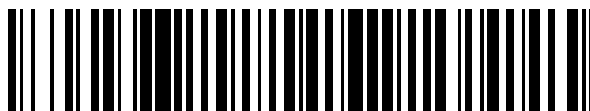


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 158**

51 Int. Cl.:

A01N 31/04 (2006.01)

A01N 31/06 (2006.01)

A01N 31/08 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61L 12/14 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

C11D 3/00 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

C11D 3/20 (2006.01)

C11D 3/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2009** **E 09783843 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013** **EP 2348838**

54 Título: **Una composición antimicrobiana**

30 Prioridad:

20.10.2008 IN MU22542008

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.07.2013

73 Titular/es:

UNILEVER NV (100.0%)

Weena 455

3013 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es:

CHAKRABORTTY, AMIT y

MEDEPALLI, SRILAXMI, V

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Una composición antimicrobiana

La presente invención se refiere a una composición antimicrobiana. Particularmente, se refiere a una composición antimicrobiana para aplicaciones de aseo personal, cuidado oral o limpieza de superficies duras.

5 Son conocidas las composiciones jabonosas de saneamiento y desinfección que comprenden un agente antimicrobiano basado en cloro, tal como triclosán. Dichas composiciones requieren un tiempo de contacto bastante largo para proporcionar una acción antimicrobiana eficaz. En la práctica, los usuarios, en particular los niños, no dedican mucho tiempo al aseo y, como resultado, la limpieza con dichas composiciones no proporciona una prevención adecuada contra infecciones superficiales o tóxicas o una protección adecuada contra enfermedades. Es probable que el usuario, a pesar de lavarse las manos, presente en la piel una eliminación bacteriana relativamente inadecuada y pueda causar la contaminación de superficies animadas y/o inanimadas adicionales y pueda conducir a la propagación de patógenos y enfermedades consiguientes. Los usuarios en general, y los niños en particular, que se lavan las manos contaminadas antes de las comidas con composiciones antimicrobianas de acción lenta durante un tiempo relativamente corto, corren el riesgo de adquirir enfermedades de contacto. Además, se incluyen muchas sustancias activas antimicrobianas, además de los abrasivos, en las composiciones para el cuidado bucal, tales como dentífricos pero, generalmente, estas sustancias activas requieren varios minutos, si no horas, antes de que se consiga una acción antimicrobiana efectiva. Frecuentemente, la gente se cepilla los dientes o se enjuaga la boca durante períodos de tiempo muy cortos, por ejemplo, del orden de 1 minuto o menos, haciendo, de esta manera, que dichas composiciones sean bastante ineficaces en la provisión del beneficio deseado.

20 De manera similar, en el ámbito de la limpieza de superficies duras, por ejemplo, la limpieza de suelos, escritorios o utensilios, el agente antimicrobiano en las composiciones está en contacto con el sustrato durante menos de unos pocos minutos, después de lo cual la superficie es secada con un paño o enjuagada con agua. Estas escalas de corto tiempo de la acción de limpieza son ineficaces en la provisión del beneficio deseado, ya que los agentes antimicrobianos más conocidos usados normalmente en dichos productos requieren varias horas para proporcionar la eliminación deseada de los microbios.

Por lo tanto, existe una necesidad de proporcionar una composición que proporcione una acción antimicrobiana relativamente más eficaz cuando el período de limpieza sea relativamente pequeño, típicamente, de aproximadamente 5 minutos o menos, preferentemente menor de 2 minutos y, en muchos casos, menor de un minuto o, a veces, tan reducido como 15 segundos o menos.

30 Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que las composiciones que comprenden ingredientes seleccionados, concretamente, timol y terpineol, en proporciones selectivas, proporcionan una acción antimicrobiana relativamente rápida.

El documento GB366870 (Namlooz Vennootschap, 1931) describe un procedimiento para perfumar jabones de tocador. Se describen dos ejemplos diferentes de perfumes de jabón, uno que comprende timol y el otro que comprende terpineol. No hay ninguna divulgación de una composición de jabón específica que comprenda una mezcla de timol y terpineol.

40 El documento US6534042 (Pfizer, 2003) describe una composición para el cuidado oral que comprende del 0,01 al 5% en peso de aroma cítrico o ingredientes con aroma cítrico y del 0,01 al 5% en peso de un fenólico seleccionado de entre el grupo constituido por mentol, eucaliptol, salicilato de metilo, timol, triclosán y sus mezclas, y un vehículo oralmente aceptable. El ingrediente con aroma cítrico se selecciona de entre el grupo constituido por limoneno, citral, cadieno, decilaldehído, linalol, terpineol, ésteres de linalilo, acetato de terpinilo, citronelol, alfa-terpineno, 2-dodecanal, alfa-pineno, beta-pineno, 3-pentenal, decanal y aldehídos C8 a C10 y C12, ácidos y ésteres que se encuentran en aromas cítricos y sus mezclas. Se dice que la composición de cuidado oral es útil para retrasar el desarrollo de la placa, para tratar la gingivitis y reducir la población viable de microorganismos en la cavidad oral. No hay ninguna divulgación acerca de una composición específica que comprenda timol y terpineol.

45 El documento GB508407 (Shepherd, 1938) describe un producto antiséptico y un procedimiento de preparación del mismo que comprende las etapas de mezclar salol y timol en la relación en peso de 1:3, fundir la mezcla y enfriarla para formar cristales. Se describe un ejemplo de composición que comprende 59 partes de cristales, 41 partes de terpineol, 200 partes de aceite rojo turco y 200 partes de agua. La composición descrita en este documento comprende aproximadamente el 8% en peso de timol y aproximadamente el 8% en peso de terpineol y se dice que es particularmente útil para la desinfección del aire. De manera similar, el documento WO2008/088827 divulga varios cientos de realizaciones de composiciones para combatir insectos y plagas, una de las cuales tiene timol y terpineol, a concentraciones altas similares.

