

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039964**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.04

(21) Номер заявки
201992160

(22) Дата подачи заявки
2018.02.19

(51) Int. Cl. *A61K 8/34* (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)
A61Q 5/10 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 5/12 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/133 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(54) ПРОТИВОМИКРОБНАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ЭФИРНОЕ МАСЛО И ПРОТИВОМИКРОБНЫЙ ЛИПИД

(31) PCT/CN2017/076923; 17168120.8

(32) 2017.03.16; 2017.04.26

(33) CN; EP

(43) 2020.02.29

(86) PCT/EP2018/054025

(87) WO 2018/166758 2018.09.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮНИЛЕВЕР АйПи ХОЛДИНГС Б.В.
(NL)

(72) Изобретатель:
Чу Чун-Чин, Пу Минмин (CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) JP-A-2010138122
WO-A2-2013064360
WO-A1-2013083393
S. SHAPIRO: "The inhibitory action of fatty acids on oral bacteria", ORAL MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY, vol. 11, no. 5, 1 October 1996 (1996-10-01), pages 350-355, XP055239452, DK ISSN: 0902-0055, DOI:10.1111/j.1399-302X.1996.tb00193.x the whole document
"o-Cymren-5-ol In: Joanne Nikitakis, Beth Lange: "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", 2016, Personal Care Products Council, XP002772423, vol. 1, page 967

(57) Данное изобретение относится к противомикробной композиции, особенно той, которая обеспечивает синергетическую эффективность против перхоти или против угревой сыпи. Это достигается с помощью разумной комбинации избранных активных веществ из эфирных масел, выбранных из тимола или терпинеола, и некоторых противомикробных липидов, выбранных из сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, дигидросфингозина, фитосфингозина и 6-гидроксисфингозина. Эти композиции могут быть доставлены с помощью очень многих различных типов продуктов для личной гигиены, например, шампуня, кондиционера; средства для мытья лица или рук; или не требующего смывания крема/лосьона.

B1**039964****039964****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к противомикробной композиции. Более конкретно, изобретение относится к композиции для личной гигиены, например, для ухода за волосами, телом, руками или лицом, которая обеспечивает противомикробную эффективность. В частности, оно относится к композиции для очистки/ухода, содержащей активные вещества, которые взаимодействуют для обеспечения синергетической противомикробной эффективности для предотвращения или облегчения проявлений таких проблем, как угревая сыпь или перхоть.

Предшествующий уровень техники

Изобретение относится к противомикробной композиции, полезной для очистки и/или ухода за любой частью тела, но особенно подходящей для ухода за волосами и кожей головы, гигиены рук или для ухода и очистки лица.

Угревая сыпь, также известная как *Acne vulgaris*, является распространенным заболеванием кожи, которое встречается почти у всех подростков и/или взрослых в некоторые периоды жизни. Она имеет сложную этиологию, включающую аномальную кератинизацию, избыточную выработку кожного сала, андрогенную функцию, рост бактерий и иммунную гиперчувствительность. Хотя один или несколько из вышеупомянутых процессов коррелируют с угревой сыпью, основной пусковой фактор и точная последовательность событий, приводящих к образованию угрей, не полностью понятны. Другим фактором, связанным с угревой сыпью, является наличие свободных радикалов с последующим окислительным стрессом, приводящим к повреждению клеток. Отмечено, что угревая сыпь обычно возникает в областях, богатых сальными железами, таких как лицо, шея и спина. Бактерия *Propionibacterium acne* (*P. acne*) также связана с появлением угревой сыпи.

Угревую сыпь лечили разными способами. Большинство процедур занимает от нескольких недель до месяцев, прежде чем проявляются заметные изменения. Бензоил пероксид, который обладает антибактериальным эффектом, применяется для легких случаев комедонов, а также, как полагают, предотвращает образование других комедонов. В очень тяжелых случаях угревой сыпи использовали антибиотики, такие как тетрациклин, эритромицин и клиндамицин. Считается, что антибиотики действуют по нескольким механизмам, наиболее важным из которых является уменьшение количества бактерий внутри и вокруг фолликула. Также считается, что они уменьшают раздражающие химические вещества, вырабатываемые лейкоцитами в кожном сале, тем самым уменьшая воспалительную реакцию.

Мытье рук с противомикробным мылом, особенно после посещения туалета и/или перед употреблением пищи, было определено в качестве одного из наиболее эффективных способов снижения смертности, заболеваемости и повышения общего качества жизни людей. Известны обеспечивающие санитарную обработку и дезинфицирующие мыльные композиции, содержащие противомикробный агент на основе хлора, такой как триклозан. Если потребитель использует мыло с низкой или медленной противомикробной активностью, удаление бактерий с его кожи может быть относительно неадекватным, что может вызвать загрязнение других живых и/или неживых поверхностей и привести к распространению патогенов и последующих заболеваний. Следовательно, обеспечение композиций для мытья рук и тела с повышенной противомикробной активностью имеет первостепенное значение для обеспечения улучшения здоровья и качества жизни потребителей.

Композиции для ухода за волосами обычно обеспечивают очищающее или кондиционирующее действие, или их комбинацию. Такие композиции обычно содержат один или несколько очищающих сурфактантов, которые обычно способствуют очистке волос и/или кожи головы от нежелательных загрязнений, частиц и жирных веществ.

Кроме того, эффект против перхоти был обеспечен композициями для ухода за волосами. Перхоть - это проблема, которая затрагивает многих людей во всем мире. Состояние проявляется отделением с кожи головы скоплений мертвых клеток. Они имеют белый цвет и обеспечивают эстетически неприятный вид. Фактором, способствующим появлению перхоти, являются некоторые представители дрожжей *Malassezia*. Для борьбы с ними были разработаны средства от перхоти в виде шампуней для мытья волос. Пример известного шампуня против перхоти включает лаурилэфирсульфат натрия (этоксилированный анионный сурфактант) в сочетании со средством против перхоти. Типичные средства против перхоти, используемые при уходе за волосами, представляют собой пиритион металла, например, пиритион цинка (ZPTO), Octopirox® (пироктон оламин), азольные противомикробные препараты (например, климбазол), сульфид селена и их комбинации.

Большинство средств обработки для решения вышеупомянутых проблем включают использование синтетических химикатов. Многие люди предпочитают не использовать синтетические химические вещества, поскольку считается, что они вредны для человеческого организма. Некоторые люди считают, что синтетические химические вещества вызывают побочные эффекты. Следовательно, все больше и больше людей предпочитают использовать материалы, которые являются "натуральными", например, активные средства на основе растительного происхождения.

