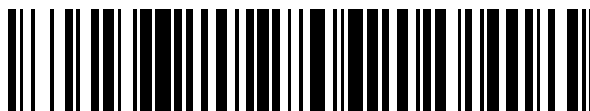


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 852**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)	<b>C07C 49/11</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/35</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)		
<b>C07C 37/07</b>	(2006.01)		
<b>C07C 43/166</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/255</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/303</b>	(2006.01)		
<b>C07C 49/403</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2011 PCT/EP2011/067450**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2012 WO12045809**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2011 E 11770081 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2624808**

54 Título: **Uso de derivados de metoxialcoxifenilalquilo sustituidos como conservante, método de conservación, compuestos y composición**

30 Prioridad:

**12.10.2010 US 392082 P**  
**08.10.2010 FR 1058182**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2017**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DALKO, MARIA y**  
**GILBERT, LAURENT**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 627 852 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

Uso de derivados de metoxialcoxifenilalquilo sustituidos como conservante, método de conservación, compuestos y composición

5 La presente invención se refiere al uso de derivados sustituidos de tipo metoxialcoxifenilalquilo, en particular como conservante en composiciones cosméticas o dermatológicas; la invención también se refiere a compuestos novedosos que pueden usarse en cosmetología o en dermatología, y también a las composiciones que comprenden estos compuestos.

10 Es práctica común introducir conservantes químicos en composiciones cosméticas o dermatológicas, estando estos conservantes previstos para combatir el crecimiento de microorganismos en estas composiciones, que las harían rápidamente inadecuadas para su uso. Es en particular necesario proteger las composiciones contra los microorganismos capaces de crecer dentro de la composición, por ejemplo durante la producción de la misma, y también contra aquellos que el usuario podría introducir mientras que la manipula, en particular cuando saca los productos en tarros con los dedos. Los conservantes químicos comúnmente usados son en particular parabenos, ácidos orgánicos o compuestos que liberan formol. Sin embargo, estos conservantes tienen el inconveniente de causar irritación, en particular en piel sensible, cuando están presentes a niveles relativamente altos. Además, en interés del entorno, los consumidores están buscando cada vez más agentes conservantes respetuosos con el medioambiente, en particular no ecotóxicos. Además, la eficacia de los conservantes convencionalmente usados es variable y su formulación puede plantear problemas, en particular de incompatibilidad, o incluso de desestabilización, de las fórmulas, en particular de emulsiones.

20 En este contexto, el documento KR20020043073 es relevante.

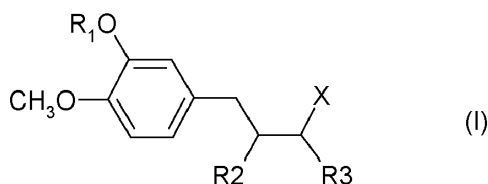
Es un objetivo de la presente invención proponer agentes conservantes novedosos que en particular tengan un amplio espectro antimicrobiano, al menos tan amplio, o incluso más amplio, que el de los compuestos ya existentes, y que no tengan los inconvenientes del estado de la técnica, en particular que tengan propiedades fisicoquímicas específicas que los hace posible proteger las fórmulas cosméticas contra la contaminación microbiana mientras que al mismo tiempo son bien tolerados.

Es, por tanto, un objeto de la invención el uso como agente conservante, en particular en una composición cosmética o dermatológica, de al menos un compuesto de fórmula (I), solo o como una mezcla, como se define en lo sucesivo.

30 El término "agente conservante" pretende significar una sustancia que se añade comúnmente a una composición con el fin de conservar dicha composición con respecto a un agente contaminante. Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) según la invención se usan como agente antimicrobiano y/o antibacteriano y/o antifúngico.

Es otro objeto de la invención un método de conservación de una composición cosmética o dermatológica, caracterizado por que consiste en incorporar en dicha composición al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en lo sucesivo.

35 Así, los compuestos según la invención se corresponden con la fórmula (I):



en la que:

- X representa =O o -OH;
- R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;
- 40 - R2 representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un etilo;
- R3 representa un radical basado en hidrocarburo C1-C4 lineal saturado.