El documento US 2004/0014818 (Boeck) divulga una preparación bactericida en forma de una solución, crema o pomada compuesta de hidrocarburos fotosintetizados, aislados de hidrocarburos, 2-hidroxi-1-isopropil-4-metil-benceno (timol) e

hidroxitolueno butilado y ejemplifica muchas composiciones, cada una con entre 10 y 20 compuestos que tienen eficacia antibacteriana. Esta publicación de patente no enseña que una combinación específica de terpineol y timol en cantidades específicas proporciona una eficacia antimicrobiana de acción rápida.

5 Ninguna de las patentes indicadas anteriormente aborda el problema de las composiciones antimicrobianas de acción lenta.

El documento US5965518 (Nakatsu et al, 1999) describe una composición de fragancia que tiene actividad antimicrobiana que comprende entre el 3 y el 20% en peso de un compuesto fenólico y entre el 20 y el 80% en peso de un terpenoide no aromático. Los ejemplos de compuestos fenólicos incluyen salicilato de amilo, cavacrol, dihidroeugenol, eugenol, hexil eugenol, salicilato de hexilo, isoeugenol, metil eugenol, metil isoeugenol, salicilato de metilo, tert-butil cresol, timol y vainillina. Los ejemplos de compuestos terpenoides no aromáticos incluyen cedreno, cineol, citral, citronelal, citronelol, cimeno, paradihidrolinalool, dihidromircenol, farnesol, geraniol, hexil cinamaldehído, hidroxicitronalol, hidroxicitronelal, isocitral, limoneno, linalool, longifoleno, mentol, nerol, nerolidiol, felendreno, terpineno, terpinenol y tetrahidromircenol. No hay ninguna divulgación de una composición específica que comprenda timol y terpineol. Las composiciones reducen la cantidad microbiana en al menos 1,5 log ufc/ml en un periodo de 5 minutos cuando se usan a una concentración de aproximadamente el 0,25%. Aunque hay cierta mejora en la velocidad de la acción antimicrobiana, todavía hay una necesidad persistente de desarrollar composiciones con acción antimicrobiana relativamente rápida.

Un objetivo de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil.

20 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones antimicrobianas que tengan acción antimicrobiana relativamente rápida.

Según el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición antimicrobiana que comprende:

- (a) del 0,01 al 5% en peso de timol,
- (b) del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y
- (c) del 1 al 80% en peso de un tensioactivo aniónico, y
- 25 (d) un vehículo.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de desinfección de una superficie que comprende las etapas de:

- (a) aplicar una composición del primer aspecto de la invención a la superficie; y
- (b) aclarar la superficie con un disolvente adecuado.

30 Estos y otros aspectos, características y ventajas serán evidentes para las personas con conocimientos ordinarios en la materia a partir de una lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Para evitar dudas, cualquier característica de un aspecto de la presente invención puede ser utilizada en cualquier otro aspecto de la invención. La expresión "que comprende" pretende significar "que incluye", pero no necesariamente "constituido por" o "compuesto por". En otras palabras, las etapas u opciones enumeradas no son necesariamente exhaustivas. Obsérvese que los ejemplos proporcionados en la descripción a continuación están destinados a aclarar la invención y no pretenden limitar la invención a esos ejemplos per se. De manera similar, todos los porcentajes son porcentajes peso/peso a menos que se indique lo contrario.

40 Excepto en los ejemplos operativos y comparativos, o donde se indique explícitamente lo contrario, en la presente descripción, debe entenderse que todos los números que indican cantidades de material o condiciones de reacción, propiedades físicas de materiales y/o uso, están modificados por la palabra "aproximadamente". A menos que se especifique lo contrario, se entiende que los intervalos numéricos expresados en el formato "de x a y" incluyen x e y. Cuando para una característica específica se describen múltiples intervalos preferentes en el formato "de x a y", se entiende que también se contemplan todos los intervalos que combinan los diferentes puntos extremos.

45 La composición antimicrobiana comprende timol, terpineol y un vehículo. A continuación, se describen diversos componentes de la composición antimicrobiana. Las composiciones de la presente invención son preferentes para uso no terapéutico y, más particularmente, son preferentes para su uso en superficies del cuerpo humano, incluyendo la piel, el pelo o la cavidad oral o para aplicaciones de limpieza de superficies duras.

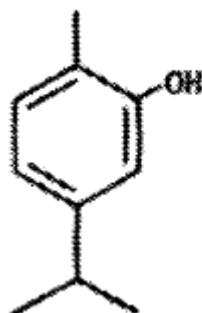
La composición antimicrobiana comprende preferentemente del 0,05 al 5%, más preferentemente del 0,1 al 1%, y más preferentemente del 0,1 al 0,4% en peso de timol. La mayoría de las composiciones antimicrobianas útiles de la presente

invención tienen una cantidad de timol superior al 0,05 e inferior al 0,3% en peso de timol. Estos intervalos preferentes de concentración de timol son importantes, ya que por debajo de la concentración más baja preferente de timol, no se cumpliría la cinética antimicrobiana de acción rápida deseada en combinación con terpineol. A concentraciones más altas que las concentraciones preferentes más altas de timol, cuando se usa en combinación con terpineol, aunque no se comprometería la cinética de la acción, los presentes inventores han encontrado que, a diferencia de las aplicaciones terapéuticas/pesticidas/herbicidas, donde los aspectos sensoriales no son críticos, en la presente aplicación, que es preferentemente una aplicación de aseo personal, cuidado oral o de limpieza de superficies duras, el producto está en contacto con las manos, la boca u otras partes del cuerpo, se verían comprometidos aspectos sensoriales, tales como el olor y el tacto de la piel. El timol puede ser añadido a la composición antimicrobiana en forma purificada.

