

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 018**

51 Int. Cl.:

A01N 1/00 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A01N 33/12 (2006.01)
A01N 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2011 E 11738422 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2592928**

54 Título: **Sistema conservante y composición a base de una combinación de glicinato y sal de dihidroxipropil amonio cuaternario**

30 Prioridad:

12.07.2010 US 834131

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

13.06.2014

73 Titular/es:

**UNILEVER NV (100.0%)
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:

**MITCHELL, DEIDRE, LEE;
BETKOSKI, ROBERTA, MARIE;
ANANTHAPADMANABHAN, KAVSSERY,
PARAMESWARAN y
YANG, LIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 468 018 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

Sistema conservante y composición a base de una combinación de glicinato y sal de dihidroxipropil amonio cuaternario

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La invención se refiere a una mezcla activa anti-bacteriana y a su uso en productos de cuidado personal.

Técnica relacionada

10 Las formulaciones que contienen agua son propensas a experimentar contaminación bacteriana. Los conservantes son vitalmente necesarios en la defensa contra los microorganismos. Los bacilos Gram negativos, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, son organismos particularmente desagradables. De hecho, la Administración Federal de Medicamentos de EE.UU. clasifica la *Pseudomonas aeruginosa* como un "organismo desagradable". Médicamente, esta bacteria es un patógeno humano significativo.

Las formulaciones destinadas a composiciones farmacéuticas y a composiciones de cuidado personal se ven altamente afectadas por el problema.

15 Parte del problema es debida a la capacidad del microorganismo para mutar. Deben desarrollarse continuamente nuevos conservantes para luchar contra la contaminación. En consecuencia, existe una necesidad de nuevos sistemas conservantes que puedan cumplir con el reto de las bacterias Gram negativas y, más especialmente, de *Pseudomonas aeruginosa*.

20 El documento WO 96/35410 (Henkel) informa del uso de sales de cloruro de dihidroxipropil trimetil amonio formuladas en champús. Estas composiciones contienen además tensioactivos zwitteriónicos, tales como glicinato de cocoalquil dimetil amonio. Estos glicinatos zwitteriónicos son diferentes de los glicinatos aniónicos de la presente invención.

El documento WO-A-2009/071776 describe una composición antimicrobiana que comprende una combinación de un lipoaminoácido que comprende preferentemente una cadena alquilada C₈₋₁₈ de átomos de carbono, un ácido graso C₈₋₁₈ hidroxilado y un alquil éter de glicerol.

25 El documento WO-A-2006/026875 describe compuestos ácidos de fórmula general R²XY(CH₂)COOH, en la que Y se selecciona de entre O y NH, X se selecciona de entre CO y CH₂, y R² es una fracción ramificada saturada o insaturada de hidrocarburos C₇₋₁₅, cuyos ácidos se dice que son útiles como compuestos antibacterianos o antifúngicos en productos de consumo.

30 El documento JP-A-19880061389 describe sales de amonio cuaternario seleccionadas de entre sales de monoamónio de fórmula general [R₁R₂N(CH₃)CH₂CH(OH)CH₂(OH)]⁺X⁻ y [R₂N(CH₃)₂CH₂CH(OH)CH₂N(CH₃)₂R₂]²⁺2X⁻, en las que R₁ y R₂ son alquilo C₈₋₁₈.

El documento "Antimicrobial characteristics and absorption to halogenated glycerine", Bokin Bobai, 17 (9), 413-18, 1989 describe un sistema conservante y una composición a base de una combinación de glicinato y sal de dihidroxipropil amonio cuaternario.

Sumario de la invención

35 Se proporciona un sistema conservante que incluye:

- (i) cocoil glicinato de sodio; y
- (ii) cloruro de 2,3-dihidroxipropil trimetilamonio; y

en el que el sistema exhibe una reducción logarítmica frente a *Pseudomonas aeruginosa* de al menos 2 dentro de las 48 horas siguientes a la aplicación a un sistema acuoso.

40 También se proporciona una composición para el cuidado personal que incluye:

- (i) del 1 al 20% en peso de cocoil glicinato de sodio;
- (ii) de aproximadamente el 0,05 al 10% en peso de cloruro de 2,3-dihidroxipropil trimetilamonio; y
- (iii) agua.

Descripción detallada de la invención

Ahora, se ha encontrado que las bacterias Gram negativas, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, pueden ser eliminadas mediante una combinación de cocoil glicinato de sodio y cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetilamonio. La combinación en una composición de cuidado personal puede reducir la cantidad de *Pseudomonas aeruginosa* en una reducción logarítmica de al menos 2, preferentemente al menos 3,5 y, de manera óptima, al menos 5 dentro de las 48 horas siguientes a la aplicación a un sistema acuoso.

