



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 220**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07105644 .4**

96 Fecha de presentación : **17.05.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1806123**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54

Título: **Composiciones estables en almacenamiento de glicerol-monoalquil-éteres.**

30

Prioridad: **09.06.2000 DE 100 28 638**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73

Titular/es: **AIR LIQUIDE SANTÉ (INTERNATIONAL)**
10 rue Cognacq-Jay
75341 Paris Cédex 07, FR
SCHULKE & MAYR GmbH

72

Inventor/es: **Beilfuss, Wolfgang y**
Gradtke, Ralf

74

Agente: **Justo Bailey, Mario de**

ES 2 358 220 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

Composiciones estables en almacenamiento de glicerol-monoalquil-éteres

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden glicerol-monoalquil-éteres para ser usadas en preparaciones cosméticas y farmacéuticas y en productos técnicos. Estas composiciones tienen, en particular, una buena estabilidad en almacenamiento a largo plazo y comprenden al menos un glicerol-monoalquil-éter y al menos un antioxidante como estabilizador.

10 De los dos glicerol-monoalquil-éteres de sustituciones isómeras (2-alcoxi-1,3-propanodiol y 3-alcoxi-1,2-propanodiol), la presente invención se refiere en particular a los 3-alcoxi-1,2-propanodiol.

15 La invención se refiere adicionalmente a soluciones de trabajo. Las composiciones según la invención, es decir, en particular, las soluciones de trabajo, son añadidas a preparaciones farmacéuticas y cosméticas y a productos técnicos.

20 Los glicerol-monoalquil-éteres son usados como aditivos para preparaciones cosméticas y farmacéuticas y tienen una acción de múltiples facetas. Así, por ejemplo, son usados como disolventes orgánicos con compatibilidad fisiológica. En particular, el 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol (Sensiva® SC 50) ha sido crecientemente usado durante algunos años como un ingrediente activo desodorante y un aditivo para el cuidado de la piel en preparaciones cosméticas y farmacéuticas. En este caso, los glicerol-monoalquil-éteres son añadidos a las preparaciones o productos técnicos habitualmente en la forma de un concentrado o como un glicerol-monoalquil-éter puro.

25 Durante la fabricación, almacenamiento y uso, el glicerol-monoalquil-éter y su solución diluida (solución de trabajo) son sometidos a requisitos exigentes, que surgen de las exigencias aumentadas del consumidor sobre la calidad de las preparaciones cosméticas y farmacéuticas.

30 Los glicero-monoalquil-éteres son ampliamente estables desde el punto de vista químico y estables ante las influencias atmosféricas externas. A menudo son líquidos incoloros y casi inodoros y, debido a su buena estabilidad química, son altamente compatibles con la mayoría de los ingredientes cosméticos y farmacéuticos. Como los glicerol-monoalquil-éteres se producen de forma natural, incluso los casos representativos, sintéticamente preparados, de la clase de sustancia son particularmente deseables para ser usados en productos finales, porque son ampliamente aceptados por los fabricantes de productos cosméticos y farmacéuticos y por los usuarios finales.

35 El documento DE 4140474 A1 describe el uso de ciertos glicerol-monoalquil-éteres, en particular como un aditivo para el cuidado de la piel para productos del sector cosmético y farmacéutico cuasi-cosmético y resalta su elevada estabilidad química.

40 El documento EP 0599433 A1 describe que los glicerol-monoalquil-éteres exhiben una eficacia contra bacterias gran-positivas que provocan olores. A este respecto, es particularmente preferido desodorizar glicerolmonoalquil-éteres de una calidad, específicamente, de bajo olor y bajo contenido de peróxidos.

45 El documento EP 0593897 A1 describe preparaciones de fosfocolinas acuosas en las que los glicerol-monoalquil-éteres, es decir, 3-alcoxi-1,2-propanodiol y 2-alcoxi-1,3-propanodiol son usados como disolventes orgánicos fisiológicamente compatibles. Las preparaciones farmacéuticas descritas en este documento no son estables en almacenamiento ni siquiera en presencia de antioxidantes. En el documento EP 0593897 A1, la estabilidad es mejorada mediante la adición de un tampón.

