

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A01N 35/02 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2020103401, 27.06.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.06.2018Дата регистрации:
14.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.06.2017 FR 1756156;
30.06.2017 FR 1756166;
18.08.2017 FR 1757741;
18.08.2017 FR 1757743

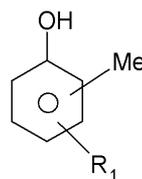
(45) Опубликовано: 14.08.2020 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.01.2020(86) Заявка РСТ:
EP 2018/067310 (27.06.2018)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/002400 (03.01.2019)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"(72) Автор(ы):
МЕНАР-ЩЕБАРА, Флоранс (FR),
КЮПФЕРМАН, Сильви (FR),
ГАЛЬВАН, Жюльен (FR)(73) Патентообладатель(и):
ЛОРЕАЛЬ (FR)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2535010 C2, 10.12.2014. WO
2011039445 A1, 07.04.2011. US 2009/004120 A1,
01.01.2009.

(54) ПРОТИВОМИКРОБНАЯ СМЕСЬ, СОДЕРЖАЩАЯ 4-(3-ЭТОКСИ-4-ГИДРОКСИФЕНИЛ)БУТАН-2-ОН И АРОМАТИЧЕСКИЙ СПИРТ, И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЕЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к противомикробной смеси, содержащей 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и ароматический спирт, выбранный из фенокиспирта формулы (I) $C_6H_5-O-R-OH$, при этом R обозначает двухвалентный радикал на основе углеводорода, содержащий 2 или 3 атома углерода; фенилэтилового спирта; бензилового спирта и крезольного соединения формулы (I):



(I),

в которой R_1 обозначает H или изопропильный радикал; а также к косметической композиции, содержащей такую смесь. Применяется для ухода

за кератиносодержащими материалами, нанесения
на них макияжа и их очистки. 4 н. и 20 з.п. ф-лы,

6 пр.

RU 2730029 C1

RU 2730029 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A01N 35/02 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A01N 35/02 (2020.02)

(21)(22) Application: **2020103401, 27.06.2018**

(24) Effective date for property rights:
27.06.2018

Registration date:
14.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
30.06.2017 FR 1756156;
30.06.2017 FR 1756166;
18.08.2017 FR 1757741;
18.08.2017 FR 1757743

(45) Date of publication: **14.08.2020 Bull. № 23**

(85) Commencement of national phase: **30.01.2020**

(86) PCT application:
EP 2018/067310 (27.06.2018)

(87) PCT publication:
WO 2019/002400 (03.01.2019)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
MENARD-SZCZEBARA, Florence (FR),
CUPFERMAN, Sylvie (FR),
GALVAN, Julien (FR)

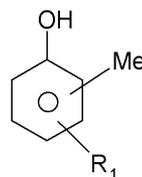
(73) Proprietor(s):
L'OREAL (FR)

(54) **ANTIMICROBIAL MIXTURE CONTAINING 4-(3-ETHOXY-4-HYDROXYPHENYL)BUTAN-2-ONE AND AN AROMATIC ALCOHOL, AND A COSMETIC COMPOSITION CONTAINING IT**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to an antimicrobial mixture containing 4-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)butan-2-one and an aromatic alcohol selected from a phenoxy alcohol of formula (I) $C_6H_5-O-R-OH$, wherein R denotes a hydrocarbon-based divalent radical containing 2 or 3 carbon atoms; phenylethyl alcohol; benzyl alcohol and cresol compound of formula (I):



(I),

in which R_1 denotes H or an isopropyl radical; as well as to a cosmetic composition containing such a mixture.

EFFECT: is used for care of keratin-containing materials, application of make-up on them and their

cleaning.

24 cl, 6 ex

R U 2 7 3 0 0 2 9 C 1

R U 2 7 3 0 0 2 9 C 1

Объектом настоящего изобретения является антибактериальная смесь, содержащая 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и ароматический спирт, а также косметическая композиция, содержащая такую смесь.

4-(3-Этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он (кетонное соединение) является веществом, пригодным в качестве консерванта для косметических композиций, для защиты композиций от микробной контаминации, как описано в заявке на патент WO 2011/039445.

Однако желательно иметь возможность включать указанное кетонное соединение в сниженной концентрации в композиции, особенно косметические или дерматологические композиции, при этом одновременно поддерживая хорошие свойства в отношении противомикробного консервирования. Таким образом, для осуществления данной цели стремились получить комбинации кетонного соединения с другими соединениями, которые обладают противомикробной эффективностью.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что комбинация 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она с ароматическим спиртом, выбранным из фенокси спирта, такого как 2-фенокси спирт, фенилэтиловый спирт и бензиловый спирт, позволяет получить противомикробную смесь, которая обладает синергетической противомикробной активностью.

Результаты примеров, описанных ниже, демонстрируют синергетическую противомикробную активность, полученную с помощью измерений минимальной ингибирующей концентрации (МИС) для нескольких смесей. Полагают, что противомикробная активность является синергетической, если противомикробная смесь обеспечивает получение процента роста штамма, составляющего меньше или равняющегося 20% или даже меньше или равняющегося 25%.