El término "X representa =O" pretende significar que C-X representa C=O, siendo C el átomo de carbono al que X está unido.

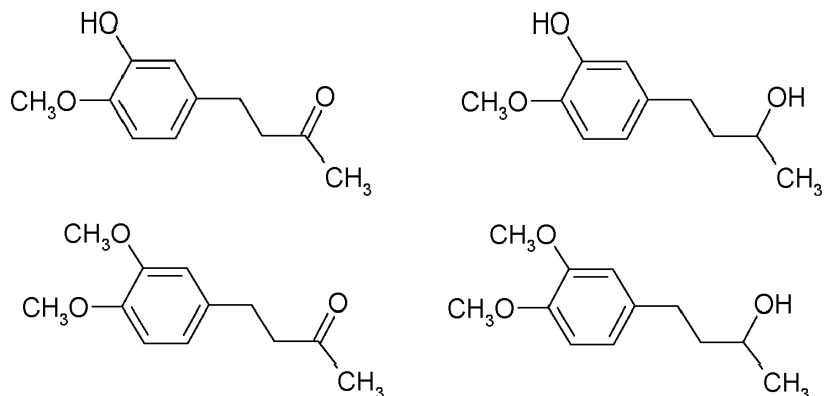
Preferentemente, R2 representa un átomo de hidrógeno.

45 Preferentemente, los compuestos de fórmula (I) son tales que:

(i) cuando R1 = H, R3 representa un radical (alquilo) C1-C4 basado en hidrocarburo lineal saturado;

(ii) cuando R1 = CH<sub>3</sub>, R3 representa un radical (alquilo) C1-C4 basado en hidrocarburo lineal saturado.

Puede hacerse en particular mención de los siguientes compuestos de fórmula (I):



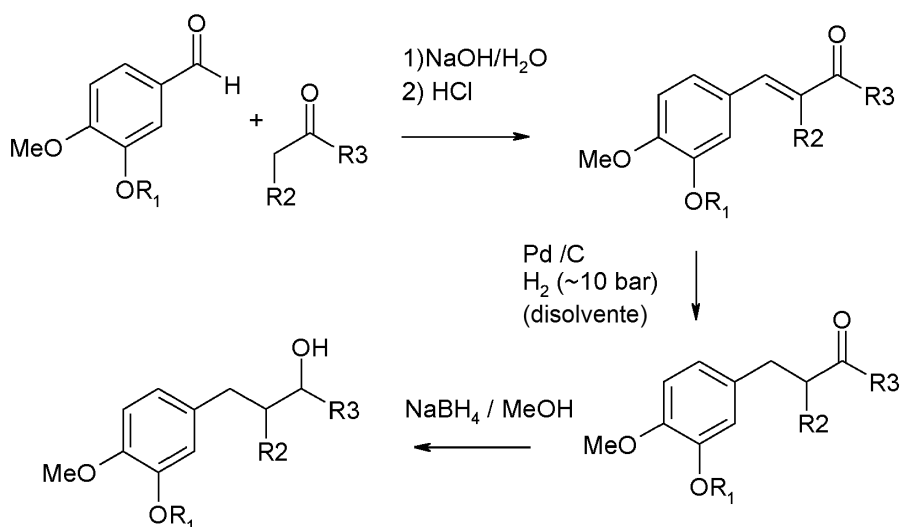
5

Por supuesto, puede usarse una mezcla de los compuestos de fórmula (I).

Preferentemente, la composición no comprende ningún agente conservante distinto de aquellos de fórmula (I). En particular, la composición no contiene preferentemente parabenos.

10

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse fácilmente por aquellos expertos en la materia basándose en su conocimiento general. Así, pueden prepararse a partir de isovainillina comercialmente disponible (CAS 6221-59-0) cuando R1 = H o a partir de veratraldehído comercialmente disponible (CAS 120-14-9) cuando R1 = metilo, del siguiente modo:



15

Los compuestos de fórmula (I), solos o como una mezcla, pueden usarse en una proporción del 0,01 al 10 % en peso, en particular 0,1 al 5 % en peso, con respecto al peso de la composición, en particular composición cosmética o dermatológica.

