① Número de publicación: 2 393 776

61 Int. CI.:

A01N 65/00 (2009.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: 03811339 .5
- 96 Fecha de presentación: 03.07.2003
- Número de publicación de la solicitud: 1571911
 Fecha de publicación de la solicitud: 14.09.2005
- (54) Título: Repelente contra artrópodos que comprende extractos y/o partes de la planta Vitex agnuscastus
- (30) Prioridad:

19.11.2002 DE 10254072

- 45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
 - 27.12.2012
- (45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: 27.12.2012

(73) Titular/es:

ALPHA-BIOCARE GMBH (100.0%) Merowinger Platz 1a 40225 Düsseldorf, DE

(72) Inventor/es:

BRUINS, HANS-KERVIN; MEHLHORN, HEINZ; SCHMAHL, GÜNTER y SCHMIDT, JÜRGEN

(74) Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, Jesús María

DESCRIPCIÓN

Repelente contra artrópodos que comprende extractos y/o partes de la planta Vitex agnus-castus

5 Campo de la invención

La presente invención incluye partes o extractos de simiente de la planta *Vitex agnus-castus* (pimienta de los monjes) y su uso como repelente contra artrópodos (ácaros, garrapatas, insectos) molestos, chupadores de linfa y/o sangre, que penetran en la piel, perjudiciales para alimentos, materiales de almacenamiento o plantas, respectivamente. Por tanto, este repelente protege la salud de seres humanos, animales de compañía y de ganadería, a las plantas y materiales almacenados.

Campo de la invención

15 Estado de la técnica

Una gran diversidad de artrópodos agrede la piel de seres humanos y de animales para chupar sangre o linfa o lamer líquidos corporales o habitan en la piel para alimentarse de los tejidos. Dichos artrópodos dañinos son ácaros (por ejemplo ácaros mordedores y ácaros de la sarna) garrapatas (por ejemplo, miembros de los géneros *Ixodes, Rhipicephalus* y argásidos), mosquitos (por ejemplo, de los géneros *Anopheles, Culex, Aedes, Culiseta*), simúlidos, zancudos o ceratopogónidos, moscas (por ejemplo, de los géneros *Lucilia, Sarcophaga, Musca, Stomoxys, Phlebotomus, Glossina*), tabánidos, pulgas (por ejemplo, pulgas de los gatos, pulgas de la arena), chinches, piojos (por ejemplo, piojo de la cabeza, del cuerpo, ladillas).

Los miembros de los diferentes grupos de plagas aparecen con frecuencia en grandes cantidades en la naturaleza y algunos entran en edificios no habitados por seres humanos y animales. Éstos molestan a su hospedador mediante ataques de vuelo (por ejemplo mosquitos en seres humanos, moscas en caballos, simúlidos en ganado) y muchos pueden transmitir una amplia diversidad de agentes que causan enfermedades. Las enfermedades transmitidas por artrópodos pueden conducir a graves dolencias y a la muerte de seres humanos (por ejemplo, malaria, fiebre amarilla, enfermedad del sueño, enfermedad de Chagas) y en animales (por ejemplo, borreliosis, babesiosis, theileriosis). El impacto por artrópodos y las enfermedades que transmiten también pueden ocasionar grandes pérdidas económicas (M. Rommel et al. 2000, Veterinärmedizinische Parasitologie, Parey, Berlin; H. Mehlhorn (ed.) 2001, Encyclopedic referentes of parasitology. Vol., 1 y 2, Springer, Nueva York, Heidelberg; J.M. Lachapelle, D. Tennstedt, L. Marot, 1997, Atlas of environmental dermatology, ULC Press, Louvain, Bruselas).

