

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 114**

51 Int. Cl.:  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/045** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/35** (2006.01)  
**A61Q 15/00** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06763757 .9**  
96 Fecha de presentación: **16.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1898952**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

54 Título: **Mezclas sinérgicas de alcoholes aromáticos y derivados de los mismos con tropolona**

30 Prioridad:  
**17.06.2005 US 692041 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**18.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**18.12.2012**

73 Titular/es:  
**SYMRISE AG (100.0%)**  
**Mühlenfeldstrasse 1**  
**37603 Holzminden , DE**

72 Inventor/es:  
**SCHMAUS, GERHARD;**  
**RÖDING, JOACHIM y**  
**PILLAI, RAVIKUMAR**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 393 114 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

Mezclas sinérgicas de alcoholes aromáticos y derivados de los mismos con tropolona

5 La presente invención se refiere al campo de los compuestos activos antimicrobianos y, en particular, a ciertas mezclas, formulaciones y productos alimenticios que comprenden ciertos compuestos (alcoholes, éteres, ésteres, ácidos, solvatos y sales correspondientes) de una fórmula (I) (en el presente contexto, véase a continuación) y por lo menos una tropolona de la fórmula (II) (en el presente contexto, véase a continuación) y a productos que comprenden tales mezclas en una cantidad activa de manera antimicrobiana.

La invención también se refiere a ciertos usos y procesos en los que se emplean las mezclas de acuerdo con la invención.

10 En los productos cosméticos y farmacéuticos y en la industria de los productos alimenticios existe una necesidad constante de agentes que tienen propiedades antimicrobianas, en particular para la conservación de productos que son de otro modo perecederos (tal como, por ejemplo, productos cosméticos, productos farmacéuticos o productos alimenticios), pero también para el tratamiento terapéutico o cosmético directo de microorganismos que pueden tener una influencia adversa sobre el cuerpo humano o animal. Puede hacerse referencia a modo de ejemplo a microorganismos que pueden dar lugar a olor corporal, acné, micosis o similares.

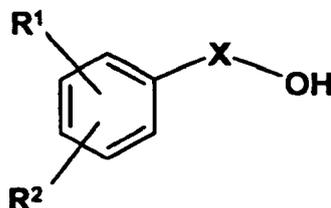
15 En los campos técnicos relacionados ya se emplea, de hecho, un gran número de compuestos activos antimicrobianos pero, sin embargo, continúan buscándose alternativas con el fin de ser capaz de realizar tratamientos de objetivo específico y/o de reducir los efectos secundarios. En el presente contexto, no obstante, en la búsqueda de agentes alternativos que tienen una acción antimicrobiana y, en particular, de conservación, ha de observarse que las sustancias que se usan en el campo de los productos cosméticos, productos farmacéuticos y/o alimenticios han de ser

- toxicológicamente aceptables,
- fácilmente tolerados por la piel,
- estables (en particular en las formulaciones farmacéuticas y/o cosméticas convencionales),
- 25 – inodoros en gran medida y, preferentemente, por completo y
- de preparación económica (es decir, que emplean procesos convencionales y/o que parten de precursores convencionales).

30 La búsqueda de sustancias adecuadas (activas) que tienen una o más de las propiedades que se mencionan en una medida adecuada se hace difícil para el experto en la técnica, ya que no existe una dependencia clara entre la estructura química de una sustancia, por un lado, y su actividad biológica frente a ciertos microorganismos (gérmenes) y su estabilidad por otro lado. Además, no existe una conexión predecible entre la acción antimicrobiana, la admisibilidad toxicológica, la tolerabilidad de la piel y la estabilidad de una sustancia.

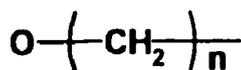
De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a una mezcla antimicrobiana que comprende o que consiste en:

35 (a) uno o más compuestos de la fórmula

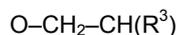


I

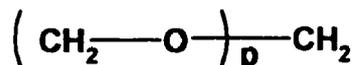
(I) sus sales o solvatos,  
 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se eligen, en cada caso, independientemente uno de otro del grupo que consiste en: H,  
 OH, F, Cl, Br e I,  
 y en la que X representa, en cada caso:  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en la que m = 1, 2 o 3  
 40 o



en la que n = 1, 2 o 3  
o

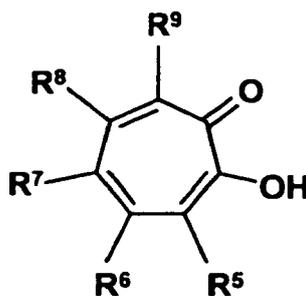


5 en la que R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>OH  
o



10 en la que p = 1 o 2,  
en la que en el/los compuesto(s) de la fórmula I  
una función de alcohol primario CH<sub>2</sub>OH está opcionalmente sustituida por un radical que se elige del grupo  
que consiste en CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, COOH y COOR<sup>4</sup>  
y/o

15 una función de alcohol secundario CHOH está opcionalmente sustituida por el radical CHOR<sup>4</sup>,  
en el que cada R<sup>4</sup> representa un radical alifático o aromático, independientemente del significado de  
radicales adicionales, y  
(b) tropolona de la fórmula (II)



II

en la que los sustituyentes R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> representan H, excluyendo mezclas antimicrobianas que comprenden o que consisten en:

- 20 (a) uno o más alcanodiolos ramificados o no ramificados que tienen 6–12 átomos de carbono,  
(b) tropolona,  
y  
(c) uno o más conservantes que están seleccionados del grupo que consiste en: ácido benzoico,  
sus ésteres y sales, ácido salicílico y sus sales, alcohol 2,4–diclorobencílico, 2–fenoxietanol,  
25 alcohol bencílico, 1–fenoxi–propan–2–ol, 3–(4–clorofenoxi)–1,2–propanodiol y bencilhemiformal.

Si X tiene el significado (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, se prefieren los compuestos alcohol bencílico (m = 1) y alcohol 2–feniletílico (m = 2).

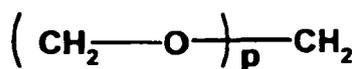
Si X tiene el significado



se prefieren los compuestos 2–fenoxietanol (n = 2) y 3–fenoxipropanol (n = 3).

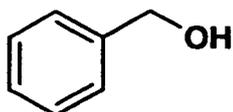
- 30 Si X tiene el significado **O–CH<sub>2</sub>–CH (R<sup>3</sup>)**, resultan los compuestos 1–fenoxi–propan–2–ol (R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>) y 3–fenoxi–propano–1,2–diol (R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>OH). Los dos compuestos que se mencionan se prefieren para su uso en una mezcla antimicrobiana de acuerdo con la invención.

Si X tiene el significado

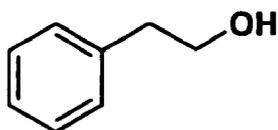


resultan los compuestos benciloximetanol ( $p = 1$ ) y (benciloximetoxi)-metanol ( $p = 2$ ). Los dos compuestos se prefieren para su uso en mezclas antimicrobianas de acuerdo con la invención.

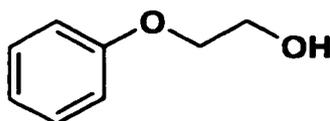
5 Los compuestos preferentes de la fórmula (I) se muestran otra vez a continuación, no conteniendo las fórmulas estructurales particulares asignadas indicaciones de los enantiómeros que pueden preferirse.



alcohol bencílico (CARN: 100-51-6)

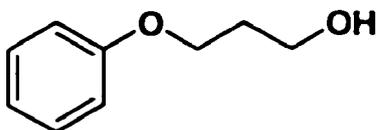


alcohol 2-feniletílico (CARN: 60-12-8),

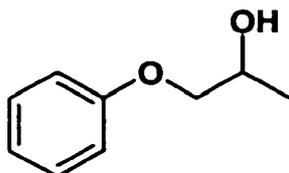


10

2-fenoxietanol (CARN: 122-99-6),

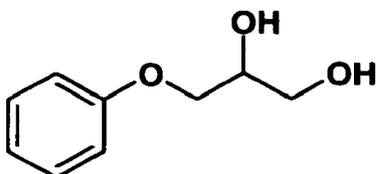


3-fenoxipropanol (CARN: 6180-61-6),

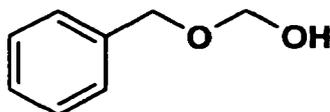


15

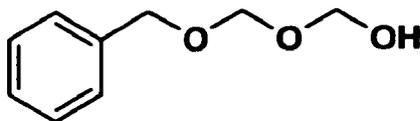
1-fenoxi-propan-2-ol (CARN: 770-35-4);



3-fenoxi-propano-1,2-diol (CARN: 538-43-2),



benciloximetanol (CARN: 14548-60-8)



(benciloximetoxi)–metanol (CARN: 35445–70–6).

