

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 804**

51 Int. Cl.:

A01N 31/02 (2006.01)

A01N 31/08 (2006.01)

A01N 31/14 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2005 PCT/US2005/032978**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.03.2006 WO06033970**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2005 E 05797722 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 1788869**

54 Título: **Mezclas de conservación con amplio espectro**

30 Prioridad:

16.09.2004 US 610772 P
12.09.2005 US 224397

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2017

73 Titular/es:

ARCH CHEMICALS, INC (100.0%)
90 Boroline Road, Suite 3
Allendale, New Jersey 07401-1629, US

72 Inventor/es:

CICCOGNANI, DIANA, T.;
DINICOLA, KEVIN, N.;
HINDEN, STEPHEN, D. y
ROBERTS, KATHERINE, P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 636 804 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

Mezclas de conservación con amplio espectro

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

- 5 La presente invención se refiere a mezclas conservantes con amplio espectro. En particular, la presente invención se refiere a mezclas conservantes con amplio espectro que incorporan caprililglicol con, o bien cloroxilenol, o bien clorfenesina.

Breve descripción de la técnica

- 10 Habitualmente se emplean conservantes en productos para cuidado personal. La finalidad de los conservantes es proteger estos productos frente a la descomposición o el deterioro, causados principalmente por microorganismos. Típicamente poseen actividad antimicrobiana.

- 15 Dado que los agentes conservantes pueden provocar efectos adversos tales como respuestas alérgicas e irritación cutánea, es deseable utilizarlos en la menor cantidad posible en los cosméticos u otros productos para cuidado personal. Se debe conseguir un equilibrio, por lo tanto, de manera que exista una cantidad antimicrobiana eficaz del conservante o los conservantes en el producto, pero haciendo esa cantidad lo más pequeña posible con el fin de evitar o reducir la posibilidad de efectos adversos. Además, es deseable que el conservante o mezcla de conservantes sea eficaz contra los más amplios tipos posibles de microorganismos potencialmente dañinos que podrían provocar descomposición o deterioro de productos para cuidado personal. Además, tales conservantes deben ser química y físicamente compatibles con los demás ingredientes del producto para cuidado personal.

- 20 El 2-fenoxietanol, el cloroxilenol y la clorfenesina son todos ellos conservantes conocidos para productos para cuidado personal. El caprililglicol es un humectante conocido utilizado en preparaciones cosméticas, y se sabe que incrementa la actividad antimicrobiana de ciertos conservantes. Por ejemplo, la solicitud de patente europea EP1206933 A1 enseña composiciones que contienen mezclas de caprililglicol, o un análogo del mismo, con un agente conservante. Esta referencia indica que los agentes conservantes pueden incluir fenoxietanol o cloroxilenol.
25 Sin embargo, el conservante preferido en esta referencia es carbonato de yodopropinilbutilo (IPBC). Véanse los párrafos 20 y 21 de la página 3 de dicha solicitud de patente europea.

- La presente invención ha encontrado que mezclas ternarias particulares que incorporan caprililglicol con, o bien (1) 2-fenoxietanol y cloroxilenol; o bien (2) 2-fenoxietanol y clorfenesina; presentan efectos conservantes antimicrobianos de espectro más amplio que las mezclas binarias simples descritas en el documento EP 1.206.933.
30 El documento JP2001048720 describe un bacteriostato con efecto humectante para uso en cosméticos lavables y no lavables tales como máscaras y lavados faciales, que comprenden 1,2-octanodiol. El documento WO 97/17849 A1 describe una composición antimicrobiana que comprende clorhexidina o sus sales, compuestos de amonio cuaternario y paraclorometaxilenol utilizable en detergentes antimicrobianos y productos similares. El documento EP 1238651 A1 describe una composición química que contiene caprililglicol y su uso para aumentar la actividad de conservantes, por ejemplo en combinación con carbamato de yodopropinilbutilo y fenoxietanol. El documento
35 FR 2838346 A1 describe una composición cosmética o dermatológica que comprende carbamato de halogenoalquilo y caprililglicol y uso como agente antifúngico. El documento EP 1206993 A2 describe un alimentador de alambre de electrodo para sistemas de soldadura por arco. El documento US 6,447,793 B2 describe un sistema conservante hidrosoluble con amplio espectro que incluye un ácido o derivado de ácido, clorfenesina y un disolvente mezclado con fenoxietanol.
40

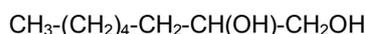
Breve compendio de la invención

Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que tiene actividad eficaz de conservación con amplio espectro, que comprende una mezcla de caprililglicol con un conservante que comprende cloroxilenol y 2-fenoxietanol.

- 45 Otro aspecto más de la presente invención se refiere a una composición que tiene actividad eficaz de conservación con amplio espectro, que comprende una mezcla de caprililglicol con un conservante que comprende clorfenesina y 2-fenoxietanol.

Descripción detallada de la invención

- 50 En la presente memoria, caprililglicol se refiere a 1,2-octanodiol, y se puede representar estructuralmente por la fórmula:



Preferiblemente, el caprililglicol utilizado en las composiciones o formulaciones de la invención carece de cualquier efecto adverso sobre la piel tal como reacciones alérgicas e irritación.

Al 2-fenoxietanol también se le denomina 1-hidroxi-2-fenoxietano o monofeniléter de etilenglicol.

Al cloroxilenol también se le denomina 4-cloro-3,5-dimetilfenol.

A la clorfenesina también se le denomina 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol.

5 En la presente memoria, se entiende que el término "conservante" y la expresión "agente conservante" de la presente invención comprenden, o bien (1) 2-fenoxietanol y cloroxilenol; o bien (2) 2-fenoxietanol y clorfenesina; con o sin ingredientes opcionales.

10 La cantidad de caprililglicol en las formulaciones según esta invención puede variar, pero se seleccionará de modo que la combinación del mismo con el conservante tenga una actividad conservante eficaz. El componente de caprililglicol constituirá de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso, basado en la suma del componente de caprililglicol más agentes o agentes conservantes de la mezcla.

Cuando el agente conservante incluye tanto 2-fenoxietanol con cloroxilenol como con clorfenesina, la relación en peso del 2-fenoxietanol con respecto al cloroxilenol o a la clorfenesina es de 2,5:1 a aproximadamente 6:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3:1 a 5:1.

15 Un candidato comercial muy preferible es una composición que comprende 20% en peso de caprililglicol; 64% en peso de 2-fenoxietanol y 16% en peso de cloroxilenol (es decir, una relación en peso 4:1 de 2-fenoxietanol a cloroxilenol). A este candidato se le denomina Mikrokill™ PCC. Un segundo candidato comercial preferible es una composición que comprende 20% en peso de caprililglicol; 64% en peso de 2-fenoxietanol y 16% en peso de clorfenesina. A este candidato se le denomina Mikrokill™ COS (véanse los Experimentos CIM y las Tablas 5 y 6 más adelante).

