

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 555**

51 Int. Cl.:

A61L 101/34 (2006.01)
C07C 35/00 (2006.01)
C07C 205/00 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/40 (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.11.2008 E 08854415 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2224973**

54 Título: **Conservantes para composiciones cosméticas, de tocador y farmacéuticas**

30 Prioridad:

29.11.2007 US 4760 P

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

13.09.2016

73 Titular/es:

**INOLEX INVESTMENT CORPORATION (100.0%)
103 SPRINGER BUILDING 3411 SILVERSIDE
ROAD
WILMINGTON, DE 19810, US**

72 Inventor/es:

WINN, DANIEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 582 555 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

Conservantes para composiciones cosméticas, de tocador y farmacéuticas

Campo de la invención

5 Los productos tópicos cosméticos, de tocador y farmacéuticos tales como cremas, lociones, pastas, líquidos, aerosoles, champús, geles, bastones, toallitas húmedas, barras, polvos y gránulos, se conocen en la técnica por ser susceptibles de infección microbiana. Las materias primas, el envasado y el entorno de fabricación para estos productos con frecuencia no son suficientemente estériles, de forma que pequeñas cantidades de contaminantes microbianos pueden penetrar en los productos finales. El transporte y almacenaje de productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos en algunos casos se llevan a cabo en condiciones no controladas. Con frecuencia, el producto cosmético, de tocador o farmacéutico puede estar expuesto a temperaturas más elevadas que las recomendadas, lo cual también puede acelerar la velocidad de proliferación de microbios a menos que se incorporen a la formulación un componente y/o componentes antimicrobianos eficaces de manera apropiada. Una vez que se abre el envase del producto, está sujeto a contaminación adicional procedente del uso repetido por parte del consumidor. Un consumidor puede apreciar infección microbiana mediante la decoloración y/o olor no deseado de un producto, o podría apreciar cantidades microscópicas de microorganismos tales como mohos en el producto. La proliferación microbiana también puede provocar la degradación de los compuestos químicos y/o activos en la formulación cosmética, de tocador o farmacéutica, lo cual puede conducir a inestabilidad del producto y/o emulsión. Un producto que se ha contaminado por organismos microbianos también puede conducir a infecciones en el usuario una vez que se aplica a la piel, cuero cabelludo y/o membranas mucosas de un humano. Por tanto, es importante para los fabricantes y comercializadores de dichos productos la capacidad de ofertar productos que resistan la proliferación microbiana y proporcionen un producto seguro y estable con un largo período de caducidad.

10 Los fabricantes de productos tópicos cosméticos, de tocador y farmacéuticos normalmente añaden pequeñas cantidades de uno o más compuestos conservantes a sus formulaciones para evitar la proliferación microbiana. Los conservantes preferidos pueden ser solubles en agua, ya que normalmente es la fase de agua de un producto la que es más susceptible de proliferación microbiana. Los conservantes preferidos son eficaces en el uso de niveles que conducen a eficacia de coste, y no provocan irritación excesiva, una desventaja que se asocia con muchos compuestos conservantes. Los conservantes preferidos son los que no afectan de manera negativa a las propiedades estéticas de la formulación tales como olor y color. Además, también resulta deseable que el conservante no afecte a los atributos de rendimiento y/o actividad del producto. Finalmente, dichos conservantes deben seguir las recomendaciones establecidas por la normativa y legislación nacional individual. En la mayoría de países, estas regulaciones limitan el tipo y cantidad de uso de los conservantes que se pueden incluir en un producto. En algunos países, se permiten determinados conservantes únicamente para productos de aclarado (tales como geles de ducha) pero no para productos de permanencia (tales como cremas cutáneas). Por tanto, los conservantes preferidos serían aquellos que no estén prohibidos en ningún país, y que no se encuentren restringidos a únicamente determinados tipos de producto.

15 Los conservantes usados en productos tópicos cosméticos, de tocador y farmacéuticos deben también cumplir las preferencias del consumidor. En los últimos años, los conservantes cosméticos han constituido un objetivo frecuente de los grupos académicos y activistas que cuestionan su seguridad toxicológica. Los informes de medios resultantes han sugerido que determinados conservantes pueden resultar peligrosos. Como resultado de ello, los fabricantes prefieren usar conservantes que no tengan publicidad negativa y no afecten negativamente a la aptitud de comercialización del producto.

20 Los conservantes usados en los productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos deben permitir que los productos pasen de manera satisfactoria los protocolos de ensayo microbiológicos, conocidos como "ensayos de objetivo", establecidos por la normativa gubernamental y las organizaciones comerciales. Los ensayos de objetivo se llevan a cabo mediante la adición de cantidades conocidas de microorganismos a un producto y medición del aumento o disminución de la población de microorganismos con el tiempo. Los organismos incluyen bacterias Gram-positivo, bacterias Gram-negativo, levaduras y mohos. La Cosmetic, Toiletries and Fragrance Association (CTFA) ha definido un ensayo de objetivo que está ampliamente aceptado como norma en la industria cosmética, de tocador y farmacéutica. El ensayo requiere que la cantidad de bacterias se reduzca en un 99 % en siete días, y que la cantidad de levaduras y hongos (mohos) se reduzca en un 90 % en siete días. Con el fin de pasar un ensayo de objetivo, el producto debe contener las cantidades apropiadas y tipos de compuestos conservantes que permitan una eficacia antimicrobiana frente a un amplio espectro de microorganismos en un corto período de tiempo.

