

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090436 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.09

(22) Дата подачи заявки
2018.09.26

(51) Int. Cl. *A61K 8/36* (2006.01)
A01N 37/02 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)

(54) БЕЗМЫЛЬНАЯ ЖИДКАЯ МОЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ
КАПРИЛОВУЮ КИСЛОТУ

(31) 17198910.6

(32) 2017.10.27

(33) EP

(86) PCT/EP2018/076145

(87) WO 2019/081152 2019.05.02

(71) Заявитель:

ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Агаркхед Аджит Манохар, Бапат
Мохини Ананд (IN), Чандар Прем
(US), Ганди Пунам Манодж (IN),
Шилоуч Анат, Ву Гохуэй (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям на основе синдета, имеющим pH от 4,5 до 5,5, для которых было неожиданно обнаружено, что применение каприловой кислоты усиливает способность к уничтожению бактерий.

202090436

A1

A1

202090436

БЕЗМЫЛЬНАЯ ЖИДКАЯ МОЮЩАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ КАПРИЛОВУЮ КИСЛОТУ

5 Область техники

Настоящее изобретение относится к безмыльным жидким моющим средствам (иногда называемым средствами на основе синдета, или синтетического детергента), обладающим повышенной антибактериальной активностью. В частности, неожиданно было обнаружено, что добавление каприловой кислоты (октановой кислоты) к жидкой композиции на основе синдета, имеющей умеренный рН (рН от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, в частности от 4,5 до 4,9) повышает антибактериальную активность в этом диапазоне рН.

15

Уровень техники

Средства личной гигиены, в том числе жидкости, играют важную роль в соблюдении гигиены. Гигиена, как правило, обеспечивается за счет применения антибактериальных агентов, таких как фенольные противомикробные соединения (например, триклозан, триклокарбан, *п*-хлор-*м*-ксиленол (PCMX)), нефенольные противомикробные соединения (например, соли четвертичного аммония) и химические вещества, содержащие свободные ионы металлов (например, Ag^+ , Zn^{2+} , Cu^{2+}).

25

Однако в случае композиций, рН которых находится в умеренном диапазоне (например, от 4,5 до 5,5 или от 4,5 до 5,1, в частности от 4,5 до 5,0 или от 4,5 до 4,9; продукты с рН ниже 4,5 обычно считают агрессивными и способными наносить некоторый вред коже), обеспечение повышенной антибактериальной активности, в частности при желании избегать применения антибактериальных агентов, затруднительно. Например, существует опасение относительно применения антибактериальных агентов, их потенциального воздействия на окружающую среду и их потенциальной роли в развитии лекарственной устойчивости. Антибактериальные агенты находятся под пристальным вниманием органов регулирования и контроля, не говоря уже о необходимости дополнительной обработки материалов и затратах в процессе производства. Таким образом,

35

обеспечение антибактериального эффекта без применения обычных антибактериальных агентов представляется очень полезным.

5 Кроме того, обеспечение широкого спектра действия в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий является затруднительным, так же как и обеспечение быстрого действия (в течение 20 секунд или менее, в частности в течение 10 секунд или менее).

10 Например, в настоящем изобретении было обнаружено, что в случае жидких моющих средств на основе синтетических поверхностно-активных веществ (в частности, средств, в основе которых содержится 50 % или более анионных веществ, таких как алкилсульфаты), добавление C_8 жирной кислоты позволяет быстро обеспечить широкий спектр антибактериального действия в диапазонах pH от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, в частности от 4,5 до 4,9. В то время
15 как обычные антибактериальные агенты, такие как упомянутые выше, могут несущественно улучшить эффект C_8 жирной кислоты, применяемой отдельно, значительное улучшение наблюдают даже для композиций, не содержащих обычного антибактериального агента.

20 Эффект каприловой кислоты (также известной как октановая кислота), применяемой отдельно (опять же, даже в отсутствие обычных антибактериальных агентов), может быть дополнительно усилен путем получения комбинации каприловой кислоты с некоторыми органическими кислотами (например, фенилпропионовой кислотой).

25

Указанный эффект также может быть дополнительно усилен при комбинировании каприловой кислоты с другими органическими кислотами, имеющими рКа более 4,0, но менее 5,0 (например, бензойной кислотой, сорбиновой кислотой и другими органическими кислотами, определенными в настоящем документе). Особенно
30 хорошо с точки зрения эффективности вместе с каприловой кислотой работает фенилпропионовая кислота, упомянутая немного выше. Она имеет рКа $> 4,5$, а также характеризуется относительно высоким значением logP (коэффициента распределения между водной и липофильной фазами, обычно измеряемого с применением октанола и воды) и высокой растворимостью в воде. Эти параметры
35 гарантируют относительно высокую доступность органической кислоты при pH от

4,5 до примерно 4,9 (благодаря ее высокой рКа и растворимости в воде), и в то же время она обладает достаточной гидрофобностью для распределения в бактериальной мембране. Кроме того, действие может быть усилено путем получения комбинации с некоторыми неионогенными молекулами, определенными в настоящем документе.

В статье 2013 года Mitrinova и др. («Efficient control of the Rheological and Surface Properties of Surfactant Solutions Containing C₈ to C₁₈ Fatty Acids as Co-surfactants», опубликованной 11 июня 2013 г. в Langmuir, раскрыты композиции, содержащие поверхностно-активные системы на основе лаурилэфирсульфата натрия (SLES) и кокоамидопропилбетаина (CAPB)) и, помимо этого, содержащие C₈-C₁₈ жирные кислоты. В упомянутой публикации описано требуемое влияние этих жирных кислот на реологические свойства поверхностно-активных веществ. Других источников, в которых было бы более конкретно подтверждено применение C₈-компонента в таких системах и его влияние на антибактериальную активность, в частности, в композициях, pH которых находится в конкретном умеренном диапазоне, не существует. Отсутствует конкретное обсуждение pH и антибактериального эффекта в отдельных диапазонах pH.