La expresión "actividad eficaz de conservación" significa que su actividad es tal que la composición o formulación está protegida durante un período de tiempo sostenido, en particular durante la denominada "vida útil" del producto. La "vida útil" de un producto se determina según métodos generalmente conocidos en la técnica.

25 La expresión "amplio espectro", tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, significa un conservante que tiene buenas propiedades de conservación frente a un amplio espectro de microorganismos que habitualmente descomponen o deterioran productos para cuidado personal tales como cosméticos o productos para cuidado no personal.

30 Las composiciones de la presente invención contienen caprililglicol y los conservantes antes indicados, y opcionalmente otros componentes. Estos otros componentes opcionales pueden ser disolventes o cualquiera de los demás componentes que se mencionan más adelante como componentes que se pueden añadir a las formulaciones para cuidado personal tópicas según la invención.

35 Las composiciones de la presente invención se preparan generalmente mezclando el caprililglicol y el agente o agentes conservantes. Se puede añadir disolvente después de la mezclado, o bien se mezclan los componentes mientras están presentes en un disolvente. Pueden añadirse otros componentes durante la mezclado o después. Los mencionados caprililglicol y conservante también se pueden añadir a una premezcla de otros componentes.

40 Esta invención se refiere además a formulaciones tópicas que contienen una composición como se define en la presente memoria. Las composiciones tópicas comprenden también formulaciones dermatológicas (o formulaciones farmacéuticas tópicas), tales como formulaciones cosméticas. Dichas formulaciones tópicas pueden contener además otros ingredientes o aditivos utilizados en formulaciones dermatológicas o en formulaciones cosméticas, entre ellos otros ingredientes activos.

Las formulaciones según la presente invención se formulan en formas que son útiles en productos para cuidado personal, especialmente en emulsiones.

45 Las formulaciones tópicas según la presente invención pueden contener adicionalmente otros ingredientes o aditivos tales como disolventes, tensioactivos, emulsionantes, factores de consistencia, acondicionadores, emolientes, ingredientes para cuidado de la piel, humectantes, espesantes, lubricantes, cargas, antioxidantes, otros conservantes, ingredientes activos, en particular ingredientes dermatológicamente activos, fragancias y similares, así como mezclas de los mismos. Tal como se mencionan en la presente memoria, los ingredientes activos comprenden, por ejemplo, antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos y agentes similares. Se prefieren particularmente ingredientes activos adecuados para aplicaciones tópicas.

50 Los tensioactivos adecuados comprenden: alquilsulfatos, por ejemplo laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio; cetearilsulfato de sodio; alquilsulfoacetatos, por ejemplo laurilsulfoacetato de sodio; alquilétersulfatos, por ejemplo lauretsulfato de sodio; tridecetsulfato de sodio; oletsulfato de sodio; lauretsulfato de amonio; alquilétersulfosuccinatos, por ejemplo lauretsulfosuccinato de disodio; alquilglucósidos, por ejemplo, decilglucósido; laurilglucósido; alquilsetionatos anfóteros, por ejemplo cocoamidopropilbetaína; cocoanfoacetato de sodio;

lauroanfoacetato de sodio; lauroanfodiacetato de disodio; cocoanfodiacetato de disodio; lauroanfopropionato de sodio; lauroanfodipropionato de disodio; sales de potasio o de amonio de los anfóteros antes mencionados; capril/capramidopropilbetaina; undecilenamidopropilbetaina; lauramidopropilbetaina; y éteres poliglicólicos de alcohol graso.

- 5 Son emulsionantes adecuados, por ejemplo, aniónicos tales como sales de ácidos grasos, por ejemplo, estearato de sodio o palmitato de sodio, jabones orgánicos, por ejemplo mono-, di- o trioleato de etanolamina, compuestos sulfatados o sulfonados, por ejemplo Laurilsulfato de sodio o cetilsulfonato de sodio, saponinas, lameponas; catiónicos tales como sales de amonio cuaternario; no iónicos tales como alcoholes grasos, ésteres de ácido graso con ácidos grasos saturados o insaturados, polioxietilenésteres o polioxietilenéteres de ácidos grasos, polímeros de óxido de etileno y óxido de propileno o propilenglicol, anfóteros tales como fosfátidos, proteínas tales como gelatina, caseína, alquilamidobetaínas, alquilbetaínas y anfoglucuronatos, alquilfosfatos, alquilpolioxietilfosfatos o los ácidos correspondientes, derivados de silicona, por ejemplo, alquildimeticonacopoliol.

- 15 Son factores de consistencia adecuados, por ejemplo, alcoholes grasos o sus mezclas con ésteres de ácido graso, por ejemplo alcohol lanolínico acetilado, estearatos de aluminio, carbómero, alcohol cetílico, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo (y) estearato de PEG 100, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, ácido oleico, ácido esteárico, alcohol estearílico, miristato de miristilo, palmitato de isopropilo, cera de abejas y sus equivalentes sintéticos, carbómeros y similares. Son acondicionadores adecuados, por ejemplo, alquilamidolactato de amonio, cloruro de cetrimonio y metosulfato de diestearoiletilhidroxietilamonio y alcohol cetearílico, cetildimeticona, ricinoleato de cetilo, dimeticona, lauret-23, lauret-4, polideceno, palmitato de retinilo, hidrolizados de proteína cuaternizados, celulosa cuaternizada y derivados de almidón, copolímeros cuaternizados de ácido acrílico o metacrílico o sales, derivados de silicona cuaternizados.

- 20 Son emolientes adecuados, por ejemplo, isononanoato de cetearilo, octanoato de cetearilo, oleato de decilo, estearato de isoocitilo, caprilato/caprato de coco, hidroxiestearato de etilhexilo, isononanoato de etilhexilo, isoestearato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de oleílo, laurato de hexilo, parafina líquida, PEG-75 lanolina, PEG-7 cocoato de glicerilo, petrolato, ozoquerita, ciclometicona, dimeticona, dimeticonacopoliol, dicaprililéter, *Butyrospermum parkii*, *Buxus chinensis*, canola, cera de carnauba, *Copernicia cerifera*, *Oenothera biennis*, *Elaeis guineensis*, *Prunus dulcis*, escualano, *Zea mays*, *Glycine soja*, *Helianthus annuus*, lanolina, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, poliisobuteno hidrogenado, cocoato de sacarosa, estearoxidimeticona, alcohol lanolínico, isohexadecano.