Хотя вышеупомянутые проблемы в значительной степени смягчаются за счет использования композиций, содержащих известные противомикробные активные вещества, существует необходимость в повышении эффективности этих активных веществ при одновременном обеспечении использования ак-

тивных компонентов, полученных из природных источников. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что синергическая противогрибковая, а также антибактериальная эффективность может быть достигнута, когда определенные противомикробные липиды (ПМЛ) комбинируют с выбранными активными веществами эфирных масел. Противомикробные липиды, которые, как было установлено, особенно полезны в настоящем изобретении, представляют собой сапиеновую кислоту, пальмитолеиновую кислоту, сфингозин, дигидросфингозин, 6-гидроксисфингозин и фитосфингозин. Активные вещества из эфирных масел, признанные эффективными в сочетании с вышеуказанными ПМЛ, представляют собой терпинеол или тимол.

CN 104800123 A (Walch Guangzhou Commodity Co Ltd, 2015) раскрывает антибактериальный гель для душа на основе мыла и способ его приготовления. Гель для душа включает следующие ингредиенты: тимол, салициловую кислоту, растительные экстракты, этиловый спирт, пропиленгликоль, эритритол, лауриновую кислоту, миристиновую кислоту, пальмитиновую кислоту, гидроксид калия, гликоль дистерат, дигексилсульфосукцинат натрия, кокаmidопропилбетаин, кокоилглицинат натрия, поликватерний-7, сложный эфир полиглицериновой жирной кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты тетра-натриевую соль, хлорид натрия, лимонную кислоту, эссенцию, консервант и воду. Антибактериальный гель для душа на основе мыла является мягким и приятным для кожи, может эффективно противостоять бактериям и увлажнять кожу, и особенно пригоден для людей с более толстой кутикулой, высокой секрецией жира и кожным зудом.

В WO 13030360 A2 (Unilever) раскрыты жидкие композиции для личной гигиены, содержащие ди- или трикарбоновую кислоту или ее соли в сочетании с тимолом или терпинеолом. Комбинация обеспечивает быстродействующий синергетический противомикробный эффект.

WO 13083393 A1 (Unilever) раскрывает способ дезинфекции поверхности и антибактериальную композицию, которая обеспечивает это. Композиции включают избранные антибактериальные активные вещества, специфические полимеры и избранные гидротропы.

Насколько нам известно, ПМЛ, заявленные в настоящем изобретении в сочетании с избранными активными веществами из эфирных масел, не были раскрыты в отношении синергетической противомикробной активности.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обеспечение композиции для личной гигиены, которая проявляет синергетическую противомикробную активность по сравнению с отдельными компонентами.

Изложение сущности изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения обеспечивается противомикробная композиция, включающая:

- (i) от 0,01 до 5 мас.% активного вещества из эфирного масла, выбранного из тимолола или терпинеола;
- (ii) от 0,01 до 5 мас.% противомикробного липида, выбранного из сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, дигидросфингозина, фитосфингозина и 6-гидроксисфингозина; и
- (iii) косметически приемлемый носитель.

Второй аспект настоящего изобретения относится к нетерапевтическому способу обеспечения противомикробной эффективности для поверхности тела индивидуума, включающему этап нанесения композиции из первого аспекта на необходимую поверхность.

В соответствии с еще одним аспектом раскрыт терапевтический способ обеспечения противомикробной эффективности для поверхности тела индивидуума, включающий этап нанесения композиции по первому аспекту на необходимую (желаемую) поверхность.

В соответствии с еще одним аспектом раскрыта противомикробная композиция, включающая:

- (i) от 0,01 до 5 мас.% активного вещества из эфирного масла, выбранного из тимолола или терпинеола;
- (ii) от 0,01 до 5 мас.% противомикробного липида, выбранного из сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, дигидросфингозина, фитосфингозина и 6-гидроксисфингозина; и
- (iii) косметически приемлемый носитель, для применения с целью обработки угревой сыпи или перхоти.

Подробное описание изобретения

Эти и другие аспекты, особенности и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из прочтения следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Во избежание двусмысленности, любой признак одного аспекта настоящего изобретения может быть использован в любом другом аспекте изобретения. Слово "содержащий" предназначено для обозначения "включающий", но не обязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные этапы или варианты не должны быть исчерпывающими. Следует отметить, что примеры, приведенные в описании ниже, предназначены для пояснения изобретения и не предназначены для ограничения изобретения этими примерами как таковыми. Аналогично, все проценты являются массовыми процентами, если не указано иное. За исключением рабочих и сравнительных примеров или где явно указано иное, все числа в этом описании и формуле изобретения, указывающие количества материала или ус-

ловия реакции, физические свойства материалов и/или использование, следует понимать как измененные словом "примерно". Числовые диапазоны, выраженные в формате "от x до y", понимаются как включающие x и y. Когда для конкретного признака несколько предпочтительных диапазонов описано в формате "от x до y", подразумевается, что все диапазоны, объединяющие различные конечные точки, также рассматриваются. Другими словами, при указании любых диапазонов значений любое конкретное верхнее значение может быть связано с любым конкретным нижним значением.

Раскрытие изобретения, содержащееся в данном документе, следует рассматривать как охватывающее все варианты осуществления, которые имеют множественную зависимость, независимо от того факта, что пункты формулы могут не иметь множественной зависимости.

Если признак раскрыт в отношении конкретного аспекта изобретения (например, композиции по изобретению), такое раскрытие также следует рассматривать как применимое к любому другому аспекту изобретения (например, способу изобретения), с учетом соответствующих изменений.

Под "противомикробной композицией" в контексте настоящего описания подразумевается, что она включает композицию для местного нанесения на кожу, волосы и/или волосистую часть кожи головы млекопитающих, особенно людей. Такую композицию обычно наносят на необходимую местную поверхность тела на время от нескольких секунд до 24 ч. Когда время нанесения, например, составляет от нескольких секунд до нескольких минут, после чего композицию смывают водой или вытирают, такую композицию называют удаляемой композицией или смываемой композицией. Когда композицию наносят на более продолжительный период, скажем, от нескольких минут до 24 ч и смывают обычно в процессе обычной персональной гигиены, такую композицию называют не требующей смывания композицией.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть смываемой или не требующей смывания. Из этих двух типов она предпочтительно относится к смываемому типу. Она включает любой продукт, наносимый на тело человека для улучшения внешнего вида, очищения, борьбы с запахом или общей эстетики. Композиция по настоящему изобретению может быть в форме жидкости, лосьона, крема, пены, скраба, геля, куска мыла, шампуня, кондиционера, средства для мытья рук, средства для мытья лица или тела. Более предпочтительно её используют для предотвращения или облегчения симптомов перхоти на коже головы и/или волосах, для защиты от угревой сыпи или для дезинфекции рук или других частей человеческого тела.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к противомикробной очищающей композиции.

