

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 257**

51 Int. Cl.:

A01N 43/16	(2006.01)	C07H 15/04	(2006.01)
A01N 63/04	(2006.01)	C12P 19/44	(2006.01)
A23B 4/20	(2006.01)	A23L 2/44	(2006.01)
A23B 5/14	(2006.01)		
A23B 7/154	(2006.01)		
A23B 9/26	(2006.01)		
A61K 8/365	(2006.01)		
A61K 8/37	(2006.01)		
A61Q 17/00	(2006.01)		
A61K 8/99	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2012 PCT/EP2012/002399**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12167920**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2012 E 12726025 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2717691**

54 Título: **Glucolípidos de cadena larga útiles para evitar el deterioro o la contaminación microbiana de materiales**

30 Prioridad:

10.06.2011 EP 11004776

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

73 Titular/es:

**IMD NATURAL SOLUTIONS GMBH (100.0%)
Otto-Hahn-Strasse 15
44227 Dortmund, DE**

72 Inventor/es:

**STADLER, MARC;
BITZER, JENS;
KÖPCKE, BÄRBEL;
REINHARDT, KATHRIN y
MOLDENHAUER, JANA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 645 257 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

Glucolípidos de cadena larga útiles para evitar el deterioro o la contaminación microbiana de materiales.

Compendio de la invención

- 5 La invención se refiere al uso, y a métodos de uso, que emplean determinados compuestos de glucolípidos definidos en detalle a continuación y que tienen propiedades conservantes contra hongos, a compuestos nuevos de la clase de glucolípidos y a realizaciones de la invención relacionadas.

Estas y realizaciones relacionadas de la invención se describen a continuación y en las reivindicaciones que se incorporan a la memoria por referencia.

Antecedentes de la invención

- 10 Las bacterias y otros organismos microbianos causan que los alimentos y las bebidas, los cosméticos y los productos para el cuidado del hogar, así como también otros productos, se echen a perder, reduciendo de este modo la vida útil de dichos productos o artículos. Por tanto, se han realizado numerosos intentos de reducir los efectos perjudiciales de los contaminantes microbianos en productos alimentarios y bebidas, cosméticos, condimentos y otros materiales, p. ej., dispositivos médicos tales como implantes.

- 15 Otros conservantes para alimentos tales como sal, azúcar y vinagre se han utilizados durante generaciones y, aunque son relativamente seguros de usar, su efecto conservante es limitado tanto en términos de duración del efecto como en cuanto a los tipos de alimentos y bebidas para los que se pueden usar. A su vez, con niveles superiores, los conservantes tales como sal y vinagre pueden afectar el sabor del producto.

- 20 Los conservantes comúnmente utilizados para cosméticos incluyen agentes antimicrobianos tales como compuestos de amonio cuaternario, alcoholes, fenoles clorados, parabenos y sales de parabeno, imidazolidinil urea, fenoxietanol, p-hidroxibenzoato, ácidos carboxílicos pequeños como ácido benzoico, ácido sórbico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido propiónico o sales correspondientes. Los liberadores de formaldehído y las isotiazolinonas también se pueden utilizar.

- 25 No obstante, estos materiales a menudo no pueden ser tolerados o, p. ej., en el caso del formaldehído, pueden incluso ser tóxicos y carcinogénicos, o pueden causar intolerancia a los alimentos o alérgenos.

- 30 Otro conservante, p. ej., utilizado en alimentos y especialmente en bebidas, es el ácido sulfúrico, mientras que en productos a base de carne, p. ej., salchichas, carne conservada y carne, a menudo se añaden estabilizadores que reducen la actividad del agua tales como nitritos y nitratos de potasio y/o sodio. También se utiliza el humo para conservar productos a base de carne, con el efecto colateral indeseado de formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos que poseen propiedades carcinogénicas.

- Los alimentos y bebidas poseen grados variables de sensibilidad a la descomposición microbiológica, que dependen de factores intrínsecos del alimento o la bebida, como el pH, el contenido de nutrientes (p. ej., contenido de jugo, vitamina o micronutrientes), nivel de carbonación, Brix (un indicador del contenido de azúcar), calidad del agua (p. ej., alcalinidad y/o dureza) y conservantes.

- 35 Los eventos de descomposición ocurren cuando los microorganismos son capaces de superar los factores de protección intrínseca del producto y se desarrollan. La capacidad de los microorganismos de superar estos obstáculos puede estar influenciada por otras cosas: el nivel de contaminación inicial, la temperatura, el contenido de agua, p. ej., la actividad del agua, y la integridad del envase. Son de especial importancia las contaminaciones recurrentes de cosméticos, p. ej., por el contacto manual durante el uso.

- 40 Una serie de microorganismos son responsables de descomponer una variedad de materiales de bebida, como bebidas frías. Las levaduras tales como *Saccharomyces*, *Zygosaccharomyces*, *Candida* y *Dekkera* spp. son las más frecuentes. A su vez, las bacterias acidofílicas tales como *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Gluconobacter* y *Zymomonas* spp., y los mohos como *Penicillium*, *Aspergillus* y *Mucor* spp. pueden malograr diversos materiales que contienen agua.

- 45 Otros materiales y también otros tipos de bebidas son susceptibles a descomposición por microorganismos. Las esporas de bacterias acidofílicas, termofílicas, como *Alicyclobacillus* spp., y las esporas de mohos resistentes al calor de *Byssoschlamys*, sus etapas anamorfas (asexuales) *Paecilomyces*, y *Neosartorya* spp. pueden sobrevivir a la pasteurización y pueden descomponer productos con rellenos calientes no carbonatados, como bebidas deportivas y té. Además, las aguas envasadas son susceptibles a la contaminación por mohos.

- 50 En productos cosméticos, productos de cuidado personal y productos de limpieza para el hogar, la descomposición ocurre mediante una diversidad de microorganismos, que van desde bacterias grampositivas (p. ej., *Staphylococcus* spp.), bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp.) hasta levaduras (p. ej., *Candida albicans*) y mohos comunes (p. ej., *Aspergillus niger*). El desarrollo microbiano en o sobre estos productos depende

de varios factores intrínsecos tales como la actividad del agua de la formulación (los requerimientos mínimos de actividad del agua para desarrollo o proliferación oscilan entre 0,99 para especies *Acinetobacter* y 0,61 para algunas especies fúngicas), la composición de la formulación, el valor de pH (p. ej., el pH óptimo para el desarrollo de la mayoría de las levaduras y mohos oscila entre 4,0 y 6,0), y las condiciones de procesamiento tales como temperatura. Si bien las altas temperaturas, p. ej., 80 °C durante 20 minutos, pueden reducir las contaminaciones microbianas durante el procesamiento, es importante prevenir la inactivación o degradación de los conservantes en la formulación. Asimismo, el envase del producto, la solubilidad del conservante y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana influirán en la preservación de la eficacia y en consecuencia, la vida útil de los productos.

La protección contra la descomposición microbiológica de productos sensibles se puede lograr usando conservantes químicos y/o técnicas de procesamiento tales como llenado en caliente, pasteurización de túnel, temperatura ultra alta (UHT), o pasteurización seguida de embalaje aséptico, y/o pasteurización seguida de enfriamiento de la bebida. En general, las bebidas con un pH < 4,6 pueden conservarse químicamente, termoprocesarse y rellenarse en envases de forma tal que el producto no se re-contamine. Por ejemplo, se pueden emplear técnicas de procesamiento tales como llenado en frío, seguida de conservantes químicos o pasteurización con llenado en frío, para conservar una bebida de llenado en frío. En un modo similar, esta misma bebida se puede procesar usando técnicas no conservadas tales como llenado en caliente, pasteurización de túnel, seguidas de llenado aséptico, o con el requisito de enfriar la bebida, es decir, bajo refrigeración después de la etapa de pasteurización. Las bebidas que tienen un pH 2 – 4,6 deben ser procesadas de manera tal que se destruyan las esporas usando temperaturas ultra altas seguidas de llenado aséptico en envases o usando una retorta.

Los sistemas de conservación actuales para alimentos o bebidas ácidos, carbonatados o no carbonatados de larga conservación, p. ej., gaseosas, en general dependen de conservantes de ácidos débiles (p. ej., ácido benzoico y/o ácido sórbico). Los ácidos benzoicos y sórbicos (y sus sales) inhiben efectivamente las levaduras, bacterias y mohos con algunas excepciones. Los ácidos débiles en las bebidas existen en equilibrio entre sus formas disociadas y no disociadas, que dependen de la constante de disociación del ácido (pKa) y del pH de la bebida. La pKa del ácido benzoico es 4,19 y la pKa del ácido sórbico es 4,76. El pH de una bebida debajo de la pKa del ácido implicado empuja el equilibrio hacia la forma no disociada. La forma no disociada es más eficaz contra los microorganismos; por ende, los conservantes de ácidos débiles son los más eficaces en el intervalo de pH bajo.

Las propiedades de conservación de los ácidos débiles se pueden mejorar con la adición de mejoradores de conservantes, como compuestos quelantes, al material que se ha de conservar, p. ej., un alimento, bebida o preparación cosmética. Por ejemplo, los compuestos quelantes comunes que se añaden incluyen ácido etilendiamintetraacético (EDTA) cálcico disódico o uno o más de los polifosfatos tales como hexametáfosfato sódico (SHMP).

En productos no carbonatados con alto contenido de nutrientes, tales como aquellas bebidas que contienen jugo, vitaminas y/o minerales, es más probable que los ácidos débiles ejerzan inhibición si se usan junto con mejoradores de conservantes. No obstante, también los sistemas de conservación con ácidos débiles presentan limitaciones:

La adaptación genética y la subsiguiente resistencia por microorganismos son uno de los mayores problemas (véase Piper. et al., *Microbiol.* (2001) 147: 2635-2642). Ciertas levaduras tales como *Z. bailii*, *Z. bisporus*, *Candida krusei* y *S. cerevisiae* tienen genes específicos que les permiten resistir a los conservantes de ácidos débiles y desarrollarse. Esto sucede a pesar de la presencia de los conservantes e independientemente de la presencia simultánea de EDTA o SHMP. Se cree además que algunas bacterias tales como *Gluconobacter* spp. son resistentes a los conservantes. Los niveles de ácidos débiles necesarios para superar esta resistencia han demostrado estar muy por encima de los límites normativos sobre los niveles de uso. En la mayoría de los casos, la descomposición de téis conservados, bebidas que contienen jugo y bebidas carbonatadas se debe a microorganismos resistentes a los conservantes.

Se ha descubierto que los ácidos grasos saturados de cadena media y sus ésteres con compuestos oligohidroxilados poseen efectos inhibidores contra varias bacterias y hongos. Los valores de concentración inhibidora mínimos alcanzan un máximo con una longitud de cadena de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono (Varvaresou, *Int. J. Cosmetic Sci* (2009) 31: 163-75).

Además, las otras técnicas de procesamiento para bebidas poco ácidas (es decir, pH \geq 4,6) tienen limitaciones. Dichas bebidas poco ácidas deben ser tratadas térmicamente lo suficiente como para destruir las esporas de las especies *Clostridium botulinum* y *Bacillus* (*B. cereus*, *B. subtilis* y otras). Los ejemplos de dichos procedimientos incluyen UHT y retorta. Incluso después de dichos procedimientos, los productos de bebidas deben ser manipulados en un modo tal como para prevenir la contaminación post-procesamiento. Las investigaciones, no obstante, indican que incluso podría seguir habiendo cepas de microorganismos que sobrevivan a esas técnicas de procesamiento diferentes. Con ese fin, esas técnicas de procesamiento no pueden eliminar el potencial de descomposición.

Otros conservantes químicos pueden asimismo causar efectos colaterales adversos cuando se consumen. Por tanto, muchos conservantes existentes deben ser regulados y tienen límites máximos de uso impuestos por las leyes. A su vez, muchos conservantes como benzoato sódico, propionatos, bencenos aromáticos, ácidos orgánicos, propilenglicol y glicerol, por ejemplo, cuando se usan a niveles suficientes para efectos antimicrobianos, imparten un

sabor desagradable en la bebida o el alimento, enmascarando o alterando en alguna medida el sabor esperado por el consumidor. Los ácidos débiles pueden impartir ardor en la garganta o la boca cuando se usan en altos niveles. Si bien existen ciertas bebidas de larga duración en las que este atributo puede ser aceptable, esta percepción sensorial a menudo se considera negativa. De modo similar, los polifosfatos utilizados en los sistemas de conservación de ácidos débiles pueden tener algunas limitaciones. Por ejemplo, los polifosfatos pueden impartir sabores anormales a una bebida. Ciertos disolventes emolientes exhiben acción sinérgica combinada con aceites esenciales o ingredientes contra microorganismos según lo observado en el documento WO 03/034994, que se incorpora por referencia en su totalidad. Los disolventes emolientes utilizados como conservantes en cosmética por lo general no producen reacciones en la piel y, además, tornan la piel uniforme y sedosa.

En una serie de publicaciones, Nishida et al. describieron compuestos de una cepa no identificada de "Basidiomycetes sp." para producir glucolípidos que se supone exhiben actividad inhibidora contra bacterias grampositivas (Nishida, Journal Tennen Yuki, Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu 1987, (29): 729-736; Tetrahedron Lett 1988, 29(41): 5287-90; Chem Pharm Bull 1990, 38(9): 2381 -9; J Antibiot 1991 , 44(5): 541-5; Chem Pharm Bull 1991 , 39(11): 3044-7; Proc "Symposium on the chemistry of natural organic compounds" 1987, 29: 729-36; ibid 1990, 32: 253-9; "Glykenin", LS/MS NO JISSAI, 252-272, Editores: Harada, Ken'ichi; Oka, Hisao; Publisher: Kondansha, Tokio, Japón, Coden: 66XQA9, 1996;) y contra infecciones por polio y herpes virus (J Chrom 1994, 664(2): 195-202; J Mass Spectrom Soc Jpn 1995, 43(1): 27-36; ibid 37-44). Se hicieron muchos intentos por aclarar la estructura, y los resultados se presentaron en detalle en las publicaciones anteriormente citadas; no obstante, los autores no presentaron ningún dato de la actividad antimicrobiana sugerida. Posteriormente, se describió uno de los compuestos aislados por Nishida et al. (Glykenin IVA) como agente antifúngico de *Dacrymyces* sp. (Wunder, A., Diss. 1995, Univ. Kaiserslautern, Alemania). Mierau (Z Naturforsch 2003; 58c: 541 -6) hizo referencia a este trabajo. En ninguna de las mencionadas publicaciones se describieron detalles sobre los datos biológicos y la identidad de los organismos productores

JP 2006-176438 A y J. Antibiot. 2007, 60, 633-639 describen F-19848 A, un glucolípido obtenido del caldo de fermentación de la cepa fúngica *Dacrymyces* sp. SANK 20204, como inhibidor del receptor de unión al ácido hialurónico CD44 y como útil para tratar o prevenir artritis degenerativa o una enfermedad causada por la artritis degenerativa. Los biotensioactivos se producen en forma extracelular o como parte de la membrana celular por diversos organismos tales como bacterias y hongos. Sus estructuras por lo general contienen un resto no polar hidrófobo que consiste en lípidos o ácidos grasos insaturados, saturados y/u oxidados, y un componente hidrófilo, que puede estar compuesto por aminoácidos, carbohidratos, fosfatos o péptidos cíclicos. Se clasifican genéricamente en glucolípidos, lipopéptidos, fosfolípidos, ácidos grasos y compuestos poliméricos de acuerdo con sus estructuras químicas. Los biotensioactivos son producidos por una amplia gama de microorganismos y, por lo tanto, difieren en su estructura química. Algunos biotensioactivos tienen actividad antimicrobiana contra bacterias, levaduras, mohos o virus. Asimismo, pueden prevenir la colonización microbiana de superficies tales como aquellas de dispositivos implantados a través de su capacidad de alterar las biopelículas en estas superficies.