El uso del 2–fenoxietanol se prefiere particularmente.

5 Ya se ha indicado que, en lugar de los alcoholes de la fórmula I que se reproducen anteriormente mediante su fórmula estructural, ciertos derivados que se obtienen a partir de dichos alcoholes sustituyendo opcionalmente una función de alcohol primario  $\text{CH}_2\text{OH}$  por un radical que se elige del grupo que consiste en  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{COOH}$  y  $\text{COOR}^4$  y/o sustituyendo opcionalmente una función de alcohol secundario  $\text{CHOH}$  por el radical  $\text{CHOR}^4$ , en el que cada  $\text{R}^4$  representa un radical alifático o aromático, independientemente del significado de radicales adicionales, pueden emplearse en una mezcla antimicrobiana de acuerdo con la invención.

10 Esta posibilidad del uso (alternativo o adicional) de derivados (éter, ácido carboxílico o éster) se refiere en particular a los ocho alcoholes caracterizados anteriormente según se prefiere. En lugar de dichos alcoholes, los éteres, ácidos carboxílicos o ésteres correspondientes pueden, por lo tanto, emplearse también.

Alternativa o adicionalmente, los solvatos o sales correspondientes de los ácidos carboxílicos pueden emplearse también.

15 En los grupos funcionales  $\text{CH}_2\text{OR}^4$  y  $\text{COOR}^4$  de los derivados,  $\text{R}^4$  representa preferentemente un radical saturado o no saturado, ramificado o no ramificado que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de C o un radical fenilo o bencilo opcionalmente sustituido.

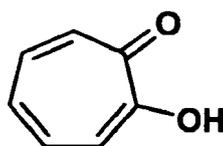
En las mezclas de acuerdo con la invención, los constituyentes (a) y (b) en la mezcla se ajustan preferentemente de tal modo que su acción antimicrobiana se intensifica de forma sinérgica.

20 Los compuestos que se prefieren para su uso en mezclas antimicrobianas son:

tropolona	(fórmula (II): $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9 = \text{H}$ ),
alfa–tujaplicina	(fórmula (II): $\text{R}^5 = \text{iso–propilo}$ , $\text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9 = \text{H}$ ),
beta–tujaplicina	(fórmula (II): $\text{R}^6 = \text{iso–propilo}$ , $\text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9 = \text{H}$ )
gamma–tujaplicina	(fórmula (II): $\text{R}^7 = \text{iso–propilo}$ , $\text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^8, \text{R}^9 = \text{H}$ )

25 o una mezcla de estos compuestos.

La fórmula estructural del compuesto tropolona (CAS No.: 533–75–5; 2,4,6–cicloheptatrien–1–ona, 2–hidroxi), que se usa en una mezcla de acuerdo con la invención, es:



30 La invención se basa en el sorprendente hallazgo de que las mezclas de acuerdo con la invención muestran un efecto antimicrobiano intensificado de forma sinérgica por lo menos frente a gérmenes seleccionados, en particular frente a *Aspergillus niger*, un hongo que puede combatirse sólo con gran dificultad, y también frente a otros gérmenes.

35 En particular, se ha encontrado que las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse de forma sobresaliente como una mezcla de compuestos activos antimicrobianos, en particular para conservar unos artículos de otro modo perecederos (véase anteriormente).

40 A pesar de que los expertos en la técnica ya han tratado las propiedades antimicrobianas de los alcoholes aromáticos, tales como, por ejemplo, alcohol bencilico, alcohol 2–feniletílico, 2–fenoxietanol, 3–fenoxipropanol, 1–fenoxi–propan–2–ol, 3–fenoxi–propano–1,2–diol, benciloximetanol y (benciloximetoxi)–metanol, y de la tropolona y de los derivados de la tropolona de forma extensiva, no ha habido hasta la fecha indicación alguna de que las mezclas de acuerdo con la invención de tales compuestos tengan una acción antimicrobiana significativamente mejorada (por lo menos frente a gérmenes seleccionados) en el caso individual.

45 La acción antimicrobiana de la tropolona y de los derivados de la tropolona se conoce por ejemplo a partir de Antimicrob. Agents Chemother. vol. 7(5), 500–506 (1975). Sin embargo, en ninguna de estas publicaciones se da a conocer estudio alguno de una actividad intensificada de forma sinérgica frente a *Aspergillus niger* de una combinación de tropolona con los alcoholes aromáticos, ácidos, sus sales y solvatos y ésteres y éteres que van a

emplearse de acuerdo con la invención.

La acción antimicrobiana del alcohol bencílico, 2-fenoxietanol y alcoholes aromáticos adicionales que van a emplearse de acuerdo con la invención se describe con detalle, por ejemplo, en "Handbuch der Konservierungsmittel [Preservatives Handbook]" (ed.: Fachgruppe Konservierung und Betriebshygiene der Deutschen Gesellschaft für wissenschaftliche und angewandte Kosmetik e.V (DGK); Verlag für chemische Industrie, H. Ziolkowsky GmbH, D-86150 Augsburg; ISBN 3 87846 171 2). Sin embargo, ni en esta ni en publicación adicional alguna se dan a conocer estudios de una actividad intensificada de forma sinérgica frente a *Aspergillus niger* junto con tropolona o un derivado de la tropolona.

Los documentos WO 2006/082151 A y JP 02 243607 A describen unas composiciones antimicrobianas / antibacterianas específicas.

Los alcoholes aromáticos que van a emplearse de acuerdo con la invención habitualmente tienen *per se* sólo una acción deficiente, por ejemplo, frente a hongos tales como *Aspergillus niger*. Con respecto a los alcoholes aromáticos individuales, ha de registrarse, por lo tanto, un hueco en la actividad sobre los hongos (por ejemplo, el "germen problema" *Aspergillus niger*). Unas concentraciones de uso elevadas de los alcoholes aromáticos individuales han sido, por lo tanto, necesarias hasta la fecha para la inhibición completa de los hongos.

Fue, por lo tanto, particularmente sorprendente que las mezclas de acuerdo con la invención mostraran una actividad sumamente sinérgica, y en el tratamiento de *Aspergillus niger* fueran significativamente superiores a

- tropolonas o derivados de la tropolona de la fórmula (II) y mezclas de tropolona (derivados) de la fórmula (II) en dosis individuales, o

- compuestos en dosis individuales de la fórmula (I), en particular alcoholes aromáticos en dosis individuales, tales como, por ejemplo, alcohol bencílico, alcohol 2-feniletílico, 2-fenoxietanol, 3-fenoxipropanol, 1-fenoxipropan-2-ol, 3-fenoxipropano-1,2-diol, benciloximetanol y (benciloximetoxi)-metanol y mezclas de estos compuestos a la misma concentración, en particular con respecto a la reducción en el recuento de gérmenes y a la velocidad de la reducción en el recuento de gérmenes.

En función de la intensificación particularmente significativa en la acción de sus constituyentes, las mezclas de acuerdo con la invención son adecuadas, en particular, para combatir el *Aspergillus niger* incluso con una dosificación baja de la mezcla de acuerdo con la invención.

