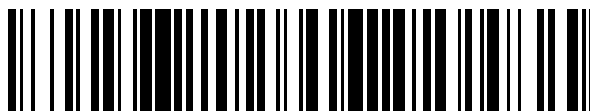


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 465**

51 Int. Cl.:

A01N 31/02 (2006.01)

A01N 31/04 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2013** **PCT/EP2013/063372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14009157**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2013** **E 13731778 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2871954**

54 Título: **Mezcla de alcoholes naturales o idénticos a los naturales con eficacia mejorada**

30 Prioridad:

13.07.2012 DE 102012212281

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE SOCIÉTÉ ANONYME POUR
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCÉDÉS
GEORGES CLAUDE (100.0%)
75 quai d'Orsay
75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GRADTKE, RALF;
WEBER, KLAUS;
BEILFUSS, WOLFGANG y
SAKULOWSKI, STEFAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 640 465 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

Mezcla de alcoholes naturales o idénticos a los naturales con eficacia mejorada

La invención se refiere a una composición antimicrobiana. En una realización, la composición está en la forma de un concentrado. El concentrado se utiliza para la conservación de productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos. Alternativamente, la composición antimicrobiana está en forma de un producto con conservante.

Los alcoholes son ingredientes de productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos ampliamente usados que se utilizan para diversos fines. Los conservantes aprobados para cosméticos de acuerdo con la Cosmetics Ordinance son por ejemplo los alcoholes aromáticos fenoxietanol, alcohol bencílico y fenoxipropanol.

En los preparados cosméticos, sin embargo, los estabilizadores microbiológicos están siendo utilizados en una medida cada vez mayor en lugar de los conservantes convencionales. Estas sustancias se caracterizan por propiedades tales como una buena compatibilidad con la piel, una eficacia microbiológica comparativamente débil y aceptabilidad toxicológica. Un gran número de alcoholes se utilizan como estabilizadores microbiológicos en diversos productos.

Además de las propiedades mencionadas anteriormente, numerosos fabricantes de preparaciones cosméticas esperan que las sustancias utilizadas sean de origen natural o idénticas a las de origen natural. Por otra parte, el olor no debe ser percibido como problemático cuando se utilizan sustancias naturales.

A causa de esta multitud de aspectos, los alcoholes de poco olor, de origen natural y las mezclas de alcoholes toxicológicamente aceptables con buena eficacia antimicrobiana son los buscados.

Además, se conoce el producto Euxyl^(R) K 350 de Schülke & Mayr GmbH que está en la forma de un concentrado y comprende fenoxietanol, 1,2-propilenglicol, 1-(2-etilhexil) glicerol, etilparabeno (p-hidroxibenzoato) de etilo y metilparabeno. Sin embargo, los concentrados conservantes, que introducen inevitablemente parabenos en el producto a conservar, no son preferidos a causa del supuesto potencial alergénico de los parabenos.

El documento de patente internacional WO 2011/047420 A describe preparaciones antimicrobianas tópicas con un contenido de alcanodiol C₃-C₁₀ que comprenden obligatoriamente un polímero de acroleína. La acroleína es un aldehído tóxico, de olor acre. En los productos cosméticos, los aldehídos son a menudo no deseados. Asimismo, no se puede descartar que, al usar las preparaciones, pequeñas cantidades residuales de acroleína estén presentes en el producto comercial o se liberen durante el almacenamiento. Por otra parte, el polímero tiene una solubilidad limitada en agua y no es de origen natural.

El documento de patente internacional WO 2011/002929 A1 se refiere a combinaciones de aceites esenciales y extractos botánicos con alcanodiolos y disolventes. Entre otras cosas, se describe una combinación de alcohol bencílico con 1,3-propanodiol, octanodiol y decanodiol. Los concentrados con 1,2-octanodiol o 1,2-decanodiol no son suficientemente estables a bajas temperaturas. Un efecto mejorado cuando se añade un alcohol C₈-C₁₄, como se ha encontrado según la presente invención, no se describe en el documento de patente internacional WO 2011/002929 A1.