50 Se ha encontrado ahora que la estabilidad en almacenamiento, en particular la estabilidad en almacenamiento a largo plazo (durante varios meses hasta años) con respecto al contenido de peróxidos de las preparaciones que comprenden glicerolmonoalquil-éteres es insatisfactoria. Por tanto, por ejemplo, los fabricantes de cosméticos reclaman que sean establecidos incompatibilidades entre los glicerol-monoalquil-éteres y constituyentes de la formulación o cambios en la calidad de los productos finales. Las causas de estas pérdidas de calidad pueden ser entre otras, la formación de peróxidos que tiene lugar en las preparaciones dependiendo del tiempo de almacenamiento. El contenido de peróxidos en las preparaciones almacenadas varía comparativamente en gran cantidad y no puede ser calculado (un desarrollo caótico del índice de peróxidos puede verse en los ejemplos A y A (Alu) en la Tabla 1 del Ejemplo). Además de ello, se detectó la aparición de productos de degradación no deseados de bajo peso molecular mediante análisis químico.

55 Las desventajas de las preparaciones tradicionales que comprenden glicerol-monoalquil-éteres surgen en soluciones concentradas y diluidas de glicerol-monoalquil-éteres o productos acabados y se pueden resumir como sigue:

60 1. Los peróxidos en preparaciones cosméticas y farmacéuticas, en particular composiciones para el cuidado de la piel, cuando son usadas sobre la piel de personas con una predisposición, provocan el cuadro clínico del acné de Mallorca (una dermatosis ligera).

2. Se produce un cambio en el olor de los precursores o productos almacenados o los glicerol-monoalquil-éteres almacenados.

5 3. Se produce un cambio en el olor de los productos cosméticos como consecuencia de la oxidación de grasas y aceites naturales presentes en los mismos.

10 4. El griseado de emulsiones de aceite en agua que comprenden glicerol-monoalquil-éteres surge como consecuencia de incompatibilidades de mezclas almacenadas con ingredientes de productos cosméticos y farmacéuticos.

5. La degradación de productos de bajo peso molecular puede ser detectada mediante análisis químico.

15 6. Las desventajas anteriormente mencionadas pueden conducir a opiniones de expertos toxicológicos, que tienen una tendencia a ser relativamente desfavorables para productos cosméticos y farmacéuticos que han sido preparados usando glicerol-monoalquil-éteres almacenados.

20 7. Las mezclas, por ejemplo, de concentrados de glicerol-monoalquil-éteres, son almacenadas habitualmente en recipientes de plástico. Durante el almacenamiento, se han observado deformaciones permanentes de los recipientes de plástico, lo que se denomina efecto de cuello interno. Los recipientes con un efecto de cuello interno grave ya no pueden ser apilados de forma segura.

25 8. El control de la calidad regular de los glicerol-monoalquil-éteres almacenados por parte de los fabricantes de productos cosméticos y farmacéuticos es tecnológicamente laborioso, no siempre puede ser evitado el almacenamiento a largo plazo de los glicerol-monoalquil-éteres y el desecho de cantidades de glicerol-monoalquil-éteres se ha convertido en causas inútiles de costes adicionales.

30 Consecuentemente, el objeto de la presente invención es proporcionar composiciones que comprenden uno o más glicerol-monoalquil-éteres, siendo la intención que estas composiciones sean estables en almacenamiento, en particular estables en almacenamiento durante un período prolongado y que sean almacenables y estables bajo condiciones prácticas. Preferentemente, las desventajas anteriormente mencionadas no deben surgir durante un almacenamiento de hasta 60 meses, más preferentemente 12 a 36 meses, por ejemplo, 12 meses o 24 meses.

35 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar estabilizadores que puedan ser usados para la estabilización a largo plazo de glicerol-monoalquil-éteres. Estos estabilizadores deben ser añadidos en una baja relación de mezcla para glicerol-monoalquil-éteres o composiciones que comprenden glicerol-monoalquil-éteres, deben proteger estas preparaciones de la descomposición, en particular con el desarrollo de elevados índices de peróxidos.

40 Estos objetos se consiguen mediante la presente invención, como se menciona en las presentes reivindicaciones.

A este respecto, está excluida la presencia simultánea de fosfocolinas y/o derivados de fosfocolinas, en particular, alquil-fosfocolinas, en las composiciones según la invención.

45 La presente invención se refiere en particular a los 3-alcóxi-1,2-propanodíoles. Los glicerol-monoalquil-éteres según la invención pueden estar presentes como el racemato (D,L) o en la forma de mezclas con enriquecimiento de enantiómeros de la forma D o L o en la forma de enantiómeros puros.