Para la preparación de unas mezclas efectivas de acuerdo con la invención que dan lugar a una reducción particularmente rápida en el recuento de gérmenes de *Aspergillus niger*, es suficiente mezclar una mezcla constituyente (a), tal como alcohol bencílico, alcohol 2-feniletílico, 2-fenoxietanol, 3-fenoxipropanol, 1-fenoxipropan-2-ol, 3-fenoxipropano-1,2-diol, benciloximetanol y/o (benciloximetoxi)-metanol, con una pequeña cantidad de constituyente (b), es decir, tropolona de la fórmula (II), por ejemplo una cantidad de (b) en el intervalo de un 0,001 – 10 % en peso, preferentemente de sólo un 0,5 – 4 % en peso, en base a la cantidad de constituyente (a). Si se emplea una cantidad de un 0,5 % en peso, por ejemplo, de 2-fenoxietanol, esto se corresponde con, por ejemplo, una cantidad de tropolona de aproximadamente un 0,005 % en peso, en cada caso en base al peso total del producto final.

En base al peso total de los constituyentes (a) y (b) que van a emplearse de acuerdo con la invención, el contenido del constituyente (a) se encuentra preferentemente en el intervalo de un 80 a un 99,99 % en peso, pero preferentemente en el intervalo de un 94 – 99,5 % en peso.

Las mezclas antimicrobianas de acuerdo con la invención son adecuadas para la conservación y el tratamiento antimicrobiano de productos perecederos, tal como, por ejemplo, productos cosméticos, productos farmacéuticos o alimentos (productos alimenticios).

Una formulación farmacéutica o cosmética de acuerdo con la invención o un producto alimenticio de acuerdo con la invención comprende

- una mezcla que es antimicrobiana de acuerdo con la invención y comprende o consiste en unos constituyentes (a) y (b) tal como se enuncia anteriormente y

- constituyentes convencionales adicionales,

encontrándose la cantidad total de los constituyentes (a) y (b) en el intervalo de un 0,01 a un 10 % en peso, en base al peso total de la formulación o del producto alimenticio.

Para la preparación de una formulación de este tipo o de un producto alimenticio de este tipo, el producto (convencionalmente perecedero de otro modo) correspondiente se pone en contacto con una cantidad activa de manera antimicrobiana, preferentemente una cantidad que es activa frente a *Aspergillus niger*, de una mezcla antimicrobiana de acuerdo con la invención.

En función de su actividad antimicrobiana intensificada de forma sinérgica, no obstante, las mezclas de acuerdo con la invención pueden emplearse también

- (a) para el tratamiento cosmético o terapéutico de microorganismos que dan lugar a olor corporal,
- (b) para el tratamiento cosmético o terapéutico de microorganismos que dan lugar a acné,
- 5 (c) para el tratamiento terapéutico de microorganismos que dan lugar a micosis y
- (d) para el tratamiento de microorganismos sobre, o en, materia inanimada.

En función de la acción sinérgica de los constituyentes (a) y (b) en una mezcla o formulación antimicrobiana de acuerdo con la invención o un producto alimenticio correspondiente, una actividad antimicrobiana adecuada puede conseguirse ya si la cantidad de constituyente (a) y/o la cantidad de constituyente (b) en cada caso considerado no es en sí misma activa de forma antimicrobiana. Sin embargo, la cantidad total de los constituyentes (a) y (b) es entonces activa de forma antimicrobiana.

La presente invención también se refiere al uso de una mezcla antimicrobiana de acuerdo con la invención como una mezcla de compuestos activos antimicrobianos cosméticos. En el presente contexto, lo enunciado anteriormente se aplica según corresponde con respecto a los compuestos de los constituyentes (a) y (b) que van a emplearse preferentemente.

Las mezclas de acuerdo con la invención muestran su acción antimicrobiana intensificada de forma sinérgica frente a un gran número de bacterias Gram-positivas, bacterias Gram-negativas, hongos y levaduras, lo que hace posible en particular la conservación y el tratamiento antimicrobiano de un gran número de formulaciones cosméticas. Existe una acción particularmente buena frente a las bacterias Gram-negativas, tal como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, frente a levaduras, tal como *Candida albicans*, y precisamente – tal como ya se ha mencionado – frente a hongos, tal como *Aspergillus niger*. La muy buena actividad de las mezclas de acuerdo con la invención frente a *Aspergillus niger*, un hongo que puede combatirse sólo con gran dificultad, ha de considerarse como particularmente ventajosa en el presente caso.

La presente invención además se refiere a procedimientos correspondientes para el tratamiento cosmético de gérmenes, en particular sobre el cuerpo humano y, en particular, especialmente de (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal y/o (ii) microorganismos que dan lugar a acné, que comprenden la aplicación tópica de una cantidad activa de manera antimicrobiana de una mezcla de acuerdo con la invención. Los contenidos de dichos constituyentes (a) y (b) de las mezclas se ajustan preferentemente, por lo tanto, de tal modo que su acción antimicrobiana se intensifica de forma sinérgica.

Las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse también como un agente antimicrobiano para el tratamiento terapéutico de (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal, (ii) microorganismos que dan lugar a acné y/o (iii) microorganismos que dan lugar a micosis.

Las realizaciones preferentes de los procedimientos de acuerdo con la invención se corresponden con las realizaciones preferentes del uso de acuerdo con la invención que se explican anteriormente.

La piel humana está poblada por un gran número de varios microorganismos, que incluyen los microorganismos que ya se han mencionado anteriormente, así como otros. La mayor parte de estos microorganismos no son patógenos y son irrelevantes para el estado fisiológico de la piel y para el olor de la misma. Por otro lado, otros pueden tener influencia sobre el estado sano de la piel de forma decisiva.

Tal como han mostrado los estudios de los inventores de la presente invención, las mezclas activas de forma sinérgica de acuerdo con la invención tienen una buena acción frente a *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Propionibacterium acnes* y frente a especies de *Trichophyton* y *Epidermophyton*, de tal modo que éstas pueden emplearse como agentes para el tratamiento de (para combatir) el olor axial y de los pies o el olor corporal en general, como agentes para combatir el acné, como agentes anticasca y para el tratamiento de la micosis (en particular, de la dermatomicosis).

En el contexto del presente texto, en el presente caso se entiende que “tratamiento” quiere decir cualquier forma de tener influencia sobre los microorganismos en cuestión en la que la multiplicación de estos microorganismos se inhibe y/o los microorganismos se destruyen.

La concentración de uso de una mezcla de acuerdo con la invención (la cual se encuentra preferentemente en una realización preferente) cuando se usa como un compuesto activo antimicrobiano o conservante en un producto alimenticio o una formulación farmacéutica o cosmética, se encuentra preferentemente en el intervalo de un 0,01 a un 10 % en peso, pero de forma particularmente preferente en el intervalo de un 0,05 a un 5 % en peso, en cada caso en base al peso total del producto alimenticio o la formulación. El producto alimenticio y la formulación comprenden adicionalmente unos constituyentes convencionales adicionales, en el presente contexto, véase a continuación. El contenido particular de los constituyentes (a) y/o (b) que va a usarse de acuerdo con la invención en

las mezclas de acuerdo con la invención puede encontrarse por debajo de la cantidad considerada como activa de forma antimicrobiana en sí misma si la cantidad total de estas sustancias que se encuentra presente es lo bastante alta para conseguir una acción antimicrobiana de la mezcla total. Esto se aplica en particular a la acción frente a *Aspergillus niger*.

- 5 En una realización preferida de acuerdo con la invención para el tratamiento cosmético y/o terapéutico de (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal, (ii) microorganismos que dan lugar a acné y/o (iii) microorganismos que dan lugar a micosis, la concentración de uso de las mezclas activas de forma sinérgica de acuerdo con la invención se encuentra también en el intervalo entre un 0,01 y un 10 % en peso, y de forma particularmente preferente en el intervalo entre un 0,05 y un 5 % en peso, en cada caso en base al peso total del producto farmacéutico o cosmético que comprende la mezcla.

Las mezclas activas de forma sinérgica pueden emplearse en el presente caso (a) de forma profiláctica o (b) según se requiera.

