

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **026135**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2017.03.31**

**(21)** Номер заявки  
**201400660**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2012.12.05**

**(51)** Int. Cl. *A01P 1/00* (2006.01)  
*A01N 31/08* (2006.01)  
*A01N 31/06* (2006.01)  
*A01N 31/04* (2006.01)  
*A61K 8/34* (2006.01)  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61L 2/00* (2006.01)

---

**(54) ПРОТИВОМИКРОБНАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

---

**(31)** 61/567,355; 61/567,356; 12173839.7

**(32)** 2011.12.06; 2011.12.06; 2012.06.27

**(33)** US; US; EP

**(43)** 2014.11.28

**(86)** PCT/EP2012/074418

**(87)** WO 2013/083592 2013.06.13

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)**

**(72)** Изобретатель:  
**Корнмелл Роберт Джозеф (GB), Дейл  
Меган Энн (US), Голдинг Стивен  
(GB), Харп Джон Роберт (US), Стотт  
Иэн Питер, Томпсон Кэтрин Мэри  
(GB), Траслоу Кэрол Линн (US)**

**(74)** Представитель:  
**Воробьев В.А. (RU)**

**(56)** WO-A2-0167868  
FR-A1-2697133  
WO-A1-2010046238  
M. SAWAMURA ET AL.: "Characteristic odor components of Citrus reticulata Blanco (Ponkan) cold-pressed oil", BIOSCI. BIOTECHNOL. BIOCHEM., vol. 68, no. 8, 16 April 2004 (2004-04-16), pages 1690-1697, XP055036609, cited in the application table 2

**(57)** Изобретение касается противомикробной композиции и способа дезинфекции, включающего применение противомикробной композиции. Настоящее изобретение, в частности, касается противомикробной композиции для личной гигиены, гигиены полости рта и очищения твердых поверхностей. Было обнаружено, что композиции, содержащие от 0,001 до 5 мас.% тимола, от 0,001 до 5 мас.% ментадиеновых спиртов, выбранных из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов, и носитель, содержащий воду, этанол, пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль или их смесь, обеспечивают синергетическое противомикробное действие. В предпочтительном аспекте указанная композиция также содержит от 1 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.

**B1**

**026135**

**026135**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается противомикробной композиции и способа дезинфекции с использованием данной противомикробной композиции. Настоящее изобретение, в частности, касается противомикробной композиции для использования в области личной гигиены, гигиены полости рта и очистки твердых поверхностей.

### Уровень техники

Мыло или чистящие композиции для санитарной обработки и дезинфекции приносят огромную пользу, так как их правильное использование обычно может снизить количество микроорганизмов и патогенов, с которыми сталкивается человек. Таким образом, данные композиции могут, например, играть существенную роль в снижении частоты возникновения и распространения инфекционных заболеваний.

Известны мыльные композиции для санитарной обработки и дезинфекции, содержащие противомикробные средства на основе хлора, такие как триклозан. Данные композиции требуют достаточно длительного времени контакта для достижения заметного противомикробного эффекта. На практике пользователи, в частности дети, не тратят столь длительного времени на процесс очистки, и в результате очищение с использованием таких композиций не обеспечивает адекватной профилактики поверхностных или наружных инфекций или адекватной защиты от заболеваний. Пользователь несмотря на мытье рук часто в итоге сталкивается с недостаточным удалением бактерий с кожи. По этой причине он может стать причиной дальнейшего загрязнения других живых и/или неживых поверхностей и способствовать распространению патогенов и соответствующих заболеваний. Пользователи в целом и дети в частности, которые перед едой моют грязные руки с помощью медленнодействующих противомикробных композиций в течение относительно короткого времени, подвержены риску заражения.

Аналогично, в области очистки твердых поверхностей, например мытья пола, стола или других принадлежностей, противомикробные средства в составе композиции контактируют с субстратом всего несколько минут, после чего поверхность или протирают, или промывают водой. Такие короткие интервалы очистки неэффективны для обеспечения требуемого эффекта большинством известных противомикробных средств, обычно содержащихся в таких продуктах, так как для надлежащего удаления микробов необходимо от нескольких минут до нескольких часов.

Таким образом, существует потребность в композиции, которая при нанесении оказывала бы относительно более эффективное противомикробное действие в течение относительно короткого периода очищения, предпочтительно около 30 с или менее, более предпочтительно 15 с или менее.

Общепризнанным классом противомикробных соединений являются фенольные соединения [P.A. Goddard и K.A. McCue, "Disinfection, Sterilisation and Preservation", ред. S.S. Block, 5-е издание, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001, с. 255-282.]. Однако не каждое фенольное соединение можно использовать в качестве противомикробного средства. Более того, многие фенолы - даже если они обладают противомикробным действием - могут иметь нежелательные побочные эффекты, такие как коррозионную агрессивность, неприятный запах и раздражение или повышение чувствительности кожи человека или животного.

Конкретной проблемой тимола является то, что его присутствие в готовой форме обычно явно ощущается из-за его ольфакторных свойств. Несмотря на то что данные свойства могут давать преимущество, по меньшей мере в какой-то степени, в некоторых душистых композициях, некоторыми пользователями они воспринимаются как чрезмерно интенсивные при использовании в концентрациях, эффективных для быстрой дезинфекции. Кроме того, использование более низкой концентрации соединений с сильным запахом, включая тимол, или доступность противомикробных соединений с менее заметным запахом или без запаха, дает большую свободу производителям в том, что касается добавления альтернативных ароматов в композицию с меньшими дозировками. Поэтому существует потребность в альтернативных противомикробных композициях и способах, которые предпочтительно требуют меньших концентраций тимола и/или обладают более приемлемым органолептическим профилем.

В WO 2010/046238 A1 описана эффективная противомикробная композиция, обеспечивающая быстрое уничтожение патогенных бактерий и содержащая от 0,01 до 5 мас.% тимола, от 0,01 до 5 мас.% терпинеола и носитель. В WO 2010/046238 A1 также описан способ дезинфекции поверхности, включая стадию нанесения вышеуказанной композиции на поверхность.

В WO 11/117424 описаны композиции ингибиторов вирусов для терапевтического применения *in vivo*, содержащие комбинацию (-)-карвона, гераниола и дополнительного эфирного масла.

WO 06/053458 касается описания бактерицидных препаратов, содержащих душистые вещества, оказывающие быстрое бактерицидное воздействие на грамотрицательные и предпочтительно также на грамположительные бактерии, и способа получения данных препаратов. В указанном документе описана готовая форма, содержащая (a) по меньшей мере 0,2% (вес./об.) одного или нескольких определенных душистых веществ, (b) от 4 до 20% (вес./об.) гидротропа и (c) от 0,1 до 9% (вес./об.) одного или нескольких определенных поверхностно-активных веществ. В указанном документе также описано, что некоторые душистые вещества оказывают быстрое (30 с) бактерицидное действие на грамотрицательные бактерии.

WO 06/120494 касается повышения эффективности антибиотиков. В указанном документе описана

фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно первое вещество, выбранное из карвеола, тимола, эвгенола, борнеола, карвакрола, их изомеров, производных и их смесей, и по меньшей мере одно второе вещество, которое представляет собой антибиотик, например амоксициллин.

WO 12/012385 касается композиций, содержащих одно или более производное эфирных масел, для использования в композициях для личной гигиены (например, средств для ухода за зубами) с благоприятным терапевтическим эффектом. В указанном документе описана композиция, содержащая одно или более производных исходных эфирных масел, выбранное из альдегидов, кетонов, спиртов, фенольных смол или кислот, для использования в композициях личной гигиены, в концентрации от 0,02 до 5,0 мас.%, для обеспечения эффективного противомикробного воздействия, предпочтительно где одно или более производное выбрано из ацеталей альдегидов или кетонов исходного эфирного масла; сложных или простых эфиров спиртов или фенольных смол исходного эфирного масла; сложных эфиров кислот исходного эфирного масла или их смесей.

WO 01/67868 A2 касается акарицидов. В данном документе также описано масло, экстрагированное из *Chenopodium ambrosioides*, содержащее, среди прочего, карвеол и тимол.

WO 2004/006679 A2 касается композиций и способов контроля поражающих растения паразитов с помощью растительных экстрактов, полученных из видов *Chenopodium*. В указанном документе также описаны образцы масла, полученные из частей растений выше корня, содержащие, среди прочего, карвеол и тимол.

В работе Masayoshi et al. [Biosci. Biotechnol. Biochem, vol. 68(8), с. 1690-1697, (2004)] представлено исследование масла холодного отжима *Citrus reiculata* Blanco (понкан) и его окисленных фракций методами ГХ и ГХ-МС. В указанном документе описано, что ароматические компоненты окисленных фракций масла холодного отжима кожуры понкана включают, среди прочего, периллиловый спирт и тимол.

В FR 2697133 описаны биоцидные и/или биостатические композиции, содержащие монооксигенированные сесквитерпены общей формулы  $C_{15}H_xO$ , в которой  $x$  равен 20-26, и ароматические соединения.

Несмотря на общую доступность противомикробных соединений и композиций сохраняется постоянная потребность в альтернативных противомикробных композициях и действующих соединениях, пригодных для использования в таких композициях. В частности, в контексте современных привычек потребителя сохраняется потребность в альтернативных композициях, обеспечивающих быстрое противомикробное действие. Такие альтернативные композиции могут снизить зависимость от используемого в настоящий момент сырья. Более того, в сфере противомикробных средств доступность альтернативных средств может снизить риск возникновения устойчивости или невосприимчивости микробов к некоторым противомикробным соединениям.

Кроме того, существует постоянная потребность в уменьшении общего количества действующих веществ, необходимых для противомикробной композиции. Данная потребность, например, обусловлена стремлением к экономической эффективности, так как указанные композиции особенно актуальны для развивающихся стран. Более того, уменьшение количества может также быть полезным в плане защиты окружающей среды.

В контексте рассмотренных проблем и недостатков предшествующего уровня техники целью настоящего изобретения является получение альтернативных противомикробных композиций.

Частной целью настоящего изобретения является получение подобных композиций, для которых требуются более низкие дозировки противомикробных соединений.

Аналогичным образом, целью настоящего изобретения является получение противомикробной композиции, в которой ольфакторный вклад противомикробного действующего вещества минимален или в которой действующее вещество способствует созданию приемлемого или даже приятного для пользователя аромата.

Другой частной целью настоящего изобретения является получение противомикробной композиции, способствующей уменьшению требуемого времени контакта в способе дезинфекции поверхности.

В частности, целью настоящего изобретения является получение противомикробной композиции, обеспечивающей улучшенную дезинфекцию при очищении таких поверхностей человеческого тела, как кожа и полость рта.

Другой целью настоящего изобретения является получение альтернативного способа санитарной обработки и/или дезинфекции, в частности для поверхностей.

Другой целью настоящего изобретения является получение способа, позволяющего осуществлять дезинфекцию за более короткий период времени. Более конкретно, целью настоящего изобретения является получение способа, в котором время дезинфекции составляет менее 300 с, предпочтительно менее 120 с, более предпочтительно менее 60 с и более предпочтительно менее 15 с.

В частности, целью настоящего изобретения является разработка способа дезинфекции, обеспечивающего улучшенную дезинфекцию при очищении поверхностей, в частности твердых поверхностей или поверхностей человеческого тела, таких как кожа и полость рта.

#### **Краткое описание изобретения**

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что одной или большего числа вышеуказанных целей

можно достичь с использованием настоящего изобретения. Так, авторы настоящего изобретения обнаружили, что композиции, содержащие определенные ментадиеновые спирты и тимол, обеспечивают синергетическое противомикробное действие. Такие композиции обеспечивают аналогичное или более эффективное противомикробное действие в аналогичных или более низких концентрациях по сравнению с тимолом и альфа-терпинеолом. В частности, авторы обнаружили, что комбинации определенных ментадиеновых спиртов и тимола по настоящему изобретению способны оказывать очень быстрое противомикробное действие. Например, авторы обнаружили, что с использованием композиций по настоящему изобретению полной инактивации микробов можно достичь за время контакта, равное всего лишь 15 с.

Вследствие повышенной противомикробной эффективности ментадиеновых спиртов в комбинации с тимолом уменьшение необходимого количества тимола выгодным образом способствует также снижению ольфакторных недостатков, вызванных присутствием большого количества тимола.

Соответственно в первом аспекте настоящего изобретения описана противомикробная композиция, содержащая:

- i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
- ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
- iii) носитель,

где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-олов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов; и где указанный носитель включает воду, этанол, пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль или их смесь. Во втором аспекте настоящего изобретения описан способ дезинфекции поверхности, включающий следующие стадии:

a. нанесение на поверхность композиции, содержащей:

- i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
- ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
- iii) носитель,

где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-олов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов;

и

b. удаление композиции с поверхности.

Особенно предпочтительно, чтобы используемая в способе по второму аспекту настоящего изобретения композиция представляла собой композицию по первому аспекту настоящего изобретения.

