度可以更高。因此,在使用时要稀释的本发明的组合物优选包含 0.05 至 4.5 重量%,更优选 0.1 至 4 重量%,再更优选 0.2 至 3 重量%,再更优选 0.4 至 1 重量%,再更优选 0.5 至 1 重量%的百里香酚。百里香酚的任何浓度范围优选与上文规定的所述一种或多种薄荷二烯醇的任何浓度范围组合。因此,本发明的抗微生物组合物例如包含:

- a. 0.01 至 0.4 重量 % 的百里香酚, 和
- b. 0.05 至 1 重量 % 的所述一种或多种薄荷二烯醇。

[0059] 在用于个人清洁、口腔护理或硬表面清洁用途的产品中使用时, 出于与所述一种或多种薄荷二烯醇的优选浓度范围相同的原因, 百里香酚的优选浓度范围对在感官上不令人不快的同时满足所需速效抗微生物动力学是重要的。

[0060] 百里香酚可以以纯化形式添加到该抗微生物组合物中。但是, 百里香酚是许多植物物种中天然存在的化合物。因此, 或者, 可以将衍生自含百里香酚的此类植物物种的植物油或植物提取物添加到该抗微生物组合物中, 同时确保百里香酚以所需浓度存在于本发明的组合物中。例如, 百里香油或百里香提取物天然包含百里香酚。百里香油或百里香提取物获自百里香植物。百里香植物是指属于百里香属的植物并包括但不限于下列物种: *Thymus vulgaris*、*Thymus zygis*、*Thymus satureoides*、*Thymus mastichina*、*Thymus broussonetti*、*Thymus maroccanus*、*Thymus pallidus*、*Thymus algeriensis*、*Thymus serpyllum*、*Thymus pulegoide* 和 *Thymus citriodorus*。

[0061] 载体

本发明的抗微生物组合物包含载体。该载体优选选自水、油、溶剂、无机微粒材料、淀粉、空气及其混合物。根据本发明的第一方面的组合物的载体包含水、乙醇、丙醇、异丙醇、乙二醇、丙二醇、二乙二醇或其混合物。该载体优选为该组合物的 0.1 至 99 重量 %。该抗微生物组合物可以是固体、液体、凝胶、糊料或软固体形式并且本领域技术人员可根据该抗微生物组合物的形式选择载体。

[0062] 无机微粒材料的实例包括粘土、滑石、方解石、白云石、二氧化硅和铝硅酸盐。油的实例包括矿物油、生物来源的油(例如植物油)和石油衍生的油和蜡。生物来源的油优选基于甘油三酯。载体油优选不是芳香油。因此, 载体油优选基本不会影响该组合物的气味, 更优选不会影响气味。溶剂的实例包括醇、醚和丙酮。淀粉可以是获自食用谷物的天然淀粉或可以是改性淀粉。

[0063] 在某些优选实施方案中, 合适的溶剂包括例如水; 二醇, 包括乙二醇、丙二醇、二乙二醇、二丙二醇、聚乙二醇和聚丙二醇; 二醇醚; 醇, 如甲醇、乙醇、丙醇、苯乙醇和苯氧基丙醇; 酮, 包括丙酮和甲乙酮; 酯, 包括乙酸乙酯、乙酸丁酯、柠檬酸三乙酰酯(*triacyl citrate*)和三乙酸甘油酯; 碳酸酯, 包括碳酸亚丙酯和碳酸二甲酯; 及其混合物。该溶剂优选选自水、二醇、二醇醚、酯及其混合物。在某些优选实施方案中, 合适的固体载体包括例如环糊精、二氧化硅、硅藻土、蜡、纤维素材料、碱金属和碱土金属(例如钠、镁、钾)盐(例如氯化物、硝酸盐、溴化物、硫酸盐)和木炭。

[0064] 当根据本发明的薄荷二烯醇和 / 或百里香酚雾化或以其它方式作为细雾分散时, 可以例如使用空气作为载体。

[0065] 特别优选的载体是水或油 / 溶剂, 再更优选是作为水和油的混合物的载体。因此, 在许多预期用途, 如个人护理 / 洗涤、口腔护理和硬表面清洁中, 可以用水基或油 / 溶剂基配制该抗微生物组合物。具有水基的组合物(以水为载体)也可以是例如凝胶形式的产品。具有纯油 / 溶剂基的组合物可以是例如无水棒形式的产品或含推进剂的产品。

[0066] 因此, 该抗微生物组合物可以例如优选是纯油 / 溶剂基的抗微生物无水棒状个人护理组合物, 其中该组合物具有小于 0.01 重量 % 的水含量且其中该组合物优选不含水。或

者,该抗微生物组合物可以例如优选是抗微生物的可由推进剂驱动的个人护理组合物,其还包含推进剂。也可以使用空气作为推进剂,例如压缩或液化空气形式。

[0067] 但是,最优选的产品形式具有乳液基(以水和/或油为载体)或能在稀释时形成乳状液,例如用于洗手、洗脸、沐浴或剃须用途的液体、固体、洗液(lotion)或半固体形式的皂产品;用于口腔护理用途的牙膏/洁齿剂或皂条或液体形式的硬表面清洁产品。如果该产品包含乳液基,其优选还包含一种或多种如下所述的表面活性剂。

[0068] 表面活性剂

本发明的抗微生物组合物优选包含 1 至 80 重量%的一种或多种表面活性剂。表面活性剂例如有利地有助于组合物的清洁效力或制剂稳定性。

[0069] 因此,本发明的抗微生物组合物优选包含

- a. 0.001 至 5 重量%的百里香酚,
- b. 0.001 至 5 重量%的所述一种或多种根据本发明的薄荷二烯醇,
- c. 载体,和
- d. 1 至 80 重量%的一种或多种表面活性剂。

[0070] 抗微生物组合物特别优选包含与在如上文规定的它们的更优选浓度下的所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚结合的 1 至 80 重量%的一种或多种表面活性剂。

[0071] 通常,该表面活性剂可选自公知教科书,如“Surface Active Agents”, Schwartz & Perry 著的第 1 卷, Interscience 1949, Schwartz, Perry & Berch 著的第二卷, Interscience 1958 和/或 Manufacturing Confectioners Company 出版的“McCutcheon's Emulsifiers and Detergents”的现行版或“Tenside-Taschenbuch”, H. Stache, 第 2 版, Carl Hauser Verlag, 1981; Michael Ash 和 Irene Ash 著的“Handbook of Industrial Surfactants” (4th Edn.); Synapse Information Resources, 2008 中描述的表面活性剂。可以使用任何类型的表面活性剂,即阴离子型、阳离子型、非离子型、两性离子型或两性型。所述一种或多种表面活性剂优选是阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂或阴离子和非离子表面活性剂的组合。所述一种或多种表面活性剂更优选是阴离子型的。

[0072] 特别优选的表面活性剂是皂。皂是本发明的抗微生物组合物的适用于个人洗涤用途的表面活性剂。该皂优选是 $C_8 - C_{24}$ 皂,更优选 $C_{10} - C_{20}$ 皂,最优选 $C_{12} - C_{16}$ 皂。该皂可具有或没有有一个或多个碳-碳双键或三键。该皂的阳离子可以例如是碱金属、碱土金属或铵。该皂的阳离子优选选自钠、钾或铵。该皂的阳离子更优选是钠或钾。

[0073] 该皂可通过皂化脂肪和/或脂肪酸获得。该脂肪或油可以是常用于制皂的脂肪或油,如牛脂、牛油三硬脂精、棕榈油、棕榈三硬脂精、大豆油、鱼油、蓖麻油、米糠油、葵花油、椰子油、巴巴苏油、棕榈仁油等。在上述方法中,该脂肪酸衍生自选自椰子、米糠、花生、牛脂、棕榈、棕榈仁、棉籽、大豆、蓖麻等的油/脂肪。该脂肪酸皂也可以合成制备(例如通过石油的氧化或通过一氧化碳经费托法氢化)。可以使用树脂酸,如妥尔油中存在的那些。环烷酸也合适。