Para el sistema conservante, la relación en peso de cocoil glicinato de sodio y las sales de cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetil amonio puede variar, respectivamente, de 200:1 a 1:5, preferentemente de 150:1 a 1:1, de manera óptima, de 100:1 a 1:1.

En las composiciones para el cuidado personal, las cantidades de sal de glicinato pueden variar del 1 al 20%, preferentemente del 3 al 15% y, de manera óptima, del 3 al 8% en peso de la composición.

Un segundo elemento de la presente invención es una sal cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetil amonio.

Estas sales pueden obtenerse en una diversidad de procedimientos sintéticos, más particularmente por hidrólisis de sales de clorohidroxiopropiltri(alquilo o hidroxialquilo C₁) amonio. Ordinariamente el constituyente alquilo o hidroxialquilo C₁ en el grupo amonio cuaternizado será metilo, hidroximetilo y sus mezclas.

En las composiciones para el cuidado personal, las cantidades de las sales cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetil amonio pueden variar del 0,05 al 10%, preferentemente del 0,1 al 5%, más preferentemente del 0,3 al 30%, de manera óptima del 0,5 al 1% en peso de la composición.

De manera ventajosa, el pH de las composiciones de la presente invención puede variar de pH 5,5 a 8, preferentemente de 6 a 7,8 y, de manera óptima, de 6,8 a 7,8.

Las composiciones para el cuidado personal que contienen el sistema conservante de la presente invención normalmente contendrán también agua. Estas composiciones pueden incluir una fase hidrófoba, formando de esta manera una emulsión. Las emulsiones agua-en-aceite y aceite-en-agua, así como emulsiones tríplex, pueden ser útiles como vehículos según la presente invención. Las cantidades de agua pueden variar del 10% al 99%, preferentemente del 30 al 90% y, de manera óptima, del 50 al 70% de agua en peso de la composición.

Las composiciones para el cuidado personal son productos que incluyen, pero no se limitan a, champús, jabón líquido corporal, limpiadores de manos líquidos y de tipo barra, pastas de dientes, lociones para la cara y el cuerpo y cremas para la piel. Los sistemas tensioactivos son comunes a la mayoría de estos productos. De hecho, los sistemas tensioactivos que forman espuma (es decir, formulaciones de limpieza) son particularmente propensos a la contaminación microbiana, debido al alto contenido de agua en estas formulaciones. Por lo tanto, los sistemas conservantes de la presente invención son especialmente útiles para formulaciones de limpieza.

En consecuencia, las composiciones de la presente invención pueden incluir un tensioactivo. Las cantidades de tensioactivo pueden variar del 0,1 al 30%, preferentemente del 1 al 20% y, de manera óptima, del 1 al 15% en peso de la composición para el cuidado personal.

El tensioactivo puede ser seleccionado de entre el grupo que consiste en activos aniónicos, no iónicos, catiónicos y anfóteros. Los tensioactivos no iónicos particularmente preferentes son aquellos con un alcohol graso C₁₀-C₂₀ o ácido hidrófobo condensado con entre 2 y 100 moles de óxido de etileno u óxido de propileno por mol de hidrófobo; alquilo fenoles C₂-C₁₀ condensados con entre 2 y 20 moles de óxido de alquileno; mono- y di-ésteres de ácidos grasos de etilenglicol; monoglicérido de ácido graso; sorbitán, mono- y di-ésteres de ácidos grasos C₈-C₂₀; y polioxietileno sorbitán, así como sus combinaciones. Los poliglicósidos de alquilo y amidas grasas sacáridas (por ejemplo metil gluconamidas) y óxidos de trialquilamina son también tensioactivos no iónicos adecuados.

Los tensioactivos aniónicos preferentes incluyen sales de los siguientes: ácidos grasos (es decir, jabón), sulfatos y sulfonatos de éter de alquilo, sulfatos y sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilbenceno, sulfosuccinatos de alquilo y dialquilo, isetonatos de acilo C₈-C₂₀, fosfatos de éter de alquilo C₈-C₂₀, sarcosinatos C₈-C₂₀, lactilatos de acilo C₈-C₂₀, sulfoacetatos y sus combinaciones. El más preferente es cocoil isetonato de sodio.