El documento de patente alemana DE 10 2006 051 891 se refiere a soluciones de enjuague bucal con un contenido de a) octenidina y b) un tensioactivo no iónico. Además están presentes, c) un alcohol aromático y d) un poliol.

El documento de patente internacional WO 2008/119841 A2 describe combinaciones de a) al menos un alcohol bencílico con b) uno o más 1,2-alcanodiolos.

El documento de patente internacional WO 2011/023582 A2 se refiere al uso de 1,3-dioles de cadena ramificada o relativamente larga o cíclicos como biocidas.

El documento de patente internacional WO 2006/134160 A2 describe combinaciones de tropolonas con alcoholes aromáticos, que se dice que son antimicrobianas.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar composiciones, concretamente en particular en forma de un concentrado, que son adecuadas para los productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos con un acabado antimicrobiano. Las composiciones tienen que ser toxicológicamente aceptables y preferentemente a base de componentes naturales o idénticos a los naturales. Deberían tener una muy buena, o al menos lo suficientemente buena, eficacia microbiológica y, preferiblemente, ser líquidas a temperatura ambiente y estables a temperaturas bajas y aceptables en términos de su olor. Además, las composiciones, en particular en la forma de un concentrado, deben ser adecuadas como líquido portador y opcionalmente de refuerzo para el cosmético u otros ingredientes activos antimicrobianos y aditivos funcionales.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que estos y otros fines se consiguen mediante una composición que comprende

a) 1,3-propanodiol,

b) alcohol fenetílico y

c) undecanol.

Como es evidente a partir de los ejemplos de la presente solicitud, los componentes a) a c) de la composición son sinérgicamente eficaces.

5 Concentrado

En una primera realización de la invención, la composición está en la forma de un concentrado. El concentrado comprende

a) de 20 a 80% en peso, más preferiblemente de 30 a 70% en peso, en particular de 40 a 60% en peso, tal como aproximadamente 50% en peso, de 1,3-propanodiol,

10 b) de 10 a 55% en peso, más preferiblemente de 20 a 50% en peso, en particular de 25 a 45% en peso, tal como aproximadamente 35% en peso, de alcohol fenetílico y

c) de 2 a 40% en peso, más preferiblemente de 3 a 30% en peso, en particular de 5 a 25% en peso o de 10 a 20% en peso, tal como aproximadamente 15% en peso, de 1-undecanol.

15 Constituyentes opcionales presentes además en la composición (en particular el concentrado) son típicamente antioxidantes tales como por ejemplo butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT) o la vitamina E, particularmente preferiblemente la vitamina E. Preferiblemente, el concentrado comprende de 5-1000, en particular de 10-500, tal como de 50-100 ppm, de alfa-tocoferol (vitamina E) a fin de minimizar la formación de productos de degradación no deseados. Por lo tanto, un concentrado particularmente preferido consta de los componentes a), b) y c) y de la pequeña cantidad indicada de antioxidante, es decir, no comprende, además, otros componentes.

20 Productos con conservantes

Alternativamente, la composición puede estar presente en la forma de un producto con conservante. Comprende entonces preferiblemente los componentes a), b) y c) en una cantidad total (es decir, suma de las cantidades de todos los constituyentes del componente a), todos los constituyentes del componente b) y todos los constituyentes del componente c)) de 0,1 a 10% en peso, preferiblemente de 0,2 a 5% en peso, en particular de 0,3 a 3% en peso, tal como de 0,5 a 2% en peso, basado en el producto.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un uso del concentrado para la conservación de productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos.