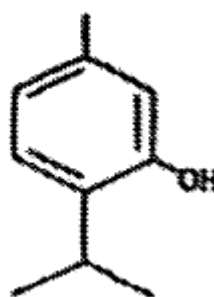
De manera alternativa, puede añadirse aceite de tomillo o extracto de tomillo que comprende timol a la composición antimicrobiana, mientras se garantice que el timol esté presente en la concentración deseada en la composición de la presente invención. El aceite de tomillo o extracto de tomillo se obtiene de la planta de tomillo. La planta del tomillo se refiere a una planta perteneciente al género *Thymus* e incluye, pero no se limita a, las siguientes especies: *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*, *Thymus satureoides*, *Thymus mastichina*, *Thymus broussonetti*, *Thymus maroccanus*, *Thymus pallidus*, *Thymus algeriensis*, *Thymus serpyllum*, *Thymus pulegoide* y *Thymus citriodorus*.

Las estructuras de timol y su isómero carvacrol se proporcionan a continuación:

Carvacrol



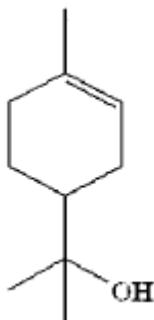
Timol



La composición antimicrobiana comprende preferentemente del 0,05 al 5%, más preferentemente del 0,1 al 1%, y más preferentemente del 0,4 al 0,6% en peso de terpineol. La mayoría de las composiciones antimicrobianas de acción rápida, útiles, de la presente invención tienen una cantidad de terpineol superior al 0,05 e inferior al 1% en peso de terpineol. Estos intervalos de concentración preferentes de terpineol son importantes por las mismas razones que los intervalos de concentración preferentes de timol para cumplir con las cinéticas antimicrobianas de acción rápida deseadas sin ser sensorialmente desagradables cuando se usan en productos para el aseo personal, cuidado oral o aplicaciones de limpieza de superficies duras. El terpineol se selecciona preferentemente de entre alfa-terpineol, beta-terpineol, gamma-terpineol o sus mezclas. Es particularmente preferente que el terpineol sea alfa-terpineol. El terpineol puede añadirse a la composición antimicrobiana en forma purificada.

De manera alternativa, puede añadirse aceite de pino que comprende terpinol a la composición antimicrobiana.

A continuación, se proporciona la estructura de un compuesto de terpineol:



La composición antimicrobiana comprende un vehículo. El vehículo se selecciona de entre el grupo constituido por agua, aceite, disolvente, material inorgánico particulado, almidón y sus mezclas. El vehículo es preferentemente del 0,1 al 99% en peso de la composición. La composición antimicrobiana puede estar en forma de un sólido, líquido, gel, pasta o sólido

blando y el vehículo puede ser seleccionado por una persona con conocimientos en la materia dependiendo del formato de la composición antimicrobiana.

Los ejemplos de materiales particulados inorgánicos incluyen arcilla, talco, calcita, dolomita, sílice y aluminosilicato. Los ejemplos de aceites incluyen aceites minerales, aceites vegetales, y aceites derivados del petróleo y ceras. Los ejemplos de disolventes incluyen alcoholes, éteres y acetona.

El almidón puede ser almidón natural obtenido a partir de granos de alimentos o puede ser un almidón modificado.

Los vehículos particularmente preferentes son agua o aceite/disolvente, más preferentemente un vehículo que sea una mezcla de agua y aceite. En la mayoría de las aplicaciones previstas, tales como cuidado/aseo personal, cuidado oral y limpieza de superficies duras, la composición antimicrobiana puede formularse en una base acuosa (siendo el vehículo agua) por ejemplo, productos en formato de gel o en una base puramente de aceite/disolvente, por ejemplo, productos en forma de barra anhidra o productos que contienen un propulsor. Sin embargo, el formato de producto más preferente tiene una base de emulsión (siendo el vehículo agua y aceite) por ejemplo, productos de jabón en forma líquida, sólida, loción o semisólida, para el lavado de manos, lavado de la cara, lavado del cuerpo o aplicaciones para el afeitado; pasta de dientes/dentífricos para aplicaciones de cuidado oral o productos para la limpieza de superficies duras en forma de barras o líquidos. De esta manera, una composición antimicrobiana particularmente preferente comprende

- a. más del 0,05 y menos del 0,3% en peso de timol;
- b. más del 0,05 y menos del 1% en peso terpineol, y
- c. un vehículo.

Preferentemente, la composición antimicrobiana comprende del 1 al 80% de tensioactivo. En general, los tensioactivos pueden ser seleccionados de entre los tensioactivos descritos en libros de texto bien conocidos, tales como "Surface Active Agents" Vol. 1, de Schwartz & Perry, Interscience 1949, vol. 2 de Schwartz, Perry y Berch, Interscience 1958, y/o la edición actual de " McCutcheon's Emulsifiers and Detergents", publicada por Manufacturing Confectioners Company o en "Tenside-Taschenbuch", H. Stache, 2ª ed., Carl Hauser Verlag, 1981. Puede usarse cualquier tipo de tensioactivo, es decir, aniónico, catiónico, no iónico, zwitteriónico o anfótero.

Un tensioactivo particularmente preferente es el jabón. El jabón es un tensioactivo adecuado para aplicaciones de aseo personal de la composición antimicrobiana de la invención. Preferentemente, el jabón es jabón C8-C24, más preferentemente, jabón C10-C20 y, más preferentemente, jabón C12-C16. El jabón puede tener o no uno o más dobles enlaces o triples enlaces carbono-carbono. El catión del jabón puede ser metal alcalino, metal alcalinotérreo o amonio. Preferentemente, el catión del jabón se selecciona de entre sodio, potasio o amonio. Más preferentemente, el catión del jabón es sodio o potasio.

El jabón puede ser obtenido mediante saponificación de una grasa y/o un ácido graso. Las grasas o aceites usados generalmente en la fabricación de jabón pueden ser sebo, estearinas de sebo, aceite de palma, estearinas de palma, aceite de soja, aceite de pescado, aceite de ricino, aceite de salvado de arroz, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de babasú, aceite de palmiste, etc. En el procedimiento anterior, los ácidos grasos se derivan de aceites/grasas seleccionados de entre coco, salvado de arroz, cacahuete, sebo, palma, almendra de palma, semilla de algodón, soja, ricino, etc. Los jabones de ácidos grasos pueden ser preparados también sintéticamente (por ejemplo, mediante oxidación de petróleo o mediante hidrogenación de monóxido de carbono mediante el procedimiento de Fischer-Tropsch). Pueden usarse ácidos de resina, tales como los presentes en el aceite de resina. Los ácidos nafténicos son también adecuados.

