

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 514 472**

51 Int. Cl.:

A61K 8/33 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06828160 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1965752**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas**

30 Prioridad:

23.12.2005 GB 0526283

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

28.10.2014

73 Titular/es:

**GIVAUDAN SA (100.0%)
CHEMIN DE LA PARFUMERIE 5
1214 VERNIER, CH**

72 Inventor/es:

NATSCH, ANDREAS

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 514 472 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones antimicrobianas

5 Se dan a conocer composiciones para productos de higiene personal conservadas y su utilización en productos de higiene personal que se aplican sobre la piel o el cuero cabelludo, y los métodos para elaborar dichos productos.

10 Los conservantes se añaden a productos de higiene personal (productos que se aplican sobre la piel o el cuero cabelludo, que se enjuagarán o bien permanecerán en estas superficies) para evitar que dichos productos se degraden a causa de la acción microbiana y a la vez prolongar la vida útil del producto.

15 Los compuestos antimicrobianos que se utilizan en la conservación de productos se pueden clasificar en uno o varios de los grupos siguientes en función del efecto que tienen en el microorganismo, en especial en bacterias y hongos. Un compuesto germistático inhibe el crecimiento de los gérmenes, mientras que un compuesto germicida los elimina. Un compuesto antibacteriano o antifúngico puede inhibir el crecimiento de los microorganismos o eliminarlos, o realizar ambas acciones. Muchos compuestos antimicrobianos no son eficaces en la eliminación de esporas fúngicas. Un compuesto bacteriostático inhibe el crecimiento de las bacterias, mientras que un bactericida las elimina (reduce el número de estas). De forma similar, un compuesto fungistático inhibe el crecimiento de hongos (mohos y levaduras), mientras que un fungicida los elimina (reduce el número de estos). Un esporicida destruye las esporas de hongos o bacterias. Algunas bacterias generan esporas, especialmente endosporas, para sobrevivir a periodos de carencia, y eliminarlas resulta significativamente más complejo. Los hongos forman esporas para reproducirse y destruirlas resulta significativamente más complicado que eliminar la forma vegetativa del hongo.

25 Previamente ya se había detectado un efecto conservante de amplio espectro que incluía actividad bactericida y fungicida que solo se obtenía parcialmente en los productos de higiene personal, o que solo se conseguía al añadir ciertos fungicidas, en especial formaldehído, donadores de formaldehído, compuestos halogenados, compuestos incluidos en la clasificación de los parabenos y diversos fungicidas específicos.

30 Entre los donadores de formaldehído destacan especialmente diazolidinil urea (CAS 78491-02-8), imidiazolidinil urea (CAS 39236-46-9), y DMDM hidantoína (CAS 6440-58-0).

35 Los compuestos halogenados incluyen, en especial, alcohol 2,4-diclorobencílico (CAS 1777-82-8), Cloroxilenol (también conocido como 4-cloro-3,5-dimetilfenol, CAS 88-04-0), Bronopol (también conocido como 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, CAS 52-51-7), butilcarbamato de yodopropinilo (CAS 55406-53-6).

Los compuestos de parabeno incluyen, en especial, metil parabeno (CAS 99-76-3), etil parabeno (CAS 120-47-8), propil parabeno (CAS 94-13-3), butil parabeno (CAS 94-26-8), isopropil parabeno (CAS 4191-73-5), y bencil parabeno (CAS 94-18-8).

40 Otros fungicidas incluyen Quaternium-15 (CAS 51229-78-8), metilcloroisotiazolinona (CAS 26172-55-4), y metilisotiazolinona (CAS 2682-20-4).

45 Se cuestiona que algunos de estos compuestos fungicidas puedan ser dañinos para la salud, por ejemplo se considera que butilcarbamato de yodopropinilo, formaldehído o donadores de formaldehído, metilcloroisotiazolinona (CAS 26172-55-4) y metilisotiazolinona son compuestos muy alergénicos o sensibilizantes.

50 Por este motivo hay un especial interés en encontrar sustitutos de los compuestos mencionados anteriormente utilizados en los productos de higiene personal que se aplican en la piel o el cuero cabelludo sin perder una buena actividad conservante de amplio espectro.

55 Actualmente se conocen diversos conservantes más moderados pero su efecto conservante es insuficiente. Por ejemplo fenoxietanol, 2-feniletanol, y alcohol bencílico son compuestos suaves para la piel y no suscitan preocupaciones de seguridad para la salud tales como las que despiertan los conservantes mencionados anteriormente. Sin embargo, dichos compuestos solo pueden aportar una actividad bactericida suficiente por sí solos a elevadas concentraciones, e incluso a dichas concentraciones no tienen suficiente efecto esporicida.

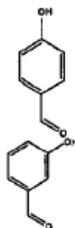
60 Las patentes JP2005053922 y JP2000143453 describen productos cosméticos para el tratamiento del pelo, entre ellos champús que contienen una gran cantidad de fenoxietanol. En muchos productos de higiene personal, la comparativamente elevada cantidad de fenoxietanol y su olor poco agradable se aligeran en cierto modo al combinarlo con benzaldehído, que también tiene un olor intenso que puede resultar poco agradable a elevadas concentraciones en los productos de higiene personal.