Las composiciones cosméticas o dermatológicas comprenden, además, un medio cosmético o dermatológicamente aceptable, es decir, un medio que es compatible con materiales de queratina tales como piel facial o corporal, los labios, el pelo, las pestañas, las cejas y las uñas.

20

Las composiciones según la invención pueden estar en cualquiera de las formas galénicas convencionalmente usadas, en particular para administración tópica, y en particular en forma de disoluciones acuosas o acuosas-alcohólicas, de emulsiones de aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O) o múltiples (triples: W/O/W o O/W/O), de geles acuosos, o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa por medio de esférulas, siendo posible que estas esférulas sean nanopartículas poliméricas tales como nanoesferas y nanocápsulas, o vesículas de lípidos de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas), de nanoemulsiones, o de películas delgadas. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

25

Las composiciones según la invención pueden ser más o menos fluidas y pueden tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Pueden aplicarse opcionalmente a la piel en forma de un aerosol. También pueden estar en forma sólida, por ejemplo, en forma de una barra.

5 La composición cosmética o dermatológica según la invención puede estar en particular en la forma:

- de un producto de cuidado o de maquillaje, en particular para piel facial o corporal, los labios, las pestañas, las uñas, el pelo;
- de un gel o loción para después del afeitado;
- de una crema depilatoria;
- 10 - de una composición bronceadora o auto-bronceadora;
- de una composición de higiene corporal o capilar, tal como un gel de ducha o un champú;
- de una composición cosmética sólida tal como una pastilla limpiadora o jabón;
- de una composición en aerosol que también comprende un propulsor presurizado;
- 15 - de una composición capilar, en particular una loción fijadora capilar, una crema o gel para el peinado, una composición colorante, una loción reestructuradora capilar, una composición para ondas permanentes, una loción o gel anti-caída del cabello;
- de una composición para uso buco-dental.

20 El medio fisiológicamente aceptable en el que los compuestos pueden usarse, y también sus constituyentes, su cantidad, la forma galénica de la composición y el método de preparación de dicha composición pueden ser elegidos por aquellos expertos en la materia basándose en su conocimiento general según el tipo de composición deseada.

En particular, la composición puede comprender cualquier sustancia grasa usada normalmente en el campo de aplicación previsto.

25 La composición también puede comprender un medio acuoso que comprende agua, un medio acuoso-alcohólico que contiene al menos un alcohol C2-C6 tal como etanol o isopropanol, o un medio orgánico que comprende disolventes orgánicos habituales, tales como alcoholes C2-C6, en particular etanol e isopropanol, glicoles tales como propilenglicol, o cetonas.

30 La composición según la invención también puede comprender los adyuvantes habituales en los campos cosmético y dermatológico, tales como espesantes, emulsionantes, tensioactivos, gelificantes, agentes cosméticos activos, fragancias, cargas, colorantes, hidratantes, vitaminas o polímeros. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son aquellas convencionalmente usadas en los campos en consideración, por ejemplo del 0,001 al 20 % del peso total de la composición. Estos adyuvantes, y también sus concentraciones, deben ser tales que no sean perjudiciales para las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención.

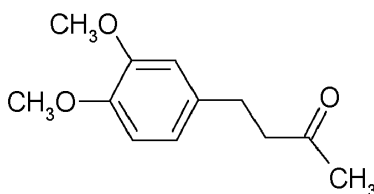
35 El pH de las composiciones según la invención, cuando comprenden al menos una fase acuosa (disoluciones acuosas, emulsiones por ejemplo), está preferentemente entre 4 y 9, preferentemente entre 4 y 7, y ventajosamente entre 5 y 6.

La invención se ilustra en mayor detalle en las siguientes realizaciones a modo de ejemplo.