Комбинация 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она с фенокси спиртом, таким как 2-феноксиэтанол, обеспечивает получение противомикробной смеси, которая обладает синергетической противомикробной активностью, в частности в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger*, в отношении грамположительных бактерий, в частности в отношении *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, в отношении грамотрицательных бактерий, в частности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, и в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

В заявке FR-A-2962333 описана косметическая композиция для лечения жирной кожи, содержащая 2-алкокси-4-алкилкетонфенол и эфирное масло. Композиция может содержать дополнительное активное средство для ухода за жирной кожей, такое как противомикробные средства, среди которых следует упомянуть феноксиэтанол. В данном документе конкретно не описана противомикробная смесь, состоящая из комбинации 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она с феноксиэтанолом, и также не предполагается, что такая смесь обладает синергетической противомикробной активностью в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger*, в отношении грамположительных бактерий, в частности в отношении *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, в отношении грамотрицательных бактерий, в частности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, и в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

Комбинация 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она с фенилэтиловым спиртом обеспечивает получение противомикробной смеси с синергетической противомикробной активностью, в частности в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

Комбинация 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она с бензиловым спиртом

обеспечивает получение противомикробной смеси, которая обладает синергетической противомикробной активностью, в частности в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger*, и в отношении грамположительных бактерий, в частности в отношении *Enterococcus faecalis*.

5 Комбинация 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он с крезольным соединением, в частности с 4-изопропил-3-метилфенолом, обеспечивает получение противомикробной смеси, которая обладает синергетической противомикробной активностью, в частности в отношении грамположительных бактерий, в частности в отношении *Enterococcus faecalis*, и в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

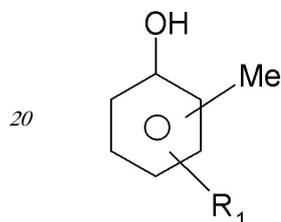
10 Объектом настоящего изобретения является противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он и ароматический спирт, выбранный из:

i) фенокси спирта формулы $C_6H_5-O-R-OH$, при этом R обозначает двухвалентный радикал на основе углеводорода, содержащий 2 или 3 атома углерода;

ii) фенилэтилового спирта;

15 ii) бензилового спирта;

iv) крезольного соединения формулы (I):



(I),

25 в которой R_1 обозначает H или изопропильный радикал, или состоящая из них.

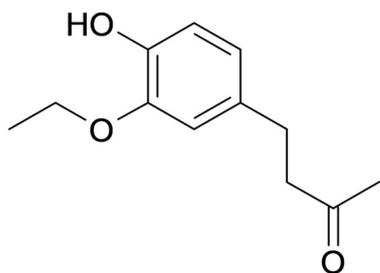
Объектом настоящего изобретения также является композиция, в частности косметическая или дерматологическая композиция, содержащая в физиологически приемлемой среде указанную смесь, описанную ранее.

30 Дополнительным объектом настоящего изобретения является способ нетерапевтической косметической обработки кератиносодержащих материалов, включающий нанесение описанной ранее композиции на кератиносодержащие материалы. Способ может представлять собой косметический способ ухода за кератиносодержащими материалами, или нанесения макияжа на кератиносодержащие материалы, или их очистки.

35 Объектом настоящего изобретения также является способ консервирования композиции, содержащей физиологически приемлемую среду, в частности косметической или дерматологической композиции, характеризующийся тем, что он предусматривает включение в указанную композицию противомикробной смеси, описанной ранее.

40 Объектом настоящего изобретения также является применение противомикробной смеси, описанной ранее, для консервирования композиции, содержащей физиологически приемлемую среду.

4-(3-Этоксифенил)бутан-2-он представляет собой соединение формулы:



5
10 В соответствии с первым вариантом осуществления объектом настоящего изобретения является противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он и феноксиспирт формулы $C_6H_5-O-R-OH$, при этом R обозначает двухвалентный радикал на основе углеводорода, содержащий 2 или 3 атома углерода, или состоящая из них.

15 Феноксиспирт, описанный ранее, может быть выбран из 2-феноксиэтанола или 1-фенокси-2-пропанола. Предпочтительно применяют 2-феноксиэтанол.

2-Феноксиэтанол соответствует соединению формулы $C_6H_5-O-CH_2-CH_2-OH$ (№ по CAS: 122-99-6).

20 Преимущественно 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он и феноксиспирт, описанный ранее, присутствуют в указанной смеси в таком количестве, что весовое соотношение 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт находится в диапазоне от 0,15 до 3,5, предпочтительно находится в диапазоне от 0,15 до 3,2 и более предпочтительно находится в диапазоне от 0,2 до 3,2.

25 Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт, находящимся в диапазоне от 0,6 до 1,6, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,7 до 1,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 1,2 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,9 до 1,1. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger*.

30 Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт, находящимся в диапазоне от 0,4 до 0,8, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,45 до 0,7 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,45 до 0,6. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении грамположительной бактерии *Enterococcus faecalis*.

35 Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт, находящимся в диапазоне от 0,3 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 1,4 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 1,2. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus*.

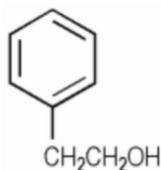
40 Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этоксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт, находящимся в диапазоне от 0,2 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,4 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 1,6 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,2 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,4 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 2,4 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 1,6 до 2,4. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении грамотрицательных

бактерий, в частности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/феноксиспирт, находящимся в диапазоне от 0,15 до 1,3, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,15 до 0,7 и предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,25 до 0,5. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

В соответствии со вторым вариантом осуществления объектом настоящего изобретения является противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и фенилэтиловый спирт или состоящая из них.

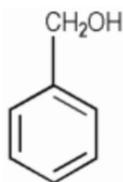
Фенилэтиловый спирт соответствует соединению, представляющему собой 2-фенилэтиловый спирт (№ по CAS: 60-12-8) формулы:



Преимущественно 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и фенилэтиловый спирт присутствуют в указанной смеси в таком количестве, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/фенилэтиловый спирт находится в диапазоне от 0,05 до 1, предпочтительно находится в диапазоне от 0,09 до 0,9 и предпочтительно находится в диапазоне от 0,3 до 0,85.