- 15 La concentración de la cantidad de compuesto activo que va a aplicarse por ejemplo a diario varía y depende del estado fisiológico del sujeto y de unos parámetros específicos del individuo, tales como la edad o el peso corporal. Las mezclas activas de forma sinérgica de acuerdo con la invención pueden emplearse o bien por sí mismas o bien junto con unas sustancias activas de forma antimicrobiana adicionales.

Pueden encontrarse usos/ procedimientos y mezclas/ composiciones adicionales de acuerdo con la invención en las siguientes afirmaciones y en las reivindicaciones de patente adjuntas.

- 20 Las composiciones que comprenden una mezcla de acuerdo con la invención se aplican, en especial si éstas se emplean contra gérmenes que dan lugar a olor corporal, por regla general por vía tópica en forma de disoluciones, cremas, lociones, geles, pulverizadores o similares. Para otros fines, una administración oral (comprimidos, cápsulas, polvos, gotas), intravenosa, intraocular, intraperitoneal o intramuscular o una administración en forma de un apósito impregnado es adecuada en algunos casos.

- 25 Las mezclas de acuerdo con la invención pueden incorporarse sin dificultades en las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas usuales, tales como, entre otras, pulverizadores de bomba, pulverizadores en aerosol, cremas, pomadas, tintes, lociones, productos para el cuidado de las uñas (por ejemplo, esmaltes de uñas, quitaesmalte de uñas, bálsamos para las uñas) y similares. En el presente caso es también posible, y en algunos casos ventajoso, combinar las mezclas sinérgicas de acuerdo con la invención con unos compuestos activos adicionales, por ejemplo, con otras sustancias activas de forma antimicrobiana, antimicótica o antiviral. Las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas/ queratológicas que comprenden las mezclas sinérgicas de acuerdo con la invención pueden tener de otro modo la composición convencional en el presente caso y servir para el tratamiento de la piel y/o el cabello en el sentido de un tratamiento dermatológico o de un tratamiento en el sentido de productos de cuidado cosmético. Sin embargo, éstas pueden emplearse también en productos de maquillaje en productos cosméticos decorativos.

- 35 Si las mezclas de acuerdo con la invención se emplean como compuestos activos para conservar material orgánico, uno o más conservantes adicionales pueden emplearse adicionalmente de forma ventajosa como constituyente(s) (c). Los conservantes que se eligen preferentemente en el presente caso son aquellos tales como el ácido 2,4-hexadienoico (ácido sórbico) y sus sales, formaldehído y paraformaldehído, 2-hidroxibifenil éter y sus sales, 2-cinc-sulfidopiridina N-óxido, sulfitos y bisulfitos inorgánicos, yodato de sodio, clorobutanol, 4-etilmercurio-(II)-5-amino-1,3-bis(ácido 2-hidroxibenzoico), sus sales y ésteres, ácido deshidracético, ácido fórmico, 1,6-bis(4-amidino-2-bromofenoxi)-n-hexano y sus sales, la sal de sodio del ácido etilmercurio-(II)-tiosalicílico, fenilmercurio y sus sales, ácido 10-undecilenílico y sus sales, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil-hexahidropirimidina, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)-urea, 4-cloro-m-cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 1,1'-metileno-bis(3-(1-hidroximetil-2,4-dioximidazolidin-5-il)urea), clorhidrato de poli-(hexametenodiguanida), hexametenotetramina, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano, 1-(4-clorofenoxi)-1-(1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-2-butanona, 1,3-bis-(hidroximetil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona, Octopirox, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, cloruro de benzetonio, 2,2'-metileno-bis(6-bromo-4-clorofenol), bromoclorofeno, mezcla de 5-cloro-2-metil-3-(2H)-isotiazolinona y 2-metil-3-(2H)-isotiazolinona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio, 2-bencil-4-clorofenol, 2-cloroacetamida, clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, bromuro y cloruro de N-alkil-(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>)-trimetil-amonio, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, N-hidroximetil-N-(1,3-di-(hidroximetil)-2,5-dioximidazolidin-4-il)-N'-hidroxi-metilurea, 1,6-bis(4-amidino-fenoxi)-n-hexano y sus sales, glutaraldehído, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo(3.3.0)octano, hyaminas, cloruro de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, bromuro de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, sacarinato de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, hidroximetil-aminoacetato de sodio o hidroximetil-aminoacetato de sodio, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, hidroximetilglicinato de sodio, hidantoína DMDM, metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinonas, así como ciertos 1,2-alcanodiolos.

Las combinaciones con uno o más 1,2-alcanodiolos ramificados o no ramificados que tienen de 6 a 12 átomos de carbono se prefieren en particular. Las combinaciones que se prefieren en particular son aquellas con:

1,2-hexanodiol o

1,2-octanodiol o

1,2-decanodiol o

una mezcla de 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol o

5 una mezcla de 1,2-hexanodiol y 1,2-decanodiol o

una mezcla de 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol o

una mezcla de 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol.

Tales mezclas que, además de los constituyentes (a) y (b), comprenden también uno o más de los dioles que se mencionan, tienen a menudo una actividad que se intensifica particularmente de forma sinérgica.

10 Si las mezclas de acuerdo con la invención van a emplearse principalmente para la inhibición del crecimiento de microorganismos no deseables sobre, o en, organismos animales, una combinación con una o más sustancias activas antibacterianas o antimicóticas (como constituyente(s) adicional(es) (c) es también ventajosa en el presente caso en algunos casos. A este respecto, los compuestos activos adicionales que son dignos de mención, además del gran grupo de antibióticos convencionales, son, en particular, los productos pertinentes para los productos cosméticos, tal como (triclosano, climbazol, octoxiglicerol (etilhexil-glicerol, Sensiva SC50), Octopirox (1-hidroxi-4-metil)-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridona, 2-aminoetanol), quitosano, totarol, farnesol, geranilacetol, monolaurato de glicerol, alcoholes arilalquílicos, tales como, por ejemplo, 4-metil-4-fenil-2-pentanoles (el documento DE 101 43 434, en particular 4-metil-4-fenil-2-pentanol), alcohol de muguet (2,2-dimetil-3-fenilpropanol), otros alcoholes arilalquílicos (por ejemplo, tal como se da a conocer en los documentos DE 44 47 361, DE 103 30 697, US 4.110.430 o EP 1 157 687), aceites esenciales con propiedades antimicrobianas y aislados a partir de aceites esenciales con propiedades antimicrobianas como, por ejemplo, timol o eugenol, aceites de perfume o productos químicos de único aroma con actividad antimicrobiana, ésteres de poliglicerol, tales como, por ejemplo, caprilatos de poliglicerilo-3, o combinaciones de las sustancias que se mencionan, que se emplean, entre otras, contra el olor axilar, el olor de los pies o la formación de caspa.

25 Las mezclas de acuerdo con la invención pueden combinarse ventajosamente, en particular en formulaciones cosméticas, con constituyentes convencionales adicionales, tales como, por ejemplo:

Conservantes adicionales, agentes antimicrobianos adicionales, tales como, por ejemplo, agentes antibacterianos o fungicidas, abrasivos adicionales, agentes antiacné, agentes contra el envejecimiento de la piel, agentes anticelulitis, agentes anticaspa, agentes antiinflamatorios, agentes de prevención de la irritación, agentes de inhibición de la irritación, antioxidantes, astringentes, agentes de inhibición de la transpiración, agentes antisépticos, antiestáticos, aglutinantes, tampones, materiales portadores, agentes quelantes, estimulantes celulares, agentes limpiadores, agentes de cuidado, agentes depilatorios, sustancias tensioactivas, agentes desodorantes, antitranspirantes, suavizantes, emulsionantes, encimas, aceites esenciales, fibras, agentes de formación de película, agentes de fijación, agentes de formación de espuma, estabilizadores de espuma, sustancias para evitar la espumación, potenciadores de espuma, agentes de gelificación, agentes de formación de gel, agentes de cuidado del cabello, agentes de fijación del cabello, agentes de alisamiento del cabello, agentes de donación de humedad, sustancias humectantes, sustancias de retención de humedad, agentes blanqueantes, agentes de fortalecimiento, agentes quitamanchas, agentes de abrillantamiento óptico, agentes de impregnación, agentes repelentes de la suciedad, agentes reductores del rozamiento, lubricantes, cremas humectantes, pomadas, agentes opacantes, agentes pastificantes, agentes de recubrimiento, agentes de pulido, abrillantadores, polímeros, polvos, proteínas, agentes de reengrase, agentes de abrasión, siliconas, agentes para clamar la piel, agentes limpiadores de la piel, agentes de cuidado de la piel, agentes para curar la piel, agentes para blanquear la piel, agentes protectores de la piel, agentes ablandadores de la piel, agentes refrigerantes, agentes refrigerantes de la piel, agentes calentadores, agentes calentadores de la piel, estabilizantes, agentes absorbedores de rayos UV, filtro de rayos UV, detergentes, suavizantes de materia textil, agentes de suspensión, bronceadores para la piel, espesantes, vitaminas, aceites, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos mono o poliinsaturados,  $\alpha$ -hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos, agentes de licuación, colorantes, agentes protectores del color, pigmentos, agentes anticorrosivos, aromas, sustancias aromatizantes, sustancias odoríferas, polioles, agentes tensioactivos, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de la silicona.

