

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 368**

51 Int. Cl.:

A01N 37/12	(2006.01) A23L 3/3508	(2006.01)
A01N 37/02	(2006.01) A23L 3/3517	(2006.01)
A23D 9/06	(2006.01) A23L 3/3562	(2006.01)
A23L 1/24	(2006.01)	
C11D 3/48	(2006.01)	
A61K 8/39	(2006.01)	
A61Q 11/00	(2006.01)	
A61Q 15/00	(2006.01)	
A61Q 17/00	(2006.01)	
A61Q 19/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2005 E 05019735 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1652431**

54 Título: **Agente con un efecto de liberación retardada para la represión de microorganismos**

30 Prioridad:

25.09.2004 DE 102004046603

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

24.02.2014

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**ALLEF, PETRA, DR.;
BERGFRIED, STEFAN;
GRÜNING, BURGHARD, DR. y
WEITEMEYER, CHRISTIAN, DR.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 444 368 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

Agente con un efecto de liberación retardada para la represión de microorganismos

5 Son objeto del invento unos agentes con un efecto de liberación retardada para la represión de microorganismos, que tienen un contenido eficaz de ésteres de ácidos grasos de poliglicérols y de sales de ácidos monocarboxílicos de cadena corta escogidos entre el ácido caprílico.

10 Para la represión de microorganismos (bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, micobacterias, dermatocitos, levaduras y hongos filamentosos, virus y esporas) que están presentes junto a la superficie de la piel y de los cabellos, de las prendas de vestir, de los aparatos para la limpieza y el cuidado del cuerpo, tal como por ejemplo en el sector dental, de los instrumentos médicos, pero también de los recintos y de los objetos de instalaciones, se conocen un gran número de sustancias químicas eficaces de modo antimicrobiano, o respectivamente de mezclas de estas sustancias, que según su finalidad de utilización se clasifican en agentes desinfectantes, agentes conservantes, antisépticos y sustancias activas cosméticas, para enumerar solamente algunas.

15 Los representantes esenciales de estos conjuntos son: aldehídos tales como formaldehído, glioxal o glutaraldehído; derivados de fenoles tales como 2.2'-dihidroxi-bifenilo y 4-cloro-3-metil-fenol; compuestos de amonio cuaternarios, agentes tensioactivos catiónicos tales como tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetrimonio y cloruro de cetil-piridinio; agentes tensioactivos anfólicos, así como unos compuestos que desprenden oxígeno activo, tales como por ejemplo peróxido de hidrógeno, perácidos orgánicos, alquil-peróxidos o alquil-hidroperóxidos.

20 Éstos tienen no obstante algunas desventajas, puesto que ellos no cumplen o cumplen sólo insuficientemente los múltiples y variados requisitos, que se establecen para ellos en la práctica, tales como p.ej. un amplio espectro de efectos, unos cortos tiempos de acción a bajas temperaturas, una buena compatibilidad con la piel, una pequeña toxicidad y una compatibilidad con los materiales.

25 Los agentes desinfectantes constituidos sobre la base de aldehídos o fenoles se consideran como toxicológica y ecológicamente peligrosos, conducen con frecuencia a unas sensibilizaciones, en particular de la piel y de los órganos respiratorios y además de ello tienen un olor característico, penetrante y desagradable. Algunos de ellos se consideran, además de ello, como cancerígenos potenciales.

30 Los compuestos de amonio cuaternarios (conocidos como quates) son amplísimamente inocuos desde el punto de vista toxicológico, no presentan ninguna sensibilización de la piel o presentan una mucho más pequeña y prácticamente son inodoros. Ellos poseen sin embargo un considerable efecto irritante de la piel. En el caso del empleo de los quates, se pueden formar, igual que en el caso de la utilización de los aldehídos, unas indeseadas deposiciones y capas sobre las superficies tratadas, que aparecen como ópticamente desventajosas y se pueden eliminar sólo con dificultades o en general no se pueden eliminar de nuevo mediante los usuales procedimientos de limpieza.

35 A partir del documento de solicitud de patente alemana DE-A-42 37 081 se conocen unos desodorantes cosméticos, que como sustancias activas contienen ésteres de ácidos grasos de di- y triglicérol. De acuerdo con las enseñanzas que allí se dan, solamente los monoésteres son eficaces para la represión de bacterias gram positivas.

40 Estos monoésteres se pueden preparar de acuerdo con los conocidos procedimientos químicos del estado de la técnica (véase el documento DE-A-38 18 293) mediante una reacción catalizada en condiciones alcalinas de un exceso molar de 1,5 hasta 2,5 veces de ácidos grasos o derivados de ácidos grasos con derivados de isopropilideno de di- y tri-glicérol, mediante una subsiguiente purificación del producto de reacción y mediante una subsiguiente hidrólisis o alcoholisis en condiciones ácidas de los grupos de isopropilideno.

45 Junto a ello se conocen también unos procedimientos catalizados enzimáticamente para la preparación de ésteres de ácidos grasos de poliglicérols, D. Charlemagne y M. D. Legoy (JAOCS 1995, volumen 72, nº 1, 61-65) adsorben para esto en primer lugar el poliglicérol sobre la misma cantidad de gel de sílice, antes de que ellos se hagan reaccionar en suspensión con ésteres metílicos de ácidos grasos mediando catálisis con una lipasa. Es desventajosa en este contexto sobre todo la pérdida de la cara enzima, que es separada por filtración después de haberse terminado la reacción juntamente con el gel de sílice. S. Matsumura, M. Maki, K. Toshima y K. Kawada (J. Jpn. Oil Chem. Soc. 1999, volumen 48, nº 7, 681-692) usan este procedimiento en una modificación, con el fin de sintetizar ésteres de poliglicérols mediando empleo de 20 % en peso de una enzima. De acuerdo con la enseñanza comunicada en el documento DE-A-42 37 081, ellos purifican adicionalmente mediante una cromatografía en columna y mediando un alto gasto, con el fin de llegar a unos monoésteres puros con las conocidas actividades antimicrobianas.

De acuerdo con el documento de patente europea EP-B-1 250 842 se conocen unas mezclas de mono-, di- y tri-ésteres de ácidos grasos de poligliceroles, que se habían preparado mediante una reacción catalizada enzimáticamente. Éstos deben de presentar unas actividades comparables y en parte incluso manifiestamente mejores en el caso de la represión de microorganismos, que los monoésteres preparados mediante una síntesis química o una producción enzimática y una purificación.

El documento EP 0465423 divulga unas composiciones farmacéuticas que contienen ácidos grasos de C4 hasta C14 y sus monoglicéridos.

El documento de solicitud de patente internacional WO 01/97799 divulga la utilización de ácidos grasos de C6 hasta C10, sus sales, derivados o mezclas de los mismos para la inhibición del crecimiento de contaminaciones microbianas, del crecimiento de microbios y/o de la producción de toxinas conectada con éste.

El documento de patente japonesa JP6261725 divulga unos agentes conservantes para medios nutritivos y alimentos, que contienen ésteres de ácidos grasos de poligliceroles así como ácidos orgánicos y/o sus sales.