В соответствии с третьим вариантом осуществления объектом настоящего изобретения является противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и бензиловый спирт или состоящая из них.

Бензиловый спирт (№ по CAS: 100-51-6) соответствует соединению формулы:



Преимущественно 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и бензиловый спирт присутствуют в указанной смеси в таком количестве, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/бензиловый спирт находится в диапазоне от 0,1 до 1,5 и предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 1,2.

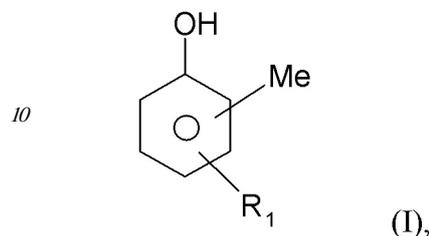
Противомикробная смесь в соответствии с настоящим изобретением обладает синергетической противомикробной активностью, в частности в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger* и в отношении грамположительных бактерий, в частности в отношении *Enterococcus faecalis*.

Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/бензиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,15 до 0,8, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,2 до 0,6. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении плесени, в частности в отношении *Aspergillus niger*.

Противомикробная смесь может характеризоваться весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/бензиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,1 до 1,5, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,1 до 1,2. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении грамположительной бактерии *Enterococcus faecalis*.

В соответствии с четвертым вариантом осуществления объектом настоящего изобретения является противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он, крезольное соединение, определенное ниже, или состоящая из них.

5 Крезольное соединение, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой соединение формулы (I):



в которой R₁ обозначает H или изопропильный радикал.

15 Соединение формулы (I) может быть выбрано из 3-метилфенола (номер по CAS 108-39-4), 2-метилфенола (номер по CAS 95-48-7), 4-метилфенола (номер по CAS 106-44-5) и 4-изопропил-3-метилфенола (номер по CAS 3228-02-2). Предпочтительно соединение формулы (I) представляет собой 4-изопропил-3-метилфенол.

20 Преимущественно 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и крезольное соединение формулы (I) присутствуют в указанной смеси в таком количестве, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/соединение (I) находится в диапазоне от 0,5 до 15, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 15 и более предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 12.

25 Предпочтительно противомикробная смесь в соответствии с настоящим изобретением содержит 4-изопропил-3-метилфенол.

Противомикробная смесь может характеризоваться соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/крезольное соединение (I) (в частности 4-изопропил-3-метилфенол), находящимся в диапазоне от 2 до 15, предпочтительно находящимся в диапазоне от 2,2 до 15 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 2,2 до 12.

30 Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении грамположительной бактерии *Enterococcus faecalis*.

Противомикробная смесь может характеризоваться соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/крезольное соединение (I) (в частности 4-изопропил-3-метилфенол), находящимся в диапазоне от 0,5 до 15, предпочтительно находящимся в диапазоне от 1 до 15, предпочтительно находящимся в диапазоне от 1 до 12 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 2 до 8. Такая смесь обладает хорошей противомикробной активностью в отношении дрожжей, в частности в отношении *Candida albicans*.

40 Объектом настоящего изобретения также является композиция, содержащая в физиологически приемлемой среде противомикробную смесь, описанную ранее.

Термин "физиологически приемлемая среда" предназначен для обозначения среды, которая совместима с кератиносодержащими материалами человека, такими как кожа, кожа головы, волосы и ногти. Указанная среда может содержать один или несколько дополнительных ингредиентов, отличных от кетонового соединения, и от 2-феноксэтанола, и/или от фенилэтилового спирта, и/или от бензилового спирта, и/или от крезольного соединения формулы (I).

Соединение, представляющее собой 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он, может присутствовать в композиции в соответствии с настоящим изобретением в количестве,

находящемся в диапазоне от 0,01% до 5% по весу относительно общего веса композиции, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 3% по весу, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 2,5% по весу и более предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 2% по весу.

5 Композиция может содержать по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из воды, масел, полиолов, содержащих от 2 до 10 атомов углерода, гелеобразователей, поверхностно-активных веществ, пленкообразующих полимеров, красителей, ароматизаторов, наполнителей, средств для защиты от УФ-излучения, растительных экстрактов, активных косметических и дерматологических средств и солей.

10 Композиция в соответствии с настоящим изобретением может содержать водную фазу.

Композиция может содержать воду, которая может присутствовать в количестве, находящемся в диапазоне от 5% до 90% по весу относительно общего веса композиции и предпочтительно находящемся в диапазоне от 35% до 75% по весу.

Композиция также может содержать полиол, который смешивается с водой при температуре окружающей среды (25°C), в частности выбранный из полиолов, содержащих главным образом от 2 до 10 атомов углерода, предпочтительно содержащих от 2 до 6 атомов углерода, таких как глицерин, пропиленгликоль, 1,3-пропандиол, 20 бутиленгликоль, пентиленгликоль, гексиленгликоль, дипропиленгликоль, диэтиленгликоль или диглицерин. Преимущественно композиция в соответствии с настоящим изобретением содержит 1,3-пропандиол, в частности в количестве, находящемся в диапазоне от 0,1% до 20% по весу и предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,1% до 10% по весу, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,5% 25 до 5% по весу относительно общего веса композиции.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут находиться в форме эмульсий типа "масло в воде" (O/W), эмульсий типа "вода в масле" (W/O) или множественных эмульсий (трехфазных: W/O/W или O/W/O), масляных растворов, масляных гелей, водных растворов, водных гелей или твердых композиций. Эти 30 композиции получают в соответствии с обычными способами.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть более или менее текучими и могут иметь вид белого или цветного крема, мази, молочка, лосьона, сыворотки, пасты или пены. В некоторых случаях их можно наносить на кожу в виде аэрозоля. Они также могут находиться в твердой форме, например в виде карандаша 35 или компактной пудры.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением может быть представлена главным образом в виде:

- средства для макияжа, в частности, для нанесения макияжа на кожу лица, тело, или губы, или ресницы;
- 40 - геля или лосьона после бритья; средства для бритья;
- дезодоранта (в виде карандаша, шарикового аппликатора или аэрозоля);
- крема для удаления волос;
- композиции для гигиены тела, такой как гель для душа или шампунь;
- фармацевтической композиции;
- 45 - твердой композиции, такой как мыло или брусок очищающего мыла;
- аэрозольной композиции, также содержащей газ-вытеснитель под давлением;
- лосьона для фиксации волос, крема или геля для укладки волос, композиции для окрашивания, композиции для перманентной завивки, лосьона или геля для борьбы с

выпадением волос или кондиционера для волос;

- композиции для ухода за кожей или для ее очистки.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения композиции, в частности косметической или дерматологической композиции, включающий стадию смешивания 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она, ароматического спирта, описанного ранее, и одного или нескольких дополнительных ингредиентов, в частности косметических или дерматологических ингредиентов, таких как ингредиенты, описанные ранее.

Настоящее изобретение проиллюстрировано более подробно в следующем примере. Количества ингредиентов выражены в весовых процентах.

Пример 1. Определение синергетической противомикробной активности в виде МИС

Демонстрацию эффекта, обусловленного синергетической противомикробной активностью смеси 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она (называемого веществом А) и ароматического спирта (называемого веществом В), проводят путем расчета показателя синергии (или индекса FIC) в соответствии со следующей формулой:

$$\text{индекс FIC} = (\text{МИС А с В} / \text{МИС А}) + (\text{МИС В с А} / \text{МИС В}),$$

где

- МИС А с В: минимальная концентрация продукта А в комбинации А+В, которая обеспечивает получение ингибирующего эффекта;

- МИС В с А: минимальная концентрация продукта В в комбинации А+В, которая обеспечивает получение ингибирующего эффекта;

- МИС А: минимальная ингибирующая концентрация продукта А в отдельности;

- МИС В: минимальная ингибирующая концентрация продукта В в отдельности.

Данная формула впервые была описана в статье F.C. Kull, P.C. Eisman, H.D.

Sylwestrowka и R.L. Mayer, Applied Microbiology 9:538-541, 1961.

Для каждого соединения, тестируемого в отдельности, МИС рассматривают как первую концентрацию, которая обеспечивает получение процента микробного роста, составляющего меньше или равняющегося 20%.

В отношении тестируемых комбинаций МИС А с В и МИС В с А представляют собой соответствующие концентрации А и В в комбинациях, которые обеспечивают получение процента микробного роста, составляющего меньше или равняющегося 20%.

Интерпретация индекса FIC

Если значение индекса FIC составляет меньше или равняется 1, считают, что комбинация тестируемых соединений обладает синергетическим эффектом.

Полученные результаты кратко изложены в следующих таблицах.

Комбинацию соединений А и В тестировали в отношении следующих штаммов или их части: *Aspergillus niger*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

Применяли штамм микроорганизма *Aspergillus niger* ATCC 6275 и жидкую культуральную среду, представляющую собой бульон Сабуро двойной концентрации, дополненную полиоксиэтиленированным (20 ОЕ) сорбитанмонопальмитатом (Tween 40 от Croda) и Phytigel© BioReagent (т. е. смесь 5 г Phytigel+0,6 г Tween 40+60 г бульона Сабуро).

Применяли штамм микроорганизма *Enterococcus faecalis* ATCC 33186 и жидкую культуральную среду, представляющую собой бульон ВНИ (с сердечно-мозговой вытяжкой) двойной концентрации.

Применяли штамм микроорганизма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 и жидкую культуральную среду, представляющую собой питательный бульон двойной

концентрации.

Применяли штамм микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и жидкую культуральную среду, представляющую собой питательный бульон двойной концентрации.

5 Применяли штамм микроорганизма *Candida albicans* ATCC 10231 и жидкую культуральную среду, представляющую собой бульон Сабуро двойной концентрации.

Использовали 96-луночный микропланшет и температуру инкубации 32,5°C.

Время инкубации микропланшета составляет:

- 10 - от 18 до 24 ч. в аэробных условиях для *Candida albicans* ATCC 10231, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538;
- от 24 до 30 ч. в аэробных условиях для микроорганизма *Aspergillus niger* ATCC 6275;
- от 24 до 48 ч. в аэробных условиях для *Enterococcus faecalis* ATCC 33186.

Тесты

Для каждого соединения:

15 А представляет собой соединение, представляющее собой 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он,

В представляет собой соединение, представляющее собой ароматический спирт.

Подготавливали 10% (вес/объем) исходный раствор путем смешивания 1 г соединения в 9 мл водного 1% раствора агара. Последующие разбавления осуществляли с помощью 20 1% раствора агара.

Тесты в отношении соединений А и В в отдельности

В лунки микропланшета добавляли 50 мкл каждого из полученных производных растворов, содержащих соединение А или В. Также в них добавляли 100 мкл жидкого питательного бульона Сабуро, инокулированного двойной концентрацией штамма 25 *Aspergillus niger*, и 50 мкл водного 1% раствора агара.