Los soforolípidos, ramnolípidos y manosil-eritritol lípidos son los biotensioactivos de glucolípidos más ampliamente utilizados en cosmética.

Los ramnolípidos se conocen por su eficiencia para eliminar microbios hospitalarios en biopelículas. Una biopelícula se caracteriza por una fuerte actividad de adherencia de los microorganismos comprometidos. Los biotensioactivos conocidos con actividad de alteración anti-adhesiva o de biopelícula son producidos por *Lactobacillus acidophilus*, *L. fermentum*, *Lactococcus lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bacillus subtilis*, *B. licheniformis*, *Brevibacterium aureum*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *P. putida*.

El género *Lactobacillus* produce la surfactina de lipopéptido, el género *Bacillus* produce lipopéptidos que pertenecen a las familias de tipo fengicina y surfactina de metabolitos secundarios. Se ha aislado otro lipopéptido de *Brevibacterium aureum*. *Streptococcus thermophilus* es un productor de glucolípidos todavía no identificados, que contiene cantidades importantes de nitrógeno (Rodrigues, Colloids & Surfaces B: Biointerfaces (2006) 53: 105-112). Otros productores conocidos de biotensioactivos que exhiben actividad contra los microorganismos implicados en biopelículas son *Pseudomonas aeruginosa* que produce ramnolípidos, y *P. putida*, que produce lipopéptidos. Los biotensioactivos que contienen nitrógeno producidos por *Streptococcus mitis* todavía no se identificaron. *Lactococcus lactis* produce un biotensioactivo de bajo peso molecular [467 Da] que consiste en metil-2-O-metil-beta-d-xilopiranosido con ácido octadecanoico. (Saravanakumari & Mani, Bioresour Technol (2010) 101:8851-8854).

Una buena perspectiva de diferentes clases de biotensioactivos conocidos se expone en Rahman et al. (Biotechnology (2008): 360-70), que presenta grandes ventajas de estos compuestos contra compuestos sintéticos, como una toxicidad inferior, mayor biodegradabilidad, una mejor compatibilidad medioambiental y su capacidad de tolerar temperatura, pH y salinidad extremos. De todos modos, las dificultades informadas en la producción describen la limitación del uso industrial por sus bajos rendimientos, altos costes de fermentación y difíciles procedimientos de aislamiento dentro de los procesos industriales. La producción económica aceptable de biotensioactivos en gran escala se sugiere con el uso de desechos industriales como medio de procesamiento.

Como se entiende comúnmente en la técnica, las definiciones de los términos "conservar", "conservante" y "conservación" no ofrecen un periodo de tiempo estándar en cuanto a la cantidad de tiempo en que la materia que

se va a conservar se mantiene libre de descomposición, degradación o decoloración. El periodo de tiempo para la "conservación" puede variar en gran medida, dependiendo de la materia en cuestión. Sin un periodo de tiempo establecido, puede ser difícil o imposible inferir el periodo de tiempo requerido para que una composición actúe como "conservante".

- 5 En resumen, muchos conservantes y métodos de conservación poseen efectos colaterales indeseables, como toxicidad, alergenidad, carcinogenicidad, ocasionalmente formación de resistencia, y/o a menudo no son aceptados por los consumidores en un momento en el que se prefiere la conservación natural frente a la conservación con productos sintéticos u otros productos que tienen una imagen de salud negativa.

- 10 Por consiguiente, existe una gran necesidad de composiciones conservantes eficaces, relativamente económicas, no tóxicas, de origen natural para evitar las desventajas mencionadas, y que sean capaces de reducir la contaminación microbiana y la descomposición concomitante en una amplia gama de alimentos, bebidas, cosméticos y otros bienes de consumo perecederos, pero sin alterar en mayor medida el sabor, color, olor o la función del producto.

Descripción general de la invención

- 15 Sorprendentemente, se descubrieron nuevos compuestos y se aislaron de cepas de *Dacryopinax spathularia* y otras cepas fúngicas pertenecientes a la familia Dacrymycetaceae, y para ellos, así como también para los compuestos de la misma clase, se descubrió que tienen propiedades nuevas y útiles. Los compuestos se describen en más detalle a continuación.

- 20 Se conoce en la técnica la clase de compuestos de la fórmula I, tanto nuevos como no, por cualquier actividad de prevención de descomposición/deterioro.

- 25 Muy sorprendentemente, por lo tanto, se ha descubierto que estos compuestos exhiben una fuerte actividad de inhibición contra microorganismos que son responsables de descomposición o degradación de productos para consumo oral (como productos y bebidas alimentarios) o composiciones cosméticas. Por ejemplo, un extracto de *Dacryopinax* de acuerdo con la presente invención puede demostrar un espectro de actividad más amplio que los correspondientes componentes en forma individual del complejo de glucolípidos producido (mezcla de glucolípidos) que se ha aislado para pureza. Dichas mezclas de múltiples componentes exhiben una destacada actividad a largo plazo contra numerosos e importantes microbios de descomposición, incluidas p. ej., las especies de *Zygosaccharomyces* y *Bacillus*.

- 30 También sorprendentemente, los microorganismos utilizados en la presente invención permiten producir grandes cantidades de los compuestos de la fórmula I en un proceso de producción rentable.

Son capaces de reducir, por ejemplo, el desarrollo de contaminantes microbianos tales como bacterias, levaduras, mohos y otros microorganismos y sus esporas, especialmente aquellas resistentes a temperatura p. ej., microorganismos termofílicos o resistentes al calor, o acidofílicos p. ej., microorganismos que toleran un valor de pH inferior y que causan descomposición de alimentos, bebidas, cosméticos y otros materiales.

- 35 Los glucolípidos no exhiben un sabor distintivo ni una sensación desagradable en la boca y, por lo tanto, esta solicitud se refiere al uso de glucolípidos en materiales que entran en contacto con la cavidad oral de un ser humano. Esta solicitud se refiere también a combinaciones sinérgicas de ingredientes antimicrobianos que se pueden utilizar en composiciones para consumo oral, como alimentos y bebidas, sin impartir sabores no deseados.

- 40 Incluso sorprendentemente, se descubrió que el uso de un medio simple que solamente usa dextrosa o glucosa como fuente de carbono y una pequeña cantidad de extracto de levadura puede ser superior que los medios de complejos típicos conocidos en la bibliografía. No obstante, se incluye también el uso de otros medios o sustratos de crecimiento. Asimismo, se descubrió que este medio de cultivo soporta tasas de producción particularmente altas en la producción de biomasa relativamente bajas, lo que facilitó el tratamiento subsiguiente de los productos de glucolípido brutos, permitiendo su fácil recuperación del fluido de cultivo por precipitación.

- 45 Los glucolípidos de la presente invención pueden demostrar un amplio espectro antimicrobiano y pueden incorporarse como aditivos a diversos materiales como un conservante o un agente con actividad conservante, especialmente como aditivo de cosméticos y/o aditivo de alimentos y/o aditivo de bebidas debido a esta actividad antimicrobiana.

- 50 Si bien se desconoce el mecanismo de acción de los glucolípidos, estos compuestos pueden, sin que esto signifique una definición amplia y concluyente de sus propiedades, considerarse biotensioactivos y, adicionalmente, podrían tener un impacto en las membranas celulares de los microorganismos. Otros biotensioactivos conocidos son ramnolípidos, soforolípidos, lipopéptidos como clamidocina, surfactina, liquenisina G, etc. como los cita Mukherjee (en "Biosurfactins", R Sen ed., Springer, 2010, capítulo 4, "Microbial Surfactants and Their Potential Applications"). Los biotensioactivos citados difieren de los compuestos de la fórmula I de la presente invención. Si bien Mukherjee mencionó compuestos llamados glucolípidos, las estructuras de estos compuestos difieren en gran medida de aquellos de la presente invención:

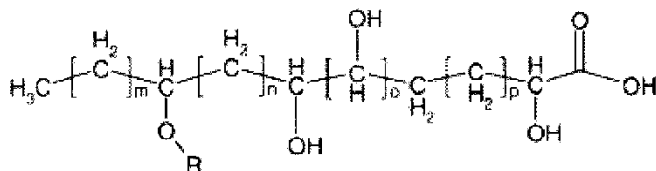
Los compuestos útiles de acuerdo con la invención en general se caracterizan por un ácido graso de cadena larga con por lo menos 20 átomos de carbono; por un resto carbohidrato que no está unido al grupo ácido; por un grupo alfa-hidroxi;

- 5 y por al menos un grupo hidroxilo adicional, en el "centro" de la cadena de carbono de ácido graso, claramente separado de la posición alfa y del sustituyente glucosilo.

Especialmente, los compuestos de la fórmula I representados a continuación, que están esterificados en su resto carbohidrato por otros ácidos distintos de ácido acético, en particular esterificados por ácido isovalérico, no se conocen en la técnica y por lo tanto son nuevos.

10 Descripción detallada de la invención

En una primera realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de dos o más de dichos compuestos de la fórmula I,



- 15 en donde m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1 y p es 3 a 17, con la salvedad que la suma m + n + o + p no es menos de 14; y

R es un resto carbohidrato unido mediante uno de sus átomos de carbono al oxígeno de unión, y/o su sal fisiológicamente, en especial farmacéutica o nutracéutica o cosméticamente aceptable, o su éster,

como tal o en la forma de una composición,

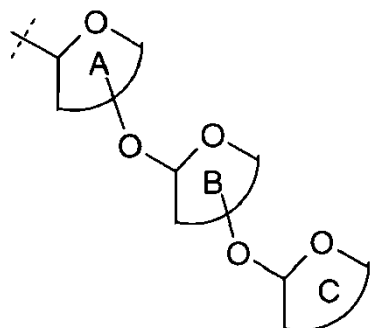
en donde el compuesto puede estar presente en la forma de cadena abierta y/o en la forma de una lactona

- 20 en donde el grupo carboxilo terminal de la cadena de ácido carboxílico forma la lactona con uno de los grupos hidroxilo presentes en el resto del compuesto de la fórmula I,

como agente con propiedades conservantes contra hongos,

que comprende añadir el agente a un material, en donde dicho material se selecciona del grupo que consiste en un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico, un artículo de limpieza del hogar y un material de embalaje activo.

- 25 Se prefiere el uso en donde en el compuesto de la fórmula I, m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1, p es 5 a 15 y R es un resto de la subfórmula



- 30 en donde los anillos A, B y C son restos monosacáridos cada uno independientemente de los otros con miembros de 5 o 6 anillos, en donde uno o más de los grupos hidroxilo pueden estar acilados.

En otros términos: un compuesto para uso de acuerdo con la invención es especialmente un ácido carboxílico lineal con por lo menos 20 átomos de carbono, preferiblemente 22 a 28, 24 a 26, en particular 26, sustituidos en la posición 2, es decir, la posición alfa, con un grupo hidroxilo, sustituidos con un segundo grupo hidroxilo en la posición omega-5, omega-6 u omega-7 en si misma sustituido con un carbohidrato, p. ej., como se define a continuación, y un grupo hidroxilo adicional (un tercero) entre los sustituyentes omega y alfa que se separa del

- 35

segundo por dos a cinco grupos metileno, en donde opcionalmente este tercer grupo hidroxilo tiene un grupo hidroxilo próximo en la dirección del extremo ácido.

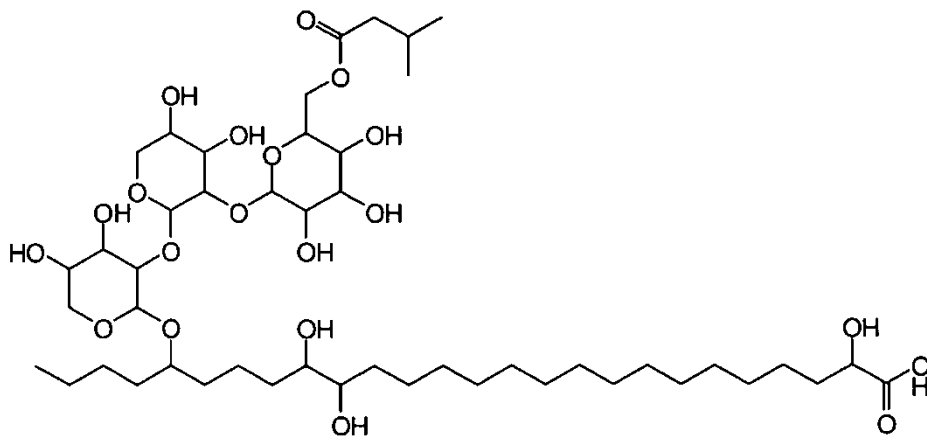
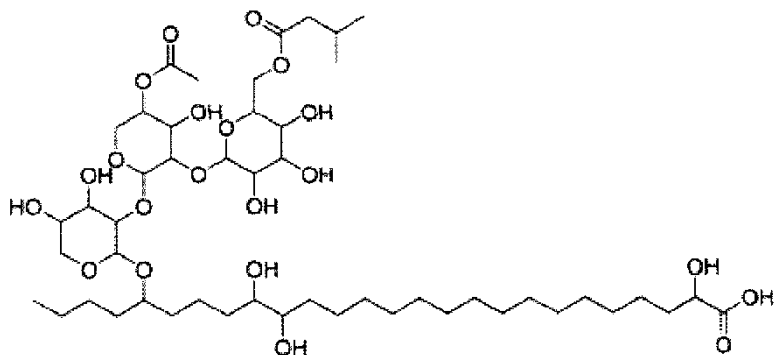
En otra realización de la invención, el compuesto o los compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, se añaden en la forma de un extracto de una fuente natural o de dicho extracto. Preferiblemente, la fuente del extracto es un hongo que pertenece a la familia Dacrymycetaceae, una especie del género *Dacryopinax*, *Ditiola*, *Guepiniopsis* y/o *Femsjonina*, más especialmente *Dacryopinax spathularia*, *Dacrymyces* sp., *Dacrymyces stillatus*, *Dacrymyces chrysocomus*, *Guepiniopsis buccina* y/o *Femsjonina luteo-alba* (= *Ditiola pezizaeformis*). Se prefieren especialmente la cepa *Dacryopinax spathularia* MUCL 53181, cepa *Dacryopinax spathularia* MUCL 53182, cepa *Ditiola radicata* MUCL 53180, cepa *Ditiola nuda* MUCL 53179, cepa *Dacrymyces chrysocomus* CBS280,84 y cepa *Femsjonina luteo-alba* (= *Ditiola pezizaeformis*) MUCL 53500.

En nuestras investigaciones, descubrimos que la cepa *Dacryopinax spathularia* MUCL 53181 es la mejor cepa identificada hasta el momento para producir los compuestos de la fórmula I y mezclas de dos o más compuestos de fórmula I, en particular aquellos descritos en detalle en lo sucesivo, particularmente los compuestos de fórmula I que exhiben la actividad antimicrobiana más fuerte contra levaduras y mohos. Por ende, en otro aspecto, la presente invención también se refiere a la cepa *Dacryopinax spathularia* MUCL 53181 como tal.