[0074] 牛油脂肪酸可衍生自各种动物来源。还包括其它类似的混合物,如衍生自棕榈油的那些和衍生自各种动物牛油和猪油的那些。

[0075] 典型的脂肪酸共混物由 5 至 30 重量%椰油脂肪酸和 70 至 95 重量%来自硬化米糠油的脂肪酸构成。也可以以其它所需比例使用衍生自其它合适的油/脂肪,如花生、大豆、

牛脂、棕榈、棕榈仁等的脂肪酸。该皂,当存在于本发明的固体形式中时,优选以该组合物的 30 至 80 重量%,更优选 50 至 80 重量%,再更优选 55 至 75 重量%的量存在。该皂,当存在于液体形式的该组合物中时,优选以该组合物的 0.5 至 20 重量%,更优选 1 至 10 重量%存在。

[0076] 另一些优选的表面活性剂是脂肪酸甘氨酸盐和脂肪两性羧酸盐。脂肪酸甘氨酸盐是甘氨酸盐的脂肪酸酰胺,包括例如椰油酰甘氨酸钠。脂肪两性羧酸盐是两性表面活性剂,包括例如月桂酰两性基乙酸钠(即 2-[1-(2-羟乙基)-2-十一烷基-4,5-二羟基咪唑-1-鎓-1-基]乙酸钠)。合适的表面活性剂的另一实例是羟乙基磺酸盐的衍生物,包括酰基羟乙基磺酸盐。

[0077] 本发明的抗微生物组合物也可用于硬表面清洁用途。在此类用途中,当该产品为液体形式时,优选的表面活性剂是非离子表面活性剂,如包含 1 至 8 个环氧乙烷基团的 $C_8 - C_{22}$, 优选 $C_8 - C_{16}$ 脂肪醇乙氧基化物。当用于硬表面清洁用途的产品为固体形式时,表面活性剂优选选自伯烷基硫酸盐、仲烷基磺酸盐、烷基苯磺酸盐、乙氧基化烷基硫酸盐或醇乙氧基化物非离子表面活性剂。该组合物可进一步包含阴离子表面活性剂,如烷基醚硫酸盐,优选为来自天然或合成来源和/或磺酸的具有 1 至 3 个环氧乙烷基团的那些。尤其优选的是十二烷基醚硫酸钠。在该组合物中还可以存在烷基聚葡萄糖苷,优选为具有 C6 至 C16 的碳链长的那些。其它种类的可用表面活性剂包括阳离子表面活性剂,如长链季铵化合物,和两性表面活性剂,如甜菜碱和烷基二甲胺氧化物。硬表面清洁用的液体形式中的合适表面活性剂浓度通常为该组合物的大约 0.5 至 10 重量%,优选 1 至 5 重量%。在固体组合物中,表面活性剂优选以该组合物的 5 至 40 重量%,优选 10 至 30 重量%存在。

[0078] 本发明的抗微生物组合物可用于口腔护理组合物,例如洁齿剂/牙膏或漱口产品。在此类用途中,优选的表面活性剂是阴离子、非离子或两性性质的,优选阴离子或两性的。该阴离子表面活性剂优选是碱金属烷基硫酸盐,更优选十二烷基硫酸钠(SLS)。也可以使用阴离子表面活性剂的混合物。两性表面活性剂优选是甜菜碱,更优选烷基酰氨基丙基甜菜碱(其中该烷基为 $C_{10} - C_{18}$ 直链),最优选是椰油酰氨基丙基甜菜碱(CAPB)。也可以使用两性表面活性剂的混合物。口腔护理用途中合适的表面活性剂浓度通常为总组合物的按重量计大约 2% 至大约 15%,优选大约 2.2% 至大约 10%,更优选大约 2.5 至大约 5%。

[0079] 因此,该抗微生物组合物非常优选包括皂、烷基硫酸盐或直链烷基苯磺酸盐作为表面活性剂。所述一种或多种表面活性剂更优选选自皂、烷基硫酸盐和直链烷基苯磺酸盐。

[0080] 液体和固体组合物

该抗微生物组合物可以是固体、液体、凝胶或糊料形式。本领域技术人员可以通过选择一种或多种载体材料和/或表面活性剂来制备各种形式的组合物。本发明的抗微生物组合物可用于清洁和护理,特别是用于皮肤清洁和皮肤护理。该抗微生物组合物预计可用作免洗型产品或洗除型产品,优选洗除型产品。本发明的抗微生物组合物也可用于清洁和护理硬表面,如玻璃、金属、塑料等。

[0081] 特别优选的载体是水。当存在水时,其优选以该组合物的至少 1 重量%,更优选至少 2 重量%,再更优选至少 5 重量%存在。当水是载体时,液体和固体组合物都可能。根据产品形式,不同量的水可能是优选的。当水是载体时,本发明的优选的液体抗微生物组合物包含:

- a. 0.01 至 5 重量 % 的百里香酚,
- b. 0.05 至 5 重量 % 的所述一种或多种薄荷二烯醇
- c. 10 至 99.9 重量 % 的水, 和 ;
- d. 1 至 30 重量 % 的所述一种或多种表面活性剂。

[0082] 液体抗微生物组合物可用于皮肤清洁, 特别是用于洗手或洗脸。

[0083] 当水是载体时, 本发明的优选的固体抗微生物组合物包含 :

- a. 0.05 至 5 重量 % 的百里香酚,
- b. 0.05 至 5 重量 % 的所述一种或多种薄荷二烯醇,
- c. 5 至 30 重量 % 的水, 和 ;
- d. 30 至 80 重量 % 的表面活性剂。

[0084] 该固体抗微生物组合物优选是成型固体, 更优选条状形式。该固体抗微生物组合物特别可用于皮肤清洁, 特别是用于洗手或洗脸。

[0085] 此类条形固体抗微生物组合物可以例如是皂条。皂条组合物是公知的并可类似于下列非限制性的示例组合物——包含 75.6 重量 % 的无水钠皂、1.0 重量 % 的甘油、0.5 重量 % 的碳酸钠、0.2 重量 % 的 EHDP (乙烷 -1- 羟基 -1, 1- 二膦酸盐) 酸、0.04 重量 % 的 EDTA (乙二胺四乙酸) 四钠盐、8.5 重量 % 的水合硅酸镁 (滑石)、0.7 重量 % 的氯化钠、0.05 重量 % 的染料、0.75 重量 % 芳香剂、0.05 至 10 重量 % 的抗微生物剂, 包括根据本发明的薄荷二烯醇和百里香酚, 和水直至 100 重量 %。

[0086] 或者, 无机微粒材料也是合适的载体。当无机微粒材料是载体时, 该抗微生物组合物是固体形式。该无机微粒材料优选是滑石。当该无机微粒材料是滑石时, 该固体抗微生物组合物特别可用作施加在面部或身体上的滑石粉。

[0087] 根据另一备选方案, 不同于水的溶剂是优选载体。尽管可以使用任何溶剂, 但醇是优选溶剂。短链醇 - 特别是乙醇、丙醇和异丙醇 - 特别优选作为抗微生物擦巾或抗微生物消毒洗手液 (hand sanitiser) 组合物的载体。

[0088] 溶剂, 如乙醇和异丙醇通常本身表现出抗微生物效力。但是, 它们也是挥发性的并在施加该组合物的过程中容易蒸发。因此, 在消毒所需的最短期限经过之前, 它们在处理表面上的含量甚至就可能降到低于抗微生物作用所需的最低水平。相反, 根据本发明的百里香酚和薄荷二烯醇的挥发性低得多, 因此在它们施加到皮肤上后可产生延长的抗微生物作用。

[0089] 附加成分

该组合物可进一步包含本领域技术人员已知的各种附加成分。此类附加成分包括但不限于: 芳香剂、颜料、防腐剂、润肤剂、防晒剂、乳化剂、胶凝剂、增稠剂、保湿剂 (例如甘油、山梨糖醇)、螯合剂 (例如 EDTA) 或聚合物 (例如用于结构化的纤维素衍生物, 如甲基纤维素)。