25 En los últimos años, los fabricantes de productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos se han visto muy limitados en cuanto a la elección de los agentes conservantes. Una clase de biocidas que ha resultado altamente eficaz en los productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos incluye los donantes de formaldehído, tales como imidazolidinil urea, diazolidinil urea y DMDM hidantoína. No obstante, se considera que muchos de los citados compuestos son irritantes cutáneos y el uso de donantes de formaldehído está muy restringido por la normativa en la Unión Europea y Japón.

Otra clase de conservantes incluye las isotiazolinonas, tales como KATHON® CG, disponible comercialmente en

Rohm & Haas, Filadelfia, PA, que contiene una isotiazolinona sustituida con cloro (metilcloroisotiazolinona). Esta isotiazolinona con sustitución de cloro ha demostrado irritación potencial y está prohibida para productos de uso y permanencia en algunos países.

5 Otra clase de conservantes son los compuestos aromáticos clorados, tales como clorofenesina. No se usan ampliamente en productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos ya que exhiben un olor muy intenso y desagradable. En general, también se usan los compuestos clorados en herbicidas y pesticidas, y se sabe que muchos son tóxicos para el hombre, y de este modo los compuestos clorados pueden tener una percepción negativa por parte del consumidor.

10 Otra clase de conservantes es ácidos para-hidroxibenzoicos, conocidos como parabenos. Las mezclas conservantes que contienen parabenos, tales como GERMABEN® y LIQUAPAR®, disponibles comercialmente en International Specialty Products, y PHENONIP®, disponible comercialmente en Clariant, son los sistemas de conservantes más ampliamente usados y se han empleado de forma segura y eficaz durante más de 20 años. No obstante, informes de investigación tales como el reciente de Journal of Applied Toxicology [2004, 24, 5] han sugerido que los parabenos son posibles agentes cancerígenos en humanos. El medio ha sugerido que los productos que contienen parabenos son peligrosos. Los grupos de consumidores, tales como Breast Cancer Action, han presionado a las compañías cosméticas y de productos de tocador a retirar los parabenos de sus productos. Como resultado de ello, los parabenos ahora se encuentran prohibidos de facto en muchos segmentos de la industria cosmética y de productos de tocador.

20 En la Solicitud de Patente Publicada de Estados Unidos US-2005-0228032-A1, International Specialty Products describe una mezcla conservante de amplio espectro que no contiene parabenos que incluye glicoles, fenoxietanol y ácidos orgánicos. La patente de Estados Unidos 6.447.793 B2, Engelhard Corporation, describe sistemas de conservación de amplio espectro que no contienen parabenos que incluyen fenoxietanol, clorfenesina y ácidos orgánicos. Dichas mezclas fallan a la hora de cumplir todos los requisitos deseados por la industria, ya que los ácidos orgánicos solo son eficaces como biocidas en los productos que tienen un pH ácido. Los productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos que tienen pH ácido pueden estar limitados a determinadas composiciones de permanencia, tales como cremas y lociones. Los ácidos orgánicos son biocidas completamente ineficaces a pH neutro, y de este modo estas mezclas de conservantes no resultan apropiadas para productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos de pH neutro, tales como jabones corporales y champús.

30 La Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2007-0207105-A1 describe una composición antimicrobiana que incluye un diol vecinal, que es un líquido a temperatura ambiente y un compuesto de isotiazolinona en la composición. El diol vecinal puede ser un compuesto tal como un 1,2-alcano diol o un monoéter glicerílico. La isotiazolinona puede ser metilisotiazolinona, tal como 2-metil-3-(2H)isotiazolinona. [013]. Según se hace referencia en la presente memoria, los compuestos conocidos como ácidos hidroxámicos son parte de una familia de ácidos orgánicos de fórmula general R-C(=O)-N(R')-OH. El ácido alquenilhidroxámico, ácido sórbico hidroxámico, se conoce en la técnica por tener propiedades antifúngicas. Véase, por ejemplo, W.F. Dudman, Appl. Microbiol., 11(4), pp. 362-364 (Julio, 1963). Se ha propuesto para su uso como conservante alimentario. No obstante, el ácido sórbico hidroxámico no se usa comercialmente para dicha aplicación, ya que se ha comprobado que es mutagénico. Los ácidos alquilhidroxámicos tienen excelentes propiedades de unión y su uso comercial está casi completamente en la industria de procesamiento de minerales para la mejora de la recuperación de minerales valiosos. Véase, por ejemplo, Pradip y Fuerstenau, "Mineral Flotation with Hydroxamate Collectors", en "Reagents in the Minerals Industry", Ed. M. J. Jones y R. Oblatt, Inst. Min. Met., Londres, pp. 161-168 (1984). Los productos comerciales AM2 (R) de Ausmelt Limited of Melbourne, Australia, y AERO(R) S6493 de Cytec Industries, Inc., West Patterson, N.J., son formulaciones de procesamiento de minerales que contienen ácidos alquilhidroxámicos.

45 También se sabe que los ácidos alquilhidroxámicos inhiben la actividad catalítica de la enzima ureasa, y por tanto pueden ser útiles para reducir el olor que resulta de la descomposición de la orina en amoníaco. Easi Corporation Limited of Japan describe el uso de ácidos alquilhidroxámicos como parte de las composiciones de eliminación de olores como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 3.978.208. Easi Corporation también ha demostrado que los ácidos alquilhidroxámicos pueden ser útiles para el tratamiento de los cálculos renales urinarios en humanos como se comenta en la patente de Estados Unidos N.º 4.256.765. Más recientemente, Lion Corporation of Japan demostró en la patente de Estados Unidos N.º 4.661.342 que los ácidos alquilhidroxámicos saturados, tales como ácido caprilhidroxámico, tienen eficacia anti-bacteriana frente a los mutantes de Streptococo en la cavidad oral humana. No obstante, dichos componentes no se han adoptado para las formulaciones cosméticas, de tocador y farmacéuticas.