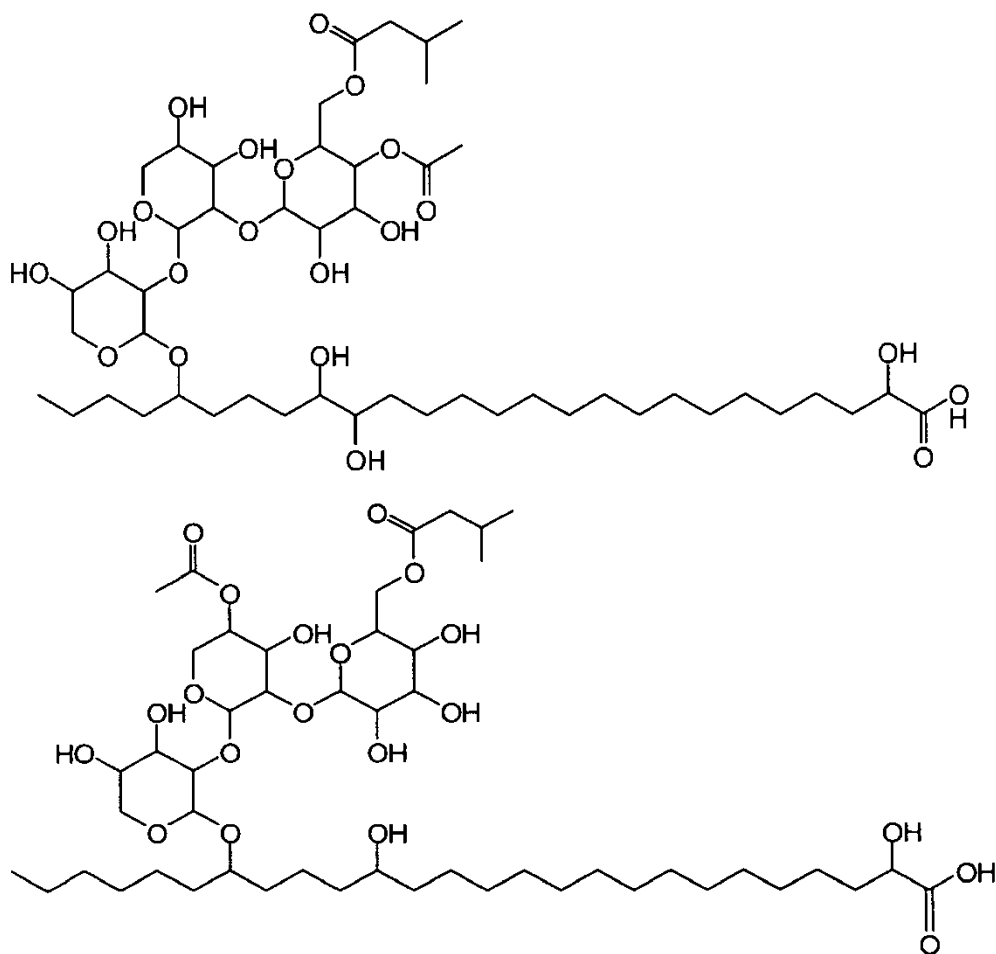
Otra realización se refiere al uso descrito anteriormente o a continuación de uno o más compuestos de la fórmula I, en donde el material al que se aplican dichos compuestos se somete a un tratamiento térmico antes, durante o después de la adición del compuesto(s) de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster.

En otra realización, la invención se refiere a un nuevo compuesto de la fórmula I, o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I incluido un nuevo compuesto de la fórmula I, en donde el compuesto o compuestos pueden estar presentes en la forma de cadena abierta y/o en la forma de una lactona y/o su sal farmacéutica o nutracéutica o cosméticamente aceptable, como tal.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I anterior o definida anteriormente o a continuación, en donde el resto R porta por lo menos un grupo hidroxilo esterificado con un ácido con 3 o más átomos de carbono, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster. Preferiblemente, el ácido es un ácido alcanoico C₃-C₁₀, especialmente ácido isovalérico; su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, más especialmente un compuesto seleccionado del grupo de compuestos representado por las siguientes fórmulas



30



y/o su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster del grupo ácido.

- 5 Incluso en otra realización, la presente invención se refiere a una composición conservante o antimicrobiana, que comprende como agente activo un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, como se muestra o define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 y 8 a 15, solo o con otro aditivo, tal como un material de vehículo, en donde la composición conservante es especialmente para uso en un cosmético, alimento, bebida, producto farmacéutico, dispositivo médico o un material de embalaje activo, especialmente en la forma de un polvo o líquido, p. ej., una composición que es un recubrimiento o una película. La composición, en una realización más específica de la invención, puede ser un precursor de una bebida, especialmente un concentrado, un jarabe o un polvo.

15 En otra realización, la composición definida en el párrafo precedente es una composición antimicrobiana para mejorar la estabilidad contra microorganismos, especialmente en donde por lo menos un microorganismo se selecciona del grupo que consiste en moho, levadura y bacterias.

En otra realización, la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos precedentes es una composición conservante o antimicrobiana para un producto farmacéutico, un dispositivo médico, un recipiente de alimentos, un envase de bebidas o especialmente un alimento, una bebida, un cosmético o un producto de cuidado del hogar.

20 En otra realización, la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos precedentes es un agente inhibidor de biopelícula y se usa como tal administrando, o en métodos que comprenden administrar, uno o más compuestos de la fórmula I, o una composición que lo comprende, a superficies o materiales que entran en contacto con las superficies. De esta forma, se pueden evitar las biopelículas en los distintos materiales como dispositivos médicos, dientes, recipientes, productos para el cuidado del hogar, caños o redes u otros dispositivos de conducción o que contienen líquidos y similares.

25 Incluso en otra realización de la invención, la composición de acuerdo con uno cualquiera de los cuatro párrafos precedentes comprende un conservante adicional.

La invención, en otra realización adicional, se refiere además a un extracto que comprende uno o más compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, como se muestra o se define arriba o a continuación.

Otra realización de la invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad microbiana de un material, que comprende añadir a dicho material uno o más compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster como se muestra o se define arriba o a continuación, preferiblemente un material seleccionado del grupo que consiste en un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un artículo de cuidado del hogar, un dispositivo médico y un material de embalaje activo, especialmente una bebida o un alimento o un cosmético.

Otra realización de la invención se refiere a un material que comprende, como o dentro de un recubrimiento y/o como mezcla, un aditivo en la forma de un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, como se definió anteriormente o se definirá a continuación. Este material debe ser distinto del hongo del cual se extrae el compuesto o compuestos de la fórmula I. En otra realización de la invención, el material es un cosmético, un alimento, bebida, producto farmacéutico, producto para cuidado del hogar o un material de embalaje activo, especialmente una bebida, un precursor de bebidas, especialmente un concentrado, jarabe o polvo, un alimento o un cosmético. En otra realización, dicho material comprende un conservante adicional.

Otra realización de la invención se refiere a un material de acuerdo con el párrafo anterior, que se obtiene después de tratar con calor.

La invención también se refiere a un método para extraer y/o aislar uno o más compuestos de la fórmula I, especialmente como se describió anteriormente y/o se describe en los Ejemplos.

La invención también se refiere a las realizaciones de las reivindicaciones y especialmente en las reivindicaciones dependientes que se incorporan con la presente memoria por referencia a la descripción.

Los compuestos de la presente invención o útiles de acuerdo con la presente invención de la fórmula I, de acuerdo con el presente conocimiento, son producidos solamente por los hongos de la familia Dacrymycetaceae, particularmente por los hongos de los géneros *Dacryopinax* (p. ej., *D. spathularia*), *Dacrymyces*, *Ditiola* (p. ej., *Ditiola radicata* o *Ditiola nuda*), *Guepiniopsis* y *Femsjonina* (p. ej., *F. luteo-alba*). Todos estos hongos tienen en común que pertenecen a la familia Dacrymycetaceae. Todas las especies de Dacrymycetaceae hasta ahora conocidas son saprotrofos que inhiben la madera, que pueden causar o bien putrefacción de color pardo o de color blanco (Seifert, Mycologia 75 (1983): 1011-1018). Aunque pueden aislarse fácilmente de esporas de basidiocarpos que crecen en el campo y desarrollarse fácilmente en cultivo, se depositan relativamente pocas cepas de Dacrymycetes en colecciones públicas.

El género fúngico *Dacryopinax* G.W. Martin fue creado por Martin (Lloydia 11 (1948): 111-122) y actualmente comprende 23 taxones aceptados, incluidas 22 especies y una variedad (fide Mycobank; <http://www.mycobank.org>). De acuerdo con esta última base de datos, el género actualmente se clasifica en la clase Basidiomycota, la clase Dacrymycetes, orden Dacrymycetales, familia Dacrymycetaceae. Los miembros de Dacrymycetes (antes de elevarlos de categoría denominados orden Dacrymycetales), se caracterizan por una morfología de basidios única con dos epibasidios equidiales, dándole entonces al basidio la forma de un diapasón. A su vez, tienen dolíporos con parentesomas continuos.

Estas características morfológicas y ultraestructurales comunes fueron muy bien respaldadas en varios estudios filogenéticos moleculares, como lo refleja Hibbett (Mycologia 98, 917-925, 2006) y las referencias citadas allí. La mayoría de las especies de Dacrymycetes todavía pertenecen al orden Dacrymycetales, familia Dacrymycetaceae. Esta última familia comprende ocho géneros, que tradicionalmente se han separado en función de los caracteres macroscópicos (principalmente asociados al hábito de los basidiocarpos) y microscópicos (p. ej., el espesor de la pared de las hifas marginales en las partes estériles de los basidiocarpos) de los caracteres morfológicos de los cuerpos frutales (es decir, basidiocarpos). No obstante, esta clasificación no es inequívoca y por lo tanto dio origen a varios conceptos taxonómicos alternativos en las últimas décadas. Por ejemplo, McNabb (N.Z.J. Bot 3, 59-72, 1965), proporcionó el primer tratamiento integral de *Dacryopinax* y circunscribió su hábito de basidiocarpo de la siguiente manera; "Las fructificaciones extremadamente variables en forma, etipitan con un pileo espatulado, petaloide, flabelado, en forma de cúpula, en forma de cúpula oblicua, en forma de cúpula inversa, folioso u ocasionalmente lobulado y algo morqueloide" Esta circunscripción, que todavía es válida hoy en día, sugiere que *Dacryopinax* es un género complejo. Además, los estudios filogenéticos moleculares recientes de Shirouzu et al (Mycoscience 48:388-394, 2007 y Persoonia 23, 16-34, 2009) sugirieron que los desarrollos evolutivos convergentes en Dacrymycetales y Dacrymycetaceae podrían dar origen al desarrollo de características morfológicas similares, en consecuencias los basidiocarpos que son característicos de *Dacryopinax* y otros géneros de Dacrymycetaceae podrían haber evolucionado en forma independiente más de una vez.

La especie de *Dacryopinax* actualmente aceptada es *Dacryopinax elegans*. Sin embargo, la especie más citada en la bibliografía es *Dacryopinax spathularia* (Schwein Fr.) G.W. Martin. Esta especie fue descrita por primera vez como originada en Carolina del Sur, EE. UU., y ha recibido diferentes nombres (*Merulius spathularius*, *Guepinia spathularia*) antes de que Martin propusiera el género *Dacryopinax*. Bajo *Guepinia spathularia* (que es un sinónimo inválido posterior de un nombre del género vegetal y por lo tanto debió ser abandonado), ya se había descrito que este hongo existía en varias regiones tropicales y subtropicales del mundo, incluidas el Norte de Australia, Nueva Zelanda, Asia y América según Saccardo, P.A., Silloge Fungorum 6, pág., 808 (1888) y desde entonces se ha

descrito proveniente de muchos otros países del mundo. *Dacryopinax spathularia* posee una distribución geográfica inusual. Según McNabb (N.Z.J. Bot 3 (1965): 59-72), se distribuye ampliamente en ambos hemisferios, pero nunca se halló en Europa, aunque sí en el Norte de África y en el Este de Rusia. La especie se caracteriza por tener basidiocarpos variables aunque típicamente espatulados de hasta 2,5 mm de altura, esporas uniseptadas y vellos abiminales cilíndricos de paredes espesas.

Dacryopinax spathularia es una de las especies en la familia y orden que es capaz de producir basidiocarpos comparablemente grandes. Se describió que la población indígena de Camerón lo usa como "hongo comestible" (Van Dyck et al., Ambio 32 (2003): 19-23). La familia fúngica Dacrymycetaceae no contiene ninguna especie venenosa, aunque los basidiocarpos de la mayoría de las especies son bastante imperceptibles y/o presentan una consistencia dura y gomosa que evita su uso culinario. Cabe destacar que los cultivos de ciertas especies de *Dacrymyces*, que se pueden considerar muy relacionadas con *Dacryopinax*, se han patentado para su uso en la producción de pigmentos de caroteno (patente de EE. UU. 2,974,044). Los carotenoides son también aparentemente los únicos metabolitos secundarios descritos hasta la fecha de una especie de *Dacryopinax*, y su producción en los cultivos de *D. spathularia* ha sido estudiada en detalle por Vail & Lilly (Mycologia 60 (1968): 902-907).

Las cepas fúngicas que producen los compuestos de la presente invención se caracterizaron por metodología morfológica, usando microscopia de contraste de fases de cultivos desarrollados en medio YMG sólido, y por métodos filogenéticos moleculares. Dado que Shirouzu et al han indicado recientemente que LSU o 28S/5,8S nuc-rDNA son informativos para las evaluaciones filogenéticas de Dacrymycetes (Persoonia 23, 16-34, 2009), y los autores de este último documento publicaron numerosos datos de secuencias de referencia fiables, se eligió esta región del ADN para comparación tras la caracterización de las cepas de Dacrymycetes que son objeto de la presente invención.

Se aisló ADN para PCR de cultivos YMG. Las regiones 28S/5,8S nuc-rDNA luego se ampliaron usando los cebadores LR7 y 5,8SR (Vilgalys Lab, Duke University, Durham, EE. UU. <http://www.biology.duke.edu/fungi/mycolab/primers.htm>), usando el kit de PCR Taq PCR Core (Qiagen, Hilden), y aplicando un perfil térmico estándar con una temperatura de anelación de 53 °C. Los productos de ampliación se purificaron usando columnas SigmaSpin Post-Reaction Clean-Up (Sigma-Aldrich), usando el protocolo provisto por el fabricante. Las secuencias de nucleótidos se obtuvieron por secuenciación del ciclo usando un kit de secuenciación de ciclos de ADN (Jena Bioscience, Jena, Alemania) y el cebador marcado con 5' IRD700 LROR (Vilgalys Lab). Los cebadores marcados se sintetizaron en el modo habitual con Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Alemania). Los productos de secuenciación del ciclo se analizaron luego usando un analizador genético LI-COR 4200 (Li-Cor Bioscience, Lincoln, NB). A continuación se resumen las características de las cinco cepas que se identificaron de productores de los glucolípidos que son objeto de la presente invención.

Se aisló la cepa FU50088 del esporocarpio de un basidiomiceto no identificado que crece en la madera en la Guayana Francesa por Sergej Buchet en 2002, se proporcionó a Bayer Healthcare AG, y se seleccionó para fermentación con el fin de proporcionar extractos que fuesen adecuados para evaluación de productos naturales. En agar YMG a 23 °C, el cultivo alcanzó aproximadamente 10 mm de diámetro después de 10 días de incubación. El micelio al principio lució aterciopelado y blanco, pero pronto tomó un color amarillento fuerte. La presencia ocasional de fibulas reveló que el hongo pertenecía a Basidiomycota. Después de 5 días de incubación, aparecieron células conidiógenas en abundancia en las hifas vegetativas, demostrando conidiogénesis simpodial poliblastica, produciendo conidios hialinos subglobosas, que promedian 5,6 × 2,5-3 µm en tamaño. Se descubrió que estas características coinciden en gran medida con los datos descritos por Shirouzu et al (Persoonia 23, 16-34, 2009). La secuencia LSU nucrDNA de esta cepa FU50088 se incluye aquí como la secuencia <SEC ID NÚM: 1 >.

La cepa se estudió en comparación con una cepa auténtica de *Dacryopinax spathularia*, CBS 197,63, originada en África, que se obtuvo de Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, Países Bajos. Sus características morfológicas, así como también su producción de metabolitos secundarios, coincidieron en gran medida con aquellas de la cepa FU50088. Asimismo, se observó un alto grado de homología entre las secuencias 5,8S/ITS nrDNA y 28S nrDNA de las dos cepas mencionadas y los datos de la secuencia del ADN de referencia que habían publicado los especialistas en Internet en la taxonomía y filogenia de Basidiomycota, bajo el nombre de *Dacryopinax spathularia* o sus sinónimos. Por tanto, se identificó que la cepa FU50088 pertenece a la especie *Dacryopinax spathularia* por metodología morfológica, molecular filogenética y quimiotaxonómica, y se denomina aquí como esta especie.