[0090] 根据本发明的百里香酚和一些薄荷二烯醇都影响该组合物的嗅觉性质。尽管这些化合物中的一些可能例如用在芳香组合物中, 但本发明涉及抗微生物组合物。因此, 该组合物优选不是芳香组合物, 尽管可存在其它香料组分。在此, 芳香剂组合物是指包含多种有气味的组分的组合物, 其中该组合物仅用于提供和谐的香味。

[0091] 本发明的协同效应

本发明人已经令人惊讶地发现, 尽管一种或多种根据本发明的薄荷二烯醇独自或百里

香酚独自没有独立地提供快速抗微生物动力作用,但在所选浓度下的一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚的组合提供在洗除过程中尤其重要的协同抗微生物作用,其中抗微生物活性剂与表面的接触时间短,即大约少于 5 分钟,优选少于 2 分钟,再更优选少于 1 分钟,在许多情况中少于 15 秒。

[0092] 薄荷二烯醇和百里香酚的协同组合

如果联合作用仅由各组分单独时的作用相加产生,两种或更多种活性化合物的抗微生物作用被认为是相加的。相反,如果两种或更多种化合物的联合作用比基于相加性的假设而预期的作用强,两种或更多种活性化合物的抗微生物作用被认为是协同的。不希望受制于理论,但相信,一种化合物的抗微生物作用可由另一化合物的作用增强,反之亦然。这种增强可例如源自分子水平下抗微生物作用机制之间的协作相互作用。这种增强的抗微生物作用可自身表现为例如下述事实:获得完全微生物杀灭所需的活性化合物浓度较低,或者,在较短时间内达到相同程度的微生物杀灭。

[0093] 可以例如根据如下列实施例 1 中概述的程序并使用如其中概述的标准测定包含两种或更多种活性化合物的抗微生物组合物是否能够发挥协同抗微生物作用。通常,可以在比单独使用时各组分的最低杀生物浓度低的浓度下提供协同抗微生物作用的证据。但是,通常相信,当一种或多种活性化合物的浓度提高到高于其最低杀生物浓度(单独使用时)时,仍可发生协同作用。

[0094] 本发明的抗微生物组合物优选以使它们能够发挥协同抗微生物作用的浓度包含根据本发明的所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚。因此,所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚在该抗微生物组合物中的浓度优选使得,在使用过程中(例如在用水和本发明的组合物洗手时)用合适的介质稀释或溶解该组合物时,稀释或溶解的混合物中的浓度仍足够抗微生物有效。也就是说,为了能发挥协同抗微生物作用,所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚在该组合物中的浓度(分别为 $C_{\text{comp, MA}}$ 和 $C_{\text{comp, 百里香酚}}$) 优选使得在施用,在所述一种或多种薄荷二烯醇在施用介质中的给定浓度($C_{\text{med, MA}}$)下,百里香酚可以以至少最低介质浓度($C_{\text{med, 百里香酚}}$)提供,或反之亦然(即在给定 $C_{\text{med, 百里香酚}}$ 下,可提供足以提供协同抗微生物作用的最低 $C_{\text{med, MA}}$)。在此,施用介质是指合意地在其中发挥抗微生物作用的介质。例如,在个人护理用途,如洗手,该组合物可以是固体皂条。在该情况下, C_{comp} 是指该组分在皂条中的浓度,而 C_{med} 是指在泡沫中的浓度。可以例如通过对实施例 1 描述的程序或通过如下详述的标准之一测定最低和最佳浓度。所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚在本发明的组合物中的浓度通常优选等于或高于在施用介质中的最佳浓度,因为在许多典型用途中,该组合物纯地使用或稀释形成施用介质。

[0095] 令人惊讶地,本发明的组合物中的薄荷二烯醇和百里香酚之间的协同效应在宽的浓度和浓度比范围内发生。根据包括抗微生物组合物的类型、其预期用途(例如硬表面清洁剂、皮肤清洁剂或消毒洗手液)在内的因素,不同浓度范围和浓度比是优选的。

[0096] 因此,当需要例如对大肠杆菌的抗微生物作用时,实施例 1 的数据可用于确定优选的介质浓度 C_{med} 。例如,如果在实施例 1 的特定介质中需要完全微生物灭活且如果薄荷二烯醇是紫苏醇并将 $C_{\text{med, MA}}$ 选为 0.025 % (w/v), $C_{\text{med, 百里香酚}}$ 优选为至少 0.025% (w/v), 反之亦然。

[0097] 或者,通过选择所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚的各自浓度的比率,可以

获得所需抗微生物作用。考虑到关于预期抗微生物效力的上述考虑和其它考虑因素,包括例如感官性质、可溶性、经济考虑,大于 1 的百里香酚 / 薄荷二烯醇浓度比在一些用途中是优选的。而小于 1 的百里香酚 / 薄荷二烯醇浓度比在另一些用途中是优选的,由此浓度以重量 % 表示。

[0098] 因此,如果需要小于 1 的百里香酚 / 薄荷二烯醇浓度比,则本发明的抗微生物组合物优选以 1:1 至 1:12 的浓度比 (百里香酚 : 薄荷二烯醇) 包含所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚,其中浓度以重量 % 表示。

[0099] 或者,如果需要大于 1 的百里香酚 / 薄荷二烯醇浓度比,则本发明的抗微生物组合物优选以如下文规定的浓度比包含所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚。

[0100] 在本发明的一个优选实施方案中,该协同抗微生物组合物包含百里香酚和香芹醇。百里香酚与香芹醇的重量比优选为 1/0.19 至 1/4.38,优选 1/0.33 至 1/4.38。

[0101] 在本发明的一个优选实施方案中,该协同抗微生物组合物因此包含百里香酚和紫苏醇。百里香酚与紫苏醇的重量比优选为 1/0.13 至 1/2.5。

[0102] 本发明的另一附加优点在于观察到用包含一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚的本发明的组合物处理表面令人惊讶地能在此后相当长时间继续防止该表面的微生物生长。

[0103] 包括表面活性剂的作用

有利地,适用于如上所述的洗除法的组合物包括用于清洁作用的表面活性剂。令发明人更惊讶的是,尽管表面活性剂本身在洗除法中存在的浓度下没有提供快速抗微生物杀灭,但在用包含一种或多种薄荷二烯醇、百里香酚和另外表面活性剂的组合物清洗表面时,其在短时间内提供表面上的活微生物数的减少程度的进一步改进。因此,尽管表面活性剂通常已知负责洗掉污垢以及该组合物中所用的抗微生物活性剂,但在本发明中,其提供非常有用的额外益处,即其提高包含薄荷二烯醇和百里香酚的组合物中的活微生物数的减少。

[0104] 但是,令人惊讶地发现,某些表面活性剂可能降低抗微生物剂的活性。这可能是例如椰油酰甘氨酸盐和月桂酰两性基乙酸盐的情况。通常,在清洁组合物中需要表面活性剂以获得良好的清洁结果。由于本发明的目的尤其是提供抗微生物的清洁组合物,因此本发明的目的还在于提供能在此类表面活性剂存在下在与百里香酚结合时提高抗微生物作用的薄荷二烯醇。发现 (-)- 香芹醇和紫苏醇特别在与百里香酚结合时表现出提高的抗微生物作用。因此本发明的组合物优选包含选自 (-)- 香芹醇和紫苏醇的一种或多种薄荷二烯醇。更具体地,优选地,如果本发明的组合物包含选自椰油酰甘氨酸盐和月桂酰两性基乙酸盐的表面活性剂,该薄荷二烯醇选自 (-)- 香芹醇和紫苏醇,该薄荷二烯醇更优选是紫苏醇。

[0105] 本发明的方法

根据第二方面,本发明涉及表面消毒方法,其包括步骤

a. 将组合物施加到表面上,所述组合物包含

i. 0.001 至 5 重量 % 的百里香酚,

ii. 0.001 至 5 重量 % 的一种或多种薄荷二烯醇,和

iii. 载体;