Противомикробные липиды, которые в сочетании с активными веществами эфирных масел, которые обеспечивают синергетическую противомикробную активность, включают сапиеновую кислоту, сфингозин, дигидросфингозин, пальмитолеиновую кислоту, фитосфингозин, 6-гидроксисфингозин или комбинации одного или нескольких ПМЛ. Более предпочтительными ПМЛ являются сапиеновая кислота, фитосфингозин и дигидросфингозин, наиболее предпочтительными являются фитосфингозин и дигидросфингозин.

Сапиеновую кислоту и пальмитолеиновую кислоту обычно добавляют в противомикробные агенты в очищенной форме. Эти жирные кислоты могут быть химически синтезированы или получены из природного источника и могут быть в форме свободной жирной кислоты или в этерифицированной форме, предпочтительно в свободной форме. Природные вещества, которые содержат эти жирные кислоты и их производные, могут быть получены из животных или растительных источников, включая экстракт семян растений, рыбий жир, животный жир и микробные ферменты, но не ограничиваясь этим. В частности, сообщалось, что сапиеновая кислота является основным компонентом масла семян *Thunbergia alata* (Тунбергии крылатой) (85% по массе в качестве триглицерида). Очищенная сапиеновая кислота или экстракт из семян, содержащий сапиеновую кислоту, могут быть добавлены к противомикробной композиции, при том условии, что сапиеновая кислота присутствует в необходимой концентрации в композиции по настоящему изобретению.

Сфингозин, фитосфингозин, дигидросфингозин и 6-гидроксисфингозин являются сфингоидными основаниями, присутствующими на коже человека. Они могут быть синтезированы химически или получены с помощью подходящего биотехнологического процесса, который приводит к образованию сфингоидных оснований дрожжами из таких материалов, как сахар. Сфингоидные основания могут быть добавлены к противомикробной композиции в очищенной форме. Альтернативно, можно использовать ферментационный бульон, состоящий из больших количеств сфингоидных оснований, при том условии, что сфингоидные основания присутствуют в необходимой концентрации в композиции по настоящему изобретению. ПМЛ составляют от 0,01 до 5%, предпочтительно от 0,1 до 2% по массе композиции.

Активными веществами эфирных масел, которые эффективны в комбинации с ПМЛ в настоящем изобретении, являются тимол или терпинеол.

Тимол может быть добавлен к противомикробной композиции в очищенной форме. Альтернативно, масло тимьяна или экстракт тимьяна, содержащий тимол, могут быть добавлены к противомикробной композиции, при том условии, что тимол присутствует в необходимой концентрации в композиции по настоящему изобретению. Масло тимьяна или экстракт тимьяна получают из растения тимьяна. Растение тимьян является растением, относящимся к роду *Thymus*, и включает следующие виды: *Thymus vulgaris*,

Thymus zygis, *Thymus saturoides*, *Thymus mastichina*, *Thymus fragssonetti*, *Thymus maroccanus*, *Thymus pallidus*, *Thymus algeriensis*, *Thymus serpyll*, *Thymus serpyll*, и *Thymus citriodorus*, но не ограничивается ими.

Терпинеол предпочтительно выбирают из альфа-терпинеола, бета-терпинеола, гамма-терпинеола или их смесей. Особо предпочтительно терпинеол представляет собой альфа-терпинеол. Терпинеол может быть добавлен к противомикробной композиции в очищенной форме. Альтернативно, к противомикробной композиции может быть добавлено сосновое масло, содержащее терпинеол.

Противомикробная композиция содержит от 0,01 до 5% активных ингредиентов эфирного масла, перечисленных выше, предпочтительно от 0,05 до 2,0%, более предпочтительно от 0,1 до 1,0% от массы композиции по настоящему изобретению.

Согласно особо предпочтительному аспекту изобретения композиция содержит смесь тимола и терпинеола. В этом предпочтительном аспекте тимол содержится в количестве от 0,01 до 2%, предпочтительно от 0,05 до 1%, а терпинеол в количестве от 0,01 до 5%, предпочтительно от 0,1 до 2% по массе композиции.

Предпочтительно массовое отношение активного вещества из эфирного масла к противомикробному липиду находится в диапазоне от 1:1 до 3000:1 на клеточном уровне, чтобы противомикробное действие было наиболее эффективным.

Evonik Industries является основным поставщиком ПМЛ, включая сфингозин, фитосфингозин, холестерин и жирные кислоты.

Не желая углубляться в какую-либо теорию, авторы изобретения полагают, что синергетическая противомикробная эффективность активных компонентов эфирного масла в сочетании с ПМЛ заключается в разрушении микробной мембраны.

В настоящем изобретении предпочтительно по существу отсутствуют противомикробные спирты (низкомолекулярные спирты, имеющие от одного до 7 атомов углерода). Под "по существу отсутствуют" подразумевается, что концентрация спирта меньше, чем количество, необходимое для противомикробной терапевтической активности. Предпочтительно противомикробный спирт присутствует в количестве менее чем 1%, более предпочтительно менее 0,1%, и наиболее предпочтительно отсутствует согласно изобретению.

Композиция по изобретению содержит косметически приемлемый носитель. Согласно одному аспекту косметически приемлемый носитель содержит воду. Согласно другому предпочтительному аспекту носитель дополнительно содержит сурфактант. Косметически приемлемый носитель является таким, что композиция может быть приготовлена в виде крема, лосьона, геля, порошка, мази, средства для мытья тела, средства для мытья рук или лица, шампуня, кондиционера для волос или мыла, предпочтительно в виде шампуня, кондиционера, средства для мытья тела, средства для мытья рук или лица.

Уход за кожей

Композиция по изобретению может быть использована для ухода за кожей. Косметически приемлемым основой в таких случаях может быть жидкий или твердый материал. Обычно основа присутствует в количестве от 10 до 99,9%, более предпочтительно от 20 до 95%, наиболее предпочтительно от 40 до 85% от общей массы композиции, включая все имеющиеся для неё диапазоны. Особо предпочтительно, косметически приемлемый носитель включает воду. Вода предпочтительно включена в количестве от 30 до 90%, более предпочтительно от 30 до 85%, наиболее предпочтительно от 30 до 80% от общей массы солнцезащитной композиции. Помимо воды, подходящие классы носителей включают силиконы, многоатомные спирты, углеводороды, триглицериды и загущающие порошки.

Композиция для ухода за кожей по изобретению может быть в любой форме, включая тонеры, лосьоны, кремы, муссы, скраб, сыворотку или гель, которые подходят для местного нанесения на кожу. Композиция может представлять собой либо не требующий смывания продукт, такой как лосьоны для кожи, кремы, антиперспиранты, дезодоранты, губные помады, основы, тушь для ресниц, солнцезащитные кремы от загара и солнцезащитные лосьоны, либо смываемый продукт, такой как гели для душа и туалетное мыло. Предпочтительно композиция представляет собой лосьон для кожи или крем.