65 El solicitante de la presente invención ha identificado componentes que, en combinación con ciertos conservantes conocidos (fenoxietanol, 2-feniletanol, alcohol bencílico), potencian significativamente la capacidad de conservación cuando se añaden a productos de higiene personal, y se dan a conocer una actividad conservante de amplio

espectro que también incluye un efecto esporicida. Este hecho es importante para mantener la estabilidad del producto y su vida útil.

5 Los potenciadores de conservantes son ciertos derivados de benzaldehído según la fórmula II tal como se define a continuación.

4-hidroxibenzaldehído



3-hidroxibenzaldehído



3-metoxibenzaldehído



2,4-dihidroxibenzaldehído



3,5-dihidroxibenzaldehído



4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído



10 Todos los compuestos potenciadores de la conservación que se describen en la presente invención están disponibles en el mercado.

En el caso de algunos de dichos compuestos ya se ha demostrado un efecto fungistático en varios mohos y levaduras que deterioran la calidad de varios alimentos. La actividad antifúngica de un antifúngico en relación con una cierta especie de hongo cambia en función del alimento en el que se aplica, posiblemente debido a las concentraciones de lípidos y proteínas. Fitzgerald y otros afirman que la vainillina y varios de sus derivados tienen actividad antifúngica (fungistática) contra varios mohos que invaden los alimentos, entre ellos varias especies de *Aspergillus* (*A. oryzae*, *A. sojae*), de *Penicillium*, y cepas de levadura, cuando se llevan a cabo pruebas en medio fluido de extracto de peptona dextrosa. Su eficacia cambia según las cepas fúngicas. No se ha testado la actividad fungicida o esporicida. (J. Agric. Food Chem. 2005, 53,1769-1775).

20 De forma similar, se sabe que la heliotropina es un compuesto que tiene actividad fungistática si se aplica en forma de vapor a hongos que se encuentran en la superficie de las hojas de la planta del tabaco, y tiene efecto antifúngico y antibacteriano en algunos hongos y bacterias en medios de cultivo acuosos.

25 A pesar de que se sabe que muchos benzaldehídos y alcoholes bencílicos sustituidos tienen actividad germistática contra algunos microorganismos, su efecto germicida, en especial bactericida y fungicida, generalmente se considera bajo, especialmente cuando el pH se encuentra entre 5 y 9, el rango habitual de pH de los productos de higiene personal. Aunque se sabe que algunos compuestos son más activos en condiciones extremadamente ácidas o básicas, este no es el caso del pH que se utiliza en los productos de higiene personal.

30 El hecho de que algunos compuestos que actúan como fungistáticos en ciertos productos alimentarios puedan tener efecto fungicida y esporicida en productos de higiene personal que a menudo contienen lípidos y proteínas, o una elevada concentración de detergentes, fue muy sorprendente y completamente inesperado. Tal y como se puede observar en los ejemplos de la presente solicitud, la actividad o ausencia de actividad de cierto compuesto de prueba en agua no condiciona su actividad en un producto de higiene personal, por ejemplo, una crema cosmética.

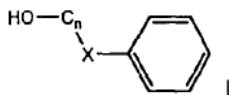
35 En especial, no se puede predecir su efecto potenciador cuando se utiliza en combinación con ciertos conservantes en productos de higiene personal.

A continuación se muestra la estructura química de los compuestos conservantes útiles en composiciones y

productos de higiene personal definidos en la presente invención. Son de uso común en los productos de higiene personal.

Un compuesto de la fórmula I

5

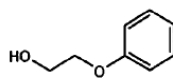


en el que X se selecciona entre C y O, y n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3, en el que si X es O, entonces n se selecciona entre 2 y 3, y si X es C, entonces n se selecciona entre 0, 1 y 2.

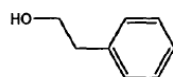
10

Por lo tanto la fórmula I incluye compuestos pertenecientes al grupo formado por fenoxietanol, 2-feniletanol, alcohol bencílico, 3-fenoxipropanol, y 3-fenilpropanol, cuyas estructuras aparecen a continuación.

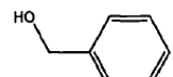
fenoxietanol



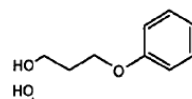
2-feniletanol



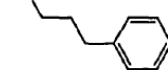
alcohol bencílico



3-fenoxipropanol



3-fenilpropanol



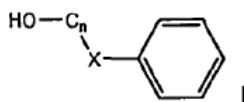
15 También son interesantes otros compuestos de la fórmula I citados anteriormente en los que X se selecciona entre C y O, y n se selecciona entre 0, 1 y 2, y en los que si X es O, entonces n es 2, y si X es C, entonces n se selecciona entre 0 y 1.

20 Por lo tanto la fórmula I incluye compuestos pertenecientes al grupo formado por fenoxietanol, 2-feniletanol, y alcohol bencílico, cuyas estructuras se han mostrado anteriormente.