В третьем аспекте в настоящем изобретении описано применение композиции для улучшения гигиены, где указанная композиция содержит:

- i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
- ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
- iii) носитель,

где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-олов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов.

#### **Подробное описание изобретения**

Во избежание недопонимания следует отметить, что любой признак одного аспекта настоящего изобретения можно использовать и в любом другом аспекте настоящего изобретения. Слово "содержащий" означает "включающий", но не обязательно "состоящий из" или "построенный из". Таким образом, термин "содержащий" предназначен не для ограничения перечисленными далее элементами, но скорее необязательно включает и неуказанные элементы, имеющие большую или меньшую функциональную значимость. Другими словами, перечисленные стадии или опции необязательно являются исчерпывающим перечнем. При любом использовании слов "включающий" или "имеющий" данные термины эквивалентны описанному выше термину "содержащий". Следует заметить, что приведенные ниже в описании примеры предназначены для разъяснения настоящего изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения только указанными примерами.

За исключением примеров, или если явно не указано иное, все числа в описании, обозначающие количества вещества или условия реакции, физические свойства веществ и/или применений, должны пониматься как предваряемые словом "около". Если не указано иное, числовые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", понимаются как включающие x и y. Когда для конкретного признака приведено множество предпочтительных диапазонов в формате "от x до y", подразумевается, что включены также и все диапазоны, комбинирющие различные приведенные различные граничные значения.

В тексте данного описания термин "дезинфекция" означает уменьшение количества жизнеспособ-

ных микроорганизмов в заданной среде или на заданной поверхности физическими или химическими средствами. Обычно дезинфекция включает уничтожение или дезактивацию указанных микроорганизмов. Настоящим изобретением охватывается как живая, так и неживая среда и поверхности.

Термин "микробицид" касается соединения, способного уничтожать, ингибировать рост или контролировать рост микроорганизмов в данном месте; микробициды включают бактерициды, фунгициды и альгициды. Термин "микроорганизм" включает, например, грибки (такие как дрожжевые грибки и плесневые грибки), бактерии и водоросли.

Противомикробная композиция содержит тимол, один или несколько ментадиеновых спиртов и носитель. Различные компоненты противомикробной композиции описаны ниже.

Композиции по настоящему изобретению предпочтительны для нетерапевтического применения и более предпочтительны для применения в очистке поверхностей человеческого тела, включая кожу, волосы или полость рта, или для очистки твердых поверхностей.

Ментадиеновые спирты.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению содержит от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов. Композиция содержит предпочтительно от 0,005 до 4,5 мас.%, более предпочтительно от 0,01 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,02 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,04 до 1 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мас.% и более предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов. В композициях, предназначенных для разбавления перед применением, минимальные предпочтительные концентрации одного или нескольких ментадиеновых спиртов могут быть выше. Например, при мытье рук водой и композицией по настоящему изобретению образуемая мыльная пена обычно на 50 вес % разбавлена по сравнению с изначальной композицией. Аналогично, при мытье тела кусковое мыло и жидкое мыло обычно разбавляются до около 8 мас.% мыла в воде, что соответствует примерно десятикратному разбавлению продукта. Следовательно, композиции по настоящему изобретению, предназначенные для разбавления при применении, предпочтительно содержат от 0,05 до 4,5 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,2 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,4 до 1 мас.% и более предпочтительно от 0,5 до 1 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов. Таким образом, концентрация одного или нескольких ментадиеновых спиртов в противомикробной композиции предпочтительно является такой, что при разбавлении или растворении данной композиции подходящей средой при использовании композиции концентрация разбавленной или растворенной смеси все еще достаточна для оказания противомикробного действия.

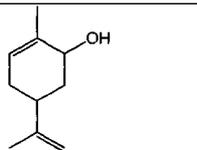
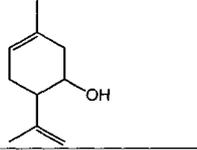
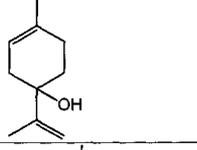
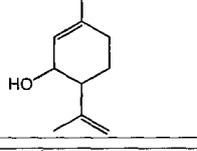
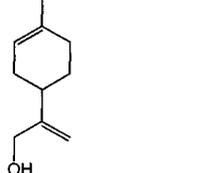
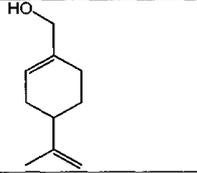
Ментадиеновый спирт может представлять собой отдельное соединение или смесь ментадиеновых спиртов, как подробно описано ниже. В некоторых предпочтительных вариантах выполнения смеси ментадиеновых спиртов предпочтительны, так как данные смеси могут демонстрировать улучшенную противомикробную активность против более широкого ряда разнообразных микробов. С другой стороны, вследствие причин, включающих, например, контроль готового препарата, предпочтительно, чтобы в случае, если композиция по настоящему изобретению содержит смесь таких ментадиеновых спиртов, то такая смесь предпочтительно содержит по меньшей мере 30 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 70 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 90 мас.% одного ментадиенового спирта относительно совокупного веса ментадиеновых спиртов.

В диапазонах концентраций одного или нескольких ментадиеновых спиртов, более низких, чем их нижние пределы концентрации, при использовании в комбинации с тимолом не будет достигаться требуемая кинетика быстрого противомикробного действия. При концентрациях ментадиеновых спиртов, более высоких, чем их верхние предпочтительные концентрации, при использовании в комбинации с тимолом, несмотря на то что кинетика действия не пострадает, авторы настоящего изобретения обнаружили, что в отличие от терапевтических/пестицидных/гербицидных применений, где сенсорные аспекты не являются критичными, в настоящем изобретении, которое предпочтительно касается личной гигиены, гигиены полости рта и очищения твердых поверхностей, где продукт контактирует с руками, полостью рта и другими частями тела, сенсорные аспекты, включая запах и ощущения на коже, будут страдать.

Один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов, 3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов, 2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-олов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов.

Примеры структур одного или нескольких ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению представлены в табл.1. В табл.1 показано, что каждый из данных ментадиеновых спиртов представляет собой гидроксид-1,8-n-ментадиен.

Таблица 1

2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол	
3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол	
4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енол	
3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол	
2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-ол	
(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанол	

Настоящим изобретением охватываются все стереоизомеры ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению. Например, если ментадиеновый спирт по настоящему изобретению содержит только один стереоцентр, охватываются оба энантиомера. Аналогичным образом, если ментадиеновый спирт по настоящему изобретению содержит, например, ровно два стереоцентра, имеется два набора по два энантиомера, в которых члены одного набора являются диастереомерами относительно членов другого набора. Охватываются все четыре данных стереоизомера. Таким образом, композиции, содержащие энантиомерно чистые соединения, рацемические смеси и другие смеси различных стереоизомеров, в равной степени предпочтительны, если ниже не указано иное.

Предпочтительно один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов.

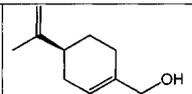
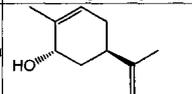
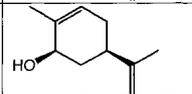
Более предпочтительно один или несколько ментадиеновых спиртов представляют собой 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолы. Указанные 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолы также известны как карвеолы. Более предпочтительно указанные ментадиеновые спирты представляют собой (5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолы. Указанные (5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолы включают (1R,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол и (1S,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енол. Смесь (1R,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола и (1S,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола является особенно предпочтительной. Примером такой смеси является (-)-карвеол.

В альтернативном варианте особенно предпочтительно, чтобы один или несколько ментадиеновых спиртов представляли собой (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанола. Указанные (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанола известны также как периллиловые спирты. Более предпочтительно ментадиеновый спирт представляет собой (S)-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанол, так как данное соединение особенно эффективно в комбинации с тимолом.

С учетом всего указанного выше также предпочтительно, чтобы один или несколько ментадиеновых спиртов были выбраны из группы, состоящей из (1R,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола, (1S,5R)-2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енола и (S)-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанола.

Структуры указанных предпочтительных ментадиеновых спиртов представлены в табл.2.

Таблица 2

(4S)-4-(1-метилэтенил)-1-циклогексен-1-метанол	
(1S,5R)-2-метил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-ол	
(1R,5R)-2-метил-5-(1-метилэтенил)-2-циклогексен-1-ол	

В случае, если носитель или растворитель при последующих применениях имеет водную основу, выгодно, чтобы один или несколько ментадиеновых спиртов были в достаточной степени растворимы в воде. Ментадиеновые спирты в достаточной степени растворимы в воде, если они растворяются по меньшей мере до минимальной концентрации, необходимой для противомикробной композиции по настоящему изобретению.

Преимущественно некоторые соединения по настоящему изобретению при включении в композиции по настоящему изобретению в эффективных дозировках имеют более слабый запах по сравнению с запахом терпинеола или запах, более приятный пользователю. Данное преимущество особенно относится, например, к карвеолам и периллиловым спиртам.

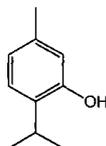
Смеси предпочтительных ментадиеновых спиртов также являются предпочтительными.

Не ограничивая себя какой-либо теорией, авторы изобретения считают, что синергетическое противомикробное действие ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению в комбинации с тимолом сходно для различных соответствующих ментадиеновых спиртов.

Подходящие ментадиеновые спирты по настоящему изобретению могут быть коммерчески доступны или могут быть получены методами химического синтеза. Такие методы, в целом, хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники.

Тимол.

Тимол имеет следующую структуру:



Тимол также известен как 2-изопропил-5-метилфенол.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению содержит от 0,001 до 5 мас.% тимола. Композиция содержит предпочтительно от 0,005 до 4,5 мас.%, более предпочтительно от 0,01 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,02 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,03 до 2 мас.%, более предпочтительно от 0,04 до 1 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 0,75 мас.% и более предпочтительно от 0,1 до 0,5 мас.% тимола. В композициях, которые необходимо разбавлять перед использованием, минимальные предпочтительные концентрации тимола могут быть выше по тем же причинам, что и для ментадиеновых спиртов. Следовательно, композиции по настоящему изобретению, которые необходимо разбавлять при использовании, предпочтительно содержат от 0,05 до 4,5 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 4 мас.%, более предпочтительно от 0,2 до 3 мас.%, более предпочтительно от 0,4 до 1 мас.% и более предпочтительно от 0,5 до 1 мас.% тимола. Любой из диапазонов концентраций тимола предпочтительно объединяют с любым из диапазонов концентраций одного или нескольких ментадиеновых спиртов, как указано выше. Следовательно, противомикробная композиция по настоящему изобретению, например, содержит:

- от 0,01 до 0,4 мас.% тимола и
- от 0,05 до 1 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов.

Предпочтительные диапазоны концентраций тимола важны по тем же причинам, что и предпочтительные диапазоны концентраций одного или нескольких ментадиеновых спиртов, для достижения требуемой кинетики быстрого противомикробного действия, без сенсорных неудобств при использовании композиции в продуктах личной гигиены, гигиены полости рта или очищении твердых поверхностей.

Тимол можно добавлять в противомикробную композицию в очищенной форме. Однако тимол представляет собой соединение, которое естественным образом содержится во многих видах растений. Поэтому в альтернативном варианте в противомикробную композицию можно добавлять растительные масла или растительные экстракты, полученные из таких тимолсодержащих видов растений, проверяя при этом, чтобы тимол присутствовал в композиции по настоящему изобретению в требуемой концентрации. Например, тимьяновое масло или экстракт тимьяна естественным образом содержат тимол. Тимьяновое масло или экстракт тимьяна получают из тимьяновых растений. Тимьяновое растение относится к растениям, принадлежащим к роду *Thymus*, и включает, но не ограничивается только ими, следую-

щие виды: *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, *Thymus saturoides*, *Thymus mastichina*, *Thymus broussonetti*, *Thymus maroccanus*, *Thymus pallidus*, *Thymus algeriensis*, *Thymus serpyllum*, *Thymus pulegoide* и *Thymus citriodorus*.

Носитель.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению содержит носитель. Носитель предпочтительно выбран из группы, состоящей из воды, масла, растворителя, неорганического зернистого материала, крахмала, воздуха и их смесей. Носитель для композиции по первому аспекту настоящего изобретения содержит воду, этанол, пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль или их смесь. Носитель составляет предпочтительно от 0,1 до 99 мас.% композиции. Противомикробная композиция может иметь твердую, жидкую, гелеобразную, пастообразную форму или форму твердого вещества с мягкой консистенцией, и носитель может быть выбран квалифицированным специалистом в данной области техники в зависимости от формата противомикробной композиции.