55 A partir del documento WO 99/39704 se conoce el uso de derivados de N-formil hidroxilamina como agentes antibacterianos, en particular en composiciones farmacéuticas y veterinarias para el tratamiento de infecciones bacterianas o colonización. Finalmente, a partir del documento US 4.661.342 se conoce una composición oral que contiene ácido hidroxámico representada por medio de la fórmula R-CH₂-CO-NHOH (en la que R es un grupo alquilo o un grupo alcóxifenilo) o una de sus sales tal como ácido 2-(4-butoxifenil)acetoxihidroxámico, ácido 2-(4-metoxifenil)acetoxihidroxámico, ácido caprilhidroxámico o ácido laurohidroxámico, que evita los mutantes de Streptococcus frente a la colonización en la cavidad oral y es eficaz para evitar las caries dentales y también para evitar y remediar la enfermedad periodontal.

Existe una necesidad en la técnica de conservantes adicionales con fines tópicos cosméticos, de tocador y farmacéuticos que estén libres de parabenos, donantes de formaldehído y compuestos clorados, cuyo uso se encuentra aprobado de forma global en productos de aclarado y de permanencia, y que sean eficaces frente a un amplio espectro de microorganismos a diferentes niveles de pH, especialmente a pH neutro.

5 **Breve resumen de la invención**

Uno o varios de estos objetivos se logran de acuerdo con la invención mediante un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 y una composición de acuerdo con la reivindicación 16. Las reivindicaciones dependientes pueden hacer referencia a realizaciones preferidas de la invención.

10 La invención incluye un procedimiento para conservar una formulación tópica cosmética, de tocador o farmacéutica frente a la contaminación o proliferación microbiológica, que comprende añadir una cantidad eficaz de al menos un ácido hidroxámico, una sal y/o uno de sus complejos.

15 Una composición también se encuentra dentro del alcance de la invención, ya que es útil para la conservación de formulaciones tópicas cosméticas, de tocador y farmacéuticas, en la que la composición se encuentra sustancialmente libre de parabenos, comprendiendo al menos un ácido hidroxámico, una sal y/o uno de sus complejos, y al menos un alcohol.

Además, se incluye en la presente memoria el uso de la citada composición para un producto de higiene personal o un producto farmacéutico.

Descripción detallada de la invención

20 Un ácido alquilhidroxámico o hidroxámico como se hace referencia en la presente memoria puede estar presente en su forma libre (no-neutralizada) o sal (neutralizada), y debería entenderse que las expresiones "ácido hidroxámico" y "ácido alquilhidroxámico" incluyen dentro de su alcance la forma de ácido libre de los compuestos así como también sus sales y/o sus complejos así como también materiales que son precursores de dichos compuestos, sales y complejos que tras adición reaccionan para formar dichos compuestos, sales y complejos, a menos que se indique específicamente lo contrario.

25 La invención incluye un procedimiento de conservar una formulación tópica, cosmética, de tocador o farmacéutica sustancialmente libre de parabenos frente a la contaminación o proliferación microbiológica. Según se usa en la presente memoria, "tópico" significa aplicación de la composición cosmética, de tocador o farmacéutica al cabello o la piel y superficies externas del cuerpo, y no incluye usos orales o de membrana de mucosas internas. El procedimiento incluye la adición de una cantidad eficaz de al menos un ácido hidroxámico, sal, complejo o precursor(es) del mismo, solo o en combinación con una cantidad eficaz de al menos un alcohol a dicha formulación. También dentro de la invención se encuentra una composición conservante, sustancialmente libre de parabenos, que incluye una mezcla de al menos un ácido hidroxámico, una sal, complejo o precursor(es) del mismo con al menos un alcohol, así como también un producto para higiene personal o un producto farmacéutico que incluye dichas composiciones conservantes.

35 En el procedimiento de la presente memoria, al menos un ácido hidroxámico incluye un ácido alquilhidroxámico, tal como los descritos de forma adicional en la presente memoria a continuación. Un ácido alquilhidroxámico puede tener una cadena carbonada lineal o ramificada de aproximadamente dos a aproximadamente veintidós átomos de carbono, y preferentemente de aproximadamente seis a aproximadamente doce átomos de carbono. Las cadenas carbonadas pueden incluir enlaces dobles, es decir, áreas de insaturación y también pueden tener funcionalidad dependiendo de las propiedades y uso final deseado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden ser sustituyentes beneficioso terminales o laterales sobre la cadena, lo que conduce a una mejor compatibilidad con agua.

40 Otros grupos funcionales similares que cumplen los criterios de ser compatible con y/o cuyo uso se sugiere en formulaciones cosméticas, de tocador y/o farmacéuticas también se encuentran dentro del alcance de la invención. Dichos ácidos hidroxámicos también se pueden sintetizar a partir de aceites naturales usando catalizadores de lipasa así como también otras técnicas de síntesis hidroxámica conocidas en la técnica o pendientes de desarrollo. Los ejemplos de dichos ácidos alquilhidroxámicos incluyen, pero no de forma limitativa, ácido hexanohidroxámico, ácido caprilhidroxámico, ácido caprohidroxámico, ácido laurohidroxámico y sus mezclas y combinaciones, y del modo más preferido es ácido caprilhidroxámico. Debería apreciarse en la presente memoria que los precursores, tales como hidroxilo ácidos en combinación, por ejemplo, clorhidrato de hidroxilamina o compuestos similares que pueden reaccionar en la solución y/o en la formulación para formar los diversos ácidos hidroxámicos y alquilhidroxámicos, sales y/o complejos de los mismos como se conoce en la técnica, también se pueden usar en lugar de un aditivo directo dentro del alcance de la invención.