Por lo tanto, una misión del invento fue encontrar unos agentes para la represión de microorganismos, que proporcionen un amplio remedio a las desventajas expuestas de los agentes del estado de la técnica, que muestren un alto efecto antimicrobiano y que se puedan preparar de una manera no complicada a partir de unas materias primas accesibles con sencillez de acuerdo con un procedimiento económicamente viable y ecológicamente inocuo.

De modo sorprendente, se encontró que el efecto antimicrobiano de los ésteres de polioles de ciertas mezclas de ácidos grasos de cadena corta o respectivamente de sus sales y de ésteres de polioles, que se conocen a partir del estado de la técnica, es superado manifiestamente y por consiguiente se pueden poner a disposición unos agentes antimicrobianos mejorados. Sin querer restringir el invento a un solo mecanismo, entonces, sin embargo, el efecto de los ésteres de polioles se puede atribuir esencialmente al desdoblamiento de los ésteres mediante unas enzimas presentes en la piel. El hecho de que el desdoblamiento de los ésteres se inicia tan solo en un grado suficiente cuando están presentes los microorganismos en una cantidad suficiente, conduce a que el efecto de las formulaciones desodorantes producidas con ésteres de polioles se inicie con frecuencia demasiado tarde, para impedir completamente la formación de unos perturbadores olores corporales. Por este motivo se necesitaban como aditivos otras sustancias activas de modo antimicrobiano.

Son objeto del invento, por lo tanto, unos agentes eficaces de modo antimicrobiano para la represión de microorganismos, que están caracterizados por un contenido eficaz de ciertas mezclas de ésteres de ácidos grasos, en particular de mono- y diésteres de ácidos grasos de poligliceroles, en particular de mono-, di- y/o triglicerol con ácidos monocarboxílicos de C₆₋₁₄ y de sales de ácidos monocarboxílicos de cadena corta escogidos entre el ácido caprílico.

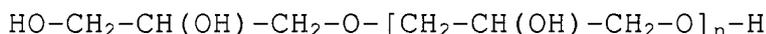
El empleo de ácidos grasos de cadena corta a solas es poco deseable, puesto que éstos huelen de un modo desagradable y en dosis más altas son irritantes de la piel. Por lo demás, ellos son metabolizados rápidamente en la piel y por lo tanto no ofrecen ninguna protección a largo plazo. (Kabara JJ. Fatty acids and derivatives as antimicrobial agents [Ácidos grasos y derivados como agentes antimicrobianos]. En: Kabara JJ, coordinador de edición, The Pharmacological Effect of Lipids [El efecto farmacológico de lípidos] I. Champaign, IL: American Oil Chemists' Society; 1978; 1-14. y Wyss O, Ludwig BJ, Joiner RR. The fungistatic and fungicidal action of fatty acids and related compounds [La acción fungistática y fungicida de ácidos grasos y compuestos relacionados]. Arch Biochem. 1943; 7, 415.).

Otro objeto del invento es la utilización de estas mezclas eficaces de modo antimicrobiano para la preparación de agentes desinfectantes, agentes esterilizantes, antisépticos y agentes conservantes, que se adecuan para la esterilización y desinfección de superficies e instrumentos quirúrgicos, así como para la conservación, en particular para la conservación de formulaciones cosméticas o dermatológicas.

Los agentes son apropiados además de ello también para la conservación de alimentos y se pueden emplear también para el apresto antimicrobiano de envases de alimentos. Los agentes antimicrobianos conformes al invento son adecuados en particular, también a causa de su suavidad, para la producción de unas formulaciones cosméticas destinadas a la represión del olor corporal, a la represión de la caspa y a la represión de una piel impura y sucia, así como para la represión de caries.

Otros objetos del invento son caracterizados mediante las reivindicaciones.

Se prefieren unos poligliceroles que tienen la fórmula general



en donde n significa = de 0 hasta 9, de manera preferida de 1 hasta 6, en particular de 1 hasta 3, especialmente 1 y 2. Además de ello, los poligliceroles utilizados pueden ser también ramificados y contener unas porciones cíclicas.

- 5 Ellos son unos líquidos muy viscosos a la temperatura ambiente que, junto al diglicerol, contienen sobre todo los oligómeros del glicerol que están condensados en más alto grado. Se prefieren especialmente en el sentido del presente invento unas mezclas técnicas de poligliceroles, que usualmente contienen diglicerol, tetraglicerol y pentaglicerol.

- 10 Ellos se pueden preparar por ejemplo a escala industrial mediante una condensación catalizada por bases del glicerol o también por una hidrólisis y una condensación de epiclorhidrina. Además de esto, los poligliceroles son también accesibles por una polimerización de glicidol. La separación y el aislamiento de los poligliceroles individuales es posible mediante un tratamiento con los diferentes agentes conocidos en el estado de la técnica. Una recopilación de G. Jakobson acerca de las diferentes rutas de síntesis puede encontrarse en "Fette Seifen Anstrichmittel" [Grasas, jabones y pinturas] 1986, anualidad 88° n° 3, 101-106. Las diferentes posibilidades de estructuras para los poligliceroles se pueden consultar en la obra de H. Dolhaine, W. Preuß y K. Wollmann (Fette Seifen Anstrichmittel 1984, anualidad 86° n° 9, 339-343).

- 15 Los productos usuales en el comercio son por lo general unas mezclas de poligliceroles con diferentes grados de condensación, el grado máximo de condensación puede ser en ellas por regla general mayor hasta llegar a 10 en casos excepcionales. Se utilizan de manera especialmente preferida unos poligliceroles que contienen solamente o de manera predominante di- y triglicerol.

Los ácidos grasos y derivados de ácidos grasos, que se han de emplear de manera preferente en el sentido del presente invento, así como sus mezclas para la formación de ésteres, se derivan de radicales de ácidos carboxílicos y grasos de cadena lineal o ramificados, saturados o insaturados una sola vez o múltiples veces, con 6 hasta 14 átomos de C, de manera preferida con 8 hasta 12, en particular con 8 hasta 10 átomos de C en la cadena principal.

- 25 Como derivados de ácidos grasos se pueden emplear todos los derivados usuales, que toman parte en reacciones de esterificación y transesterificación. De acuerdo con el invento, los derivados de ácidos grasos se seleccionan de manera especialmente preferente a partir de ésteres alquílicos de ácidos grasos con 1 hasta 4 átomos de C en el radical de alcohol.

- 30 Como ácidos grasos o sus ésteres se utilizan, individualmente o en mezclas, unos ácidos grasos tales como ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido 2-etil-hexanoico, ácido undecilenoico, ácido láurico y ácido mirístico. Son apropiados en principio todos los ácidos grasos con una similar distribución de las cadenas.

Preferiblemente se utilizan ácido caprílico y ácido cáprico.

Los ésteres se preparan de acuerdo con un procedimiento químico o enzimático conocido en el estado de la técnica, tal como por ejemplo en los documentos DE-B-42 37 081, EP-B-1 250 842 o EP-B-0 451 461.