50 En una realización, la cadena alquílica está interrumpida con hasta 4 átomos de oxígeno que es por tanto introducido mediante un grupo alcohol que es accesible a partir de un alcohol o diol, mediante reacción con óxido de etileno y/o óxido de propileno. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo hidrocarbonado.

55 En este caso, la cadena alquílica del grupo alquilo R del glicerol-monoalquil-éter puede contener grupos alquilenoxi como, por ejemplo, grupos etilenoxi y/o propilenoxi.

60 El grupo alquilo contiene preferentemente 6 a 12 átomos de carbono, de forma particularmente preferida 6 a 10 átomos de carbono en particular 8 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo preferido es un grupo hidrocarbonado que tiene 8 átomos de carbono en particular un grupo 2-etilexilo. Por tanto, el glicerol-monoalquil-éter particularmente preferido es 3-[(2-etilexil)oxi]-1,2-propanodiol, que es comercializado bajo la marca registrada *Sensiva*@ SC 50 por la empresa Schülke & Mayr.

65 Los antioxidantes que según la presente invención actúan como estabilizadores para los glicerol-monoalquil-éteres son acetilcisteína 3-terc-butil-4-hidroxianisol, 2,6-di-terc-butil-p-cresol, terc-butilhidroquinona, ácido cafeico, ácido clorogénico, cisteína, hidrocloreto de cisteína, decilmercaptometilimidazol, diamilhidroquinona, di-terc-butilhidroquinona, tiodipropionato de dicetilo, trioleato de digalolilo, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de dimiristilo, dioleil-tocoferil-metilsilanol, rutinil-disulfato de disodio, tiodipropionato de diestearilo, tiodipropionato de

ditridecilo, galato de dodecilo, ácido eritrbico, ferulato de etilo, ácido ferúlico, hidroquinona, p-hidroxianisol, hidrocloreuro de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, tioglicolato de isoocilo, ácido kójico, madecasicósido, succinato de metoxi-PEG-7-rutinilo, ácido nordihidroguaiarético, galato de octilo, ácido feniltioglicólico, florglucinol, galato de propilo, ácido rosmarínico, rutina, eritorbato de sodio, tioglicolato de sodio, sorbitil-furfural, tioglicol, tioglicolamda, ácido tioglicólico, ácido tiolacético, ácido tiosalicílico, tocofereth-5, tocofereth-10, tocofereth-12, tocofereth-18, tocofereth-50, tocofersolano, tocoferol (por ejemplo, vitamina E) y sus derivados (por ejemplo, derivados de vitamina E como acetato de vitamina E, linoleato de vitamina E nicotinato de vitamina E y succinato de vitamina E), o-tolilbioguanida, fosfito de tris(nonilfenilo), dexpantenol, ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (por ejemplo, ácido gicólico, ácido láctico o ácido mandélico) y sus sales, ésteres p-hidroxibenzoicos (por ejemplo, sus ésteres metílicos, etílicos, propílicos o butílicos), dimetiloldimetilhidantoína, N-acilaminoácidos y sus sales (por ejemplo N-octanoilglicina, lipacide C8G) e hinokitól. De estos, la vitamina E y sus derivados, 3-terc-butil-4-hidroxianisol y 2,6 di-terc-butil-p-cresol son preferidos y la vitamina E y el acetato de vitamina E son más preferidos.

A este respecto, se le da preferencia a los antioxidantes, que tienen ya una acción fisiológicamente favorable independientemente de los glicerolmonoalquil-éteres, o muestran dicha acción en combinación posiblemente sinérgica, con el glicerol-monoalquil-éter.

Los tocoferoles son antioxidantes particularmente eficaces según la invención (véanse los experimentos en la Tabla 1 del ejemplo 1). Además, los tocoferoles son antioxidantes particularmente deseables con respecto a las aplicaciones que están asociadas con las provisiones legales estrictas y los ensayos de la toxicidad de las composiciones que comprenden glicerol-monoalquil-éteres según la invención en la preparación de productos cosméticos y farmacéuticos.

Los tocoferoles se producen en aceites vegetales, particularmente los que tienen contenido particularmente elevado de tocoferoles son aceites de semilla de soja, trigo, maíz, arroz, algodón, alfalfa y frutos secos, frutas y verduras como zarzas, legumbres, hinojos, pimentón y apio.