35

45

55

65

10

20

Por lo tanto, la búsqueda de compuestos con una actividad protectora de larga duración, altamente eficaces e inocuos es tan antigua como la cultura humana (H. Schlicher 1984, Aetherische Öle: Wirkungen y Nebenwirkungen. Dt. Apothekerzeitschrift 124: 1433-1442). Los compuestos que protegen contra los ataques de artrópodos ectoparásitos se denominan repelentes (Ó. Hansen y M. Londershausen 2001: ectoparasiticides. En: H. Mehlhorn (ed.) 2001: Encyclopedic references of parasitology, Springer, Heidelberg, Nueva York). En la medicina tradicional de muchos pueblos en todo el mundo se han usado extractos de plantas como repelentes contra las agresiones de los artrópodos. Especialmente los aceites esenciales de menta, geranio, lavanda, citronela, timo, limonaria, cedro y extractos de poleo menta, eucaliptus y nébeda tienen propiedades repelentes (D.R. Barnard 1999. Repellency of Essentials oils to mosquitoes - diptera, Culicidae. J. Med. Entomol 36: 625-629; G. Nentwig 2003. Repellents. Parasitology Research 87: 214-216; H. Schlicher 1984. Aetherische Ole: Wirkungen y Nebenwirkungen. Dt. Apothekerzeitschrift 124: 1433-1442; A. Tawatsin et al. 2001, Repellency of volatile oils from plants against mosquito vectors. J. Vector Ecol). Por ejemplo, la Patente DE 3901341 A reivindica una mezcla de citronelol y eugenol como repelente contra polillas de tejidos y escarabajos de los muebles. Sin embargo, en la técnica anterior, los productos derivados de plantas no parecen repeler a los insectos de una manera tan eficaz como lo hacen los productos químicos como la DEET. La mayoría de los productos comercializados por la industria para repeler o destruir artrópodos se basan en compuestos sintetizados químicamente (K.K. Buchel 1970, Chemistry of plant protection against pesticides, En: R. Wegler, Chemie der Planzenschutz- und Schddlingsbekdmpfungs-mittel, Vol. 1, Springer, Berlín, Heidelberg. Nueva York). El repelente sintético más importante es la N,N-dietil-m-toluamida (DEET), que está incluida en muchos productos. Otros repelentes autorizados son dimetil ftalato, 2-etil-hexan-1,3-diol, isopulegol, ácido 1-piperidín carboxílico e hidroxietil-isobutil-piperidín-carboxilato (M.S. Tradin 1998. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. Ann. Int. Med. 128: 931-940).

Una grave desventaja de todos los extractos de plantas para repelentes descritos hasta ahora es el hecho de que predominantemente son solo eficaces contra grupos de artrópodos seleccionados o un espectro muy limitado de tales dianas. Además, existe otro inconveniente importante: la duración de la protección que confieren es bastante corta (American Pharmaceutical Association, Washington D.C., Handbook of nonprescription drugs, 10ª ed.). Adicionalmente, los aceites esenciales a menudo tienen un olor desagradable y los seres humanos y los animales pueden rechazarlos. Algunos animales, particularmente gatos, enfermas después de ponerse en contacto con determinados aceites esenciales (por ejemplo, aceite de té verde y de tomillo) (D. Villar et al, 1994, Toxicity of Melaleuca oil and related essential oils applied on dogs and cats. Vet. Hum. Toxicol. 36: 139-142). Estos animales no pueden metabolizar tales aceites debido a la carencia de determinadas enzimas necesarias. Adicionalmente, los

aceites esenciales tienen una gran fuerza para provocar irritaciones en la piel y alergias, de manera que muchos seres humanos no pueden utilizarlos (A. Wolf 1999, Essential oil poisoning. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 37: 721-727; S. Baum 2002, Aromatherapie: Zwischen Esotherik und Arzneimittelrecht, Pharm. Ztg. 147: 1208-1212). Los aceites esencialmente se filtran fácilmente en la piel y también pueden transportar otros ingredientes con ellos causando efectos adversos (A.C. Williams, B.W. Barry 1992. Skin absorption enhancers. Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys. 9: 17-24). La DEET tienen la desventaja de que tiene un olor desagradable, ataca a materiales plásticos, puede dañar la salud y es poco eficaz contra garrapatas y ácaros (H. Quiu et al. 1998. Pharmacokinetics, formulation and safety of insect repellent N,N-diethyl-3-methylbenzamide (DEET): a review. J. Am. Mosq. Contr. Assoc. 14: 12-27; P.J. Robbins, M.G. Cherniak 1986, Review of biodistribution and toxicology of the insect repellent N,N,diethyl-3-methylamide (DEET). J. Toxicol. Environ. Hlth. 18: 503-525). El compuesto Bayrepel, hidroxietil-isobutil-piperidín-carboxilato, tiene propiedades mucho mejores que la DEET, sin embargo, su actividad contra garrapatas es mala y protege contra estas solo durante aproximadamente dos horas. Evidentemente, Bayrepel no protege de un modo seguro durante las actividades típicas realizadas al aire libre de varias horas de duración especialmente en regiones en las que se encuentran muchas garrapatas Ixodes infectadas por *Ehrlichia*-, virus- o *Borrelia*.