Los ácidos grasos del sebo pueden ser derivados a partir de diversas fuentes animales y, generalmente, comprenden aproximadamente el 1-8% de ácido mirístico, aproximadamente el 21-32% de ácido palmítico, aproximadamente el 14-31% de ácido esteárico, aproximadamente el 0-4% de ácido palmitoleico, aproximadamente el 36-50% de ácido oleico y aproximadamente el 0-5% de ácido linoleico. Una distribución típica es 2,5% de ácido mirístico, 29% de ácido palmítico, 23% de ácido esteárico, 2% de ácido palmitoleico, 41,5% de ácido oleico y 3% de ácido linoleico. También están incluidas otras mezclas similares, tales como las de aceite de palma y las derivadas de sebo de diversos animales y manteca de cerdo.

El aceite de coco se refiere a mezclas de ácidos grasos que tienen una distribución aproximada de longitudes de cadena de carbono del 8% de C₈, 7% de C₁₀, 48% de C₁₂, 17% de C₁₄, 8% de C₁₆, 2% de C₁₈, 7% de ácido oleico y 2% de ácidos linoleicos (estando saturados los primeros seis ácidos grasos enumerados). Otras fuentes que tienen distribuciones similares de longitudes de cadena de carbono, tales como el aceite de palmiste y el aceite de semilla de babasú, están incluidos en la expresión aceite de coco.

Una mezcla típica de ácidos grasos consiste en el 5 al 30% de ácidos grasos de coco y el 70 al 95% de ácidos grasos de aceite de salvado de arroz endurecido. También pueden usarse ácidos grasos derivados de otros aceites/grasas

adecuados, tales como cacahuete, soja, sebo, palma, almendra de palma, etc., en otras proporciones deseadas. El jabón, cuando está presente en las formas sólidas de la presente invención, está presente en una cantidad del 30 al 90%, preferentemente del 50 al 85%, más preferentemente del 55 al 75% en peso de la composición. El jabón, cuando está presente en las formas líquidas de la composición, está presente en el 0,5 al 20%, preferentemente, del 1 al 10% en peso de la composición.

La composición antimicrobiana de la invención es útil en aplicaciones de limpieza de superficies duras. En dichas aplicaciones, los tensioactivos preferentes son tensioactivos no iónicos, tales como por ejemplo, etoxilados de alcoholes grasos C8-C22, preferentemente C8-C16, que comprenden entre 1 y 8 grupos de óxido de etileno cuando el producto está en forma líquida. Cuando el producto está en forma sólida para aplicaciones de limpieza de superficies duras, los tensioactivos se seleccionan preferentemente de entre sulfato de alquilo primario, sulfonatos de alquilo secundarios, alquil benceno sulfonatos o sulfatos de alquilo etoxilados. La composición puede comprender además un agente tensioactivo aniónico, tal como sulfato de éter de alquilo, preferentemente los que tienen entre 1 y 3 grupos óxido de etileno, de origen natural o sintético y/o ácido sulfónico. Especialmente preferentes son los sulfatos de sodio lauril éter. También puede estar presente poliglucósido de alquilo en la composición, preferentemente los que tienen una longitud de cadena de carbono entre C6 y C16. Las concentraciones adecuadas de tensioactivo en las formas líquidas de la aplicación de limpieza de superficies duras son, generalmente, de aproximadamente el 0,5 al 10%, preferentemente, del 1 al 5% en peso de la composición. En las composiciones sólidas, preferentemente, el tensioactivo está presente en el 5 al 40%, preferentemente, del 10 al 30% en peso de la composición.

La composición antimicrobiana de la invención es útil en composiciones para el cuidado oral, por ejemplo, en un dentífrico/pasta de dientes o un producto de enjuague bucal. En dichas aplicaciones, los tensioactivos preferentes son tensioactivos de naturaleza aniónica, no iónica o anfótera, preferentemente, aniónica o anfótera. Preferentemente, el tensioactivo aniónico es un sulfato de alquilo de metal alcalino, más preferentemente, un lauril sulfato de sodio (SLS). Se pueden emplear también mezclas de tensioactivos aniónicos. Preferentemente, el tensioactivo anfótero es una betaína, más preferentemente, una alquilamidopropil betaína (en la que el grupo alquilo es una cadena C10~C18 lineal) y, más preferentemente, es cocoamidopropil betaína (CAPB). Pueden emplearse también mezclas de tensioactivos anfóteros. Las concentraciones de tensioactivo adecuadas en las aplicaciones para el cuidado oral son generalmente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 15%, preferentemente, de aproximadamente el 2,2% a aproximadamente el 10%, más preferentemente, de aproximadamente el 2,5 a aproximadamente el 5% en peso de la composición total.

De esta manera, en un aspecto altamente preferente, las composiciones antimicrobianas incluyen jabón, sulfato de alquilo o alquilo lineal benceno sulfonato como los tensioactivos.

Para su total sorpresa, los presentes inventores han determinado que mientras que el timol y el terpineol, por sí solos, no proporcionan individualmente la acción cinética antimicrobiana rápida, una combinación de timol y terpineol, a las concentraciones selectivas, proporciona una acción antimicrobiana sinérgica que es especialmente importante en procedimientos de lavado en los que el tiempo de contacto de las sustancias activas antimicrobianas con la superficie es pequeño, es decir, del orden de menos de 5 minutos, preferentemente menos de 2 minutos, aún más preferentemente de menos de un minuto y, en muchos casos, menos de 15 segundos. De manera fortuita, dichos procedimientos de lavado incluyen un tensioactivo para la acción de limpieza. Para mayor sorpresa de los presentes inventores, mientras que el tensioactivo por sí solo no proporciona la eliminación antimicrobiana rápida a la concentración presente en los procedimientos de lavado, permite una mejora adicional en la medida en que reduce de la carga microbiana en la superficie en el corto período de tiempo durante el cual las superficies son lavadas con una composición que comprende terpineol, timol y, además, tensioactivo. De esta manera, mientras que, por una parte, generalmente se conoce que un tensioactivo es responsable de lavar la suciedad y también los agentes antimicrobianos usados en la composición, en la presente invención, proporciona un beneficio adicional muy útil, en el sentido de que mejora la reducción de la carga microbiana en una composición que comprende una combinación de timol y terpineol solos.