Los tensioactivos anfóteros útiles incluyen cocoamidopropil betaína, trialquil betaínas C₁₂-C₂₀, lauroanfoacetato de sodio y laurdianfoacetato de sodio.

Los humectantes pueden estar presentes en las composiciones para el cuidado personal. Estos son generalmente materiales de tipo alcohol polihídrico. Los alcoholes polihídricos típicos incluyen glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilen glicol, isopren glicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y sus mezclas. La cantidad de humectante puede variar entre el 0,2 y el

40%, preferentemente entre el 1 y el 25%, más preferentemente entre el 2 y el 15% en peso de la composición. El más preferente es la glicerina como humectante o hidratante.

Los materiales emolientes pueden formularse en las composiciones. Estos pueden ser ésteres e hidrocarburos naturales o sintéticos. Las cantidades de emolientes pueden variar entre el 0,1 y el 20%, preferentemente entre el 1 y el 10% en peso de la composición.

Entre los emolientes de éster están:

(a) ésteres de alquilo de ácidos grasos saturados que tienen de 10 a 24 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen neopentanoato de behenilo, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo y estearato de octilo.

(b) éter-ésteres, tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos saturados etoxilados.

(c) ésteres de alcohol polihídrico. Los mono y di-ésteres de ácidos grasos de etilenglicol, mono- y di- ésteres de ácidos grasos de dietilenglicol, mono- y di- ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (200-6000), mono- y di-ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, monoestearato de polipropilenglicol 2.000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, mono- y di- ésteres de ácidos grasos de glicerilo, poli- ésteres grasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilen glicol, diestearato de 1,3-butilen glicol, éster de ácido graso de polioxietilen poliol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán son ésteres de alcoholes polihídricos satisfactorios. Particularmente útiles son pentaeritritol, trimetilopropano y ésteres de neopentilglicol de alcoholes C₁-C₃₀.

(d) Ésteres de ceras, tales como cera de abejas, cera de espermaceti y cera tribehenina.

(e) Ésteres de azúcares de ácidos grasos tales como polibehenato de sacarosa y polialgodonato de sacarosa.

Los emolientes de ésteres naturales se basan principalmente en mono-, di- y tri-glicéridos. Los glicéridos representativos incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de borraja, aceite de semilla de borraja, aceite de onagra, aceites de ricino y de ricino hidrogenado, aceite de salvado de arroz, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cártamo, manteca de karité, aceite de jojoba y sus combinaciones. Los emolientes derivados de animales están representados por aceite de lanolina y derivados de lanolina. Las cantidades de ésteres naturales pueden variar del 0,1 al 20% en peso de las composiciones.

Los hidrocarburos adecuados para las composiciones incluyen vaselina, aceite mineral, isoparafinas C₁₁-C₁₃, polibutenos y, especialmente, isohexadecano, disponible comercialmente como Permethil 101A en Presperse Inc.

Los ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono pueden ser adecuados también como componentes. Ilustrativos de esta categoría son los ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, oleico, linoleico, linolénico y behénico.

Los agentes de protección solar pueden ser incluidos también en las composiciones de la presente invención. Particularmente preferentes son los materiales tales como p-metoxicinamato de etilhexilo, disponible como Parsol MCX[®], Avobenceno disponible como Parsol 1789[®] y benzofenona-3 conocida también como oxibenzona. Pueden emplearse activos de filtros solares inorgánicos, tales como dióxido de titanio microfino (1 a 100 nm) y óxido de zinc. Cuando están presentes, las cantidades de los agentes de protección solar pueden variar generalmente del 0,1 al 30%, preferentemente del 2 al 20%, de manera óptima, del 4 al 10% en peso de la composición.

Los estructurantes para las composiciones acuosas pueden seleccionarse de entre estructurantes de agua inorgánicos, estructurantes de agua poliméricos cargados, estructurantes poliméricos solubles en agua, estructurantes de agua asociativos y sus mezclas. Los ejemplos no limitativos de estructurantes de agua inorgánicos incluyen sílices, agentes gelificantes poliméricos tales como poliacrilatos, poli(acrilamidas), almidones, almidones modificados, agentes gelificantes poliméricos reticulados, copolímeros y sus mezclas. Los ejemplos no limitativos de estructurantes de agua poliméricos cargados incluyen polímero cruzado de isodecanoato de vinilo/acrilatos, polímero cruzado de acrilato de alquilo C₁₀-30/acrilatos, carbómeros, copolímero de acriloldimetiltaurato de amonio/VP, polímero cruzado de acriloldimetiltaurato de amonio/ metacrilato de Beheneth-25, copolímero de itaconato de Ceteth-20/acrilatos, poli(acrilamida) y sus mezclas. Los ejemplos no limitativos de estructurantes poliméricos solubles en agua incluyen gomas de celulosa y almidones. Los ejemplos no limitativos de estructurantes de agua asociativos incluyen goma de xantano, goma de gellum, pectinas, alginatos tales como alginato de propilenglicol y sus mezclas.