La acción fisiológica de los tocoferoles está basada en sus propiedades como depuradores de radicales libres. Por tanto, los tocoferoles, si son usados según la invención como antioxidantes y, por tanto, pasan en pequeñas cantidades en las preparaciones proporcionadas con glicerol-alquil-éteres, pueden actuar por su parte como antioxidantes fisiológicamente activos incluso en la membrana celular y en lipoproteínas. El alfa-tocoferol (vitamina E, factor anti-esterilidad) es el tocoferol natural ampliamente más fisiológicamente eficaz y más ampliamente extendido.

Aunque los tocoferoles usados pueden ser de origen sintético, pueden ser usados tocoferoles de origen natural. Es posible usar enantiómeros estéricamente uniformes o mezclas enantiómeras de tocoferoles y, consecuentemente, para la derivación a acetato, succinato, linoleato o nicotinato, es posible usar tocoferoles de origen natural y/o sintético y enantiómeros estéricamente uniformes o mezclas de tocoferoles (en particular, alfa-tocoferol).

En este caso, las composiciones según la invención, es decir, en particular, las soluciones de trabajo, están preferentemente exentas de ácido ascórbico y sus derivados (véanse los experimentos H, N, I y O en la Tabla 1 del Ejemplo 1). En una realización adicionalmente preferida de la invención, se excluye la presencia de sulfito, hidrogeno-sulfito, disulfito y/o disulfuro.

Las composiciones según la invención pueden comprender también aditivos que tienen una función auxiliar y/ de aditivo y/o de ingrediente activo. Estos aditivos son, por ejemplo, agua, alcoholes como etanol, propanoles, alcohol bencílico, fenilalcanoles, polioles como etilenglicol, propilenglicol, glicerol, butanodiolos, pentanodiolos, compuestos de silicona como ciclometiconas, ingredientes activos desodorantes como triclosano, farnesol, citrato de trietilo, caprato de diglicerol, quitosano, monolaurina, sales de aluminio, sales de circonio, fragancias, absorbedores de olores, tensioactivos como tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos (por ejemplo, alquil-policlicósidos), tensioactivos anfóteros, conservantes, ingredientes activos antimicrobianos, dibromodicianobutano, biocidas, fungicidas, virucidas, antiinflamatorios, emolientes, hidratantes, ingredientes activos para reponer grasas, sustancias para el cuidado de la piel, sustancias para la protección de la piel, perfumes, colorantes, espesantes o tampones. Los aditivos preferidos que pueden ser añadidos a las composiciones según la invención son agua y/o alcoholes y/o polioles, en particular agua, etanol y propilenglicol y sus mezclas.

En una realización preferida, el antioxidante y su cantidad (en particular, su relación en peso respecto al glicerol-monoalquil-éter) se escoge de forma que, a continuación del almacenamiento de la composición a temperatura ambiente durante uno o dos años, el ensayo de peróxidos de Merckoquant® registra un contenido de peróxidos de menos de 5 ppm, más preferentemente incluso 0,5 o menos ppm de H₂O₂. Ejemplos de estos antioxidantes y pueden ser mezcladas, si se desea, las composiciones según la invención que se proporcionan en el ejemplo 1 y las composiciones basadas en los mismos usando el otro de dichos antioxidantes. Alternativamente, el antioxidante y su cantidad pueden ser escogidos de forma que, a continuación del almacenamiento de la composición a temperatura ambiente durante 6 meses, el índice de peróxidos sea de 1 o menos de 1 y se proporcionan composiciones ilustrativas en el ejemplo 2.

A este respecto, la composición según la invención es formulada preferentemente con un aditivo que no contenga un tampón o mezcla de tampones, particularmente cuando, como se describe con posterioridad, está en la forma de un concentrado.

5 Las composiciones según la invención se caracterizan por el hecho de que el glicerol-monoalquil-éter es estabilizado por medio de cantidades comparativamente pequeñas de antioxidante. A este respecto, la relación en peso (p/p) de glicero-monoalquil-éter a antioxidante en la composición según la invención (solución de trabajo) está en el intervalo de 50.000:1 a 1:20, preferentemente 20.000:1 a 1:5, más preferentemente 10.000:1 a 1:2, por ejemplo, 9.995:5 o 1:1,8.