La cepa de referencia *Dacryopinax spathularia* CBS 197,63, obtenida de Bangui, República Centroafricana, aislada por J. Boidin y depositada con CBS en abril de 1963, se asemeja a la cepa *Dacryopinax spathularia* FU50088 en sus características de desarrollo y morfología. No obstante, su pigmentación no fue tan intensa, e incluso en cultivos añejados, el micelio solamente se tornó amarillo pálido. Los conidios fueron subglobosales a ovoides, midiendo 3-6,5(-8) × 2,5-4 µm. La secuencia LSU nucrDNA de esta cepa de referencia CBS 197,63 se incluye aquí como secuencia <SEC ID NÚM: 2>.

Otras tres cepas que no fueron asignadas al género *Dacryopinax* pero que son miembros de la familia Dacrymycetaceae, también se obtuvieron de colecciones de cultivo públicas, se estudiaron, y se halló que producen los compuestos de la invención. Sus antecedentes y características se exponen a continuación:

La cepa *Ditiola nuda* CBS 173,60 se aisló en Shirokane, Tokio, Japón, de un peciolo de la planta *Shiia sieboldii* de acuerdo con la información provista en el catálogo CBS y fue depositada con CBS por K. Tubaki en 1960. La cepa demostró características de desarrollo similares a *Dacryopinax spathularia* FU50088 y como aquellas de la última cepa, su conidio midió 6-5 x 2,5-3 µm. La secuencia LSU nuclDNA de la cepa *Ditiola nuda* CBS 173,60 se incluye aquí como la secuencia <SEC ID NÚM: 3>.

Se aisló la cepa *Ditiola radicata* CBS 126,84 de esporocarpos que crecen en madera de gimnosperma recogida en agosto de 1982 en Canadá, Alberta, Banff National Park, C Level Cirque Trail, por Keith A. Seifert y se depositó con CBS en 1984. La cepa demostró un crecimiento y características morfológicas similares a *Dacryopinax spathularia* FU50088, pero tuvo conidios más pequeños (4-5 x 1,5-2 µm). La secuencia LSU nuclDNA de la cepa *Ditiola radicata* CBS 126,84 se incluye aquí como la secuencia <SEC ID NÚM: 4>.

La cepa *Ditiola pezizaeformis* ATCC13299 se depositó originalmente con ATCC como *Femsjonia luteo-alba*. La cepa se había utilizado en la solicitud de patente de EE. UU. 2.974.044 y se reivindicó que era productora de carotenoides. No obstante, de acuerdo con la taxonomía actual, *Femsjonia luteo-alba* es un sinónimo válido, el nombre internacionalmente aceptado, *Ditiola pezizaeformis*, según lo indica Reid (A monograph of the British Dacrymycetales. Transactions of the British Mycological Society 62 (1974): 433-494) y de conformidad con las entradas corrientes en Mycobank y otras bases de datos taxonómicas y monografías de Basidiomycetes. La cepa ATCC13299 también demostró características de crecimiento y morfológicas similares a la cepa FU50088, y sus conidios fueron estirados-elipsoides a subglobosales, 5-6,5 x 1,5-2 µm. La secuencia LSU nuclDNA de la cepa *Ditiola pezizaeformis* ATCC13299 se incluye como la secuencia <SEC ID NÚM: 5>.

La cepa *Dacryopinax spathularia* FU50088 se ha depositado bajo el Tratado de Budapest en BCCM/MUCL, Mycothèque de l'Université catholique de Louvain, Place Croix du Sud 3, B-1348 Louvain-la-Neuve, Bélgica, bajo el número de distinción MUCL 53181 el 11.10.2010.

Otras cepas que producen los compuestos de la invención también se han depositado bajo el Tratado de Budapest en BCCM/MUCL: *Dacryopinax spathularia*, CBS 197,63 bajo el número de designación MUCL 53182 el 11.10.2010, *Ditiola radicata*, CBS 126,84 bajo el número de designación MUCL 53180 el 11.10.2010, *Ditiola nuda*, CBS 173,60 bajo el número de designación MUCL 53179 el 11.10.2010, y *Femsjonia luteo-alba* Fr,1849, ATCC13299 bajo el número de designación MUCL 53500 el 19.05.2011.

Sorprendentemente, los compuestos de la invención, p. ej., los compuestos de la fórmula I exhiben una fuerte actividad inhibidora a largo plazo contra organismos implicados en descomposición de preparaciones o composiciones farmacéuticas, nutracéuticas, cosmecéuticas y/o cosméticas. Dichos compuestos son especialmente útiles contra levaduras de descomposición acidofílica, implicadas en la descomposición o el deterioro de bebidas. Incluso más sorprendentemente, estos compuestos son capaces de inhibir el desarrollo de mohos termofílicos, que son difíciles de controlar con procedimientos de esterilización y/o pasteurización convencionales.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Numeración atómica de los compuestos de la invención para asignaciones de señales de procedimientos analíticos.

Figura 2: HPLC-MS típica de un extracto de FU50088 (MUCL 53181) producido siguiendo el ejemplo 1 B Fermentación c) 200 / fermentación; C Preparación de extractos c) Preparación de un producto de sedimentación. Ajuste de señales de acuerdo con el "Método adaptado" del Ejemplo 3. Los números entre corchetes "[.]" representan el compuesto correspondiente en la Tabla 1.

Figura 3: Cromatograma HPLC-ELSD típico de un extracto de la cepa *Ditiola pezizaeformis* ATCC13299 (MUCL 53500), apunte del pico de acuerdo con la Tabla 16 a continuación.

Figura 4: HPLC-MS típica de un extracto [X8] obtenido de la cepa *Dacryopinax spathularia* FU50088 (MUCL 53181) siguiendo el ejemplo 8 D), apunte de señales de acuerdo con el "método mejorado" del Ejemplo 8 C), para detalles véase la Tabla 24A a continuación.

Aplicaciones y definiciones

Las expresiones generales, dentro de la presente descripción, preferiblemente tienen el siguiente significado, en donde en cada realización, una, más de una o todas las expresiones generales pueden, independientemente unas de otras, reemplazarse con las definiciones más específicas, formando así realizaciones especiales, p. ej., realizaciones preferidas de la invención, respectivamente:

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula I son compuestos naturales, es decir, compuestos que están presentes en y que se pueden aislar o extraer de fuentes naturales (especialmente aquellas mencionadas en detalle anteriormente y en lo sucesivo) sin etapas de síntesis química (aunque pueden también prepararse o modificarse por síntesis química, p. ej., acilada o similar), o modificarse por determinados procedimientos de procesamiento

aguas abajo (p. ej., permitirse bajo la influencia de metanol ácido) y por lo tanto están presentes como extractos o componentes purificados de extractos, y no derivados solamente obtenibles por síntesis química.

También pueden estar presentes y utilizarse como parte de un extracto obtenible extrayendo un hongo o una parte de un hongo apropiado del género *Dacryopinax*.

5 "Sustancialmente" significa preferiblemente que las correspondientes impurezas están presentes solamente en cantidades muy pequeñas, p. ej., en menos de 5% en peso, menos de 4% en peso, menos de 3% en peso, menos de 2% en peso, menos de 1 % en peso, menos de 0,5% en peso o menos de 0,2% en peso, en relación con el peso completo del correspondiente extracto o compuesto seco de la fórmula I o mezcla de los compuestos de la fórmula I.

10 En el contexto de la presente invención, las expresiones "que consiste esencialmente en" o "esencialmente que consiste en" significan que la parte en peso total es de 90% en peso o más, preferiblemente 95% en peso o más, más preferiblemente 98% en peso o más, lo más preferiblemente 99% en peso o más, en cada caso en base a la cantidad total utilizada. Por ejemplo, una "mezcla que esencialmente consiste en" significa que la cantidad total de los constituyentes según lo definido en el caso respectivo es 90% en peso o más, preferiblemente 95% en peso o más, más preferiblemente 98% en peso o más, lo más preferiblemente 99% en peso o más, en cada caso en base al peso total de la mezcla

15 El término "Glucolípido" se puede reemplazar por "ácido graso glucosilado" también, en donde se usa con respecto a los compuestos de la fórmula I.

20 "Un compuesto de la fórmula I" o "compuesto(s) de la fórmula I" puede hacer referencia a uno o más compuestos de la fórmula I, es decir un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula I, o al uso de un compuesto de la fórmula I, en donde la referencia al compuesto(s) de la fórmula I siempre incluye el compuesto(s) como tal o en la forma de una sal (especialmente una sal fisiológicamente, es decir, p. ej., farmacéuticamente, nutracéuticamente o cosméticamente) aceptable, su solvato y/o su tautómero, o en la forma de lactona. En todos los casos, esto significa que puede estar presente o bien solamente un compuesto (en forma sustancialmente pura o como extracto directo o como extracto adicionalmente enriquecido) o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I (cuya mezcla se prefiere), p. ej., en un extracto o formulación farmacéutica, nutracéutica o cosmética de acuerdo con la invención, o que pueden ser de uso de acuerdo con la invención.

30 Los compuestos de la fórmula I también se pueden esterificar en su grupo carboxilo libre en la fórmula I en el lateral derecho con alcoholes, p. ej., alcoholes con 1 a 10 átomos de carbono, tales como alcanoles, p. ej., alcanoles C₁-C₇, tales como metanol o etanol, fenil-alcoholes C₁-C₄, tales como alcohol bencílico, o similares. Se prefieren los compuestos no esterificados en el grupo carboxilo en la fórmula I en el lateral derecho.

35 Preferiblemente, la parte en peso total del compuesto o de todos los compuestos de la fórmula I en un extracto o mezcla de compuestos de la fórmula I o un compuesto purificado de la fórmula I que es de uso de acuerdo con la invención en el extracto final, la mezcla o el compuesto (directo o adicionalmente enriquecido) está en el intervalo de 0,01% a 100% en peso, más preferiblemente de 1% a 100% o a 99% en peso, en otra realización de 5% a 100% o a 99% en peso, o de 20% a 100% o a 95% en peso, o p. ej., de 50% a 100% o a 90% en peso.

Dondequiera que se use en la invención "%" p. ej., porcentaje se define por la porción en peso de la parte de interés del peso total, p. ej., % significa % en peso; excepto en donde se defina explícitamente algo distinto.

40 Para el propósito de la invención, el término "carbohidrato" se usa de conformidad con las recomendaciones de IUPAC (Pure and Applied Chemistry, 1995, 67, 1307). La expresión "carbohidrato que tiene 3 a 30 (preferiblemente 6 a 18) átomos de carbono unidos mediante uno de sus átomos de oxígeno" se refiere especialmente a restos mono, oligo o polisacáridos unidos mediante uno de sus átomos de oxígeno. Los carbohidratos que forman la base de dichos restos incluyen, aunque sin limitarse a ello, monosacáridos, disacáridos, otros oligosacáridos o polisacáridos.

45 El monosacárido, por ejemplo, incluye, entre otros, aldotriosas tales como gliceraldehído, cetotriosas tales como dihidroxiacetona, aldotetrosas tales como eritrosa y treosa, cetotetrosas tales como eritrosa, aldopentosas tales como arabinosa, lixosa, ribosa y xilosa, y desoxipentosas tales como desoxirribosa; cetopentosas tales como ribulosa y xilulosa; hexosas, especialmente aldohexosas tales como alosa, altrosa, galactosa, glucosa, gulosa, idosa, mannososa y talosa, o cetohexosas tales como fructosa, psicosa, sorbosa y tagatosa, o desoxihexosas tales como ramnosa, cimarosa, fucosa, 2-desoxi-glucosa o 2-desoxi-galactosa; heptosas tales como manoheptulosa, sedoheptulosa; octosas tales como octolosa, 2-ceto-3-desoxi-mano-octonato; nonosas tales como sialosealosa.

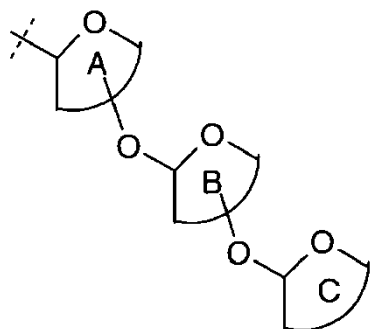
50 Los disacáridos, por ejemplo, incluyen, entre otros, trehalosa, sacarosa, kojibiosa, soforosa, nigerosa, laminaribiosa, maltosa, cellobiosa, isomaltosa, gentiobiosa, lactosa, melibiosa, neohesperidosa, rutinosa, primeverosa, sambubiosa, xilobiosa, latirosa y manobiosa.

55 Los oligosacáridos, por ejemplo incluyen, entre otros, rafinosa, nistosa, panosa, celotriosa, maltotriosa, maltotetraosa, xilobiosa, galactotetraosa, isopanosa, ciclodextrina (alfa-CD) o ciclomaltohexaosa, beta-ciclodextrina (beta-CD) o ciclomaltoheptaosa y gamma-ciclodextrina (gamma-CD) o ciclomaltooctaosa. Los polisacáridos, por ejemplo, incluyen, entre otros, xilano, manano, galactano, glucano, arabinano, pustulano, gelano, guarano, xantano y

hialuronano. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, almidón, glucógeno, celulosa, inulina, quitina, amilosa y amilopectina.

En el caso de di-, tri- y oligo-sacáridos, los enlaces entre las subunidades de carbohidratos pueden incluir varios tipos posibles, p. ej., preferiblemente en la forma de conexiones glucosídicas de los tipos 1→2, 1→3, 1→4 y 1→6, en particular las conexiones glucosídicas son del tipo 1→2.

Se prefieren especialmente los restos carbohidrato de trisacáridos, especialmente de la fórmula



en donde los anillos A, B y C son restos monosacáridos cada uno independientemente de los otros, con 5 o 6 miembros del anillo, en donde uno o más de los grupos hidroxilo pueden estar acilados o eterificados.

Preferiblemente, los restos carbohidrato sin sustituyentes resultantes de la acilación o eterificación tienen 15 a 18 átomos de carbono y se seleccionan especialmente del tipo hexapiranosil-pentapiranosil-pentapiranosido tal como beta-D-glucopiranosil-(1→2)-beta-D-xilopiranosil-(1→2)-beta-D-xilopiranosido o del tipo hexapiranosil-pentapiranosil-hexapiranosido tal como beta-D-glucopiranosil-(1→2)-beta-D-xilopiranosil-(1→2)-beta-D-glucopiranosido.

Los carbohidratos pueden portar uno, más o todos los grupos hidroxilo en forma modificada, p. ej., como hidroxilo eterificado o especialmente hidroxilo esterificado como se define a continuación, respectivamente, por ejemplo en una forma acilada por un ácido alcanoico C₂-C₁₀, p. ej., acetilada, p. ej., en la forma mono- o di- o tri- o tetra-acetilada. Una forma modificada particularmente preferida se representa con aquellos compuestos de la fórmula I que tienen uno o más grupos hidroxilo en el resto carbohidrato que es o son acilados por un resto isovalerilo (3-metil-butanoil) – estos compuestos son nuevos y por lo tanto, como tales, forman una realización de la invención.

Los compuestos individuales de la fórmula I con un sustituyente acilo con más de 2 átomos de carbono, como tales (y preferiblemente) un sustituyente isovalerilo (y preferiblemente un sustituyente isovalerilo individual), en el resto carbohidrato R típicamente exhiben una actividad antimicrobiana más fuerte, particularmente contra levaduras y mohos, especialmente contra levaduras y mohos de relevancia con respecto a descomposición de alimentos, bebidas y/o cosméticos, y/o un espectro de actividad más amplio que los compuestos correspondientes con un sustituyente acetilo en el resto carbohidrato R.