В статье 2016 года Georgieva и др. («Synergistic Growth of Giant Wormlike Micelles in Ternary Mixed Surfactant Solutions: Effect of Octanoic Acid», опубликованной в 2016 году в Langmuir, отмечается, что минимальный pH системы SLES/CAPB/каприловая кислота составляет примерно 5,1. Более низкий pH и/или антибактериальный эффект не упоминаются.

В EP 044582, принадлежащем P&G, раскрыты композиции, в которых конкретная комбинация свободных жирных кислот и жирного алкилоламида в соотношениях от 1:3 до 3:1 применяется в качестве усилителя пенообразования для анионного поверхностно-активного вещества. Несмотря на то, что раскрытое содержание жирных кислот кокосового масла составляет 0,2 % по массе (пример 1), известно, что содержание каприловой кислоты в кокосовом масле не превышает примерно 10 % (см., например, состав жирных кислот натурального кокосового масла по следующей ссылке <http://www.thevirgincoconutoil.com/articleitem.php?articleid=163>). Таким образом, смесь на основе кокосового масла содержит не более 0,2 % каприловой кислоты.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к безмыльным жидким композициям (т. е. композициям на основе синтетических поверхностно-активных веществ). В частности, оно относится к применению каприловой кислоты в жидкостях с умеренным pH (например, pH от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, в частности, от 4,5 до 5,0 или от 4,5 до 4,9). Предпочтительно каприловую кислоту применяют для повышения противомикробной активности в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий в отсутствие других антибактериальных (АБ) агентов.

Более конкретно композиции согласно настоящему изобретению содержат:

1) от 5 до 25 % по массе, предпочтительно от 8 до 20 % анионного поверхностно-активного вещества (например, алкилсульфата, такого как лаурилэфирсульфат натрия, SLES; или поверхностно-активного вещества на основе аминокислоты, такого как глутамат или глицинат, а также тауратов); моющие средства можно применять в качестве средств для удаления микроорганизмов, таких как жидкости для мытья рук или пенообразующие вещества.

Особенно хорошо работают составы с низким содержанием поверхностно-активных веществ, в которых содержание поверхностно-активных веществ предпочтительно составляет от 5 до 8 %, предпочтительно от 6,0 до 7,5 % по массе. Доступность каприловой кислоты оптимальна при низком содержании поверхностно-активных веществ благодаря меньшему распределению внутри мицелл. Примеры 7 и 8 представляют собой примеры моющих композиций с высокой способностью к пенообразованию, содержащих относительно небольшие количества поверхностно-активных веществ.

Безмыльные моющие средства подходят, в частности, для применения в жидком мыле для рук, жидком пенящемся мыле для рук, жидком средстве для мытья тела, геле для душа, моющем средстве с отшелушивающим эффектом, шампуне, очищающих салфетках или техническом мыле.

Составы можно применять в качестве основы для мыльной композиции для предотвращения и лечения различных инфекций, вызываемых микроорганизмами, путем очищения или обработки кожи и/или волос (шерсти) у нуждающегося в этом субъекта.

5

2) необязательное неионогенное поверхностно-активное вещество (например, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе), предпочтительно алкиламидное производное алканоламина (например, алканоламид, такой как кокомонотаноламид);

10

3) необязательное амфотерное и/или цвиттерионное поверхностно-активное вещество (однако содержание амидобетаинов предпочтительно сведено к минимуму (например, 2 % по массе или менее, предпочтительно 1 % по массе, более предпочтительно от 0,01 до 0,5 %) или предпочтительно они полностью отсутствуют); присутствие амидобетаинов подавляет

15

усиливающее действие каприловой кислоты с точки зрения противомикробной активности составов (см. пример 4 по сравнению с примером 2 в разделе «Примеры»);

4) от 0,5 до 3 %, в частности от 1,0 до 3 %, и в частности от 1,1 или 1,2 или 1,3 до 3 % каприловой кислоты,

20

где pH композиции составляет от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, более предпочтительно от 4,5 до 5,0 или от 4,5 до 4,9.

25

Неожиданно было обнаружено, что каприловая кислота при применении в некоторых минимальных количествах повышает антибактериальную активность с широким спектром действия (например, в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий); несмотря на то, что небольшие количества обычных антибактериальных активных веществ могут незначительно повысить активность C₈-компонента в качестве активного вещества, C₈-компонент высокоэффективен даже в отсутствие антибактериальных активных веществ; такие антибактериальные активные вещества являются необязательными в

30

составах и обычно присутствуют в количествах от 0 до 0,4 %, предпочтительно от 0 до 0,2 %, более предпочтительно от 0,1 до 0,2 %.

35

Примеры подходящих антибактериальных активных веществ включают такие

активные вещества как серебро, феноксиэтанол и их смеси. Другие активные вещества включают тимол, терпинеол и их смеси; последний, несомненно, можно использовать отдельно (или в виде смесей тимола и терпинеола) или в комбинации с серебром, феноксиэтанолом или другими известными антибактериальными веществами или смесями таких известных антибактериальных веществ.

В одной форме, где каприловую кислоту дополнительно объединяют с некоторыми органическими кислотами, имеющими рКа от 4,0 до 5,0, logP более 0 и растворимость в воде более 0,014 г/100 мл (например, бензойной кислотой, сорбиновой кислотой, декановой кислотой, адипиновой кислотой, гидроксibenзойной кислотой и т. п. и/или смесями любой из этих кислот), антибактериальная активность каприловой кислоты дополнительно повышается (см. примеры 9-12).

В другой форме, где каприловую кислоту дополнительно объединяют с органической кислотой с рКа от 4,5 до 5,0, относительно высоким logP (logP > 1,8), а также относительно высокой растворимостью в воде (растворимость > 0,5 г/100 мл), примером такой органической кислоты является фенилпропаноид (например, фенилпропановая кислота), антибактериальный эффект становится еще более сильным (см. пример 13).