Resumen

25 En un primer aspecto se da a conocer una composición de un producto de higiene personal que incluye

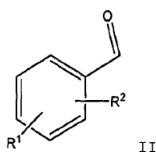
a) como mínimo, un compuesto de la fórmula I



30 en el que X se selecciona entre C y O, y n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3, en el que si X es O, entonces n se selecciona entre 2 y 3, y si X es C, entonces n se selecciona entre 0, 1 y 2, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que incluye fenoxietanol, 2-feniletanol, alcohol bencílico, 3-fenoxipropanol, y 3-fenilpropanol, y en el que el, como mínimo, de un compuesto de la fórmula I tiene una concentración total del 0,1 al 1% (p/p);

35

b) como mínimo, un compuesto derivado del benzaldehído según la fórmula II.



en el que R1 y R2 se seleccionan entre H, metilo, hidroxilo, metoxilo, y R1 conjuntamente con R2 forman un sustituyente 3,4-metilendioxi, y

5 en el que si R1 es H, entonces R2 se selecciona entre metilo, hidroxilo, y metoxilo, y

en el que si R2 es hidroxilo, entonces R1 se selecciona entre H, hidroxilo, y metoxilo, y

en el que dicho compuesto derivado de benzaldehído se selecciona entre el grupo formado por 4-hidroxibenzaldehído, 3-hidroxibenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 2,4-dihidroxibenzaldehído, 3,5-

10 dihidroxibenzaldehído, y 4-hidroxil-2-metoxibenzaldehído; y en el que el, como mínimo, de un compuesto derivado de benzaldehído según la fórmula II tiene una concentración total del 0,05 al 0,5% (p/p);

y una base apta para su utilización en cosmética,

15 con la condición de que la composición no contenga una concentración de compuestos conservantes o con efectos bactericidas, fungicidas o esporicidas seleccionados del grupo compuesto por:

formaldehído; un compuesto donador de formaldehído incluyendo pero no limitándose a diazolidinil urea, imidiazolidinil urea, y DMDM hidantoína;

20 un compuesto halogenado incluyendo pero no limitándose a alcohol 2,4-diclorobencílico, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol y butilcarbamato de yodopropinilo.

un compuesto de parabeno, incluyendo metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isopropil parabeno, y bencil parabeno;

25 y un fungicida que se selecciona entre Quaternium-15 (CAS 51229-78-8), metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona.

30 Además se da a conocer una composición para productos de higiene personal elaborada según la descripción anterior en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,2 al 0,9%, del 0,2 al 0,8%, o del 0,3 al 0,6% (p/p); una composición para productos de higiene personal según se ha descrito anteriormente en la que el, como mínimo, de un compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, o del 0,1 al 0,2% (p/p).

35 una composición para productos de higiene personal elaborada según la descripción anterior en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,2 al 0,8% (p/p), y en la que el, como mínimo, de un compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, o del 0,1 al 0,2% (p/p).

40 una composición para productos de higiene personal elaborada según la descripción anterior en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,3 al 0,6% (p/p); y en la que el, como mínimo, de un compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, o del 0,1 al 0,2% (p/p).

45 Adicionalmente se da a conocer una composición para productos de higiene personal elaborada según la descripción anterior que se selecciona entre productos de higiene personal que se aplican y permanecen en la piel o el cuero cabelludo en la que se incluyen cremas, pomadas, lociones y ungüentos para las manos, la cara o el cuerpo, perfumes, aguas de colonia, eau de toilette, desodorantes, antitranspirantes, y productos que se aplican en la piel o el cuero cabelludo y que posteriormente se enjuagan como jabones, jabones líquidos, geles de ducha o champús.

50 Otro aspecto de la presente invención da a conocer un producto de higiene personal con una composición para productos de higiene personal elaborada según la descripción anterior en una forma de aplicación seleccionada entre dispositivo en barra, de bola, spray, atomizadores, aerosoles, barras de jabón, polvos, soluciones, geles, cremas, bálsamos y lociones.

55 Aún en otro aspecto se da a conocer un producto de higiene personal o una composición para el mismo, según la descripción anterior, en la que dicha composición para productos de higiene personal incluye lípidos.

60 En una realización particular, la composición anterior para productos de higiene personal que incluye lípidos se facilita en forma de emulsión.

Aún otro aspecto distinto, se da a conocer un producto de higiene personal o composición para el mismo, según la descripción anterior, cuyo pH oscila entre 5 y 9.

5 Un aspecto adicional da a conocer la utilización, como mínimo, de un compuesto a) tal y como se define anteriormente y, como mínimo, de un compuesto b) tal y como se ha descrito anteriormente, para la preparación de una composición para productos de higiene personal conservada, o de un producto de higiene personal conservado.

10 En otro aspecto se da a conocer un método de elaboración de una composición para productos de higiene personal cuya actividad bactericida es suficientemente elevada como para tener un factor de reducción de, como mínimo, 1000 en 7 días en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, y cuya actividad esporicida tiene un factor de reducción de 100 en 7 días en el caso de *Aspergillus niger*, al añadir una cantidad eficaz de, como mínimo, de un compuesto a) y, como mínimo, de un compuesto b), tal y como se definen anteriormente, a una base de producto de higiene personal, dando lugar a una composición para productos de higiene personal siguiendo las condiciones citadas anteriormente.