Примеры неорганических зернистых материалов включают глину, тальк, кальцит, доломит, оксид кремния и алюмосиликат. Примеры масел включают минеральные масла, масла биологического происхождения (например, растительные масла) и масла и воски нефтяного происхождения. Масла биологического происхождения предпочтительно имеют в своей основе триглицерид. Предпочтительно масло-носитель не является парфюмерным маслом. Таким образом, масло-носитель предпочтительно не влияет существенно на запах композиции, более предпочтительно масло-носитель совсем не влияет на запах композиции. Примеры растворителей включают спирты, простые эфиры и ацетон. Крахмал может представлять собой природный крахмал, полученный из пищевых зерновых культур, или может представлять собой модифицированный крахмал.

В некоторых предпочтительных вариантах выполнения подходящие растворители включают, например, воду; гликоли, включая этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль, дипропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; гликольэфиры; спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, фенетиловый спирт и феноксипропанол; кетоны, включая ацетон и метилэтилкетон; сложные эфиры, включая этилацетат, бутилацетат, триацетилцитрат и глицерин триацетат; карбонаты, включая пропиленкарбонат и диметилкарбонат; и их смеси. Предпочтительно растворитель выбран из воды, гликолей, гликольэфиров, сложных эфиров и их смесей. В некоторых предпочтительных вариантах выполнения подходящие твердые носители включают, например, циклодекстрин, оксиды кремния, диатомовую землю, воски, материалы на основе целлюлозы, соли щелочных и щелочно-земельных металлов (например, натрия, магния, калия) (например, хлорид, нитрат, бромид, сульфат) и уголь.

Воздух, например, можно использовать в качестве носителя, когда ментадиеновые спирты по настоящему изобретению и/или тимол распыляют или иным образом диспергируют в виде золя.

Особенно предпочтительными носителями являются вода или смесь масло/растворитель и еще более предпочтительным является носитель, представляющий собой смесь воды и масла. Так, во множестве предусмотренных областей применения, таких как личная гигиена/мытьё, гигиена полости рта и очищение твердых поверхностей, противомикробную композицию можно изготавливать на водной основе или на основе смеси масло/растворитель. Композиции на водной основе (вода является носителем) также могут представлять собой, например, продукты в формате геля. Композиции только на основе масло/растворитель могут представлять собой, например, продукты в форме безводного стика или продукты, содержащие пропелленты.

Таким образом, противомикробная композиция может, например, предпочтительно представлять собой композицию для личной гигиены в форме противомикробного безводного стика только на основе масло/растворитель, где указанная композиция имеет содержание воды менее 0,01 мас.%, и где указанная композиция предпочтительно не содержит воду. В альтернативном варианте противомикробная композиция может, например, предпочтительно представлять собой пропеллентсодержащую противомикробную композицию для личной гигиены, содержащую также пропеллент. Воздух также можно использовать в качестве пропеллента, например, в форме сжатого или сжиженного воздуха.

Однако, наиболее предпочтительный формат продукта имеет эмульсионную основу (вода и/или масло являются носителем) или способен образовывать эмульсию при разбавлении, например мыльные продукты в форме жидкости, твердого вещества, лосьона или полутвердого вещества для мытья рук, лица, тела, или продукты для бритья; зубная паста/принадлежности для гигиены полости рта, или продукты для очищения твердых поверхностей в форме жидкостей или брусков. Если продукт имеет эмульсионную основу, он предпочтительно также содержит одно или более поверхностно-активных веществ, как описано ниже.

Поверхностно-активные вещества.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит от 1 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные вещества могут, например, благоприятно влиять на эффективность очищения или устойчивость готовой формы композиции.

Таким образом, противомикробная композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит:

- a) от 0,001 до 5 мас.% тимолола,
- b) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению,
- c) носитель и
- d) от 1 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.

Особенно предпочтительно противомикробная композиция содержит от 1 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ в комбинации с одним или более ментадиеновыми спиртами и тимололом в наиболее предпочтительных для них концентрациях, как указано выше.

В целом, поверхностно-активные вещества могут быть выбраны из поверхностно-активных веществ, описанных в хорошо известных источниках, таких как "Surface Active Agents", vol. 1, Schwartz & Perry, Interscience 1949, vol. 2 Schwartz, Perry & Berch, Interscience 1958, и/или актуальное издание "McCutcheon's Emulsifiers and Detergents", напечатанное Manufacturing Confectioners Company или в "Tenside-Taschenbuch", H. Stache, 2-е издание, Carl Hauser Verlag, 1981; "Handbook of Industrial Surfactants" (4-е издание), Michael Ash и Irene Ash; Synapse Information Resources, 2008. Можно использовать любой тип поверхностно-активного вещества, то есть анионогенное, катионное, неионогенное, цвиттерионное или амфотерное. Предпочтительно одно или несколько поверхностно-активных веществ представляют собой анионогенные, неионогенные или комбинацию анионогенного и неионогенного поверхностно-активных веществ. Более предпочтительно одно или несколько поверхностно-активных веществ являются анионогенными.

Особенно предпочтительным поверхностно-активным веществом является мыло. Мыло представляет собой поверхностно-активное вещество, подходящее для целей личной гигиены с использованием противомикробной композиции по настоящему изобретению. Мыло предпочтительно представляет собой C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> мыло, более предпочтительно C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub> мыло и наиболее предпочтительно C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub> мыло. Мыло может иметь или не иметь одну или более углерод-углерод двойных связей или тройных связей. Катион в мыле может представлять собой, например, щелочной металл, щелочно-земельный металл или аммоний. Предпочтительно катион мыла выбран из натрия, калия или аммония. Более предпочтительно катион в мыле представляет собой натрий или калий.

Мыло можно получать путем омыления жира и/или жирной кислоты. Жиры или масла могут представлять собой жиры или масла, обычно используемые в производстве мыла, такие как талловый жир, технические стеарины, пальмовое масло, пальмовые стеарины, соевое масло, рыбий жир, касторовое масло, рисовое масло, подсолнечное масло, кокосовое масло, масло бабассу, пальмоядровое масло и другие. В вышеуказанном способе жирные кислоты получают из масел/жиров, выбранных из кокосового, рисового, арахисового, таллового, пальмового, пальмоядрового, хлопкового, соевого, касторового и так далее. Мыло на основе жирных кислот также можно получать синтетически (например, окислением нефти или гидрогенизацией монооксида углерода способом Фишера-Тропша). Можно использовать смоляные кислоты, такие как содержащиеся в талловом масле. Могут также использоваться нафтеновые кислоты.

Талловые жирные кислоты можно получать из различных источников животного происхождения. В объем настоящего изобретения включены также другие аналогичные смеси, такие как смеси из пальмового масла и полученные из различных животных талловых жиров и сала.

Типичная смесь жирных кислот содержит от 5 до 30 мас.% кокосовых жирных кислот и от 70 до 95 мас.% жирных кислот из отвержденного рисового масла. Жирные кислоты, полученные из других подходящих масел/жиров, таких как арахисовое, соевое, талловое, пальмовое, пальмоядровое и так далее, также можно использовать в других целевых пропорциях. Мыло, содержащееся в твердых формах по настоящему изобретению, предпочтительно содержится в количестве от 30 до 80 мас.%, более предпочтительно от 50 до 80 мас.% и более предпочтительно от 55 до 75 мас.% композиции. Мыло, содержащееся в жидких формах композиции, предпочтительно составляет от 0,5 до 20 мас.%, более предпочтительно от 1 до 10 мас.% композиции.

Другие предпочтительные поверхностно-активные вещества представляют собой глицинаты жирных кислот и жирные амфокарбоксилаты. Глицинаты жирных кислот представляют собой жирнокислые амиды солей глицина, включая, например, натрий кокоил глицинат. Жирные амфокарбоксилаты представляют собой амфотерные поверхностно-активные вещества, включая, например, натрий лауроамфоацетат (то есть натрий 2-[1-(2-гидроксиэтил)-2-ундецил-4,5-дигидроимидазол-1-ия-1-ил]ацетат). Другой пример подходящих поверхностно-активных веществ представляет собой производные изетионатов, включая ацилизетионаты.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению также пригодна для очистки твердых поверхностей. В таких областях применения предпочтительные поверхностно-активные вещества представляют собой неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, предпочтительно C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub> этоксилаты жирных спиртов, содержащие от 1 до 8 этиленоксидных групп, когда продукт имеет жидкую форму. Когда продукт для очистки твердых поверхностей имеет твердую форму, поверхностно-активные вещества предпочтительно выбраны из первичных алкилсульфатов, вторичных алкилсульфонатов, алкилбензолсульфонатов, этоксилированных алкилсульфатов или спиртовых этоксилатных неионогенных поверхностно-активных веществ. Композиция также может содержать анионогенное поверх-

ностно-активное вещество, такое как алкил эфирсульфат, предпочтительно содержащие от 1 до 3 этиленоксидных групп, природного или синтетического происхождения, и/или сульфоновую кислоту. Особенно предпочтительными являются натрия лаурилэфирсульфаты. В композиции также может содержаться алкил полиглюкозид, предпочтительно имеющий длину углеродной цепи от C6 до C16. Другие классы подходящих поверхностно-активных веществ включают катионные поверхностно-активные вещества, такие как соединения четвертичного аммония с длинной цепью, и амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины и алкилдиметиламинооксиды. Подходящие концентрации поверхностно-активных веществ в жидких формах для очистки твердых поверхностей в целом составляют от около 0,5 до 10, предпочтительно от 1 до 5% веса композиции. В твердых композициях поверхностно-активное вещество предпочтительно составляет от 5 до 40, предпочтительно от 10 до 30% веса композиции.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению может применяться в композиции для гигиены полости рта, например в препаратах по уходу за зубами/зубной пасте или в ополаскивателе для рта. В таких областях применения предпочтительные поверхностно-активные вещества имеют анионогенную, неионогенную или амфотерную природу, предпочтительно анионогенную или амфотерную. Анионогенное поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой алкилсульфат щелочного металла, более предпочтительно натрия лаурилсульфат (SLS). Также можно использовать смеси анионогенных поверхностно-активных веществ. Амфотерное поверхностно-активное вещество предпочтительно представляет собой бетаин, более предпочтительно алкиламидопропил бетаин (где алкильная группа представляет собой линейную C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> цепь) и наиболее предпочтительно амидопропилбетаин жирных кислот кокосового масла (CAPB). Также можно использовать смеси амфотерных поверхностно-активных веществ. Подходящие концентрации поверхностно-активных веществ в продуктах по уходу за полостью рта в целом составляют от около 2 до около 15%, предпочтительно от около 2,2 до около 10%, более предпочтительно от около 2,5 до около 5% веса всей композиции.

Таким образом, особенно предпочтительно противомикробные композиции включают мыло, алкилсульфат или линейный алкилбензолсульфонат в качестве поверхностно-активных веществ. Более предпочтительно одно или более поверхностно-активных веществ выбраны из группы, состоящей из мыла, алкилсульфатов и линейных алкилбензолсульфонатов.

Жидкие и твердые композиции.

Противомикробная композиция может иметь твердую, жидкую, гелеобразную или пастообразную формы. Квалифицированный специалист в данной области техники может получать композиции в различных форматах посредством выбора одного или нескольких носителей и/или поверхностно-активных веществ. Противомикробные композиции по настоящему изобретению пригодны для очистки и гигиены, в частности для очистки и гигиены кожи. Настоящим изобретением предусматривается, что противомикробную композицию можно использовать в качестве продукта, требующего смывания, и продукта, не требующего смывания, предпочтительно в качестве продукта, требующего смывания. Противомикробную композицию по настоящему изобретению также можно использовать для очистки и гигиены твердых поверхностей, таких как стекло, металл, пластик и тому подобные.

Особенно предпочтительным носителем является вода. В случае присутствия воды она предпочтительно составляет по меньшей мере 1 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 2 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 5 мас.% композиции. Когда вода является носителем, возможно изготовление жидких и твердых композиций. Различные количества воды могут быть предпочтительными в зависимости от формата продукта. Когда вода является носителем, предпочтительная жидкая противомикробная композиция по настоящему изобретению содержит:

- a) от 0,01 до 5 мас.% тимола,
- b) от 0,05 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов,
- c) от 10 до 99,9 мас.% воды и
- d) от 1 до 30 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.

Жидкая противомикробная композиция пригодна для очищения кожи, в частности для мытья рук или для умывания лица.

Когда вода является носителем, предпочтительная твердая противомикробная композиция по настоящему изобретению содержит:

- a) от 0,05 до 5 мас.% тимола,
- b) от 0,05 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов,
- c) от 5 до 30 мас.% воды и
- d) от 30 до 80 мас.% поверхностно-активного вещества.

Твердая противомикробная композиция предпочтительно имеет форму формованного твердого материала, более предпочтительно форму бруска. Твердая противомикробная композиция пригодна, в частности, для очищения кожи, в частности для мытья рук или для умывания лица.