10 Las composiciones según la invención se pueden caracterizar, por ejemplo, por tener un pH de 2 a 4, preferentemente 2,5 a 3,5, más preferentemente 2,8 a 3,2, por ejemplo 3.

15 La composición según la invención está en la forma de una solución de trabajo. Esta solución de trabajo comprende 60% en peso o menos, preferentemente 40% en peso o menos, más preferentemente 20% o menos de glicerol-monoalquil-éteres. Por ejemplo, un concentrado puede ser disuelto, es decir, diluido, en una cantidad adecuada de un aditivo. Es posible también preparar una solución de trabajo según la invención añadiendo una cantidad correspondiente de glicerol-monoalquil-éter (por ejemplo, 3-[(2-etilexil)oxi]-1,2-propanodiol) y antioxidante en cualquier orden a 1 o más de los aditivos (por ejemplo, agua, alcoholes y/o polioles). A este respecto, la relación en peso de glicerol-monoalquil-éter:antioxidante puede estar en los intervalos de relaciones para los concentrados, cuando la solución de trabajo es obtenida directamente a partir del concentrado mediante dilución.

20 Alternativamente, si se desea, la cantidad óptima de antioxidante (por ejemplo, la relación en peso de glicerol-monoalquil-éter a antioxidante) puede ser determinada, en un caso de aplicación específica, por el experto en la técnica mediante unos pocos experimentos o puede surgir directamente a partir de la aplicación deseada. Por tanto, las relaciones en peso posible adicionales (p/p) de glicerol-monoalquil-éter a antioxidante en la solución de trabajo están en el intervalo de 20:1 a 1:20, preferentemente 10:1 a 1:10, más preferentemente 5:1 a 1:5, por ejemplo 2:1 o 1:2.

25 Las composiciones preferidas tienen un pH de 2 a 4, preferentemente 2,5 a 3,5, más preferentemente 2,8 a 3,2, en particular 3. Si la composición es anhidra, entonces este pH se refiere a esta composición específica según la invención para una mezcla de 50% de concentración de la composición con agua, cuyo pH es seguidamente determinado por medios convencionales.

30 Las soluciones de trabajo según la invención pueden ser añadidas a preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, por ejemplo, como ya es correspondientemente conocido a partir del uso de glicerol-monoalquil-éteres a partir de los documentos EP 0599433 A1 y DE 4140474 A1. Además de ello, es posible usar las composiciones según la invención en productos técnicos que van a ser proporcionados con glicerol-monoalquil-éteres y en los que no son deseados peróxidos, por ejemplo, preparaciones que comprenden compuestos que contienen colorantes o perfumes o que están insaturados o son sensibles a la oxidación. Estas preparaciones o productos técnicos son, por ejemplo, preparaciones desodorantes, preparaciones para el cuidado de la piel, preparaciones de protectores solares, productos para bebés, cosméticos para una piel sensible, preparaciones cosméticas como productos para después del afeitado, cosméticos basados o parcialmente basados en materias primas naturales, estabilizadores para preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, desinfectantes para la piel, manos y heridas, antisépticos, lociones de lavado antimicrobianas, composiciones para el tratamiento del cabello y lubricantes antimicrobianos. Se le da una preferencia particular al uso de las soluciones de trabajo según la invención en preparaciones desodorantes y preparaciones para el cuidado de la piel.

35 La adición o incorporación de las soluciones de trabajo según la invención se lleva a cabo habitualmente de forma que la correspondiente preparación cosmética y/o farmacéutica sea proporcionada con 0,05 a 5% en peso, preferentemente 0,1 a 1% en peso, más preferentemente 0,2 a 0,6% en peso, por ejemplo, 0,3% en peso o 0,5% en peso de glicerol-monoalquil-éter.

40 Las soluciones de trabajo según la invención y las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas pueden estar en la forma de preparaciones sólidas, semisólidas o líquidas, de tipo gel o de tipo emulsión.

45 Las composiciones se preparan mediante mezcladura simple, por ejemplo, el glicerol-monoalquil-éter (en particular Sensiva ® SC 50) es inicialmente introducido, el antioxidante (por ejemplo, vitamina E o derivados de vitamina E, disueltos o preferentemente en forma de la sustancia pura) es disuelto con agitación y, cuando sea apropiado, son agitados los aditivos homogéneamente en las mismas.