Композиция может содержать смягчающее масло, которое действует в качестве сорастворителя. Подходящие смягчающие масла включают, например, сложный эфир алкоксилированного ароматического спирта с жирной карбоновой кислотой, сложные эфиры полигликолей или диолов с жирной карбоновой кислотой, такие как каприловый/каприновый триглицерид, сложный эфир жирного спирта и жирной кислоты, алкоксилированное производное бензилового спирта и их смеси. Предпочтительно смягчающее масло представляет собой каприловый/каприновый триглицерид.

Как правило, такие композиции содержат сорастворитель в количестве от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 8%, наиболее предпочтительно от 1 до 6%, в расчете на общую массу солнцезащитной композиции, включая все поддиапазоны, входящие в указанные диапазоны.

Композиция может дополнительно содержать солнцезащитные средства, такие как неорганические солнцезащитные средства. Например, оксид цинка, диоксид титана, оксид железа, диоксид кремния, такой как коллоидный диоксид кремния. Количество таких солнцезащитных агентов предпочтительно составляет от 0,1 до 5% от общей массы солнцезащитной композиции.

Композиция по изобретению может содержать УФ-А солнцезащитный агент, выбранный из группы, состоящей из производного дибензоилметана, производного триазина, производного бензофенона и их смесей. В предпочтительном варианте осуществления УФ-А солнцезащитный агент содержит или представляет собой производное дибензоилметана, например, бутилметоксидибензоилметан (продается под торговым наименованием Parsol 1789).

Как правило, солнцезащитная композиция по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 15 мас.% УФ-А солнцезащитного средства, более предпочтительно от 0,1 до 10%, наиболее предпочтительно от 1 до 5% в расчете на общую массу композиции и включая все поддиапазоны, относящиеся к ним.

Композиция по изобретению также может содержать УФ-В солнцезащитный агент. Подходящий УФ-В солнцезащитный агент по изобретению выбран из группы, состоящей из бензофенона, антранилата, салицилата, циннамата, камфоры, бензилиденмалоната, триазона и их производных. В предпочтительном варианте осуществления УФ-В солнцезащитный агент содержит или представляет собой производное циннамата, например, этилгексилметоксидиннамат (продается под торговым наименованием Parsol MCX).

Как правило, композиция содержит от 0,1 до 20 мас.% УФ-В солнцезащитного агента, более предпочтительно от 0,5 до 18%, наиболее предпочтительно от 1 до 15% в расчете на общую массу композиции и включая все поддиапазоны, относящиеся к ним.

Осветляющий кожу агент также может быть включен в композицию по изобретению. Наиболее предпочтительным осветляющим кожу агентом является соединение витамина В3. Соединение витамина В3 может представлять собой ниацин, никотиновую кислоту или ниацинамид, предпочтительно ниацинамид.

Ниацинамид известен участием в секреции АМФ из кератиноцитов. Секретированный таким образом АМФ обеспечивают улучшение иммунитета внешней поверхности тела, например, на коже головы. Таким образом, ожидается, что при использовании ниацинамида в композиции по изобретению эффективность против перхоти будет повышаться не только за счет противогрибковой активности композиции по изобретению, но и за счет усиления собственной защиты кожи головы от микробов, благодаря использованию ниацинамида. Ожидается, что эта комбинация может обеспечить дополнительную длительную защиту, например, до 24 ч защиты от микробов.

Ниацинамид предпочтительно присутствует в количестве от 0,01 до 5%, более предпочтительно от 0,1 до 3% по массе композиции. Подходящими отбеливающими кожу веществами, кроме витамина В3 и его производных, являются койевая кислота, арбутин, транексамовая кислота, экстракт плаценты, аскорбиновая кислота и ее производные (например, аскорбилфосфат магния, аскорбилфосфат натрия, аскорбилглюкозид и аскорбилтетраизоопальмитаты), экстракт алоэ, аммоний лактат, азелаиновая кислота, цитратные сложные эфиры, эллаговая кислота, гликолевая кислота, экстракт зеленого чая, гидрохинон, экстракт лимона, линолевая кислота, витамины, такие как витамин В6, витамин В12, витамин С, витамин А, дикарбоновая кислота, производные резорцинола, гидроксикарбоновая кислота, такая как молочная кислота и ее соли (например, лактат натрия), или их смесь. Обычно средство для отбеливания кожи присутствует в количестве от 0,1 до 10%, более предпочтительно от 0,2 до 5%, наиболее предпочтительно от 0,3 до 3% от общей массы композиции, включая все относящиеся к ней диапазоны.

Композиции для ухода за кожей могут также содержать другие ингредиенты, которые являются общепринятыми в данной области техники для улучшения физических свойств и характеристик. Подходящие ингредиенты включают увлажнители, загустители, замутнители, связующие вещества, красители и пигменты, регуляторы pH, консерванты, оптические средства, отдушки, модификаторы вязкости, биологические добавки, буферные агенты, кондиционеры, натуральные экстракты, эфирные масла и полезные вещества для кожи, включая противовоспалительные агенты, охлаждающие агенты, антиперспиранты, средства против старения, анти-угревые агенты, противомикробные агенты и антиоксиданты, но не ограничиваются ими.

Очищение кожи

Композиция по изобретению может быть использована для ухода за кожей, например, для мытья тела или лица. Противомикробная композиция может дополнительно содержать сурфактант. Предпочтительными сурфактантами являются неионные сурфактанты, такие как C₈-C₂₂, предпочтительно этоксилаты жирных спиртов C₈-C₁₆, содержащие от 1 до 8 этиленоксидных групп, когда продукт находится в жидкой форме. Сурфактанты предпочтительно выбраны из первичного алкилсульфата, вторичных алкилсульфонатов, алкилбензолсульфонатов или этоксилированных алкилсульфатов. Композиция может дополнительно содержать анионный сурфактант, такой как алкилэфирсульфат, предпочтительно имеющий от 1 до 3 этиленоксидных групп, либо из природного, либо из синтетического источника, и/или сульфоновую кислоту. Особо предпочтительными являются лаурилэфирсульфаты натрия. В композиции также могут присутствовать алкилполиглюкозиды, предпочтительно имеющие длину углеродной цепи от C₆ до C₁₆.

Таким образом, в особо предпочтительном аспекте противомикробные композиции включают сурфактант, выбранный из группы анионных сурфактантов, амида жирной кислоты, алкилсульфата, линейного алкилбензолсульфоната и их комбинаций.

Когда присутствуют сурфактанты, противомикробная композиция предпочтительно содержит от 1 до 90% сурфактанта от массы композиции.