其中所述一种或多种薄荷二烯醇选自

2- 甲基 -5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 环己 -2- 烯醇,
3- 甲基 -6-(丙 -1- 烯 -2- 基) 环己 -3- 烯醇,
4- 甲基 -1-(丙 -1- 烯 -2- 基) 环己 -3- 烯醇,
3- 甲基 -6-(丙 -1- 烯 -2- 基) 环己 -2- 烯醇,
2-(4- 甲基环己 -3- 烯 -1- 基) 丙 -2- 烯 -1- 醇, 和
(4-(丙 -1- 烯 -2- 基) 环己 -1- 烯 -1- 基) 甲醇 ;
和

b. 从所述表面上除去所述组合物。

[0106] 该表面优选是皮肤。因此, 例如, 使表面, 如手、面部、身体或口腔与本发明的组合物接触。如果该表面是人或动物身体的表面, 该方法优选是消毒表面的非治疗方法。或者, 该表面是任何硬表面。通常, 这样的硬表面是通常需要清洁并优选还需要消毒或灭菌的表面。此类表面可存在于许多家居或工业环境中并可包括例如厨房和浴室表面、台面、地板、墙壁、窗户、器皿、餐具和陶器。此类表面可由许多不同材料制成, 包括例如塑料、木材、金属、陶瓷、玻璃、混凝土、大理石和上漆表面。

[0107] 该组合物可通过技术人员已知的任何合适的手段施加到表面上。例如, 在液体组合物的情况下, 合适的手段可以是倾倒、滴加、喷涂或擦拭。

[0108] 上文描述了在根据本发明的第二方面的方法中施加的组合物。该组合物特别优选是根据本发明的第一方面的组合物。

[0109] 该方法优选包括在将该组合物施加到表面上之前或同时用合适的溶剂, 优选水稀释或溶解该组合物。这种溶解特别在该组合物是固体组合物的情况下是优选的。或者, 固体组合物也可以直接铺展 (spread)、摩擦或喷施, 例如为粉末形式。

[0110] 根据本发明的第二方面的方法还包括从表面上除去所述组合物的步骤。在此, 除去该组合物还包括部分除去该组合物, 因为在表面上可能留下痕量组合物。在许多典型情况 (包括皮肤清洗或硬表面清洁) 中, 如果一部分组合物 - 特别是某些活性成分 - 留在表面上, 是可接受或有时甚至合意的。因此, 步骤 b 优选涉及除去按重量计至少 5%, 更优选至少 10%, 再更优选至少 25%, 再更优选至少 50%, 再更优选至少 75% 的该组合物。除去该组合物的步骤优选包含用合适的溶剂冲洗表面或用合适的擦巾擦拭表面, 这一步骤更优选由用合适的溶剂冲洗表面或用合适的擦巾擦拭表面构成。或者, 该除去步骤还可包括蒸发一部分组合物, 例如在该组合物包含挥发性组分, 例如溶剂时。

[0111] 适用于冲洗表面的介质是水, 但其也可以是例如水和醇的混合物。其随后在预定时间后优选用水冲洗以除去该组合物的任何可见或可感觉到的残留物。或者, 酒精擦巾或水 / 酒精浸渍的擦巾可用于擦拭该表面以在视觉上不含该抗微生物组合物。由于本发明的组合物的惊人快的抗微生物作用, 优选在表面上施加该组合物的步骤开始后少于 5 分钟, 更优选少于 2 分钟, 再更优选少于 1 分钟, 再更优选少于 30 秒, 再更优选少于 20 秒开始除去该组合物的步骤 (例如通过冲洗或擦拭该表面)。即使部分微生物杀灭可能在施加本发明的组合物时几乎瞬时发生, 从表面上除去该组合物的步骤优选在表面上施加该组合物的步骤开始后至少 5 秒, 优选至少 10 秒, 更优选至少 15 秒开始, 以实现最佳抗微生物作用。这些时间也优选组合成时间区间。因此, 从表面上除去该组合物的步骤 (即步骤 b) 特别优选在表面上施加该组合物的步骤 (即步骤 a) 开始后 2 分钟至 5 秒, 更优选 1 分钟至 10 秒,

再更优选 30 至 10 秒,再更优选 20 至 15 秒开始。

[0112] 消毒时间

施加该组合物与冲洗或擦拭之间的这些时间优选与消毒时间相关联,以确保该表面的最佳清洁和消毒。因此,本发明优选涉及一种方法,其中所述方法的消毒时间 T 少于 300 秒,优选少于 120 秒,更优选少于 60 秒,再更优选少于 15 秒;其中 T 是指从该组合物添加到微生物培养基中时到每单位体积培养基的微生物数减少 100 000 倍经过的时间;且其中微生物的初始数量优选超过每毫升大约 100 000 000 个微生物且其中该组合物优选是液体组合物。

[0113] 优选根据如下所述的实施例 1 的程序测定该方法的消毒作用(可以用消毒时间 T 表示)。这一试验涉及标准化的试验环境,其中使微生物培养基保持悬浮。类似合适的试验是欧洲标准 EN1276 中所述的标准悬浮法,条件是如本领域技术人员显而易见的那样调节消毒时间以适应上述标准。或者,可以例如采用如 WO 2010/046238 中所述的试验方法之一确定消毒作用。

[0114] 技术人员还优选使用此类试验方法以确定所述一种或多种薄荷二烯醇和百里香酚在本发明的抗微生物组合物中的最佳浓度。

[0115] 或者,由于该方法涉及表面消毒,也可以通过涉及表面的试验方法确定消毒时间。因此,本发明优选涉及根据本发明的方法,其中所述方法的表面消毒时间 T2 少于 60 秒,优选少于 15 秒,其中 T2 是指从该组合物施加到要消毒的表面上开始到每单位面积的微生物数减少 10000 倍(即 4 对数减少)后的时间,其中微生物的初始数量优选超过每平方厘米 10^3 ,更优选 10^5 ,再更优选 10^7 个微生物。可以例如如 WO 2010/046238 中所述或如欧洲标准 EN 13697:2001 和 EN 1500:1997 中所述进行此类试验。

[0116] 根据本发明的用途

本发明优选提供非治疗益处。因此,例如,本发明涉及本发明的抗微生物组合物用于更快降低活微生物数的用途。

[0117] 因此,根据本发明的第三方面,提供了本发明的组合物用于改善卫生的用途。此类用途例如涉及包含所述一种或多种薄荷二烯醇、百里香酚和载体的抗微生物组合物用于降低活微生物数,优选快速降低活微生物数的用途。因此,此类用途优选用于消毒方法。活微生物数的快速降低因此优选涉及用于消毒,由此消毒时间少于 300 秒,优选小于 120 秒,更优选小于 60 秒,再更优选小于 15 秒。在此,优选与如上所述的消毒时间 T 和 T2 类似地定义消毒。

[0118] 因此,提供本发明的组合物用于改善人体表面的卫生的用途。此类表面包括例如皮肤、手和口腔。根据一个优选方面,本发明涉及本发明的组合物用于改善手卫生的用途。根据另一优选方面,本发明涉及本发明的组合物用于改善口腔卫生的用途。

[0119] 本发明的抗微生物组合物可通过在受侵袭的地点上、中或处引入抗微生物有效量的该组合物而用于抑制微生物的生长。例如,在机构和工业应用领域中,合适的地点包括例如:工业工艺水,包括电泳沉积系统、冷却塔和空气洗涤器;气体洗涤器;废水处理;观赏喷泉;反渗透过滤;超滤;压舱水;蒸发冷凝器和热交换器;纸浆和纸加工液和添加剂;矿物浆;淀粉;塑料;乳状液;分散体;漆;胶乳;涂料,如清漆;建筑产品,如填补剂、嵌缝剂和密封剂;建筑粘合剂,如陶瓷粘合剂、地毯背胶和层压粘合剂;工业或消费粘合剂;照相化学

品；印刷流体；餐馆、保健机构、学校、食品加工机构和农场中使用的家居和机构产品，包括清洁剂、消毒剂和灭菌剂、抹布、皂、洗涤剂、地板抛光剂和洗衣漂洗水；化妆品；盥洗用品；洗发水；金属加工液；传送带润滑剂；液压流体；皮革和皮革加工产品；织物；织物和织物加工产品；木材和木材加工产品，如胶合板、刨花板、墙板、碎料板、叠层梁、定向刨花板、硬板和木屑板；石油天然气加工流体，如注入液、压裂液、钻探泥浆和采出水；燃料运输和储存系统；农业辅助剂保存；表面活性剂保存；医疗器材；诊断试剂保存；食品保存，如塑料或纸制食品包装；食品、饮料和工业过程巴氏灭菌器；马桶；娱乐用水；池子；和温泉。