Otros ésteres pueden ser acetatos; propionatos; butiratos; isobutiratos; valeratos tales como n-pentanoato) o 2-metil butirato, o los derivados insaturados tales como, entre otros, 2-metil-2-butenato (p. ej., angeloato o tiglato), 3-metil-2-butenato o 3-metil-3-butenato (senecioato), o derivados hidroxilados tales como 2-metil-3-hidroxi butirato o 2-hidroximetil butirato; o hexenoatos tales como n-hexanoato (caproato), isohexanoatos tales como, entre otros, 2-metilvalerato, 3-metilvalerato, 4-metilvalerato, 2,3-dimetil butirato, o los derivados insaturados p. ej., 2-etil-2-butirato, 2-metil-2-pentenoato, 4-metil-2-pentenoato; o aminoacilo, p. ej., alanilo, cisteinilo, aspartilo, glutamilo, fenilalanilo, glicilo, histidilo, isoleucilo, lisilo, leucilo, metionilo, asparaginilo, pirrolisinilo, prolilo, glutaminilo, arginilo, serilo, treonilo, selenocisteilo, valilo, triptofanilo o tirosinilo. Las formas aciladas puede ser preferiblemente productos naturales, pero también pueden ser productos de acilación química o enzimática, p. ej., usando formas activas de los ácidos y, donde se requiera evitar la reacción de otros grupos funcionales, introducción y, especialmente para obtener el producto final, la eliminación de grupos protectores ("Pg").

La protección de dichos grupos funcionales con grupos protectores ("Pg"), los grupos protectores propiamente dichos y sus reacciones de eliminación se describen, por ejemplo, en las obras de referencia estándar, como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de química orgánica), Houben Weil, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg

Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Se prefieren especialmente los grupos protectores que son grupos protectores hidroxilo, como terc-butildimetilsililo, metilo, metoximetilo o tritilo.

5 La acilación química puede tener lugar con el correspondiente ácido como tal o preferiblemente en la forma de un derivado reactivo. Los derivados reactivos (o activos) utilizados como tales incluyen los halogenuros, p. ej., cloruros, o ésteres nitrofenílicos, p. ej., los ésteres 2,4-dinitrofenílicos, o anhídridos ácidos (simétricos o p. ej., con ácido acético) de los grupos carboxi de los ácidos que se han de someter a reacción.

10 Para formación *in situ*, se pueden aplicar los agentes de acoplamiento habituales. El experto en la técnica conoce dichos reactivos, y se pueden inferir convenientemente de cualquier fuente, p. ej., Aldrich ChemFiles - Peptide Synthesis (Aldrich Chemical Co., Inc., Sigma-Aldrich Corporation, Milwaukee, WI, EE. UU.) Vol. 7 Núm. 2, 2007 (véase http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Brochure/al_chemfile_v7_n2.Par,0001.File.tmp/al_chemfile_v7_n2.pdf). Entre los posibles reactivos de acoplamiento para síntesis de enlaces amida y éster, se pueden mencionar los siguientes:

15 Derivados de triazoles, uronio o hexafluorofosfonio, p. ej., 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt), Carbodiimidas, p. ej., dicitlohexilcarbodiimida, agentes formadores de ésteres activos, p. ej., 2-mercaptobenzotiazol (2-MBT), agentes formadores de azida, p. ej., difenil fosforil azida, anhídridos ácidos tales como ácido propano fosfónico, agentes de halogenación de ácido, p. ej., 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina o similares, o mezclas de dos o más de dichos agentes.

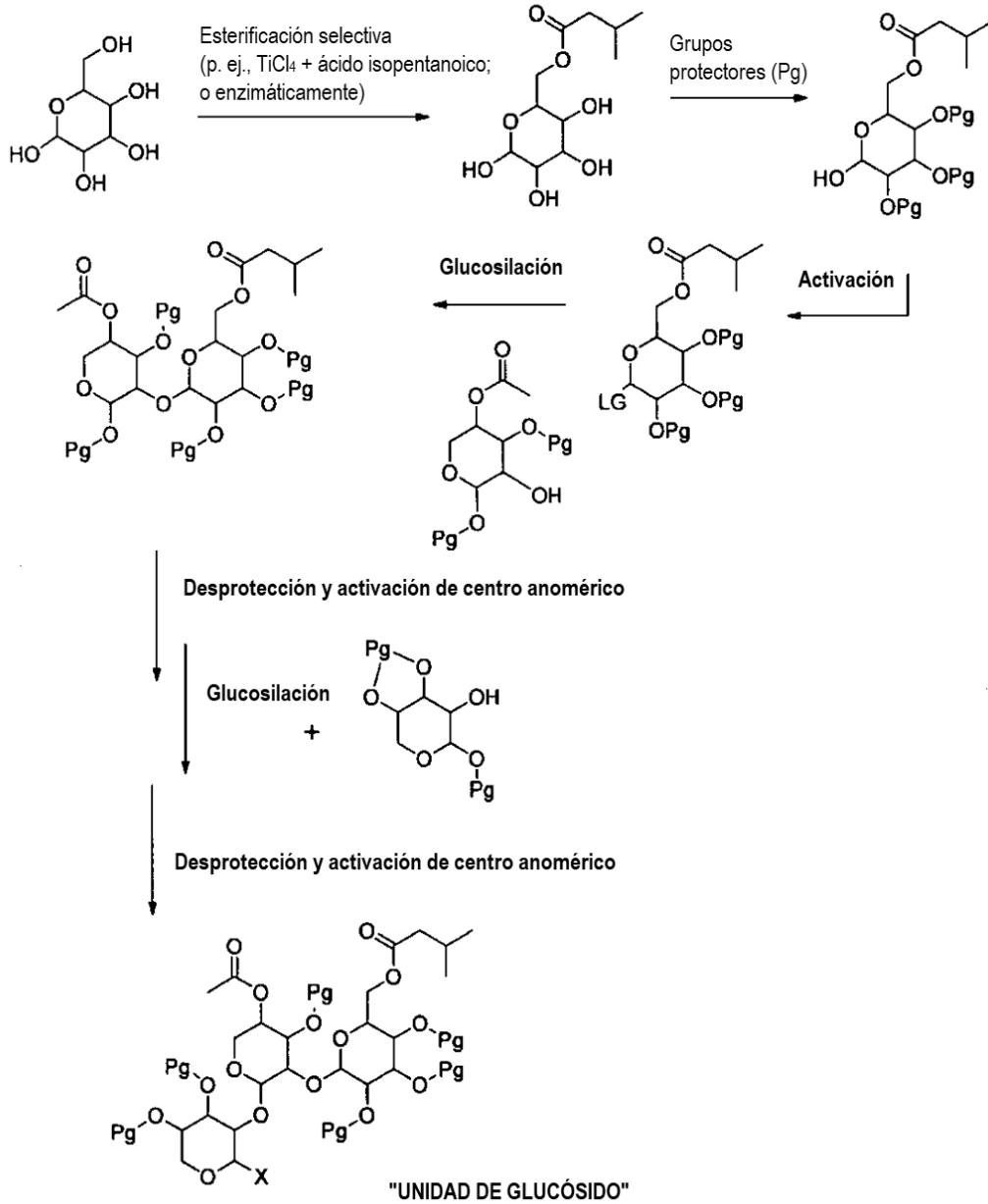
20 Si bien los compuestos de la fórmula I preferiblemente se obtienen por extracción en la forma de extractos de fuentes naturales o en otras formas enriquecidas o purificadas de dichos extractos (véase a continuación), pueden también obtenerse por métodos de síntesis química.

25 Por ejemplo, los compuestos se pueden sintetizar químicamente, p. ej., por estrategias convergentes. La parte de glucósido y la parte de ácido α -hidroxi carboxílico de cadena larga no ramificado de las moléculas se construyen por separado, en donde los grupos hidroxilo y los restos ácido carboxílico están protegidos por grupos protectores adecuados. Luego, ambos bloques de construcción se conectan mediante un enlace glucosídico de construcción usando los métodos descritos en la bibliografía científica. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores producirá los compuestos deseados.

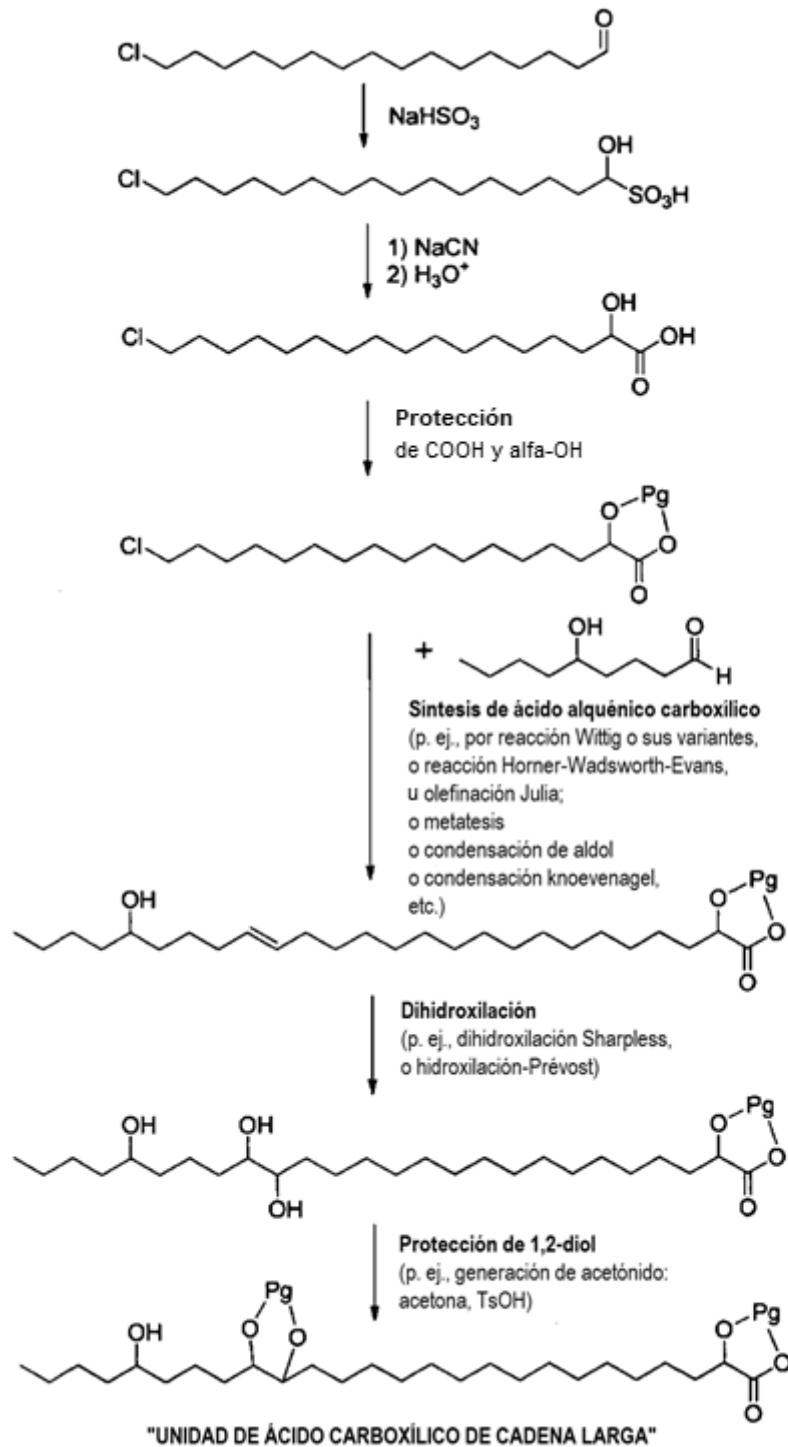
Los siguientes esquemas de reacción proporcionan un ejemplo de una ruta de síntesis posible:

Esquema para síntesis (ver también páginas siguientes):

(1) Síntesis de unidad de glucósidos



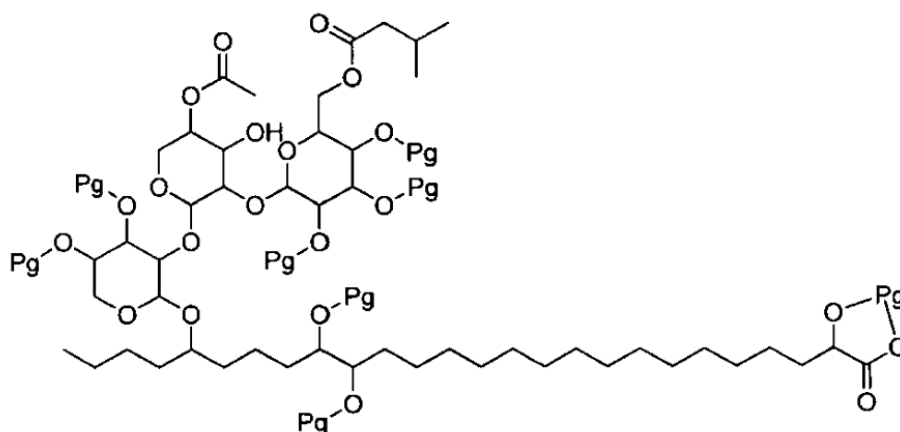
(2) Síntesis de unidad de ácido carboxílico de cadena larga



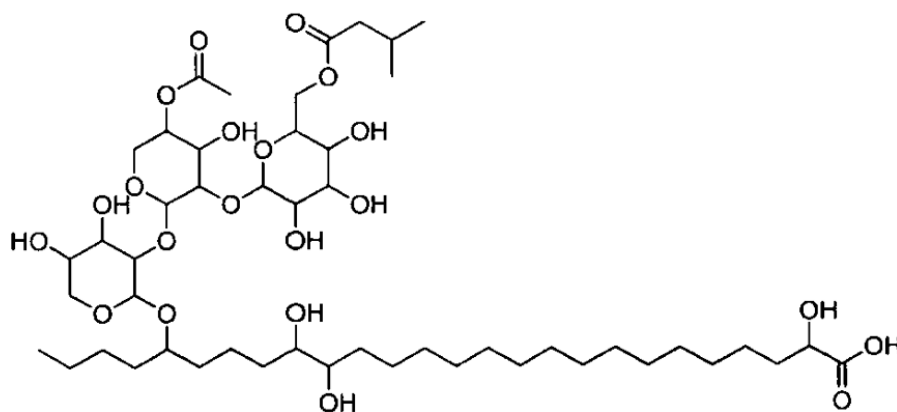
"UNIDAD DE GLUCÓSIDO"

"UNIDAD DE ÁCIDO CARBOXÍLICO DE CADENA LARGA"

(3) **Acoplamiento** de ácido carboxílico de cadena larga y unidad de glucósido
(p. ej., Me₂S, 2-Cl-piridina, Tf₂O;
o por reacción Koenigs-Knorr;
o por reacción Fischer-Helferich;
o por metodología de Tricloroacetimidato;
o por acoplamiento de Tioglucósido;
o por síntesis de Fraser-Reid;
etc.)