Когда используют сурфактант, особенно предпочтительным сурфактантом является мыло. Мыло является подходящим сурфактантом для применения противомикробной композиции по изобретению в качестве средства личной гигиены. Мыло предпочтительно представляет собой мыло C_8 - C_{24} , более предпочтительно мыло C_{10} - C_{20} и наиболее предпочтительно мыло C_{12} - C_{18} . Катион мыла может быть щелочным металлом, щелочноземельным металлом или аммонием. Предпочтительно, катион мыла выбран из натрия, калия или аммония. Более предпочтительно катион мыла представляет собой натрий или калий.

Типичная смесь жирных кислот состоит из 5-30% кокосовых жирных кислот и 70-95% жирных кислот по массе мыла. Жирные кислоты, полученные из других подходящих масел/жиров, таких как арахисовое, соевое масло, сало, пальмовое, пальмоядровое масло и т.д., также могут быть использованы в других необходимых пропорциях.

Когда присутствует мыло по настоящему изобретению, оно предпочтительно присутствует в количестве от 1 до 90%, предпочтительно от 10 до 85%, более предпочтительно от 25 до 75% от массы композиции. Предпочтительные композиции могут включать другие известные ингредиенты, такие как отдушки, пигменты, консерванты, смягчающие средства, солнцезащитные средства, эмульгаторы, желеобразующие агенты и загустители. Выбор этих ингредиентов во многом будет зависеть от формата композиции.

Вода является предпочтительным носителем. Когда присутствует вода, она предпочтительно присутствует в количестве по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 2%, еще более предпочтительно по меньшей мере 5% по массе композиции. Когда вода является носителем, предпочтительная жидкая композиция содержит от 10 до 99,8 мас.% воды. Жидкая противомикробная композиция полезна в качестве антисептической жидкости для кожи, для очищения кожи, в частности для мытья рук или мытья лица. Когда вода является носителем, предпочтительная твердая композиция содержит от 5 до 30 мас.% воды.

Твердая противомикробная композиция предпочтительно находится в форме формованного твердого вещества, более предпочтительно в виде бруска. Твердая противомикробная композиция особенно полезна для очищения кожи, в частности для мытья рук или мытья лица.

Согласно другому аспекту неорганический дисперсный материал также является подходящим носителем. Когда неорганический дисперсный материал является носителем, противомикробная композиция находится в твердой форме. Предпочтительно неорганический дисперсный материал представляет собой тальк. Когда неорганический дисперсный материал представляет собой тальк, твердая противомикробная композиция особенно полезна в качестве порошка талька для нанесения на лицо или тело.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция по настоящему изобретению подходит для использования в салфетках для личной гигиены.

Шампунь

Согласно особенно предпочтительному аспекту изобретения композиция представляет собой шампунь. Композиция по изобретению, в особенности шампуни, содержит анионный сурфактант, например, алкилсульфатный и/или этоксилированный алкилсульфатный сурфактант. Эти анионные сурфактанты предпочтительно присутствуют в количестве от 1 до 20%, предпочтительно от 2 до 16%, более предпочтительно от 3 до 16% по массе композиции. Предпочтительными алкилсульфатами являются C_{8-18} алкилсульфаты, более предпочтительно C_{12} - C_{18} алкилсульфаты, предпочтительно в форме соли с солюбилизующим катионом, таким как натрий, калий, аммоний или замещенный аммоний.

Предпочтительными алкилэфирсульфатами являются те, которые имеют формулу: $RO(CH_2CH_2O)_nSO_3M$; где R представляет собой алкил или алкенил, имеющий от 8 до 18 (предпочтительно от 12 до 18) атомов углерода; n представляет собой число, имеющее среднее значение, превышающее по меньшей мере 0,5, предпочтительно от 1 до 3, более предпочтительно от 2 до 3; а M представляет собой солюбилизующий катион, такой как натрий, калий, аммоний или замещенный аммоний. Примером является натрия лаурилэфирсульфат (SLES). Особо предпочтительным является SLES, имеющий среднюю степень этоксилирования от 0,5 до 3, предпочтительно от 1 до 3.

Композиции шампуней по изобретению могут содержать один или несколько дополнительных анионных очищающих сурфактантов, которые являются косметически приемлемыми и пригодными для местного нанесения на волосы.

Примерами других подходящих анионных очищающих сурфактантов являются алкарилсульфонаты, алкилсукцинаты, алкилсульфосукцинаты, алкилэфирсульфосукцинаты, N-алкилсаркозинаты, алкилфосфаты, алкилэфирфосфаты и алкилэфиркарбоновые кислоты и их соли, особенно их натриевые, магниевые, аммонийные и моно-, ди- и триэтаноламиновые соли. Алкильные и ацильные группы обычно содержат от 8 до 18, предпочтительно от 10 до 16 атомов углерода, и могут быть ненасыщенными. Алкилэфирсульфосукцинаты, алкилэфирфосфаты и алкилэфиркарбоновые кислоты и их соли могут содержать от 1 до 20 этиленоксидных или пропиленоксидных единиц на молекулу.

Типичные анионные очищающие сурфактанты для использования в композициях по изобретению включают олеилсукцинат натрия, лаурилсульфосукцинат аммония, лаурилэфирсульфосукцинат натрия, додецилбензолсульфонат натрия,

триэтаноламиндодecilбензолсульфонат, лаурилэфиркарбоновую кислоту и натрия N-лаурилсаркозинат.

Подходящими предпочтительными дополнительными анионными очищающими сурфактантами являются натрия лаурилэфирсульфосукцинат(п) ЕО, (где п составляет от 1 до 3), лаурилэфиркарбоновая кислота(п) ЕО (где п составляет от 10 до 20).

Также могут быть пригодными смеси любых вышеуказанных анионных очищающих сурфактантов.

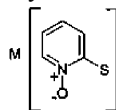
Композиция по изобретению предпочтительно дополнительно содержит амфотерный сурфактант, предпочтительно бетаиновый сурфактант, предпочтительно алкиламидопропилбетаиновый сурфактант, например, кокамидопропилбетаин. В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 8 мас.%, более предпочтительно от 1 до 5 мас.% бетаинового сурфактанта.

Для улучшения осаждения активных веществ из композиций по изобретению, особенно шампуней, в них обычно включают катионные полимеры. В настоящем изобретении также предпочтительно композиция дополнительно содержит от 0,01 до 2,0% катионного полимера. Катионный полимер предпочтительно представляет собой гуар гидроксипропилтримониум хлорид. Гуаровый полимер преимущественно содержит галактоманнанные полимерные цепи. Этот полимер доступен с различной молекулярной массой и степенью катионного замещения в зависимости от того, сколько гуара было гидролизировано и катионизировано. Катионный полимер предпочтительно присутствует в количестве от 0,04 до 0,5%, более предпочтительно от 0,08 до 0,25% от массы композиции.

Значение рН композиции шампуня по изобретению предпочтительно равно или превышает 4,0, более предпочтительно находится в диапазоне от 5,0 до 7,0.