55 Es preferible que en el procedimiento, la composición además incluya al menos un alcohol, preferentemente un diol, y del modo más preferido uno o más dioles vecinales. Los "dioles vecinales", según se usan en la presente memoria, son materiales que tienen grupos hidroxilo que están unidos a átomos en la molécula que está a continuación, es decir, en la que dos átomos que portan cada uno un grupo hidroxilo están unidos entre sí. Los ejemplos de compuestos de diol vecinal apropiados para su uso en la invención incluyen, pero no de forma limitativa, etilen glicol

- y propilen glicol. Dichos materiales son conocidos por su uso como humectantes y disolventes en productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos. También se sabe que tiene cierta actividad antimicrobiana modesta como se describe en la Publicación de Estados Unidos N.º 2007-0207105-A1, cuya divulgación se refiere en parte relevante a dioles vecinales, y las composiciones que incorporan estos compuestos se incorporan en la presente memoria por referencia.
- Los dioles vecinales más preferidos para su uso en las composiciones descritas en la presente memoria cuando se usan en aplicaciones cosméticas, de tocador y farmacéuticas son dioles vecinales lineales de longitud de cadena media que demuestran actividad antimicrobiana a niveles de uso relativamente bajos. Dichos dioles incluyen 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, caprilil glicol 1,2-decanodiol. Otros dioles vecinales útiles en las composiciones descritas en la presente memoria incluyen moléculas procedentes de glicerina. La glicerina se puede hacer reaccionar con otras moléculas a su posición 1 y 3, dejando dos grupos hidroxilo vecinales. Por ejemplo, los monoésteres de glicerilo, tales como etilhexilglicerina [3-(2-etilhexiloxi)propano-1,2-diol], disponibles comercialmente como SENSIVA@SC50 de Schulke & Mayr, son dioles vecinales líquidos útiles que tienen propiedades antimicrobianas. Los monoésteres de glicerilo tales como monolaurato de glicerilo, mono caproato de glicerilo, o monocaprilato de glicerilo, estando el último disponible comercialmente como LEXGARD@GMCY de Inolex Chemical Company, Filadelfia, PA, son dioles vecinales antimicrobianos útiles. Para la conservación de productos cosméticos, de tocador y farmacéuticos, se sabe que los dioles vecinales son eficaces frente a las bacterias y levaduras pero débiles frente a hongos. En el libro, D. Steinberg, *Preservatives for Cosmetics*, 2ª edición (2006), p. 102, el autor se refiere a dioles vecinales “que presentan la actividad más débil frente a hongos”. En el artículo, D. Smith et al., “The Self-Preserving Challenge”, *Cosmetic & Toiletries*, N.º. 1, 115, N.º. 5 (Mayo 2000), se describen dioles vecinales que tienen actividad frente a bacterias, pero que son “limitados frente a *Aspergillus*”. Dado que *Aspergillus niger* es uno de los microorganismos usados en el ensayo de objetivo de CTFA, los productos con dioles vecinales que se describen en la presente memoria como único conservante pueden no pasar de forma suficiente el ensayo de objetivo CTFA.
- Las composiciones descritas en la presente memoria son útiles para la conservación de formulaciones tópicas cosméticas, de tocador y farmacéuticas. En dichas formulaciones para lograr las ventajas de la invención, es preferible que las composiciones estén sustancialmente libres de parabenos, y preferentemente completamente libres de parabenos. Las composiciones pueden ser las mismas que las descritas anteriormente con respecto a su procedimiento.
- Preferentemente, las composiciones incluyen al menos un diol vecinal en cantidades de, por ejemplo, aproximadamente un 0,001 % en peso a aproximadamente un 99,999 % en peso de la mezcla de ácido hidroxámico, una de sus sales o complejos, con al menos un alcohol. El ácido hidroxámico, una de sus sales o complejos preferentemente están presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 99,999 % en peso de la mezcla afirmada. Si los precursores para ácidos hidroxámicos, sales o complejos se usan como componentes de acuerdo con un aspecto de la invención, los porcentajes en peso descritos en la presente memoria y a continuación de forma adicional, hacen referencia a la cantidad de compuesto formado deseado en las mezclas en las composiciones, en el que los compuestos se forman a partir de la reacción o combinación de precursor.
- Las composiciones pueden además incluir un agente de solubilización en cantidades de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 70 % en peso de mezclas de alcohol y/o ácido hidroxámico. Los ejemplos de agentes de solubilización incluyen dioles.
- La invención también incluye productos para higiene personal y productos farmacéuticos que incluyen composiciones útiles para su conservación, en los que las composiciones también están preferentemente de forma sustancialmente libre de parabenos y son como se describen en la presente memoria de acuerdo con la invención.
- En los productos para higiene personal, las composiciones están preferentemente presentes en cantidades de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10,00 % en peso del producto para higiene personal. En los productos farmacéuticos, las composiciones están preferentemente presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10,00 % en peso del producto farmacéutico.
- A pesar de los usos previos de ácido hidroxámico en otras industrias, la invención describe un procedimiento que incluye añadir una cantidad eficaz de al menos un ácido alquilhidroxámico a formulaciones tópicas cosméticas, de tocador y farmacéuticas que tiene como resultado un procedimiento de conservación eficaz, de amplio pH y no tóxico frente a un intervalo de bacterias gram-positivo, bacterias gram-negativo, levaduras y hongos. Las formulaciones proporcionadas mediante el uso de este procedimiento pueden pasar los criterios de aceptación normativos tales como el objetivo CTFA.
- Los ácidos hidroxámicos apropiados incluyen ácidos alquilhidroxámicos que incluyen al menos un grupo alquilo de una longitud de cadena de aproximadamente dos a aproximadamente veintidós átomos de carbono, que pueden ser ramificados o lineales en cuanto a estructura, sustituidos o no sustituidos y saturados o insaturados como se ha afirmado con anterioridad. Los ácidos alquilhidroxámicos preferidos contienen grupos alquilo de una longitud de cadena de aproximadamente seis a aproximadamente doce átomos de carbono y del modo más preferido cadenas