(4) **Desprotección**
de grupos hidroxí
y ácido carboxílico
(p. ej., H₂ / Pd;
o NaOMe/MeOH)



Los métodos sintéticos para reacciones de glucosilación – como estrategias de protección, activación y desprotección – se describen, p. ej., en la siguiente bibliografía:

- 5 J. McMurry; Organic Chemistry, 5ª ed.; Brooks/Cole; 2000, 1031; D E. Levy, P. Fügedi; The organic chemistry of sugars; Taylor & Francis, 2006, 181-197; S. Bufali, P. Seeberger, Org. React. 2006, 68, 303; G.-J. Boons, K.J. Hale, Organic synthesis with carbohydrates. Blackwell Publishing, 2000; R.R. Schmidt, J. Michel, Angew. Chem. Int Ed. Engl. 1980, 19, 731-732; X.M. Zhu, R.R. Schmidt, Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 1900-1934; R.R. Kale et al, Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 1265-1268; N. Miquel, S. Vignando, G. Russo, L. Lay, Synlett 2004, 2, 341 - 343;
- 10 W. Koenigs, E. Knorr, Chem. Ber. 1901, 34, 957-981; Fraser-Reid, B.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Hrsg., Glycoscience - Chemistry and Chemical Biology, Springer: Berlin, (2001); Lindhorst, T. K., Essentials of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, Wiley-VCH: Weinheim, (2000); Bochof, A. F.; Zaikov, G. E., Chemistry of the O-Glycosidic Bond:

Formation and Cleavage, Pergamon Press: Oxford, (1979); Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U. E.; Ottosson, H., J. Org. Chem., (1990) 55, 6068-6070; Lemieux, R. U.; Morgan, A. R., Can. J. Chem., (1965) 43, 2190-2198; Sinay, P., Pure Appl. Chem., (1991) 63, 519-528; Toshima, K.; Tatsuta, K., Chem. Rev., (1993) 93, 1503-1531; Evans, W. L.; Reynolds, D. D.; Talley, E. A., Adv. Carbohydr. Chem., (1951) 6, 27-81

5 Los métodos sintéticos para reacciones de dihidroxilación se describen, p. ej., en la siguiente bibliografía:

R. Brückner: Reaktionsmechanismen, 2. Aufl, Spektrum Verlag, Heidelberg/Berlin 2003, 750-758; M. H. Junttila, O. E. O. Hormi, J. Org. Chem., 2004, 69, 4816-4820; M. H. Junttila, O. E. Hormi, J. Org. Chem., 2009, 74, 3038-3047; B. M. Choudary, N. S. Chodari, K. Jyothi, M. L. Kantam, J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5341-5349; G. M. Mehlretter, S. Bhor, M. Klawonn, C. Döbler, U. Sundermeier, M. Eckert, H.-C. Militzer, M. Beller, Synthesis, 2003, 295-301; L. C. Branco, C. A. M. Afonso, J. Org. Chem., 2004, 69, 4381-4389; Krauch, H.; Kunz, H., Reaktionen der Organischen Chemie, 6. Aufl.; Hüthig: eidelberg, (1997); S. 434-436; Hudlicky, T.; Fan, R.; Luna, H.; Olivo, H.; Price, J., Pure Appl. Chem., (1992) 64, 1109-1113; Jacobsen, E. N., Acc. Chem. Res., (2000) 33, 421-431; Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B., Chem. Rev., (1994) 94, 2483-2547.

15 Los métodos sintéticos para reacciones que conectan dos bloques de construcción mediante generación de dobles enlaces se describen, p. ej., en la siguiente bibliografía:

Ivin, K. J.; Mol, J. C., Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization, Academic Press: Nueva York, (1997); Grubbs, R. H., Handbook of Metathesis, Wiley-VCH: Weinheim, (2003); Bd,1-3; Fürstner, A.; Langemann, K., Synthesis, (1997), 792-803; Fürstner, A., Angew. Chem., (2000) 112, 3140-3172; Blakemore, P. R., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (2002), 2563-2585; Staden, L. F., van; Gravestock, D.; Ager, D. J., Chem. Soc. Rev., (2002) 31, 195-200; Wittig, G., Angew. Chem., (1980) 92, 671-675; Schlosser, M.; Christmann, K., Synthesis, (1969), 38-39; Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B., Chem. Rev., (1989) 89, 863-927; Murphy, P. J.; Brennan, J., Chem. Soc. Rev., (1988) 17, 1-30; Boutagy, J.; Thomas, R., Chem. Rev., (1974) 74, 87-99; Clayden, J.; Warren, S., Angew. Chem., (1996) 108, 261-291; Brückner, R., Reaktionsmechanismen, 2. Aufl.; Spektrum: Heidelberg, (2003); Ager, D. J., Synthesis, (1984), 384-398; Mukaiyama, T.; Asami, M., Top. Curr. Chem., (1985) 127, 133-167.

25 Asimismo, los presentes compuestos de glucolípidos de la fórmula I comprenden todos los estereoisómeros, como aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los distintos sustituyentes, incluidas formas enantioméricas y formas diastereoméricas. Los estereoisómeros individuales de los derivados de glucolípidos de la presente invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, más de uno o dos o menos de todos los otros estereoisómeros seleccionados, p. ej., diastereómeros.

Especialmente, el grupo dihidroxí próximo en la parte del ácido graso se entiende en una realización de la invención como syn y/o anti configurado.

En la medida que los compuestos de la fórmula I y sus sales puedan existir en su forma tautomérica, todas esas formas se contemplan en este documento como parte de las realizaciones de la presente invención.

35 Dado que el grupo carboxilo final de la cadena de ácido carboxílico también puede formar una lactona con uno de los grupos hidroxilo presentes en el resto de una molécula de la fórmula I, los compuestos de la fórmula I pueden también estar presentes en la forma de lactona, o bien en forma pura o en mezcla con la forma de cadena abierta.

40 Las sales del compuesto(s) de la fórmula I son especialmente sales fisiológicamente aceptables, es decir, sales que no tienen propiedades tóxicas, alergénicas y /o mutagénicas perturbadoras en células humanas o animales. Dichas sales se pueden seleccionar de aquellas conocidas en la técnica, p. ej., usando calcio, sodio, magnesio o amonio como contraiones del grupo carboxílico o las sales anteriormente mencionadas.

45 Si los grupos formadores de sales (p. ej., grupos ácidos, tales como grupos ácido carboxílico o grupos básicos, tales como grupos amino o imino) están presentes dentro de ellos, los compuestos de glucolípidos de la fórmula I pueden estar en la forma libre o en la forma de sales. El término "sal(es)", tal como se emplea en este documento, representa sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene un resto básico y un resto ácido, se pueden formar "sales internas" y se incluyen dentro del término "sal(es)" tal como se emplea en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéutica o nutracéutica o cosméticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, p. ej., en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, sometiendo a reacción un compuesto de la fórmula I con una cantidad de ácido o base, como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en que la sal precipita o en medio acuoso seguido de liofilización o seguido de adición de un disolvente orgánico miscible en agua. También se pueden usar intercambiadores iónicos para formar sales a partir de las formas libres o formas libres de las sales del compuesto de la fórmula I. "Forma libre" hace referencia a "forma sin contraiones formadores de sales", p. ej., en la forma no salina.

55 Si están presentes dos grupos activos con distinta carga, también se pueden formar sales internas o zwitteriónicas.

Si se mencionan los compuestos de la fórmula I (o los glucolípidos de la fórmula I o similares) en la presente descripción, esto también comprende sus correspondientes sales (especialmente fisiológicamente aceptables), también donde no se indica en forma explícita, además de los ésteres, además de las lactonas o mezclas de dos o más de estas formas.

- 5 Los compuestos de la fórmula I que contienen un resto ácido (p. ej., grupos carboxilo (-COOH)) pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ilustrativas incluyen sales de amonio, sales de metales no tóxicas derivadas de metales de los grupos Ia, Ib, IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, p. ej., sales de metal alcalino tales como sales de sodio, litio o potasio, sales de metales alcalinos térreos tales como sales de calcio o magnesio, o sales con otros metales, como zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) como mono-, di- o tri-alquilaminas insustituidas o sustituidas con hidroxilo, especialmente mono-, di- o tri-
- 10 alquilaminas inferiores, o compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo con alquilaminas, p. ej., t-butil amina, N-metil-N-etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-alkil)aminas inferiores, tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkilo inferior-N-(hidroxio-alkilo inferior)-aminas, como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)-amina o tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o N-metil-D-glucamina; aminas cíclicas tales como piperidina, N-alkilo inferior piperidina p. ej., N-metil-piperidina, piperazina o sales de amonio cuaternario formadas mediante procedimientos comunes entre las aminas anteriormente definidas, como sales de tetrabutilamonio, o con benzatinas, dicitohexilaminas, N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, purinas, cafeína, teobromo, hidrabamina, colina, betaína o sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, histidina y similares. También son posibles materiales vehículo farmacéuticos y/o nutracéuticos, y se abarcan en la
- 15 invención.

Aislamiento

Con el fin de obtener los compuestos de la fórmula I, como tales o comprendidos en un extracto, preferiblemente las sustancias deseadas de la fórmula I se aíslan de fuentes naturales, o bien con modificación química subsiguiente (p. ej., acilación) o preferiblemente sin dicha modificación química.

- 25 El propósito de la extracción y especialmente la etapa de aislamiento consiste en retener las sustancias deseadas. Las sustancias deseadas en el presente contexto consisten en cualquier sustancia que contribuye directa o indirectamente a las propiedades conservantes de la composición, con la salvedad que también se incluyen uno o más compuestos de la fórmula I. El aislamiento puede realizarse aislando o separando uno o más de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con las propiedades químicas y/o físicas. Los ejemplos de propiedades químicas incluyen afinidad hacia uno o más de los compuestos y estabilidad química. Los ejemplos de propiedades físicas incluyen masa o tamaño, carga, solubilidad, polaridad, distribución, absorción a superficies, punto de fusión y similares.
- 30

- Los compuestos naturales de la fórmula I, o los extractos que comprenden uno o más de los mismos, para uso de acuerdo con la presente invención se aíslan de uno o más cultivos, especialmente cultivos líquidos, de hongos del género mencionado anteriormente o a continuación, p. ej., con las características genéticas que se describen a continuación.
- 35

- Por el término "extracto", se entiende o bien un extracto directo (en forma líquida o preferiblemente seca), p. ej., obtenido como se describe a continuación, o preferiblemente un extracto adicionalmente enriquecido (obtenible p. ej., por una o más etapas de purificación adicionales después de la extracción, p. ej., cromatografía, por ejemplo como se describe a continuación) que contiene uno o más, preferiblemente dos o más compuestos de la fórmula I.
- 40

- El compuesto(s) de la fórmula I en la forma de un extracto y extractos de acuerdo con la invención se puede obtener en especial preferiblemente por extracción de cultivos líquidos, especialmente cultivos de micelios líquidos o sólidos, de setas del género *Dacryopinax*, p. ej., setas o sus partes de la especie *Dacryopinax*, setas del género, p. ej., setas o sus partes, y/o setas del género *Femsjonia luteo-alba*, p. ej., setas o sus partes, especialmente de la especie y más especialmente las cepas depositadas definidas anteriormente.
- 45

Los extractos de acuerdo con la invención o útiles de acuerdo con la invención se pueden fabricar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado, preferiblemente que comprende extracción de uno o más de los compuestos de la fórmula I. El término "extracto", dondequiera que se utilice también, incluye precipitados, p. ej., fabricados como se describe a continuación.

- 50 Por ejemplo, la extracción de uno o más de los compuestos y/o mezcla de los compuestos de la fórmula I de una seta cultivada (especialmente de cultivo de micelios sumergidos) o parte de setas de los géneros anteriormente mencionados mediante un disolvente lipófilo (preferiblemente no acuoso).

- La extracción puede entonces tener lugar con un disolvente no polar o débilmente polar (es decir, menos polar que el agua) o mezcla de disolventes, es decir, que los extractos obtenibles u obtenidos preferidos de acuerdo con la invención sean extractos lipófilos.
- 55

Preferiblemente, la polaridad se define con un valor $E_T(30)$ de 56 kcal/mol o menos (a 25 °C y 1 bar), p. ej., de 52 kcal/mol o menos (el agua tiene un valor $E_T(30)$ de 63,1). El método $E_T(30)$ se basa en un método publicado por

Reichart et al. y hace uso de la estabilización del estado fundamental del tinte de betaína 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenil-1-piridinio)fenolato, CAS Núm. 10081-39-7, en disolventes apolares que producen una energía superior para la transición del estado fundamental (HOMO) al primer estado excitado (LUMO) de la molécula (véase K. Dimroth, J Lieb Ann d Chemie (1963) 661(1): 1 - 37, DOI 10,1002/jlac,19636610102).

- 5 Los ejemplos de disolventes apropiados son disolventes orgánicos (dos o más de los cuales también se pueden mezclar), p. ej., una cetona o un éster, tal como acetona y/o acetato de etilo, un éter, p. ej., un éter cíclico tal como dioxano, y/o (también en una realización específica) un alcohol p. ej., etanol, y/o un líquido o gas superfluido, especialmente CO₂ superfluido.

10 Alternativamente, el extracto se puede obtener llevando un sobrenadante de cultivo a un pH ligeramente alcalino, p. ej., añadiendo un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio o potasio, separando cualquier material sólido, p. ej., los micelios u otros componentes líquidos, p. ej., por microfiltración, acidificando el filtrado por adición de un ácido, p. ej., un ácido orgánico o inorgánico, tal como un hidrohalegeno, como hidrocloreto, hasta un pH apropiado, p. ej., inferior al valor de pKa (que puede, para los compuestos de la fórmula I, asumirse que yace en el intervalo de aproximadamente 4,0 a 5,0, p. ej., 4,2 a 4,5), eliminando el sobrenadante de un precipitado obtenido (que comprende los compuestos de la fórmula I) y opcionalmente lavando el precipitado y/o extrayendo los compuestos de la fórmula I a un pH apropiado en disolvente menos polar, p. ej., uno tal como se mencionó anteriormente. Este procedimiento (que también produce lo que se denomina un "extracto" en la presente descripción) se prefiere especialmente, ya que produce un alto rendimiento y ayuda a evitar el uso de disolventes, siendo por lo tanto económica y ecológicamente ventajoso.

- 20 La adición de acuerdo con el uso o el método de la invención preferiblemente tiene lugar mezclando el extracto resultante o el compuesto(s) aislado de la fórmula I en dicho material o impregnando o recubriéndolo con el compuesto(s) de la fórmula como tal o en una composición adecuada (p. ej., líquida).

25 Para composiciones conservantes o antimicrobianas, otras etapas de procesamiento pueden preceder y/o seguir, como secando (p. ej., liofilización, secado por aspersion, lecho fluido, lecho de chorro o evaporación), granulación, aglomeración, concentrando (p. ej., hasta jarabes, formados por concentración y/o con la ayuda de espesantes), pasteurizando, esterilizando, congelando, disolviendo, dispersando, filtrando, centrifugando, confeccionando y similares.

30 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la fórmula I demuestran especialmente propósitos especialmente conservantes o antimicrobianos (el término "antimicrobiano" hace referencia especialmente a materiales tratados que no se tratan para evitar que se echen a perder sino que se usarán en una forma no contaminada por microbios, p. ej., implantes o similares, si bien la expresión "actividad conservante" también incluye actividad antimicrobiana, además de otras actividades de estabilización, p. ej., por emulsificación o acidificación debido a la adición del compuesto(s) de la fórmula I a artículos precedentes).

35 Las propiedades conservantes y antimicrobianas se pueden demostrar convenientemente por métodos conocidos en la técnica, p. ej., como se describe a continuación y en los Ejemplos.

En dichos ensayos, se puede demostrar la actividad antimicrobiana y conservante.

La expresión "potenciar la estabilidad contra microorganismos" se refiere a inhibir el crecimiento o destruir los microorganismos, proporcionando así un material equipado de acuerdo con la invención con uno o más compuestos de la fórmula I con protección contra daño microbiano, películas o degradación.

40 Entre los materiales a los que se pueden añadir uno o más compuestos de la fórmula I, se pueden mencionar los siguientes: un material seleccionado del grupo que consiste en un cosmético, producto para el cuidado del hogar, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico y un material de embalaje activo. Además, los productos semiterminados o precursores se incluyen, p. ej., especialmente en el caso de bebidas o alimentos, polvos o concentrados listos para usar.