В другой форме, в комбинации каприловой кислоты с некоторыми неионогенными молекулами (например, каприлгликолем, феноксиэтанолом, сорбитанкаприлатом и смесями) активность каприловой кислоты еще больше повышается (см. примеры 15 и 16).

В настоящем изобретении также предложен способ получения композиций в соответствии с настоящим изобретением путем обеспечения ингредиентов в количествах, указанных в описании композиции, их объединения и упаковки полученной смеси в емкость.

Настоящее изобретение также относится к применению от 0,5 до 30 % каприловой кислоты в композиции, содержащей от 5 до 25 % по массе анионного поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по

массе неионогенного поверхностно-активного вещества и необязательные амфотерные поверхностно-активные вещества, где pH композиции составляет от 4,5 до 5,5, для обеспечения антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

5

Подробное описание изобретения

В настоящем описании, за исключением примеров или случаев, где явно указано иное, все численные значения, обозначающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или относящиеся к применению, следует понимать как использующиеся со словом «примерно».

Во всем тексте настоящего документа диапазоны используются в качестве сокращенной записи для описания всех и каждого значений, находящихся в пределах диапазона. Любое значение в пределах диапазона может быть выбрано в качестве границы диапазона. Использование «и/или» указывает на то, что любое из перечисленного может быть выбрано отдельно или может быть выбрана любая комбинация перечисленного.

20

Во избежание сомнений, слово «содержащий» обозначает «включающий», но не обязательно «состоящий из» или «составленный из». Другими словами, перечисленные стадии или возможные варианты не претендуют на исчерпывающий характер.

25

Если не указано иное, все процентные содержания, обозначающие количество или количества применяемых ингредиентов, следует понимать как процентные содержания по массе из расчета на активную массу материала в общей массе композиции, которая составляет 100 %.

30

Настоящее изобретение относится к жидкости на основе синтетического вещества (где анионное вещество составляет 50 % или более от поверхностно-активной системы), имеющей умеренный pH. Неожиданно было обнаружено, что применение каприловой кислоты повышает АБ активность даже в отсутствие других антибактериальных агентов.

35

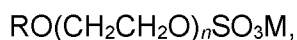
В частности, композиция содержит:

- 5 1) от 5 до 25 % по массе, предпочтительно от 8 до 20 % по массе анионного вещества (которое составляет 50 % или более от поверхностно-активной системы); например, в одном аспекте композицию можно применять в качестве средств для удаления микроорганизмов, таких как жидкость для мытья рук или пенообразующие вещества.
- 10 В частности, хорошо работают составы с низким содержанием поверхностно-активных веществ, в которых содержание поверхностно-активного вещества предпочтительно составляет от 5 до 8 %, предпочтительно от 6,0 до 7,5 % по массе. Доступность каприловой кислоты оптимальна при низком содержании поверхностно-активных веществ благодаря меньшему распределению в мицеллы.
- 15 2) необязательное неионогенное поверхностно-активное вещество (например, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе), в частности, алкиламидное производное алканоламина;
- 3) необязательное амфотерное и/или цвиттерионное поверхностно-активное вещество (содержание амидобетаинов предпочтительно сведено к минимуму);
- 20 4) от 0,5 до 3 %, в частности от 1,0 до 3 %, и в частности от 1,1 или 1,2 или 1,3 до 3 % по массе каприловой кислоты; и
- 5) необязательные антибактериальные активные вещества;
- 25 где pH составляет от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, предпочтительно от 4,5 до 5,0 или от 4,5 до 4,9.

Анионное поверхностно-активное вещество может представлять собой, например, алифатический сульфонат, такой как сульфонат первичного алкана (например, C₈-C₂₂), дисульфонат первичного алкана (например, C₈-C₂₂), C₈-C₂₂ алкенсульфонат, C₈-C₂₂ гидроксиалкансульфонат или сульфонат простого алкилглицерилового эфира (САГ) или ароматический сульфонат, такой как алкилбензолсульфонат.

Анионное вещество также может представлять собой алкилсульфат (например, C₁₂-C₁₈ алкилсульфат) или сульфат простого алкилового эфира (включая сульфаты простого алкилглицерилового эфира). Среди сульфатов простых

алкиловых эфиров присутствуют сульфаты, имеющие формулу:



- 5 где R представляет собой алкил или алкенил, содержащий от 8 до 18 атомов углерода, предпочтительно от 12 до 18 атомов углерода, n имеет среднее значение более 1,0, предпочтительно от 2 до 3; и M представляет собой солюбилизирующий катион, такой как натрий, калий, аммоний или замещенный аммоний. Предпочтительными являются лаурилэфирсульфаты аммония и натрия.

10

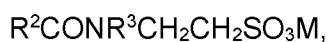
В частности, предпочтительным является лаурилэфирсульфат щелочного металла (такой как лаурилэфирсульфат натрия).

- 15 Анионные вещества также могут представлять собой алкилсульфосукцинаты (включая моно- и диалкил-, например, C₈-C₂₂ сульфосукцинаты); алкил- и ацилтаураты, алкил- и ацилсаркозинаты, сульфоацетаты, C₈-C₂₂ алкилфосфаты и фосфаты, алкилфосфатные сложные эфиры и алкоксилалкилфосфатные сложные эфиры, ациллактаты, C₈-C₂₂ моноалкилсукцинаты и малеаты, сульфоацетаты и ацилизетионаты.

20

Саркозинаты в общем обозначены формулой $\text{RCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$, где R представляет собой C₈-C₂₀ алкил и M представляет собой солюбилизирующий катион.

- 25 Таураты в общем определены формулой:



- 30 где R² представляет собой C₈-C₂₀ алкил, R³ представляет собой C₂-C₄ алкил и M представляет собой солюбилизирующий катион.