15 En otro aspecto se da a conocer un método de elaboración de un producto de higiene personal conservado al dar a conocer una composición para productos de higiene personal tal y como se define anteriormente en una forma de aplicación adecuada seleccionada entre dispositivo en barra, de bola, espray, aerosoles, barras de jabón, polvos, soluciones, geles, cremas, bálsamos y lociones.

20 Las bases para productos de higiene personal son bien conocidas en la materia y productos de higiene personal resultantes habitualmente tienen un pH entre 5 y 9 (por ejemplo, ligeramente ácido en el caso de productos que se aplican y permanecen en la piel, y ligeramente alcalino en el caso de los jabones). También se puede utilizar una composición de un producto de higiene personal existente y simplemente añadir a) y b) en las concentraciones definidas anteriormente y mezclar enérgicamente.

25 La concentración exacta de los compuestos a) y b) que se utiliza en una composición dependerá de la naturaleza del producto y del efecto conservante y el tiempo de conservación que se quieran conseguir, en especial en referencia a la actividad bactericida, fungicida y esporicida.

30 Una concentración útil del compuesto conservante a) es, por ejemplo, del 0,1 al 1%, del 0,2 al 0,8% o del 0,3 al 0,6% (p/p).

35 Una concentración útil del compuesto potenciador del conservante b) es, por ejemplo, del 0,05 al 5%, del 0,075 al 0,3% o del 0,1 al 0,2% (p/p).

40 En dichas concentraciones, generalmente el conservante a) y el potenciador del conservante b) se dan a conocer un efecto bactericida, fungicida y esporicida suficiente para una amplia gama de composiciones para productos de higiene personal.

45 En especial, se consigue una actividad bactericida suficiente cuando el factor de reducción es de 1000 en 7 días.

50 Se consigue una actividad esporicida suficiente cuando el factor de reducción es de 100 en 7 días. Si la actividad esporicida es suficiente, es un muy buen indicativo de una actividad fungicida suficiente. La actividad fungicida se puede testar fácilmente con cepas de levadura, mediante tres cepas de *Candida*, tal y como se describe en el ejemplo 4. Se consigue una actividad fungicida suficiente cuando el factor de reducción es de 100 en 7 días.

55 El factor de reducción se determina haciendo un cultivo de un microorganismo de prueba adecuado (*Aspergillus niger* para hongos, *Pseudomonas aeruginosa* para bacterias gramnegativas y *Staphylococcus aureus* para bacterias grampositivas) en un medio de cultivo idóneo en placas de agar, recolectando y añadiendo una composición para productos de higiene personal a una densidad de 3×10^5 organismos/ml y posteriormente contando los organismos de la placa de la prueba y del control negativo. El recuento del control negativo se divide entre el recuento de la prueba y así se determina el factor de reducción (compárese con el ejemplo 1).

60 Debido a su actividad sorprendentemente adecuada, los potenciadores de conservación de especial interés son 4-hidroxibencilaldehído y 3-hidroxibencilaldehído.

65 Ya se había demostrado que la adición de grupos hidroxilo a benzaldehído y sus derivados no tenía efecto fungicida en *A. niger*.

Fitzgerald y otros (que centraron sus estudios únicamente en los efectos fungistáticos, y solo en ciertos hongos importantes en sector alimentario sin tener en cuenta *A. niger*), descubrieron que la eliminación de los grupos hidroxilo de 4-hidroxibencilaldehído comportaban una ligera mejora de la actividad fungistática frente a mohos que atacaban alimentos, y la única posición beneficiosa para la actividad antifúngica (fungistática) era la posición 2-OH del anillo de benceno del benzaldehído (J. Agric. Food Chem. 2005, 53,1769-1775).

Además los compuestos mencionados anteriormente solo tienen una intensidad de fragancia ligera. Mientras que la utilización de compuestos de fragancia intensa, como la vainillina, está restringido en productos de higiene personal en función de las notas de la fragancia que se quiere obtener (lo cual puede no ser compatible), los compuestos mencionados anteriormente se pueden combinar con casi cualquier tipo de producto de higiene personal sin alterar significativamente el perfil de la fragancia.

Las composiciones para productos de higiene personal se utilizan para elaborar productos de higiene personal en una forma de aplicación y envoltorio adecuados, tal como se conoce bien en la materia.

Los productos de higiene personal y las composiciones para producirlos, tal como se ha descrito en el presente documento, se utilizan para la limpieza del rostro, el acondicionamiento, el acicalamiento, el embellecimiento, la obtención de una mayor belleza, o bien para potenciar o alterar la apariencia corporal y se aplican sobre la piel o el cuero cabelludo.

Este grupo incluye productos de higiene personal que se aplican y permanecen en la piel o el cuero cabelludo como cremas, pomadas, lociones y ungüentos para las manos, la cara o el cuerpo, perfumes, aguas de colonia, eau de toilette, desodorantes, antitranspirantes, y productos que se aplican en la piel o el cuero cabelludo y que posteriormente se enjuagan como jabones, jabones líquidos, geles de ducha o champús.

Estos productos se comercializan en varias formas de aplicación, por ejemplo en barra, de bola, spray, atomizadores, aerosoles, barras de jabón, polvos, soluciones, geles, cremas, bálsamos o lociones.