Además de los constituyentes obligatoriamente prescritos a), b) y c), las composiciones según la invención además pueden comprender también aditivos. Estos aditivos se pueden incorporar en los concentrados según la invención o pueden estar presentes en los preparados cosméticos, por ejemplo agregados de una manera dirigida o como transferencia desde productos precursores. Los ejemplos son: éteres de alquilglicerol tales como el éter de 1-(2-etilhexil) glicerol (Sensiva® SC 50), antioxidantes tales como la vitamina E o sus derivados, agentes complejantes, tales como EDTA o sus sales, disolventes tales como el agua (preferido), alcoholes inferiores, alcanodiolos tales como alcanodiolos C₆-C₁₀: por ejemplo, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol (preferido), 1,2-decanodiol, fragancias, extractos de plantas, sustancias naturales, sustancias de origen biogénico, ingredientes activos antimicrobianos tales como sales de amonio cuaternario, por ejemplo cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, Vantocil IB, octenidina, sales de LAE, sales de clorhexidina, isotiazolonas tales como MIT, BIT, OIT, ácidos carboxílicos (y sus sales) tales como el ácido benzoico, ácido sórbico, ácido salicílico, ácido undecilénico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido glicólico, ácido fórmico, compuestos de depósito de formaldehído, tales como bronopol, DMDMH, TMAD, compuestos orgánicos halogenados tales como bronopol, IPBC, CMI, fenoles tales como parabenos (por ejemplo, metilparabeno, etilparabeno), ingredientes activos cosméticos tales como Zn piritiona, octopirox, H₂O₂, ácidos, agentes alcalinizantes, tampones, humectantes de la piel, aditivos para el cuidado de la piel tales como el pantenol, aminoácidos tales como la arginina, acilaminoácidos tales como la lipacida C8G, tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros, compuestos cuaternarios y polímeros.

45 Preferiblemente, las composiciones según la invención están libres de compuestos orgánicos halogenados y parabenos.

A causa de la aceptabilidad toxicológica, las composiciones según la invención, en particular los concentrados, se pueden utilizar en particular en productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos. Por consiguiente, el uso de formulaciones según la invención pueden ser en productos dermatológicos, cosméticos o farmacéuticos. Tales productos dermatológicos, cosméticos o farmacéuticos son, por ejemplo, preparaciones para el cuidado de la piel, preparaciones para toallitas húmedas, cosméticos para la piel sensible, composiciones anti-acné, preparaciones de protección solar, preparaciones orales tales como, por ejemplo, soluciones de enjuague bucal, enjuagues bucales, pastas de dientes o composiciones para combatir el mal aliento, u otras composiciones para la higiene oral antibacteriana, composiciones para tratamiento del cabello tales como, por ejemplo, composiciones anticasca,

cosméticos basados en, o parcialmente basados en, materias primas naturales, antisépticos, lociones de lavado antimicrobianas, lubricantes antimicrobianos terminados, estabilizadores para cosméticos y/o preparaciones farmacéuticas y productos para bebés. Las aplicaciones preferidas de las composiciones según la invención son la estabilización microbiana de composiciones que contienen agua, tal como productos de enjuague o de permanencia, acabado antimicrobiano de materiales poliméricos tales como toallitas, y también la potenciación de la eficacia de ingredientes activos antimicrobianos conocidos.

Ejemplos

Método A - Determinación del efecto conservante de conservantes químicos en formulaciones cosméticas (prueba de Koko)

El ensayo descrito a continuación se lleva a cabo para determinar el efecto de conservación de conservantes químicos en formulaciones cosméticas.

Principio

Utilizando el método descrito, el objetivo es poner a prueba la eficacia de los conservantes químicos con respecto a la preservación de las formulaciones cosméticas empaquetadas. Para este propósito, se añaden los conservantes que se prueban en diversas concentraciones a las muestras sin conservante en diferentes lotes experimentales. Se logra una carga microbiana continua mediante la inoculación periódica de los lotes experimentales. En paralelo a la inoculación, se han hecho las estrías de los lotes individuales en cada caso inmediatamente antes. La evaluación se realiza mediante referencia al crecimiento microbiano de las estrías. Cuanto más largo sea el periodo antes de la primera aparición de crecimiento microbiano, más eficaz será el conservante.