Другой класс анионных веществ представляет собой карбоксилаты, имеющие следующую формулу:

- 35 $\text{R}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CO}_2\text{M},$

где R представляет собой C_8-C_{20} алкил; n принимает значения от 0 до 20; и M принимает значения, определенные выше.

- 5 Другие карбоксилаты, которые можно применять, представляют собой амидоалкилполипептидные карбоксилаты, такие как, например, Monteine LCQ® от Seppic.

- 10 Другие поверхностно-активные вещества, которые можно применять, представляют собой C_8-C_{18} ацилизетионаты. Эти сложные эфиры получают посредством реакции изетионата щелочного металла со смешанными алифатическими жирными кислотами, содержащими от 6 до 18 атомов углерода и имеющими йодное число менее 20. По меньшей мере 75 % смешанных жирных кислот содержат от 12 до 18 атомов углерода и не более 25 % содержат от 6 до 10
- 15 атомов углерода.

Предпочтительно, анионное вещество может представлять собой анионное вещество на основе аминокислоты, такое как глутамат или глицинат.

- 20 Неионогенные вещества, которые можно применять, включают продукты реакции соединений, содержащих гидрофобную группу и реакционноспособный атом водорода, например, алифатических спиртов, кислот, амидов или алкилфенолов, с алкиленоксидами, в частности, этиленоксидом либо индивидуально, либо вместе с пропиленоксидом. Конкретные неионогенные детергентные соединения
- 25 представляют собой конденсаты (C_6-C_{22}) алкилфенолов и этиленоксида, продукты конденсации алифатических (C_8-C_{18}) первичных или вторичных неразветвленных или разветвленных спиртов с этиленоксидом и продукты, полученные конденсацией этиленоксида с продуктами реакции пропиленоксида и этилендиамин. Другие так называемые неионогенные детергентные соединения
- 30 включают длинноцепочечные третичные аминоксиды, длинноцепочечные третичные фосфиноксиды и диалкилсульфоксиды.

Неионогенное поверхностно-активное вещество также может представлять собой амид сахара, такой как амид полисахарида.

В частности, предпочтительное неионогенное вещество представляет собой алкиламидное производное алканоламина (например, кокомонозтаноламид, или СМЕА). Предпочтительно, СМЕА применяется в количестве примерно от 0,5 до 2 % по массе.

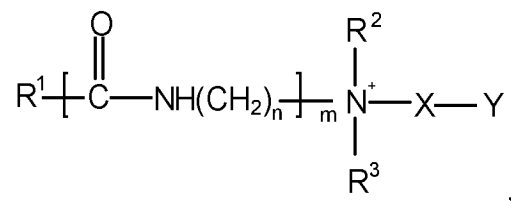
5

Примерами цвиттерионных поверхностно-активных веществ (необязательных) являются вещества, которые в общем могут быть описаны как производные алифатических четвертичных аммониевых, фосфониевых и сульфониевых соединений, в которых алифатические радикалы имеют неразветвленную или
10 разветвленную цепь и в которых один из алифатических заместителей содержит от примерно 8 до 18 атомов углерода, и один содержит анионную группу, например, карбокси, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат. Общая формула для этих соединений является следующей:



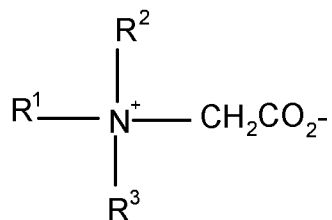
где R² содержит алкильный, алкенильный или гидроксиалкильный радикал, содержащий от примерно 8 до примерно 18 атомов углерода, от 0 до примерно 10 этиленоксидных фрагментов и от 0 до примерно 1 глицерильного фрагмента; Y
20 выбран из группы, состоящей из атомов азота, фосфора и серы; R³ представляет собой алкильную или моногидроксиалкильную группу, содержащую от примерно 1 до примерно 3 атомов углерода; X равен 1, если Y представляет собой атом серы, и 2, если Y представляет собой атом азота или фосфора; R⁴ представляет собой алкилен или гидроксиалкилен, содержащий от примерно 1 до примерно 4 атомов
25 углерода, и Z представляет собой радикал, выбранный из группы, состоящей из карбоксилатной, сульфонатной, сульфатной, фосфонатной и фосфатной групп.

Амфотерные детергенты, которые можно (необязательно) применять в настоящем изобретении, содержат по меньшей мере одну кислотную группу. Последняя может
30 представлять собой группу карбоновой или сульфоновой кислоты. Указанные детергенты содержат четвертичный атом азота и, таким образом, являются четвертичными амидокислотами. Обычно они содержат алкильную или алкенильную группу, содержащую от 7 до 18 атомов углерода. Как правило, они соответствуют общей структурной формуле:

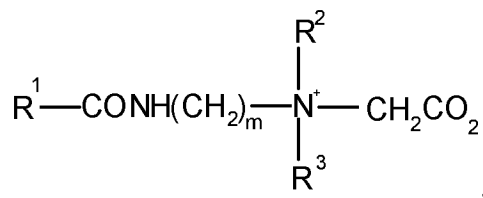


- где R¹ представляет собой алкил или алкенил, содержащий от 7 до 18 атомов углерода;
- каждый R² и R³ независимо представляют собой алкил, гидроксиалкил или карбоксиалкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода;
- N принимает значения 2-4;
- M принимает значения 0-1;
- 10 X представляет собой алкилен, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, необязательно замещенный гидроксильной группой, и
- Y представляет собой -CO₂⁻ или -SO₃⁻.

- Амфотерные детергенты, соответствующие указанной выше общей формуле,
- 15 включают простые бетаины формулы:



- и амидобетаины формулы:
- 20



где m равен 2 или 3.

- Предпочтительно содержание амидобетаинов сведено к минимуму, или они
- 25 полностью отсутствуют.

Как было указано, композиции должны содержать от 0,1 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 3 % каприловой кислоты (октановой кислоты).