Pueden utilizarse también polímeros de deposición catiónicos. Los ejemplos no limitativos incluyen polímeros de polisacáridos, tales como derivados de celulosa catiónica. Son preferentes las sales de hidroxietil celulosa que se hacen reaccionar con epóxido sustituido con trimetil amonio, denominadas en la industria Polyquaternium T10, que están disponibles en Amerchol Corp. en su serie Polymer KG, JR y LR de polímeros.

Las pastas de dientes formuladas según la presente invención contendrán generalmente una fuente de fluoruro para

5 prevenir la caries dental. Los activos anti-caries típicos incluyen fluoruro sódico, fluoruro estannoso y monofluorofosfato de sodio. Las cantidades de estos materiales estarán determinadas por la cantidad de fluoruro liberable que debería variar entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1.800 ppm de la composición. Otros componentes de los dentífricos pueden incluir agentes desensibilizantes tales como nitrato de potasio y nitrato de estroncio, edulcorantes tales como

15 También pueden incluirse colorantes, opacificantes y abrasivos en las composiciones de la presente invención. Cada una de estas sustancias puede variar del 0,05 al 5%, preferentemente entre el 0,1 y el 3% en peso de la composición.

10 La expresión "que comprende" no pretende limitar ningún elemento indicado posteriormente sino que, más bien, pretende abarcar elementos no especificados de mayor o menor importancia funcional. En otras palabras, las etapas, elementos u opciones indicadas no tienen por qué ser exhaustivas. Siempre que se usen las palabras "que incluye" o "que tiene", estas expresiones pretenden ser equivalentes a "que comprende", tal como se ha definido anteriormente.

15 Los ejemplos siguientes ilustrarán más completamente las realizaciones de la presente invención. Todas las partes, porcentajes y proporciones indicadas en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas son en peso, a menos que se ilustre lo contrario.

Ejemplo 1

20 Se realizaron experimentos para evaluar la actividad antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* de fórmulas acuosas que contienen cloruro de 2,3-dihidroxipropilo trimetil amonio (Glicerilo Quat), cocoil glicinato de sodio y combinaciones de estos dos materiales. Las muestras se prepararon a temperatura ambiente mezclando juntos cocoil glicinato de sodio y/o Glicerilo Quat y agua. El pH se ajustó mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso para llegar a un valor de 7,6. Las cantidades de cada uno de los componentes activos eran del 5%.

Procedimiento de ensayo: Ensayo de desafío o estimulación para la evaluación de la capacidad conservante de un detergente líquido y productos personales

25 Microorganismo de ensayo: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 obtenido de American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108.

30 Procedimiento: 20 gramos de producto se inocularon con 0,2 ml del microorganismo a un nivel de 1,06E0+7 o Log 7. Se realizó una única inoculación. En los puntos de tiempo correspondientes a 2 días, 7 días, 14 días y 21 días después de la inoculación, se extrajo asépticamente una muestra de 1 gramo a un líquido neutralizante (caldo TAT) y se sembró usando Lethen Agar. Las placas se incubaron a 30°C durante 7 días. Al final del tiempo de incubación, las placas se retiraron y se examinaron para determinar el crecimiento microbiano.

35 Cálculo de la reducción logarítmica: Los microorganismos recuperados se convirtieron a Log10 y se compararon con el recuento inicial de inóculo, lo cual determinó entonces la reducción logarítmica. Las funciones logarítmicas son la inversa de las funciones exponenciales. La reducción logarítmica se determinó mediante el recuento de inóculo inicial menos los recuentos en cada punto de tiempo de muestreo.

TABLA I

Componente	Valor de reducción logarítmica			
	2 días	7 días	14 días	21 días
Cocoil glicinato de sodio	1,1	1,1	0,8	0,2
Glicerilo Quat	2,1	1,5	2,8	3,4
Cocoil glicinato de sodio y Glicerilo Quat (1:1)	6,0	6,0	6,0	6,0

40 En base a los resultados registrados en la Tabla, se observa que las combinaciones de sal de glicinato y sal de dihidroxipropil trimetil amonio (Glicerilo Quat) proporcionan una fuerte eliminación inmediata dentro de las 48 horas, y continúan siendo eficaces durante un período de 21 días. El valor de reducción logarítmica para la aplicación de 2 días fue de 6,0. Este valor se conoce como eficaz para composiciones de cuidado personal comerciales.