lineales de esa longitud. Los ácidos alquilhidroxámicos más preferidos son ácido caprilhidroxámico, que tiene una cadena terminal lineal de ocho átomos de carbono y ácido caprohidroxámico, que tiene una cadena lineal de diez átomos de carbono. Dichos ácidos alquilhidroxámicos se pueden usar solos o en combinación para variar los efectos y las propiedades, y/o pueden ser el resultado del uso de precursores usados como componentes de partida como se ha descrito con anterioridad.

Los compuestos preferidos tiene la fórmula como se muestra en la Fórmula (I):



en la que R es una cadena carbonada sustituida o no sustituida, lineal o ramificada, de aproximadamente dos a aproximadamente veintidós átomos de carbono, que puede estar interrumpida por uno o más átomos de oxígeno, y puede incluir enlaces de carbono saturados o insaturados. Por consiguiente, los grupos R pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio y grupos similares, son ramificados o lineales, y los grupos pueden estar funcionalizados usando grupos sustituidos, incluyendo grupos terminales hidroxilo u otros grupos terminales de productos cosméticos, de tocador y/o farmacéuticos aceptables para su uso y compatibles con dichas aplicaciones terminales. R¹ puede ser hidrógeno o R.

Se puede proporcionar una conservación eficaz adicional al uso del ácido hidroxámico si se usa una cantidad eficaz de al menos un alcohol en una mezcla con al menos un ácido hidroxámico. Los alcoholes más preferidos son dioles vecinales.

En una realización preferida, se mezcla caprilil glicol con ácido caprilhidroxámico. En otra realización preferida, se mezcla caprilil glicol con ácido caprilhidroxámico y además se mezcla con uno o más glicoles o dioles vecinales que son líquidos a temperatura ambiente, de manera que la mezcla completa sea líquida y por tanto fácil de mezclar para dar lugar a una emulsión cosmética, de tocador o farmacéutica. Dichos glicoles líquidos y dioles vecinales incluyen etilhexilglicerina, 1,2-hexanodiol, 1,2-pentanodiol, propileno glicol, butileno glicol y hexileno glicol.

Es preferible en la presente memoria, que en las composiciones cosméticas, de tocador o farmacéuticas preferidas, al menos un ácido hidroxámico esté presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 10 por ciento en peso, y más preferentemente de aproximadamente de un 0,1 a aproximadamente un 5 por ciento en peso de una mezcla de al menos un ácido alquilhidroxámico con al menos un diol vecinal y cualquier agente solubilizador opcional y/o agua como se afirma en la presente memoria. Aunque es necesario un ácido alquilhidroxámico solamente, se pueden usar dichos materiales que se han descrito anteriormente solos o en combinación unos con otros y con uno o más dioles vecinales. La cantidad de ácido alquilhidroxámico y componentes de diol vecinal en la mezcla debería escogerse para proporcionar preferentemente una relación de ácido(s) alquilhidroxámico(s) con respecto a diol(es) vecinal(es) en la mezcla a proporcionar a la composición que sea de aproximadamente 99,999:0,001 a aproximadamente 0,001:99,999 y más preferentemente de aproximadamente 10,00:0,01 a aproximadamente 0,01:10,00, y del modo más preferido de 10,0:0,1 a aproximadamente 0,1:10,0.

En una realización preferida, también se incorpora un disolvente adicional a una mezcla de un diol vecinal y un ácido alquilhidroxámico para preparar una mezcla de al menos tres componentes que después se incorpora a una formulación cosmética, de tocador o de tocador. En dicha realización, se incluye un glicol adicional o diol vecinal que es líquido a temperatura ambiente en la mezcla en una cantidad de aproximadamente un 1 por ciento en peso a aproximadamente un 70 por ciento en peso de la mezcla, basado en el peso total de la mezcla.

Las formulaciones preparadas para composiciones tópicas cosméticas y de tocador de la presente memoria referidas como composiciones para higiene personal y composiciones farmacéuticas tópicas, pueden incluir cualesquiera otros colorantes, fragancias, ingredientes activos u otros aditivos que normalmente se usan y/o se desarrollan en la técnica para su uso en las formulaciones farmacéuticas y de higiene personal, en la que los aditivos varían dependiendo de la formulación en la que se usan las composiciones preferidas, es decir, si las formulaciones se usan en tratamientos cutáneos tales como composiciones humectantes, tonificantes cutáneos, limpiadores cutáneos, cremas de noche, cremas cutáneas, cremas para afeitado, lociones para higiene cutánea u otras preparaciones cosméticas; maquillaje, tal como maquillaje de base, maquillaje líquido y en polvo, mascarillas, barras de labios, colorete, brillo, perfiladores de ojos y similares; u otras composiciones para higiene personal y/o farmacéuticas, tales como, filtros solares, bálsamos labiales, perfumes, aceites para masaje, champús, acondicionadores, champús acondicionadores, geles para moldeado capilar, reparadores capilares, tónicos capilares, fijadores capilares, espumas capilares, geles de tocador y ducha, jabones líquidos, pulverizadores humectantes, maquillaje, formulaciones en forma de polvo prensadas, aditivos para baño, preparaciones oftálmicas, jabones de formación de espuma y jabones corporales, toallitas húmedas higiénicas, agentes higiénicos para manos, toallitas húmedas y otros. Debería entenderse, en base a la presente divulgación, que una amplia diversidad

de formulaciones farmacéuticas y de higiene personal podrían beneficiarse de las propiedades de los procedimientos y composiciones de la presente invención, en las que, tal y como se usa en la presente memoria, el producto farmacéutico es un producto que incluye al menos un ingrediente farmacéutico activo (API).