- 5 рН композиций должен составлять от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1, более предпочтительно от 4,5 до 5,0 или от 4,5 до 4,9; в частности, предпочтительными являются значения рН от 4,5 до 4,9.

10 В одном аспекте, когда каприловую кислоту дополнительно объединяют с некоторыми органическими кислотами, имеющими рКа от 4,0 до 5,0, logP более 0 и растворимость в воде более 0,014 г/100 мл (например, бензойной кислотой, сорбиновой кислотой, декановой кислотой, адипиновой кислотой, гидроксibenзойной кислотой и т. п. и/или смесями любой из этих кислот), антибактериальная активность каприловой кислоты повышается.

15

В другом аспекте, когда каприловую кислоту дополнительно объединяют с органической кислотой с рКа от 4,5 до 5,0, относительно высоким logP (logP > 1,8), а также относительно высокой растворимостью в воде (растворимость > 0,5 г/100 мл), такой как фенилпропаноид (например, фенилпропановой кислотой),
20 антибактериальный эффект становится еще более сильным (см. пример 13).

В другом аспекте в комбинации каприловой кислоты с некоторыми неионогенными молекулами (например, каприлгликолем, феноксиэтанолом, сорбитанкаприлатом и смесями) активность каприловой кислоты еще больше повышается (см. примеры
25 15 и 16).

В композиции также необязательно могут быть добавлены дополнительные антибактериальные активные вещества. Эти вещества могут включать тимол, терпинеол, серебро, феноксиэтанол и их смеси. Как отмечалось ранее, C₈-
30 компонент высокоэффективен даже в отсутствие таких антибактериальных агентов.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения композиций в соответствии с настоящим изобретением путем обеспечения
35 ингредиентов в количествах, указанных в описании композиции, их объединения и

упаковки полученной смеси в емкость.

Настоящее изобретение также относится к применению от 0,5 до 30 % каприловой кислоты в композиции, содержащей от 5 до 25 % по массе анионного
5 поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе неионогенного поверхностно-активного вещества и необязательные амфотерные поверхностно-активные вещества, где pH композиции составляет от 4,5 до 5,5, для обеспечения антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

10

ПРИМЕРЫ

Следующие неограничивающие примеры приведены с целью дополнительной иллюстрации настоящего изобретения; настоящее изобретение никоим образом
15 не ограничено ими. Для оценки биоцидной активности использовали следующий протокол.

ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ УНИЧТОЖЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ *IN VITRO* В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕНИ

20

Приготовление мыльного раствора

Приготовление раствора отчасти зависит от конкретной формы состава жидкого мыла. Например, составы, которые не требуют разбавления в процессе применения, например, самовспенивающиеся составы, применяют сами по себе.
25 Состав, содержащий 30 % по массе или менее моющего поверхностно-активного вещества и предназначенный для разбавления в процессе использования, смешивают с водой с образованием мыльного раствора, содержащего 62,5 % по массе от исходного состава. Состав, содержащий более 30 % по массе моющего поверхностно-активного вещества и предназначенный для разбавления в
30 процессе использования, смешивают с водой с образованием мыльного раствора, содержащего 16 % по массе от исходного состава.

Бактерии

В настоящем исследовании использовали штаммы *E. coli* ATCC 10536 и
35 *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 в качестве грамотрицательных и

грамположительных бактерий, соответственно. Бактерии хранили при -80° С. Свежие изоляты дважды культивировали на чашках с триптическим соевым агаром в течение 24 часов при 37 °С перед каждым экспериментом.

5 Анализ уничтожения микроорганизмов *in vitro* в зависимости от времени

Анализы уничтожения микроорганизмов в зависимости от времени проводили в соответствии с Европейским стандартом, EN 1040:2005, озаглавленным «Chemical Disinfectants and Antiseptics – Quantitative Suspension Test for the Evaluation of Basic Bactericidal Activity of Chemical Disinfectants and Antiseptics – Test Method and Requirements (Phase 1) («Химические дезинфицирующие и антисептические средства – Количественный анализ в суспензии для оценки базовой бактерицидной активности химических дезинфицирующих и антисептических средств – Методика проведения и требования к анализу (фаза 1)»), который включен в настоящий документ посредством ссылки. Согласно этой методике, бактериальные культуры в фазе роста, соответствующей от $1,5 \times 10^8$ до 5×10^8 колониеобразующих единиц на мл (КОЕ/мл), обрабатывали мыльными растворами (приготовленными, как описано выше) при 25 °С. При получении образца для анализа 8 массовых частей мыльного раствора, приготовленного, как описано выше, объединяли с 1 массовой частью культуры и 1 массовой частью воды. После 10, 20 и 30 секунд воздействия образцы нейтрализовали для устранения антибактериальной активности мыльных растворов. Затем исследуемые растворы серийно разбавляли, высевали на твердую среду, инкубировали в течение 24 часов и подсчитывали количество выживших клеток. Бактерицидную активность определяли как логарифм сокращения КОЕ/мл относительно концентрации бактерий в момент времени 0 секунд. Культуры, не подвергнутые воздействию каких-либо мыльных растворов, служили необработанными контрольными образцами.

Логарифм сокращения рассчитывали по формуле:

30 $\log_{10} \text{сокращения} = \log_{10} (\text{число клеток в контроле}) - \log_{10} (\text{число выживших клеток в исследуемом образце})$

Примеры

35

Ниже в таблице 1 представлены контрольный пример и примеры 1-4 согласно

настоящему изобретению.