Тесты в отношении соединений А и В в виде смеси

В лунки микропланшета добавляли 50 мкл каждого из полученных производных растворов, содержащих соединение А, и 50 мкл каждого из полученных производных растворов, содержащих соединение В. Также в них добавляли 100 мкл жидкого 30 питательного бульона Сабуро, инокулированного двойной концентрацией штамма *Aspergillus niger*.

Контроль роста микроорганизмов

Также подготавливали положительный контроль роста микроорганизмов. Положительный контроль роста микроорганизмов соответствует смеси 100 мкл водного 35 1% раствора агара со 100 мкл жидкого питательного бульона Сабуро, инокулированного двойной концентрацией штамма *Aspergillus niger*, в отсутствие соединений А и В.

Контроль поглощательной способности для соединений А и В в отдельности

40 Контроль поглощательной способности проводили параллельно в отношении соединений А и В в отдельности. Данный контроль соответствует 100 мкл стерильного жидкого питательного бульона Сабуро двойной концентрации+100 мкл соединения А или В двойной концентрации.

В трех случаях (контроль поглощательной способности, контроль роста и тестируемый раствор) конечный объем, присутствующий в каждой из лунок 45 микропланшета, составляет 200 мкл.

В двух случаях (тестируемый раствор и контроль) концентрация инокулята представляет собой концентрацию штамма *Aspergillus niger*, присутствующего в конечном объеме в лунках (200 мкл), и составляет от 2 до 6×10^5 КОЕ/мл *Aspergillus*

niger.

Минимальную ингибирующую концентрацию (МИС) каждого соединения А и В в отдельности и в комбинации определяли известным способом с помощью измерений оптической плотности при длине волны 620 нм.

5 Тест, описанный выше (в отношении тестируемых растворов, контроля поглотительной способности и контроля роста), проводили снова для тестирования комбинации А+В в отношении следующих штаммов *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*.

10 Были получены следующие результаты для соединения В1, представляющего собой 2-феноксиэтанол.

Aspergillus niger

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А
0 В1		85	47	7
0,0625 В1	95	76	37	5
0,125 В1	89	34	14 (FIC 1)	2
0,25 В1	8	3	2	2

% МИС А в отдельности	% МИС В1 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В1
		А %	В1%		
0,25	0,25	0,125	0,125	1	1

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смеси:

25 0,125% А и 0,125% В1, т. е. соотношение А/В1=1.

Enterococcus faecalis

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А	0,5 А	1 А
0 В1		82	89	89	75	13
0,0625 В1	87	83	87	97	82	34
0,125 В1	86	90	80	95	73	30
0,25 В1	84	95	75	83	74	30
0,5 В1	80	79	68	5 (FIC 0,75)	37	2
1 В1	6	6	2	3	2	-23

% МИС А в отдельности	% МИС В1 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В1
		% А	% В1		
1	1	0,25	0,5	0,75	0,5

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смеси:

40 0,25% А и 0,5% В1, т. е. соотношение А/В1=0,5.

Staphylococcus aureus

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А	0,5 А
0 В1		71	57	52	1
0,0625 В1	66	68	62	38	1
0,125 В1	73	65	55	17 (FIC 2)	1
0,25 В1	58	43	15 (FIC 0,5)	1 (FIC 1)	0
0,5 В1	1	1	0	1	0

% МИС А в отдельности	% МИС В1 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В1
		% А	% В1		
0,5	0,5	0,25	0,25	1	0,5

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

- i) 0,25% А и 0,125% В1, т. е. соотношение А/В1=2,
- ii) 0,125% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=0,5,
- iii) 0,25% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=1.

Pseudomonas aeruginosa

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А	0,5 А	1 А
0 В1		49	82	116	67	-4
0,0625 В1	45	86	118	92	87	27
0,125 В1	39	89	82	95	78	16
0,25 В1	39	16 (FIC 0,25)	14 (FIC 0,5)	10 (FIC 1)	0 (FIC 2)	20
0,5 В1	0	0	0	0	0	65
1 В1	0	0	0	0	0	14

% МИС А в отдельности	% МИС В1 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В1
		% А	% В1		
1	0,5	0,5	0,25	1	0,25

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

- i) 0,0625% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=0,25,
- ii) 0,125% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=0,5,
- iii) 0,25% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=1,
- iv) 0,5% А и 0,25% В1, т. е. соотношение А/В1=2.

Candida albicans

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,025 А	0,05 А	0,1 А
0 В1		48	29	16
0,0625 В1	44	26	17 (FIC 0,75)	8
0,125 В1	22	10 (FIC 0,75)	5 (FIC 1)	1
0,25 В1	2	1	1	1

% МИС А в отдельности	% МИС В1 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В1
		А %	В1%		
0,1	0,25	0,05	0,125	0,75	0,2

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

- i) 0,05% А и 0,0625% В1, т. е. соотношение А/В1=0,8,
- ii) 0,05% А и 0,125% В1, т. е. соотношение А/В1=0,4,
- iii) 0,025% А и 0,125% В1, т. е. соотношение А/В1=0,2.

Пример 2. Определение противомикробной активности противомикробной смеси

Противомикробную эффективность противомикробной смеси 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она+2-феноксэтанол (соответствующее весовое соотношение составляет 0,1) оценивали с помощью способа проведения теста с заражением.

Протокол

Способ проведения теста с заражением состоял в искусственной контаминации образца штаммами микроорганизмов из коллекции (бактерий, дрожжей и плесени) и

оценки числа жизнеспособных микроорганизмов через семь дней после инокуляции.

С целью демонстрации эффекта противомикробной смеси противомикробную активность косметического состава, содержащего 0,05% 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она и 0,5% 2-феноксэтанола, сравнивали с тем же составом в отдельности

(контроль) после инокуляции с приблизительно с применением 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц)/грамм косметического состава.