**Ejemplo 1: Determinación de la actividad antimicrobiana de un compuesto según la invención**

La eficacia antimicrobiana de un compuesto de fórmula (I) se evaluó por la prueba de exposición o método de contaminación artificial.

40 Compuesto probado:



Protocolo

El método de prueba de exposición consiste en una contaminación artificial de la muestra con cepas microbianas del conjunto (bacterias, levaduras y mohos) y en una evaluación del número de microorganismos revivibles siete días después de la inoculación.

- 5 Con el fin de demostrar el efecto de los compuestos de fórmula (I), se comparó la actividad antimicrobiana de una fórmula cosmética que contenía 2 % de compuesto según la invención con la misma fórmula sola (control), después de la inoculación de aproximadamente  $10^6$  UFC (unidades formadoras de colonias)/gramo de fórmula cosmética.

Fórmula cosmética (% en peso)

- triestearato de sorbitano (Span 65 V <sup>®</sup> de Croda)	0,9 %
- estearato de polietilenglicol (40 OE) (Myrj 52 P <sup>®</sup> de Croda)	2,0 %
- mezcla de mono-diestearato de glicerilo (36/64)/estearato de potasio	3,0 %
- ácidos grasos de origen vegetal (ácido esteárico/ácido palmítico/ácido mirístico 53/44/3)	1,0 %
- alcohol cetílico	3,8 %
- miristato de miristilo	2,0 %
- ciclopentasiloxano	5,0 %
- cargas	0,8 %
- glicerol	3,0 %
- isoparafina hidrogenada	7,2 %
- vaselina blanca	4 %
- agua	c.s.p. 100 %

Cultivos de microorganismos

- 10 Se usan 5 cultivos de microorganismos puros.

MICROORGANISMOS	Medio de subcultivo	T°	ATCC
<i>Escherichia coli</i> (Ec)	Tripto-caseína-soja	35 °C	8739
<i>Enterococcus faecalis</i> (Ef)	Tripto-caseína-soja	35 °C	33186
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Pa)	Tripto-caseína-soja	35 °C	19429
<i>Candida albicans</i> (Ca)	Sabouraud	35 °C	10231
<i>Aspergillus niger</i> (An)	Malta	35 °C	6275
ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo			

- 15 Se inoculan las cepas bacterianas gram - (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), las cepas bacterianas gram + (*Enterococcus faecalis*), la cepa de levadura (*Candida albicans*) y la cepa de moho (*Aspergillus niger*) en medio de subcultivo, respectivamente el día antes de la inoculación para las bacterias y la levadura, y 5 días antes de la inoculación para el moho.

El día de la inoculación:

- se prepara una suspensión en diluyente de sal de triptona respectivamente para las bacterias y la levadura de tal forma que se obtenga, en un espectrofotómetro, una suspensión que tiene una densidad óptica entre el 35 % y el 45 % de luz transmitida a 544 nm;
- 20 - para el moho, las esporas se recogen lavando el agar con 6 a 7 ml de disolución de recogida y la suspensión se recupera en un matraz o tubo estéril.

## ES 2 627 852 T3

Después de haber homogeneizado la suspensión microbiana, se ponen 0,2 ml de inóculo (las suspensiones se usan puras: entre  $1 \times 10^8$  y  $3 \times 10^8$  UFC por ml) en cada frasco de pastillas y la suspensión microbiana se homogeneiza completamente en los 20 g de producto (=fórmula cosmética) usando una espátula.

- 5 La cantidad de microorganismos presentes en el producto se corresponde, después de la homogenización, con una concentración de  $10^6$  microorganismos por gramo de producto, es decir, la inoculación al 1 % de un inóculo que contiene  $10^8$  microorganismos por ml.

Después de 7 o 14 días de tiempo de contacto entre los microorganismos y el producto a  $22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  y en la oscuridad, se llevan a cabo diluciones de diez veces y se cuenta el número de microorganismos revivibles que quedan en el producto.