[0120] 本发明的抗微生物组合物优选用于在选自矿物浆、纸浆和纸加工液和添加剂、淀粉、乳状液、分散体、漆、胶乳、涂料、建筑粘合剂(如陶瓷粘合剂)、地毯背胶、照相化学品、印刷流体、家居和机构产品，如清洁剂、消毒剂、灭菌剂、抹布、化妆品、盥洗用品、洗发水、皂、洗涤剂、地板抛光剂、洗衣漂洗水、金属加工液、织物产品、木材和木材产品、农业辅助剂保存、表面活性剂保存、诊断试剂保存、食品保存、食品、饮料和工业过程巴氏灭菌器和石油天然气加工流体中的一种或多种的地点抑制微生物的生长。

[0121] 应用领域

考虑到上述内容，本发明的组合物可用于消毒、降低活微生物数或改善卫生，尤其是在表面处。在优选实施方案中，该组合物特别适合施加到皮肤上。例如，表面如手、面部、身体或口腔可以合适地与本发明的组合物接触。在另一些优选实施方案中，该表面是任何硬表面。通常，这样的硬表面是通常需要清洁并通常还需要消毒或灭菌的表面。此类表面可存在于许多家居或工业环境中并可包括例如厨房和浴室表面、台面、地板、墙壁、窗户、器皿、餐具和陶器。此类表面可由许多不同材料制成，例如塑料、木材、金属、陶瓷、玻璃、混凝土、大理石和上漆表面。在另一些优选实施方案中，该组合物可以在不同于上述表面的地点用于此类消毒、降低活微生物数或改善卫生。

[0122] 在优选实施方案中，本发明涉及用作或并入家庭护理产品和个人护理产品中的本发明的组合物。本发明的这一实施方案更优选涉及作为家庭护理产品或个人护理产品的本发明的组合物。

[0123] “家庭护理产品”是用于处理、清洁、养护或调理家庭或其任何内容物的产品。前文包括，但不限于，涉及或用于处理、清洁、清洗、养护或调理家庭和家居内容物的表面、家具和环境，如布料、织物和 / 或布纤维和制造所有上述产品的组合物、产品或其组合。“个人护理产品”是用于人员的处理、清洁、护理或调理的产品。前文包括，但不限于，涉及或用于人员(特别包括皮肤、头发和口腔)的处理、清洁、清洗或调理和所有上述产品的制造的化学品、组合物、产品或其组合。家庭护理产品和个人护理产品是例如以大众市场品牌出售的产品，非限制性实例是皂条、除臭剂、洗发水和家庭表面消毒剂 / 灭菌剂。

[0124] 本发明的另一优选实施方案涉及用作或并入工业和 / 或机构产品中的本发明的组合物。本发明的这一实施方案更优选涉及作为工业和 / 或机构产品的本发明的组合物。工业和机构产品是例如以专业品牌出售的产品，非限制性实例是工业、机构、保洁和医疗清洁，就地清洗、餐饮服务、兽用和农业产品。工业和 / 或机构产品还包括用于医疗室、医院和 / 或其它机构的人员清洁的产品(例如消毒洗手液)。

[0125] 在另一优选实施方案中，本发明还涉及包括家庭护理产品或个人护理产品的根据本发明的方法或用途。例如，本发明的方法 - 其包括在步骤 a 中施加本发明的组合物 -

可以是其中该组合物是用作或并入如上所述的家庭护理产品和个人护理产品中的组合物的方法。类似地,在另一优选实施方案中,本发明还涉及包括工业和 / 或机构产品的根据本发明的方法或用途。例如,本发明的方法 - 其包括在步骤 a 中施加本发明的组合物 - 可以是其中该组合物是用作或并入如上所述的工业和 / 或机构产品的组合物的方法。

[0126] 用于家庭护理或个人护理领域的产品和 / 或方法通常不同于用于工业和 / 或机构领域的产品和 / 或方法。因此,例如,作为家庭或个人护理产品出售的产品通常不作为用于工业和 / 或机构用途的产品出售,反之亦然。因此,本发明的某些实施方案在付诸实践时涉及一个领域,而非另一领域。

实施例

[0127] 通过下列非限制性实施例例示本发明。

[0128] 实施例 1 :抗微生物效力的评估

材料

薄荷二烯醇作为精细化学品购自供应商,如 Sigma Aldrich、Alfa Aesar 和 TCI Fine Chemicals ;实施例 1 和 2 中所用的紫苏醇是 (S)-(-)-紫苏醇(96% 纯度)。

[0129] 实施例 1 和 2 中所用的香芹醇是作为异构体混合物的 97% (-)-香芹醇。

[0130] 百里香酚作为 99.5% 纯度的精细化学级购得(来自 Sigma Aldrich)。

[0131] 除非另行规定,包含大约 88 重量 % (S)- α -松油醇和 12 重量 % γ -松油醇的松油醇混合物购自 Sigma Aldrich 并在下文中被称作 α -松油醇或松油醇。

[0132] 用于评估抗微生物协同作用的一般方法

可通过测定最低杀生物浓度(MBC)仔细比较抗微生物剂的效力。MBC 是指提供完全杀灭(零细菌生长)的特定活性剂的最低绝对浓度。

[0133] 使用部分浓度(Fractional Concentration)和部分抑菌浓度(FIC)的概念广泛考察单独和混合的抑制性抗微生物剂的不同性能。参见例如 JRW Lambert 和 R Lambert, J. Appl. Microbiol 95, 734 (2003); T. Jadavji, CG Prober 和 R Cheung, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 26, 91 (1984) 和 WO 2004/006876。这些参数可如下定义:

$$\text{FC (组分 a)} = \frac{\text{在混合物中测试的组分 a 的浓度}}{\text{MIC (作为单一活性剂测试的组分 a)}}$$

$$\text{FIC (组分 a)} = \frac{\text{MIC (在混合物中测试的组分 a)}}{\text{MIC (作为单一活性剂测试的组分 a)}}$$

[0134] 类似地,如下给出部分杀生物浓度(FBC):

$$\text{FBC (组分 a)} = \frac{\text{MBC (在混合物中测试的组分 a)}}{\text{MBC (作为单一活性剂测试的组分 a)}}$$

[0135] 抗微生物剂之间的相互作用可以是相加的、协同的或可能对抗的,取决于该组合的效力是否等于、大于或小于各组分在单独测试时在相同总浓度下获得的效力。

[0136] 可通过合计该混合物中存在的所有组分的部分 MBC 值以给出“部分杀生物指数”而数学表达这些关系:

$\Sigma FBC = FBC_{(组分1)} + FBC_{(组分2)} + FBC_{(组分3)} + \dots$ 以此类推

以使

$\Sigma FBC \geq 1$ 相当于相加或对抗的杀菌活性

$\Sigma FBC < 1$ 相当于协同杀菌活性。

[0137] 实验方法

测试对代表性的病原菌生物体革兰氏阴性大肠杆菌的抗微生物效力。活性剂的浓度在整个实施例 1 中用重量 / 体积百分比(%w/v)表示。

[0138] 细菌原料

在 50 毫升总体积的 TSB 肉汤中制备大肠杆菌(10536 菌株)的整夜培养物,在 37°C 下培养大约 18 小时并以 150 rpm 摇动。将 1 毫升这种整夜大肠杆菌培养物转移到 50 毫升新鲜 TSB 肉汤中并在 37°C、150 rpm 下培养大约 4 小时。将这种培养物分离成等体积并以 4000 rpm 离心 15 分钟,用无菌盐水(0.85% NaCl)洗涤,再离心一次并再悬浮在盐水中以产生这种特定生物体的等于大约 10^8 个细胞 / 毫升的 0.8 OD₆₂₀ 最终浓度。在此,OD₆₂₀ 是指样品在 1.0 厘米光程(path length)的比色皿中在 620 纳米波长下的吸光度。这种细菌原料用于测定抗微生物活性剂(一式三份)。