- 35 Los ésteres de ácidos grasos de polioles de acuerdo con el invento se componen recopilativamente de una mezcla de compuestos con diferentes grados de esterificación, que no puede contener unas proporciones considerables del poliol esterificado. El poliol que se presenta como fundamento puede ser en tal caso uniforme o a su vez de nuevo en forma de una mezcla de productos con diferentes grados de condensación.

- 40 Otro componente esencial de las mezclas de acuerdo con el invento son ciertas sales de ácido caprílico. Estas sales son suficientemente eficaces, en las circunstancias fisiológicas de la piel, de una manera inmediata y durante tanto tiempo hasta se inicie el efecto desodorante a partir del depósito (de liberación retardada) de los ésteres.

Estas sales pueden ser sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos y/o de amonio de los ácidos. Para la preparación de unas soluciones transparentes de las sales en los ésteres se utilizan conjuntamente conforme al invento, de manera preferente, las sales de metales alcalinos, en particular las sales de potasio.

- 45 La relación de mezcladura de los ésteres y de las sales no es crítica en el fondo y se puede hacer variar dentro de amplias proporciones. Puesto que, sin embargo, se pretende un efecto máximo de liberación retardada con un suficiente efecto inmediato, por lo general es bastante una proporción de 1 a 20 %, en particular de 5 a 10 % de las sales.

Los agentes conformes al invento para la represión de microorganismos pueden contener, dependiendo de la finalidad del empleo, además de ello todavía los agentes tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y/o anfóteros que son usuales en este sector.

Unos ejemplos típicos de tales agentes tensioactivos son:

- 5 1. Agentes tensioactivos no iónicos que se basan en óxidos de alquileo tales como compuestos etoxilados de alcoholes ramificados de cadena larga, compuestos etoxilados de ésteres de sorbitán, copolímeros de óxido de propileno y óxido de etileno, hidroxialquil-amidas de ácidos grasos, copolímeros de poli(dimetilsiloxanos) y óxidos de alquileo, agentes tensioactivos basados en azúcares, tales como alquil-poliglicósidos, ésteres de alquil-glicósidos, N-acil-glucamidas y poli(ésteres de glicerol).
- 10 2. Agentes tensioactivos aniónicos tales como alquil- y alquiléter-sulfatos, α -olefina-sulfonatos, ésteres de ácidos grasos-sulfonatos, alquilaril-sulfonatos, sulfosuccinatos, ésteres alquílicos o alcoxi-alquílicos de ácidos fosfóricos, tauratos, derivados de N-acil-aminoácidos, sarcosinatos, isetionatos y jabones,
- 15 3. Agentes tensioactivos catiónicos tales como sales de alquil-trimetil-amonio, ésteres de ácidos grasos de sales de di- o trietanolamonio, sales de alquil-imidazolinio, sales de acilamidopropil-dimetilamonio y poli(dimetilsiloxanos) derivatizados catiónicamente.
4. Agentes tensioactivos iónicos híbridos y anfóteros tales como betaínas, sulfobetaínas, óxidos de aminas y anfo-acetatos.

En el caso de los agentes conformes al invento destinados a la represión de microorganismos, se trata por ejemplo de agentes esterilizantes, agentes desinfectantes, agentes de limpieza desinfectantes, agentes limpiadores universales (para todo uso), agentes limpiadores de sanitarios, agentes limpiadores de baños, agentes para el lavado mecánico de vajillas, agentes de lavado, y agentes de limpieza y de cuidados cosméticos. Unos agentes cosméticos constituidos sobre la base de los descritos ésteres de ácidos grasos de polioles se emplean en particular en unas proporciones de 0,01 a 5 % en peso para la represión del olor corporal, de la caspa, de las impurezas y suciedades de la piel o de caries. Ellas se pueden formular como tales en forma de líquidos homogéneos, como unos geles, como unas pomadas, como unas pastas o como unas formulaciones cerosas o del tipo de emulsiones. También es posible la utilización en forma de pañuelos húmedos. En particular en la forma de una emulsión, ellas contendrán unos aceites tales como aceites de ésteres (esenciales), derivados de siliconas volátiles o menos volátiles tales como decametil-ciclopentasiloxano, aceites de parafinas y similares.

Se puede prescindir de la utilización concomitante adicional de unas necesarias sustancias eficaces como antimicrobianas, que se emplean usualmente en el estado de la técnica para la represión de microorganismos en el caso de ciertos usos de las mezclas conformes al invento, en particular en la región de valores de pH < 7. Esto, sin embargo, caso de que se desee, es posible en lo esencial sin desventajas.

Como tales se han de mencionar triclosan, farnesol, 2-etil-hexiloxi-glicerol o lactato de octilo. Ellos, dependiendo de la finalidad de uso, pueden contener, junto a los agentes tensioactivos mencionados, todavía las sustancias auxiliares y aditivas específicas para cada caso, por ejemplo disolventes, sustancias mejoradoras de detergencia, agentes inhibidores de la espuma, sales, agentes de blanqueo, agentes activadores del blanqueo, agentes aclaradores ópticos, agentes inhibidores del agrisamiento, agentes solubilizantes, agentes espesantes, perfumes y colorantes, agentes emulsionantes, sustancias activas biógenas tales como extractos vegetales y complejos de vitaminas. Como disolventes entran en cuestión en particular agua o ciertos alcoholes tales como por ejemplo etanol, propanol, isopropanol, 2-metil-2-propanol, propilenglicol, di(propilenglicol) o glicerol.

Las proporciones que en cada caso se han de emplear de tales materiales aditivos son conocidas para un experto en la especialidad en dependencia del tipo del respectivo producto o, en caso necesario, pueden ser determinadas con facilidad mediante una sencilla probatura.

Otras posibilidades de utilización para los agentes conformes al invento es su empleo como agentes conservantes en alimentos o en envases de alimentos, en los que ellos por regla general se emplean en unas concentraciones de 0,01 a 5 % en peso, de manera preferida de 0,1 a 1 % en peso. A los alimentos se les pueden añadir los ésteres conformes al invento de una manera sencilla en una proporción correspondiente. Para el uso en envases, se presentan los ésteres de polioles, mediante el recurso de que por ejemplo unos papeles se impregnan con una solución o emulsión de los ésteres o unas láminas se atomizan con unas correspondientes formulaciones de los ésteres. Los ésteres se pueden añadir también antes de, o durante, el proceso de conformación de los envases, tal como una extrusión.

Las mezclas conformes al invento se preparan de manera preferida esterificando, de acuerdo con procedimientos de por sí conocidos, el poliol con un ácido graso, de manera preferida en la relación molar de 1 : 1 sin ningún disolvente bajo una atmósfera inerte a unas temperaturas de 180 a 260 °C. En el caso de un grado de conversión de 90 a 95 % del ácido graso, se enfría a unas temperaturas de preferiblemente < 100 °C y se neutraliza con una base, de manera preferida unos carbonatos, en particular con el carbonato de potasio.