15

20

25

30

35

45

50

65

10

Además, ninguno de los extractos de plantas conocidos, DEET, Bayrepel, dimetil ftalato y otros repelentes sintéticos tiene una suficiente eficacia contra moscas que molestan, por ejemplo, a caballos y a seres humanos, principalmente en regiones rurales. Además, los compuestos conocidos de la técnica anterior sólo tienen una actividad muy limitada contra artrópodos penetradores de la piel, chupadores de linfa o sangre. No se dispone de ningún compuesto que, al mismo tiempo, proteja durante al menos 6 a 8 horas contra las agresiones de garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, tabánidos, pulgas, chinches y piojos, huela bien, no sea un peligro para la salud de seres humanos, perros, gatos, caballos y otros animales de compañía y esté basado en un producto biológico (A. Turberg, 2001. Ectoparasiticides and repellents. En: H. Mehlhorn (ed.) 2001. Encyclopedic references of parasitology. Vol. 1 y 2, Springer, Heidelberg, Nueva York; http/www.holzer.li/repellentien.htm). A pesar de haber algunos compuestos o combinaciones de extractos de plantas que tienen una buena actividad sobre una variedad limitada de insectos, aún no se dispone de ningún producto que proteja con la misma eficacia contra todas las agresiones de garrapatas, ácaros y diversos insectos. Sin embargo, para las actividades normales realizadas al aire libre, se necesita tal amplio espectro de protección, ya que el transeúnte no puede prever si el/ella y su perro serán objeto de cualquiera de moscas, mosquitos, pulgas, garrapatas, ácaros, tabánidos, zancudos o todos ellos. Especialmente en el caso de garrapatas, ácaros y moscas no existe ningún producto en el mercado que proporcione protección segura contra agresiones.

El documento JP-A-07-0170710 describe un repelente contra animales dañinos que contiene 2-(2-formil-3-metil-ciclopent-2-enil) acetaldehído como un componente activo. El compuesto puede producirse extrayendo con cloroformo la hoja reciente de HAMAGO (*Vitex rotundifolia*), distinta de *Vitex agnus-castus*, recogida en la isla de Tanegashima, destilando el disolvente, destilando el concentrado obtenido a presión reducida para obtener una fracción volátil y finalmente sometiendo la fracción a cromatografía de capa fina con gel de sílice. Se asegura que el agente es eficaz contra animales dañinos chupadores de sangre tales como *Aedes, Culices*, zancudos y *Stomoxys calcitrans*. Sin embargo, no se indica ninguna actividad, por ejemplo, contra garrapatas o ácaros, y su actividad contra éstos es de hecho baja o incluso inexistente.

Claramente hay una necesidad de un repelente que en particular sea eficaz, de manera permanente, contra garrapatas e insectos y que sea inocuo y agradable de usar. Por tanto, hay una gran necesidad de un repelente de amplio espectro que ofrezca al mismo tiempo una protección a seres humanos y a animales contra las agresiones, hasta ahora limitadas, de garrapatas, ácaros y moscas.

El objetivo de la presente invención es la presentación de un repelente de amplio espectro, de larga duración (por ejemplo 8 horas), que también sea activo contra garrapatas y ácaros y contra una variedad extremadamente amplia de insectos. La presente invención resuelve este problema como se define en las reivindicaciones y en la siguiente descripción.