Muchos productos de higiene personal se formularán en forma de emulsión u otros productos que contienen lípidos y constituyen un aspecto particular a las formas de realización que se describen en el presente documento. A menudo se incluyen lípidos, por ejemplo, en formulaciones de limpieza que incluyen jabones líquidos o lociones de lavado ricos en aceite. Los compuestos potenciadores de la conservación, tal y como se han definido anteriormente, permiten la formulación de emulsiones o formulaciones conservadas que incluyen lípidos y/o detergentes en las que la actividad (efecto bactericida, fungicida y en especial esporicida) no se pierde a causa de la presencia de una base lipídica y/o detergentes o surfactantes.

En función de la naturaleza del producto de higiene personal, las composiciones para productos de higiene personal, tal y como se han descrito, también se pueden combinar con cantidades estipuladas en la materia de otros excipientes que se utilicen habitualmente en estos productos; en «CTFA Cosmetic Ingredient Handbook», J.M. Nikitakis (ed.), 1ª ed., The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, Inc., Washington, 1988, que se incorpora en el presente documento como referencia, pueden encontrarse selecciones útiles.

En general, entre los excipientes se pueden incluir, por ejemplo, colorantes, fragancias, disolventes, surfactantes, opacificantes, tampones, antioxidantes, vitaminas, emulsionantes, absorbentes de UV, siliconas y similares. Todos los productos pueden ajustarse a un pH deseado mediante tampón, utilizando excipientes disponibles de forma habitual de una forma conocida.

A continuación, se encontrarán una serie de ejemplos no limitativos para ilustrar la presente invención.

A pesar de que las composiciones de productos de higiene personal, productos y métodos relacionados se han descrito anteriormente relacionados con ciertas realizaciones ilustrativas, se debe tener en cuenta que se pueden utilizar otras realizaciones similares, y que se pueden realizar modificaciones o añadir detalles a las realizaciones descritas para realizar la misma función. Además, todas las realizaciones que se describen no son necesariamente una alternativa, ya que se pueden combinar varias realizaciones para obtener las características deseadas. Los expertos en la materia pueden realizar variaciones sin alejarse demasiado de la esencia y el enfoque de la presente divulgación. Por ese motivo, las composiciones, productos y métodos no se deben limitar a una única realización, sino que se deben interpretar con cierta amplitud y manteniendo el enfoque definido por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

Efecto esporicida de los compuestos de prueba en agua

Se añaden esporas de *Aspergillus niger* ATCC 16404 en el agua hasta llegar a una densidad de 3×10^5 esporas/ml. Para preparar estas esporas, la cepa de prueba se incuba durante 5 días en agar de patata y dextrosa a temperatura ambiente. Las esporas se recogen en una solución de Tween 80 al 0,1%, de peptona al 0,1% y NaCl al 0,85% y se ajusta la concentración de esporas a la densidad indicada anteriormente.

Los compuestos de prueba se disuelven en dipropilenglicol a una concentración del 20%.

Estas soluciones de stock se añaden a alícuotas de 10 ml de suspensión de esporas para obtener una concentración final de compuestos de prueba del 0,1%. El efecto esporicida se manifiesta en la reducción del

recuento de esporas tras 7 días.

El factor de reducción se determina tal como se indica a continuación. Las alícuotas de la suspensión de microorganismos preparada anteriormente (aquí: suspensión de esporas preparada tal y como se ha descrito anteriormente) se colocan en placas con un medio de agar adecuado (consultar explicación anterior) y las colonias que se desarrollan se cuentan tanto en las muestras con los compuestos de prueba, como en el control negativo (agua). El recuento del control negativo se divide entre el recuento del compuesto de prueba y así se determina el factor de reducción. Un control negativo (agua) conforme tiene un factor de reducción de 1 (no hay efectos en el microorganismo).

Tabla 1. Efecto esporicida de los compuestos de prueba en agua

Compuesto de prueba	Compuesto de prueba al 0,1%	
	Esporas/ml	Factor de reducción
Control negativo (agua)	2,5 x 10 ⁵	1
Alcohol cumínico	> 1,2 x 10 ⁵	< 2
Mefranal (3-metil-5-fenilpentanal)	4 x 10 ³	63
9-decen-1-ol	1,1 x 10 ⁴	23
4-hidroxibenzaldehído	> 1,2 x 10 ⁵	< 2
n.d. no determinado		

No se consigue una reducción significativa del recuento de esporas mediante la utilización de 4-hidroxibenzaldehído.

Mefranal y 9-decenol presentan un efecto esporicida significativo.

Ejemplo 2

Efecto esporicida de los compuestos de prueba y conservantes en cremas cosméticas

Una crema cosmética (pH 5,5) que se aplica en la piel se formula de la forma siguiente (en % p/p):

Monoestearato de glicerol	3
Glicerina	5
Goma xantana	0,25
Ácido esteárico	7
Aceite de almendras dulces	4
Dilaurato de glicerol	1
Alcohol cetil-estearílico	2
L-arginina	0,5
Agua	añadir 100

El monoestearato de glicerol, el aceite de almendras dulces, el alcohol cetil-estearílico y el dilaurato de glicerol se funden a 80°C. La goma xantana se dispersa en glicerina, la arginina se disuelve en agua y se calienta hasta 75°C. Se añade la suspensión de goma xantana y glicerina a la fase acuosa calentada, se añade la fase oleosa calentada y se mezcla la suspensión a 300 rpm durante 10 minutos mientras se enfría lentamente. En último lugar, se obtiene una emulsión homogénea mediante un homogeneizador de alta velocidad a 5000 rpm.