Asimismo es posible la esterificación completa en la 1ª etapa y la adición posterior de los ácidos y su neutralización en la 2ª etapa o respectivamente la adición de las sales de los ácidos.

Los siguientes Ejemplos de realización constituyen unas conversiones químicas preferidas del presente invento, pero no son apropiadas para limitar el invento a ellas.

5 Ensayos microbiológicos:

La actividad de los productos conformes al invento se comprueba con ayuda de la “prueba en cuanto a una suficiente conservación” (de acuerdo con la ordenanza farmacéutica europea). En este caso se muestra que los productos conformes al invento son ampliamente superiores a los del estado de la técnica.

Realización de los ensayos microbiológicos:

10 A) Contra *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans*

1. Muestras y materiales:

1.1. Muestras

- 15 a. Caprilato de diglicerol (sustancia comparativa de acuerdo con el estado de la técnica)
 b. Caprilato de diglicerol con 5 % de caprilato de potasio
 c. Caprilato de diglicerol con 10 % de caprilato de potasio
 d. Caprilato de diglicerol con 15 % de caprilato de potasio
 e. Caprilato de poliglicerol-3 (sustancia comparativa)
 20 f. Caprilato de poliglicerol-3 con 7 % de caprilato de potasio
 g. Caprilato de tri(etilenglicol) (sustancia comparativa)
 h. Caprilato de tri(etilenglicol) con 5 % de caprilato de potasio (sustancia comparativa)
 i. Caprilato de sorbitán (sustancia comparativa)
 j. Caprilato de sorbitán con 5 % de caprilato de potasio (sustancia comparativa)

1.2. Gérmenes de ensayo

- 25 *Corynebacterium xerosis* DSM 20743
Staphylococcus epidermidis DSM 3269
Candida albicans ATCC 10231

1.3. Medios utilizados

- Medios nutritivos:
 30 CSL: una solución de peptona de caseína y de peptona de harina de soja
 CSA: un agar de peptona de caseína y de peptona de harina de soja
 Sabouraud-glucosa-Bouillon/agar
 Un líquido de dilución con aditivos desactivadores
 35 Solución tamponadora de NaCl y una peptona con agentes desinhibidores de EG (3 % de Tween®
 80, 0,3 % de lecitina, 0,1 % de histidina y 0,5 % de tiosulfato de Na).

2. Método

2.1. Preparación de las soluciones de ensayo

40 De cada muestra, en la víspera de la investigación se formularon unas soluciones de ensayo de 0,1 % (p/v = peso/volumen) en CSL. Para ello se atemperaron cada vez 100 ml de CSL en un baño de agua a 60 °C. De cada muestra se pesaron e introdujeron 0,1 g en cada caso en 100 ml de CSL a 60 °C. Las tandas se agitaron enérgicamente a mano y se dejaron a 30 °C durante una noche en un armario de incubación.

2.2. Preparación de las suspensiones de gérmenes de ensayo

45 Se cultiva *Corynebacterium xerosis* a lo largo de 3 hasta 4 días. Se obtienen los gérmenes usuales en un bouillon (caldo) o por lavado..

2.3. Contaminación de las muestras y determinación de la reducción del número de gérmenes

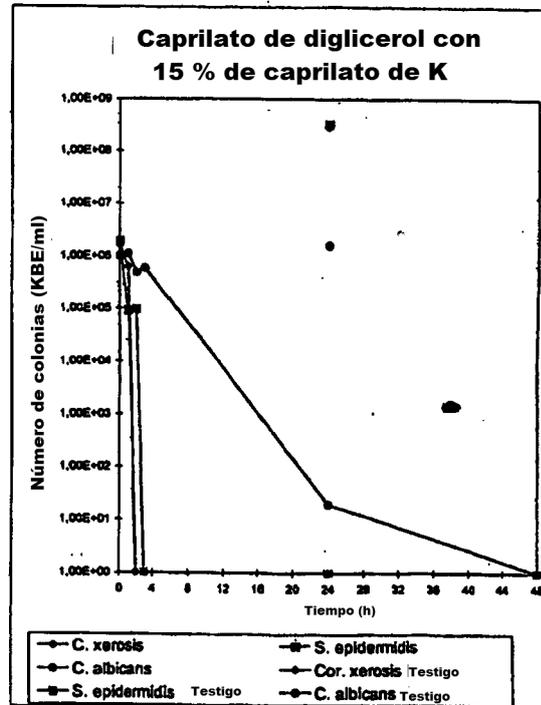
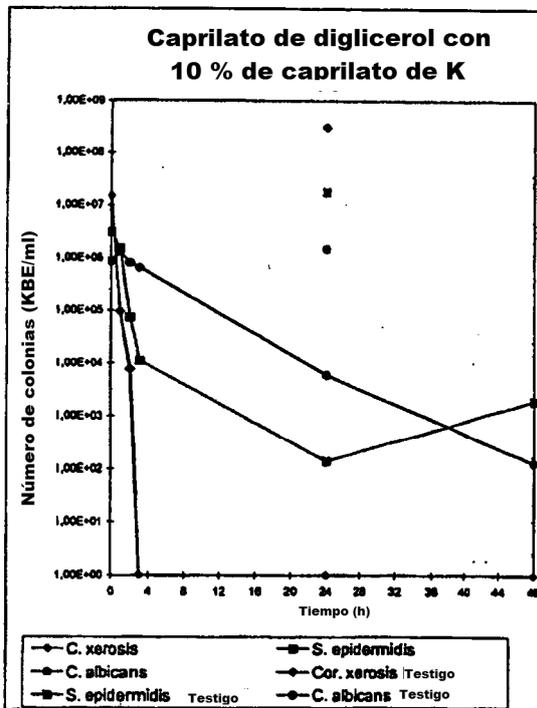
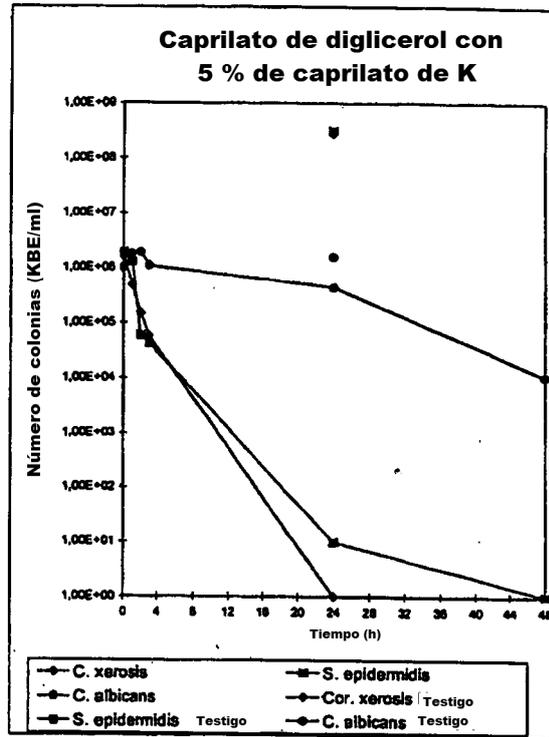
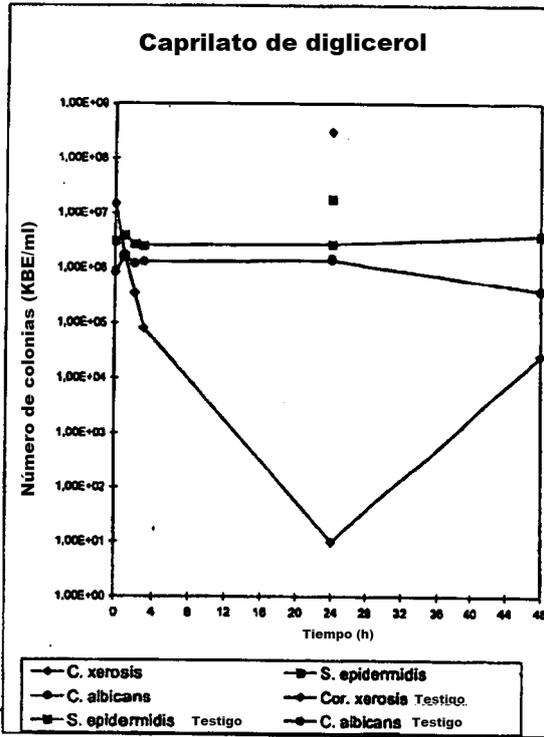
50 De cada solución de ensayo 20 ml se llenaron con perlas de vidrio, para cada germen de ensayo, en unos frascos estériles de vidrio pardo con una capacidad de 50 ml y se contaminaron con 0,2 ml de una suspensión de gérmenes. Como testigos se trataron conjuntamente para cada germen de ensayo 20 ml de CSL sin ninguna muestra. Las muestras contaminadas se agitaron durante 3 min. en una máquina sacudidora y se mantuvieron en el armario de incubación a 30 °C hasta las retiradas.