Sumario de la invención

Sorprendentemente se encontró que la planta *Vitex agnus-castus*, incluyendo extractos, partes y otros componentes activos de la misma, ofrece una protección duradera como contra garrapatas y ácaros así como contra una gran diversidad de insectos. Éste no es el caso cuando se usan los productos naturales o compuestos sintetizados conocidos. Una ventaja adicional de la presente invención es que los extractos de *Vitex agnus-castus* no contienen constituyentes nocivos, que podrían perjudicar la salud de seres humanos o animales, *Vitex agnus-castus* es una planta muy conocida en fitomedicina para otros tipos de tratamientos orales de pacientes. Se usa para tratar trastornos hormonales en mujeres, por ejemplo síndrome premenstrual, síntomas de menopausia, acné o para estimular el flujo de la leche (D. Brown 1994, Herbal Research review: *Vitex agnus-castus* Clinical Monograph).

Adicionalmente, los extractos de hojas de *Vitex agnus-castus* han demostrado actividad insecticida contra el gusano de la hoja del algodonero (*Spodoptera litteralis*) (Elgengahi, S.E. et al.: Indian Perfumer (1992), 36(4), 293-6). Quarterly Review of Natural Medicine; DJ. Schellenberg 2001; Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus-castus* fruit-extract: prospective, randomized, placebo controlled study. BMJ 322: 134-137). Los constituyentes de

Vitex agnus-castus – dado que desde la antigüedad se aplica como hierba medicinal – se han sometido a ensayo minuciosamente y se ha encontrado que son inocuos en cuanto a efectos secundarios (J. Schellenberg 2001, véase anteriormente; W. Hager 1990, Hager's Handbook of the Pharmaceuticals Praxis, 5ª ed.). Se desconoce si, después del uso prolongado de *Vitex agnus-castus*, se desarrolla irritación de piel y alergias, que puede provocar la aplicación de diversos otros repelentes que contienen aceites esenciales. A diferencia de otros repelentes, los extractos de *Vitex agnus-castus* no tienen un olor fuerte. Por lo tanto, es fácil producir repelentes convenientes para el uso diario ofreciendo una alta satisfacción al usuario. Los extractos de *Vitex agnus-castus* pueden usarse sin ningún efecto secundario sobre la salud de seres humanos y animales ofreciendo un amplio espectro de protección contra artrópodos molestos (por ejemplo, moscas) o contra vectores de agentes transmisores de enfermedades (por ejemplo, borreliosis, erliquiosis mediante garrapatas, malaria, dengue, fiebre amarilla, fiebre del Nilo occidental mediante mosquitos). Esta protección puede proporcionarse tanto a animales como a seres humanos.

Adicionalmente, los extractos de *Vitex agnus-castus* no son perjudiciales para las plantas o materiales de almacenamiento natural. Por tanto, los extractos de *Vitex agnus-castus* pueden aplicarse de manera segura para proteger tales materiales contra organismos causantes de plagas.

También es una ventaja que la planta *Vitex agnus-castus* se encuentre en la naturaleza a lo largo de grandes regiones del mar Mediterráneo y en muchas regiones de Asia occidental. La planta también se cultiva en plantaciones comerciales en muchos países subtropicales. Por tanto, la materia prima de *Vitex agnus-castus* se encuentra fácilmente disponible para la explotación comercial. De notable importancia es el hecho de que muchos consumidores prefieren productos derivados de la naturaleza sobre los productos químicos sintéticos.

Producción de repelentes de acuerdo con la invención

Para producir los repelentes reivindicados, se usó la simiente. Una posibilidad de producción fácil comienza con la pulverización de la simiente en un molinillo y extraer los compuestos añadiendo soluciones orgánicas al polvo de la planta (por ejemplo acetonitrilo). A este respecto se hace referencia, por ejemplo, al documento US 2003/0054058 A1. Finalmente, para obtener el extracto final, el extracto obtenido se mezcla con aditivos diferentes tales como transportadores adecuados, incluyendo agua, alcoholes tales como etanol, isopropanol o glicerol, polietilenglicol y tensioactivos, emulsionantes, perfumes, agentes espesantes, estabilizantes, antioxidantes, fijadores o conservantes. Las formulaciones favorables de repelentes de *Vitex agnus-castus* contienen el extracto oleaginoso de la planta en una cantidad de 0,05-100% (volumen/volumen), preferentemente 0,5-33% (v/v) y más preferentemente porcentajes de 1-7% (v/v).