50 Las mezclas de acuerdo con la invención pueden emplearse además, de forma también particularmente ventajosa junto con compuestos activos de inhibición de la transpiración (antitranspirantes) para combatir el olor corporal. Los compuestos activos de inhibición de la transpiración que se emplean son, por encima de todo, sales de aluminio, tal como cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, nitrato, sulfato, acetato, etc. Además, no obstante, el uso de compuestos de cinc, magnesio y zirconio puede ser también ventajoso. Para su uso en antitranspirantes cosméticos y dermatológicos, las sales de aluminio y –en cierto grado, en menor medida– las combinaciones de sal de aluminio/zirconio se han demostrado esencialmente adecuadas. Adicionalmente, son dignos de mención los hidroxiclóruros de aluminio que se neutralizan parcialmente y, por lo tanto, se toleran mejor por la piel, si bien no son tan activos.

Si las mezclas de acuerdo con la invención van a emplearse para el tratamiento antimicrobiano de una superficie (por ejemplo, de un cuerpo humano o de animal), una combinación con agentes quelantes de (metal) es ventajosa en algunos casos. Los agentes quelantes (de metal) que van a emplearse preferentemente en el presente caso son, entre otros,  $\alpha$ -hidroxiácidos grasos, ácido fítico, lactoferrina,  $\alpha$ -hidroxiácidos, tal como, entre otros, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico y ácido málico, y ácidos húmicos, ácidos biliares, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina o EDTA, EGTA y derivados de los mismos.

Para su uso, las mezclas cosméticas y/o dermatológicamente activas de acuerdo con la invención se aplican a la piel y/o al cabello en una cantidad suficiente de la forma convencional para productos cosméticos y dermatológicos. En el presente contexto, las formulaciones dermatológicas y cosméticas que comprenden una mezcla de acuerdo con la invención y actúan adicionalmente como composiciones de protección solar ofrecen unas ventajas particulares. Estas formulaciones comprenden ventajosamente por lo menos un filtro UVA y/o por lo menos un filtro UVB y/o por lo menos un pigmento inorgánico. En el presente contexto, las formulaciones pueden encontrarse en varias formas, tal como las que se emplean convencionalmente, por ejemplo, para las formulaciones de protección solar. Por lo tanto, éstas pueden ser, por ejemplo una disolución, una emulsión del tipo de agua-en-aceite (W/O) o del tipo de aceite-en-agua (O/W) o una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo de agua-en-aceite-en-agua (W/O/W), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o también un aerosol.

Tal como se ha mencionado, formulaciones que comprenden una mezcla de acuerdo con la invención pueden combinarse ventajosamente con sustancias que absorben la radiación UV, siendo la cantidad total de las sustancias de filtro de, por ejemplo, un 0,01 % en peso a un 40 % en peso, preferentemente de un 0,1 % a un 10 % en peso, en particular de un 1,0 a un 5,0 % en peso, en base al peso total de las formulaciones, con el fin de proporcionar unas formulaciones cosméticas que protejan el pelo o la piel frente a la radiación ultravioleta.

Un alto contenido de sustancias de cuidado es regularmente ventajoso en formulaciones para el tratamiento cosmético o profiláctico tópico de la piel que comprenden mezclas de acuerdo con la invención. De acuerdo con una realización preferente, las composiciones comprenden una o más grasas de animales y/o plantas y aceites que tienen propiedades para el cuidado, tal como aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja refinada, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de colza, aceite de almendra, aceite de borraja, aceite de onagra, aceite de coco, manteca de karité, aceite de jojoba, aceite de esperma, sebo de ternera, aceite de pata de buey y manteca de cerdo, y opcionalmente constituyentes de cuidado adicionales, tales como, por ejemplo, alcoholes grasos que tienen 8-30 átomos de C.

Asimismo, las sustancias de cuidado que puede combinarse en una forma sobresaliente con las mezclas sinérgicas de acuerdo con la invención incluyen además

- ceramidas, caso en el que se entiende que ceramidas quiere decir N-acilesfingosinas (amidas de ácidos grasos de esfingosina) o análogos sintéticos de tales lípidos (así denominadas pseudo-ceramidas), que mejoran significativamente la capacidad de retención de agua de la capa córnea.
- fosfolípidos, por ejemplo lecitina de soja, lecitina de huevo y cefalinas
- vaselina, aceites de parafina y aceites de silicona; estos últimos incluyen, entre otros, dialquil- y alquilarilsiloxanos, tal como dimetilpolisiloxano y metilfenilpolisiloxano, así como derivados alcoxilados y cuaternizados de los mismos.

Las formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender también antioxidantes, siendo posible que se use la totalidad de los antioxidantes que son adecuados o usuales para los usos cosméticos y/o dermatológicos.

Los formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender también vitaminas y precursores de vitaminas, siendo posible que se use la totalidad de las vitaminas y los precursores de vitaminas que son adecuados o usuales para los usos cosméticos y/o dermatológicos. Cabe mencionar en el presente caso, en particular, vitaminas y precursores de vitaminas, tal como tocoferoles, vitamina A, ácido de niacina y niacinamida, vitaminas adicionales del complejo B, en particular biotina, y vitamina C y pantenol y derivados de los mismos, en particular los ésteres y éteres de pantenol y pantenoles derivatizados de forma catiónica, tales como, por ejemplo, triacetato de pantenol, pantenol monoetil éter y el monoacetato de los mismos y derivados de pantenol catiónicos.

Los formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender también compuestos activos antiinflamatorios o de alivio del enrojecimiento o el picor. La totalidad de los compuestos activos antiinflamatorios o de alivio del enrojecimiento o el picor que son adecuados o usuales para los usos cosméticos y/o dermatológicos pueden usarse en el presente caso.

Los formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender también compuestos activos que tienen una acción blanqueante de la piel o bronceadora de la piel. De acuerdo con la invención, la totalidad de los compuestos activos blanqueantes de la piel o bronceadores de la piel que son adecuados o usuales para los usos cosméticos y/o dermatológicos pueden usarse en el presente caso.

Los formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de acuerdo con la invención pueden comprender también agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfotéricos, en especial si van a incorporarse sólidos cristalinos o microcristalinos, por ejemplo micropigmentos inorgánicos, en las formulaciones.

5 La invención se explica con más detalle en lo siguiente con la ayuda de un ejemplo. A menos que se indique de otro modo, los datos se dan en peso.

**Ejemplo 1:** Comparación de la conservación adecuada de formulaciones cosméticas que comprenden 2-fenoxietanol (el producto A, no de acuerdo con la invención), tropolona (el producto B, no de acuerdo con la invención) y una mezcla de 2-fenoxietanol y tropolona (el producto C, de acuerdo con la invención)

La realización de pruebas de conservación adecuada se realizó de acuerdo con la Farmacopea Europea.