Данная твердая противомикробная композиция в форме бруска может, например, представлять собой кусок мыла. Мыльные композиции в форме бруска широко известны и могут быть аналогичны следующей неограничивающей иллюстративной композиции, содержащей 75,6 мас.% безводного натриево-

го мыла, 1,0 мас.% глицерина, 0,5 мас.% карбоната натрия, 0,2 мас.% ЕНДР (этан-1-гидрокси-1,1-дифосфонат) кислоты, 0,04 мас.% тетранатриевой соли ЭДТА (этилен-диамин-тетрауксусная кислота), 8,5 мас.% гидратированного силиката магния (тальк), 0,7 мас.% хлорида натрия, 0,05 мас.% красителей, 0,75 мас.% отдушки, от 0,05 до 10 мас.% противомикробных средств, включая ментадиеновые спирты и тимол по настоящему изобретению, и воду до 100 мас.%.

В альтернативном варианте неорганический зернистый материал также является подходящим носителем. Когда неорганический зернистый материал является носителем, противомикробная композиция имеет твердую форму. Предпочтительно неорганический зернистый материал представляет собой тальк. Когда неорганический зернистый материал представляет собой тальк, твердая противомикробная композиция особенно пригодна в качестве тальковой пудры для нанесения на лицо или тело.

В соответствии с другим альтернативным вариантом предпочтительным носителем является растворитель, отличный от воды. Несмотря на то что можно использовать любой растворитель, предпочтительным растворителем является спирт. Спирты с короткой цепью, в частности этанол, пропанол и изопропанол, особенно предпочтительны в качестве носителя для противомикробной салфетки или противомикробной композиции для дезинфекции рук.

Такие растворители, как этанол и изопропанол, в целом, самостоятельно обладают противомикробным действием. Однако, они также являются летучими и могут испаряться во время применения композиции. Таким образом, их концентрация на обрабатываемой поверхности может снижаться до уровня ниже минимально необходимого для противомикробного действия еще до окончания минимального периода времени, необходимого для дезинфекции. Напротив, тимол и ментадиеновые спирты по настоящему изобретению являются намного менее летучими и, следовательно, могут оказывать более длительное противомикробное действие при нанесении на кожу.

Дополнительные компоненты.

Композиция может также содержать различные дополнительные компоненты, известные квалифицированному специалисту в данной области техники. Такие дополнительные компоненты включают (но не ограничены только ими): отдушки, красители, консерванты, смягчители, солнцезащитные средства, эмульгаторы, желирующие средства, загустители, влагоудерживающие средства (например, глицерин, сорбит), секвестранты (например, ЭДТА) или полимеры (например, производные целлюлозы для структурирования, такие как метилцеллюлоза).

Тимол и некоторые ментадиеновые спирты по настоящему изобретению могут влиять на ольфакторные свойства композиции. Хотя некоторые из указанных соединений можно использовать, например, в парфюмерных композициях, настоящее изобретение касается противомикробных композиций. Поэтому данная композиция предпочтительно не является парфюмерной композицией, несмотря на то что в ней могут содержаться другие парфюмерные компоненты. В настоящем изобретении парфюмерная композиция определяется как композиция, включающая множество ольфакторных компонентов, предназначенная только для обеспечения гармоничного аромата.

Синергетический эффект настоящего изобретения.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что хотя один или несколько ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению, взятые отдельно, или тимол, взятый отдельно, самостоятельно не демонстрируют кинетику быстрого противомикробного действия, комбинация одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимола в определенных концентрациях обеспечивает синергетическое противомикробное действие, что особенно важно в процессах очищения, требующих смывания, при которых время взаимодействия противомикробных действующих веществ и поверхности невелико, то есть порядка менее 5 мин, предпочтительно менее 2 мин, более предпочтительно менее минуты и зачастую менее 15 с.

Синергетические комбинации ментадиеновых спиртов и тимола.

Противомикробное действие двух или более действующих веществ считается аддитивным, если объединенное действие является результатом простого сложения действий, которые отдельные компоненты оказывают при индивидуальном использовании. Напротив, противомикробное действие двух или более действующих соединений считается синергетическим, если объединенное действие двух или более веществ оказывается эффективнее того, чего можно ожидать от аддитивного действия. Не намереваясь ограничивать себя какой-либо теорией, авторы изобретения считают, что противомикробное действие одного соединения может быть усилено действием другого соединения и наоборот. Такое усиление может быть, например, обусловлено кооперативным взаимодействием механизмов противомикробного действия на молекулярном уровне. Такое усиленное противомикробное действие может проявляться, например, в том, что для полного уничтожения микробов необходимы более низкие концентрации действующих веществ или, альтернативно, что аналогичное уничтожение микробов достигается за более короткое время.

Способность противомикробной композиции, содержащей два или более действующих вещества, к синергетическому противомикробному действию можно определять, например, следуя методикам и используя критерии, указанные ниже в примере 1. Обычно доказательство синергетического противомикробного действия можно получить при использовании концентраций, более низких, чем минимальный

биоцидный уровень каждого из компонентов, взятого отдельно. Однако в целом считают, что синергетическое действие также может проявляться при использовании более высоких концентраций одного или нескольких действующих соединений, чем минимальные биоцидные концентрации при их индивидуальном использовании.

Противомикробная композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит один или несколько ментадиеновых спиртов и тимол в соответствии с настоящим изобретением в концентрациях, при которых они могут демонстрировать синергетическое противомикробное действие. Таким образом, концентрации одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимол в противомикробной композиции предпочтительно такие, что при разбавлении или растворении композиции в подходящей среде во время использования (например, при мытье рук водой и композицией по настоящему изобретению) концентрация разбавленной или растворенной смеси остается достаточной для эффективного противомикробного действия. То есть для оказания синергетического противомикробного действия концентрации одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимол в композиции ( $C_{\text{компл,МС}}$  и  $C_{\text{компл,тимол}}$  соответственно) предпочтительно таковы, что при заданной концентрации одного или нескольких ментадиеновых спиртов в среде применения ( $C_{\text{ср,МС}}$ ) тимол присутствует в среде по меньшей мере в минимальной концентрации ( $C_{\text{ср,тимол}}$ ) или наоборот (при заданном  $C_{\text{ср,тимол}}$  присутствует минимальная  $C_{\text{ср,МС}}$ , достаточная для обеспечения синергетического противомикробного действия). В настоящем изобретении среда применения означает среду, в которой желательно противомикробное действие. Например, в областях применения, касающихся личной гигиены, таких как мытье рук, композиция может представлять собой твердый брусок мыла. В этом случае  $C_{\text{компл}}$  означает концентрацию компонента в бруске мыла, в то время как  $C_{\text{ср}}$  означает концентрацию в пене. Минимальную и оптимальную концентрации можно, например, определять по методике, описанной в примере 1, или в соответствии с одним из стандартов, подробно описанных ниже. В целом, предпочтительно, чтобы концентрации одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимол в композиции по настоящему изобретению были равны или превосходили оптимальные концентрации в среде применения, так как во многих типичных областях применения композицию используют в чистом виде или разбавляют с образованием среды применения.

Неожиданно оказалось, что синергия между ментадиеновыми спиртами и тимолом в композициях по настоящему изобретению возникает в широком диапазоне концентраций и соотношений концентраций. В зависимости от факторов, включающих тип противомикробной композиции, планируемая область применения (например, очиститель твердой поверхности, очиститель кожи или средство для дезинфекции рук), предпочтительны различные диапазоны и соотношения концентраций.

Так, например, когда требуется противомикробное действие против *E. Coli*, для определения предпочтительных концентраций в среде  $C_{\text{ср}}$  можно использовать данные примера 1. Например, в случае, когда необходима полная дезактивация микробов в определенной среде из примера 1, и если ментадиеновый спирт представляет собой периллиловый спирт, и  $C_{\text{ср,МС}}$  выбрана равной 0,025% (вес./об.),  $C_{\text{ср,тимол}}$  предпочтительно составляет по меньшей мере 0,025% (вес./об.) и наоборот.

В альтернативном варианте необходимое противомикробное действие может быть достигнуто путем подбора соотношения соответствующих концентраций одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимол.

Учитывая вышеуказанные доводы относительно планируемой противомикробной эффективности и другие доводы, включая, например, сенсорные свойства, растворимость, экономические факторы, в некоторых областях применения предпочтительным является соотношение концентрации тимол и ментадиенового спирта более 1, в то время как в других областях применения предпочтительным является соотношение концентрации тимол и ментадиенового спирта менее 1, при этом концентрации выражены в процентах по весу.

Так, в случае, если желательно соотношение концентрации тимол и ментадиенового спирта меньше 1, противомикробная композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит один или несколько ментадиеновых спиртов и тимол в соотношении концентраций тимол:ментадиеновый спирт от 1:1 до 1:12, где концентрации выражены в процентах по весу.

В альтернативном варианте, если желательно иметь соотношение концентрации тимол и ментадиенового спирта больше 1, противомикробная композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит один или несколько ментадиеновых спиртов и тимол в соотношении концентраций, указанном ниже.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения синергетическая противомикробная композиция содержит тимол и карвеол. Предпочтительно весовое соотношение тимол и карвеола составляет от 1/0,19 до 1/4,38, предпочтительно от 1/0,33 до 1/4,38.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения синергетическая противомикробная композиция содержит тимол и периллиловый спирт. Предпочтительно весовое соотношение тимол и периллилового спирта составляет от 1/0,13 до 1/2,5.

Другое дополнительное преимущество настоящего изобретения заключается в том, что было замечено, что обработка поверхности композицией по настоящему изобретению, содержащей один или несколько ментадиеновых спиртов и тимол, неожиданно обеспечивает продолжительную защиту поверх-

ности от роста микробов в течение значительного периода времени после обработки.

Эффект от включения поверхностно-активного средства.

Для удобства композиции, пригодные для способов, требующих смывания, как описано выше, включают поверхностно-активное вещество для осуществления очистки. Неожиданным даже для авторов настоящего изобретения образом оказалось, что в то время как поверхностно-активное вещество самостоятельно не достигает быстрого уничтожения микробов в концентрации, используемой в требующих смывания способах, оно способствует дальнейшему улучшению снижения количества жизнеспособных микробов на поверхности за короткий период времени, когда указанные поверхности моют композицией, содержащей один или несколько ментадиеновых спиртов, тимол и дополнительное поверхностно-активное вещество. Таким образом, в то время как поверхностно-активное вещество обычно известно как отвечающее за смывание грязи, а также используемых в композиции противомикробных средств, в настоящем изобретении оно обеспечивает весьма ценное дополнительное преимущество, заключающееся в усилении снижения количества жизнеспособных микробов по сравнению с композицией, содержащей только комбинацию ментадиеновых спиртов и тимола.

Однако неожиданно было обнаружено, что некоторые поверхностно-активные вещества могут снижать активность противомикробных средств. Это может происходить, например, в случае кокоил глицината и лауроамфоацетата. В целом, поверхностно-активные вещества необходимы для чистящих композиций для получения хороших результатов очистки. Так как, среди прочего, целью настоящего изобретения является получение противомикробной чистящей композиции, следовательно целью настоящего изобретения также является получение ментадиеновых спиртов, способных оказывать улучшенное противомикробное действие в комбинации с тимолом в присутствии таких поверхностно-активных веществ. Было обнаружено, что, в частности, (-)-карвеол и периллиловый спирт демонстрируют усиленное противомикробное действие в комбинации с тимолом. Следовательно, композиция по настоящему изобретению предпочтительно содержит один или несколько ментадиеновых спиртов, выбранных из (-)-карвеола и периллилового спирта. Более конкретно, предпочтительно, чтобы в случае, когда композиция по настоящему изобретению содержит поверхностно-активное вещество, выбранное из кокоил глицината и лауроамфоацетата, ментадиеновый спирт был выбран из (-)-карвеола и периллилового спирта, и более предпочтительно ментадиеновый спирт представляет собой периллиловый спирт.

#### **Способ по настоящему изобретению**

В соответствии со вторым аспектом настоящее изобретение касается способа дезинфекции поверхности, включающего следующие стадии:

a. нанесение на поверхность композиции, содержащей:

i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,

ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и

iii) носитель,

где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из

2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов,

3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов,

4-метил-1-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-енолов,

3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов,

2-(4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)проп-2-ен-1-олов и

(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов;

и

b. удаление композиции с поверхности.

Предпочтительно поверхность представляет собой кожу. Так, например, такая поверхность, как руки, лицо, тело или полость рта, контактирует с композицией по настоящему изобретению. Если поверхность представляет собой поверхность тела человека или животного, данный способ предпочтительно является нетерапевтическим способом дезинфекции поверхности. В альтернативном варианте поверхность представляет собой любую твердую поверхность. Обычно такие твердые поверхности представляют собой поверхности, которые часто нуждаются в очистке, и предпочтительно также нуждаются в частой санитарной обработке и дезинфекции. Такие поверхности могут находиться во многих домашних или промышленных помещениях и могут включать, например, поверхности в кухне и в ванной, поверхности стола, пола, стен, окон, принадлежностей, столовых приборов и посуды. Такие поверхности могут быть изготовлены из различных материалов, включая, например, пластик, дерево, металл, керамику, стекло, бетон, мрамор и окрашенные поверхности.