35 Ejemplos

50

60

65

10

15

20

Para demostrar la función exclusiva del repelente de la invención se proporcionan los siguientes ejemplos.

Se pulverizó simiente de *Vitex agnus-castus*, 15 g de este polvo se sumergió en 75 ml de acetonitrilo y se incubó durante una noche. El extracto se filtró a través de un papel de filtro y el disolvente se evaporó completamente a temperatura ambiente. Se disolvió 1 ml del extracto oleaginoso con 4 ml de una solución que consistía en agua al 50%, genapol al 20%, etanol al 20% y polietilenglicol 300 al 10%. Esta formulación repelente se usó para los siguientes ensayos.

- 1. Especies de garrapatas (*Ixodes ricinus, Rhipicephalus sanguineus*)
 - A. Ratones Balb/c (enjaulaos) se cubrieron ligeramente (mediante pulverización) con el repelente. Comenzando inmediatamente después de la pulverización y posteriormente después de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 horas las garrapatas se colocaron en el pelo de los ratones. Se observó que estas garrapatas se retiraban inmediatamente de los ratones y se escondían en un rincón durante más de 8 horas, mientras que después de 4 horas, 8 de 10 garrapatas se agarraban firmemente a la piel de los ratones no tratados.
 - B. Se realizó el mismo experimento con dos gatos y dos perros con los mismos resultados. En todos los casos las garrapatas huyeron de los animales tratados.
- 55 2. Moscas (Sarcophaga carnaria, mosca gris de la carne)

Las manos protegidas con guantes de látex se pulverizaron o no (control) con el repelente. Después, durante 3 minutos, se introdujeron las manos en una jaula con 500 moscas adultas. Se registró el número de aproximaciones, apoyos y el tiempo en que permanecían posadas. Resultó que durante las 3 primeras horas muchas moscas se aproximaban, pero no se posaban. Durante las 5 horas siguientes sólo 4-7 especimenes de los 30 acercamientos tocaron la piel, pero se marcharon a los 1-2 segundos. En el caso de manos control no tratadas las moscas se aproximaron desde el principio y permanecían posadas frecuentemente durante más de 10-15 segundos.

3. Moscas de los establos (Stomoxys calcitrans)

Una mano sin cubrir se pulverizó con el repelente. Después, a intervalos de 30 minutos, la mano se introdujo en una

jaula que contenía 50 moscas hambrientas. La segunda mano de la misma persona no se trató y se usó como control. Durante 5 minutos se contaron las aproximaciones. Se observó que la mosca de los establos no se aproximaba a la mano tratada durante 4 horas y que después (hasta 7 horas) sólo una cuarta parte o incluso sólo una décima parte de las moscas se aproximaban, mientras que en el caso de la mano control las mordeduras se produjeron inmediatamente después de introducir la mano en la jaula.

4. Pulga del gato (Ctenocephalides felis)

Ratones Balb/c enjaulados se pulverizaron o no (control) con el repelente y se introdujeron en jaulas con 50 pulgas hambrientas. A intervalos de 30 minutos se controló si las pulgas infestaban la piel de los ratones tratados. Mientras que en el caso de los controles no tratados las pulgas se agarraban inmediatamente a los ratones, las pulgas se retiraban urgentemente durante 6 horas del pelo de los ratones tratados en el caso en el que se pusieran en contacto con este pelo. Por ejemplo, después de 6 horas de exposición, 4 pulgas de 50 se encontraron en el suelo de la jaula mientras que una estaba suelta en el pelo y solo una comenzó a chupar.

5. Mosquitos (A. mauclipennis, A. aegyptiand C. pipiens)

Una mano de un voluntario se pulverizó con el repelente, la otra mano no (control). Las manos se introdujeron durante 3 minutos a intervalos de 1 hora en una jaula que contenía aproximadamente 500 hembras hambrientas. En 8 horas se observó que ningún mosquito se posaba sobre una región tratada, mientras que en la mano no tratada comenzaban a chupar sangre de manera inmediata.