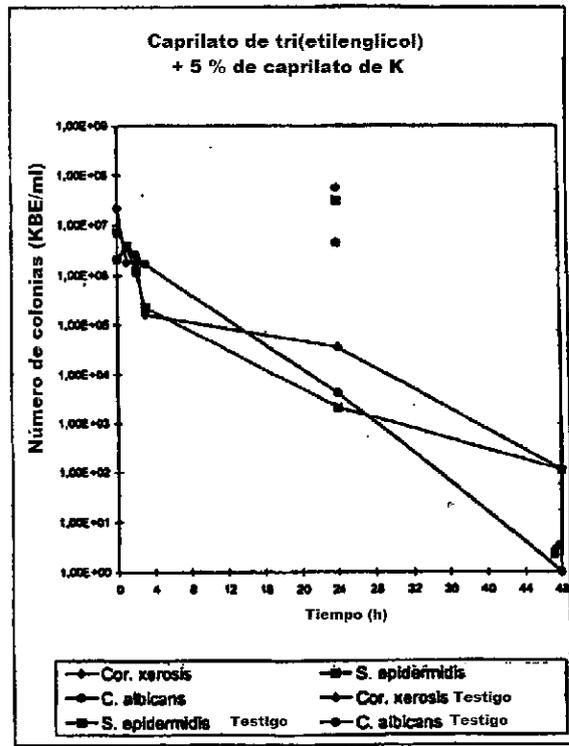
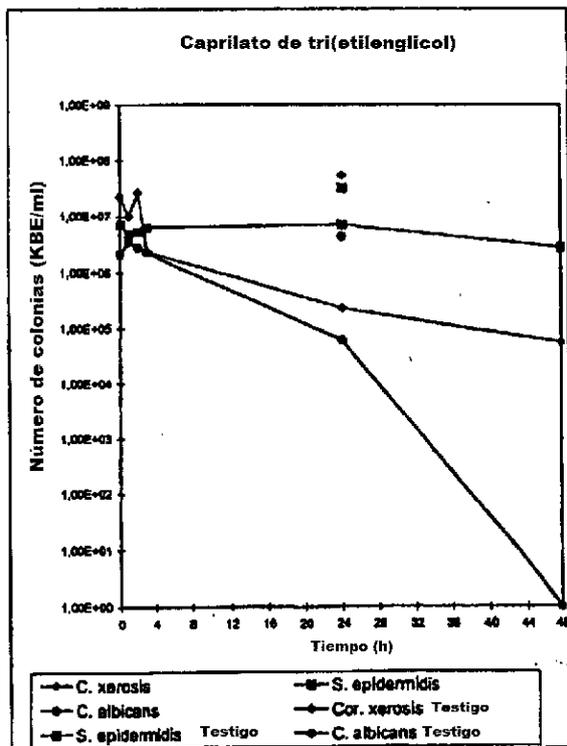
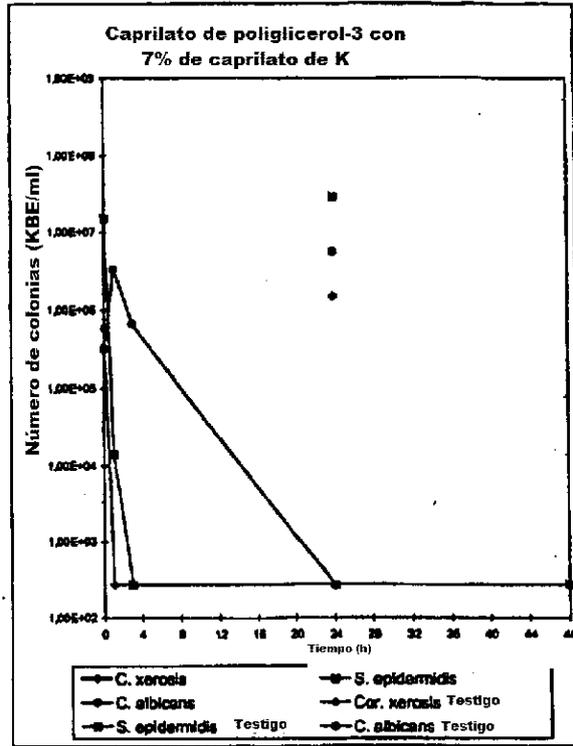
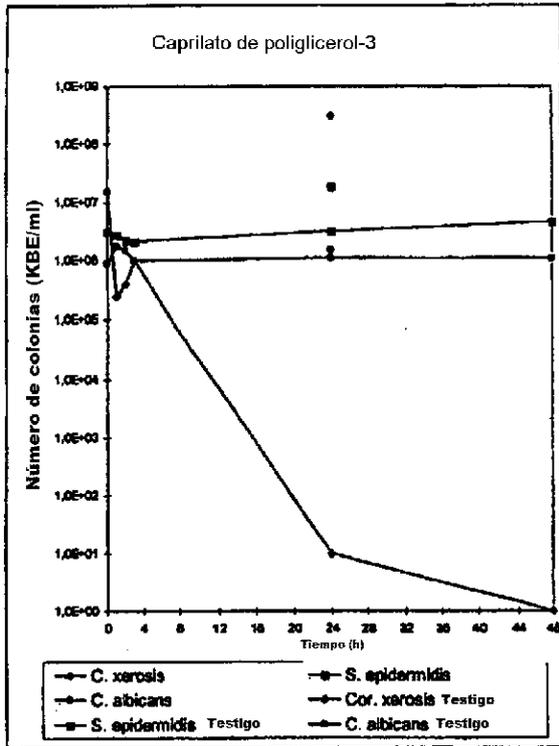
En los momentos de extracción (1, 2, 3, 24 y 48 horas) se tomó 1 ml de cada tanda, se transfirió en cada caso a 9 ml de una solución tamponadora de NaCl y una peptona con un agente desinhibidor de EG y se determinó el número de colonias.