Las muestras de prueba de crema contienen diferentes cantidades de conservantes y/o de potenciador de conservante. El conservante y el potenciador de conservante se añaden a una alícuota de 10 g de crema en tubos de 50 ml de crema a una concentración (p/p) del 0,1 al 0,5% tal y como se muestra en la tabla que se presenta a continuación. Tras la adición del conservante o del potenciador del conservante, la crema se mezcla minuciosamente para conseguir una distribución homogénea.

Tras 1 a 3 días de homogeneización de la crema (almacenada a temperatura ambiente para obtener una repartición homogénea de los componentes entre la fase acuosa y la fase oleosa), se añade a cada muestra 100 µl de suspensión de esporas de *Aspergillus niger* ATCC 16404 que contienen 3 x 10⁷ esporas/ml (preparado como se describe en el ejemplo 1). En intervalos de prueba regulares se toman muestras de 1 gramo de crema y se añaden a 20 ml de una solución de neutralización con lecitina al 0,2%, Tween 80 al 2% y NaCl al 0,5%. Dichas diluciones se agitan energéticamente durante 10 minutos hasta que se disuelva la crema, y posteriormente las alícuotas de esta solución extienden en placas de agar de patata dextrosa que contienen Tween 80 al 0,2%. Tras 48 a 72 horas se cuenta el número de unidades formadoras de colonias supervivientes (y por lo tanto las esporas supervivientes).

La tabla 2 muestra los efectos de los compuestos de prueba combinados con fenoxietanol.

Tabla 2. Efecto esporicida de muestras de crema con compuestos de prueba y fenoxietanol

Agente de prueba	Esporas/ml tras 7 días	Factor de reducción
Control de comparación (solo fenoxietanol al 0,5%)	$7,37 \times 10^4$	
	Compuesto de prueba al 0,2% y fenoxietanol al 0,5%	
Mefranal (3-metil-5-fenilpentanal)	$3,12 \times 10^4$	1,6
9-decenol	$2,44 \times 10^4$	2,1
	Compuesto de prueba al 0,1% y fenoxietanol al 0,5%	
Benzaldehído	< 100	> 737
4-hidroxibenzaldehído	< 100	> 737
3-hidroxibenzaldehído	< 100	> 737
3-metoxibenzaldehído	< 100	> 737

5 No todos los compuestos con una estructura similar presentan el efecto potenciador. Mefranal y 9-decenol (compuestos con efecto esporicida que se utilizan por si solos en agua al 0,1%), no presentan un efecto potenciador en la crema cosmética en presencia de fenoxietanol, incluso a una concentración del 0,2% de Mefranal o 9-decenol.

10 Sorprendentemente, a pesar de que 4-hidroxibenzaldehído no muestra un efecto esporicida significativo en agua, dicho compuesto y diversos compuestos de prueba muestran una excelente actividad potenciadora en cremas a una concentración del 0,1% (eliminación total de las esporas en 7 días).

Ejemplo 3

Efecto esporicida potenciado de los compuestos conservantes en cremas cosméticas

15 Se compara el efecto esporicida en una crema (preparada tal como se describe en el ejemplo 2) utilizando únicamente los compuestos de prueba o en combinación con fenoxietanol, alcohol bencílico o 2-feniletanol.

20 La tabla 3 muestra el efecto esporicida de los compuestos de prueba en presencia de diversos conservantes (fenoxietanol, alcohol bencílico o 2-feniletanol).

Tabla 3. Efecto esporicida de compuestos de prueba y varios conservantes

Compuesto de prueba	Conservante	Esporas/ml tras 7 días	Factor de reducción
ninguno	ninguno	$1,04 \times 10^5$	
ninguno	Fenoxietanol 0,5%	$6,8 \times 10^4$	1,5
ninguno	2-feniletanol 0,5%	$4,2 \times 10^4$	2,5
ninguno	2-feniletanol 0,25% + alcohol bencílico 0,25%	$2,12 \times 10^4$	4,9
ninguno	2-feniletanol 0,5% + alcohol bencílico 0,5%	$4,8 \times 10^3$	21,7
4-hidroxibenzilaldehído al 0,1%	ninguno	$1,0 \times 10^5$	1,04
4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído	ninguno	$2,08 \times 10^4$	5
3,5-dihidroxibenzaldehído	ninguno	1×10^4	10
4-hidroxibenzilaldehído al 0,1%	Fenoxietanol 0,5%	< 100	> 1040
4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído	Fenoxietanol 0,5%	< 100	> 1040
3,5-dihidroxibenzaldehído	Fenoxietanol 0,5%	< 100	> 1040
4-hidroxibenzilaldehído 0,1%	2-feniletanol 0,5%	< 100	> 1040
4-hidroxibenzilaldehído 0,1%	2-feniletanol 0,25% + alcohol bencílico 0,25%	< 100	> 1040
4-hidroxibenzilaldehído 0,1%	2-feniletanol 0,5% + alcohol bencílico 0,5%	< 100	> 1040

Los resultados de la tabla 3 muestran que el efecto esporicida en las esporas de *Aspergillus niger* solo se consigue si se combinan los compuestos de prueba con fenoxietanol, 2-feniletanol o 2-feniletanol/alcohol bencilico. Por si solos ni los compuestos de prueba, ni los conservantes son capaces de llegar al efecto esporicida necesario para preservar los productos de higiene personal.