Una ventaja adicional de la presente invención es que se observa que las superficies tratadas con una composición que comprende terpineol y timol permite, sorprendentemente, una protección continuada de la superficie contra el crecimiento de microbios durante un período de tiempo sustancial.

La composición puede comprender además diversos ingredientes adicionales conocidos por una persona con conocimientos en la materia. Dichos ingredientes adicionales incluyen, pero no se limitan a: perfumes, pigmentos, conservantes, emolientes, filtros solares, emulsionantes, agentes gelificantes o agentes espesantes, propanol, son particularmente preferentes como vehículo para un lavado antimicrobiano o una composición desinfectante de manos antimicrobiana.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de desinfección de una superficie que comprende las etapas de:

- (a) aplicar una composición del primer aspecto de la invención sobre la superficie, y

(b) enjuagar la superficie con un disolvente adecuado.

Preferentemente, el disolvente para enjuagar la superficie es agua, pero también podría ser una mezcla de agua y alcohol. La palabra enjuague en la presente memoria incluye el acto de limpiar la superficie con un paño adecuado. De esta manera, la superficie, por ejemplo, mano, cara, cuerpo, cavidad bucal o cualquier superficie dura, por ejemplo, un utensilio, se pone en contacto, en primer lugar, con la composición de la invención. A continuación, se enjuaga preferentemente con cantidades suficientes de agua después de un período predeterminado de tiempo para eliminar cualquier residuo visible o sensorial de la composición. De manera alternativa, puede usarse un paño impregnado con alcohol o impregnado con agua/alcohol para limpiar la superficie para que esté visiblemente libre de la composición antimicrobiana. Preferentemente, la etapa de enjuague del sustrato se realiza menos de 5 minutos, preferentemente, menos de 2 minutos, aún más preferentemente, menos de un minuto y, en muchos casos, menos de 15 segundos después de la etapa de aplicación de la composición sobre el sustrato.

Según un aspecto, la invención proporciona beneficios no terapéuticos.

De esta manera, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y un vehículo para una reducción más rápida de la carga microbiana.

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y un vehículo para una higiene mejorada de las superficies del cuerpo humano. Las superficies del cuerpo humano incluyen la piel, las manos y la cavidad oral. Un aspecto preferente permite el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol y un vehículo para una higiene mejorada de las manos. Otro aspecto preferente adicional proporciona una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol y un vehículo para su uso en una higiene oral mejorada.

Según otro aspecto, un material particulado inorgánico es también un vehículo adecuado. Cuando el material particulado inorgánico es el vehículo, la composición antimicrobiana está en una forma sólida. Preferentemente, el material particulado inorgánico es talco. Cuando el material particulado inorgánico es talco, la composición antimicrobiana sólida es particularmente útil como un polvo de talco para su aplicación en la cara o el cuerpo.

Según un aspecto adicional, el disolvente es un vehículo preferente. Aunque puede usarse cualquier disolvente, el alcohol es un disolvente preferente. Los alcoholes de cadena corta, en particular etanol y propanol, son especialmente preferentes como vehículo para un paño antimicrobiano o una composición desinfectante para manos antimicrobiana.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de desinfección de una superficie que comprende las etapas de:

(a) aplicar una composición del primer aspecto de la invención sobre la superficie, y

(b) enjuagar la superficie con un disolvente adecuado.

Preferentemente, el disolvente para enjuagar la superficie es agua, pero también podría ser una mezcla de agua y alcohol. La palabra enjuague en la presente memoria incluye el acto de limpiar la superficie con un paño adecuado. De esta manera, la superficie, por ejemplo, mano, cara, cuerpo, cavidad bucal o cualquier superficie dura, por ejemplo, un utensilio, se pone en contacto, en primer lugar, con la composición de la invención. A continuación, se enjuaga preferentemente con cantidades suficientes de agua después de un período predeterminado de tiempo para eliminar cualquier residuo visible o sensorial de la composición. De manera alternativa, puede usarse un paño impregnado con alcohol o impregnado con agua/alcohol para limpiar la superficie para que esté visiblemente libre de la composición antimicrobiana. Preferentemente, la etapa de enjuague del sustrato se realiza menos de 5 minutos, preferentemente, menos de 2 minutos, aún más preferentemente, menos de un minuto y, en muchos casos, menos de 15 segundos después de la etapa de aplicación de la composición sobre el sustrato.

Según un aspecto, la invención proporciona beneficios no terapéuticos.

De esta manera, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y un vehículo para una reducción más rápida de la carga microbiana.

Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y un vehículo para una higiene mejorada de las superficies del cuerpo humano. Las superficies del cuerpo humano incluyen la piel, las manos y la cavidad oral. Un aspecto preferente proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de

terpineol y un vehículo para una higiene mejorada de las manos. Otro aspecto preferente adicional proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol y un vehículo para una higiene oral mejorada.

La invención proporciona también beneficios terapéuticos.

- 5 De esta manera, según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y un vehículo para una reducción más rápida de la carga microbiana.

10 Según todavía otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición que comprende del 0,01 a 5% en peso de timol, del 0,01 a 5% en peso de terpineol y un vehículo para una higiene mejorada de las superficies del cuerpo humano.

Ejemplos

Ahora, la invención se demostrará con ejemplos. Los ejemplos tienen fines ilustrativos solamente y no limitan, de ninguna manera, el alcance de las reivindicaciones.