Таблица 1

Ингредиент (% по массе)	Чистота исходного ингредиента	Контроль	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4
Вода	100 %	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100
Этилендиаминтетра-уксусная кислота, тетранатриевая соль	39 %	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сополимеры акрилатов	30 %	2	2	2	2	2
Кокомоноэтаноламид	100 %	1	1	1	1	1
SLES	70 %	16	16	16	16	16
EGDS	100 %	1	1	1	1	1
C ₈ каприловая кислота	99 %	0,0	1,0	1,5	2,0	1,5
Кокоамидопропилбетаин	30 %	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0
Глицерин	100 %	2	2	2	2	2
Диметилолдиметилгидантоин (DMDM)	55 %	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
NaCl	90 %	1	1	1	1	1
pH (доведенный с помощью NaOH и лимонной кислоты)		4,9	4,9	4,5	4,7	4,7

5

ТАБЛИЦА 2
Биоцидная активность

	Логарифм сокращения (log ₁₀) для <i>E. coli</i> ATCC 10536			Логарифм сокращения (log ₁₀) для <i>S. aureus</i> ATCC 6538		
	10 секунд	20 секунд	30 секунд	10 секунд	20 секунд	30 секунд
Контроль	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,2	0,4
Пример 1	0,8	1,0	1,2	/	/	/
Пример 2	1,8	> 4,2	> 4,2	1,6	3,1	3,5
Пример 3	3,8	> 4,0	> 4,0	/	/	/
Пример 4	0,9	3,3	> 4,2	0,5	1,8	2,2

Как видно из представленных в таблице 2 данных, за указанные промежутки времени контакта добавление каприловой кислоты в количестве 1,0 %, 1,5 % и 2,0

% (примеры 1, 2, 3, 4) повышало противомикробную активность по сравнению с контролем. Добавление кокоамидопропилбетаина все еще оставалось эффективным по сравнению с контролем, но подавляло эффект повышения активности по сравнению с примером с таким же количеством каприловой кислоты; как видно, композиция согласно примеру 4 обладала относительно меньшей противомикробной активностью, чем композиция согласно примеру 2.

Примеры 2, 3 и 4 по сравнению с примером 1 также показывают, что применение более 1,0 % каприловой кислоты (например, 1,1 или 1,2 или 1,5-3 %) является особенно эффективным.

Таблица 3

Ингредиент (% по массе)	Пример 5	Пример 6
Вода	До 100	До 100
Этилендиаминтетрауксусная кислота, тетранатриевая соль	0,1	0,1
Лаурилэфирсульфат натрия (SLES)	7	7
Кокоаминоэтаноламид (CMEA)	1	1
C ₈ каприловая кислота	1	1
Бензойная кислота	1	1
Метилхлоризотиозолинон	0,06	0,06
4-Бензофенон	0,1	0,1
Пропиленгликоль	6	6
NaOH	Для доведения pH	Для доведения pH
pH	4,9	5,4

15

ТАБЛИЦА 4
Биоцидная активность
Логарифм сокращения ($\log_{10}$) для *E. coli* ATCC 10536

	Время контакта		
	10 секунд	20 секунд	30 секунд
Пример 5, pH 4,9	1,1	3,1	> 3,4
Пример 6, pH 5,4	0,8	1,4	2,8

20 Как видно из представленных в таблице 4 данных, за указанные промежутки времени контакта композиция согласно примеру 5 при pH 4,9 обладала большей

бактерицидной активностью в отношении *E. coli* ATCC 10536, чем композиция согласно примеру 6 при pH 5,4; это демонстрирует особенно сильное влияние pH в диапазоне от 4,5 до 5,1 или, в частности, от 4,5 до 5,0, в частности от 4,5 до 4,9 в отношении противомикробной активности безмыльных составов, содержащих каприловую кислоту.

Примеры 7 и 8 относятся к моющим составам с высокой способностью к пенообразованию, содержащим каприловую кислоту. В этих конкретных примерах при относительно меньшем содержании поверхностно-активного вещества, составляющем примерно от 5 до 8 %, каприловая кислота работает хорошо, в частности, благодаря повышенной доступности.

Таблица 5

Ингредиент (% по массе)	Пример 7	Пример 8
Вода	До 100	До 100
Этилендиаминтетрауксусная кислота, тетранатриевая соль	0,1	0,1
SLES	7	5,5
CMEA	1	0,5
C ₈ каприловая кислота	1	0,75
Бензойная кислота	1,5	0,75
Метилхлоризотиозолинон	0,06	0,06
4-Бензофенон	0,1	0,1
Пропиленгликоль	6	/
ПЭГ 200	/	6
NaOH	Для доведения pH	Для доведения pH
pH	4,53	4,9

ТАБЛИЦА 6
Биоцидная активность
Логарифм сокращения ($\log_{10}$) для *E. coli* ATCC 10536

	Логарифм сокращения для <i>E. coli</i> ATCC 10536			Логарифм сокращения для <i>S. aureus</i> ATCC 6538		
	10 секунд	20 секунд	30 секунд	10 секунд	20 секунд	30 секунд
Контроль	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,2	0,4
Пример 7	3,5	> 3,5	> 3,5	Не измеряли		
Пример 8	> 3,8	> 3,8	> 3,8	3,5	> 3,8	> 3,8

Как видно из представленных в таблице 6 данных, за указанные промежутки

времени контакта композиции согласно примерам 7 и 8 обладали большей бактерицидной активностью в отношении как *E. coli* ATCC 10536, так и *S. aureus* ATCC 6538 по сравнению с контролем (не содержащим каприловую кислоту).