Косметический состав

Готовили эмульсию для ухода за лицом типа "масло в воде", характеризующуюся следующим составом (значения содержания выражены в процентах по весу).

Сорбитантристеарат (Span 65 V от Croda) 0,9%

Смесь глицерил- моно/дистеарата (36/64)/стеарата калия (Пеллеты Tegin от Goldschmidt) 3%

Стеарат полиэтиленгликоля (40 звеньев этиленоксида) 2%

4-(3-Этоксифенил)бутан-2-он 0,05%

2-Феноксэтанол 0,5%

Пропан-1,3-диол 2%

Смесь минерального масла, микрокристаллического воска и парафина (Vaseline Blanche Codex 236 от Aiglon) 4%

Жидкая фракция масла ши (Shea Olein от Olvea) 1%

Циклопентадиметилсилоксан 5%

Цетиловый спирт 4%

Масло косточек абрикоса 0,3%

Гидрогенизированный полиизобутен (Parleam от NOF Corporation) 7,2%

Миристилмирилат 2%

Стеариновая кислота 1,2%

Кофеин 0,1%

Лимонная кислота 0,2%

Глицерин 3%

Гидроксид натрия 0,05%

Вода в достаточном количестве 100%

Контрольный состав А: состав, подобный предыдущему составу, содержащему 0,05% 4-(3-этоксифенил)бутан-2-она и не содержащему 2-феноксэтанола (0,5% замещены водой).

Контрольный состав В: подобный состав, содержащий 0,5% 2-феноксэтанола и не содержащий 4-(3-этоксифенил)бутан-2-она (0,05% замещены водой).

Культуры микроорганизмов

Применяли 5 чистых культур микроорганизмов.

МИКРООРГАНИЗМЫ	Среда для получения субкультур	Т°	АТСС
<i>Escherichia coli</i> (Ec)	Трипто-казеин-соевый бульон	35°C	8739
<i>Enterococcus faecalis</i> (Ef)	Трипто-казеин-соевый бульон	35°C	33186
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pa)	Трипто-казеин-соевый бульон	35°C	19429
<i>Candida albicans</i> (Ca)	Сабуро	35°C	10231
<i>Aspergillus niger</i> (An)	Солод	35°C	6275

АТСС=Американская коллекция типовых культур

Штаммы грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*), грамположительной бактерии (*Enterococcus faecalis*), дрожжей (*Candida albicans*) и плесень (*Aspergillus niger*) инокулировали в среду для получения субкультуры соответственно за день перед инокуляцией в случае бактерий и дрожжей и за 5 дней перед инокуляцией

в случае плесени.

В день инокуляции:

- готовили суспензию в триптон-солевом разбавителе соответственно в случае бактерий и дрожжей так, чтобы получить суспензию с оптической плотностью, измеренной с помощью спектрофотометра, от 35% до 45% пропускаемого света при 544 нм;

- в случае плесени споры собирали путем осуществления смывов агара с помощью 6-7 мл раствора для сбора и суспензию извлекали в стерильную пробирку или колбу.

После гомогенизации суспензии микроорганизмов 0,2 мл инокулята вводили в каждую бутылку для лекарств (суспензии применяли в чистом виде: от 1×10^8 до 3×10^8 КОЕ на мл) и

16

суспензию микроорганизмов в 20 г продукта (представляющего собой косметический состав) тщательно гомогенизировали с применением шпателя.

Содержание микроорганизмов, присутствующих в продукте, после гомогенизации соответствует концентрации 10^6 микроорганизмов на грамм продукта, т. е. инокуляция до 1% инокулята, содержащего 10^8 микроорганизмов на мл.

Через 7 дней периода контакта между микроорганизмами и продуктом при $22^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ и в темноте осуществляли десятикратные разбавления и подсчитывали число жизнеспособных микроорганизмов, остающихся в продукте.

Результаты

	Количество КОЕ/грамм продукта через Т7 дней				
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Противомикробная смесь	<200	<200	<200	<200	<200

<200 КОЕ: порог чувствительности способа

Пример 3. Определение синергетической противомикробной активности в МИС в отношении штамма микроорганизма *Candida albicans*

Демонстрацию эффекта, обусловленного синергетической противомикробной активностью смеси 4-(3-этоксифенил)-4-гидроксифенилбутан-2-она (называемого вещество А) и фенилэтилового спирта (называемого вещество В2), проводят в соответствии с условиями, описанными в примере 1.

Получены следующие результаты.

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,025 А	0,05 А	0,1 А	0,2 А
0 В2		85	64	25	3
0,125 В2	41	23	14 (FIC 0,75)	7 (FIC 1)	0
0,25 В2	7	2	1	0	0

% МИС А	МИС В2	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	
		А %	В2%		
0,2	0,25	0,05	0,125	0,75	Соотношение А/В2=0,4

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

- i) 0,025% А и 0,125% В2, т. е. соотношение А/В2=0,2,
- ii) 0,05% А и 0,125% В2, т. е. соотношение А/В2=0,4,
- iii) 0,1% А и 0,125% В2, т. е. соотношение А/В2=0,8.

Пример 4. Определение противомикробной активности противомикробной смеси

Противомикробную эффективность противомикробной смеси 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она+2-фенилэтилового спирта (соответствующее весовое соотношение составляет 0,1) оценивали с помощью способа проведения теста с заражением в соответствии с протоколом, описанным в примере 2.

Косметический состав

Готовили эмульсию для ухода за лицом типа "масло в воде", характеризующуюся следующим составом (значения содержания выражены в процентах по весу).