45 Alimentos y bebidas

El término "alimento" significa artículos utilizados como alimento o (bebida) para seres humanos u otros animales, goma de mascar y artículos utilizados para componentes de cualquiera de dichos artículos. El término "alimento" se refiere especialmente a materiales, usualmente de origen vegetal, animal o de otro organismo, que comprenden nutrientes corporales, como carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas y/o minerales, y es ingerido y asimilado por el organismo humano o animal para producir energía, estimular el crecimiento y mantener la vida. Usualmente, el alimento tiene una forma bastante sólida, pero puede también ser casi líquido, p. ej., en el caso de yogur o similar. "Alimento" incluye una sustancia comestible cruda, cocida o procesada, hielo u otro ingrediente utilizado o con intención de uso para la venta total o parcial para consumo humano o animal, o goma de mascar.

55 "Bebida" significa un producto líquido para beber, que usualmente incluye agua, que se puede consumir para apagar la sed, proporcionar nutrición, por propósitos de placer o gusto y/o para otros propósitos funcionales (p. ej., para administrar medicinas u otros materiales funcionales).

Entre los líquidos para consumo humano o animal se pueden mencionar aquellos marcados como jugo, bebida (incluidas gaseosas tales como limonada), bebidas no alcohólicas o alcohólicas, y/o cócteles.

"Jugo" significa el líquido acuoso expresado o extraído de una o más frutas o verduras, purés de las porciones comestibles de una o más frutas o verduras, o cualquier concentrado de dicho líquido o puré.

- 5 El uso como agente con propiedades conservantes de un compuesto o compuestos de la fórmula I incluye también el uso en productos precursores de bebidas, p. ej., concentrados, jarabes y/o polvos para reconstituir en una bebida en el sentido de la invención por adición de agua.

La expresión "fórmula para bebés" significa un alimento destinado a uso dietario especial exclusivamente para bebés debido a que simula la leche materna o su adecuación como sustituto completo o parcial de la leche materna.

- 10 Las bebidas pueden ser alcohólicas y/o no alcohólicas, carbonatadas y/o no carbonatadas

Las bebidas incluyen leches no lácteas y similares.

- Las bebidas pueden incluir agua, agua saborizada, aguas fortificada, , bebidas saborizadas, agua carbonatada, p. ej., seltzer saborizado o agua con gas, jugos, cola, lima-limón, ginger ale y cervezas, que son carbonatadas en el modo de gaseosas, además de bebidas que proveen beneficios de salud o bienestar por la presencia de sustancias metabólicamente activas, como vitaminas, aminoácidos, proteínas, carbohidratos, lípidos o sus polímeros, en donde dichos productos pueden también formularse para contener leche, café o té (p. ej., té verde) u otros sólidos botánicos, jarabe, bebidas dietéticas, gaseosas carbonatadas, jugos de fruta, p. ej., jugo de naranja, jugo de pomelo, jugo de manzana, jugo de uva roja, jugo de uva blanca, jugo de pera, jugo de uva concord, jugo de piña, jugo de granada, jugo de arándanos, jugo de maracuyá, jugo de lima, jugo de limón, jugo de mango, jugo de guayaba, jugo de banana, jugo de grosellas rojas y negras, jugo de anacardo, jugo de melón, jugo de damasco, jugo de zarzamoras, jugo de arándanos rojos, jugo de moras, jugo de grosella espinosa, jugo de manzana silvestre, jugo de ciruelas pasas, jugo de ciruelas, jugo de kiwi, jugo de fresas, jugo de arándanos, jugo de frambuesas rojas, jugo de frambuesas negras, jugo de cerezas, jugo de sandía, jugo de durazno, jugo de mandarina, jugo de moras loganberry, jugo de melón, jugo de papaya, jugo de bayas, jugo de moras youngberry, jugo de ruibarbo, jugo de guanábana, jugo de acai, jugo de goji, jugo de higos, jugo de sauco, jugo de dátiles, jugo de carambola, jugo de acerola, jugo de membrillo, jugo de arándanos bilberry, jugo de mandarina, bebidas que contienen fruta, p. ej., bebidas de frutas que aportan el sabor de cualquiera de los mencionados jugos de fruta y que contienen más de 0% jugo de frutas pero menos de 100% jugo de frutas, bebidas saborizadas con frutas, jugos de vegetales, p. ej., jugo de tomate, jugo de remolacha, jugo de zanahoria, jugo de apio, bebidas que contienen verduras, que aportan el sabor de cualquiera de los jugos de vegetales antes mencionados y contienen más de 0% jugo de vegetales pero menos de 100% jugo de vegetales, bebidas isotónicas, bebidas no isotónicas, gaseosas que contienen un jugo de frutas, café, té, bebidas de té preparadas a partir de concentrado, extractos o polvos de té, productos lácteos bebibles, p. ej., yogures bebibles (yogur para beber), kefir o suero de mantequilla, chocolate caliente, polvos/mezclas de chocolate, productos de soya bebibles, leches no lácteas, p. ej., leche de coco, bebidas alcohólicas, p. ej., bebidas de malta, vino, cerveza, licores destilados, bebidas espirituosas, vino espumante, champaña o licores, batidos de frutas, horchata (componentes vegetales y/o de arroz convertidos en bebida), bebidas deportivas, bebidas energéticas, bebidas saludables, batidos, bebidas proteicas (p. ej., lácteas, de soya, arroz u otras), yogures de soya bebibles, bebidas con poco contenido ácido como se define en US 21 C.F.R. Parte 113. Las bebidas acidificadas según se define en US 21 C.F.R. Parte 114, néctares, tónicos, bebidas carbonatadas congeladas, bebidas no carbonatadas congeladas, sustitutos líquidos de comidas, fórmulas para bebés y sus combinaciones o mezclas.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40

Es también posible formular dichas bebidas para que contengan uno o más nutraceuticos. En este documento, un nutraceutico es una sustancia que se ha demostrado que posee, mínimamente, o bien un beneficio general o específico para a salud o sentido de bienestar según lo documentado en publicaciones o textos profesionales. Los nutraceuticos, no obstante, no necesariamente actúan para curar o prevenir tipos específicos de afecciones médicas.

45

Más allá de uno o más compuestos de la fórmula I, los alimentos o bebidas pueden además comprender aditivos habituales para alimentos y/o bebidas.

- Para los fines de la invención "aditivos" en el sentido de "edulcorantes" son sustancias utilizadas para impartir un sabor dulce a los alimentos (este término en el presente párrafo también incluye bebidas) o en edulcorantes de mesa; "antioxidantes" son sustancias que impiden la oxidación de componentes, p. ej., evitando que el material se torne rancio; "colores" son sustancias que se añaden o restauran el color de un alimento, e incluyen constituyentes naturales de alimentos y fuentes naturales que normalmente no se consumen como alimentos propiamente dichos y normalmente no se usan como ingredientes característicos de alimentos. Las preparaciones obtenidas a partir de los alimentos y otros materiales de fuentes naturales comestibles obtenidos por extracción física y/o química que resultan en una extracción selectiva de los pigmentos relativa a los constituyentes nutritivos o aromáticos son colores dentro del significado de esta Norma; "conservantes" son sustancias que prolongan la vida útil de los alimentos protegiéndolos contra el deterioro causado por microorganismos y/o que protegen contra el desarrollo de
- 50
- 55

microorganismos patogénicos; "antioxidantes" son sustancias que prolongan la vida útil de los alimentos protegiéndolos contra el deterioro causado por oxidación, como rancidez grasa y cambios de color; "vehículos" son sustancias utilizadas para disolver, diluir, dispersar o modificar físicamente un aditivo de alimento o un saporífero, enzima alimentaria, nutriente y/u otra sustancia añadida para fines nutricionales o fisiológicos a un alimento sin alterar su función (y sin ejercer ningún efecto tecnológico en sí mismo) con el fin de facilitar su manipuleo, aplicación o uso; "ácidos" son sustancias que aumentan la acidez de una comida y/o le imparten un sabor agrio; "reguladores de acidez" son sustancias que alteran o controlan la acidez o alcalinidad de un alimento, "agentes anti-torta" son sustancias que reducen la tendencia de las partículas individuales de un alimento a adherirse entre sí; "agentes anti-espuma" son sustancias que previenen o reducen la formación de espuma; "agentes de carga" son sustancias que contribuyen al volumen de un alimento sin contribuir de forma significativa a su valor de energía disponible; "emulsionantes" son sustancias que posibilitan la formación o el mantenimiento de una mezcla homogénea de dos o más fases inmiscibles tales como aceite y agua en un alimento; "sales emulsionantes" son sustancias que convierten las proteínas contenidas en el queso en una forma dispersada y ofrecen así una distribución homogénea de grasa y otros componentes; "agente de firmeza" son sustancias que hacen o mantienen los tejidos de frutas o verduras firmes o crocantes, o que interactúan con agentes gelificantes para producir o fortalecer un gel; "potenciadores del sabor" son sustancias que potencian el sabor y/o el aroma existente de un alimento; "agente espumantes" son sustancias que posibilitan la formación de una dispersión homogénea de una fase gaseosa en un alimento líquido o sólido; "agentes gelificantes" son sustancias que otorgan textura a un alimento a través de la formación de un gel; "agentes de recubrimiento" (incluidos lubricantes) son sustancias que, cuando se aplican a la superficie externa de un alimento, imparten un aspecto brillante o proporcionan un recubrimiento protector; "humectantes" son sustancias que previenen que los alimentos se sequen pero que contrarrestan el efecto de una atmósfera que tiene un bajo grado de humedad, o que promueven la disolución de un polvo en un medio acuoso; "almidones modificados" son sustancias obtenidas por uno o más tratamientos químicos de almidones comestibles, que pueden haberse sometido a un tratamiento físico o enzimático, y que pueden ser diluidas o blanqueadas con ácido o sustancias alcalinas; "gases envasados" son gases distintos del aire, introducidos en un recipiente antes, durante o después de colorar un alimento en ese recipiente; "propulsores" son gases distintos del aire que expelen un alimento de un recipiente; "agente de elevación" son sustancias o combinaciones de sustancias que liberan gas y aumentan así el volumen de una masa o pasta; "secuestrantes" son sustancias que forman complejos químicos con iones metálicos; "estabilizadores" son sustancias que hacen posible mantener el estado físico-químico de un alimento; los estabilizadores incluyen sustancias que permiten mantener una dispersión homogénea de dos o más sustancias inmiscibles, sustancias que estabilizan, retienen o intensifican un color existente de un alimento, y sustancias que aumentan la capacidad de unión del alimento, incluida la formación de reticulaciones entre las proteínas, permitiendo la unión de partes de alimentos en alimento reconstituido; "espesantes" son sustancias que incrementan la viscosidad de un alimento; "agentes de tratamiento de harina" son sustancias, distintas de los emulsionantes, que se añaden a la harina o la masa para mejorar la calidad del horneado.

Entre los conservantes conocidos para alimentos y bebidas (también denominados conservantes (químicos) adicionales en la presente memoria), se pueden mencionar los siguientes, sin excluir otros, ácido benzoico, sal de sodio y ácido benzoico, sal de potasio y ácido benzoico, sal de calcio y ácido benzoico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido sórbico, sal de sodio y ácido sórbico, sal de potasio y ácido sórbico, sal de calcio y ácido sórbico, etil para-hidroxibenzoato, etil para-hidroxibenzoato sódico, para-hidroxibenzoato propílico, propil para-hidroxibenzoato sódico, para-hidroxibenzoato metílico, metil para-hidroxibenzoato sódico, dióxido de azufre, sulfito de sodio, hidrógeno sódico sulfito, metabisulfito sódico, metabisulfito potásico, sulfito de calcio, hidrógeno de calcio sulfito, bifenilo o difenilo, ortofenil fenol, ortofenil fenol sódico, tiabendazol, nisina, nantamicina o pimaracina, ácido fórmico, formiato sódico, formiato de calcio, hexametileno tetramina o hexamina, formaldehído, dimetil dicarbonato, nitrito sódico, nitrito potásico, nitrato sódico, nitrato potásico, ácido acético, acetatos de sodio, p. ej., hidrógeno acetato sódico, acetato de potasio, acetato de calcio, acetato de amonio, ácido láctico, ácido propiónico, propionato de sodio, propionato de potasio, propionato de calcio, ácido órico, tetraborato de sodio (bórax), invertasa, lisozima.

Preferiblemente, no obstante, ninguno de dichos conservantes se añade en las realizaciones de la presente invención.

Los productos de consumo de la presente invención, p. ej., bebidas, pueden tener un pH entre 1,5 y 10, p. ej., entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 4,6. Se sabe en la técnica que el pH de una bebida puede ser un factor para mantener una bebida estable, ya que el desarrollo de algunos microorganismos puede ser impedido bajo condiciones ácidas. Este, sin embargo, no es el caso de los microorganismos acidófilos tales como *Lactobacillus*, *Saccharomyces* y *Candida* que prosperan en dicho entorno ácido. Utilizando la presente invención es posible que la composición mantenga estabilidad microbiana incluso en vista de estos microorganismos acidófilos.

Para una bebida ácida (pH < 4,6), la acidez de la bebida se puede ajustar y mantener dentro del intervalo mencionado con métodos conocidos y convencionales de la técnica. Por ejemplo, el pH se puede ajustar usando uno o más acidulante(s), también denominados reguladores de acidez, p. ej., como se define a continuación.

A su vez, el uso de reguladores de la acidez puede ayudar en la inhibición microbiana y a la vez mantener el pH de la bebida. Las composiciones de la presente invención, no obstante, pueden inherentemente tener un pH deseable

sin el uso de ningún regulador de acidez ni otros componentes para modificar el pH. Por lo tanto, la incorporación de por lo menos un regulador de acidez es opcional en las composiciones de la presente invención.

Asimismo, las cantidades del regulador o reguladores de acidez, que pueden estar presente en la composición de acuerdo con la presente descripción, son aquellas convencionalmente empleadas en composiciones de bebidas. Por ejemplo, por lo menos un acidulante puede estar presente en una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 1% en peso en relación con la composición.

Un aspecto de la invención se refiere a conservar una amplia gama de productos de bebida que poseen un pH de menos de 7,5, en particular menos de aproximadamente 4,6, tal como 2,5 a 4,6 contra descomposición por levaduras, moho y una gama de bacterias tolerantes a los ácidos. La conservación del producto se puede lograr simplemente mediante la adición de los agentes químicos descritos en este documento, pero es también posible complementar la acción de las sustancias químicas con formas puramente físicas de conservación tales como alteración de la temperatura del producto, distintas longitudes de onda de irradiación, presión o sus combinaciones. En determinadas realizaciones ilustrativas, el pH del producto de bebida que comprende el sistema conservante es p. ej., aproximadamente 4,6 o menos, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,4, aproximadamente 2,6 a aproximadamente 4,5.