5

ТАБЛИЦА 7
Физические свойства различных органических кислот

Органические кислоты	pKa	logP	Растворимость в воде
Винная кислота	3,22, 4,85	-1,43	133 г/100 мл
Каприловая кислота	4,89	3,05	0,068 г/100 мл
Бензойная кислота	4,19	1,87	0,344 г/100 мл (25 °C)
Адипиновая кислота	4,43, 5,41	0,08	2,4 г/100 мл (25 °C)
Гидроксibenзойная кислота	4,54	1,58	0,5/100 мл
Сорбиновая кислота	4,76	1,47	0,16/100 мл (20 °C)
Декановая кислота	4,9	4,09	0,015 г/100 мл (20 °C)
3-Фенилпропионовая кислота	4,65	1,84	0,59 г/100 мл

10

Таблица 8

Ингредиент (% по массе)	Чистота исход- ного ингре- диента	Сравни- тель- ный пример С	Пример 9	Пример 10	Пример 11	Пример 12	Пример 13
Вода	100 %	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100	До 100
Этилендиамин- тетрауксусная кислота, тетранатриевая соль	39 %	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Сополимеры акрилатов	30 %	2	2	2	2	2	2
NaOH	47 %	Для доведе- ния pH	Для доведе- ния pH	Для доведе- ния pH	Для доведе- ния pH	Для доведе- ния pH	Для доведе- ния pH
Кокомоноэтанол- амид	100 %	1	1	1	1	1	1
SLES	70 %	16	16	16	16	16	16
Дистеарат этиленгликоля (EGDS)	100 %	1	1	1	1	1	1
C ₈ каприловая кислота	99 %	0,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Винная кислота	30 %	2,0	/	/	/	/	/
Бензойная кислота	100 %	/	2,0	/	/	/	/

Адипиновая кислота	100 %	/	/	2,0	/	/	/
Гидроксiben-зойная кислота	100 %	/	/	/	2,0	/	/
Сорбиновая кислота	100 %	/	/	/	/	2,0	/
3-Фенилпропионовая кислота	100 %	/	/	/	/	/	2,0
Глицерин	100 %	2	2	2	2	2	2
DMDM-гидантоин (Glydant 2000)	55 %	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Лимонная кислота (для доведения pH)	90 %	Для доведе-ния pH	Для доведе-ния pH	Для доведе-ния pH	Для доведе-ния pH	Для доведе-ния pH	Для доведе-ния pH
NaCl	90 %	1	1	1	1	1	1

5

ТАБЛИЦА 9
Биоцидная активность
Логарифм сокращения ($\log_{10}$) для *E. coli* ATCC 10536

	Органические кислоты	Логарифм сокращения для <i>E. coli</i> ATCC 10536		
		10 секунд	20 секунд	30 секунд
Пример 1	1 % каприловая кислота	0,8	1,0	1,2
Сравнитель-ный пример С	1 % каприловая кислота + 2 % винная кислота	-0,8	0,3	0,3
Пример 9	1 % каприловая кислота + 2 % бензойная кислота	1,2	2,9	3,0
Пример 10	1 % каприловая кислота + 2 % адипиновая кислота	1,0	3,0	3,4
Пример 11	1 % каприловая кислота + 2 % гидроксibenзойная кислота	0,9	3,1	3,5
Пример 12	1 % каприловая кислота + 2 % сорбиновая кислота	1,0	2,4	3,0
Пример 13	1 % каприловая кислота + 2 % 3-фенилпропионовая кислота	1,2	3,2	3,6

10 Как видно из представленных в таблице 9 данных, за указанные промежутки времени контакта композиции согласно примерам 9-13 (комбинация каприловой кислоты и органических кислот, удовлетворяющих требованиям: рКа составляет от 4,0 до 5,0, $\log P > 0$ и растворимость в воде $> 0,014$ г/100 мл) обладали большей

бактерицидной активностью в отношении *E. coli* ATCC 10536, чем композиция согласно примеру 1 (содержащая только каприловую кислоту). Сравнительный пример С служит отрицательным примером органической кислоты, которая имеет слишком низкий logP.

5

Таблица 10

Ингредиент		Сравни- тельный пример D	Пример 15	Сравни- тельный пример E	Пример 16
Вода		До 100	До 100	До 100	До 100
Этилендиамин- тетрауксусная кислота, тетранатриевая соль	39 %	0,1	0,1	0,1	0,1
Сополимеры акрилатов	30 %	2	2	2	2
NaOH	47 %	Для доведения pH	Для доведения pH	Для доведения pH	Для доведения pH
Кокомоноэтанол- амид	100 %	1	1	1	1
SLES	70 %	16	16	16	16
EGDS	100 %	1	1	1	1
Каприлилгликоль	100 %	0	0	0	1
Сорбитанкаприлат	100 %	0	2	0	0
C ₈ каприловая кислота	99 %	2	2	1	1
Глицерин	100 %	2	2	2	2
DMDM-гидантоин (Glydant 2000)	55 %	0,4	0,4	0,4	0,4
Лимонная кислота (для доведения pH)	90 %	Для доведения pH	Для доведения pH	Для доведения pH	Для доведения pH
NaCl	90 %	1	1	1	1
pH		4,78	4,78	4,78	4,78
Вязкость, сП		1600	1600	1600	1600

ТАБЛИЦА 11
Биоцидная активность

	Неионогенные вещества	Разность логарифма сокращения ($\log_{10}$) для <i>E. coli</i> ATCC 10536		
		10 секунд	20 секунд	30 секунд
Пример 15 по сравнению со сравнительным примером D	2 % каприловая кислота + 2 % сорбитанкаприлат	0,0	0,3	1,4
Пример 16 по сравнению со сравнительным примером E	1 % каприловая кислота + 1 % каприлилгликоль	0,2	0,9	> 0,4

5

Как видно из представленных в таблице 11 данных, за указанные промежутки времени контакта композиции согласно примерам 15 и 16 (каприловая кислота в комбинации с неионогенными веществами, такими как сорбитанкаприлат или каприлилгликоль) обладали большей бактерицидной активностью, чем соответствующие композиции согласно сравнительным примерам D и E (содержащие только каприловую кислоту без неионогенных веществ).