- 25 Son ingredientes para cuidado de la piel adecuados, por ejemplo, extractos de plantas, bisabolol, agentes antiinflamatorios, urea, alantoína, pantenol y derivados de pantenol, fitantriol, vitaminas A, E, C, D, cerámidos de origen animal o vegetal, lecitinas y similares.

- 30 Son humectantes adecuados, por ejemplo, butilenglicoles, alcohol cetílico, dimeticona, tartrato de dimiristilo, glicerol-26 de glucosa, glicerina, estearato de glicerilo, proteína láctea hidrolizada, ácido láctico, lactosa y otros azúcares, lauret-8, lecitina, octoxiglicerina, PEG-12, PEG-135, PEG-150, PEG-20, PEG-8, pentilenglicol, hexilenglicol, fitantriol, policuaternio-39, PPG-20 metiléter de glucosa, propilenglicol, hialuronato de sodio, lactato de sodio, PCA de sodio, sorbitol, succinoglicano, cera de abejas sintética, citrato de tri(alquilo C14-15), almidón.

- 35 Son espesantes adecuados, por ejemplo, copolímero de acrilatos/metacrilato de estearol-20, carbómero, carboximetilalmidón, cera alba, polímero cruzado de dimeticona/vinildimeticona, alginato de propilenglicol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, sílice, dimetilsilicato de sílice, goma xantana, copolímero de butilenos hidrogenados/etileno/estireno.

- 40 Son lubricantes adecuados, por ejemplo, ácido adipico, ácido fumárico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, triacetato de glicerina, Laurilsulfato de sodio o magnesio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, polivinilpirrolidona, ácido bórico, monolaurato o monopalmitato, alcohol miristílico, alcohol cetílico, alcohol cetilesteárico, talco, sales de calcio o de magnesio de ácidos grasos superiores, mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos superiores, politetrafluoroetileno.

- 45 Son antioxidantes adecuados, por ejemplo, sulfitos, por ejemplo sulfito de sodio, tocoferol o sus derivados, ácido ascórbico o sus derivados, ácido cítrico, galato de propilo, glicolato de quitosano, cisteína, N-acetilcisteína más sulfato de zinc, tiosulfatos, por ejemplo tiosulfato de soido, polifenoles y similares.

- 50 Las composiciones pueden contener además ingredientes activos, por ejemplo antimicrobianos, antiinflamatorios, extractos de plantas, bisabolol, pantenol, tocoferol, agentes activos para aplicaciones antipicaduras, antiirritación o anticarspa, o agentes antienviejimiento tales como retinol, melibiosa y similares. Otros agentes activos adecuados son, por ejemplo, *Medicago officinalis*, *Actinidia chinensis*, alantoína, *Aloe barbadensis*, *Annona cherimola*, *Anthemis nobilis*, *Arachis hypogaea*, *Arnica montana*, *Avena sativa*, betacaroteno, bisabolol, *Borago officinalis*, butilenglicoles, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, alcanfor, *Candida bombicola*, capriloliglicina, *Carica papaya*, *Centaurea cyanus*, cloruro de cetilpiridinio, *Chamomilla recutita*, *Chenopodium quinoa*, *Chinchona succirubra*, *Chondrus crispus*, *Citrus aurantium dulcis*, *Citrus grandis*, *Citrus limonum*, *Cocos nucifera*, *Coffea arabica*, *Crataegus monogyna*, *Cucumis melo*, diclorofenilimidazoldioxolano, *Enteromorpha compressa*, *Equisetum arvense*, etoxidiglicol,

etilpantenol, farnesol, ácido ferúlico, *Fragaria chiloensis*, *Gentiana lutea*, *Ginkgo biloba*, glicerina, laurato de glicerilo, *Glycyrrhiza glabra*, *Hamamelis virginiana*, heliotropina, glicéridos de palma hidrogenados, citratos, aceite de ricino hidrolizado, proteína de trigo hidrolizada, *Hypericum perforatum*, *Iris florentina*, *Juniperus communis*, proteína láctea, lactosa, *Lawsonia inermis*, linalool, *Linum usitatissimum*, lisina, aspartato de magnesio, *Magnifera indica*, *Malva sylvestris*, manitol, *Melaleuca alternifolia*, *Mentha piperita*, mentol, lactato de mentilo, *Mimosa tenuiflora*, *Nymphaea alba*, olaflur, *Oryza sativa*, pantenol, parafina líquida, PEG-20M, PEG-26 ácido de jojoba, PEG-26 alcohol de jojoba, PEG-35 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-8 ácido caprílico/cáprico, *Persea gratissima*, petrolato, aspartato de potasio, sorbato de potasio, propilenglicol, *Prunus amygdalus dulcis*, *Prunus armeniaca*, *Prunus persica*, palmitato de retinilo, *Ricinus communis*, *Rosa canina*, *Rosmarinus officinalis*, *Rubus idaeus*, ácido salicílico, *Sambucus nigra*, sarcosina, *Serenoa serrulata*, *Simmondsia chinensis*, carboximetilbetaglucano de sodio, cocoilaminoácidos de sodio, hialuronato de sodio, palmitoilprolina de sodio, estearoxitrimetilsilano, alcohol estearílico, ricinoleato de TEA sulfurizado, talco, *Thymus vulgaris*, *Tilia cordata*, tocoferol, acetato de tocoferilo, tridecet-9, *Triticum vulgare*, tirosina, undecilenoilglicina, urea, *Vaccinium myrtillus*, valina, óxido de zinc, sulfato de zinc.

15 La combinación de caprililglicol y un conservante se puede utilizar en emulsiones (tanto de aceite en agua como de agua en aceite), en disoluciones acuosas, en emulsiones TIF (temperatura de inversión de fases), en disoluciones oleosas, en formulaciones cosméticas espumantes (espumas), y en las denominadas emulsiones múltiples, por ejemplo en emulsiones triples (tales como emulsiones agua/aceite/agua).

20 Las composiciones de la invención se pueden formular en forma de cremas, geles, líquidos o lociones. Se pueden utilizar en champús, acondicionadores para el cabello, tintes para el cabello, preparaciones para el cabello, lociones para después del afeitado, jabones y detergentes para el baño, preparaciones para fragancia, productos para cuidado solar, productos de bronceado en interior, preparaciones para el cuerpo y las manos, limpiadores personales, preparaciones para el afeitado, tónicos, gominas y otras ayudas para el peinado, preparaciones humectantes, preparaciones para cuidado de la piel, toallitas y similares. Estas composiciones se pueden utilizar también en diversos productos que no sean para cuidado personal.