50 Según la invención, se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden una combinación de uno o más glicerol-monoalquil-éteres con un antioxidante o dos o más antioxidantes como estabilizadores son almacenables y estables durante unos cuantos meses hasta unos cuantos años bajo condiciones prácticas, es decir de 0°C a 40°C. La invención ofrece las siguientes ventajas:

55

- La formación de peróxidos, detectable midiendo el índice de peróxidos o usando las tiras de ensayo de análisis de peróxidos Merckoquant®, puede ser evitada o al menos considerablemente restringida.

5 - El contenido en las composiciones almacenadas según la invención de productos de degradación no deseados de bajo peso molecular se reduce significativamente.

- El efecto de cuello interno puede ser evitado.

10 - Las dificultades relacionadas con las aplicaciones para preparaciones farmacéuticas y/o cosméticas, que no había sido posible hasta ahora excluir cuando se usaban glicerol-monoalquil-éteres, son evitadas.

- Virtualmente no se producen cambios de olor durante el almacenamiento.

15 - La probabilidad de incompatibilidades con otros ingredientes cosméticos es reducida.

La invención descrita es capaz de utilizar toda la capacidad potencial de los glicerol-monoalquil-éteres para aplicaciones cosméticas y/o farmacéuticas.

Los efectos sorprendentes que se consiguen se ilustran mediante los ejemplos siguientes.

20 **Ejemplos**

En los ejemplos siguientes, las proporciones en las mezclas se proporcionan en % en peso.

25 Se usan los siguientes términos en los ejemplos siguientes:

BHT	2,6-di-terc-butil-p-cresol, obtenible de la empresa Fluka
BHA	3-terc-butil-4-hidroxianisol, obtenible de la empresa Fluka
Palmitato de ascorbilo	Ácido 6-O-palmitoil-L-ascórbico, obtenible de la empresa Fluka
Sensiva® SC 50	3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol
Lipacide C(G)	N-octanoilglicina, obtenible de la empresa Seppic

30 n.c. = sin cambios, d. = días, m. = meses, w. = semanas, y. = años, n.d. = no detectable, cl = transparente, c = incoloro, kr = cristales, yl = amarillento, S. = comienzo de la investigación.

Los datos en "ppm de H₂O₂" se refieren a la determinación de peróxido usando las tiras de ensayo de análisis de peróxidos Merckoquant®. Este método semicuantitativo para determinar peróxido se llevó a cabo como sigue:

35 Se colocaron aproximadamente 0,5 g de la muestra que iba a ser investigada en un tubo de ensayo y se trataron con la misma cantidad de agua desmineralizada. Las dos fases se mezclan agitando y la tira de ensayo de análisis de peróxido Merckoquant® se sumerge en las mismas durante un segundo. La tira mojada se retira del líquido y el contenido de peróxido se lee después de 15 segundos usando la escala de referencia y se anota. Si el contenido de peróxido es demasiado elevado, la cantidad es doblada con agua desmineralizada, se agita nuevamente, etc. hasta que es posible una lectura usando la escala de referencia. El valor obtenido se vuelve a calcular usando la dilución.

40 El índice de peróxido (PON) proporciona la cantidad de peróxido en miliequivalentes de oxígeno activo, que está presente en 1.000 g de sustancia, determinada de acuerdo con el método siguiente.

45 Se pesan 5,00 g de sustancia en un matraz Erlenmeyer de 250 ml con un tapón de vidrio esmerilado y se disuelven en 30 ml de una mezcla de 2 partes en volumen de cloroformo R y 3 partes en volumen de ácido acético 98% R con agitación. A continuación de la adición de 0,5 ml de solución saturada de yoduro de potasio R, la solución se agita durante 1 minuto exactamente, seguidamente se trata con 30 ml de agua y se titula lentamente con solución de tiosulfato de sodio 0,01 N con agitación continua hasta que la coloración amarilla haya desaparecido virtualmente. A continuación de la adición de 5 ml de solución de almidón R, la titulación se continúa con agitación vigorosa hasta que desaparece la coloración azul (n₁ ml de solución de tiosulfato de sodio 0,01 N). Se lleva a cabo un experimento testigo bajo las mismas condiciones (n₂ ml de solución de tiosulfato de sodio 0,01 N). Para esto, se debe consumir como máximo 0,1 ml de solución de tiosulfato de sodio 0,01 N.

55 El índice de peróxido se calcula como sigue:

$$PON = \frac{10(n_1 - n_2)}{m}$$

en la que m es el peso inicial de la sustancia en gramos.