[0139] 程序

下列测定描述经过半个 96 孔微滴定板(MTP)用 6 次稀释测试 8 种材料。使用这种方法,可以用一整个稀释板测试 16 种活性剂(无重复),在板列的两半 1-6 和 7-12 中重复这种设置。

[0140] 在二甲亚砜(DMSO)中制备受试活性剂的 1M 溶液。通过在水中稀释 DMSO 溶液,制备所需最终浓度的 1.11 倍的活性剂储液,以便例如为 0.8% w/v 的所需“试验”浓度制备 0.89% w/v 溶液以便如下所述在添加细菌悬浮液时进一步稀释活性剂(从 270 微升稀释至 300 微升)。

[0141] 将最终浓度的 1.11 倍的材料等分试样(270 微升)沿一列(A1-H1)分配到 MTP 孔中。这种 MTP 被标作“筛选板”。

[0142] 在标作“稀释板”的另一 MTP 中,将 270 微升来自 DIFCO Composition 的 D/E 中和溶液添加到第 1 列中。该中和溶液的组成如下:酪蛋白胰酶消化物(pancreatic digest of casein),5.0g/L;酵母提取物,2.5 g/L;右旋糖,10 g/L,硫代乙醇酸钠(thioglycollate),1.0 g/L,硫代硫酸钠,6.0 g/L;亚硫酸氢钠,2.5 g/L;聚山梨醇酯 80,5.0 g/L;卵磷脂 7.0 g/L;溴甲酚紫,0.02 g/L, pH 为 7.6±0.2。

[0143] 将 270 微升胰蛋白胨稀释溶液添加到稀释 MTP 的所有剩余孔(第 2-6 列)中。

[0144] 然后将细菌原料(30 微升)添加到筛选板中的制成的 270 微升活性剂溶液中并使用具有 8 端的多通道吸移管混合以平行吸出相同体积的细菌原料并分配到第 A-H 行中的 8 个孔中。在 15 秒接触时间后,通过将 30 微升体积的混合物转移到准备好的稀释板中的 270 微升 D/E 中和溶液中、利用抽吸混合,猝灭(quenched)该混合物。在 D/E 中和溶液中正好 5 分钟后,将 30 微升体积从稀释 MTP 的第 1 列转移到第 2 列并混合,接着将另外 30 微升体积从第 2 列转移到第 3 列。重复这一过程,经过该板连续稀释细菌至第 6 列。

[0145] 将来自稀释 MTP 中的各孔的 30 微升体积转移到胰蛋白胨大豆琼脂(TSA)板的预标记段上,从最低细菌浓度(最高稀释,第 6 列)开始到最高细菌浓度(第 1 列)。使 TSA 板静

置大约 2 小时以使 30 微升接种点干燥,然后将板倒置并在 37°C 下培养整夜,接着计数在标记稀释度下的菌落以测定活性剂对细菌生长的作用。

[0146] 结果的计算

通过首先测定可计数菌落数的 TSA 板片段,获得平均细菌存活数 N_{MBS} (以 Log CFU/ml 表示)。由这一片段中的菌落数,通过下式计算 N_{MBS} :

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

在此, N_{col} 是菌落数,且 DF 是取自与 TSA 板片段对应的 MTP 孔的稀释系数(即 DF 可以为猝灭时的 1 至最高稀释时的 6)。系数 100/3 是从接种点的体积到 1 毫升的换算系数。

[0147] 每一分析试验一式三份进行。报道的平均细菌存活结果是这样一式三份的平均值,误差是相应的标准偏差。

[0148] 因此,大约 7 的 N_{MBS} 值相当于来自第五稀释孔的大约 3 个菌落的计数,即 $DF = 5$ 。在细菌暴露于非杀菌材料时通常观察到大约 7 的这种计数。如果在 TSA 板的任何片段中都没有观察到存活菌落,这被解释为完全杀灭并报道 $N_{MBS}=0$ 的值。

[0149] 验证

通过在相同 MTP 上用四个对照实验平行运行每一试验,验证所有试验结果。所有对照实验完全根据上述程序进行,但使用下列活性成分:

A 0.025 % (w/v) 百里香酚

B 0.15 % (w/v) α -松油醇

C 0.025 % (w/v) 百里香酚 + 0.15 % (w/v) α -松油醇

D 无活性组分。

[0150] 对照实验 A、B 和 D 验证没有表现出细菌杀灭的试验,而根据 WO 2010/046238 A1 的包含百里香酚和 α -松油醇的协同组合的对照实验 C 验证表现出完全细菌杀灭的试验。

[0151] 根据上述程序但无活性组分的参考实验表明,如表 3 中可以看出, DMSO 在这一程序中在试验溶液中存在的浓度 (<5 % (w/v)) 下不影响细菌生长。

[0152] 表 3

在水中的 DMSO (%w/v)	平均细菌存活 [logCFU/ml]	标准偏差
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

[0153] 结果

使用上述方法评估根据本发明的薄荷二烯醇的抗菌效力。表 4 显示单独和与百里香酚结合的薄荷二烯醇的抗菌活性。

[0154] 表 4: 单独和与百里香酚结合的松油醇和薄荷二烯醇的抗菌活性

实施例	百里香酚浓度 $C_{\text{百里香酚}}(\% \text{ w/v})$	松油醇/薄荷二烯醇的浓度 $C_{\text{alt}}(\% \text{ w/v})$	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% α -松油醇	0	0
1:5*	0	0.4% α -松油醇	0	0
1:6*	0	0.3% α -松油醇	7	0.2
1:7*	0	0.15% α -松油醇	7	0.2
1:8*	0	0.3% 香芹醇	0	0
1:9*	0	0.25% 香芹醇	6.5	0.3
1:10	0.025%	0.1% 香芹醇	0	0
1:11*	0	0.1% 紫苏醇	0	0
1:12*	0	0.075% 紫苏醇	6.1	0.2
1:13	0.025%	0.0375% 紫苏醇	0	0
1:14	0.025%	0.035% 紫苏醇	0	0
1:15	0.025%	0.025% 紫苏醇	0	0
1:16*	0.025%	0.15% S-(-)-紫苏醛 ^c	6.9	0.3
1:17*	0.025%	0.15% (+/-)-苧烯	7.4	0.2
1:18*	0.075%	0.15% (+/-)-薄荷醇	7.6	0.1
1:19*	0.075%	0.15% 苧烯-1,2-二醇 ^d	7.8	0.1
1:20*	0.025%	0.15% 樟脑 ^e	7.5	0.2
1:21*	0.025%	0.15% (-)-(α)-没药醇	7.2	0.3
1:22*	0.025%	0.15% homolimonenol ^f	6.6	1.7

* 实施例(1:1)至(1:9)、(1:11)、(1:12)和(1:17)至(1:22)是对比例
^a N_{MBS} , 按[log CFU/ml]计
^b S.D. = 标准偏差
^c S-(-)-紫苏醛 = (S)-4-异丙烯基-环己烯-1-甲醛
^d 苧烯-1,2-二醇 = 1-甲基-4-(丙烯-2-基)-环己烷-1,2-二醇
^e 樟脑 = 1,7,7-三甲基双环[2.2.1]庚-2-酮
^f homolimonenol = 3-(4-甲基-3-环己烯-1-基)-3-丁烯-1-醇

[0155] 对比例

用于衡量本发明的组合物的协同抗微生物作用的参数 Σ FBC 的测定要求首先测定相关活性剂的最低杀生物浓度(MBC)。如上所述,活性剂的 MBC 是指在特定培养基中提供零细菌存活的最低活性剂浓度。来自实施例(1:1)至(1:3)的数据表明百里香酚的 MBC 值为 0.05% (w/v)。对于 α -松油醇,组合物(1:4)至(1:7)表明 MBC 为 0.4% w/v。对所选薄荷二烯醇进行相同分析并概括在下表 5 中。这些 MBC 值构成在这些实施例中所用的特定培养基中的各 MBCs 的上限。