15 Ejemplos 1 a 3: interacción sinérgica entre timol y terpineol en la provisión de una eliminación bacteriana en cortos periodos de tiempo (15 segundos)

Se prepararon composiciones que comprendían cada sustancia activa individual y una combinación de los mismos, con agua como un vehículo (los detalles se proporcionan en la Tabla 1 a continuación). El terpineol y el timol se obtuvieron de Nishant aromas, India.

20 Se tomaron aproximadamente 10^7 células bacterianas (E. coli ATCC 10536) en un tubo de ensayo y se pusieron en contacto con diversas composiciones durante un período de 15 segundos. Las bacterias se recogieron después de 15 segundos de contacto y la presencia de células viables se determinó mediante dilución en serie y en aplicación en placas sobre placas de agar. Los datos se presentan en log (E. Coli viable) que es el $\log_{10}$ del número de E. Coli viables restantes después de 15 segundos de contacto. De esta manera, si permanecen 10^4 células, log (E. Coli viables) es igual a 4.

Tabla 1: Eficacia antimicrobiana de timol y terpineol

Nº de Ejemplo	Composición	Log (E. Coli viables)
1	Timol (0,2%)	3,1
2	Terpineol (0,5%)	6,3
3	Timol (0,2%) + Terpineol (0,5%)	Sin bacterias restantes

25

Los datos de la Tabla 1 indican que existe una interacción sinérgica entre timol y terpineol en la provisión de eliminación antibacteriana en periodos de tiempo muy cortos.

Ejemplos 4 a 9: Efecto de otras combinaciones antibacterianas sobre la eliminación bacteriana en cortos periodos de tiempo (15 segundos)

30 Se realizaron experimentos similares a los Ejemplos 1 a 3 con diversas combinaciones antibacterianas diferentes, tal como se muestra en la Tabla 2. El eucaliptol y el linalol se obtuvieron de Fluka. El mentol, el citral y el geraniol se obtuvieron de Som Santi Corporation, India. Inicialmente, se tomaron 10^8 células bacterianas (E. coli ATCC 10536). Los datos en log (E. Coli viable) para las diversas combinaciones después de 15 segundos de tiempo de contacto se presentan en la Tabla 2.

35

Tabla 2: Eficacia antimicrobiana

Nº de Ejemplo	Composición	Log (E. Coli viables)
4	Timol (0,2%) + Linalool (0,5%)	3,4
5	Timol (0,2%) + Citral (0,5%)	5,0
6	Timol (0,2%) + Geraniol (0,5%)	4,1
7	Mentol (0,2%) + Terpineol (0,5%)	5,0
8	Eucaliptol (0,2%) + Terpineol (0,5%)	2,1
9	Triclosán (0,2%) + Terpineol (0,5%)	5,0

Los datos de la Tabla 2 indican que diversas otras combinaciones de compuestos bien conocidos de una clase similar al timol y terpineol no son capaces de proporcionar la acción antibacteriana rápida.

5 Ejemplo 10 a 13: Efecto de la combinación de timol y terpineol en la inhibición del crecimiento de otras bacterias diferentes en comparación con TCC.

10 La combinación de timol (0,2%) y terpineol (0,5%) se ensayó para determinar su eficacia en la inhibición del crecimiento de diversas otras bacterias después de ser puestas en contacto con esta combinación durante aproximadamente 15 segundos. Se realizaron experimentos similares con otra sustancia antibacteriana activa bien conocida, TCC (tricloro carbanilida). Los experimentos se realizaron de manera similar a los de los Ejemplos 1 a 3 y los datos sobre las bacterias viables que permanecen después del contacto con los ingredientes activos durante 15 segundos se resumen en la Tabla 3

Tabla 3: Eficacia antimicrobiana de las sustancias activas con diversas bacterias

Nº de Ejemplo	Organismo	Log (UFC/ml) añadidas a cultivo	Log (UFC/ml) de 0,2% de TCC	Log (UFC/ml) de 0,2% Timol + 0,5% Terpineol
10	<i>Klebsiella</i>	7,35	7,28	3,4
11	<i>Enterobacter</i>	6,87	6,87	5,0
12	<i>Salmonella</i>	7,63	7,33	4,1
13	<i>Vibrio cholerae</i>	7,58	7,20	5,0

15 Los datos en la Tabla 3 indican que la composición de la invención es activa contra un gran número de bacterias encontradas durante la limpieza de diversos sustratos, mientras que un antibacteriano bien conocido (TCC) no proporciona dicha eficacia.

Ejemplos 14-17: Eficacia antibacteriana de jabones que contienen diversas sustancias antibacterianas activas

20 Se prepararon pastillas de jabón (que contenían jabón 72 TFM) que contenían diversas sustancias activas antibacterianas. Estas pastillas de jabón se ensayaron en ensayos in vitro mediante los procedimientos usados en los Ejemplos 1 - 3. La muestra usada en los ensayos era una solución acuosa al 8% de las pastillas de jabón. La cantidad de *E-Coli* añadida inicialmente fue de aproximadamente 10^7 . Se prepararon diversas pastillas de jabón y los resultados de la eficacia antibacteriana en términos de bacterias viables que permanecían después del contacto con las sustancias activas durante 15 segundos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Nº de Ejemplo	Composición	Log (UFC/ml)
14	Jabón	6,35
15	Jabón con 0.2% en peso de carvacrol	6,02
16	Jabón con 0.2% en peso de carvacrol + 0,5% de terpineol	6,78
17	Jabón con 0.2% en peso de timol + 0,5% de terpineol	5,21

El carvacrol es una forma isomérica de timol. Los datos de la Tabla 4 indican que una pastilla de jabón preparada con la composición de la invención (Ejemplo 17) es superior a las pastillas de jabón preparadas sin ninguna sustancia activa antibacteriana o con otras sustancias activas antibacterianas, teniendo algunas de las sustancias activas una estructura similar al timol.

Ejemplos 18 a 21: Actividad antibacteriana de composiciones de jabón en el lavado de manos contaminadas artificialmente con bacterias

Se usó el siguiente protocolo para ensayar la eficacia antibacteriana de diversas composiciones respecto a su capacidad para eliminar las bacterias añadidas a las manos humanas.