5 Las formulaciones farmacéuticas y para higiene personal, si son de base líquida (tal como geles, hidrogeles, lociones, champús y similares) también incluyen preferentemente agua como parte de la base líquida. Las formulaciones y composiciones pueden incluir otros aditivos también, tal como pero sin limitación, al menos un humectante, al menos un emulsionante y/o espesante, agente(s) quelante(s), agente(s) de formación de gel, amino ácido(s), emoliente(s), diversos disolventes, radicales libres e iniciadores, agentes de bloqueo UVA y/o UVB de
10 y/o una o más fragancias, agente(s) colorante(s), hierbas, extractos naturales, aceites esenciales, productos de medicamentos farmacológicos y otros aditivos comúnmente usados en dichas formulaciones.

15 Las composiciones farmacéuticas y para higiene personal de la presente memoria pueden estar basadas en lociones, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de silicona en agua, geles, sólidos, líquidos, basadas en crema, basadas en aceite, basadas en soluciones glicólica o acuosa/alcohólica, dispersiones, suspensiones o jarabes, microemulsiones o formulaciones basadas en liposomas.

20 En las formulaciones basadas en agua, diferentes de sólidos y geles espesantes, etc, es preferible que de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 95 % en peso (en base húmeda) de agua se incorpore en la presente memoria. Los diversos aditivos aparte de agua y las combinaciones preferidas de conservantes presentados en la presente memoria incluyendo ácidos hidroxámicos y alcoholes, constituyen la parte restante de diversas formulaciones farmacéuticas y de higiene personal basadas en las composiciones descritas en la presente memoria. Preferentemente, cada aditivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente un 75 por ciento en peso de la formulación completa, y más preferentemente de hasta aproximadamente un 40 por ciento, con una cantidad colectiva de dichos aditivos preferentemente no mayor de aproximadamente un 50 por ciento en peso.

Ejemplo 1

25 Se desarrolló una formulación de emulsión y después se sometió a ensayo de objetivo. La Tabla 1 describe dos formulaciones para higiene personal que son idénticas con la excepción de su sistema de conservantes: el Producto Comparativo A no contiene conservante, mientras que el Producto B contiene un 1,05 % de una mezcla de conservantes de acuerdo con la invención. La mezcla de conservantes del Producto B es una combinación de un 95,2 % de caprilil glicol y un 4,8 % de ácido caprilhidroxámico. Las formulaciones se muestran a continuación en la
30 Tabla 1.

Tabla 1

	Formulación Comparativa A (% en peso/peso)	Formulación B (% en peso/peso)
Agua Desionizada	c.s.	c.s.
Goma de Xantano	0,40	0,40
Glicerina (solución al 96 %)	1,50	1,50
Butilen glicol	1,00	1,00
EDTA Tetrasodio	0,10	0,10
Mezcla (95,2 % de caprilil glicol y 4,8 % de ácido caprilhidroxámico)	--	1,05
Octinoxato	7,50	7,50
Oxibenzona	5,25	5,25
Octisalato	5,00	5,00
Avobenzona	2,00	2,00
Homosalato	13,00	13,00

(continuación)

	Formulación Comparativa A (% en peso/peso)	Formulación B (% en peso/peso)
Estearato de glicerilo y Estearato de PEG-100	2,50	2,50
Diheptanoato de neopentil glicol	2,25	2,25
Ácido adípico/Dietilen Glicol/Crospolímero de Glicerina	3,00	3,00
Hidroxietilacrilato/Copolímero de Acriloildimetillaurato de sodio y Escualeno y Polisorbato 60	3,50	3,50
Sílice	2,00	2,00
Total	100,00	100,00

Se llevó a cabo un ensayo de objetivo que cumplía con las metodologías USP y CTFA. Los resultados están en la Tabla 2. La tabla indica el valor log del número de organismos viables medido tras el intervalo de tiempo expirado. El término TNTC es el acrónimo para "Demasiado Numeroso para la Cuenta" e indica que el número de organismos viable ha aumentado en comparación con el inóculo inicial. El Producto Comparativo A, que no contiene conservante, falla a la hora de cumplir los criterios de aceptación de CTFA de un 99 % de reducción de bacterias y un 90 % de reducción de levaduras y hongos en siete días. El Producto B, que contiene una mezcla de conservantes de diol vecinal y un ácido alquilhidroxámico de acuerdo con la invención, cumple y supera con creces los criterios de aceptación de CTFA.

Tabla 2

	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>		<i>A. niger</i>	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Inóculo	5,71	5,90	5,95	6,09	5,77	6,16	5,77	5,38	5,3	5,30
Día 7	TNTC	< 1,0	TNTC	< 1,0	TNTC	< 1,0	TNTC	< 1,0	TNTC	< 1,0
Día 14	4,41	< 1,0	5,17	< 1,0	2,53	< 1,0	5,03	< 1,0	4,9	< 1,0
Día 21	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0
Día 28	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0	Fallo	< 1,0

Como muestran los resultados, las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar para preparar un conservante eficaz para composiciones farmacéuticas y para higiene personal, y contribuyen a la conservación de composiciones cosméticas, de tocador y farmacéuticas.