10 Resultados

		Número de UFC/gramo de producto a T = 7 días				
	Cantidad	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Compuesto	2 %	<200	<200	$7,3 \cdot 10^5$	<200	$1,4 \cdot 10^6$

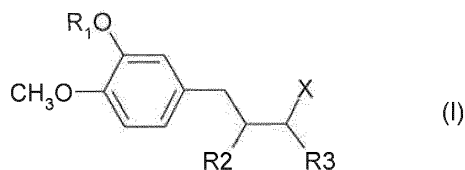
<200 UFC: sensibilidad umbral del método

		Número de UFC/gramo de producto a T = 14 días				
	Cantidad	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
Compuesto	2 %	--	--	$3,3 \cdot 10^5$	--	$3,6 \cdot 10^5$

<200 UFC: sensibilidad umbral del método

## REIVINDICACIONES

1. Uso como agente conservante de al menos un compuesto de fórmula (I), solo o como una mezcla:

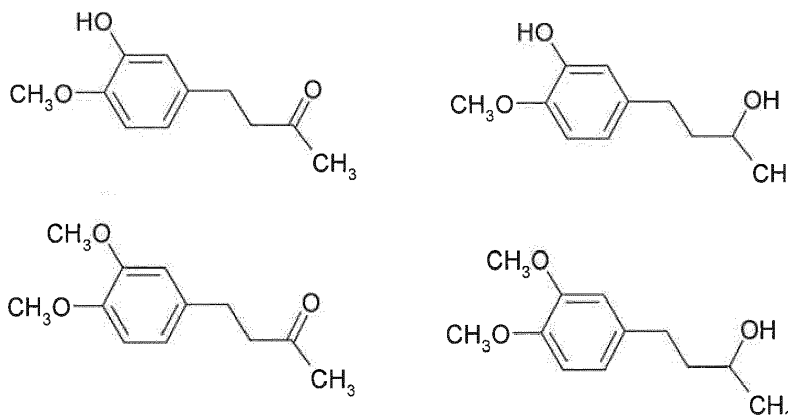


en la que:

- 5
- X representa =O o -OH;
  - R1 representa un átomo de hidrógeno o un metilo;
  - R2 representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un etilo;
  - R3 representa un radical basado en hidrocarburo C1-C4 lineal saturado.

10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que los compuestos se corresponden con la fórmula (I), en la que R2 representa un átomo de hidrógeno.

3. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en el que los compuestos de fórmula (I) se eligen de los siguientes compuestos:



15 4. Uso según una de las reivindicaciones precedentes, en una composición cosmética o dermatológica.

5. Uso según la reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula (I), solo o como una mezcla, está presente en una proporción del 0,01 al 10 % en peso, en particular 0,1 al 5 % en peso, con respecto al peso de la composición.

20 6. Uso según una de las reivindicaciones 4 y 5, en el que la composición comprende un medio fisiológicamente aceptable que comprende al menos un componente elegido de sustancias grasas; agua; alcoholes C2-C6; glicoles, cetonas; espesantes, emulsionantes, tensioactivos, gelificantes, agentes cosméticos activos, fragancias, cargas, colorantes, hidratantes, vitaminas y polímeros.

25 7. Uso según una de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la composición está en forma de un producto de cuidado o de maquillaje; de un gel o loción para después del afeitado; de una crema depilatoria; de una composición bronceadora o auto-bronceadora; de una composición de higiene corporal o capilar; de una composición dermatológica; de una composición cosmética sólida; de una composición en aerosol; de una composición capilar; o de una composición para uso buco-dental.

30 8. Método de conservación de una composición cosmética o dermatológica, caracterizado por que consiste en incorporar en dicha composición al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Método según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula (I), solo o como una mezcla, está presente en una proporción del 0,01 al 10 % en peso, en particular 0,1 al 5 % en peso, con respecto al peso de la composición.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en el que la composición está en forma de un producto de cuidado o de maquillaje; de un gel o loción para después del afeitado; de una crema depilatoria; de una composición bronceadora o auto-bronceadora; de una composición de higiene corporal o capilar; de una composición dermatológica; de una composición cosmética sólida; de una composición en aerosol; de una composición capilar; o de una composición para uso buco-dental.
- 5