En primer lugar, las dos manos de los voluntarios se desinfectaron para eliminar la flora normal de las manos. Se aplicaron 100 microlitros de suspensión de *E. coli* (que corresponden a aproximadamente 10^7 UFC/ml) a las dos manos de los voluntarios. Una mano se lavó con una solución de jabón que contenía el 8% de jabón, pero sin presencia de la sustancia activa antibacteriana en la solución de jabón. La otra mano se lavó con jabón que contenía una o más sustancias activas antibacterianas. El investigador se lavó las manos durante 15 segundos.

A continuación, para la recuperación de las bacterias restantes en las manos de los voluntarios se realizó el tratamiento siguiente. La mano se colocó en una bolsa de polietileno estéril que contenía 75 ml de fluido de recogida (tampón de fosfato Butterfield con neutralizadores) y se aseguró por encima de las muñecas con bandas de goma. La recuperación de las bacterias se realizó usando una máquina de lavado de manos en la que la bolsa de polietileno fue retirada de las manos y fue recogida. Las muestras se diluyeron inmediatamente y se sembraron en placas de agar CY. La eficacia antibacteriana en términos de bacterias viables que permanecen en la mano después de lavarla con la composición de jabón durante 15 segundos se resume en la Tabla 5.

Tabla 5

Ejemplo	Composición	Log (E. coli viable restante)
18	Jabón	4,00
18A	Jabón con 0,2% de timol	3,51
19	Jabón	4,06
19A	Jabón con 0,2% de terpineol	4,10
20	Jabón	3,30
20A	Jabón con 0,2% de carvacrol y 0,5% de terpineol	3,43
21	Jabón	5,23
21A	Jabón con 0,2% de timol y 0,5% de terpineol	4,32

Los datos en la Tabla 5 indican que una composición de jabón de la invención (Ejemplo 21A) proporciona una eficacia antibacteriana muy superior en comparación con una composición de jabón que no tiene timol o terpineol (Ejemplo 21).

En comparación, no se observan dichos beneficios superiores en un jabón que contiene una sustancia antibacteriana en comparación con los controles respectivos (Ejemplos 18A, 19A y 20 A en comparación con los Ejemplos 18, 19 y 20).

Ejemplos 22 y 23: Protección continua

Se investigó la capacidad de la composición de la invención para proporcionar una protección continua en las manos lavadas con la composición de la invención. El protocolo era tal como se indica a continuación.

Una mano de un voluntario se lavó con una solución al 8% de un jabón 72 TFM (que no contiene sustancia activa antibacteriana). El investigador se lavó la otra mano con un jabón similar pero que contenía además 0,5% de terpineol y 0,2% de timol durante 15 segundos. Las manos se dejaron secar con aire.

Se marcaron tres áreas, cada una de ~2,8 cm², en las dos palmas. En los tiempos 0 minutos, 30 minutos y 60 minutos, se aplicaron 25 microlitros, correspondientes a aproximadamente 10⁶ células de *E. coli*, en cada área. Después de 5 minutos, las bacterias se recuperaron usando una taza y una varilla de teflón y las bacterias se enumeraron usando agar CY. La eficacia antibacteriana en términos de bacterias viables que permanecen en la mano después del procedimiento anterior se resume en la Tabla 6.

Tabla 6

Ejemplo	Composición	Log (E. coli viable restante)		
		0 minutos	30 minutos	60 minutos
22	Jabón	5,70	5,67	5,25
23	Jabón con 0,2% de timol y 0,5% de terpineol	1,48	1,96	1,69

Los datos en la Tabla 6 indican que una composición de jabón según la invención (Ejemplo 23) proporciona una protección continua a la mano, en comparación con una composición de jabón fuera de la invención.

Ejemplos 24 - 29: Actividad antibacteriana de la composición de la invención contra bacterias orales

Se determinó la actividad antibacteriana de la composición de la invención contra una bacteria oral Gram positiva que se encuentra comúnmente, por ejemplo, *Streptococcus mutans* ATCC 25175 y una bacteria oral Gram negativa *Neisseria subflava* ATCC 19243. Esto se investigó usando Oxoplates (sensores de oxígeno). Las Oxoplates controlan el agotamiento del oxígeno en el sistema de reacción (que contiene bacterias, caldo y activos).

Bacterias

Una bacteria Gram positiva (*Streptococcus mutans* ATCC 25175) y una bacteria Gram negativa (*Neisseria subflava* ATCC 19243) fueron seleccionadas para ensayar las soluciones activas. Ambas bacterias se cultivaron en placas de agar BHIS durante 24 horas a 37°C/15% de CO₂, a continuación, se suspendieron en PBS a un estándar McFarland de 2 (~6x10⁸ células).

Soluciones

Cada sustancia activa se disolvió en soluciones de etanol al 50% para los ensayos. Todas las soluciones se concentraron en un factor de 10 veces para permitir la dilución en la placa. Se usaron concentraciones reducidas para *N. subflava* debido a la mayor sensibilidad de este organismo a los biocidas.

Procedimiento con Oxoplates

Los componentes siguientes se colocaron en los pocillos de las Oxoplates,

170 µl de caldo BHI

20 µl de solución de ensayo

10 µl de bacterias

El caldo se colocó en la primera Oxoplate, seguido por la solución de ensayo y, a continuación, la bacteria. Se usaron también controles de agua o etanol al 50% en cada placa. Todas las soluciones se ensayaron en repeticiones de cuatro. Las placas se colocaron en el lector de placas fluorescentes, se incubaron a 37°C y se midieron cada 15 minutos durante 18 horas. Los sensores en el fondo de los pocillos se midieron a 2 longitudes de onda,

Indicador (650/540 nm)

Referencia (590/540 nm).

- 5 La concentración de oxígeno se calculó usando estos valores y una calibración realizada para la concentración máxima y mínima de oxígeno. A continuación, se trazó un gráfico de las curvas de agotamiento de oxígeno durante el período de 18 horas, el cual se usó para determinar el nivel en el que las bacterias comienzan a agotar el oxígeno. La Tabla 7 siguiente muestra la concentración de la sustancia activa a la que no se observó agotamiento de oxígeno, lo que indica que no hay crecimiento de las bacterias.