Композиция по изобретению, особенно для шампуней против перхоти, предпочтительно дополнительно содержит одно или несколько средств против перхоти. Предпочтительные агенты выбраны из пиритиона цинка, азольных соединений (например, климбазола или кетоконазола), октопирокса, сульфида селена или их комбинаций. Согласно настоящему изобретению необходимо включать пиритион цинка в качестве средства против перхоти.

Пиритион цинка (ZPTO) является сокращением для 1-гидрокси-2-пиридинтиона цинка. Соль поливалентного металла пиритиона представлена следующей общей формулой:



В случае пиритиона цинка катионом металла М является цинк.

Пиритион цинка предпочтительно присутствует в количестве от 0,1 до 3,0%, более предпочтительно от 0,1 до 2,0% в расчете на массу композиции. ZPTO представляет собой дисперсный материал. Хотя размер частиц не является критическим для достижения преимуществ настоящего изобретения, размер частиц ZPTO предпочтительно составляет от 0,25 до 8 мкм, более предпочтительно от 0,5 до 8,0 мкм и еще более предпочтительно от 1,0 до 7,5 мкм. ZPTO является коммерчески доступным от Kolon Life Science Inc., Sino Lion (США) Ltd, Lonza и других поставщиков. Считается, что присутствие в композиции дополнительного соединения цинка улучшает эффективность соли металла пиритиона против перхоти. Подходящими соединениями цинка являются оксид цинка, цитрат цинка, малонат цинка, карбонат цинка или их комбинации. Соединение цинка предпочтительно присутствует в количестве от 0,1 до 3%, более предпочтительно от 0,1 до 1,5% от массы композиции.

Композиция шампуня по изобретению предпочтительно дополнительно содержит коназольный фунгицид. Предпочтительно коназольный фунгицид выбран из кетоконазола, климбазола или их смесей. Азольный фунгицид предпочтительно содержится в количестве от 0,01 до 2%, более предпочтительно от 0,025 до 0,75% по массе композиции. Считается, что присутствие коназольного фунгицида улучшает отложение пиритиона цинка.

Композиция предпочтительно дополнительно содержит соединение витамина В3. Предпочтительным соединением витамина В3 является ниацинамид.

Ниацинамид предпочтительно присутствует в количестве от 0,1 до 5%, более предпочтительно от 0,5 до 5%, еще более предпочтительно от 0,5 до 3% и наиболее предпочтительно от 1,0 до 3,0% от массы композиции.

Суспендирующий агент

Предпочтительно композиция по изобретению дополнительно содержит суспендирующий агент. Подходящие суспендирующие агенты выбраны из полиакриловых кислот, сшитых полимеров акриловой кислоты, сополимеров акриловой кислоты с гидрофобным мономером, сополимеров из содержащих карбоновую кислоту мономеров и сложных эфиров акриловой кислоты, сшитых сополимеров акриловой кислоты и сложных эфиров акрилатов, гетерополисахаридных камедей и кристаллических длинноцепочечных ацильных производных. Ацильное производное с длинной цепью предпочтительно выбрано из этиленгликоля стеарата, алканоламидов жирных кислот, имеющих от 16 до 22 атомов углерода, и их смесей. Этиленгликоль дистеарат и полиэтиленгликоль 3-дистеарат являются предпочтительными длин-

ноцепочечными ацильными производными, поскольку они придают перламутровый эффект композиции. Полиакриловая кислота коммерчески доступна как Carborpol 420, Carborpol 488 или Carborpol 493. Также могут быть использованы полимеры акриловой кислоты, сшитые с полифункциональным агентом; они коммерчески доступны как Carborpol 910, Carborpol 934, Carborpol 941 и Carborpol 980. Примером подходящего сополимера карбоновой кислоты, содержащего мономер и сложные эфиры акриловой кислоты, является Carborpol 1342. Все материалы Carborpol (торговая марка) доступны от Goodrich.

Подходящими сшитыми полимерами акриловой кислоты и акрилатных сложных эфиров являются Pemulen TR1 или Pemulen TR2. Подходящей гетерополисахаридной камедью является ксантановая камедь, например, доступная как Kelzan®.

Могут быть использованы смеси любых из вышеуказанных суспендирующих агентов. Предпочтительной является смесь сшитого полимера акриловой кислоты и кристаллического длинноцепочечного ацильного производного.

Суспендирующий агент, если он включен, обычно присутствует в композиции шампуня по изобретению в количестве от 0,1 до 10%, предпочтительно от 0,5 до 6%, более предпочтительно от 0,5 до 4% от общей массы суспендирующего агента в расчете на общую массу композиции.

Композиция по изобретению может содержать другие ингредиенты для повышения эффективности и/или приемлемости для потребителя. Такие ингредиенты включают ароматизаторы, красители и пигменты, регуляторы pH, перламутровые агенты или замутнители, модификаторы вязкости, консерванты и натуральные питательные вещества для волос, такие как растительные средства, экстракты фруктов, производные Сахаров и аминокислоты.

Композиция по изобретению предпочтительно является композицией на водной основе. Она предпочтительно содержит большое количество воды, предпочтительно от 70 до 95 масс.% от массы композиции.

Кондиционер для волос

Когда преимущества кондиционирования должны быть обеспечены посредством композиции по изобретению, композицию называют кондиционером для волос. Как правило, наиболее популярными кондиционирующими агентами, используемыми в композициях для ухода за волосами, являются нерастворимые в воде масляные материалы, такие как минеральные масла, природные масла, такие как триглицериды и силиконовые полимеры. Благоприятный эффект от кондиционирования достигается за счет того, что маслянистый материал осаждается на волосах, что приводит к образованию пленки, которая облегчает расчесывание волос во влажном состоянии и делает их более послушными в сухом состоянии. Особенно полезным кондиционирующим агентом является силиконовое соединение, предпочтительно нелетучее силиконовое соединение. Преимущественно композиции в данном документе могут включать один или несколько силиконов. Силиконы являются кондиционирующими агентами, находящимися в дисперсной или суспендированной форме частиц. Они предназначены для нанесения на волосы, оставаясь после промывания волос водой. Подходящие силиконовые масла могут включать полиалкилсилоксаны, полиарилсилоксаны, полиалкиларилсилоксаны, простые полиэфирсилоксановые сополимеры и их смеси. Аминосиликоны часто включают в композиции шампуней. Аминосиликоны представляют собой силиконы, содержащие по меньшей мере одну первичную аминогруппу, вторичную аминогруппу, третичную аминогруппу или четвертичную аммонийную группу. Можно также использовать силиконовые камеди с высокой молекулярной массой. Другим полезным типом являются сшитые силиконовые эластомеры, такие как Диметикон/Винил/Диметиконовые кроссполимеры (например, Dow Corning 9040 и 9041).

Количество силикона в композициях, где они присутствуют, может составлять примерно от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно примерно от 0,1 до 8 мас.%, более предпочтительно примерно от 0,3 до 5 мас.% от массы композиций для ухода за волосами.