10

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая композиция, содержащая:
 - а) от 5 до 25 % анионного поверхностно-активного вещества;
 - 5 б) от 0 до 5 % неионогенного поверхностно-активного вещества;
 - с) необязательное амфотерное вещество,
 где анионное поверхностно-активное вещество составляет 50 % или
 более от поверхностно-активных веществ;
 - д) от 0,5 до 3 % каприловой кислоты;
 - 10 где pH равен от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1.
2. Композиция по п. 1, в которой анионное вещество представляет собой алкилсульфат, поверхностно-активное вещество на основе аминокислоты или их смеси.
15
3. Композиция по п. 1, в которой неионогенное вещество необязательно присутствует в количестве от 0,5 до 4 %.
4. Необязательная композиция по любому из пп. 1-3, в которой неионогенное
20 поверхностно-активное вещество, если оно присутствует, представляет собой кокомоноалканоламид.
5. Композиция по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащая антибактериальные агенты.
25
6. Композиция по п. 5, в которой указанный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из тимола, терпинеола, серебра, феноксиэтанола и их смесей.
- 30 7. Композиция по любому из пп. 1-6, дополнительно содержащая органическую кислоту, имеющую рКа от 4,0 до 5,0, logP более 1 и растворимость в воде более 0,014 г/100 мл.
- 35 8. Композиция по п. 7, в которой указанная органическая кислота выбрана из группы, состоящей из бензойной кислоты, сорбиновой кислоты, адипиновой

кислоты, гидроксibenзойной кислоты, декановой кислоты и 3-фенилпропионовой кислоты и их смесей.

- 5 9. Композиция по п. 8, в которой органический агент имеет рКа от 4,5 до 5,0, logP более 1,8 и растворимость в воде более 0,5 г/100 мл.
10. Композиция по п. 9, в которой органическая кислота представляет собой фенилпропаноид.
- 10 11. Композиция по любому из пп. 1-10, дополнительно содержащая неионогенную молекулу, отличную от неионогенного поверхностно-активного вещества.
- 15 12. Композиция по п. 11, в которой указанная неионогенная молекула выбрана из группы, состоящей из каприлгликоля, феноксиэтанола, сорбитанкаприлата и их смесей.
13. Композиция по любому из пп. 1-12, где общее содержание поверхностно-активного вещества составляет от 5 до 8 % от композиции.
- 20 14. Способ получения композиций по пп. 1-13, включающий:
- 25 а) обеспечение от 5 до 25 % по массе анионного поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе неионогенного поверхностно-активного вещества, необязательного амфотерного поверхностно-активного вещества и от 0,5 до 3 % каприловой кислоты;
- 30 б) объединение компонентов (а) с получением жидкой смеси, имеющей рН от 4,5 до 5,5;
- 35 в) упаковку полученной смеси в емкость.
15. Применение каприловой кислоты в количестве от 0,5 до 3,0 % по массе в композициях, содержащих от 5 до 25 % анионного поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе неионогенного поверхностно-активного вещества и необязательное амфотерное поверхностно-активное вещество, где рН композиции

составляет от 4,5 до 5,5, для обеспечения антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
(по ст. 34 РСТ, для рассмотрения на рег. фазе в ЕАПВ)

1. Жидкая композиция, содержащая:
 - а) от 5 до 25 % анионного поверхностно-активного вещества;
 - б) от 0 до 5 % неионогенного поверхностно-активного вещества;
 - в) необязательное амфотерное поверхностно-активное вещество,
где анионное поверхностно-активное вещество составляет 50 % или более от поверхностно-активных веществ;
 - г) от 0,5 до 3 % каприловой кислоты;
где рН равен от 4,5 до 5,5, предпочтительно от 4,5 до 5,1,
где дополнительно присутствует органическая кислота, имеющая рКа от 4,0 до 5,0, logP более 1,8 и растворимость в воде более 0,5 г/100 мл.
2. Композиция по п. 1, в которой анионное вещество представляет собой алкилсульфат, поверхностно-активное вещество на основе аминокислоты или их смеси.
3. Композиция по п. 1, в которой неионогенное вещество необязательно присутствует в количестве от 0,5 до 4 %.
4. Необязательная композиция по любому из пп. 1-3, в которой неионогенное поверхностно-активное вещество, если оно присутствует, представляет собой кокомоноалканоламид.
5. Композиция по любому из пп. 1-4, дополнительно содержащая антибактериальные агенты.
6. Композиция по п. 5, в которой указанный антибактериальный агент выбран из группы, состоящей из тимола, терпинеола, серебра, феноксиэтанола и их смесей.
7. Композиция по любому из пп. 1-6, в которой органическая кислота представляет собой фенилпропаноид.

8. Композиция по любому из пп. 1-7, в которой органическая кислота представляет собой 3-фенилпропаноид.
9. Композиция по любому из пп. 1-8, дополнительно содержащая неионогенную молекулу, отличную от неионогенного поверхностно-активного вещества.
10. Композиция по п. 9, в которой указанная неионогенная молекула выбрана из группы, состоящей из каприлгликоля, феноксизтанола, сорбитанкаприлата и их смесей.
11. Композиция по любому из пп. 1-10, где общее содержание поверхностно-активного вещества составляет от 5 до 8 % от композиции.
12. Способ получения композиций по пп. 1-11, включающий:
 - а) обеспечение от 5 до 25 % по массе анионного поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе неионогенного поверхностно-активного вещества, необязательного амфотерного поверхностно-активного вещества и от 0,5 до 3 % каприловой кислоты;
 - б) объединение компонентов (а) с получением жидкой смеси, имеющей рН от 4,5 до 5,5;
 - с) упаковку полученной смеси в емкость.
13. Применение каприловой кислоты в количестве от 0,5 до 3,0 % по массе в композициях, содержащих от 5 до 25 % анионного поверхностно-активного вещества, от 0 до 5 %, предпочтительно от 0,5 до 4 % по массе неионогенного поверхностно-активного вещества и необязательное амфотерное поверхностно-активное вещество, где рН композиции составляет от 4,5 до 5,5, для обеспечения антибактериальной активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, где дополнительно присутствует органическая кислота, имеющая рКа от 4,0 до 5,0, logP более 1,8 и растворимость в воде более 0,5 г/100 мл.