Композицию можно наносить на поверхность любыми подходящими способами, известными квалифицированному специалисту. Например, подходящий способ может представлять собой наливание, накальвание, распыление или протирку в случае жидкой композиции.

Композиция, которую наносят в способе по второму аспекту настоящего изобретения, описана выше. Особенно предпочтительно данная композиция представляет собой композицию по первому аспекту настоящего изобретения.

Предпочтительно указанный способ включает разбавление или растворение композиции подходя-

щим растворителем, предпочтительно водой, до или во время нанесения композиции на поверхность. Такое растворение является особенно предпочтительным в случае, когда композиция представляет собой твердую композицию. В альтернативном варианте твердые композиции также можно непосредственно распылять, растирать или разбрызгивать, например, в форме порошка.

Способ по второму аспекту настоящего изобретения также включает стадию удаления композиции с поверхности. В данном контексте удаление композиции также включает частичное удаление композиции, так как следы композиции могут оставаться на поверхности. Во многих типичных ситуациях, включая мытье кожи или очистку твердых поверхностей, приемлемо или иногда даже желательно, чтобы часть композиции, в частности, некоторые действующие вещества, оставалась на поверхности. Поэтому стадия b предпочтительно включает удаление по меньшей мере 5 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 25 вес.%, более предпочтительно по меньшей мере 50 вес.% и более предпочтительно по меньшей мере 75 вес.% композиции. Предпочтительно стадия удаления композиции включает ополаскивание поверхности подходящим растворителем или протирку поверхности подходящей салфеткой, более предпочтительно данная стадия состоит из ополаскивания поверхности подходящим растворителем или протираания поверхности подходящей салфеткой. В альтернативном варианте стадия удаления может также включать испарение части композиции, например, когда композиция содержит летучие компоненты, например растворители.

Подходящей средой для промывания поверхности является вода, но это также может быть, например, смесь воды и спирта. Затем поверхность промывают предпочтительно достаточным количеством воды по истечении определенного периода времени для удаления любого видимого или осязаемого остатка композиции. В альтернативном варианте спиртовую салфетку или пропитанную водой/спиртом салфетку можно использовать для протирки поверхности для удаления видимых следов противомикробной композиции. Стадию удаления композиции (например, промыванием или протиркой поверхности) предпочтительно начинают менее чем через 5 мин, более предпочтительно менее чем через 2 мин, более предпочтительно менее чем через 1 мин, более предпочтительно менее чем через 30 с и более предпочтительно менее чем через 20 с после осуществления стадии нанесения композиции на поверхность благодаря неожиданно быстрому противомикробному действию композиций по настоящему изобретению. Несмотря на то что частичное уничтожение микробов может происходить практически мгновенно при нанесении композиции по настоящему изобретению, предпочтительно начинать стадию удаления композиции с поверхности по меньшей мере через 5 с, предпочтительно по меньшей мере через 10 с, более предпочтительно по меньшей мере через 15 с после осуществления стадии нанесения композиции на поверхность для обеспечения оптимального противомикробного действия. Объединение указанного времени во временные интервалы также является предпочтительным. Таким образом, более предпочтительно начинать стадию удаления композиции с поверхности (то есть стадию b) по истечении от 5 с до 2 мин, более предпочтительно от 10 с до 1 мин, более предпочтительно от 10 до 30 с и более предпочтительно от 15 до 20 с после осуществления стадии нанесения композиции на поверхность (то есть стадии a).

Время дезинфекции.

Указанное время между нанесением композиции и ее смыванием или стиранием предпочтительно касается времени дезинфекции для обеспечения оптимального очищения и санитарной обработки поверхности. Поэтому настоящее изобретение предпочтительно касается способа, в котором время дезинфекции T по указанному способу составляет менее 300 с, предпочтительно менее 120 с, более предпочтительно менее 60 с и более предпочтительно менее 15 с; где T определено как время, которое проходит с момента нанесения композиции на микробную культуру до снижения количества микробов на единицу объема данной культуры в 100000 раз; и где изначальное количество микробов предпочтительно превышает значение около 100000000 микробов на миллилитр, и где композиция предпочтительно представляет собой жидкую композицию.

Дезинфицирующее действие указанного способа (которое может быть выражено в терминах времени дезинфекции T) предпочтительно определяют согласно протоколу из примера 1, как описано далее в настоящем тексте. Данный тест относится к стандартизированной тестовой среде, в которой культура микроорганизмов находится в суспензии. Аналогичным подходящим тестом является стандартный суспензионный метод, описанный в Европейском Стандарте EN 1276 при условии, что время дезинфекции адаптируют к вышеуказанным критериям, что очевидно квалифицированному специалисту в данной области техники. В альтернативном варианте для определения дезинфицирующего действия может использоваться, например, один из способов тестирования, описанных в WO 2010/046238.

Данные способы тестирования также предпочтительно могут использоваться квалифицированным специалистом для определения оптимальных концентраций одного или нескольких ментадиеновых спиртов и тимола в противомикробной композиции по настоящему изобретению.

В альтернативном варианте поскольку описанный способ направлен на дезинфекцию поверхностей, время дезинфекции также можно определять методами, включающими использование поверхности. Поэтому настоящее изобретение предпочтительно касается способа по настоящему изобретению, в котором время дезинфекции поверхности T<sub>2</sub> согласно указанному способу составляет менее 60 с, предпочтительно менее 15 с, где T<sub>2</sub> определяют как время с момента нанесения композиции на поверхность, которую

необходимо дезинфицировать, по истечении которого количество микробов на единицу площади снижается в 10000 раз (то есть снижение логарифма на 4), где изначальное количество микробов предпочтительно превышает  $10^3$ , более предпочтительно  $10^5$  и более предпочтительно  $10^7$  микробов на квадратный сантиметр. Данные тесты можно проводить, например, как описано в WO 2010/046238 или как описано в Европейских Стандартах EN 13697/2001 и EN 1500/1997.

Применение по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение предпочтительно обеспечивает нетерапевтические преимущества. Так, например, настоящее изобретение касается использования противомикробной композиции по настоящему изобретению для более быстрого уменьшения количества жизнеспособных микробов.

Таким образом, в третьем аспекте настоящего изобретения описано применение композиций по настоящему изобретению для осуществления улучшенной гигиены. Такое применение касается, например, использования противомикробной композиции, содержащей один или несколько ментадиеновых спиртов, тимол и носитель, для снижения количества жизнеспособных микробов, предпочтительно быстрого снижения количества жизнеспособных микробов. Таким образом, данное применение предпочтительно представляет собой использование в способе дезинфекции. Быстрое снижение количества жизнеспособных микробов поэтому предпочтительно касается использования в целях дезинфекции, при этом время дезинфекции составляет менее 300 с, предпочтительно менее 120 с, более предпочтительно менее 60 с и еще более предпочтительно менее 15 с. В данном контексте дезинфекцию предпочтительно определяют аналогично времени дезинфекции T и T<sub>2</sub>, как описано выше.

Таким образом, описано применение композиции по настоящему изобретению для осуществления улучшенной гигиены поверхностей тела человека. Такие поверхности включают, например, кожу, руки и полость рта. В предпочтительном аспекте настоящее изобретение касается применения композиции по настоящему изобретению для осуществления улучшенной гигиены рук. В другом предпочтительном аспекте настоящее изобретение касается использования композиции по настоящему изобретению для осуществления улучшенной гигиены полости рта.

Микробицидные композиции по настоящему изобретению можно использовать для ингибирования роста микроорганизмов за счет нанесения микробицидно эффективного количества указанных композиций на целевое место, в него или около него. Например, в ведомственных и промышленных областях применений подходящие места применения включают, например, воду для промышленных процессов, включая системы нанесения покрытия электроосаждением, башни охлаждения и воздухоочистители; газоочистители; обработку сточных вод; интерьерные фонтаны; установки фильтрации методом обратного осмоса; ультрафильтрацию; водяной балласт; испарительные конденсаторы и теплообменники; жидкости и добавки для обработки пульпы и бумаги; минеральные суспензии; крахмал; пластик; эмульсии; дисперсии; краски; латексы; покрытия, такие как лаки; строительные материалы, такие как мастики, уплотнители и герметики; высокопрочные клеи, такие как керамические клеи, клеи основы ковровых покрытий, и ламинирующие адгезивы; промышленные или потребительские клеи; фотохимикаты; жидкости для процессов печати; товары бытовой химии, и продукты для применения в учреждениях, используемые в ресторанах, учреждениях здравоохранения, школах, предприятиях пищевой промышленности и фермах, включая средства очистки, санитарной обработки и дезинфекции, салфетки, мыло, детергенты, лаки для пола и промывочную воду для прачечных; косметические средства; туалетные принадлежности; шампуни; жидкости для обработки металлов; конвейерные лубриканты; гидравлические жидкости; кожу и продукты обработки кожи; ткани; текстиль и продукты обработки тканей; дерево и продукты обработки дерева, такие как фанера, картон, строительный картон, древесно-стружечная плита, слоистая балка, древесно-стружечная плита с ориентированным расположением стружки, грунтованный картон и древесно-стружечная плита; жидкости для нефтегазопереработки, такие как нагнетаемые жидкости, жидкости для гидроразрыва, промывочная жидкость и промысловые воды; системы транспортировки и хранения топлива; консервирующие добавки в сельском хозяйстве; консерванты для ПАВов; медицинские приборы; консервирование диагностических реагентов; товары для консервирования пищи, такие как пластиковая или бумажная пищевая упаковка; пастеризаторы для пищи, напитков и производственных процессов; туалетные бачки; вода, используемая для отдыха; бассейны и лечебные ванны.

Предпочтительно микробицидные композиции по настоящему изобретению используют для ингибирования роста микроорганизмов в месте применения, выбранном из одного или нескольких из следующих: минеральные суспензии, жидкости и добавки для обработки пульпы и бумаги, крахмал, эмульсии, дисперсии, краски, латекс, покрытия, высокопрочные клеи (такие как керамические клеи), клеи для основ ковровых покрытий, фотохимикаты, жидкости для печати, товары бытовой химии и продукты для применения в учреждениях, такие как средства очистки, санитарной обработки и дезинфекции, салфетки, косметические средства; туалетные принадлежности; шампуни, мыло, детергенты, лаки для пола и промывочная вода для прачечных, жидкости для обработки металлов, текстильные продукты, дерево и продукты из дерева, консервирующие добавки в сельском хозяйстве; консерванты для ПАВов; консервирование диагностических реагентов; товары для консервирования пищи, пастеризаторы для пищи, напитков и производственных процессов и жидкости для нефтегазопереработки.

Сферы применения.

С учетом всего вышесказанного композицию по настоящему изобретению можно использовать для дезинфекции, снижения количества жизнеспособных микробов или осуществления улучшенной гигиены, особенно на поверхностях. В предпочтительном варианте выполнения композиция особенно пригодна для нанесения на кожу. Например, поверхность, такая как руки, лицо, тело или полость рта, может подходящим образом подвергаться контакту с композицией по настоящему изобретению. В других предпочтительных вариантах выполнения поверхность представляет собой любую твердую поверхность. В типичном случае такие твердые поверхности представляют собой поверхности, которые нуждаются в частом очищении и зачастую также нуждаются в санитарной обработке или дезинфекции. Такие поверхности могут находиться во многих домашних или промышленных помещениях и могут включать, например, поверхности в кухне и ванной, поверхность стола, пол, стены, окна, домашние принадлежности, столовые приборы и посуду. Такие поверхности могут быть изготовлены из различных материалов, например пластика, дерева, металла, керамики, стекла, бетона, мрамора, а также окрашенных поверхностей. В других предпочтительных вариантах выполнения композиции можно использовать для указанной дезинфекции, снижения количества жизнеспособных микробов или осуществления улучшенной гигиены в местах, отличных от описанных в данном тексте выше.

В предпочтительных вариантах выполнения настоящего изобретения касается композиций по настоящему изобретению, предназначенных для использования в качестве продуктов по уходу за домом и продуктов личной гигиены или совместно с такими продуктами. Более предпочтительно данный вариант выполнения настоящего изобретения касается композиции по настоящему изобретению, которая представляет собой продукт по уходу за домом или продукт личной гигиены.