25 Las formulaciones tópicas de la invención se preparan añadiendo otros ingredientes a una composición definida en la presente memoria, o añadiendo a una mezcla de ingredientes una composición definida en la presente memoria. Como alternativa, también se pueden preparar dichas formulaciones mezclando individualmente los ingredientes o mezclándolos en grupos. Posteriormente se pueden añadir otros ingredientes específicos, tales como perfumes.

30 En un aspecto adicional, esta invención se refiere a efectos sinérgicos entre dos agentes, por una parte caprililglicol y por otra las mezclas conservantes antes mencionadas, en términos de actividad antimicrobiana y de espectro antimicrobiano, que muestran una eficacia mejor que los dos componentes solos. Por lo tanto, en un aspecto adicional más, la presente invención proporciona composiciones cosméticas sinérgicas que comprenden caprililglicol y estas mezclas conservantes.

35 El uso de caprililglicol con un conservante, es decir 1,2-octanodiol con 2-fenoxietanol y cloroxilenol o bien 1,2-octanodiol con 2-fenoxietanol y clorfenesina, en formulaciones cosméticas, da como resultado una amplia protección antimicrobiana en el recipiente. La protección antimicrobiana se da contra bacterias, hongos, en particular contra especies tales como, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* y similares.

40 Las combinaciones de la invención son particularmente atractivas en productos para cuidado personal.

La presente invención se describe adicionalmente con detalle por medio de los siguientes Ejemplos y Comparaciones. Salvo que explícitamente se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes se dan en peso y todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplos

45 A. Prueba de exposición en caldo

Procedimiento: Se mezclaron conservantes y/o mezclas tal como se indica en la Tabla 2, en caldo de soja tríplico al 0,5% en volumen/volumen. Se siguió un protocolo de exposición similar al método CTFA para evaluar la eficacia frente a un amplio espectro de microorganismos. Los cuatro inóculos separados fueron: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) y *Enterobacter gergoviae* (aislado cosmético), *Candida albicans* (ATCC 10231) y mohos mixtos *Aspergillus niger* (ATCC 6275) y un aislado cosmético de *Penicillium* sp. Se inocularon con aproximadamente 1.500.000 bacterias por gramo, 50.000 células de levadura por gramo o 100.000 esporas de moho por gramo tubos que contenían 20 mililitros de caldo. Se prepararon exposiciones individuales a partir de cultivos inclinados, de una noche, de bacterias y levaduras y de cultivos de mohos en intensa esporulación, de 7 a 10 días de edad. Tras 24 horas y 8 días se propagaron en placas todas las muestras para determinar de manera cuantitativa los organismos viables.

55 Resultados: Como indican los resultados de la Tabla 1, la adición de 20% de caprililglicol a la mezcla de 2-fenoxietanol y cloroxilenol mejoró en gran medida la actividad contra las bacterias gramnegativas.

Conclusiones: Puesto que las bacterias gramnegativas son contaminantes comunes de formulaciones acuosas, es muy deseable una mezcla conservante que muestre una actividad incrementada contra este grupo de microorganismos.

Tabla 1. Eficacia de mezclas conservantes con y sin caprililglicol.

	Unidades formadoras de colonias por mililitro de caldo (UFC/ml) al cabo de 8 días			
Mezcla conservante (añadida al 0,5% v/v)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. gergoviae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i> / <i>Penicillium</i> sp.
testigo - nada	8,0x10 ⁹	1,1x10 ⁹	n.d.	7,6x10 ⁵
2-fenoxietanol	9,1x10 ⁷	3,2x10 ⁸	4,0x10 ³	5,8x10 ²
proporción 4:1 de 2-fenoxietanol:cloroxilenol	2,5x10 ⁴	2,0x10 ¹	<1x10 ¹	<1x10 ¹
20% de caprililglicol en 2-fenoxietanol	1,8x10 ⁸	>4x10 ⁶	<1x10 ¹	4,3x10 ²
20% de caprililglicol en proporción 4:1 de 2-fenoxietanol:cloroxilenol	<1x10 ¹	<1x10 ^{3*}	<1x10 ¹	<1x10 ¹

5

* = ninguno detectado a la dilución más baja ensayada
n.d. = no determinado

Tabla 2. Concentración de cada ingrediente de la mezcla en caldo de soja trípico con adición de 0,5% de mezcla conservante.

Mezcla conservante	Fenoxietanol	Cloroxilenol	Caprililglicol
testigo - nada	nada	nada	nada
2-fenoxietanol	0,50%	nada	nada
Emercide 1199 Phenoxiethanol (proporción 4:1 de 2-fenoxietanol + cloroxilenol)	0,40%	0,10%	nada
20% de caprililglicol en 2-fenoxietanol	0,40%	nada	0,10%
20% de caprililglicol en Emercide 1199 Phenoxiethanol (proporción 4:1 de 2-fenoxietanol + cloroxilenol)	0,32%	0,08%	0,10%

10

(los resultados de eficacia para estas combinaciones se muestran en la Tabla 1)

B. Pruebas de exposición CTFA en formulaciones para cuidado personal - Loción de aceite en agua

Procedimiento: En la prueba inicial de una formulación para cuidado personal se mezclaron diversas proporciones de los componentes tal como se indica en la Tabla 3, en una loción de aceite natural en agua al 1,0% en peso/peso.

15

Se siguió un protocolo cosmético de exposición CTFA normalizado para evaluar la eficacia frente a un amplio espectro de microorganismos. Los cuatro inóculos separados fueron: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Candida albicans* (ATCC 10231) y mohos mixtos *Aspergillus niger* (ATCC 6275) y un aislado cosmético de *Penicillium* sp. Se inocularon muestras (de 10 gramos cada una) con aproximadamente 1.500.000 bacterias por gramo, 250.000 células de levadura por gramo o 40.000 esporas de moho por gramo. Se prepararon exposiciones individuales a partir de cultivos inclinados, de una noche, de bacterias y levaduras y de cultivos de mohos en intensa esporulación, de 7 a 10 días de edad. Tras 24 horas se propagaron en placas todas las muestras, para determinar de manera cualitativa los organismos viables, y se realizaron recuentos cuantitativos transcurridas 1 y 2 semanas.

20

25

Resultados: Tal como indican los resultados de las Tablas 4A y 4B, la adición de caprililglicol a la mezcla de 2-fenoxietanol y cloroxilenol mejoró en gran medida la actividad contra las bacterias gramnegativas y los hongos. El control de *S. aureus* en esta loción era muy difícil para cualquier conservante, y aunque al cabo de una semana se apreciaba cierta evidencia de que la adición de caprililglicol había mejorado la eficacia, no se logró la erradicación completa del inóculo.