Ejemplo 2

Se preparó una formulación de jabón de acuerdo con la invención. Los ingredientes mostrados en la Tabla 3, a continuación, se combinaron para formar una base de jabón corporal.

Tabla 3

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Agua desionizada	c.s.
Na ₄ EDTA	0,1
Diesterato de PEG150	0,75

(continuación)

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Lauril éter sulfato de sodio (solución al 30 %)	8
Lexaína C	19,3
Lexquat C	2
Laurato de Sorbitán PEG 80	15
NaCl ₂	0,8

- 5 Se prepararon tres formulaciones (A, B y C) usando el jabón corporal de base. A la Formulación A se añadió un 0,70 % en peso de una mezcla de CHA, a la formulación B se añadió un 0,80 de una mezcla CHA, a la formulación C se añadió un 1,0 % de una mezcla de CHA. La mezcla de CHA usada en cada caso estaba formada por ácido caprilhidroxámico, caprilil glicol, y glicerina en una relación en peso de 15:71:14, respectivamente.

LEXAÍNA C es una formulación de propiedad de cocoamidopropil betaína. LEXQUAT C es una formulación de propiedad de cloruro de cocoamidopropil PG-dimonio. Ambas se encuentran disponibles en Inolex Chemical Company, Filadelfia, PA.

- 10 Se llevó a cabo un ensayo de eficacia de conservante ("PET") usando cada formulación A, B y C. Los resultados se muestran en la Tabla 4, 5 y 6.

Tabla 4 (Formulación A)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	4,11	3,53	2,52	2,20	4,71
Día 2	3,18	3,21	< 1,00	< 1,00	4,02
Día 7	< 1,00	1,78	< 1,00	< 1,00	3,78
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,47
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,39
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,40

Tabla 5 (Formulación B)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	4,56	4,45	2,66	2,16	4,26
Día 2	4,01	3,50	< 1,00	< 1,00	4,96
Día 7	1,48	2,16	< 1,00	< 1,00	2,98
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,48
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,24

(continuación)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,28

Tabla 6 (Formulación C)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	4,62	4,41	2,51	1,18	4,35
Día 2	3,43	3,72	< 1,00	< 1,00	4,90
Día 7	1,48	1,79	< 1,00	< 1,00	3,88
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,59
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,24
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,31

5 Ejemplo 3

Se preparó una formulación de loción de acuerdo con la invención. Se preparó una formulación de loción de base mediante la incorporación de los ingredientes y cantidades que se muestran a continuación.

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Agua desionizada	c.s.
Keltrol CG	0,3
Glicerina	5
Borato de sodio	0,2
Lexol GT-865	15
Ácido esteárico	4,5
Cera de abeja	4
Acetato de tocoferilo	0,1
Cera de naranja	0,5
Tegosoft PSE 141G	2,5

10 KELTROL CG es una formulación de propiedad de goma de xantano, disponible en CP Kelco, Atlanta, GA. LEXOL GT 865 es una formulación de propiedad de dicaprato/dicaprilato de propilen glicol, disponible en Inolex Chemical Company, Filadelfia, PA. TEGOSOFT PSE es una formulación de propiedad de monoestearato de sacarosa mezclado con alcohol de sebo/alcohol de coco disponible en Evonik Goldschmidt of Prasippany, NJ.

15 Usando esta base, se prepararon tres formulaciones (D, E y F). A la Formulación D se añadió una mezcla de CHA en la cantidad de un 0,7 % en peso; E contenía una mezcla de CHA en una cantidad de un 0,8 % en peso y F contenía una mezcla en una cantidad de un 1,0 % en peso. En cada ejemplo, la mezcla CHA consistió en ácido

ES 2 582 555 T3

caprilhidroxámico, caprilil glicol y glicerina en una relación en peso de 15:71:14, respectivamente.

Se llevaron a cabo las evaluaciones de PET en cada formulación, y los resultados se muestran en las Tablas 7-9 siguientes.

Tabla 7 (Formulación D)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	4,78	2,33	< 1,00	4,37	4,40
Día 2	4,08	< 1,00	< 1,00	4,12	4,78
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,61
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,65
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,35
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,04

5

Tabla 8 (Formulación E)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	2,32	< 1,00	< 1,00	3,45	4,65
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,73
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,20
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

Tabla 9 (Formulación F)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,49	4,45
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,41
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,60
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

(continuación)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

Ejemplo 4

5 Se preparó una formulación de base de loción de filtro solar que tenía SPF 28 mediante la incorporación de los ingredientes mostrados a continuación en la Tabla 10:

Tabla 10

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Agua desionizada	c.s.
Keltrol CG	0,4
Glicerina (solución al 96 %)	1,5
Na ₄ EDTA	0,1
Butilen glicol	1
Simugel	3,5
Octinoxato	7,5
Homosalato	13
Octisalato	5
Oxibenzona	5,25
Auobenzona	2
LEXOREZ 100	3
LEXFEEL 7	2,25
LEXEMUL 561	2,5

10 SIMUGEL es una formulación de propiedad de poliacrilato de amonio/isohexanadano/PEG-40 disponible en SEPPIC, Countryside, Illinois. LEXOREZ 1 es una formulación de propiedad de ácido adípico/dietilen glicol/glicerina, LEXFEEL 7 es una formulación de propiedad de diheptanoato de neopentil glicol y LEXEMUL 561 es una formulación de propiedad de estearato de glicerilo estearato de PEG-100; todas ellas disponibles en Inolex Chemical Company, Filadelfia, PA.