"Продукт по уходу за домом" представляет собой продукт для обработки, очистки, ухода или улучшения состояния дома или любого находящегося в нем предмета. Вышесказанное включает (но не ограничивается только ими) композиции, продукты или их комбинации, применимые или относящиеся к применению в обработке, очистке, промывке, уходе или кондиционировании поверхностей, мебели и атмосферы дома и домашних предметов, таких как одежда, ткани и/или волокнистых тканей, и в производстве всех перечисленных продуктов. "Продукт личной гигиены" представляет собой продукт для обработки, очищения, ухода или улучшения состояния человека. Вышесказанное включает (но не ограничивается только ими) химические средства, композиции, продукты или их комбинации, применимые или относящиеся к применению в обработке, очищении, мытье или улучшении состояния человека (включая, в частности, кожу, волосы и полость рта) и в производстве всех перечисленных продуктов. Продукты по уходу за домом и продукты личной гигиены представляют собой, например, продукты, продаваемые под марками изделий массового ассортимента, неограничивающие примеры которых представляют собой мыло, дезодоранты, шампуни и средства для санитарной обработки/дезинфекции домашних поверхностей.

Другой предпочтительный вариант выполнения настоящего изобретения касается композиций по настоящему изобретению, предназначенных для использования в качестве промышленных продуктов или продуктов для использования в учреждениях или совместно с такими продуктами. Более предпочтительно данный вариант выполнения настоящего изобретения касается композиции по настоящему изобретению, которая представляет собой промышленный продукт и/или продукт для использования в учреждениях. Промышленные продукты и продукты для использования в учреждениях представляют собой, например, продукты, продаваемые под профессиональными марками, неограничивающие примеры которых представляют собой продукты для промышленной, ведомственной, хозяйственной и медицинской очистки, безразборной мойки, пищевых сервисов, ветеринарные и сельскохозяйственные продукты. Промышленные продукты и/или продукты для использования в учреждениях также включают продукты для гигиены человека (такие как средства для дезинфекции рук) для медицинских офисов, больниц и/или других учреждений.

В другом предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения также касается способа или применения по настоящему изобретению, включающего продукты по уходу за домом или продукты для личной гигиены. Например, способ по настоящему изобретению, включающий нанесение композиции по настоящему изобретению на стадии а, может представлять собой способ, при котором указанная композиция представляет собой композицию, предназначенную для использования в качестве продукта по уходу за домом и продукта личной гигиены или совместно с такими продуктами, как описано выше в данном тексте. Аналогичным образом, в другом предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения также касается способа или применения по настоящему изобретению, включающего промышленные продукты и/или продукты для использования в учреждениях. Например, способ по настоящему изобретению, включающий нанесение композиции по настоящему изобретению на стадии а, может представлять собой способ, при котором указанная композиция представляет собой композицию, предназначенную для использования в качестве промышленного и/или ведомственного продукта или совместно с такими продуктами, как описано выше в настоящем тексте.

Продукты и/или способы для использования в сфере ухода за домом или личной гигиены, в целом, отличаются от продуктов и/или способов для использования в промышленности и/или учреждениях. Так, например, продукт, продаваемый в качестве продукта по уходу за домом или продукта для личной ги-

гиены, обычно не будет продаваться в качестве продукта для использования в промышленности и/или учреждениях и наоборот. Поэтому некоторые варианты выполнения настоящего изобретения при осуществлении на практике будут касаться одной сферы применения, но не будут касаться другой.

### Примеры

Настоящее изобретение проиллюстрировано представленными далее неограничивающими примерами.

Пример 1. Оценка противомикробной эффективности.

Материалы.

Ментадиеновые спирты были приобретены в виде реактивов высокой степени очистки у таких поставщиков, как Sigma Aldrich, Alfa Aesar и TCI Fine Chemicals. Периллиловый спирт, использованный в примерах 1 и 2, представлял собой (S)-(-)-периллиловый спирт (96% чистота).

Карвеол, использованный в примерах 1 и 2, представлял собой 97% (-)-карвеол в виде смеси изомеров.

Тимол был приобретен в виде 99,5%-ного химически чистого реактива (у Sigma Aldrich).

Смесь терпинеолов, содержащая примерно 88 мас.% (S)-альфа-терпинеола и 12 мас.% гамма-терпинеола, была приобретена у Sigma Aldrich и именуется ниже по тексту как альфа-терпинеол или терпинеол, если не указано иное.

Общий метод оценки противомикробной синергии.

Эффективность противомикробных средств удобно сравнивать путем определения минимальной бицидной концентрации (МБК). МБК определяется как наименьшая абсолютная концентрация определенного действующего вещества, обеспечивающая полную гибель (нулевой рост бактерий).

Различающееся поведение ингибирующих противомикробных средств в индивидуальном виде и в смесях широко изучалось с применением концепции фракционной концентрации (ФК) и фракционной подавляющей концентрации (ФПК) (см., например, JRW Lambert и R Lambert, J. Appl. Microbiol 95, 734 (2003); T. Jadavji, C.G. Prober и R. Cheung, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 26, 91 (1984), и WO 2004/006876. Этим параметрам можно дать следующие определения:

$$\text{ФК (компонент } a) = \frac{\text{Концентрация компонента } a \text{ при тесте в смеси}}{\text{МПК (компонент } a \text{ при тесте в индивидуальном виде)}}$$

$$\text{ФПК (компонент } a) = \frac{\text{МПК (компонент } a \text{ при тесте в смеси)}}{\text{МПК (компонент } a \text{ при тесте в индивидуальном виде)}}$$

По аналогии, фракционная бицидная концентрация (ФБК) равна

$$\text{ФБК (компонент } a) = \frac{\text{МБК (компонент } a \text{ при тесте в смеси)}}{\text{МБК (компонент } a \text{ при тесте в индивидуальном виде)}}$$

Взаимоотношения между противомикробными средствами могут быть аддитивными, синергетическими или, возможно, антагонистическими в зависимости от того, является эффективность комбинации равной, превосходящей или уступающей эффективности, полученной для той же общей концентрации индивидуальных компонентов при тестировании по отдельности.

Эти взаимоотношения можно выразить математически суммированием фракционных значений МБК для всех компонентов, присутствующих в смеси, получая "фракционный бицидный индекс"

$$\Sigma \text{ФБК} = \text{ФБК}_{(\text{компонент } 1)} + \text{ФБК}_{(\text{компонент } 2)} + \text{ФБК}_{(\text{компонент } 3)} + \dots \text{ и т.д.}$$

так что

$\Sigma \text{ФБК} \geq 1$  соответствует аддитивной или антагонистической бактерицидной активности,

$\Sigma \text{ФБК} < 1$  соответствует синергетической бактерицидной активности.

Экспериментальный метод.

Противомикробную эффективность тестировали в отношении репрезентативного патогенного бактериального организма, грамотрицательной *Escherichia coli*. Концентрации действующих веществ выражены в % вес./об. для всех данных примера 1.

Стоковый бактериальный раствор.

Выращенную в течение ночи культуру *Escherichia coli* (линия 10536) готовили в общем объеме ТСБ бульона 50 мл, выращивали примерно 18 ч при 37°C и встряхивали при 150 об/мин. 1 мл полученной культуры *E. coli* переносили в 50 мл свежего ТСБ бульона и инкубировали при 37°C при 150 об/мин примерно 4 ч.

Полученную культуру разделяли на равные объемы и центрифугировали 15 мин при 4000 об/мин, промывали стерильным физраствором (0,85% NaCl), еще раз центрифугировали, заново суспендировали в физрастворе, получая конечную концентрацию 0,8 OD<sub>620</sub>, эквивалентную примерно 10<sup>8</sup> клеток на миллилитр для данного конкретного микроорганизма. В данном случае OD<sub>620</sub> означает поглощение образца в кювете длиной 1,0 см при длине волны 620 нм. Полученный стоковый раствор бактерий использовали для анализа противомикробных действующих веществ (в трех повторах).

Методика.

Далее описана методика тестирования 8 образцов в 6 разведениях на половине 96-луночного титрационного микропланшета (ТМП). Применяя данный подход, можно тестировать 16 действующих ве-

шесть (без повторов) на одном планшете с полным набором разведений, повторяя данный набор на двух половинах колонок планшета, 1-6 и 7-12.

1М растворы тестируемых действующих веществ готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО). Стоковые растворы действующих веществ, превышающие целевую конечную концентрацию в 1,11 раза, готовили разведением растворов в ДМСО водой, так что, например, готовили 0,89% вес./об. раствор для целевой "тестируемой" концентрации 0,8% вес./об., чтобы дать возможность разбавить данный раствор действующих веществ еще, когда добавляется суспензия бактерий (разбавление с 270 до 300 мкл), как описано ниже.

Аликвоты (270 мкл) материалов с концентрацией в 1,11 раза выше конечных концентраций диспергировали в лунках одной колонки титрационного микропланшета ТМП (А1-Н1). Этот ТМП помечали как "Скрининговый планшет".

В другом ТМП, помеченном как "Планшет разведений", 270 мкл D/E нейтрализующего раствора от DIFCO Composition добавляли в колонку 1. Состав нейтрализующего раствора был следующий: панкреатический гидролизат казеина 5,0 г/л; экстракт дрожжей 2,5 г/л; декстроза 10 г/л; натрия тиогликолят 1,0 г/л; натрия тиосульфат 6,0 г/л; натрия бисульфит 2,5 г/л; полисорбат 80 5,0 г/л; лецитин 7,0 г/л; бромкрезоловый пурпурный 0,02 г/л при рН в диапазоне 7,6±0,2.

270 мкл разбавляющего триптонового раствора добавляли в остальные лунки планшета разведений (колонок 2-6).

Стоковый бактериальный раствор (30 мкл) затем добавляли в приготовленные 270 мкл раствора действующих веществ в скрининговом планшете и перемешивали, используя мультиканальную пипетку с 8 наконечниками, для отсасывания и распределения одинакового объема стокового бактериального раствора параллельно в 8 лунок в рядах А-Н. После контакта в течение 15 с смеси гасили путем переноса 30 мкл смесей в 270 мкл D/E нейтрализующего раствора в подготовленном планшете разведений, используя отсасывание для перемешивания. Спустя ровно 5 мин в D/E нейтрализующем растворе объемы по 30 мкл переносили из колонки 1 в колонку 2 планшета разведений и перемешивали, после чего переносили дальше объемы по 30 мкл из колонки 2 в колонку 3. Этот процесс серийно повторяли, разбавляя бактериальные растворы на протяжении планшета до колонки 6.

30 мкл из каждой лунки планшета разведений переносили на заранее размеченные сегменты планшетов с триптон-соевым агаром (ТСА), начиная с самой низкой бактериальной концентрации (наивысшее разведение, колонка 6) и до самой высокой бактериальной концентрации (колонка 1). Оставляли ТСА планшеты примерно на 2 ч, так чтобы 30 мкл точки инокулирования могли высохнуть, и планшеты затем переворачивали и инкубировали в течение ночи при 37°C перед подсчетом колоний бактерий в указанных концентрациях, определяя влияние действующих веществ на рост бактерий.

Подсчет результатов.

Получали значения средней выживаемости бактерий  $N_{СВБ}$  (выраженные в Log КОЕ/мл), сначала определяя сегмент ТСА планшета, в котором число колоний бактерий поддается подсчету. Исходя из номера колонии в данном сегменте вычисляют  $N_{СВБ}$  по формуле

$$N_{СВБ} = \log\{ N_{кол} \cdot 10^{КР} \cdot 100 / 3 \}$$

В данном случае  $N_{кол}$  - это число колоний, и КР - это коэффициент разбавления, взятый из лунки ТМП, соответствующей сегменту ТСА планшета (то есть КР может находиться в диапазоне от 1 для остывающего раствора, до 6 для наивысшего разведения). Коэффициент пересчета объема точки инокулирования на один миллилитр составлял 100/3.

Каждый анализ проводили в трех повторах. Приведенные результаты средней выживаемости бактерий являются усредненными для такого рода триплетов, мерой погрешности служит соответствующее стандартное отклонение.

Таким образом, значение  $N_{СВБ}$  примерно 7 соответствует числу колоний 3 из пятой ячейки разведения, то есть КР=5. Обычно наблюдается число около 7, когда бактерии подвергаются влиянию небиотических материалов. В случае, если не видно выживших колоний в любом сегменте ТСА планшета, это интерпретируется как полная гибель, и приводится значение  $N_{СВБ} = 0$ .

Проверка данных.

Все результаты тестов были проверены путем проведения каждого тестового анализа параллельно с четырьмя контрольными экспериментами на том же титрационном микропланшете (ТМП). Все контрольные эксперименты проводились точно в соответствии с описанной выше методикой со следующими действующими веществами:

А 0,025% (вес./об.) тимол,

В 0,15% (вес./об.) альфа-терпинеол,

С 0,025% (вес./об.) тимол+0,15% (вес./об.) альфа-терпинеол,

Д нет действующего вещества.

Контрольные эксперименты А, В и D подтверждают результаты теста, не показывая гибели бактерий, в то время как контрольный эксперимент С, включающий применение синергетической комбинации тимола и альфа-терпинеола согласно WO 2010/046238 A1, подтверждает результаты теста, показывая

полную гибель бактерий.