Conclusiones: En general, la adición de caprililglicol a la mezcla de 2-fenoxietanol y cloroxilenol mejoró en gran medida la actividad.

Tabla 3. Concentración de cada ingrediente activo en la loción con adición de 1% de mezcla.

Mezcla conservante	Fenoxietanol	Cloroxilenol	Caprililglicol
testigo - nada	nada	nada	nada
fenoxietanol/cloroxilenol 3:1	0,638%	0,212%	nada
fenoxietanol/cloroxilenol 3:1 con 15% de caprililglicol	0,638%	0,212%	0,150%
fenoxietanol/cloroxilenol 4:1	0,680%	0,170%	nada
fenoxietanol/cloroxilenol 4:1 con 15% de caprililglicol	0,680%	0,170%	0,150%
fenoxietanol/cloroxilenol 5:1	0,708%	0,142%	nada
fenoxietanol/cloroxilenol 5:1 con 15% de caprililglicol	0,708%	0,142%	0,150%
fenoxietanol/cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol	0,640%	0,160%	0,200%

5 Tabla 4A. Eficacia de mezclas conservantes con y sin caprililglicol.

Mezcla conservante (véanse las concentraciones finales en la Tabla 3)	Unidades formadoras de colonias por gramo de loción (UFC/g) al cabo de 1 semana			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger/ Penicillium sp.</i>
sin conservante	1,2x10 ⁵	4,6x10 ⁵	n.d.*	1,1x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 3:1	7,5x10 ⁴	1,3x10 ⁵	1,6x10 ⁴	5,8x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 3:1 con 15% de caprililglicol	1,0x10 ²	8,5x10 ⁵	6,0x10 ¹	2,5x10 ⁴
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 3:1 aumentó la reducción celular en:	99,9%	34,6%	99,6%	56,9%
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1	3,8x10 ⁴	1,2x10 ⁵	1,6x10 ⁴	2,2x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 15% de caprililglicol	1,5x10 ²	1,4x10 ⁶	1,0x10 ²	2,2x10 ⁴
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 4:1 aumentó la reducción celular en:	96,0%	no hubo aumento de la reducción	99,4%	no hubo aumento de la reducción
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol	1,3x10 ²	1,2x10 ⁶	1,0x10 ¹	1,8x10 ⁴
la adición de 20% de caprililglicol a la mezcla 4:1 aumentó la reducción celular en:	96,6%	no hubo aumento de la reducción	99,9%	no hubo aumento de la reducción
fenoxietanol:cloroxilenol 5:1	3,6x10 ⁴	1,3x10 ⁵	1,8x10 ⁴	4,7x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 5:1 con 15% de caprililglicol	4,0x10 ¹	8,6x10 ⁴	5,5x10 ²	3,0x10 ⁴
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 5:1 aumentó la reducción celular en:	99,9%	93,4%	96,9%	36,2%

n.d. = no determinado

Tabla 4B. Eficacia de mezclas conservantes con y sin caprililglicol.

Mezcla conservante (véanse las concentraciones finales en la Tabla 3)	Unidades formadoras de colonias por gramo de loción (UFC/g) al cabo de 2 semanas			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i> / <i>Penicillium</i> sp.
sin conservante	2,3x10 ⁷	4,7x10 ⁷	5,4x10 ⁴	4,1x10 ⁵
fenoxietanol:cloroxilenol 3:1	1,5x10 ⁴	3,2x10 ⁵	1,8x10 ³	2,2x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 3:1 con 15% de caprililglicol	2,0x10 ¹	3,7x10 ⁵	<1,0x10 ¹	2,5x10 ³
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 3:1 aumentó la reducción celular en:	99,9%	no hubo aumento de la reducción	>99,4%	88,6%
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1	9,3x10 ³	4,4x10 ⁵	1,5x10 ³	2,5x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 15% de caprililglicol	<1,0x10 ¹	3,3x10 ⁵	<1,0x10 ¹	3,9x10 ³
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 4:1 aumentó la reducción celular en:	>99,9%	25%	>99,3%	84,4%
fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol	2,0x10 ¹	3,7x10 ⁵	<1,0x10 ¹	5,0x10 ²
la adición de 20% de caprililglicol a la mezcla 4:1 aumentó la reducción celular en:	99,8%	no hubo aumento de la reducción	>99,3%	98,0%
fenoxietanol:cloroxilenol 5:1	8,7x10 ³	4,1x10 ⁵	1,8x10 ³	2,1x10 ⁴
fenoxietanol:cloroxilenol 5:1 con 15% de caprililglicol	<1,0x10 ¹	4,3x10 ⁶	<1,0x10 ¹	1,8x10 ⁴
la adición de 15% de caprililglicol a la mezcla 5:1 aumentó la reducción celular en:	>99,9%	disminución de la reducción	>99,4%	no hubo aumento de la reducción

5 C. Determinación de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM)

Procedimiento: Se valoraron disoluciones madre de Mikrokill PCC y Mikrokill COS (véase más arriba) en diluciones seriadas de uno a dos, en pocillos de placas de microvaloración que contenían 0,1 ml del medio de crecimiento adecuado. Se cultivaron las cepas de ensayo en cultivos inclinados de agar y se cosecharon utilizando técnicas microbiológicas estándar. Se ajustaron las bacterias a un millón de células por mililitro en caldo de soja triptico.

10 Se ajustaron las células de levadura y las esporas de moho a cien mil por mililitro en caldo de dextrosa Sabouraud. Se añadió a cada pocillo de ensayo un volumen de 0,1 ml de suspensión de organismos. En las Tablas 5 y 6, respectivamente, se ha recogido como concentración inhibitoria mínima la concentración más baja de compuesto de prueba que inhibe el crecimiento.