Значение pH кондиционирующей композиции по изобретению предпочтительно равно или превышает 4,0, более предпочтительно находится в диапазоне от 5,0 до 7,0.

Композиция для кондиционирования волос обычно содержит кондиционирующие сурфактанты, выбранные из катионных сурфактантов, используемых по отдельности или в смеси. Подходящие катионные сурфактанты для использования в кондиционирующих композициях по настоящему изобретению включают цетилтриметиламмония хлорид, бегенилтриметиламмония хлорид, цетилпиридиния хлорида, тетраметиламмония хлорид, тетраэтиламмония хлорид, октилтриметиламмония хлорид, додецилтриметиламмония хлорид, гексадецилтриметиламмония хлорид, октилдиметилбензиламмония хлорид, децилдиметилбензиламмония хлорид, стеарилдиметилбензиламмония хлорид, дидодецилдиметиламмония хлорид, диоктадецилдиметиламмония хлорид, таллоутриметиламмония хлорид, дигидрогенизированный таллоудиметиламмония хлорид (например, Arguad 2HT/75 от Akzo Nobel), кокотриметиламмония хлорид, ПЭГ-2-олеаммония хлорид и их соответствующие гидроксиды. Другие подходящие катионные сурфактанты включают материалы, имеющие обозначения CTFA (Ассоциации по парфюмерно-косметическим товарам и душистым веществам) Quaternium-5, Quaternium-31 и Quaternium-18. Также могут быть пригодными смеси любых из вышеперечисленных материалов. Особенно полезным катионным сурфактантом для использования в кондиционерах по изобретению является цетилтриметиламмо-

ния хлорид, коммерчески доступный, например, как GENAMIN CTAC от Hoechst Celanese. Другим особенно полезным катионным сурфактантом для использования в кондиционерах по изобретению является бегенилтриметиламмония хлорид, коммерчески доступный, например, как GENAMIN KDMP от Clariant. Еще одним предпочтительным катионным сурфактантом является стеарамидопропилдиметиламин.

Наиболее предпочтительными катионными сурфактантами для использования в композиции являются стеарамидопропилдиметиламин, бегентримония хлорид или стеарилтриметиламмония хлорид. В кондиционерах по изобретению уровень катионного сурфактанта обычно составляет от 0,1 до 5%, предпочтительно от 0,5 до 2,5% по массе композиции.

Композиции для кондиционирования волос по изобретению предпочтительно могут также дополнительно содержать жирный спирт. Полагают, что комбинированное использование жирных спиртов и катионных сурфактантов в кондиционирующих композициях является особенно выгодным, поскольку это приводит к образованию ламеллярной фазы, в которой диспергирован катионный сурфактант.

Типичные жирные спирты содержат от 8 до 22 атомов углерода, более предпочтительно от 16 до 22. Жирные спирты обычно представляют собой соединения, содержащие алкильные группы с прямой цепью. Примеры подходящих жирных спиртов включают цетиловый спирт, стеариловый спирт и их смеси. Использование этих материалов также выгодно тем, что они способствуют общим кондиционирующим свойствам композиций по изобретению.

Уровень жирного спирта в кондиционерах по изобретению обычно составляет от 0,5 до 10%, предпочтительно от 0,1 до 8%, более предпочтительно от 0,2 до 7%, наиболее предпочтительно от 0,3 до 6% по массе композиции. Массовое отношение катионного сурфактанта к жирному спирту составляет от 1:1 до 1:10, более предпочтительно от 1:1,5 до 1:8, наиболее предпочтительно от 1:2 до 1:5.

Изобретение также относится к способу обеспечения противомикробной эффективности на поверхности тела индивидуума, включающему этап нанесения композиции по изобретению на необходимую поверхность.

Способ может быть использован для профилактики или обработки угревой сыпи, перхоти, или для поддержания общей гигиены.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования роста бактерий или грибов на поверхности тела. Этот способ особенно эффективен против грибов, таких как *Malassezia furfur*, и бактерий, таких как *P. acnes*. Способ включает этап нанесения композиции из первого аспекта на кожу головы или любую другую поверхность тела индивидуума. Альтернативно и предпочтительно, за вышеуказанным этапом следует промывание поверхности водой. Этап промывания обычно проводят в течение от 1 до 5 минут после нанесения композиции на кожу или волосы/волосистую часть кожи головы. Согласно одному аспекту изобретение обеспечивает нетерапевтические преимущества.

Далее изобретение будет проиллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Примеры

Примеры 1-8.

Синергетическое взаимодействие между активным эфирным маслом и соединениями ПМЛ определяли с использованием анализа ZFIC против *P. acnes*. Краткое описание метода приведено ниже.

Методы: анализ ZFIC против *P. acnes*.

Приготовление микроорганизмов: *P. acnes* (ATCC 6919) инокулировали на чашку усиленной клостридиальной агаровой средой (RCMA, раствор А) и культивировали в анаэробных условиях в анаэробной банке при 37°C в течение 72-96 ч. Отдельную колонию культивировали в усиленной клостридиальной среде (RCM, раствор В) и инкубировали анаэробно при 37°C в течение 72-96 ч. Конечную плотность клеток доводили примерно до 5×10^7 клеток/мл путем разбавления с использованием RCM. Затем инокулят дополнительно разбавляли 1:1000 в среде Лурия-Бертани (LB, раствор С), чтобы получить около 5×10^4 клеток/мл.

Раствор А. Усиленная клостридиальная агаровая среда (RCMA):

38 г -RCM(HopeBio),

15 г - Агар (Oxoid),

деионизированная вода до 1000 мл,

автоклав.

Раствор В. Усиленная клостридиальная среда (RCM):

38 г RCM(HopeBio),

деионизированная вода до 1000 мл,

автоклав.

Раствор С. Среда Лурия-Бертани (LB):

10 г триптон (Oxoid),

10 г натрия хлорид (SCR),

5 г дрожжевой экстракт (Oxoid),

деионизированная вода до 1000 мл,

автоклав.

Анализ чувствительности *in vitro*

Активное эфирное масло последовательно разбавляли (в 2 раза) для приготовления образцов в диапазоне от 10 до 10000 ppm в среде для выращивания LB. Соединение ПМЛ серийно разбавляли (в 2 раза) для приготовления в интервале от 15,6 до 1000 ppm для сапиеновой кислоты и пальмитолеиновой кислоты; и 2-125 ppm для других ПМЛ в среде для роста LB.

Бинарные комбинации эфирного масла и соединения ПМЛ готовили в 96-луночной планшете, смешивая 20 мкл раствора эфирного масла с 20 мкл соединения ПМЛ. Раствор в каждой лунке дополнительно смешивали с 160 мкл Р. аспес в LB. Конечная плотность клеток в аналитической планшете составляла около 4×10^4 клеток/мл, а конечная концентрация активных веществ в каждой лунке 96-луночного планшета показана ниже.