5 El método se explica más en detalle en el documento DAB 9-Kornmentar [German Pharmacopoeia 9 Commentary] (K. Harike, E. Mutschler, Editor, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9ª edición 1986).

Ejemplo 1

10 Se mezcló 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol con una diversidad de sustancias y se ensayó la estabilidad de las composiciones durante el almacenamiento a temperatura ambiente en botellas de polietileno azules (la muestra A (Alu) se almacenó en un recipiente de aluminio). A continuación de la preparación de las muestras, se determinaron el valor de ppm de H₂O₂ y el pH a intervalos regulares.

15 El pH de las soluciones anhidras se proporciona como el valor que tiene una suspensión con una concentración de 50% de la respectiva solución anhidra en agua desmineralizada, determinado usando tiras indicadoras del pH Merck®.

20 Los resultados de los experimentos individuales se proporcionan en la Tabla. A este respecto, la información como, por ejemplo, "2-5" para las ppm del índice H₂O₂ significa que el valor de la escala de referencia está entre dos valores, por ejemplo entre 2 y 5.

Tabla 1

	A (Alu)	A	B	C	D	E	F	G
BHT			0,10	0,05	0,10			
BHA						0,05		
Vitamina E, Fluca							0,10	0,05
Sensiva® SC 50	100,00	100,00	99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95
PON S.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂ pH	7 d. 7 d.	0,5 3	2 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	9 d. 9 d.	0,5-1 3	2 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	2 w. 2 w.	2 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	3 w. 3 w.	2-5 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	4 w. 4 w.	2-5 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	5 w. 5 w.	2-5 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	6 w. 6 w.	2-5 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	7 w. 7 w.	5 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	8 w. 8 w. 8 w.	5 3	2-5 3 <5	0,5 3 <5	0,5 3	0,5 3 <5	0,5 3 <5	0,5 3 3
ppm de H ₂ O ₂ pH	2 m. 2 m.	25 3	2-5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3	0,5 3
ppm de H ₂ O ₂	3 m.	25-50	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

ppm de H ₂ O ₂	4 m.	25-50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	5 m.	50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	6,5 m.	50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	8,5 m.	25-50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	11 m.	10-25	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	1 y.	10	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	14 m.	10	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	16 m.	10	10	0	0	0	0	0	0
ppm de H ₂ O ₂	2 y.	0	10-25	0	0,5	0	0	0	0
Apariencia de la botella	2 y.	n.c.	cuello in.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
PON	2 y. 11 m.		25,3	0,2		0,4		n.d.	nd.
Apariencia de la botella	2 y. 11 m.	n.c.	cuello in. considerable	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Tabla 1 (continuación)

		H	I	J	K	L	M	N	O
BHT						0,05	0,025		
BHA						0,05	0,025		
Vitamina E, Fluca								0,05	0,025
Palmitato de ascorbilo		0,10	0,05					0,05	0,025
dexpantenol				0,10	0,05				
Sensiva® SC 50		99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95
PON S.		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ppm de H ₂ O ₂	7 d.	0,5	0,5	0,5-2	0,5-2	0,5	0,5	0,5	0,5
pH	7 d.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	9 d.	0,5	2	2	2	0,5	0,5	0,5	0,5
pH	9 d.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	2 w.	0,5-2	2-5	2	3	0,5	0,5	0,5	0,5
pH	2 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	3 w.	2-5	2	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5-2	0,5-2
pH	3 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	4 w.	2-5	2-5	2-5	2-5	0,5	0,5	2	2
pH	4 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	5 w.	2-5	2-5	2,5	2,5	0,5	0,5	2	2
pH	5 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	6 w.	10	5	2-5	2-5	0,5	0,5	2	2
pH	6 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	7 w.	10	5	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
pH	7 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	8 w.	25	10	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
pH	8 w.	3	3	3	3	3	3	3	3
	8 w.	<5		<5		<5		<5	
ppm de H ₂ O ₂	2 m.	25	10-25	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
pH	2 m.	3	3	3	3	3	3	3	3
ppm de H ₂ O ₂	3 m.	25-50	25	2-5	2-5	0,5	0,5	5	5