[0156] 表 5: 抗微生物组分的最低杀生物浓度

组分	MBC (%w/v)
百里香酚	0.05
α -松油醇	0.4
香芹醇	0.3
紫苏醇	0.1

[0157] 从表 5 中的数据中清楚看出,香芹醇和紫苏醇是比松油醇更有效的抗微生物化合物并可以在较低浓度下使用。

[0158] 协同相互作用

所选薄荷二烯醇与百里香酚的受试组合在实施例 (1:10)、(1:13)、(1:14) 和 (1:15) 中提供完全细菌杀灭。使用上表 5 中所列的 MBC 值,可以计算这些混合物中存在的组分的部分 MBC 值和该组合物的实验 Σ FBC 以区分提供协同作用而非相加杀生物作用的证据的组合。来自这种分析的结果列在表 6 中。

[0159] 表 6: 提供完全细菌杀灭的组合物的二元化合物组合物之间的协同相互作用程度

薄荷二烯醇				百里香酚		Σ FBC	协同作用的证据 ^c
化合物	Ex.	MBC %(w/v)	FBC ^a	MBC %(w/v)	FBC ^b		
香芹醇	1:10	0.3	0.33	0.05	0.5	0.83	是
紫苏醇	1:13	0.1	0.38	0.05	0.5	0.88	是
紫苏醇	1:14	0.1	0.35	0.05	0.5	0.85	是
紫苏醇	1:15	0.1	0.25	0.05	0.5	0.75	是
^a 薄荷二烯醇(MA)的 FBC: C_{MA}/MBC_{MA} ^b 百里香酚的 FBC: $C_{\text{百里香酚}} / MBC_{\text{百里香酚}}$ ^c 协同作用的标准: (Σ FBC < 1)							

[0160] 对于实施例 (1:10)、(1:13)、(1:14) 和 (1:15), Σ FBC 值低于 1, 由此根据该设定标准提供协同相互作用的证据。因此, 这些实施例显示根据本发明的百里香酚和薄荷二烯醇在一起使用时的抗微生物效力如何增强。这种协同作用能够降低实现完全杀灭所需的抗微生物剂浓度。例如, 在单独测试时, 需要 0.05% w/v 百里香酚实现完全细菌杀灭, 但在与 0.025% w/v 的紫苏醇结合使用时, 这可以降低 2 倍至 0.025% w/v。

[0161] 对比例

对比例 (1:16) 至 (1:22) 表明在与本发明的实施例中的那些相当的浓度下包含百里香酚和几种对比化合物之一的组合物不产生快速抗微生物作用。

[0162] 实施例 2:

在此实施例中, 通过进行香芹醇或紫苏醇在各种浓度的百里香酚存在下的高分辨率 MBC 测定法, 测试化学品的许多组合。香芹醇、紫苏醇和百里香酚来源与实施例 1 相同。使用标准微滴定板测定法用含有 35% 二丙二醇 (DPG) 的磷酸盐缓冲液进行协同作用试验。通过将各种量的微生物添加到微滴定板的一列中并使用自动化液体处理系统进行随后的 10 倍稀释以获得从 0.002% 至 1% 受试化合物的一系列终点, 测定高分辨率 MBCs。MBC 板用受试微生物一次接种一列。在 15 秒将接种孔的等分试样转移到含有中和剂 (D/E 中和肉汤) 的板中, 混合并保持 5 分钟, 接着转移到含有胰蛋白胍大豆肉汤 (trypticase soy broth, TSB) 的培养板中。TSB 板在 37°C 下培养并在 24 小时读取存在 / 不存在生长。在 15 秒内实现受试生物体的完全杀灭 (如在微滴定板上无生长所证实) 的最低试验含量在整个实施例 2 中被定义为最低杀生物浓度 (MBC)。

[0163] 对实施例 1 中的相同细菌, 大肠杆菌 (大肠杆菌 - ATCC #10536), 在每毫升大约 1×10^8 个细菌的浓度下, 测定本发明的组合的协同作用。这种微生物代表许多消费者和工业

用途中的自然污染物。目测评估板的微生物生长(浊度)以测定在 37°C 下 24 小时培养时间后的 MBC。

[0164] 用于证实本发明的组合的协同作用的试验结果显示在下表 7 和 8 中。这些表显示两种组分的具体组合;对受试微生物的结果;对单独的第一组分(百里香酚, MBC_A)、单独的第二组分(薄荷二烯醇, MBC_B)、在混合物中的第一组分(C_a)和在混合物中的第二组分(C_b)通过 MBC 测得的以重量 % 计的终点活性; ΣFBC 计算值;和各受试组合(第一组分 / 第二组分或 A/B)对特定微生物的协同比的范围。

[0165] 下表中的数据包括被发现协同作用的比率范围。(没有报道在协同作用范围外收集的数据)。这些数据表明组分百里香酚和薄荷二烯醇的某些组合表现出比该组合是相加而非协同时的预期更强的对微生物的控制。

[0166] 表 7

第一组分 (A) = 百里香酚

第二组分 (B) = 香芹醇

微生物	C_a	C_b	ΣFBC	比率 A/B
大肠杆菌 10536	0.5	0	1.00	
	0.5	0.025	1.04	1 比 0.05
	0.6	0.05	1.27	1 比 0.08
	0.2	0.075	0.51	1 比 0.38
	0.3	0.075	0.71	1 比 0.25
	0.4	0.075	0.91	1 比 0.19
	0.2	0.1	0.54	1 比 0.5
	0.3	0.1	0.74	1 比 0.33
	0.4	0.1	0.94	1 比 0.25
	0.08	0.35	0.66	1 比 4.38
	0.1	0.35	0.70	1 比 3.5
	0.2	0.35	0.90	1 比 1.75
	0	0.7	1.00	

[0167] 百里香酚与受试香芹醇的比率为 1/0.025 至 1/450。百里香酚与香芹醇的协同比为 1/0.19 至 1/4.4。

[0168] 表 8

第一组分 (A) = 百里香酚

第二组分 (B) = 紫苏醇

微生物	C_a	C_b	ΣFBC	比率 A/B
大肠杆菌 10536	0.3	0	1.00	
	0.2	0.025	0.75	1 比 0.13
	0.3	0.05	1.17	1 比 0.17
	0.2	0.075	0.92	1 比 0.38
	0.2	0.1	1.00	1 比 0.5
	0.08	0.2	0.93	1 比 2.5
	0	0.3	1.00	

[0169] 百里香酚与受试紫苏醇的比率为 1/0.025 至 1/350。百里香酚与紫苏醇的协同比

为 1/0.13 至 1/2.5。

[0170] 实施例 1 和 2 的结果表明,可以在宽的浓度和比率范围内获得根据本发明的薄荷二烯醇和百里香酚的协同抗微生物作用。

[0171] 实施例 3: 在表面活性剂基中的自动化效力评估

样品制备

在这些实施例中,在包含 2.85% 椰油酰甘氨酸钠和 1.85% 月桂酰两性基乙酸钠的表面活性剂清洁制剂中测试百里香酚和薄荷二烯醇的组合的效力。这相当于含有 5.7% 椰油酰甘氨酸盐和 3.7% 月桂酰两性基乙酸钠的典型的纯制剂在洗手过程中用水 50% (在使用中) 稀释。制备溶液以使表面活性剂组分和受试活性剂的浓度为最终所需浓度的 1.1 倍以便在试验中被细菌接种体稀释。如在环境温度下用 pH 计测量,通过逐滴添加氢氧化钠溶液,将该溶液手动调节至 pH 10.0。在测试前最多 24 小时制备百里香酚和 / 或薄荷二烯醇的溶液。使用与实施例 1 中相同的百里香酚和薄荷二烯醇。