Tabla 7

Nº de Ejemplo	Bacteria	Concentración de sustancia activa (% en peso) a no crecimiento
24	<i>Streptococcus mutans</i>	Terpineol (0,4%)
25	<i>Streptococcus mutans</i>	Timol (0,08%)
26	<i>Streptococcus mutans</i>	Terpineol (0,1%) + Timol (0,04%)
27	<i>Neisseria subflava</i>	Terpineol (0,08%)
28	<i>Neisseria subflava</i>	Timol (0,02%)
29	<i>Neisseria subflava</i>	Terpineol (0,03%) + Timol (0,012%)

- 10 Los datos en la Tabla 7 indican que hay una interacción sinérgica entre timol y terpineol para inhibir el crecimiento de las bacterias que se encuentran en la cavidad oral.

- 15 La concentración mínima para inhibir el crecimiento de *Streptococcus mutans* en los ejemplos anteriores fue del 0,1% de terpineol en combinación con 0,04% de timol, y la concentración para inhibir el crecimiento de *Neisseria subflava* fue del 0,03% de terpineol (0,03%) en combinación con 0,012% de timol. Sin embargo, es preferible que la concentración para inhibir el crecimiento de los microbios orales en un tiempo más rápido esté en el intervalo del 0,05 al 5% en peso de timol en combinación con entre el 0,05y el 5% en peso de terpineol.

Ejemplos 30-33: Composiciones de jabón preparadas con cantidades variables de timol y terpineol.

- 20 Se prepararon diversas pastillas de jabón (de 72 TFM) con las sustancias activas antibacterianas, tal como se muestra en la Tabla 8. Las pastillas se examinaron para la aceptabilidad del impacto odorífero por un experto entrenado en perfumería. Las puntuaciones se proporcionan en la Tabla 8.

Tabla 8

Nº de Ejemplo	Composición	Valoración de perfume
30	Jabón con 0,2% de timol y 0,5% de terpineol	Altamente aceptable
31	Jabón con 0,4% de timol y 1,0% de terpineol	Aceptable pero menos preferible
32	Jabón con 0,8% de timol y 2% de terpineol	Aceptable pero menos preferible
33	Jabón con 8% de timol y 8% de terpineol	Inaceptable

- 25 A partir de los resultados de todos los ejemplos anteriores, es evidente que la mezcla específica de terpineol con timol de la presente invención proporciona una acción antimicrobiana rápida con una eficacia antimicrobiana relativamente alta en comparación con composiciones de la técnica anterior. Los resultados demuestran además que la mezcla de terpineol con timol proporciona una acción antimicrobiana sinérgicamente rápida con una eficacia antimicrobiana relativamente alta en comparación con solo terpineol o solo timol.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de desinfección de una superficie que comprende las etapas de
 - (i) aplicar una composición que comprende:
 - a. del 0,01 al 5% en peso de timol;
 - 5 b. del 0,01 al 5% en peso de terpineol, y
 - c. un vehículosobre la superficie; y
 - (ii) enjuagar la superficie con un disolvente adecuado o limpiar la superficie con un paño adecuado.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha etapa de enjuagar o limpiar la superficie se realiza menos de 5 minutos después de aplicar la composición sobre la superficie.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicha composición comprende:
 - a. más del 0,05 y menos del 0,3% en peso de timol;
 - b. más del 0,05 y menos del 1% en peso de terpineol, y
 - c. un vehículo.
- 15 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende del 1 al 80% de tensioactivo.
5. Composición antimicrobiana que comprende
 - a. del 0,01 al 5% en peso de timol;
 - b. del 0,01 al 5% en peso de terpineol;
 - c. del 1 al 80% en peso de un tensioactivo aniónico; y
 - 20 d. un vehículo.
6. Composición antimicrobiana según la reivindicación 5, en la que el tensioactivo es jabón, sulfato de alquilo o alquilo lineal benceno sulfonato.
7. Composición antimicrobiana según las reivindicaciones 5 ó 6, en la que el terpineol se selecciona de entre alfa-terpineol, beta-terpineol, gamma-terpineol o sus mezclas.
- 25 8. Composición antimicrobiana según la reivindicación 7, en la que dicho terpineol es alfa-terpineol.
9. Composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 anteriores, en la que el vehículo es agua.
10. Composición antimicrobiana líquida que comprende:
 - a. del 0,05 al 5% en peso de timol;
 - 30 b. del 0,05 al 5% en peso de terpineol;
 - c. el 10% en peso o más de agua; y
 - d. del 0,5 al 10% en peso de tensioactivo.
11. Composición según la reivindicación 10 que comprende del 1 al 5% en peso de tensioactivo.
12. Composición antimicrobiana sólida que comprende:
 - 35 a. del 0,05 al 5% en peso de timol;
 - b. del 0,05 al 5% en peso de terpineol;
 - c. del 5 al 30% en peso de agua; y

d. del 30 al 90% en peso de tensioactivo.

13. Composición antimicrobiana sólida según la reivindicación 12 en la que dicho tensioactivo es jabón.

14. Uso de una composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol y un vehículo para una higiene de manos mejorada.

5 15. Composición que comprende del 0,01 al 5% en peso de timol, del 0,01 al 5% en peso de terpineol y un vehículo para su uso en una higiene oral mejorada.

16. Composición de cuidado personal para barra anhidra antimicrobiana en una base puramente de aceite/disolvente que comprende:

a. del 0,01 al 5% en peso de timol;

10 b. del 0,01 al 5% en peso de terpineol; y

c. un vehículo.

17. Una composición de cuidado personal que contiene un propulsor antimicrobiano en una base puramente de aceite/disolvente que comprende

a. del 0,01 al 5% en peso de timol;

15 b. del 0,01 al 5% en peso de terpineol;

c. un vehículo; y

d. un propulsor.