Сорбитантристеарат (Span 65 V от Croda) 0,9%

Смесь глицерил- моно/дистеарата (36/64)/стеарата калия (Пеллеты Tegin от Goldschmidt) 3%

Стеарат полиэтиленгликоля (40 звеньев этиленоксида) 2%

4-(3-Этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он 0,05%

Фенилэтиловый спирт 0,5%

Пропан-1,3-диол 2%

Смесь минерального масла, микрокристаллического воска и парафина (Vaseline Blanche Codex 236 от Aiglon) 4%

Жидкая фракция масла ши (Shea Olein от Olvea) 1%

Циклопентадиметилсилоксан 5%

Цетиловый спирт 4%

Масло косточек абрикоса 0,3%

Гидрогенизированный полиизобутен (Parleam от NOF Corporation) 7,2%

Миристилмиририлат 2%

Стеариновая кислота 1,2%

Кофеин 0,1%

Лимонная кислота 0,2%

Глицерин 3%

Гидроксид натрия 0,05%

Вода в достаточном количестве 100%

Результаты

	Количество КОЕ/грамм продукта через T7 дней				
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Противомикробная смесь	<200	<200	<200	<200	<200

<200 КОЕ: порог чувствительности способа

Пример 5. Определение синергетической противомикробной активности в виде MIC

Демонстрацию эффекта, обусловленного синергетической противомикробной активностью смеси 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-она (называемого вещество А) и бензилового спирта (называемого вещество В3), проводят в соответствии с условиями, описанными в примере 1.

Получены следующие результаты.

Aspergillus niger

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А
0 В3		86	41	6
0,0125 В3	94	49	24	3
0,25 В3	31	7 (FIC 0,75)	3 (FIC 1)	2
0,5 В3	1	2	1	2

% МИС А в отдельности	% МИС В3 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	
		А %	В3%		
0,25	0,5	0,0625	0,25	0,75	Соотношение А/В3=0,25

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

i) 0,0625% А и 0,25% В3, т. е. соотношение А/В3=0,25,

ii) 0,125% А и 0,25% В3, т. е. соотношение А/В3=0,5.

Enterococcus faecalis

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А	0,5 А	1 А
0 В3		78	86	92	72	4
0,25 В3	77	76	79	59	45	6
0,5 В3	30	6 (FIC 0,56)	3 (FIC 0,63)	2 (FIC 0,75)	3 (FIC 1)	21
1 В3	3	5	2	4	3	-2

% МИС А в отдельности	% МИС В3 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	
		А %	В3%		
1	1	0,0625	0,5	0,56	Соотношение А/В3=0,125

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смеси:

i) 0,0625% А и 0,5% В3, т. е. соотношение А/В3=0,125,

ii) 0,125% А и 0,5% В3, т. е. соотношение А/В3=0,25,

iii) 0,25% А и 0,5% В3, т. е. соотношение А/В3=0,5,

iv) 0,5% А и 0,5% В3, т. е. соотношение А/В3=1.

Пример 6. Определение синергетической противомикробной активности в виде МИС

Демонстрацию эффекта, обусловленного синергетической противомикробной активностью смеси 4-(3-этоксифенил)бутан-2-она (называемого вещество А) и 4-изопропил-3-метилфенола (называемого вещество В4), проводят в соответствии со способом, описанным в примере 1.

Получены следующие результаты.

Candida albicans

Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,025 А	0,05 А	0,1 А	0,2 А
0 В4		69	63	38	4
0,0025 В4	87	77	63	41	6
0,005 В4	82	58	54	28	2
0,01 В4	73	52	41	18 (FIC 0,75)	2
0,02 В4	35	18 (FIC 0,63)	8 (FIC 0,75)	3 (FIC 1)	1
0,04 В4	1	1	1	1	0

% МИС А в отдельности	% МИС В4 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В4
		% А	% В4		
0,2	0,04	0,025	0,2	0,63	1,25

Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

i) 0,025% А и 0,02% В4, т. е. соотношение А/В4=1,25,

ii) 0,05% А и 0,02% В4, т. е. соотношение А/В4=2,5,

- iii) 0,1% А и 0,02% В4, т. е. соотношение А/В4=5,
 iv) 0,1% А и 0,01% В4, т. е. соотношение А/В4=10.

Enterococcus Faecalis

5	Тестируемые концентрации (в вес. %)	0 А	0,0625 А	0,125 А	0,25 А	0,5 А	1 А
	0 В4		42	42	33	34	24
	0,0125 В4	45	41	41	37	40	21
	0,025 В4	44	36	38	30	36	-19
	0,05 В4	27	39	12 (FIC 0,625)	11 (FIC 0,75)	11 (FIC 1)	-27
10	0,1 В4	23	-18	7	8	-4	-90

	% МИС А в отдельности	% МИС В4 в отдельности	МИС каждого соединения в виде смеси		Индекс FIC	Соотношение А/В4
			% А	% В4		
	1	0,1	0,125	0,05	0,63	1,25

15 Полученные результаты демонстрируют синергетическую ингибирующую активность для смесей:

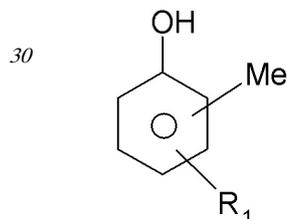
- i) 0,125% А и 0,05% В4, т. е. соотношение А/В4=1,25,
 ii) 0,25% А и 0,05% В4, т. е. соотношение А/В4=2,5,
 iii) 0,5% А и 0,05% В4, т. е. соотношение А/В4=10.