ES 2 636 804 T3

Tabla 5. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para Mikrokill™ PCC (en ppm)

Organismo	n.º ATCC	Mikrokill™ PCC (ppm)
Bacterias gramnegativas		
<i>Burkholderia cepacia</i>	25416	625
<i>Escherichia coli</i>	8739	156
<i>Enterobacter gergoviae</i>	33028	2.500
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13048	310
<i>Flavobacterium odoratum</i>	13294	≤78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4352	156
<i>Proteus mirabilis</i>	9240	625
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	2.500
Bacterias grampositivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	156
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	156
Levaduras		
<i>Candida albicans</i>	10231	≤78
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	7752	≤78
Mohos		
<i>Aspergillus niger</i>	9642	≤78
<i>Penicillium</i> sp.	aislado cosmético	≤78

Tabla 6. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para Mikrokill™ COS (en ppm)

Organismo	n.º ATCC	Mikrokill™ COS (ppm)
Bacterias gramnegativas		
<i>Burkholderia cepacia</i>	25416	1.250
<i>Escherichia coli</i>	8739	1.250
<i>Enterobacter gergoviae</i>	33028	2.500
<i>Enterobacter aerogenes</i>	13048	2.500
<i>Flavobacterium odoratum</i>	NCIB 13294	1.250
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4352	1.250
<i>Proteus mirabilis</i>	9240	2.500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	2.500
Bacterias grampositivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	2.500
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	2.500
Levaduras		
<i>Candida albicans</i>	10231	1.250
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	7752	2.500
Mohos		
<i>Aspergillus niger</i>	9642	625
<i>Penicillium</i> sp.	aislado cosmético	625

D. Pruebas de exposición CTFA en formulaciones para cuidado personal - Emulsiones y acondicionador

Procedimiento: Se mezcló la nueva mezcla conservante, fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol, al 0,5% peso/peso en 3 formulaciones para cuidado personal genéricas, carentes de conservantes. Se mezcló otra nueva mezcla, fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol, al 1,0% peso/peso en 3 formulaciones para cuidado personal genéricas, carentes de conservantes (emulsión de agua en aceite, emulsión de aceite en agua y acondicionador). Se siguió un protocolo CTFA de exposición de cosmético para evaluar la eficacia frente a un amplio espectro de microorganismos. Los cuatro inóculos separados fueron: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), *Candida albicans* (ATCC 10231) y mohos mixtos *Aspergillus niger* (ATCC 6275) y un aislado cosmético de *Penicillium* sp. Se inocularon muestras (de 25 gramos cada una) con aproximadamente 2.000.000 de bacterias por gramo, 50.000 células de levadura por gramo o 30.000 esporas de moho por gramo. Se prepararon exposiciones individuales a partir de cultivos inclinados, de una noche, de bacterias y levaduras y de cultivos de moho en intensa esporulación, de 7 a 10 días de edad. Tras 24 horas, y semanalmente durante 3 semanas, se propagaron en placas todas las muestras con el fin de determinar de manera cuantitativa los organismos viables. Tres semanas después de la exposición inicial, se realizó una nueva exposición de las muestras y se continuó el mismo régimen de muestreo.

Resultados: Como indican los resultados de las Tablas 7 a 15B, las nuevas mezclas conservantes demostraron eficacia bactericida y fungicida en varias formulaciones cosméticas genéricas. La actividad del fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol se demostró en mayor medida en la emulsión de aceite en agua (Tablas 9A y 9B) y en el acondicionador (Tablas 10A y 10B), las formulaciones más susceptibles en conjunto. En el acondicionador, todos los 4 inóculos se redujeron a <10 UFC/g en el transcurso de 7 días después de cada exposición. El inóculo mixto de moho fue más resistente que los demás microorganismos utilizados en las exposiciones, pero se redujo en aproximadamente 82% - 89% en el transcurso de 48 horas. La emulsión de agua en aceite (Tablas 8A y 8B) fue la menos susceptible a la contaminación microbiana, pero el recuento de placas a las 24 horas mostró una mayor reducción en muestras conservadas que en la formulación sin conservar. Aunque las bacterias utilizadas en la exposición murieron en las muestras no conservadas, sobrevivieron suficientes levaduras y mohos para diferenciar entre el material conservado y el no conservado. El conservante de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol fue eficaz contra las bacterias, levaduras y mohos de la prueba en las cuatro formulaciones ensayadas. Todas las formulaciones conservadas mostraron una reducción de al menos 99,9% de bacterias vegetativas y una reducción de al menos 90% de levaduras y mohos dentro de los 7 días siguientes a cada exposición. Aunque con una actuación algo más lenta contra el moho en la loción de aceite en agua (Tabla 13A), especialmente después de la primera exposición, la reducción en el recuento de mohos fue >90% en el transcurso de 7 días. Sin conservante, los mohos aumentaron sustancialmente en esta formulación.

Conclusiones: Estos conservantes pueden proteger eficazmente formulaciones cosméticas contra el crecimiento bacteriano y fúngico.

Tabla 7. 0,5% de fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol. Inóculo recuperado de testigos al tiempo "cero" - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

	Exposición n.º 1	Exposición n.º 2
Producto/organismo	UFC/g	UFC/g
Emulsión de agua en aceite		
<i>P. aeruginosa</i>	2,2x10 ⁶	1,1x10 ⁵
<i>S. aureus</i>	9,3x10 ⁵	2,6x10 ⁶
<i>C. albicans</i>	9,3x10 ³	7,4x10 ³
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,2x10 ⁴	1,8x10 ⁴
Emulsión de aceite en agua		
<i>P. aeruginosa</i>	6,2x10 ⁶	6,1x10 ⁶
<i>S. aureus</i>	1,8x10 ⁶	2,2x10 ⁶
<i>C. albicans</i>	5,3x10 ³	2,2x10 ⁵
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,2x10 ⁵	4,9x10 ⁵
Acondicionador		
<i>P. aeruginosa</i>	5,6x10 ⁶	1,1x10 ⁷
<i>S. aureus</i>	1,8x10 ⁶	2,5x10 ⁶
<i>C. albicans</i>	4,7x10 ⁴	2,5x10 ⁶
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,4x10 ⁵	5,0x10 ⁵

ES 2 636 804 T3

Tabla 8A. Emulsión de agua en aceite con 0,5% de fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	<10	<10	<10	8,2x10 ²	<10	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	4,4x10 ²	<10	<10	<10	8,2x10 ²	<10	<10	<10	<10

5 n.d. = no determinado

Tabla 8B. Resultados testigo de emulsión de agua en aceite sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	1,5x10	<10	<10	<10	4,0x10 ¹	n.d.	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	4,6x10 ⁴	<10	<10	<10	2,9x10 ³	n.d.	1,8x10 ⁴	<10	<10
<i>C. albicans</i>	2,2x10 ³	5,5x10 ²	2,5x10 ³	6,0x10 ¹	8,1x10 ²	n.d.	1,5x10 ⁴	2,6x10 ³	1,3x10 ³
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,4x10 ³	4,5x10 ²	1,2x10 ³	4,9x10 ²	7,5x10 ³	4,1x10 ³	8,1x10 ²	6,1x10 ²	2,3x10 ³

10 n.d. = no determinado

Tabla 9A. Emulsión de aceite en agua con 0,5% de fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	1,9x10 ³	<10	<10	<10	2,1x10 ²	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	2,3x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	7,6x10 ⁴	2,3x10 ⁴	<10	<10	<10