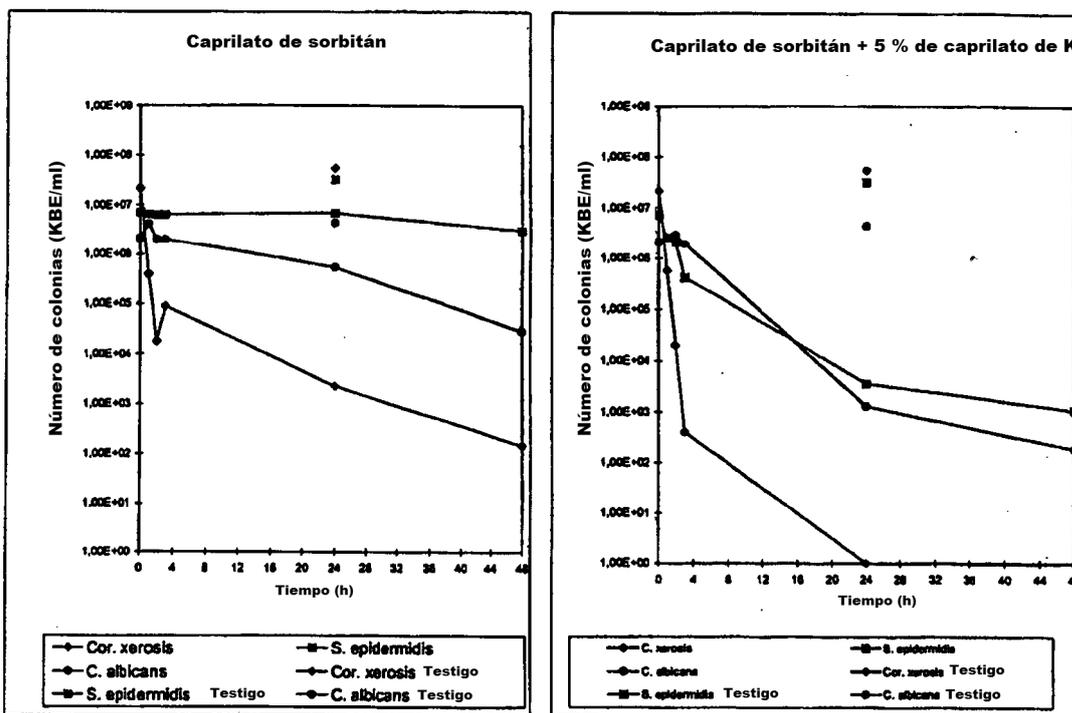
5 Como valores para 0 horas, los números de colonias de la suspensión utilizada de gérmenes de ensayo se indicaron tomando en consideración la dilución hasta 10^{-2} en el caso de la contaminación de las muestras.

3. Resultados

Los resultados individuales de las muestras se representan en los siguientes diagramas. Adicionalmente, en cada diagrama se incorporan las poblaciones de gérmenes de una muestra a ciegas exenta de sustancia como valor testigo (aislado) después de una incubación durante 24 horas.







B) Contra *Malassezia furfur*

Según el mismo modo de proceder que se ha descrito dentro de A se ensaya la actividad del caprilato de diglicerol, que contiene 7 % de caprilato de potasio, contra *M. furfur*. El *M. furfur* está en conexión causal con la formación de caspa.

5

La mezcla conforme al invento se disolvió en agua de manera tal que resulta una solución con un contenido de 3,0 % en peso. Esta solución se reúne con una suspensión de gérmenes, se homogeneiza por sacudimiento y se mantiene a 30 °C en un armario de incubación. Una segunda solución sin ninguna adición de caprilato de diglicerol se trata conjuntamente como testigo.

10 Se obtuvieron los siguientes resultados:

Toma de muestras, tiempo (h)	0	1	2	4	24
Testigo, número de gérmenes/ml	1×10^5	n.d.	n.d.	n.d.	1×10^4
0,3 % de caprilato de diglicerol número de gérmenes/ml	1×10^5	< 10	< 10	< 10	< 10

n.d. = no determinado

Comprobación de la capacidad de desdoblamiento de ésteres de polioles mediante microbios cutáneos

Los microorganismos se recogieron mediante un frotis de axilas. Para esto, con un bastoncillo de guata impregnado en una solución tamponadora (tampón de acetato (0,1 M, de pH 5,6), que contiene 0,1 % en peso de Triton X100) se frotó la piel de una cavidad de axila durante aproximadamente un minuto. El bastoncillo de guata se añadió luego a una solución de decanoato de 2-hidroxi-4-p-nitro-fenoxi-butilo. Este éster se desdobló en 1,5 h mediante las enzimas expresadas por los microbios cutáneos. Las moléculas de desdoblamiento se pueden transformar con facilidad por oxidación con NaIO_4 y desdoblamiento con BSA en p-nitro-fenol, que se puede cuantificar mediante una espectroscopia de rayos UV. Compárese la cita de D. Lagarde, H.K. Nguyen, G. Ravot, D. Wahler, J.-L. Reymond, G. Hills, T. Veit, F. Lefevre, Org. Process Res. Dev., 6, pp. 441 (2002). Según sea la persona se observa una extinción diversamente intensa.

15

20

ES 2 444 368 T3

	Brazo	Axila	Frente	Piel de la cabeza
Persona A	0,116	0,624	0,321	0,157
Persona B	0,063	0,267	0,186	0,389
Persona C	0,077	0,185	0,108	0,082
Persona D	0,091	0,260	0,293	0,157
Persona E	0,057	0,047	0,164	0,164
Valor a ciegas (promedio de 4 valores): 0,049				

Formulaciones cosméticas:

Siguen unos Ejemplos de formulaciones, en los que se pueden emplear los productos conformes al invento.

5

Formulación 1:

Formulación de pulverización desodorante (conforme al invento)

	Caprilato de poliglicerol-3 que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,30 %
10	Ciclometicona	0,75 %
	Etanol	38,95 %
	Butano/propano	60,00 %

Los componentes líquidos se mezclan y la formulación se llena bajo presión en botes de atomización.

15

Formulación 2:

Formulación de pulverización desodorante (que no es conforme al invento)

	Triclosan	0,30 %
	Silicona	0,75 %
20	Etanol	38,95 %
	Butano/propano	60,00 %

Los componentes líquidos se mezclan y la formulación se rellena bajo presión en unos botes de atomización.