Активные концентрации эфирных масел (в ppm): 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,3; 15,6; 7,8; 3,9; 2,0; 1,0 и 0.

Концентрации жирнокислотного ПМЛ соединения сапиеновой кислоты и пальмитолеиновой кислоты (ppm): 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,13; 1,56 и 0. Концентрации сфингозинового ПМЛ соединения (ppm): 12,5; 6,3; 3,1; 1,6; 0,8; 0,4; 0,2 и 0.

Планшет инкубировали анаэробно при 37°C в течение 50 часов. Затем в каждую лунку добавляли 20 мкл аламарового синего (0,01%) с последующей аэробной инкубацией в течение двух-трех дней, чтобы наблюдать изменение цвета. Красный цвет указывал на рост микробов, а не изменившийся синий цвет указывал на отсутствие роста. Кроме того, было также подтверждено, что тестируемое соединение само по себе не вызывает изменения цвета аламарового синего с контрольной смесью без добавления микробов.

Расчеты

Минимальная концентрация ингибирования (MIC).

MIC определяется как абсолютная самая низкая концентрация активного вещества, которая обеспечивает полное ингибирование роста микроорганизмов, как показано синим цветом аламарового синего в условиях анализа.

Значение MIC сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, фитосфингозина и дигидросфингозина было определено как от 1 до 4 ppm, 1 ppm, 0,4 ppm, 0,2 ppm и 0,2 ppm, соответственно. MIC тимола составляет 62,5 ppm, а терпинеола - 1000 ppm.

Фракционная ингибирующая концентрация (FIC).

Различное поведение ингибирующих противомикробных препаратов по отдельности и в смесях широко изучали с использованием концепций фракционной концентрации (FC) и фракционной ингибирующей концентрации (FIC). Параметр может быть определен следующим образом:

$FIC (\text{компонента } a) = MIC (\text{компонента } a, \text{ испытанного в смеси}) / MIC (\text{компонента, испытанного в виде одиночного активного соединения})$.

Синергизм и аддитивность

Взаимодействия между противомикробными препаратами могут быть аддитивными, синергетическими или антагонистическими в зависимости от того, является ли эффективность комбинации эквивалентной, большей или меньшей, чем эффективность, полученная для той же общей концентрации индивидуальных компонентов при тестировании по отдельности.

Эти отношения могут быть выражены математически путем суммирования фракционных значений MIC для всех компонентов, присутствующих в смеси, для получения "фракционного индекса ингибирования". В академической или патентной литературе нет единого подхода к определению точных предельных значений ZFIC, которые отличают синергизм от аддитивности или антагонизма. В этом исследовании мы приняли либеральный подход, определяющий любую бинарную смесь с ZFIC < 0,9 как свидетельство синергетического поведения.

$$\Sigma FIC = FIC (\text{компонент } 1) + FIC (\text{компонент } 2)$$

$\Sigma FIC = 1$ соответствует аддитивной противомикробной активности

$\Sigma FIC > 1$ соответствует антагонистической противомикробной активности

$\Sigma FIC < 0,9$ соответствует синергетической противомикробной активности

Результаты

На основании диапазона концентраций активных веществ эфирного масла (от 0 до 1000 ppm) и соединения ПМЛ (от 0 до 100 ppm), при котором проводили эксперименты, значение ZFIC комбинаций приведено ниже в таблице.

Пример	Комбинация	ΣFIC
1	Тимол + сапиеновая кислота	0,52
2	Тимол + сфингозин	0,50
3	Тимол + дигидросфингозин	0,50
4	Тимол + фитосфингозин	0,50
5	Тимол + пальмитолеиновая кислота	0,51
6	Терпинеол + сапиеновая кислота	0,56
7	Терпинеол + сфингозин	0,75
8	Терпинеол + дигидросфингозин	0,50
9	Терпинеол + фитосфингозин	0,56
10	Терпинеол + пальмитолеиновая кислота	0,625

Данные в таблице выше указывают на то, что каждый из противомикробных липидов по настоящему изобретению в комбинации с активными веществами эфирных масел, такими как тимол и терпинеол, проявляет синергетическую противомикробную активность.

Эксперименты, описанные выше, проводили в анализе *in vitro* для оценки синергетического противомикробного поведения. Ожидается, что концентрации, которые будут использоваться для приготовления композиции для местного применения, будут сильно отличаться. Концентрации могут быть на несколько порядков выше по следующим причинам, которые влияют на разницу концентраций в объеме по сравнению с концентрацией на клеточном уровне. Композиция может быть составлена в виде эмульсии или геля с очень большим количеством дополнительных ингредиентов, которые влияют на концентрацию необходимых веществ в масляной фазе и в водной фазе, которые могут сильно различаться. Они также могут иметь очень разные физические и гидродинамические свойства, такие как коэффициенты распределения, скорости диффузии, скорости конвективного транспорта и реологические свойства. Следовательно, ожидается, что концентрации, которые будут использоваться при составлении в виде композиции, будут отличаться от концентраций на клеточном уровне, на котором проводились эксперименты, обычно на несколько порядков выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Противомикробная композиция, содержащая:

(i) от 0,01 до 5 мас.% активного вещества эфирного масла, выбранного из тимола, терпинеола или их смеси;

(ii) от 0,01 до 5 мас.% противомикробного липида, выбранного из сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, дигидросфингозина, фитосфингозина и 6-гидроксисфингозина; и

(iii) косметически приемлемый носитель.

2. Композиция по п.1, в которой противомикробный липид выбран из сапиеновой кислоты, фитосфингозина и дигидросфингозина.

3. Композиция по п.1 или 2, содержащая тимол и терпинеол.

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, представляющая собой крем, лосьон, гель, пудру, мазь; средство для мытья тела, мытья рук или лица; шампунь, кондиционер для волос или мыло.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой косметически приемлемый носитель содержит сурфактант.

6. Нетерапевтический способ обеспечения противомикробной эффективности для поверхности тела индивидуума, включающий стадию нанесения композиции по любому из предыдущих пунктов на необходимую поверхность.

7. Нетерапевтический способ по п.6 для профилактики или обработки угревой сыпи, перхоти или для поддержания общей гигиены.

8. Противомикробная композиция для обработки угревой сыпи или перхоти, содержащая:

(i) от 0,01 до 5 мас.% активного вещества из эфирного масла, выбранного из тимола или терпинеола;

(ii) от 0,01 до 5 мас.% противомикробного липида, выбранного из сапиеновой кислоты, пальмитолеиновой кислоты, сфингозина, дигидросфингозина, фитосфингозина и 6-гидроксисфингозина; и

(iii) косметически приемлемый носитель.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2