- 6. Piojos (adultos y ninfas de *Pediculus humanus corporis*)
- En un trozo de tejido blanco se trazó un círculo con el repelente. Después se colocaron 50 piojos en el centro de este círculo. Los piojos que se aproximaban al borde del círculo, se detenían y se desplazaban inmediatamente hacia atrás. En el caso en el que éstos se colocasen sobre el lugar pulverizado se marchaban inmediatamente.
 - 7. Polillas (de la ropa)

15

30

45

50

60

65

Cuando se colocaban polillas sobre tejido tratado con el repelente éstas se marchaban inmediatamente a las 6 horas de la observación, mientras que permanecían sobre los tejidos no tratados durante mucho tiempo.

Adicionalmente, se realizaron numerosos ensayos distintos con diversas concentraciones y animales de ensayo, siendo los ejemplos proporcionados muestras representativas del programa de ensayo realizado.

Ejemplos de formulación

Puesto que, además de su actividad repelente reivindicada, un repelente debe tener propiedades sobre el cuidado de la piel y propagación de olor agradable, lo cual depende de las preferencias personales, existen muchas posibilidades de formulaciones. Por tanto los siguientes ejemplos son solo algunas de las posibles combinaciones:

- 1. Repelente como pulverizador: olor natural, es decir, fresco y con olor a pradera y a bosque.
- Durante 24 horas, se mezclaron 10 g de simiente de *Vitex agnus-castus* pulverizada con 100 ml de etanol al 70%. Después, el extracto se filtró y se mezcló, sin evaporación previa, con los siguientes ingredientes: 33 ml de extracto etanólico de *Vitex agnus-castus*,

20 ml de glicerol,

perfumes, ácido cítrico,

agua hasta 100 ml

- 2. Repelente como pulverizador con una nota de cítrico refrescante:
 - 33 ml de extracto etanólico de Vitex agnus-castus,

4 ml de genapol®X-080 (Hoechst AG),

0,3 ml de aceite de limonaria,

agua hasta 100 ml

55

3. Repelente como loción

Para obtener el repelente por destilación al vapor, se mezclaron 100 g de hojas de *Vitex agnus-castus* trituradas con 300 ml de agua en un frasco de destilación, que se calentó (en un baño de parafina) a 120 °C hasta que el agua se evaporó. El vapor se recogió y se enfrió. La fase oleaginosa del producto destilado se separó de la capa acuosa. Se añadieron los siguientes compuestos uno detrás del otro y se calentó a 70 °C:

2 ml de extracto oleaginoso de Vitex agnus-castus,

7 ml de vaselina,

5 ml de glicerol,

5 ml de isopropilpalmitato,

ES 2 393 776 T3

3 ml de alcohol cetílico 1 ml de cloruro de diestearil dimetil amonio 1 ml de dimeticona, 0,6 ml de fenoxietanol, agua hasta 100 ml

4. Repelente contra las polillas de la ropa

5

Se incluyeron 10 g de simiente de *Vitex agnus-castus* en una saquito de papel cerrado. Este saquito se envolvió en papel de aluminio para impedir la pérdida de olor mientras se guardaba antes de usarse.

15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			

ES 2 393 776 T3

REIVINDICACIONES

- 1. Extractos de simiente de la planta *Vitex agnus-castus*, para su uso como repelente contra plagas de artrópodos, que puede obtenerse pulverizando simiente de *Vitex agnus-castus*, sumergiendo el polvo en acetonitrilo, filtrando y evaporando el disolvente.
 - 2. Extractos de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso como un repelente contra plagas de artrópodos en seres humanos y/o animales de compañía o de ganadería.
- 10 3. Extractos de acuerdo con la reivindicación 1 para la protección de plantas o de materiales almacenados incluyendo textiles, pieles, alimentos y productos agrícolas.
 - 4. Extractos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso contra garrapatas o ácaros.

20

- 15 5. Extractos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que adicionalmente el repelente comprende al menos un transportador dermatológicamente aceptable.
 - 6. Extractos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un repelente que está en forma de una solución, pulverización, aerosol, loción, gel, crema, polvo, perfume, filtro solar o desodorante.
 - 7. Extractos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la aplicación sobre la piel, el pelo, y/o la ropa.