Ejemplos 2-4

Una serie de fórmulas de gel de ducha adecuadas para la presente invención se exponen en las Tablas II, III y IV, dadas a continuación.

TABLA II

Ingredientes	Ejemplo (% en peso)		
	2	3	4
Lauret-3 sulfato de amonio	3,0	3,0	3,0
Lauroanfoacetato de sodio	16,7	16,7	16,7
Cocoil glicinato de sodio	10,0	8,0	6,5
Ácido láurico	0,9	0,9	0,9
Trihidroxiestearina	2,0	2,0	2,0
Cloruro de guar hidroxipropiltrimonio	0,17	0,75	0,75
Polyquaterium 10	0,45	--	--
Cloruro de polimetacrilamidopropiltrimonio	--	0,24	--
Polyquaternium-39	--	0,81	--
PEG 90M	0,25	--	--
PEG-14M	0,45	2,45	2,45
Cloruro de linoleamidopropil PG-Dimonio	--	1,0	4,0
Glicerina	1,4	4,9	4,9
Cloruro de sodio	0,3	0,3	0,3
Benzoato de sodio	0,25	0,25	0,25
EDTA disódico	0,13	0,13	0,13
Cloruro de 2,3-dihidroxipropil trimetilamonio	1,0	2,0	0,3
DMDM hidantoína Glydant®	0,37	0,37	0,37
Ácido cítrico	1,6	0,95	0,95
Agua	Resto	Resto	Resto

5 Una composición de champú útil en el contexto de la presente invención se describe en la Tabla III, dada a continuación.

TABLA III

Ingrediente	% en peso
Lauret sulfato de amonio	12,00
Lauril sulfato de amonio	2,00
Cocoamidopropil betaína	2,00
Cocoil glicinato de sodio	5,00

(Cont.)

Cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetilamonio	0,50
Glicerina	5,00
Cloruro de dihidroxiopropiltrimonio	5,50
Distearato de etilenglicol	1,50
Cocomonoetanolamida	0,80
Alcohol cetílico	0,60
Polyquaternium-10	0,50
Dimeticona	1,00
Citrato de sodio	0,40
Ácido cítrico	0,39
Sulfonato sódico de xileno	1,00
Fragancia	0,40
Benzoato de Sodio	0,25
Kathon CG®	0,0008
Alcohol bencílico	0,0225
Agua	Resto

Un limpiador formador de espuma envasado en aerosol útil en el contexto de la presente invención se describe en la Tabla IV.

5

TABLA IV

Ingrediente	% en peso
Coccol glicinato de sodio	10,00
Glicerina	10,00
Aceite de soja maleado	5,00
Uretano de silicona	1,00
Oleato de poliglicero-4	1,00
Sulfonato de olefina C14-16 sódico	15,00
Lauril éter sulfato de sodio (25% activo)	15,00
Cocoamidopropilbetaina	15,00
DC 1784® (Emulsión de silicona 50%)	5,00
Polyquaternium-11	1,00
Cloruro de dihidroxiopropiltrimonio	1,00
Agua	Resto

La descripción anterior ilustra realizaciones seleccionadas de la presente invención. A la luz de las mismas, una persona con conocimientos en la materia concebirá variaciones y modificaciones de las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema conservante que comprende:
 - (i) cocoil glicinato de sodio; y
 - (ii) cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetilamonio; y
- 5 en el que el sistema exhibe una reducción logarítmica frente a *Pseudomonas aeruginosa* de al menos 2 dentro de las 48 horas siguientes a la aplicación a un sistema acuoso.
2. Sistema según la reivindicación 1, que tiene una reducción logarítmica de al menos 3,5 dentro de las 48 horas siguientes a la aplicación a un sistema acuoso.
3. Una composición para el cuidado personal que comprende:
- 10
 - (i) del 1 al 20% en peso de cocoil glicinato de sodio;
 - (ii) del 0,05 al 10% en peso de cloruro de 2,3-dihidroxiopropil trimetilamonio; y
 - (iii) agua.
4. Composición según la reivindicación 3, que comprende además del 0,1 al 30% de un tensioactivo.
5. Composición según la reivindicación 4, en la que el tensioactivo es cocoil isetionato de sodio.