10 La realización de pruebas comprende, por lo tanto, la contaminación de la formulación, si es posible en su condición final, con un inóculo prescrito de microorganismos adecuados, el almacenamiento de la formulación inoculada a una cierta temperatura, la retirada de las muestras con respecto al recipiente a ciertos intervalos de tiempo y la determinación del número de microorganismos en las muestras retiradas de esta forma. Las propiedades de conservación son adecuadas si, en las condiciones de la prueba, una reducción clara o, donde sea adecuado, ningún aumento en el recuento de gérmenes resulta en las formulaciones inoculadas después de los tiempos prescritos a las temperaturas prescritas. Los detalles experimentales del procedimiento de pruebas se describen en la Farmacopea Europea (ISBN 3-7692-2768-9; Suplemento 2001 a la 3ª edición, página 421-422, capítulo 5.1.3).

Gérmenes de prueba:

Las siguientes cepas de microorganismos se usaron para las pruebas de conservación adecuada:

- 20 A: *Escherichia coli* ATCC 8739  
 B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 90270  
 C: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538  
 D: *Candida albicans* ATCC 10231  
 E: *Aspergillus niger* ATCC 16404

25 El recuento de gérmenes inicial (UFC/g; "valor 0") se encontraba en el intervalo de 220.000 a 280.000 en las varias series de pruebas.

Formulación:

30 Para las pruebas de conservación adecuada, una cantidad definida de la combinación de compuestos activos de acuerdo con la invención (el producto C) se incorporó en una emulsión O/W. Para fines de comparación, los productos de comparación (el producto A y B) se incorporaron en unas emulsiones O/W separadas.

Tabla 1: Formulaciones con los productos A, B y C:

			% en peso con "A"	% en peso con "B"	% en peso con "C"
Fase A	Nombre INCI	Fabricante			
Dracorin CE 614035	estearato citrato de glicerilo	Symrise	4,0	4,0	4,0
PCL Solid 660086	heptanoato de estearilo, caprilato de estearilo	Symrise	3,0	3,0	3,0
aceite de parafina °E	parafina líquida	Paraf fluid	7,0	7,0	7,0
Lanette 18	alcohol estearílico	Cognis	1,5	1,5	1,5
Dracorin GMS 647834	estearato de glicerilo	Symrise	1,5	1,5	1,5
fluido Dow Corning 200	dimeticona	Dow Corning	2,0	2,0	2,0
Fase B					
agua, desmineralizada	agua (Aqua)		hasta 100	hasta 100	hasta 100
polímero carbopol ETD 2050	carbómero	Noveon	0,15	0,15	0,15
2-fenoxietanol	fenoxietanol	Symrise	1,0	–	0,5
tropolona		Symrise	–	0,01	0,005
Fase C					
neutralizador AMP-95	aminometilpropanol	Dow/ Angus	0,1	0,1	0,1
Total:			100,0	100,0	100,0
pH: 5,5					

Resultado:

Los resultados de las pruebas de estrés de conservante para *Aspergillus niger* para las combinaciones de compuestos activos investigados, que comprenden la mezcla de acuerdo con la invención (el producto C) o los sistemas de comparación (los productos A y B), muestran con claridad un efecto sinérgico de la mezcla de acuerdo con la invención (el producto C). En el caso del *Aspergillus niger*, un germen que es particularmente problemático con respecto a la conservación de productos industriales, fue posible reducir el recuento de gérmenes a 0 en un plazo de 7 días usando la mezcla de acuerdo con la invención. Usando la mezcla de acuerdo con la invención (el producto C), ya fue posible reducir el número de unidades de formación de colonias de 220.000 a 200 después de 2 días (la tabla 2). Por el contrario, el compuesto activo contenido en el producto A (2-fenoxietanol) en una dosificación de un 1,0 % en peso para fines de comparación no hizo posible una reducción significativa de este tipo en el número de unidades de formación de colonias (UFC después de 2 días: 113.000) en *Aspergillus niger*, lo que también se aplica al producto B (tropolona, dosificación: 0,01 %; UFC después de 2 días: 95.000). Esta serie de pruebas muestra a modo de ejemplo, por lo tanto, que las mezclas de compuestos activos de acuerdo con la invención tienen una acción que se mejora significativamente de forma sinérgica en comparación con los productos A (2-fenoxietanol) y B (tropolona).

Tabla 2: Realización de pruebas de conservación adecuada para el producto A (que comprende un 1 % de fenoxietanol), para el producto B (que comprende un 0,01 % de tropolona) y para el producto C (mezcla de acuerdo con la invención que comprende un 0,05 % de fenoxietanol y un 0,005 % de tropolona).

	A 1 % de fenoxietanol	B 0,01 % de tropolona	C 0,5 % de fenoxietanol y 0,005 % de tropolona
	UFC (unidades de formación de colonias) <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404		
0' recuento	220.000	220.000	220.000
2d	113.000	95.000	200
7d	< 100	< 100	0
14d	0	0	0
28d	0	0	0

El cálculo del valor de SI para el tratamiento de *Aspergillus niger* con una mezcla de fenoxietanol y tropolona después de una fase de incubación de 2 días se muestra a continuación a modo de ejemplo (la tabla 3). El SI calculado de 0,0019 muestra con claridad que la mezcla es una combinación sumamente sinérgica de compuestos activos. No fue posible calcular los valores de SI a los 7 días, 14 días y 28 días, debido a que después de esta fase de incubación los recuentos de gérmenes o bien no pudieron determinarse con precisión, como en el caso de las sustancias individuales (< 100), o bien fueron 0 (compárese la tabla 1). En estos casos especiales, la ecuación de Kull no puede usarse; no obstante, la sinergia es también evidente para el producto C en los valores a los 7 días en función del recuento de gérmenes de 0.

Tabla 3: El cálculo del índice de sinergia (SI) en el instante 2 días con la ayuda de los valores de UFC para el producto A (fenoxietanol; dosificación: 1 %), el producto B (tropolona; dosificación: 0,01 %) y para la mezcla sinérgica de acuerdo con la invención (relación de cantidades del producto A y el producto B: 1:1; p/p; dosificación de fenoxietanol: 0,5 %; dosificación de tropolona: 0,005 %); germen de prueba: *Aspergillus niger*

	A 1 % de fenoxietanol	B 0,01 % de tropolona	C 0,5 % de fenoxietanol y 0,005 % tropolona
<i>Aspergillus niger</i> . 2 días [UFC/ ml]	113.000	95.000	200
ecuación de Kull: $SI = C \times D/A + C \times E/B$			
A: Recuento de gérmenes para sustancia A	113.000		
B: Recuento de gérmenes para sustancia B	95.000		
C: Recuento de gérmenes para mezcla A + B	200		
D: Contenido de A en C	0,5		
ecuación de Kull: $SI = C \times D/A + C \times E/B$			
E: Contenido de B en C	0,5		
SI: Índice de sinergia	0,0019		
Bibliografía: Índice de sinergia:			
D. C. Steinberg; <i>Cosmetics &amp; Toiletries</i> 115 (11); p. 59–62 (2000)			
F. C. Kull y col.; <i>Applied Microbiology</i> 9; p. 538–541 (1961)			

Los resultados sobresalientes que confirman la superioridad del producto C de acuerdo con la invención se obtuvieron de forma similar con respecto a los gérmenes de prueba adicionales.

Ejemplos de formulación F1 – F13: Formulaciones cosméticas que comprenden mezclas de 2-fenoxietanol y tropolona

- 5 Algunas formulaciones cosméticas preservadas de forma eficiente que comprenden mezclas de 2-fenoxietanol y tropolona de acuerdo con la invención se dan en las siguientes formulaciones de la fórmula 1 a la fórmula 13.