Ejemplo 4

Actividad de amplio espectro para eliminar esporas de bacterias, levaduras y mohos en cremas cosméticas

Como organismos de prueba se utilizan *Staphylococcus aureus* (DSMZ 799) y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442). Las cepas se hacen crecer durante la noche en medio Mueller-Hinton y se ajusta la densidad de células a 1×10^8 ufc (unidades formadoras de colonias) por ml.

Se combinan las dos cepas de bacterias a una proporción de 1:1 y se añaden 100 µl de este inóculo mezclado a alícuotas de 10 ml de crema cosmética complementada con los compuestos de prueba tal y como se describe en el ejemplo 2, y en la concentración que se indica en la tabla que se encuentra a continuación.

Las mezclas resultantes se incuban a temperatura ambiente y se toman muestras para analizar a intervalos regulares, se suspenden en una solución de neutralización y se diluyen como se ha descrito anteriormente (ejemplo 2).

Las alícuotas de estas muestras suspendidas y diluidas se colocan en placas con agar de soja tríptico y complementado con Tween 80 al 0,5% y posteriormente se incuban durante 24 horas a 37°C. Se cuentan las bacterias supervivientes.

Se lleva a cabo el mismo procedimiento descrito anteriormente pero con las modificaciones indicadas a continuación con una mezcla de las tres cepas de levadura *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida guilliermondii* ATCC 6260 y *Candida parapsilosis* ATCC 22019, que sustituyen las cepas bacterianas.

Las cepas de levadura se incuban en medio líquido Sabouraud, se lavan y suspenden en medio salino, y se ajustan a una concentración de 5×10^7 ufc (unidades formadoras de colonias) por ml. Posteriormente el inóculo de las tres cepas se combina en una proporción de 1:1:1. Para poder determinar el factor de reducción al contar las colonias formadas, las muestras inoculadas con las cepas de levadura extienden en placas de agar de patata dextrosa, y se incuban hasta que se forman las colonias y entonces se cuentan.

En la tabla 4 se muestran los resultados.

Tabla 4. Actividad de las composiciones de prueba contra bacterias y levaduras

Compuesto de prueba al 0,1%	Conservante al 0,5%	Bacterias (ufc/g crema)		Levaduras (ufc/g crema)	
		24 h	7 d	48 h	7 d
ninguno	ninguno	3×10^5	3×10^5	$2,7 \times 10^5$	$2,2 \times 10^5$
ninguno	Fenoxietanol	$2,42 \times 10^5$	$4,1 \times 10^4$	$1,94 \times 10^5$	$1,1 \times 10^4$
4-hidroxibenzaldehído	ninguno	$3,8 \times 10^3$	$1,28 \times 10^4$	$7,4 \times 10^3$	$2,2 \times 10^5$
4-hidroxibenzaldehído	Fenoxietanol	$1,9 \times 10^4$	< 200	< 200	< 200
4-hidroxibenzaldehído	2-feniletanol	1×10^3	< 200	< 200	< 200

Ejemplo 5

Efecto potenciador de los compuestos de prueba en conservantes

Los experimentos que se describen en los ejemplos 2-4 se llevan a cabo con concentraciones variables de compuesto de prueba y conservantes como se indica en la tabla 5. La tabla indica las concentraciones de compuesto de prueba y conservante con las que se realizan las pruebas en porcentaje de peso, y los resultados muestran el factor de reducción (calculado como se ha indicado anteriormente) en el caso de una mezcla de bacterias (preparada como se ha descrito en el ejemplo 4) y *A. niger* tras 24 horas o 7 días.

Los resultados muestran un efecto potenciador del compuesto de prueba (4-hidroxibenzaldehído) en presencia del compuesto conservante (fenoxietanol).

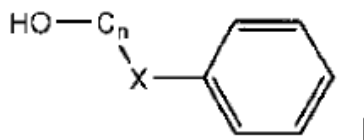
Tabla 5. Efecto potenciador de los compuestos de prueba en conservantes

Compuesto de prueba (% p/p)	Conservante (% p/p)	Factor de reducción <i>A. niger</i>, 7 días
0	0	1
0	1	236
0	0,8	16
0,05	0,5	66
0,1	0,5	> 1180
0,1	0,3	295
0,1	0	2

REIVINDICACIONES

1. Composición para productos de higiene personal que incluye

5 a) como mínimo, un compuesto de la fórmula I

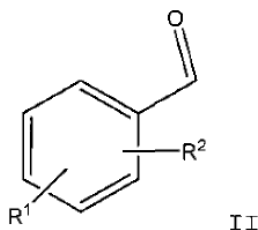


en el que X se selecciona entre C y O, y n se selecciona entre 0, 1, 2 y 3,

en el que si X es O, entonces n se selecciona entre 2 y 3, y si X es C, entonces n se selecciona entre 0, 1 y 2,
 10 en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que incluye fenoxietanol, 2-feniletanol, alcohol bencílico, 3-fenoxipropanol, y 3-fenilpropanol,

y en el que el, como mínimo, de un compuesto de la fórmula I tiene una concentración total del 0,1 al 1% (p/p);

b) como mínimo, de un compuesto derivado del benzaldehído según la fórmula II.