20

(57) Формула изобретения

1. Противомикробная смесь, содержащая 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и ароматический спирт, выбранный из:

- i) фенокси спирта формулы $C_6H_5-O-R-OH$, где R обозначает двухвалентный радикал на основе углеводорода, содержащий 2 или 3 атома углерода;
 25 ii) фенокси спирта;
 ii) бензилового спирта;
 iv) крезольного соединения формулы (I):



35

(I),

в которой R_1 обозначает H или изопропильный радикал.

2. Противомикробная смесь по п. 1, отличающаяся тем, что ароматический спирт представляет собой фенокси спирт формулы $C_6H_5-O-R-OH$, где R обозначает двухвалентный радикал на основе углеводорода, содержащий 2 или 3 атома углерода.

40

3. Противомикробная смесь по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что указанный фенокси спирт выбирают из 2-феноксиэтанола или 1-фенокси-2-пропанола.

4. Противомикробная смесь по любому из пп. 2 и 3, отличающаяся тем, что указанный фенокси спирт представляет собой 2-феноксиэтанол.

45

5. Смесь по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что она содержит 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и фенокси спирт в таких количествах, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/2-фенокси спирт находится в диапазоне от 0,15 до 3,5, предпочтительно находится в диапазоне от 0,15 до 3,2 и более предпочтительно находится в диапазоне от 0,2 до 3,2.

6. Противомикробная смесь по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ феноксиэтиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,3 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 1,4 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,3 до 1,2.

7. Противомикробная смесь по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ феноксиэтиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,4 до 0,8, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,45 до 0,7 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,45 до 0,6.

8. Противомикробная смесь по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ феноксиэтиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,15 до 1,3, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,15 до 0,7 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,25 до 0,5.

9. Противомикробная смесь по любому из пп. 2-4, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ феноксиэтиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,6 до 1,6, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,7 до 1,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 1,2 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,9 до 1,1.

10. Противомикробная смесь по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ феноксиэтиловый спирт, находящимся в диапазоне от 0,2 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,4 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 1,6 до 3,2, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,2 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,4 до 2,4, предпочтительно находящимся в диапазоне от 0,8 до 2,4 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 1,6 до 2,4.

11. Противомикробная смесь по п. 1, отличающаяся тем, что ароматический спирт представляет собой фенилэтиловый спирт.

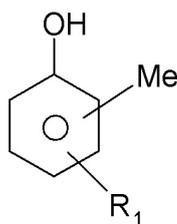
12. Противомикробная смесь по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что она содержит 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и фенилэтиловый спирт в таких количествах, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ фенилэтиловый спирт находится в диапазоне от 0,05 до 1, предпочтительно находится в диапазоне от 0,09 до 0,9 и предпочтительно находится в диапазоне от 0,3 до 0,85.

13. Противомикробная смесь по п. 1, отличающаяся тем, что ароматический спирт представляет собой бензиловый спирт.

14. Противомикробная смесь по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что она содержит 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и бензиловый спирт в таких количествах, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ бензиловый спирт находится в диапазоне от 0,1 до 1,5 и предпочтительно находится в диапазоне от 0,1 до 1,2.

15. Противомикробная смесь по п. 1, отличающаяся тем, что ароматический спирт представляет собой крезольное соединение формулы (I):

45



(I),

в которой R_1 обозначает H или изопропильный радикал.

16. Противомикробная смесь по предыдущему пункту, где крезольное соединение формулы (I), выбрано из 2-метилфенола, 3-метилфенола, 4-метилфенола и 4-изопропил-3-метилфенола.

17. Противомикробная смесь по любому из пп. 15 и 16, где крезольное соединение формулы (I) представляет собой 4-изопропил-3-метилфенол.

18. Противомикробная смесь по любому из пп. 15-17, отличающаяся тем, что она содержит 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он и крезольное соединение (I) в таких количествах, что весовое соотношение 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ крезольное соединение (I) находится в диапазоне от 0,5 до 15, предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 15 и более предпочтительно находится в диапазоне от 1 до 12.

19. Противомикробная смесь по любому из пп. 15-17, отличающаяся тем, что она характеризуется весовым соотношением 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он/ крезольное соединение (I), находящимся в диапазоне от 2 до 15, предпочтительно находящимся в диапазоне от 2,2 до 15 и более предпочтительно находящимся в диапазоне от 2,2 до 12.

20. Композиция, содержащая в физиологически приемлемой среде противомикробную смесь по любому из пп. 1-19.

21. Композиция по предыдущему пункту, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере один дополнительный ингредиент, выбранный из воды, масел, полиолов, содержащих от 2 до 10 атомов углерода, гелеобразователей, поверхностно-активных веществ, пленкообразующих полимеров, красителей, ароматизаторов, наполнителей, средств для защиты от УФ-излучения, растительных экстрактов, активных косметических и дерматологических средств и солей.

22. Композиция по любому из пп. 20 и 21, отличающаяся тем, что 4-(3-этокси-4-гидроксифенил)бутан-2-он присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от 0,01% до 5% по весу относительно общего веса композиции, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 3% по весу, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 2,5% по весу и более предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,01% до 2% по весу.

23. Способ нетерапевтической косметической обработки для ухода за кератиносодержащими материалами, и/или нанесения на них макияжа, и/или их очистки, включающий нанесение на указанные кератиносодержащие материалы композиции по любому из пп. 20-22.

24. Способ консервирования композиции, содержащей физиологически приемлемую среду, в частности косметической или дерматологической композиции, отличающийся тем, что он предусматривает включение в указанную композицию противомикробной смеси по любому из пп. 1-19.