Formulación F1: crema antiarrugas

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
estearato citrato de glicerilo	1,00
laurato de glicerilo	1,00
alcohol cetarílico	2,00
miristato de miristilo	1,00
etilhexanoato de cetearilo	4,00
aceite mineral	4,00
ciclopentasiloxano, ciclohexasiloxano	0,50
acrilatos/ polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	0,20
<b>Fase 2</b>	
agua	83,14
goma xantana	0,10
1,2-hexanodiol	1,00
<b>Fase 3</b>	
disolución al 10 % de hidróxido de sodio	0,10
<b>Fase 4</b>	
extracto de bulbo de narciso Tazetta	1,00
<b>Fase 5</b>	
fenoxietanol	0,80
tropolona	0,16

Formulación F2: loción anti-inflamatoria

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
alcohol cetarílico y Cetareth-20	3,50
alcohol cetarílico	0,50
heptanoato de estearilo, caprilato de estearilo	0,50
estearato de glicerilo	1,00
etilhexanoato de cetearilo	4,00
aceite mineral	3,00
coco-glicéridos hidrogenados	1,00
<b>Fase 2</b>	
agua	80,49
EDTA disódico	0,10
goma xantana	0,10
glicerina	4,00
<b>Fase 3</b>	
agua, glicerina, extracto de semilla de Avena Sativa (avena)	1,00
butilenglicol, pentilenglicol, dihidroavenantramida D	0,10
<b>Fase 4</b>	
fenoxietanol	0,70
tropolona	0,01

## ES 2 393 114 T3

### Formulación F3: loción de protección solar

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
cetilfosfato de potasio, glicéridos de palma hidrogenados	1,00
bisabolol	0,10
alcohol cetarílico	1,50
miristato de miristilo	1,00
etilhexanoato de cetearilo	4,00
heptanoato de estearilo, caprilato de estearilo	1,00
ciclopentasiloxano, ciclohexasiloxano	0,50
metoxidibenzoilmetano de butilo	1,50
4-metil-bencilideno alcanfor	1,50
metoxicinnamato de etilhexilo	7,00
copolímero de VP/ hexadeceno	1,00
acrilatos/ polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	0,10
<b>Fase 2</b>	
agua	75,495
butilenglicol	3,00
<b>Fase 3</b>	
disolución al 10 % de hidróxido de sodio	0,50
<b>Fase 4</b>	
fragancia	0,20
<b>Fase 5</b>	
fenoxietanol	0,60
tropolona	0,005

### F4: pomada antipicores

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
vaselina	60,999
aceite mineral	30,00
cera microcristalina	3,00
cera de abeja	5,00
<b>Fase 2</b>	
acetato de zinc	0,10
<b>Fase 3</b>	
butirato de hidrocortisona	0,10
dihidroavenantramida E	0,10
<b>Fase 4</b>	
1,2-hexanodiol, 1,2-octanediol (caprililglicol)	0,50
<b>Fase 5</b>	
fenoxietanol	0,20
tropolona	0,001

### 5 Formulación F5: pulverizador de curación

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
agua	51,69
etanol SD40	40,00
EDTA disódico	0,10
pentilenglicol	4,00
<b>Fase 2</b>	
polisorbato 20	2,00
<b>Fase 3</b>	
fenoxietanol	0,20
tropolona	0,01
<b>Fase 4</b>	
agua, glicerina, beta-glucano	2,00

## ES 2 393 114 T3

Formulación F6: polvo calmante

Materia prima	% en peso
<u>Fase 1</u>	
talco	98,24
<u>Fase 2</u>	
aceite de eucalipto	0,05
<u>Fase 3</u>	
óxido de zinc	1,00
mentol	0,10
lactato de mentilo	0,10
<u>Fase 4</u>	
aceite de lavanda	0,109
<u>Fase 5</u>	
fenoxietanol	0,40
tropolona	0,001

Formulación F7: gel hidratante

Materia prima	% en peso
<u>Fase 1</u>	
agua	89,895
carbómero	0,60
<u>Fase 2</u>	
aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Trideceth-9	3,00
pentilenglicol	3,00
agua, pentilenglicol, glicerina, lactato de sodio ácido láctico, serina, urea, Sorbitol, cloruro de sodio, alantoína	2,00
<u>Fase 3</u>	
aminometilo-propanol	0,50
<u>Fase 4</u>	
fenoxietanol	1,00
tropolona	0,005

5 Formulación F8: emulsión de silicona

Materia prima	% en peso
<u>Fase 1</u>	
cetilfosfato de potasio, glicéridos de palma hidrogenados	1,00
ciclohexasiloxano	4,00
alcohol cetarílico	1,50
fenil-trimeticona	3,00
heptanoato de estearilo, caprilato de estearilo	3,00
dimeticona	1,00
Goma xantana	0,20
p-metoxicinnamato de isoamilo	5,00
<u>Fase 2</u>	
agua	77,19
propilenglicol	3,00
<u>Fase 3</u>	
farnesol	0,10
lactato de mentilo	0,50
<u>Fase 4</u>	
fenoxietanol	0,50
tropolona	0,005
<u>Fase 5</u>	
aceite de romero	0,005

## ES 2 393 114 T3

Formulación F9: acondicionador para el cabello

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
agua	90,595
policuaternio-7	1,00
alcohol cetarílico, estearato de glicerilo, cloruro de estearalconio	4,50
ácido cítrico	0,20
<b>Fase 2</b>	
caprililglicol	1,00
polisorbato 20	2,00
<b>Fase 3</b>	
fenoxietanol	0,50
tropolona	0,005
<b>Fase 4</b>	
fragancia	0,20

Formulación F10: champú

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
agua	62,40
acrilatos/ polímero cruzado de acrilato de alquilo C <sub>10-30</sub>	0,60
disolución al 15 % de hidróxido de sodio	0,10
<b>Fase 2</b>	
EDTA disódico	0,10
decilenglicol	1,00
<b>Fase 4</b>	
diestearato de glicol, Laureth-4, cocamidopropil-betaína	3,00
Laureth sulfato de sodio (2 moles, 53 %)	10,00
cocoanfoacetato	5,00
cocoil-isetionato de amonio	12,00
acetamida MEA	1,00
palmitamida MEA	0,50
<b>Fase 5</b>	
fenoxietanol	1,00
tropolona	0,01

5 Formulación F11: barra anti-transpirante

Materia prima	% en peso
<b>Fase 1</b>	
alcohol estearílico	22,499
isopropil-palmitato	20,00
aceite de ricino hidrogenado	10,00
farnesol	0,30
<b>Fase 2</b>	
tetraclorohidrex-glicina de aluminio y zirconio	20,00
<b>Fase 3</b>	
talco	2,00
<b>Fase 4</b>	
ciclopentasiloxano	20,00
dimeticonol cera de abeja	5,00
<b>Fase 5</b>	
fenoxietanol	0,20
tropolona	0,001

## ES 2 393 114 T3

Formulación F12: base de loción para toallitas húmedas (emulsión)

Materia prima	% en peso
<u>Fase 1</u> isononanoato de cetearilo, Ceteareth-20, alcohol estearílico, estearato de glicerilo, glicerina, Ceteareth-12, Palmitato de cetilo aceite mineral	3,00 3,00
<u>Fase 2</u> agua glicerina propilenglicol Hydrolite-5 alantoína	84,99 0,50 1,00 3,00 0,10
<u>Fase 3</u> fenoxietanol tropolona	1,00 0,01
<u>Fase 4</u> fragancia	0,40

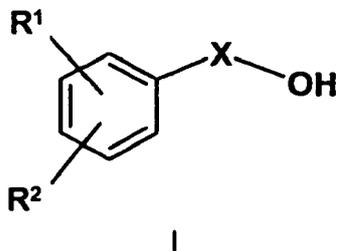
F13: base para toallitas húmedas (disolución)

Materia prima	% en peso
<u>Fase 1</u> agua propilenglicol ácido cítrico al 10 %	88,79 8,00 0,10
<u>Fase 2</u> agente solubilizante (aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Trideceth-9, propilenglicol agua) fragancia	2,00 0,10
<u>Fase 2</u> fenoxietanol tropolona	1,00 0,01

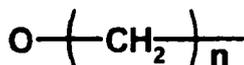
REIVINDICACIONES

1. Mezcla antimicrobiana que comprende o que consiste en:

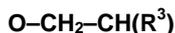
(a) uno o más compuestos de la fórmula (I)