15 n.d. = no determinado

Tabla 9B. Resultados testigo de emulsión de aceite en agua sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	3,0x10 ⁶	1,9x10 ⁴	2,2x10 ⁴	7,1x10 ³	4,0x10 ⁶	n.d.	5,7x10 ⁵	4,3x10 ³	<10
<i>S. aureus</i>	1,6x10 ⁶	2,0x10 ⁴	4,0x10 ⁵	4,3x10 ⁴	2,1x10 ⁶	n.d.	3,0x10 ²	3,2x10 ⁴	<10
<i>C. albicans</i>	4,8x10 ⁴	3,8x10 ⁵	4,0x10 ⁵	2,7x10 ⁵	4,6x10 ⁵	n.d.	2,7x10 ⁶	6,8x10 ⁵	3,6x10 ⁶
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	2,2x10 ⁵	1,8x10 ⁵	1,0x10 ⁶	6,9x10 ⁵	7,6x10 ⁴	2,0x10 ⁵	6,1x10 ⁵	2,9x10 ⁵	3,1x10 ⁵

5 n.d. = no determinado

Acondicionador para el cabello

Tabla 10A. Acondicionador con 0,5% de fenoxietanol:cloroxilenol 4:1 con 20% de caprillglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	<10	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	<10	<10	<10	1,0x10 ³	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,8x10 ⁵	<10 ³	<10	<10	1,3x10 ⁵	5,3x10 ⁴	<10	<10	<10

10 n.d. = no determinado

Tabla 10B. Resultados testigo de acondicionador sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1				Exposición n.º 2				
	24 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>P. aeruginosa</i>	3,7x10 ⁶	3,0x10 ³	>10 ⁶	1,2x10 ⁵	1,7x10 ⁶	n.d.	1,9x10 ⁵	2,4x10 ⁵	1,9x10 ⁶
<i>S. aureus</i>	2,1x10 ⁶	1,8x10 ⁴	6,5x10 ³	1,4x10 ⁵	4,5x10 ⁴	n.d.	contam.*	>10 ⁶	6,5x10 ⁶
<i>C. albicans</i>	3,1x10 ⁶	7,5x10 ⁶	4,9x10 ⁶	3,0x10 ⁶	2,8x10 ⁶	n.d.	8,0x10 ⁵	4,0x10 ⁵	1,9x10 ⁵
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	2,5x10 ⁵	3,9x10 ⁴	2,3x10 ⁵	1,9x10 ⁵	1,4x10 ⁵	2,9x10 ⁵	>10 ⁵	3,1x10 ⁵	4,9x10 ⁵

15 n.d. = no determinado

Tabla 11. 0,5% de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol. Inóculo recuperado de testigos al tiempo "cero" - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

	Exposición n.º 1	Exposición n.º 2
Producto/organismo	UFC/g	UFC/g
Emulsión de agua en aceite		
<i>S. aureus</i>	8,9x10 ⁴	3,8x10 ⁴
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	1,1x10 ⁵	1,9x10 ⁴
<i>K. pneumoniae</i>	1,9x10 ⁵	1,5x10 ⁵
<i>C. albicans</i>	4,0x10 ³	3,6x10 ²
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	2,3x10 ³	3,8x10 ²
Emulsión de aceite en agua		
<i>S. aureus</i>	1,5x10 ⁶	1,7x10 ⁶
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	1,5x10 ⁶	8,5x10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i>	2,0x10 ⁶	1,8x10 ⁶
<i>C. albicans</i>	4,4x10 ⁴	1,7x10 ⁵
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,9x10 ⁵	1,3x10 ⁵
Acondicionador		
<i>S. aureus</i>	3,1x10 ⁵	5,3x10 ⁴
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	4,8x10 ⁵	9,2x10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i>	4,9x10 ⁵	6,0x10 ⁵
<i>C. albicans</i>	1,9x10 ⁴	1,3x10 ⁵
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	2,6x10 ⁴	2,0x10 ⁴
Loción de aceite en agua		
<i>S. aureus</i>	1,8x10 ⁶	1,5x10 ⁶
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	1,9x10 ⁶	4,7x10 ⁷
<i>K. pneumoniae</i>	3,0x10 ⁶	1,1x10 ⁸
<i>C. albicans</i>	7,2x10 ⁴	1,2x10 ⁶
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	4,5x10 ⁴	8,1x10 ⁵

Emulsión de agua en aceite

- 5 Tabla 12A. Emulsión de agua en aceite con 1,0% de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>K. pneumoniae</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

n.d. = no determinado

Tabla 12B. Resultados testigo de emulsión de agua en aceite sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	1,1x10 ⁵	n.d.	1,5x10 ²	<10	<10	1,4x10 ⁵	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	5,1x10 ⁴	n.d.	4,2x10 ²	<10	<10	8,4x10 ³	n.d.	<10	<10	<10
<i>K. pneumoniae</i>	5,2x10 ⁴	n.d.	<10	<10	<10	5,0x10 ³	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	7,0x10 ³	n.d.	3,2x10 ²	3,2x10 ²	8,1x10 ²	4,1x10 ³	n.d.	1,2x10 ⁴	3,1x10 ³	5,5x10 ³
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,6x10 ³	6,0x10 ³	7,0x10 ³	2,5x10 ²	3,8x10 ²	1,7x10 ²	3,7x10 ³	1,1x10 ³	1,7x10 ³	3,7x10 ²

5 n.d. = no determinado

Emulsión de aceite en agua

Tabla 13A. Emulsión de aceite en agua con 1,0% de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>K. pneumoniae</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,1x10 ⁴	1,9x10 ³	<10	<10	<10	4,4x10 ²	<10	<10	<10	<10

10 n.d. = no determinado

Tabla 13B. Resultados testigo de emulsión de aceite en agua sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	1,1x10 ⁶	n.d.	1,4x10 ⁴	1,1x10 ³	4,0x10 ¹	1,2x10 ⁶	n.d.	3,6x10 ³	8,9x10 ²	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	1,2x10 ⁶	n.d.	2,8x10 ⁶	9,7x10 ⁵	8,0x10 ⁶	1,5x10 ⁷	n.d.	9,6x10 ⁶	1,3x10 ⁷	8,2x10 ⁶
<i>K. pneumoniae</i>	1,6x10 ⁶	n.d.	1,1x10 ⁵	9,4x10 ³	1,5x10 ²	3,3x10 ⁵	n.d.	2,5x10 ⁵	3,5x10 ⁵	3,2x10 ⁵
<i>C. albicans</i>	1,7x10 ⁵	n.d.	2,0x10 ⁵	7,7x10 ⁴	2,7x10 ⁵	2,3x10 ⁵	n.d.	4,2x10 ⁵	8,9x10 ⁴	7,2x10 ⁴
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,3x10 ⁴	3,4x10 ⁴	3,3x10 ⁴	4,0x10 ⁴	3,4x10 ⁴	4,2x10 ⁴	5,4x10 ⁴	1,2x10 ⁵	1,1x10 ⁵	7,2x10 ⁴