Formulación 3:

Desodorante transparente para una bomba pulverizadora

25 Fase A:

	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,30 %
	Trideceth-12	2,00 %
30	Di(propilenglicol)	4,00 %
	Perfume	0,90 %

Fase B:

Agua agua hasta 100,00

	Agente conservante	c.s.*
35	Ácido cítrico (al 50 %)	c.s.
	*c.s. = lo suficiente	

Los componentes mencionados dentro de la fase A se reúnen mediando agitación en el orden de sucesión indicado y a continuación se completan lentamente con agua (fase B). El valor del pH es ajustado a 5,5 con ácido cítrico.

ES 2 444 368 T3

Formulación 4:

Emulsión del tipo O/W (atomizable)

Fase A:		
5	Estearato de glicerol (y) Ceteth-20 (p. ej. TEGINACID® H, de Degussa)	3,00 %
	Estearilalko	1,00 %
	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,30 %
	Dimeticona	0,50 %
10	Etilhexanoato de cetearilo	4,00 %
	Triglicérido caprílico/cáprico	4,00 %
Fase B:		
	Glicerol	3,00 %
15	Agua	hasta 100,0 %
	Ácido cítrico (al 50%)	pH = 6 hasta 7
	Agente conservante	c.s.
	Perfume	c.s.

Las fases A y B se calientan a 70 hasta 75 °C. La fase A se añade mediando agitación a la fase B y a continuación es homogeneizada. Mediando agitación se enfría a 30 °C.

- 20 **Importante:**
En el caso de que tuviera que disponerse previamente la fase A, la fase B debe de añadirse sin agitación.

Formulación 5:

Desodorante transparente para un aplicador de bola rodante

25	Fase A:	
	Caprilato de poliglicerol, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,30 %
	Trideceth-12	2,00 %
	Di(propilenglicol)	2,00 %
30	Perfume	0,50 %
	PEG-14 dimeticona	1,00 %
	Agua	hasta 65 %
Fase B:		
35	Hidroxietilcelulosa (al 2 % en agua)	35,00 %
	Agente conservante	c.s.
	Ácido cítrico (al 50 %)	c.s.

Los componentes mencionados dentro de la fase A se reúnen por agitación en el orden de sucesión indicado. La fase A se añade a la fase B mediando agitación. El valor del pH se ajusta a 5,5 con ácido cítrico.

- 40 **Formulación 6:**
Desodorante transparente para un aplicador de bola rodante

45	Fase A:	
	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,50 %
	Laureth-23	2,00 %

ES 2 444 368 T3

	Fase B:	
	Perfume	0,50 %
	PEG-14 dimeticona	0,50 %
	Alcohol	20,00 %
5	PEG-7 cocoato de glicerilo	1,00 %
	Agua	16,70 %
	Alatoína	0,20 %
	Pantenol	0,10 %
	Clorhidrato de aluminio	20,00 %
10	Fase C:	
	Hidroxietil-celulosa	0,75 %
	Agua	36,75 %
	Agente conservante	c.s.

15 La hidroxietil-celulosa se deja hinchar en agua. Se añade el agente conservante. Los componentes mencionados dentro de la fase A se calientan a 50 °C. Los componentes mencionados dentro de la fase B se añaden a la fase A mediando agitación. La fase A/B se incorpora luego con agitación en la fase C.

Formulación 7:

AP/desodorante para una barra aplicadora

20	Fase A:	
	Alcohol estearílico	23,00 %
	Aceite de ricino hidrogenado	4,00 %
	PPG-14 butil éter	10,00 %
	Palmitato de isopropilo	16,00 %
25	Laureth-4	1,00 %
	Fase B:	
	Ciclopentasiloxano	20,00 %
	Fase C:	
	Clorhidrato de aluminio	20,00 %
30	Talco	4,00 %
	Fase D:	
	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	1,00 %
	Perfume	1,00 %

35 Los componentes mencionados dentro de la fase A se agitan a 80 hasta 85 °C hasta que se obtenga una fase transparente. Los componentes mencionados dentro de la fase B se incorporan con agitación a aproximadamente 75 °C. Luego se incorporan con agitación los componentes mencionados dentro de las fases C y D.

ES 2 444 368 T3

Formulación 8:

Desodorante transparente para una bomba pulverizadora

Fase A:		
5	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,50 %
	Laureth-23	3,00 %
Fase B:		
	Perfume	0,50 %
10	Bis-PEG/PPG-20/20 dimeticona	0,50 %
	Agua	94,00 %
	Alatoína	0,20 %
	Pantenol	0,10 %
	PEG-7 cocoato de glicerilo	1,00 %
15	Citrato de tri-sodio dihidrato	0,20 %
	Agente conservante	c.s.
	Ácido cítrico	c.s.

20 Los componentes mencionados dentro de la fase A se calientan a 50 °C. Los componentes mencionados dentro de la fase B se añaden a la fase A mediando agitación en el orden de sucesión indicado. El valor del pH se ajusta a 5,5 con ácido cítrico.

Formulación 9:

Agente limpiador doméstico aniónico (concentrado)

Fase A:		
25	Caprilato de poliglicerol-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	4,00 %
	Etanol	10,00 %
	Trideceth-12	5,00 %
	Cocoamidopropil-betaína (proporción de sustancia activa ~ 38 %)	13,20 %
	Lauril-éter-sulfato de sodio	35,80 %
30	Fase B:	
	Agua	hasta 100,00 %

Los componentes mencionados dentro de la fase A se reúnen mediando agitación en el orden de sucesión indicado y a continuación se completan con agua lentamente (fase B).

Formulación 10:

35	Jabón líquido	
	Laureth sulfato de sodio	25,0 %
	Caprilato de poliglicerilo-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,5 %
40	PEG-7 cocoato de glicerilo	1,5 %
	Perfume	0,5 %
	Agua	62,5 %
	Cocoamidopropil betaína	8,0 %
	PEG-18 oleato/cocoato de glicerilo	2,0 %
45	Cloruro de sodio	c.s.
	Agente conservante	c.s.

Todos los componentes se mezclan en el orden de sucesión indicado.

Formulación 11:
Pasta dentífrica

	Agua	38,25 %
	Benzoato de sodio	0,2 %
5	Hidroxietil celulosa	1,8 %
	Xilita	0,3 %
	Sorbitol (70 %)	12,0 %
	Cocoamidopropil-betaína	2,45 %
	Dimeticona copoliol	2,0 %
10	Caprilato de poliglicerilo-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,5 %
	Fluoruro de sodio	0,2 %
	Fosfato de calcio	33,0 %
	Sílice	8,0 %
15	Dióxido de titanio micro	0,2 %
	PEG-30 estearato de glicerilo	0,5 %
	Aceite aromático	0,6 %

El benzoato de sodio se disuelve en agua y se añade la hidroxietil celulosa. Después de que ésta se hubo hinchado suficientemente, los otros componentes se incorporan en el orden de sucesión indicado.