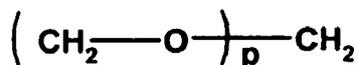
5 sus sales o solvatos,  
 en la que  $R^1$  y  $R^2$  se eligen, en cada caso, independientemente uno de otro del grupo que consiste en: H,  
 OH, F, Cl, Br e I,  
 y en la que X representa, en cada caso:  
 10  $(CH_2)_m$ , en la que  $m = 1, 2$  o  $3$   
 o



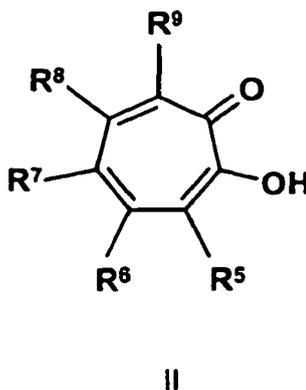
en la que  $n = 1, 2$  o  $3$  o



15 en la que  $R^3 = CH_3$  o  $CH_2OH$   
 o



20 en la que  $p = 1$  o  $2$ ,  
 en la que en el/los compuesto(s) de la fórmula I  
 una función de alcohol primario  $CH_2OH$  está opcionalmente sustituida por un radical que se elige del grupo  
 que consiste en  $CH_2OR^4$ ,  $COOH$  y  $COOR^4$   
 y/o  
 una función de alcohol secundario  $CHOH$  está opcionalmente sustituida por el radical  $CHOR^4$ ,  
 en el que cada  $R^4$  representa un radical alifático o aromático, independientemente del significado de  
 radicales adicionales, y  
 25 (b) tropolona de la fórmula (II)



en la que los sustituyentes  $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$  representan H,  
 excluyendo mezclas antimicrobianas que comprenden o que consisten en:

30 (a) uno o más alcanodiolos ramificados o no ramificados que tienen 6–12 átomos de carbono,  
 (b) tropolona,

y

(c) uno o más conservantes que están seleccionados del grupo que consiste en: ácido benzoico, sus ésteres y sales, ácido salicílico y sus sales, alcohol 2,4-diclorobencílico, 2-fenoxietanol, alcohol bencílico, 1-fenoxi-propan-2-ol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol y bencilhemiformal.

5 2. Mezcla antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1,

en la que el constituyente (a) comprende uno o más compuestos que se eligen del grupo que consiste en:

- alcohol bencílico, alcohol 2-feniletílico, 2-fenoxietanol, 3-fenoxipropanol, 1-fenoxi-propan-2-ol, 3-fenoxi-propano-1,2-diol y los derivados de estos alcoholes en los que una función de alcohol primario CH<sub>2</sub>OH está sustituida por un radical que se elige del grupo que consiste en: CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, COOH y COOR<sup>4</sup>, en el que R<sup>4</sup> = radical alifático o aromático y/o una función de alcohol secundario CHOH está sustituida por el radical CHOR<sup>4</sup>, en el que R<sup>4</sup> = radical alifático o aromático
- benciloximetanol y (benciloximetoxi)-metanol.

10

3. Mezcla antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que el constituyente (a) comprende 2-fenoxietanol.

15 4. Mezcla antimicrobiana de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, que comprende una cantidad de constituyente (b) en el intervalo de un 0,001 - 10 % en peso, en base a la cantidad de constituyente (a).

5. Mezcla antimicrobiana de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, que comprende uno o más constituyentes adicionales (c) que están seleccionados del grupo que consiste en

20

(c) ácido 2,4-hexadienoico (ácido sórbico) y sus sales, formaldehído y paraformaldehído, 2-hidroxibifenil éter y sus sales, 2-cinc-sulfidopiridina N-óxido, sulfitos y bisulfitos inorgánicos, yodato de sodio, clorobutanol, 4-etilmercurio-(II)-5-amino-1,3-bis(ácido 2-hidroxibenzoico), sus sales y ésteres, ácido deshidracético, ácido fórmico, 1,6-bis(4-amidino-2-bromofenoxi)-n-hexano y sus sales, la sal de sodio del ácido etilmercurio-(II)-tiosalicílico, fenilmercurio y sus sales, ácido 10-undecilenílico y sus sales, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metilhexahidropirimidina, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil)-urea, 4-cloro-m-cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difenil éter, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 1,1'-metileno-bis(3-(1-hidroximetil-2,4-dioximidazolidin-5-il)urea), clorhidrato de poli-(hexametilenodiguanida), hexametilenotetramina, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano, 1-(4-clorofenoxi)-1-(1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-2-butanona, 1,3-bis-(hidroximetil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidinadiona, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, cloruro de benzetonio, 2,2'-metileno-bis(6-bromo-4-clorofenol), bromoclorofeno, mezcla de 5-cloro-2-metil-3-(2H)-isotiazolinona y 2-metil-3-(2H)-isotiazolinona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio, 2-bencil-4-clorofenol, 2-cloroacetamida, clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, bromuro y cloruro de N-alquil-(C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>)-trimetil-amonio, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, N-hidroximetil-N-(1,3-di-(hidroximetil)-2,5-dioximidazolidin-4-il)-N'-hidroximetilurea, 1,6-bis(4-amidino-fenoxi)-n-hexano y sus sales, glutaraldehído, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo(3.3.0)octano, hyamines, cloruro de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, bromuro de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, sacarinato de alquil-(C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>)-dimetil-bencil-amonio, butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, hidroximetil-aminoacetato de sodio y hidroximetil-aminoacetato de sodio, imidazolidinilurea, diazolidinilurea, hidroximetilglicinato de sodio, hidantoina DMDM, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinonas, 1,2-alcanodiolos ramificados o no ramificados que tienen de 6 a 12 átomos de carbono, triclosano, climbazol, octoxiglicerol (etilhexil-glicerol), Octopirox (1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridona, 2-aminoetanol, quitosano, totarol, farnesol, geranilacetol, monolaurato de glicerol, alcoholes arilalquílicos (preferentemente 4-metil-4-fenil-2-pentanoles, 2,2-dimetil-3-fenilpropanol), aceites esenciales con propiedades antimicrobianas y aislados a partir de aceites esenciales con propiedades antimicrobianas como, por ejemplo, timol, eugenol, aceites de perfume o productos químicos de único aroma con actividad antimicrobiana, y ésteres de poliglicerol, preferentemente caprilatos de poliglicerilo-3.

30

35

40

45

6. Formulación farmacéutica o cosmética o producto alimenticio que comprende

- una mezcla antimicrobiana que comprende o que consiste en constituyentes (a) y (b) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y
- constituyentes convencionales adicionales,

50

encontrándose la cantidad total de los constituyentes (a) y (b) en el intervalo de un 0,01 a un 10 % en peso, en base al peso total de la formulación o del producto alimenticio.

7. Mezcla antimicrobiana de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o formulación o producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la cantidad de constituyente (a) y/o la cantidad de constituyente (b) en cada caso considerado no es en sí misma activa de forma antimicrobiana, pero la cantidad total de los constituyentes (a) y (b) es activa de forma antimicrobiana.

55

8. Uso de una mezcla antimicrobiana de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7, como mezcla de compuestos activos antimicrobianos cosméticos.

9. Procedimiento para la conservación o el tratamiento antimicrobiano de un producto perecedero, con la siguiente etapa:

- 5                   – poner el producto perecedero en contacto con una cantidad activa de manera antimicrobiana, preferentemente una cantidad que es activa frente a *Aspergillus niger*, de una mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7.

10. Procedimiento para el tratamiento cosmético de

- 10                   (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal y/o  
                     (ii) microorganismos que dan lugar a acné,

que comprende la aplicación tópica de una cantidad activa de manera antimicrobiana de una mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7.

11. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso como un agente antimicrobiano para el tratamiento terapéutico de

- 15                   (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal,  
                     (ii) microorganismos que dan lugar a acné y/o  
                     (iii) microorganismos que dan lugar a micosis.

12. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento de *Aspergillus niger*.

20                   13. Uso de una mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 o de acuerdo con la reivindicación 7, para la preparación de un agente antimicrobiano para el tratamiento de

- (i) microorganismos que dan lugar a olor corporal,  
(ii) microorganismos que dan lugar a acné y/o  
(iii) microorganismos que dan lugar a micosis.