ppm de H ₂ O ₂	4 m.	50	25-50	2-5	2-5	0,5	0,5	5	5
ppm de H ₂ O ₂	5 m.	50-100	50	5	5	0,5	0,5	5-10	5
ppm de H ₂ O ₂	6,5 m.	100	50	5	5	0,5	0,5	10	5
ppm de H ₂ O ₂	8,5 m.	100-200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
ppm de H ₂ O ₂	11 m.	200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
ppm de H ₂ O ₂	1 y.	200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
ppm de H ₂ O ₂	14 m.	100	160	5	5	0,5	0,5	5	2
ppm de H ₂ O ₂	16 m.	100	100	5	5-10	0	0	5	5
ppm de H ₂ O ₂	2 y.	10-25	25	5	5	0	0	2-5	2-5
Apariencia de la botella	2 y.	cuello in.	cuello in.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
PON	2 y. 11 m.	19,5							
Apariencia de la botella	2 y. 11 m.	cuello in. considerable	cuello in. considerable	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

5 Los experimentos recogidos en la Tabla 1 demuestran por tanto que el BHT, BHA, vitamina E y dexpanenol estabilizan los glicerol-monoalquil-éteres durante un período prolongado y, en particular, que la aparición de peróxidos, determinada mediante el ensayo de peróxidos Merckoquant® es evitada y, como consecuencia ya no se observa el efecto de cuello interior cuando se usan dichos antioxidantes. El pH de las muestras, como se muestran mediante la referencia a la medición después de 2 meses permanece inalterado.

10 Es apreciable que según la invención, incluso un 0,05% en peso de los antioxidante BHT, BHA, vitamina E y dexpanenol, que se usaron a modo de ejemplo, exhiben el efecto estabilizante.

15 Por el contrario, el palmitato de ascorbilo no estabiliza los glicerol-monoalquil-éteres (véanse los experimentos H e I) ni inhiben su estabilización mediante vitamina E (véanse los experimentos N y O), siendo significativamente apreciable la falta de efecto de estabilización o desestabilización, después de un almacenamiento durante sólo 8 semanas. Consecuentemente, las composiciones según la invención (soluciones de trabajo) están preferentemente exentas de ácido ascórbico o derivados y sales de ácido ascórbico.

Ejemplo 2

20 El índice de peróxido de composiciones de sales de Sensiva® SC 50 y Lipacide C8G se comparó con la estabilidad de mezclas de Sensiva® SC 50 y otras sales. Los resultados de experimentos individuales con una muestra de Sensiva® SC 50, que tiene ya un bajo contenido de peróxido, se proporcionan en la Tabla 2

Tabla 2

		A	B	C	D	E
Solución acuosa 20% de concentración de Lipacide C8G como sal de Na			90	3		
Solución acuosa 15% de concentración de citrato de Na					3	
Solución acuosa 15% de concentración de sulfato de Na						3
Sensiva® SC 50		100	10	97	97	97
Apariencia S.		cl c	cl c	cl c	cl c	no disuelta, filtrada
PON S.		10	10	10	10	10
PON	4 d.	10	0,5	10	10	10
PON	9 d.	10-25	0	10	25	25
PON	6 w.	25	0	10	25	25
PON	11 w.	25	0	10	25	25

PON	6 m.	20	0	1	5	10
PON	2 y. 2 m.	5-10	0	0	2-5	2-5
Botella PE	2 y. 2 m.	cuello in. considerable	n.c.	n.c.	cuello in.	cuello in.
Apariencia		cl c	cl yl	cl yl	kr c	cl c
Índice color Hazen		0	62	43	2	0

Resultado:

5

En presencia de sales de sodio de Lipacide C8G, el índice de peróxido disminuye como una función del tiempo y, al mismo tiempo se evita el efecto de cuello interior. Este efecto no podría ser conseguido usando soluciones de sulfato de sodio y citrato de sodio.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética y/o farmacéutica que comprende una solución de trabajo, caracterizada porque la composición comprende una combinación de:

5

a) 0,05 a 5% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol con

b) un antioxidante escogido entre vitamina E y sus derivados, 3-terc-butil-4-hidroxianisol y 2,6-di-terc-butil-p-cresol, preferentemente vitamina E y acetato de vitamina E,

10

estando excluida la presencia simultánea de fosfocolinas y derivados de fosfocolina.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la preparación cosmética y/o farmacéutica comprende de 0,1 a 1% en peso, preferentemente 0,2 a 0,6% en peso, en particular 0,3% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol.

15