[0172] 试验方法

对实施例 1 中的相同细菌,大肠杆菌(大肠杆菌 - ATCC #10536),在每毫升大约 1×10^8 个细菌的浓度下,测定本发明的组合的效力。

[0173] 使用标准微滴定板测定法用自动化液体处理系统进行试验。将 270 微升表面活性剂受试溶液吸移到微滴定板(Nunc F Gamma Irradiated 96F,透明聚苯乙烯的未处理的微滴定板)的各孔中,然后加入 30 微升细菌悬浮液。在正好 15 秒细菌暴露后,取出 30 微升体积的细菌细胞并转移到 270 微升 D/E 猝灭溶液中。在 D/E 猝灭中 5 分钟后,又在两种特定波长(450 纳米和 590 纳米)下测量各板的光学密度(OD)。这些提供抗微生物活性的双重检验,因为 OD_{450} 读数专门针对观察到细菌生长时 D/E 猝灭液的黄色,而 OD_{590} 专门针对没有观察到细菌生长时保留的 D/E 猝灭液的初始紫色。在时间 0 的 OD 测量后,在重复 OD 测量之前板在 37°C 下培养整夜(16 小时)。由时间 = 16 小时的值,通过从时间 0 时的初始值中减去 16 小时时的 OD 值,计算 Delta OD 值。作为 OD_{450} 的提高和 OD_{590} 的降低观察到细菌生长。为了识别抗菌有效的系统(在培养后防止显著细菌生长的那些),采用 OD 读数的下列阈值变化:如果 (1). 在培养时 OD_{450} 提高小于 0.2 个吸光度单位(AU)和 (2). 在培养时 OD_{590} 降低小于 0.35 AU。相反,如果在培养后 OD_{450} 提高大于 0.1 AU 且 OD_{590} 降低大于 0.1 AU——相当于颜色从紫色变成黄色,则该试验系统允许细菌生长并且不被认为有效。对于各试验系统,在相同板中进行四次重复测量。肉眼根据变色也容易评定表现出细菌生长或无生长的复制孔的数量。为了比较目的,百里香酚和松油醇单独和结合测试。

[0174] 通过用进一步的表面活性剂溶液连续稀释料液以获得 0.2 至 0.025% 百里香酚和 0.5% 至 0.0625% 薄荷二烯醇的一系列终点,生成单独组分和活性剂在固定浓度比下的二元混合物的剂量响应。在每种情况中,以 1:2.5 的百里香酚与薄荷二烯醇的重量 / 重量比评价二元混合物。

[0175] 表 9: 单独和与百里香酚结合的薄荷二烯醇在模型表面活性剂溶液中的抗菌活性

Ex.	C _{百里香酚} ^(a) (% w/v)	C _{alc} ^(b) (% w/v)	DeltaOD (450 nm) ^(c)		DeltaOD (590 nm) ^(d)		N _{rep} ^(e) , 在 4 个中
			平均	S.D. ^(f)	平均	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%(-)-香芹醇	-0.73	0.03	0.46	0.07	4
3:11*	0	0.3%(-)-香芹醇	-0.63	0.07	0.49	0.02	4
3:12*	0	0.2%(-)-香芹醇	-0.54	0.02	0.57	0.03	4
3:13	0.2%	0.5%(-)-香芹醇	0.21	0.02	0.23	0.02	0
3:14	0.125%	0.3125%(-)-香芹醇	0.22	0.04	0.20	0.01	0
3:15	0.0625%	0.15625%(-)-香芹醇	-0.49	0.01	0.60	0.02	4
3:16	0.035%	0.0875%(-)-香芹醇	-0.52	0.01	0.59	0.02	4

* 星号(*)标记的实施例是对比例
(a) 百里香酚的浓度
(b) 如规定的薄荷二烯醇的浓度
(c) $\Delta OD(450\text{ nm}) = OD_{450}(\text{时间} = 16\text{ 小时}) - OD_{450}(\text{时间} 0)$
(d) $\Delta OD(590\text{ nm}) = OD_{590}(\text{时间} = 16\text{ 小时}) - OD_{590}(\text{时间} 0)$
(e) N_{rep} = 表现出生长的复制试验数 (在 4 个中)
(f) S.D. = 标准偏差

[0176] 表 10: 单独和与百里香酚结合的薄荷二烯醇在模型表面活性剂溶液中的抗菌活性

Ex.	C _{百里香酚} ^(a) (% w/v)	C _{alc} ^(b) (% w/v)	DeltaOD (450 nm) ^(c)		DeltaOD (590 nm) ^(d)		N _{rep} ^(e) 在 3 个中
			平均	S.D. ^(f)	平均	S.D. ^(f)	
3:17*	0	0.5%紫苏醇	0.28	0.01	0.21	0.00	0
3:18*	0	0.3%紫苏醇	-0.65	0.01	0.50	0.01	3
3:19*	0	0.25%紫苏醇	-0.67	0.01	0.50	0.01	3
3:20*	0	0.20%紫苏醇	-0.68	0.02	0.49	0.01	3
3:21*	0	0.15%紫苏醇	-0.69	0.01	0.48	0.02	3
3:22*	0	0.1%紫苏醇	-0.70	0.01	0.47	0.01	3
3:23	0.1%	0.25%紫苏醇	0.23	0.03	0.19	0.02	0
3:24	0.08%	0.2%紫苏醇	0.13	0.00	0.13	0.02	0
3:25	0.06%	0.15%紫苏醇	0.10	0.02	0.11	0.02	0
3:26	0.05%	0.125%紫苏醇	-0.66	0.00	0.49	0.00	3
3:27	0.025%	0.0625%紫苏醇	-0.66	0.03	0.48	0.02	3

* 星号(*)标记的实施例是对比例

(a) 百里香酚的浓度

(b) 如规定的薄荷二烯醇的浓度

(c) $\Delta OD(450\text{ nm}) = OD_{450}(\text{时间} = 16\text{ 小时}) - OD_{450}(\text{时间} 0)$

(d) $\Delta OD(590\text{ nm}) = OD_{590}(\text{时间} = 16\text{ 小时}) - OD_{590}(\text{时间} 0)$

(e) N_{rep} = 表现出生长的复制试验数 (在 3 个中)

(f) S.D. = 标准偏差

[0177] 表 11: 抗微生物组分在 pH 10 下在 2.85% 椰油酰甘氨酸钠 + 1.85 % 月桂酰两性基乙酸钠溶液中的最低杀生物浓度

组分	MBC (%w/v)
百里香酚	>0.2
(-)-香芹醇	>0.5
紫苏醇	0.5

[0178] 表 12: 提供完全细菌杀灭的组合物的二元化合物混合物之间的协同相互作用程度

化合物	Ex.	MBC %(w/v)	FBC ^a	百里香酚		ΣFBC	协同作用的 证据 ^c
				MBC %(w/v)	FBC ^b		
紫苏醇	3:24	0.5	0.4	0.2	0.4	0.8	是
紫苏醇	3:25	0.5	0.3	0.2	0.3	0.6	是

^a 薄荷二烯醇的 FBC: C_{alc}/MBC_{alc}

^b 百里香酚的 FBC: $C_{百里香酚}/MBC_{百里香酚}$

^c 协同作用的标准: ($\Sigma FBC < 1$)

[0179] 结果

如表 9 中的实施例 (3:1) 的结果所示, 所用表面活性剂本身在所用浓度下对大肠杆菌没有抗微生物活性。因此, 任何抗微生物效力可归因于薄荷二烯醇和 / 或百里香酚。表 11 列出如对实施例 1 所述类似地测定的 MBC 值。百里香酚和 (-)-香芹醇在指定表面活性剂存在下的 MBC 高于最高受试浓度。

[0180] 表 9 和 10 的结果证实, (-)-香芹醇和紫苏醇在与百里香酚结合测试时在比它们在相同表面活性剂制剂(包含椰油酰甘氨酸盐和月桂酰两性基乙酸盐)中的 MBC 低的浓度下表现出对大肠杆菌的 15 秒杀菌效力(分别在所有 4 个或 3 个复制试验中都完全杀灭)。特别地, 实施例 (3:24) 和 (3:25) 表明, 如表 12 中所示, 紫苏醇和百里香酚在椰油酰甘氨酸盐和月桂酰两性基乙酸盐存在下对大肠杆菌提供协同抗微生物作用。

[0181] 因此发现, 根据本发明的薄荷二烯醇, 特别是 (-)-香芹醇和紫苏醇在表面活性剂, 特别是椰油酰甘氨酸盐和月桂酰两性基乙酸盐存在下在与百里香酚结合时表现出提高的抗微生物作用。