15 Se prepararon tres formulaciones (G, H, I). A la formulación G se añadió una mezcla de CHA en una cantidad de un 0,7 % en peso. A la formulación H, se añadió una mezcla de CHA en una cantidad de un 0,8 % en peso. A la formulación I se añadió una mezcla de CHA en una cantidad de un 1,0 % en peso. La mezcla de CHA usada en cada caso estuvo formada por ácido caprilhidroxámico, alcohol caprilílico y glicerina en una relación en peso de 15:71:14, respectivamente.

Se llevó a cabo una evaluación en cada formulación y los datos/resultados se muestran a continuación en las Tablas 11, 12 y 13.

20

ES 2 582 555 T3

Tabla 11 (Formulación G)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	4,52	< 1,00	< 1,00	4,27	4,64
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,60	4,24
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,90
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

Tabla 12 (Formulación H)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	2,57	< 1,00	< 1,00	3,19	4,91
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,00
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

5

Tabla 13 (Formulación I)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,94	6,13	5,75	5,56	5,24
Día 1	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,49
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,08
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00

Ejemplo 5

Se preparó una loción de filtro solar SPF 28 de base usando los componentes y las cantidades mostradas en la Tabla 10 siguiente. Usando esta base, se prepararon seis formulaciones (J1, J2, J3, K1, K2 y L). Cada formulación se preparó mediante el uso de una mezcla CHA en la cantidad presentada a continuación en la Tabla 14:

5

Tabla 14

Formulación	Mezcla	Mezcla	Mezcla
	Ácido caprilohidroxiámico/ caprilato de glicerilo/ metilpropanodiol (relación en peso 10:75:15)	Ácido caprilohidroxiámico/ etilhexilglicerina/ metilpropanodiol (relación en peso 15:30:55)	Ácido caprilohidroxiámico/ fenoxietanol/ metilpropanodiol/ agua (relación en peso 15:70:7,5:7,5)
J1	1,0 % en peso	0	0
J2	1,2 % en peso	0	0
J3	1,5 % en peso	0	0
K1	0	1,0 % en peso	0
K2	0	1,2 % en peso	0
L	0	0	1,0 % en peso

Se llevó a cabo una evaluación de PET y los resultados se muestran en la Tablas 15-20.

Tabla 15 (Formulación J1)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,74	4,74
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,40	4,61
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,74
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,18	2,44
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,31
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,00
Validación	+	+	+	+	+

10

Tabla 16 (Formulación J2)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,22	4,88
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,60

ES 2 582 555 T3

(continuación)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,55
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,04
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Validación	+	+	+	+	+

Tabla 17 (Formulación J3)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,13	4,54
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,29
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,52
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Validación	+	+	+	+	+

5

Tabla 18 (Formulación K1)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	2,18	< 1,00	< 1,00	3,13	4,81
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,60
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	3,11
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,70	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Validación	+	+	+	+	+

ES 2 582 555 T3

Tabla 19 (Formulación K2)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	2,63	< 1,00	< 1,00	3,29	4,53
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	4,23
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	2,11
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,90	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Validación	+	+	+	+	+

Tabla 20 (Formulación L)

Log ₁₀ UFC/g					
	Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Pseudomonas aeruginosa	Candida albicans	Aspergillus niger
Nivel de inóculo	5,86	6,16	6,03	5,31	5,17
Día 1	3,37	< 1,00	< 1,00	3,43	4,45
Día 2	< 1,00	< 1,00	< 1,00	1,65	4,18
Día 7	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 14	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 21	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Día 28	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00	< 1,00
Validación	+	+	+	+	+

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de conservación de una formulación tópica cosmética, de tocador o farmacéutica frente a la contaminación o proliferación microbiológica, que comprende añadir una cantidad eficaz de al menos un ácido hidroxámico o una de sus sales y/o complejos.
- 5 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un ácido hidroxámico comprende un ácido alquilhidroxámico.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido alquilhidroxámico comprende una cadena carbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada, sustituida o no sustituida, de dos a aproximadamente veintidós átomos de carbono.
- 10 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el ácido alquilhidroxámico comprende una cadena carbonada lineal de aproximadamente seis a aproximadamente doce átomos de carbono.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la adición de al menos un ácido hidroxámico, o una de sus sales y/o complejos comprende añadir precursores capaces de reaccionar para formar el al menos un ácido hidroxámico, una de sus sales y/o complejos como producto reactante.
- 15 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el al menos un ácido alquilhidroxámico está seleccionado entre el grupo que consiste en ácido hexanohidroxámico, ácido caprilohidroxámico, ácido caprohidroxámico, ácido laurohidroxámico y sus mezclas y sus combinaciones.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el ácido alquilhidroxámico es ácido caprilohidroxámico.
- 20 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende al menos un alcohol.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el al menos un alcohol es un diol.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el al menos un diol es un diol vecinal.
11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el al menos un diol vecinal es 1,2-alcanodiol.
12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el al menos un 1,2-alcanodiol está seleccionado entre el grupo que consiste en 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, caprilil glicol y sus mezclas y sus combinaciones.
- 25 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el al menos un diol vecinal es un monoéster de glicerilo y/o monoéster de glicerilo.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el al menos un monoéster de glicerilo está seleccionado entre el grupo que consiste en monocaprato de glicerilo, mono caproato de glicerilo y monocaprilato de glicerilo.
- 30 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el al menos un monoéster de glicerilo es etilhexil glicerina.
16. Una composición para la conservación de formulaciones tópicas cosméticas, de tocador y farmacéuticas, en el que la composición está sustancialmente libre de parabenos, que comprende al menos un ácido hidroxámico, o una de sus sales y/o complejos y al menos un alcohol.
- 35