Procedimiento

En cada caso, se pesan 25 g del cosmético a probar en botellas de cuello ancho con cierre de rosca (LDPE). Los conservantes a probar se añaden en sus concentraciones de uso en lotes separados en cada caso. (Las muestras que han sido enviadas para análisis en forma ya conservada no reciben ninguna otra adición de biocida). En cada caso hay una muestra sin conservante que sirve como control de crecimiento. Dos días después de añadir el conservante, las muestras se infectan con 0,1 ml de una solución de inoculación que consiste en los organismos de prueba listados a continuación. La solución de inoculación tiene un título de aproximadamente 10^8 - 10^9 gérmenes/ml.

Bacterias	Gram positivas		Staphylococcus aureus	ATCC 6538
			Kocuria rhizophila	ATCC 9341
	Gram negativas	Enterobacterias	Enterobacter gergoviae	ATCC 33028
			Escherichia coli	ATCC 11229
			Klebsiella pneumoniae	ATCC 4352
		Pseudomonadáceas	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027
			Pseudomonas fluorescens	ATCC 17397
			Pseudomonas putida	ATCC 12633
Levadura		Candida albicans	ATCC 10231	
Hongos		Aspergillus brasiliensis	ATCC 16404	
		Penicillium pinophilum	ATCC 36839	

Los lotes de prueba se inoculan posteriormente una vez por semana y se estrían en bandas sobre placas de agar una vez a la semana (peptona de caseína-agar de peptona de harina de soja (CSA) para bacterias y agar de dextrosa de Sabouraud (SA) para levaduras y hongos), la primera estría (prueba de esterilidad) se realiza tanto en medios nutrientes desinhibidos (TLSH) como también en medios nutrientes no desinhibidos de manera que, en lo posible, se revelen todas las contaminaciones iniciales. La evaluación del crecimiento microbiano de las estrías tiene lugar después de la incubación durante tres días a 25° C. Para mayor seguridad, se observan las estrías negativas durante dos días y se reevalúan. El efecto de conservación de las concentraciones de los productos individuales se evalúa con un método semi-cuantitativo por medio del crecimiento de las estrías individuales.

- = sin crecimiento

++ = crecimiento moderado

+ = crecimiento débil

+++ = crecimiento considerable

El crecimiento se diferencia según las bacterias, levaduras y hongos. El experimento se lleva a cabo durante un máximo de seis semanas, es decir, durante seis ciclos de inoculación, o se termina después de un crecimiento considerable (+++) en múltiples ocasiones.

5 Valoración de los resultados

La muestra está bien conservada según el criterio A si existe en las condiciones de laboratorio dadas anteriormente durante un período de seis semanas sin ataque microbiano de los lotes de muestra, es decir no puede detectarse el crecimiento microbiano incluso después de la sexta inoculación. Basado en la experiencia de muchos años con este método de ensayo, se puede deducir de esto una estabilidad microbiológica recomendada para los cosméticos de más de 30 meses.

Si la muestra revela un crecimiento microbiano débil (+) durante los seis ciclos de inoculación, la muestra satisface el criterio B. Los criterios A B pueden constituir una conservación adecuada si el análisis de riesgo microbiológico tuviera factores de control independientes de la formulación. Esto podría ser, por ejemplo, el uso de un envase con bomba en lugar de una lata y/o altos requisitos de buenas prácticas de fabricación (GMP).

15 Resultados del ensayo

Material de ensayo/producto		pH	Control de esterilidad	Ciclo de la inoculación					
				1	2	3	4	5	6
1	Gel Carbopol sin conservantes		-	+++ B,M,Y	+++ B,M,Y	/			
2	+ 0,5% de 1,3-propanodiol		-	+++ B,M,Y	+++ B,M,Y	/			
3	+ 1,0% de 1,3-propanodiol		-	+++ B,M,Y	+++ B,M,Y	/			
4	+ 0,5% de alcohol fenetílico		-	+++ B,M,Y	+++ B,M,Y	/			
5	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,5% de alcohol fenetílico		-	+++ B,M	++ B, M	++ B	+	++ B	++ B,M
6	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,05% de undecanol + 0,45% de alcohol fenetílico		-	-	-	-	-	-	-
7	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,15% undecanol + 0,35% de alcohol fenetílico		-	-	-	-	-	-	-
8	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,25% undecanol + 0,25% de alcohol fenetílico		-	-	-	-	-	-	-
9	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,1% de undecanol		-	+++ B,M,Y	+++ B,M,Y	/			
10	+ 0,5% de 1,3-propanodiol + 0,5% Euxyl PE 9010		-	+++ B,M,Y	++ B	+	++ B	++ B	++ B