Контрольный эксперимент согласно описанной выше методике, но без действующего вещества, показал, что ДМСО не влияет на рост бактерий в концентрации, имеющейся в испытуемом растворе по данной методике (<5% (вес./об.)), что видно по данным табл.3.

Таблица 3

ДМСО в воде (% вес/об)	Средняя выживаемость бактерий [log КОЕ/мл]	Стандартное отклонение
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

Результаты.

Описанный выше способ был использован для оценки противобактериальной эффективности ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению. В табл.4 показаны значения противобактериальной эффективности ментадиеновых спиртов по отдельности и в комбинации с тимолом.

Таблица 4

Значения противобактериальной эффективности терпинеола и ментадиеновых спиртов по отдельности и в комбинации с тимолом

Пример	Концентрация тимолол (% вес/об)	концентрация терпинеол / ментадиеновый спирт С <sub>спирт</sub> (% вес/об)	№свб <sup>a</sup>	С.О. <sup>b</sup>
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% альфа-терпинеол	0	0
1:5*	0	0,4% альфа-терпинеол	0	0
1:6*	0	0,3% альфа-терпинеол	7	0,2
1:7*	0	0,15% альфа-терпинеол	7	0,2
1:8*	0	0,3% карвеол	0	0
1:9*	0	0,25% карвеол	6,5	0,3
1:10	0,025%	0,1% карвеол	0	0
1:11*	0	0,1% периллиловый спирт	0	0
1:12*	0	0,075% периллиловый спирт	6,1	0,2
1:13	0,025%	0,0375% периллиловый спирт	0	0
1:14	0,025%	0,035% периллиловый спирт	0	0
1:15	0,025%	0,025% периллиловый спирт	0	0
1:16*	0,025%	0,15% S(-)-периллальдегид <sup>c</sup>	6,9	0,3
1:17*	0,025%	0,15% (+/-)-лимонен	7,4	0,2
1:18*	0,075%	0,15% (+/-)-ментол	7,6	0,1
1:19*	0,075%	0,15% лимонен-1,2-диол <sup>d</sup>	7,8	0,1
1:20*	0,025%	0,15% камфора <sup>e</sup>	7,5	0,2
1:21*	0,025%	0,15% (-)(альфа)-бисаболол	7,2	0,3
1:22*	0,025%	0,15% гомолимоненол <sup>f</sup>	6,6	1,7

\* Примеры (1:1) - (1:9), (1:11), (1:12) и (1:17) - (1:22) представляют собой сравнительные примеры  
<sup>a</sup> №свб в [log КОЕ/мл]  
<sup>b</sup> С.О. = стандартное отклонение  
<sup>c</sup> S(-)-периллальдегид = (S)-4-Изопропенил-циклогексен-1-карбоксальдегид  
<sup>d</sup> лимонен-1,2-диол = 1-метил-4-(пропен-2-ил)-циклогексан-1,2-диол  
<sup>e</sup> камфора = 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он  
<sup>f</sup> гомолимоненол = 3-(4-метил-3-циклогексен-1-ил)-3-бутен-1-ол

Сравнительные примеры.

Определение параметра ΣФБК, используемого в качестве меры синергетического противомикробного действия композиций по настоящему изобретению, требует предварительного определения минимальных биоцидных концентраций (МБК) соответствующих действующих веществ. Как описано выше, МБК для действующего вещества можно определить как наименьшую концентрацию действующего вещества, которая обеспечивает нулевую выживаемость бактерий в конкретной среде. Данные для примеров (1:1)-(1:3) показывают, что значение МБК для тимолола составляет 0,05% (вес./об.). Для альфа-терпинеола композиции (1:4)-(1:7) показывают, что МБК составляет 0,4% вес./об. Такой же анализ был проведен для некоторых ментадиеновых спиртов, и полученные данные сведены ниже в табл.5. Полученные значения МБК представляют собой верхние границы МБК в конкретных средах, использованных в приведенных примерах.

Таблица 5

Минимальные биоцидные концентрации противомикробных компонентов

Компонент	МБК (% вес/об)
тимолол	0,05
альфа-терпинеол	0,4
карвеол	0,3
периллиловый спирт	0,1

Из данных в табл.5 очевидно, что карвеол и периллиловый спирт являются более эффективными противомикробными соединениями, чем терпинеол, и могут применяться в меньших концентрациях.

Синергетические взаимодействия.

Протестированные комбинации некоторых ментадиеновых спиртов с тимолом обеспечили полную гибель бактерий в примерах (1:10), (1:13), (1:14) и (1:15). Используя приведенные выше в табл. 5 значения МБК, можно подсчитать фракционные значения МБК для компонентов, присутствующих в смесях, и экспериментальное значение  $\Sigma$ ФБК композиции, для выявления комбинаций, демонстрирующих присутствие синергетических эффектов, в отличие от аддитивных биоцидных эффектов. Результаты этого анализа приведены в табл.6.

Таблица 6  
Степень синергетических взаимодействий в бинарных смесях соединений  
для композиций, обеспечивающих полную гибель бактерий

соединение	ментадиеновый спирт			тимол		$\Sigma$ ФБК	Присутствие синергии <sup>c</sup>
	Пр.	МБК %(вес/об)	ФБК <sup>a</sup>	МБК %(вес/об)	ФБК <sup>b</sup>		
карвеол	1:10	0,3	0,33	0,05	0,5	0,83	Да
периллиловый спирт	1:13	0,1	0,38	0,05	0,5	0,88	Да
периллиловый спирт	1:14	0,1	0,35	0,05	0,5	0,85	Да
периллиловый спирт	1:15	0,1	0,25	0,05	0,5	0,75	Да

<sup>a</sup> ФБК ментадиенового спирта (МС):  $C_{МС}/МБК_{МС}$   
<sup>b</sup> ФБК тимолола:  $C_{тимол}/МБК_{тимол}$   
<sup>c</sup> Критерий синергии: ( $\Sigma$ ФБК < 1)

Для примеров (1:10), (1:13), (1:14) и (1:15) значение  $\Sigma$ ФБК меньше 1, таким образом доказывается синергизм взаимодействия в соответствии с установленным критерием. Следовательно, эти примеры показывают, что противомикробная эффективность тимолола и ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению увеличивается при их совместном действии. Такая синергия позволяет снизить концентрации противомикробных средств, необходимых для достижения полного уничтожения бактерий. Например, при тестировании в отдельности для обеспечения полной гибели бактерий необходимо 0,05% вес./об. тимолола, но это значение можно снизить в 2 раза до 0,025% вес./об. при использовании в комбинации с 0,025% вес./об. периллилового спирта.

Сравнительные примеры.

Сравнительные примеры (1:16)-(1:22) показывают, что композиции, содержащие тимол и одно из нескольких сравнительных соединений в концентрациях, сравнимых с концентрациями в примерах по настоящему изобретению, не дают быстрого противомикробного действия.

Пример 2.

В этом примере тестировали широкий набор комбинаций химических соединений путем проведения анализа МБК высокого разрешения для карвеола или периллилового спирта в присутствии различных концентраций тимолола. Карвеол, периллиловый спирт и тимол получали таким же способом, как в примере 1. Тесты на синергетическое взаимодействие проводили, используя стандартные анализы на титрационном микропланшете с фосфатным буфером, содержащим 35% дипропиленгликоля (ДПГ). Значения МБК высокого разрешения определяли путем добавления различных количеств микробицида в одну колонку титрационного микропланшета и проведения последовательных десятикратных разведений с применением автоматической системы работы с жидкими образцами, получая серию конечных точек в диапазоне от 0,002 до 1% тестируемого соединения. В МБК планшет засеивали (инокулировали) тестируемый микроорганизм, в одну колонку за раз. Аликвоту из инокулированной лунки переносили через 15 с в планшет, содержащий нейтрализующее средство (D/E нейтрализующий бульон), перемешивали и выдерживали 5 мин перед тем как перенести в планшет для выращивания, содержащий триптиказосеивный бульон (ТСБ). Планшет с ТСБ инкубировали при 37°C и через 24 ч считывали на предмет наличия/отсутствия роста. Наименьшая из протестированных концентраций, которая обеспечивала полную гибель (подтвержденное отсутствием роста в титрационном микропланшете) испытуемого организма за 15 с, представляет собой минимальную биоцидную концентрацию (МБК) в примере 2.

Синергию комбинаций по настоящему изобретению определяли в отношении той же бактерии, что и в примере 1, *Escherichia coli* (E. coli - ATCC #10536), в концентрации примерно  $1 \times 10^8$  бактерий на миллилитр. Этот микроорганизм является репрезентативным представителем природных загрязнителей во многих потребительских и промышленных областях применения. Планшеты визуально оценивали на предмет роста микроорганизмов (мутность) для определения МБК через 24 ч инкубирования при 37°C.

Результаты тестирования, проведенного для демонстрации синергии комбинаций по настоящему изобретению, показаны ниже в табл. 7 и 8. В каждой таблице показана частная комбинация двух компонентов; результаты в отношении испытуемого микроорганизма; конечные точки активности в весовых процентах, измеренные в виде МБК для первого компонента в одиночку (тимол, МБК<sub>A</sub>), для второго компонента в одиночку (ментадиеновый спирт, МБК<sub>B</sub>), для первого компонента в смеси (C<sub>a</sub>) и для второго компонента в смеси (C<sub>b</sub>); вычисленное значение  $\Sigma$ ФБК; и диапазон синергетических соотношений для

каждой протестированной комбинации (соотношение первого компонента и второго компонента или А/В) в отношении конкретного микроорганизма.

Данные в приведенных ниже таблицах включают диапазоны соотношений, для которых была обнаружена синергия (данные для комбинаций вне пределов синергетических диапазонов не приведены). Представленные данные показывают, что определенные комбинации тимола и ментадиеновых спиртов демонстрируют более высокую активность в отношении указанных микроорганизмов, чем можно было бы ожидать при аддитивном, а не синергетическом характере действия.

Таблица 7

Микроорганизм	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	ΣФБК	Соотношение А и В
<i>E. coli</i> 10536	0,5	0	1,00	
	0,5	0,025	1,04	1 к 0,05
	0,6	0,05	1,27	1 к 0,08
	0,2	0,075	0,51	1 к 0,38
	0,3	0,075	0,71	1 к 0,25
	0,4	0,075	0,91	1 к 0,19
	0,2	0,1	0,54	1 к 0,5
	0,3	0,1	0,74	1 к 0,33
	0,4	0,1	0,94	1 к 0,25
	0,08	0,35	0,66	1 к 4,38
	0,1	0,35	0,70	1 к 3,5
	0,2	0,35	0,90	1 к 1,75
	0	0,7	1,00	

Первый компонент (А) - тимол,  
Второй компонент (В) - карвеол.

Протестированные соотношения тимола и карвеола находятся в диапазоне от 1/0,025 до 1/450. Синергетические соотношения тимола и карвеола находятся в диапазоне от 1/0,19 до 1/4,4.

Таблица 8

Микроорганизм	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	ΣФБК	Соотношение А и В
<i>E. coli</i> 10536	0,3	0	1,00	
	0,2	0,025	0,75	1 к 0,13
Микроорганизм	C <sub>a</sub>	C <sub>b</sub>	ΣФБК	Соотношение А и В
	0,3	0,05	1,17	1 к 0,17
	0,2	0,075	0,92	1 к 0,38
	0,2	0,1	1,00	1 к 0,5
	0,08	0,2	0,93	1 к 2,5
	0	0,3	1,00	

Первый компонент (А) - тимол,  
Второй компонент (В) - периллиловый спирт.

Протестированные соотношения тимола и периллилового спирта находятся в диапазоне от 1/0,025 до 1/350. Синергетические соотношения тимола и периллилового спирта находятся в диапазоне от 1/0,13 до 1/2,5.

Результаты примеров 1 и 2 показывают, что синергетический противомикробный эффект ментадиеновых спиртов по настоящему изобретению и тимола может быть получен в широком диапазоне концентраций и соотношений.

Пример 3. Автоматическая оценка эффективности в ПАВ-основе.

Приготовление образцов.

В представленных примерах эффективность комбинаций тимола и ментадиеновых спиртов тестировали в ПАВ-содержащих очищающих препаратах, содержащих 2,85% натрия кокоилглицината и 1,85% натрия лауроамфоацетата. Это соответствует 50%-ному рабочему разбавлению водой неразбавленного препарата, содержащего 5,7% натрия кокоилглицината и 3,7% натрия лауроамфоацетата, при мытье рук. Растворы готовили таким образом, чтобы концентрации поверхностно-активных компонентов и испытуемых действующих веществ были в 1,1 раза выше целевых концентраций, чтобы скомпенсировать разбавление бактериальным инокулятом при тестировании. Растворы вручную доводили до значения рН 10,0 путем прикапывания раствора гидроксида натрия, контролируя процесс рН-метром, при комнатной температуре. Растворы тимола и/или ментадиеновых спиртов готовили максимум за 24 ч перед проведением тестирования. Использовали те же тимол и ментадиеновые спирты, что и в примере 1.