15 n.d. = no determinado

Acondicionador para el cabello

Tabla 14A. Acondicionador para el cabello con 1,0% de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>K. pneumoniae</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,8x10 ²	3,0x10 ¹	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10

5 n.d. = no determinado

Tabla 14B. Resultados testigo de acondicionador sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	<1x10 ³	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	4,6x10 ⁵	n.d.	2,9x10 ⁷	1,9x10 ⁷	1,3x10 ⁷	1,9x10 ⁷	n.d.	2,8x10 ⁷	>10 ⁷	>10 ⁷
<i>K. pneumoniae</i>	6,0x10 ³	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	9,8x10 ⁴	n.d.	6,9x10 ⁴	2,2x10 ⁵	4,4x10 ⁴	8,9x10 ⁴	n.d.	3,6x10 ⁵	8,0x10 ⁴	1,4x10 ⁵
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,4x10 ⁴	3,7x10 ⁴	1,5x10 ⁴	3,5x10 ⁴	1,3x10 ⁴	2,0x10 ⁴	2,2x10 ⁴	1,5x10 ⁴	1,1x10 ⁵	5,9x10 ⁴

10 n.d. = no determinado

Loción de aceite en agua

Tabla 15A. Loción de aceite en agua con 1,0% de fenoxietanol:clorfenesina 4:1 con 20% de caprililglicol. Resultados de muestras conservadas - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>K. pneumoniae</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>C. albicans</i>	<10	n.d.	<10	<10	<10	<10	n.d.	<10	<10	<10
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	1,7x10 ⁴	1,8x10 ⁴	2,0x10 ¹	<10	<10	1,3x10 ⁴	1,7x10 ³	<10	<10	<10

15 n.d. = no determinado

ES 2 636 804 T3

Tabla 15B. Resultados testigo de loción de aceite en agua sin conservar - unidades formadoras de colonias por gramo (UFC/g).

Organismo de prueba	Exposición n.º 1					Exposición n.º 2				
	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días	24 horas	48 horas	7 días	14 días	21 días
<i>S. aureus</i>	1,5x10 ⁶	n.d.	2,3x10 ⁶	3,3x10 ⁴	4,5x10 ³	1,1x10 ⁶	n.d.	7,9x10 ⁶	1,9x10 ⁵	7,9x10 ³
<i>P. aeruginosa</i> + <i>B. cepacia</i>	3,5x10 ⁶	n.d.	4,0x10 ⁶	>10 ⁷	2,8x10 ⁷	5,4x10 ⁷	n.d.	1,2x10 ⁸	2,1x10 ⁸	>10 ⁸
<i>K. pneumoniae</i>	3,0x10 ⁶	n.d.	2,9x10 ⁷	6,6x10 ⁷	7,2x10 ⁷	1,1x10 ⁸	n.d.	1,6x10 ⁸	1,3x10 ⁸	7,4x10 ⁷
<i>C. albicans</i>	6,4x10 ⁴	n.d.	8,9x10 ⁴	4,8x10 ⁴	4,8x10 ⁴	1,1x10 ⁵	n.d.	1,2x10 ⁵	>10 ⁶	3,8x10 ⁷
<i>A. niger</i> + <i>Penicillium</i> sp.	3,6x10 ⁴	2,8x10 ⁴	2,1x10 ⁵	9,8x10 ⁵	2,2x10 ⁵	1,5x10 ⁶	1,0x10 ⁶	1,5x10 ⁶	2,5x10 ⁶	3,8x10 ⁷

5 n.d. = no determinado

E. Ensayo de CIM para mezcla cuaternaria

10 Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para una mezcla de 4 componentes que contenía 64% en peso de 2-fenoxietanol, 8% en peso de clorfenesina, 8% en peso de cloroxilenol y 20% en peso de caprilglicol, empleando los mismos procedimientos indicados más arriba en la Parte C. Los resultados se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para mezcla de 4 componentes.

Organismo	n.º ATCC	Mezcla de 4 componentes (ppm)
Bacterias gramnegativas		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4352	5.000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	5.000
Bacterias grampositivas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538	5.000
Levadura		
<i>Candida albicans</i>	10231	≤0,78
Moho		
<i>Aspergillus niger</i>	9642	156

REIVINDICACIONES

1. Una composición que tiene actividad eficaz de conservación contra *P. aeruginosa*, *C. albicans* y *A. niger* que comprende caprililglicol con un conservante seleccionado del grupo consistente en:
- 5 (1) 4-cloro-3,5-dimetilfenol y 2-fenoxietanol, en donde la relación en peso de 2-fenoxietanol a 4-cloro-3,5-dimetilfenol es de 2,5:1 a 6:1 y
- (2) clorfenesina y 2-fenoxietanol, en donde la relación en peso de 2-fenoxietanol a clorfenesina es de 2,5:1 a 6:1, y en donde el componente de caprililglicol constituye de 10% a 30% en peso, basado en la suma de caprililglicol más el conservante de la composición.
- 10 2. La composición según la reivindicación 1, en donde el componente de caprililglicol constituye de 15% a 25% en peso, basado en la suma de caprililglicol más conservante de la composición.
3. La composición según la reivindicación 1 que comprende 20% en peso de caprililglicol; 64% en peso de 2-fenoxietanol y 16% en peso de clorfenesina.
4. La composición según la reivindicación 1, en donde la relación en peso de 2-fenoxietanol a 4-cloro-3,5-dimetilfenol es de 3:1 a 5:1.
- 15 5. La composición según la reivindicación 1, en donde la relación en peso de 2-fenoxietanol a clorfenesina es de 3:1 a 5:1.
6. La composición según la reivindicación 1 que comprende 20% en peso de caprililglicol; 64% en peso de 2-fenoxietanol y 16% en peso de 4-cloro-3,5-dimetilfenol.
- 20 7. Una formulación tópica que comprende una composición según la reivindicación 1 y aditivos seleccionados del grupo consistente en disolventes, tensioactivos, emulsionantes, factores de consistencia, acondicionadores, emolientes, ingredientes para cuidado de la piel, humectantes, espesantes, lubricantes, cargas, antioxidantes, otros conservantes, ingredientes activos, fragancias y mezclas de los mismos.
8. La formulación tópica según la reivindicación 7, en donde la formulación está en forma de una emulsión de aceite en agua.
- 25 9. La formulación tópica según la reivindicación 7, en donde la formulación está en forma de una emulsión de agua en aceite.