Clave: B = Bacteria

Y = Levaduras

M = Hongos

/ = se terminó la prueba

Sp = bacteria formadora de esporas

Los resultados del ensayo revelan que 0,5 y también 1,0% en peso de 1,3-propanodiol (correspondientes al componente a)) no son eficaces (Experimentos 2 y 3). Tampoco 0,5% en peso de alcohol fenetílico, correspondiente al componente b), no es eficaz por sí mismo (Experimento 4). Lo mismo es cierto para la combinación de 0,5% en peso de 1,3-propanodiol (componente a)) con 0,1% en peso de 1-undecanol (componente c)), véase el Experimento 9. El ejemplo 9 revela que 0,1% en peso de 1-undecanol no conduce a ninguna mejora cuando se añade al Experimento 2 con 0,5% en peso de 1,3-propanodiol. Esto sugiere que en sí 1-undecanol, al menos en una cantidad de 0,1% en peso, tampoco tiene ningún efecto en sí mismo.

El efecto de la combinación de 0,5% en peso de 1,3-propanodiol con 0,5% en peso de alcohol fenetílico (Experimento 5) es muy ligero; lo mismo es cierto para la combinación de 0,5% en peso de 1,3-propanodiol con 0,5% en peso de Euxyl PE 9010 (esto es una mezcla de 90% en peso de fenoxietanol con 10% en peso de 1-(2-etilhexil)glicerol), véase el Experimento 10.

Por el contrario, la combinación de los tres componentes según la invención como pasa en los Experimentos 6 a 8, en cada caso con 0,5% en peso de 1,3-propanodiol, es sorprendentemente eficaz:

- en el Ejemplo 6, se utilizan 10 partes en peso de 1,3-propanodiol, 9 partes en peso de alcohol fenético y 1 parte en peso de 1-undecanol (en una cantidad total de 1,0% en peso),
- 5 - en el ejemplo 7, se utilizan 10 partes en peso de 1,3-propanodiol, 7 partes en peso de alcohol fenético y 3 partes en peso de 1-undecanol (en una cantidad total de 1,0% en peso), y
- en el Ejemplo 8, se utilizan 10 partes en peso de 1,3-propanodiol, 5 partes en peso de alcohol fenético y 5 partes en peso de 1-undecanol (en una cantidad total de 1,0% en peso).

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana en forma de un concentrado, que comprende
 - a) de 20 a 80% en peso de 1,3-propanodiol,
 - b) de 10 a 55% en peso de alcohol fenetílico y
 - 5 c) de 2 a 40% en peso de 1-undecanol.
2. La composición antimicrobiana en forma de un concentrado según la reivindicación 1, que comprende
 - a) de 30 a 70% en peso de 1,3-propanodiol,
 - b) de 20 a 50% en peso de alcohol fenetílico y
 - c) de 3 a 30% en peso de 1-undecanol.
- 10 3. La composición antimicrobiana en forma de un concentrado según la reivindicación 2, que comprende
 - a) de 40 a 60% en peso de 1,3-propanodiol,
 - b) de 25 a 45% en peso de alcohol fenetílico y
 - c) de 5 a 25% en peso de 1-undecanol.
- 15 4. La composición antimicrobiana en forma de un concentrado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además de 5-1000 ppm de alfa-tocoferol (vitamina E).
5. El uso de la composición antimicrobiana en forma de un concentrado según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la conservación de productos dermatológicos, cosméticos y farmacéuticos.