20 Formulación 12:
Champú anti-caspa

	Laureth sulfato de sodio al 28 %	30 %
	Cocoanfodiacetato de disodio	8,0 %
	Undecilenamidopropil betaína	4,0 %
25	Caprilato de poliglicerilo-3, que contiene 7 % de caprilato de K (conforme al invento)	0,5 %
	Agua	57,08 %
	Ácido cítrico monohidrato	0,42 %
	Agente conservante, perfume	c.s.

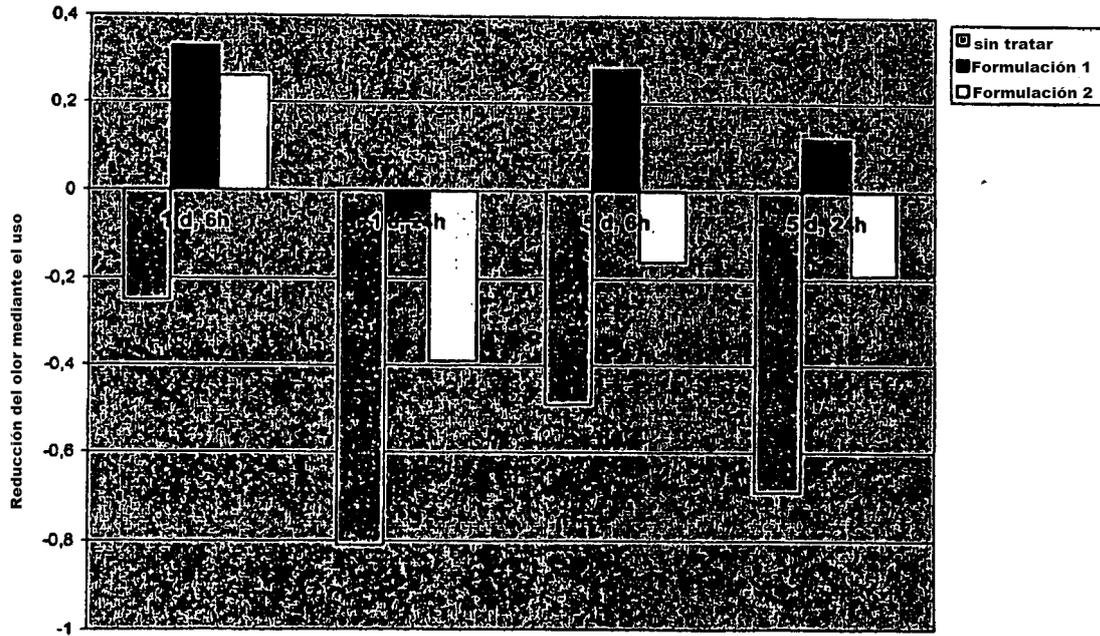
30 Los componentes se mezclan en el orden de sucesión indicado. El valor del pH se ajusta a aproximadamente 6 con ácido cítrico.

Ensayo de uso cosmético:

35 Pasan a usarse dos formulaciones. Éstas son las formulaciones 1 y 2. El olor de las axilas de 20 voluntarios se comprueba antes y después del uso de la formulación por medio de tres expertos. En particular, el ensayo contiene las siguientes etapas:

1. La cavidad de una axila se lava con jabón, el olor se evalúa mediante expertos.
2. El producto se usa una vez en una cavidad de axila.
Después de 6 y 24 h se comprueba el olor y se evalúa la diferencia.

40 El resultado de esta investigación es que, después de un uso tanto durante 6 horas como también durante 24 horas, se comprueba un mejoramiento manifiesto del olor de la cavidad de axila tratada conforme al invento (formulación 1). Un mejoramiento se puede comprobar asimismo en comparación con la axila sin tratar. La axila tratada con la formulación de acuerdo con el estado de la técnica (formulación 2) no muestra ningún mejoramiento del olor, solamente un mejoramiento en comparación con la axila sin tratar.



Conservación de un alimento: (no es de acuerdo con el invento)

- 5 Una ensalada de patata, que se compone de 750 g de patatas cocidas y cortadas a un pequeño tamaño y 25 g de cebollas cortadas a un pequeño tamaño, 1,2 g de sal común (cloruro de sodio), 10 ml de vinagre (que contiene 6 % de ácido acético) y 200 g de una mayonesa, se reúnen con 0,5 % del éster de poliglicerol del Ejemplo 4. La ensalada de patata se almacenó para la comprobación en cuanto a la existencia de bacterias y levaduras durante 72 horas a 30 °C. Después de esto se determinaron los siguientes números de gérmenes:

Ensalada de patata sin ningún éster de poliglicerol: $1,2 \times 10^6$ gérmenes/ml
 Ensalada de patata con un éster de poliglicerol: $1,3 \times 10^3$ gérmenes/ml

- 10 Para la comprobación en cuanto a la existencia de levaduras y hongos, la ensalada de patata se almacenó durante 72 horas a 25 °C. Después de esto se determinaron los siguientes números de gérmenes:

Ensalada de patata sin ningún éster de poliglicerol: $6,7 \times 10^4$ gérmenes/ml
 Ensalada de patata con un éster de poliglicerol: $2,5 \times 10^1$ gérmenes/ml

- 15 La ensalada de patata sin ningún éster de poliglicerol mostró, después de un almacenamiento durante 96 horas, unos mohos azulados visibles manifiestamente, mientras que la ensalada de patata con un éster de poliglicerol estaba ópticamente inalterada.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Agentes para la represión de microorganismos, caracterizados por que ellos tienen un contenido eficaz de mezclas de ésteres de ácidos grasos de poligliceroles y sales de ácidos monocarboxílicos de cadena corta escogidos entre el ácido caprílico.
2. Agentes de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque ellos contienen una proporción eficaz de mono- y diésteres de mono-, di- y trigliceroles.
3. Agentes de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque la relación de los ésteres de ácidos grasos a las sales de ácidos monocarboxílicos está situada en el intervalo de 80 : 20 hasta 99 : 1.
- 10 4. Agentes de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque como ácidos y derivados de ácidos para la esterificación se utilizan unos ácidos grasos de cadena lineal o ramificada, con 6 hasta 14 átomos de C en la cadena principal, que eventualmente contienen grupos OH y/o dobles enlaces.
5. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la represión no terapéutica de bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, micobacterias, dermatofitos, levaduras, hongos filamentosos, virus y esporas.
- 15 6. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de agentes desinfectantes, agentes limpiadores desinfectantes, agentes esterilizantes, antisépticos y agentes conservantes.
7. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la conservación de alimentos.
8. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para el apresto antimicrobiano de envases de alimentos con el fin de mejorar la durabilidad del contenido.
- 20 9. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de formulaciones cosméticas destinadas al sector de la limpieza corporal y del cuidado corporal.
10. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de formulaciones cosméticas contra el olor corporal y contra la formación de caspa.
- 25 11. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de formulaciones cosméticas contra una piel impura y sucia y formas ligeras del acné.
12. Utilización de agentes de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de productos para el cuidado dental tales como una crema dentífrica y un colutorio (agua de enjuague bucal).