Методология проведения испытания.

Эффективность комбинаций по настоящему изобретению определяли в отношении той же бактерии, как в примере 1, *Escherichia coli* (*E. coli* - ATCC #10536), при концентрации примерно  $1 \times 10^8$  бактерий на миллилитр.

Тесты проводили, используя стандартные анализы на титрационном микропланшете с применением автоматической системы работы с жидкими образцами. 270 мкл тестового ПАВ-раствора пипеткой добавляли в каждую лунку титрационного микропланшета (Nunc F Gamma Irradiated 96F необработанные титрационные микропланшеты из прозрачного полистирола) и затем добавляли 30 мкл бактериальной суспензии. Ровно через 15 с контакта с бактериальной суспензией 30 мкл бактериальных клеток отбирали и переносили в 270 мкл D/E останавливающего раствора. После 5 мин в D/E останавливающем рас-

творе измеряли оптическую плотность (OD) для каждого планшета по очереди при двух значениях длины волны (450 и 590 нм). Этим достигалась двойная проверка противомикробной активности, поскольку значение OD<sub>450</sub> специфично для желтого цвета D/E останавливающего раствора при наличии роста бактерий, в то время как OD<sub>590</sub> специфично для фиолетового цвета D/E останавливающего раствора, который сохраняется в отсутствие роста бактерий. После измерения значений OD в нулевой момент времени планшеты инкубировали при 37°C в течение ночи (16 ч), после чего повторяли измерения OD. Разницу значений OD вычисляли путем вычитания значения OD после 16 ч из изначального значения OD в нулевой момент времени. Рост бактерий проявляется в увеличении значения OD<sub>450</sub> и уменьшении ΔOD<sub>590</sub>. Для идентификации противобактериально эффективных систем (предотвращающих заметный рост бактерий после инкубирования) использовали следующие пороговые изменения в значениях OD: (1) при инкубировании OD<sub>450</sub> увеличивается меньше чем на 0,2 единицы поглощения и (2) при инкубировании OD<sub>590</sub> уменьшается меньше чем на 0,35 единицы поглощения. И напротив, когда после инкубирования OD<sub>450</sub> увеличивается больше чем на 0,1 AU (единица поглощения) и OD<sub>590</sub> уменьшается больше чем на 0,1 единицы поглощения, что соответствует цветовому сдвигу от фиолетового к желтому, испытываемая система допускает рост бактерий и не засчитывается как эффективная. Для каждой испытываемой системы тест делали в четырех повторах на одном и том же планшете. Число повторов в ячейках, в которых наблюдается или не наблюдается рост бактерий, легко определить визуально по изменению цвета тимол и терпинеол тестировали как по отдельности, так и в комбинации, с целью сравнения.

Зависимость отклика от дозировки для индивидуальных компонентов и бинарных смесей действующих веществ при фиксированном соотношении концентраций получали путем последовательного разведения рабочих растворов дополнительным количеством раствора ПАВ, получая серию конечных точек в диапазоне от 0,2 до 0,025% тимола и от 0,5 до 0,0625% ментадиенового спирта. В каждом случае бинарные смеси испытывали при весовом соотношении тимола и ментадиенового спирта 1:2,5.

Таблица 9

Значения противобактериальной эффективности ментадиеновых спиртов отдельно и в комбинации с тимолом в растворе модельного ПАВ

Пр.	С <sub>тимол</sub> <sup>(а)</sup> (% вес/об)	С <sub>спирт</sub> <sup>(б)</sup> (% вес/об)	ΔOD (450 нм) <sup>(с)</sup>		ΔOD (590 нм) <sup>(д)</sup>		N <sub>повт.</sub> из 4 <sup>(е)</sup>
			Среднее	С.О. <sup>(ф)</sup>	Среднее	С.О. <sup>(ф)</sup>	
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
			Среднее	С.О. <sup>(ф)</sup>	Среднее	С.О. <sup>(ф)</sup>	
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% (-)-карвеол	-0,73	0,03	0,46	0,07	4
3:11*	0	0,3% (-)-Карвеол	-0,63	0,07	0,49	0,02	4
3:12*	0	0,2% (-)-Карвеол	-0,54	0,02	0,57	0,03	4
3:13	0,2%	0,5% (-)-Карвеол	0,21	0,02	0,23	0,02	0
3:14	0,125%	0,3125% (-)-карвеол	0,22	0,04	0,20	0,01	0
3:15	0,0625%	0,15625% (-)-карвеол	-0,49	0,01	0,60	0,02	4
3:16	0,035%	0,0875% (-)-карвеол	-0,52	0,01	0,59	0,02	4

Примеры со звездочкой (\*) представляют собой сравнительные примеры

(а) Концентрация тимола  
(б) Концентрация указанного ментадиенового спирта  
(с) ΔOD (450 нм) = OD<sub>450</sub> (время = 16 час) - OD<sub>450</sub> (время = 0 час)  
(д) ΔOD (590 нм) = OD<sub>590</sub> (время = 16 час) - OD<sub>590</sub> (время = 0 час)  
(е) N<sub>повт.</sub> = Число повторов, показавших рост (из 4)  
(ф) С.О. = стандартное отклонение

Таблица 10

Значения противобактериальной эффективности ментадиеновых спиртов отдельно и в комбинации с тимолом в растворе модельного ПАВ

Пр.	С <sub>тимол</sub> <sup>(а)</sup> (% вес/об)	С <sub>спирт</sub> <sup>(б)</sup> (% вес/об)	Периллиловый спирт	ΔOD (450 нм) <sup>(с)</sup>		ΔOD (590 нм) <sup>(д)</sup>		N <sub>повт.</sub> из 3
				Среднее	С.О. <sup>(е)</sup>	Среднее	С.О. <sup>(е)</sup>	
3:17*	0	0,5%	Периллиловый спирт	0,28	0,01	0,21	0,00	0
3:18*	0	0,3%	Периллиловый спирт	-0,65	0,01	0,50	0,01	3
3:19*	0	0,25%	Периллиловый спирт	-0,67	0,01	0,50	0,01	3
3:20*	0	0,20%	Периллиловый спирт	-0,68	0,02	0,49	0,01	3
3:21*	0	0,15%	Периллиловый спирт	-0,69	0,01	0,48	0,02	3
3:22*	0	0,1%	Периллиловый спирт	-0,70	0,01	0,47	0,01	3
3:23	0,1%	0,25%	Периллиловый спирт	0,23	0,03	0,19	0,02	0
3:24	0,08%	0,2%	Периллиловый спирт	0,13	0,00	0,13	0,02	0
3:25	0,06%	0,15%	Периллиловый спирт	0,10	0,02	0,11	0,02	0
3:26	0,05%	0,125%	Периллиловый спирт	-0,66	0,00	0,49	0,00	3
3:27	0,025%	0,0625%	Периллиловый спирт	-0,66	0,03	0,48	0,02	3
				Среднее	С.О. <sup>(е)</sup>	Среднее	С.О. <sup>(е)</sup>	

Примеры со звездочкой (\*) представляют собой сравнительные примеры  
 (а) Концентрация тимолола  
 (б) Концентрация указанного ментадиенового спирта  
 (с) ΔOD (450 нм) = OD<sub>450</sub> (время = 16 час) - OD<sub>450</sub> (время = 0 час)  
 (д) ΔOD (590 нм) = OD<sub>590</sub> (время = 16 час) - OD<sub>590</sub> (время = 0 час)  
 (е) N<sub>повт.</sub> = Число повторов, показавших рост (из 3)  
 (ф) С.О. = стандартное отклонение

Таблица 11

Минимальные биоцидные концентрации противомикробных компонентов в растворе с 2,85% натрия кокоилглицината+1,85% натрия лауроамфоацетата при pH 10

Компонент	МБК (% вес/об)
Тимол	> 0,2
(-)-карвеол	> 0,5
Периллиловый спирт	0,5

Таблица 12

Степень синергетических взаимодействий в бинарных смесях соединений для композиций, обеспечивающих полную гибель бактерий

Соединение	Пр.	МБК % (вес/об)	ФБК <sup>а</sup>	тимол		ΣФБК	Присутствие синергии <sup>с</sup>
				МБК % (вес/об)	ФБК <sup>б</sup>		
Периллиловый спирт	3:24	0,5	0,4	0,2	0,4	0,8	Да
Периллиловый спирт	3:25	0,5	0,3	0,2	0,3	0,6	Да

<sup>а</sup> ФБК ментадиенового спирта: С<sub>спирт</sub>/МБК<sub>спирт</sub>  
<sup>б</sup> ФБК тимолола: С<sub>тимол</sub>/МБК<sub>тимол</sub>  
<sup>с</sup> Критерий синергии: (ΣФБК < 1)

Результаты.

Используемые поверхностно-активные вещества сами по себе не проявляют противомикробной активности в отношении *E. coli* в протестируемых концентрациях, как показывают результаты примера (3:1) в табл.9. Таким образом, вся противомикробная эффективность может быть приписана ментадиеновым спиртам и/или тимолу. В табл.11 представлены значения МБК, определенные аналогично тому, что описано для примера 1. Тимол и (-)-карвеол имеют значения МБК выше, чем наивысшая из протестируемых концентраций в присутствии указанных поверхностно-активных веществ.

Результаты в табл.9 и 10 показывают, что (-)-карвеол и периллиловый спирт демонстрируют бактерицидную эффективность после 15 с контакта (полная гибель во всех 4 или 3 повторах соответственно) в отношении *E. coli*, при тестировании в комбинации с тимолом при концентрациях ниже их МБК в таком же растворе ПАВ (содержащем кокоилглицинат и лауроамфоацетат). В частности, примеры (3:24) и (3:25) показывают, что периллиловый спирт и тимол обеспечивают синергетическое противомикробное действие в отношении *E. coli* в присутствии кокоилглицината и лауроамфоацетата, как показано в табл.12.

Таким образом, было обнаружено, что ментадиеновые спирты по настоящему изобретению, и в частности (-)-карвеол и периллиловый спирт, демонстрируют усиленное противомикробное действие в комбинации с тимолом в присутствии поверхностно-активного вещества, в частности кокоилглицината и лауроамфоацетата.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противомикробная композиция, содержащая:
  - i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
  - ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
  - iii) носитель,где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов, и где указанный носитель содержит воду, этанол, пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, диэтиленгликоль или их смесь.
2. Противомикробная композиция по п.1, где один или несколько ментадиеновых спиртов представляют собой 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолы.
3. Противомикробная композиция по п.1, где ментадиеновый спирт представляет собой (S)-(4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанол.
4. Противомикробная композиция по любому из пп.1-3, где тимол содержится в концентрации от 0,01 до 0,3 мас.% и один или несколько ментадиеновых спиртов содержатся в концентрации от 0,05 до 1 мас.%.
5. Противомикробная композиция по любому из пп.1-4, дополнительно содержащая от 1 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.
6. Противомикробная композиция по п.5, где одно или более поверхностно-активных веществ выбраны из анионогенных, неионогенных и комбинации анионогенных и неионогенных поверхностно-активных веществ.
7. Противомикробная композиция по п.5 или 6, которая является твердой и содержит:
  - a) от 0,05 до 5 мас.% тимола,
  - b) от 0,05 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов,
  - c) от 5 до 30 мас.% воды и
  - d) от 30 до 80 мас.% одного или нескольких поверхностно-активных веществ.
8. Способ дезинфекции поверхности, включающий стадии, на которых:
  - a) на поверхность наносят композицию, содержащую:
    - i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
    - ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
    - iii) носитель,где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов; и
  - b) композицию удаляют с поверхности.
9. Способ по п.8, где композиция представляет собой композицию по любому из пп.1-7.
10. Способ по п.8 или 9, где поверхность представляет собой поверхность кожи.
11. Способ по любому из пп.8-10, где стадию b) начинают по истечении от 5 с до 2 мин, более предпочтительно от 10 с до 1 мин, еще более предпочтительно от 10 до 30 с и более предпочтительно от 15 до 20 с после осуществления стадии a).
12. Способ по любому из пп.8-11, где время дезинфекции T в указанном способе составляет менее 300 с, предпочтительно менее 60 с и более предпочтительно менее 15 с; где T определяют как время, которое проходит с момента добавления композиции в микробную культуру до снижения количества микробов на единицу объема данной культуры в 100000 раз; и где изначальное количество микробов предпочтительно превышает значение около 100000000 микробов на миллилитр, и где композиция предпочтительно представляет собой жидкую композицию.
13. Применение композиции для улучшения гигиены рук, где указанная композиция содержит:
  - i) от 0,001 до 5 мас.% тимола,
  - ii) от 0,001 до 5 мас.% одного или нескольких ментадиеновых спиртов и
  - iii) носитель,где один или несколько ментадиеновых спиртов выбраны из группы, состоящей из 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-2-енолов и (4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метанолов.
14. Применение композиции по п.13 для улучшения гигиены полости рта.