15 en el que R1 y R2 se seleccionan entre H, metilo, hidroxilo, metoxilo, o R1 conjuntamente con R2 forman un sustituyente 3,4-metilendioxi, y

en el que si R1 es H, entonces R2 se selecciona entre metilo, hidroxilo, y metoxilo, y

en el que si R2 es hidroxilo, entonces R1 se selecciona entre H, hidroxilo, y metoxilo, y

20 en el que dicho compuesto derivado de benzaldehído se selecciona entre el grupo formado por 4-hidroxibenzaldehído, 3-hidroxibenzaldehído, 3-metoxibenzaldehído, 2,4-dihidroxibenzaldehído, 3,5-dihidroxibenzaldehído, y 4-hidroxil-2-metoxibenzaldehído,

y en el que el, como mínimo, de un compuesto derivado de benzaldehído según la fórmula II tiene una concentración total del 0,05 al 0,5% (p/p);

25 y una base apta para usos cosméticos,

con la condición de que la composición no contenga una concentración de compuestos conservantes o con efectos bactericidas, fungicidas o esporicidas seleccionados del grupo compuesto por:

30 formaldehído; un compuesto donador de formaldehído que incluye diazolidinil urea, imidiazolidinil urea, y DMDM hidantoína;

un compuesto halogenado, que incluye alcohol 2,4-diclorobencílico, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol y butilcarbamato de yodopropinilo;

35 un compuesto de parabeno, que incluye metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno, isopropil parabeno y bencil parabeno;

y un fungicida que es seleccionado entre Quaternium-15 (CAS 51229-78-8), metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona.

40 2. Composición para productos de higiene personal, según la reivindicación 1, en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,2 al 0,9%, del 0,2 al 0,8%, y del 0,3 al 0,6% (p/p).

45 3. Composición para productos de higiene personal, según la reivindicación 1, en la que el, como mínimo, de un compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, y del 0,1 al 0,2% (p/p).

4. Composición para productos de higiene personal, según la reivindicación 1, en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración del 0,2 al 0,8% (p/p), y en la que el, como mínimo, de un compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, y del 0,1 al 0,2% (p/p).

50 5. Composición para productos de higiene personal, según la reivindicación 1, en la que el, como mínimo, de un compuesto a) se encuentra en una concentración del 0,3 al 0,6% (p/p), y en la que el, como mínimo, de un

compuesto b) se encuentra en una concentración seleccionada del 0,075 al 0,3%, y del 0,1 al 0,2% (p/p).

- 5 6. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionada entre composiciones para productos de higiene personal que se aplican y permanecen en la piel o el cuero cabelludo en las que se incluyen cremas, pomadas, lociones y ungüentos para las manos, la cara o el cuerpo, perfumes, aguas de colonia, eau de toilette, desodorantes, antitranspirantes, y productos que se aplican en la piel o el cuero cabelludo y que posteriormente se enjuagan como jabones, jabones líquidos, geles de ducha o champús.
- 10 7. Producto de higiene personal que incluya la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionada entre dispositivo en barra, de bola, spray, aerosoles, barras de jabón, polvos, soluciones, geles, cremas, bálsamos y lociones.
- 15 8. Producto de higiene personal o composición para el mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que composición de dicho producto de higiene personal incluye lípidos.
- 20 9. Producto de higiene personal o composición para el mismo, según la reivindicación 8, cuya composición es una emulsión.
- 25 10. Producto de higiene personal o composición para productos de higiene personal, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, cuyo pH va de 5 a 9.
- 30 11. Utilización, como mínimo, de un compuesto a), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y, como mínimo, un compuesto b), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de una composición para productos de higiene personal conservados, o un producto de higiene personal conservado.
- 35 12. Método para elaborar una composición para productos de higiene personal conservada con un efecto bactericida suficientemente elevado para tener un factor de reducción, como mínimo, de 1000 en 7 días en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, y cuyo efecto esporicida es suficientemente elevado para tener un factor de reducción, como mínimo de 100 en 7 días en el caso de *Aspergillus niger*, al incorporar una cantidad eficaz de, como mínimo, un compuesto a) y, como mínimo, un compuesto b), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a una base de producto de higiene personal, formando así una composición para productos de higiene personal siguiendo las condiciones, según la reivindicación 1.
13. Método para elaborar un producto de higiene personal conservado al dar a conocer la composición para productos de higiene personal, según la reivindicación 6, y convertirla en una forma de aplicación apropiada del producto de higiene personal que incluye dispositivos en barra, de bola, spray, atomizadores, aerosoles, barras de jabón, polvos, soluciones, geles, cremas, bálsamos y lociones.