El regulador o los reguladores de la acidez pueden estar en forma no disociada o en su forma de sal respectiva tal como sales de potasio, sodio o hidrocloreuro, o pueden ser una mezcla, formando de este modo una clase de tampón para el pH que se tenga como destino. Entre los reguladores de la acidez (reguladores de pH), se pueden usar ácidos orgánicos e inorgánicos para ajustar el pH de una composición de la presente invención tal como una bebida, p. ej., ácido acético, acetatos sódicos, p. ej., hidrógeno acetato sódico, acetato de potasio, acetato de calcio, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato potásico, dióxido de carbono, carbonatos sódicos incluidos hidrógeno carbonato sódico (bicarbonato de sodio) y sesquicarbonato de sodio, carbonatos de potasio, p. ej., hidrógeno carbonato de potasio, carbonatos de amonio, p. ej., hidrógeno carbonato de amonio, carbonatos de magnesio, p. ej., hidrógeno carbonato de magnesio (syn. hidrógeno carbonato de magnesio), ácido málico, ácido fumárico, fumarato sódico, fumarato potásico, fumarato cálcico, citratos de calcio incluidas sales de .mono, di o tri calcio, citrato de triamonio, ferrocitrato de amonio, malatos de sodio, p. ej., hidrógeno malato de sodio, malato de potasio, malatos de calcio, p. ej., hidrógeno malato de calcio, ácido adípico, adipato sódico, adipato de potasio, ácido succínico, 1,4-heptonolactona, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de amonio o disolución de amoníaco, cloruro de magnesio, cloruro de estaño, sulfatos de sodio, p. ej., hidrógeno sulfato de sodio, sulfatos de potasio, p. ej., hidrógeno sulfato de potasio, sulfato de calcio, sulfato de amonio, sulfato de magnesio o sales de Epsom, sulfato de cobre, sulfato de aluminio, sulfato de aluminio y sodio, sulfato de aluminio y potasio, sulfato de aluminio y amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de magnesio, ferrocianuro de sodio, ferrocianuro de potasio, ferrocianuro de calcio, difosfato dicálcico, ácido tartárico, ácido tartárico y sódico, ácido tartárico y potásico, ácido glucónico, glucono-delta-lactona o mezclas de dos o más de estos, entre otros. Se ha de observar que los compuestos de la fórmula I, debido a sus propiedades de ácido/base, pueden también emplearse para regular el pH de una composición que los comprende.

Entre los emulsionantes, se pueden mencionar los siguientes:

lecitinas; ácido metatartárico, tartrato de calcio; ácido alginico y sales de sodio, potasio, amonio y calcio, propano-1,2-diol alginato; agar; carragenina; alga eucheuma procesada; goma de algarrobbilla; goma caroba; goma guar; goma tragacanto; goma arábica; goma xantano; goma Karaya; goma Tara; goma gelano; glicerol; Konjac, goma konjac, konjac glucomanano; emicelulosa de soya; goma Cassia; estearato de polioxietileno (8); polioxietileno sorbitán monolaurato, polisorbato 20; polioxietileno sorbitán monooleato, polisorbato 80; polioxietileno sorbitán monopalmitato, polisorbato 40; polioxietileno sorbitán monoestearato, polisorbato 60; polioxietileno sorbitán triestearato, polisorbato 65; pectinas y pectina amidada; fosfátidos de amonio; sacarosa acetato isobutirato; glicerol ésteres de rosinas de la madera; difosfatos y sales, difosfato disódico, trisódico, difosfato tetrasódico, difosfato dipotásico, difosfato tetrapotásico, difosfato dicálcico, dihidrógeno difosfato cálcico; trifosfatos y sales, pentasodio, pentapotasio; polifosfatos y sales, sodio, potasio, sodio calcio, calcio, sodio aluminio, aluminio; beta-ciclodextrina; celulosa, en polvo o microcristalinos y derivados, sales de metilo, etilo, hidroxipropilo, hidroxipropilo, metilo, etil metilo, carboxi metilo-, sodio reticulado carboxil metilo, carboxi metilo enzimáticamente hidrolizado, sales de sodio, potasio y calcio de ácidos grasos; sales de magnesio de ácidos grasos, mono- y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético de mono- y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido mono- y diacetiltartárico de mono- y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de ácido acético y tartárico mixtos de mono- y diglicéridos de ácidos grasos; ésteres de sacarosa de ácidos grasos; sucroglicéridos; ésteres de poliglicerol de ácidos grasos; poliglicerol polirricinoleato; propano-1,2-diol ésteres de ácidos grasos; aceite de soya térmicamente oxidado sometido a interacción con mono- y diglicéridos de ácidos grasos; sodio estearoil-2-lactilato; calcio estearoil-2-lactato; estearil tartrato; sorbitán monoestearato; sorbitán triestearato; sorbitán monolaurato; sorbitán monooleato; sorbitán monopalmitato; invertasa; dióxido de silicio (sílice); estearato de magnesio, estearato de calcio; almidón oxidado; fosfato de dialmidón acetilado; almidón sodio octenil succinato; almidón oxidado acetilado, o mezclas de dos o más de estos.

Como antioxidantes, entre otros, se pueden mencionar los siguientes:

ácido ascórbico y sales, sodio, calcio; ésteres de ácido graso de ácido ascórbico; tocoferoles, alfa-tocoferoles, gamma-tocoferol, delta-tocoferol; propil galato; octil galato; dodecil galato; ácido eritórbico, eritorbato sódico; hidroquinona de butilo terciario (TBHQ); hidroxianisol butilado (BHA); hidroxitolueno butilado (BHT); extractos de romero; 4-hexilresorcinol, o mezclas de dos o más de estos.

- 5 Dichos aditivos pueden estar presentes en cantidades relativas, considerando la composición completa del producto alimentario o de bebida en cuestión, en cantidades que ascienden de 0,01% hasta 90% en peso, p. ej., de 0,05% a 50% en peso, p. ej., de 0,1% a 5% en peso o de 0,2% a 20% en peso.

Productos cosméticos

- 10 Los compuestos de la fórmula I, en vista de sus propiedades conservantes, son también útiles en dar soporte o proporcionar la conservación de cosméticos.

El término "cosmético" significa aquí

- 15 (1) un artículo, p. ej., una mezcla o sustancia o producto, destinado a ser dispuesto en contacto con diversas partes externas del cuerpo humano o cuerpo animal (epidermis, sistema capilar, uñas, labios y órganos genitales externos), p. ej., que se puede frotar, verter, rociar o pulverizar en, o de lo contrario aplicar sobre el cuerpo humano o cualquiera de sus partes, incluida la cavidad oral y los dientes, la piel y el cabello,

con la visión exclusiva o principalmente de limpiarlas, perfumarlas, cambiar su aspecto y/o corregir los olores del cuerpo, y/o protegerlas o mantenerlas en buenas condiciones.; y

(2) artículos destinados al uso como componente de dichos artículos, que explícitamente incluyen jabón.

- 20 El término cosmético, tal como se emplea en la presente memoria, incluye "productos de cuidado personal" y "productos de higiene personal", como productos para el cuidado menstrual, pañuelos desechables y similares.

Por ejemplo, los productos cosméticos incluyen, entre otros:

- 25 Cremas, emulsiones, lociones, geles y aceites para la piel (manos, rostro, pies, etc.); máscaras faciales (con la excepción de productos de peeling); bases de tintura (líquidos, pastas, polvos); polvos de maquillaje, polvos para después del baño, polvos higiénicos, etc.; jabones de tocador, jabones desodorantes, etc.; perfumes, aguas de toilette y aguas de colonia; preparaciones para el baño y la ducha (sales, espumas, aceites, geles, etc.); productos para depilación; desodorantes y antitranspirantes; productos para el cuidado del cabello, (tinturas y blanqueadores, productos para generar ondas, alisado y fijación); productos fijadores; productos de limpieza (lociones, polvos, champús, productos para lavar las manos, productos desinfectantes); productos acondicionadores (lociones, cremas, aceites); productos de peluquería (lociones, lacas, brillantinas); productos para rasurar (cremas, espumas, lociones, etc.); productos para maquillar y retirar el maquillaje del rostro y los ojos; productos destinados a aplicación en los labios; productos para el cuidado de los dientes y la boca (p. ej., gárgaras, enjuagues bucales o pastas dentales); productos para el cuidado de las uñas y maquillaje; productos para higiene íntima externa; productos bronceadores; productos autobronceantes; productos para blanquear la piel; productos antiarrugas, tampones, toallas sanitarias, paños húmedos, pañales y pañuelos.

- 35 Dependiendo del campo de aplicación, ciertos productos cosméticos anteriormente mencionados pueden también usarse en el campo médico, en particular ciertos productos de lavado son adecuados como productos desinfectantes, tales como productos para desinfección de manos o productos de desinfección de instrumentos.

- 40 En todos los casos, las propiedades antimicrobianas de los compuestos de la fórmula I pueden proporcionar, como beneficio adicional en el sentido de un efecto ventajoso, su eficiencia antimicrobiana a las propiedades cosméticas de las formulaciones, aunque el uso puramente cosmético de los correspondientes cosméticos es preferiblemente predominante.

Los cosméticos pueden comprender, en relación con el uso que se tiene como fin, diversos ingredientes activos e inactivos, denominados "aditivos cosméticos" a continuación.

Entre los aditivos cosméticos, se pueden mencionar los siguientes, sin limitarse al alcance de los posibles aditivos:

- 45 Los "abrasivos" son sustancias que remueven materiales de distintas superficies corporales o ayudan en la limpieza mecánica de los dientes o mejoran el brillo, "absorbentes" son sustancias que absorben sustancias solubles en agua - y/o aceite disueltas o finamente dispersadas, "anti-tortas" son sustancias que permiten el flujo libre de partículas sólidas y por lo tanto evitan la aglomeración de cosméticos en polvo en bultos o masas duras, "anticorrosivos" son sustancias que previenen la corrosión del envase, "anticaspa" son sustancias que ayudan a controlar la caspa, "anti-espuma" son sustancias que suprimen la espuma durante la fabricación o reducen la tendencia de los productos terminados a generarla, "antimicrobianos" son sustancias que ayudan a controlar el desarrollo de microorganismos en la piel, "antioxidantes" son sustancias que inhiben las reacciones promovidas por oxígeno, evitando así la oxidación y rancidez, "antitranspirantes" son sustancias que reducen la transpiración, "anti-placas" son sustancias

que ayudan a proteger contra la placa, "anti-seborreicos" son sustancias que ayudan a controlar la producción de sebo, "agentes antiestática" son sustancias que reducen la electricidad estática neutralizando la carga eléctrica en una superficie, "astringentes" son sustancias que contraen la piel, "uniones" son sustancias que proveen cohesión en productos cosméticos, "blanqueadores" son sustancias que iluminan la sombra del cabello o la piel, "tampones" son sustancias que estabilizan el pH de cosméticos, "cargas" son sustancias que reducen la densidad aparente del cosmético, "quelantes" son sustancias que reaccionan y forman complejo con iones metálicos que podrían afectar la estabilidad y/o el aspecto de los cosméticos, "limpiadores" son sustancias que ayudan a mantener la superficie corporal limpia, "colorantes cosméticos" son sustancias que dan color a los cosméticos y/o que imparten color a la piel y/o sus extremos (p. ej., cabello o uñas) (p. ej., tintes o pigmentos, p. ej., lactoflavina, caramelo capsantina, capsorrubina, rojo remolacha, antcianinas, azul de bromotimol, verde bromocresol, rojo ácido, estearatos de aluminio, magnesio, calcio y zinc); "desnaturalizantes" son sustancias que tornan los cosméticos desagradables al paladar, principalmente añadidos a cosméticos que contienen alcohol etílico; "desodorantes" son sustancias que reducen o enmascaran los olores corporales desagradables, "depilatorios" son sustancias que remueven el vello corporal indeseado; "desenredantes" son sustancias que reducen el enredo del cabello debido a alteración o daño de la superficie del cabello y, por lo tanto, ayudan a peinar; "emolientes" son sustancias que suavizan y alisan la piel; "emulsionantes" son sustancias que promueven la formación de mezclas íntimas de líquidos no miscibles, alterando la tensión interfacial; "estabilizadores de emulsión" son sustancias que ayudan en el proceso de emulsificación y mejoran la estabilidad de la emulsión y la vida útil; "formadores de película" son sustancias que producen, tras la aplicación, una película continua sobre la piel, el cabello o las uñas; las "espumas" atrapan numerosas burbujas pequeñas de aire u otro gas dentro de un pequeño volumen de líquido modificando la tensión superficial del líquido; "mejoradores de espuma" son sustancias que mejoran la calidad de la espuma producida por un sistema, aumentando una o más de las siguientes propiedades: volumen, textura y/o estabilidad; "formadores de gel" son sustancias que otorgan la consistencia de un gel (una preparación semisólida con cierta elasticidad) a una preparación líquida; "acondicionadores del cabello" son sustancias que dejan el cabello fácil de peinar, flexible, suave y brillante, y/o que imparten volumen, luminosidad, brillo, etc; "tintes para el cabello" son sustancias que dan color al cabello; "fijadores de cabello" son sustancias que permiten el control físico del estilo del cabello; "onduladores o alisadores de cabello" son sustancias que modifican la estructura química del cabello, permitiéndole quedar en el estilo requerido; "humectantes" son sustancias que mantienen y retienen la humedad; "hidrótrofos" son sustancias que mejoran la solubilidad de la sustancia que es solamente ligeramente soluble en agua; "queratolíticos" son sustancias que ayudan a eliminar las células muertas de la capa córnea; "agentes enmascarantes" son sustancias que reducen o inhiben el olor básico o el sabor del producto; los compuestos "humectantes" incrementan el contenido de agua de la piel y ayudan a mantenerla suave y lisa; "acondicionadores de uñas" son sustancias que mejoran las características cosméticas de la uña; "opacificadores" son sustancias que reducen la transparencia o la translucencia de los cosméticos; "cuidado oral" provee efectos cosméticos a la cavidad bucal, p. ej., limpieza, desodorización, protección; "oxidantes" son sustancias que cambian la naturaleza química de otra sustancia añadiendo oxígeno o eliminando hidrógeno; "perlescentes" son sustancias que imparten un aspecto nacarado a los cosméticos; "plastificantes" son sustancias que suavizan y hacen flexibles a otras sustancias que de lo contrario no podrían deformarse fácilmente, esparcirse o tratarse; "conservantes" (conservantes adicionales) son sustancias que inhiben principalmente el desarrollo de microorganismos en cosméticos; "propulsores" son sustancias que generan presión en un envase de aerosol, expeliendo los contenidos cuando se abre la válvula, algunos propulsores licuados pueden actuar como disolventes; "reductores" son sustancias que cambian la naturaleza química de otra sustancia añadiendo hidrógeno o eliminando oxígeno; "re-engrasadores" son sustancias que reponen los lípidos del cabello o de las capas superiores de la piel; "refrescantes" son sustancias que imparten una frescura agradable a la piel; "acondicionadores de piel" son sustancias que mantienen la piel en buenas condiciones; "protectores de piel" son sustancias que ayudan a evitar efectos nocivos a la piel de factores externos; "alisadores" son sustancias que buscan lograr una superficie de la piel uniforme reduciendo la rugosidad o las irregularidades; "disolventes" son sustancias que disuelven otras sustancias; "aliviadores" son sustancias que ayudan a suavizar el malestar de la piel o el cuero cabelludo; "estabilizadores" son sustancias que mejoran la estabilidad de los ingredientes o la formulación y la vida útil; "tensioactivos" son sustancias que reducen la tensión superficial de los cosméticos, además de ayudar a distribuir de modo uniforme el producto cuando se utiliza; "bronceado" es un proceso que oscurece la piel con o sin exposición a los rayos UV; "tónicos" son sustancias que producen una sensación de bienestar en la piel y el cabello; "absorbentes de UV" son sustancias que protegen el producto cosmético de los efectos de la luz UV; "filtros UV" son sustancias que filtran ciertos rayos UV con el fin de proteger la piel o el cabello de los efectos nocivos de estos rayos; "controladores de viscosidad" son sustancias que aumentan o reducen la viscosidad de los cosméticos.

En una realización, las formulaciones pueden ser o comprender o contener aditivos cosméticos tales como aquellos convencionalmente utilizados en preparaciones cosméticas, p. ej., pantallas solares, conservantes, bactericidas, fungicidas, virucidas, sustancias refrigerantes, repelentes de insectos (p. ej., DEET, IR 3225, Dragorepel), extractos vegetales, sustancias antiinflamatorias, aceleradores de cicatrización de heridas (p. ej., quitina o quitosán y sus derivados), sustancias formadoras de película (p. ej., polivinilpirrolidonas o quitosán o sus derivados), antioxidantes habituales, vitaminas (p. ej., vitamina C y derivados, tocoferoles y derivados, vitamina A y derivados), ácidos 2-hidroxicarboxílicos (p. ej., ácido cítrico, ácido málico, ácido L-, D- o DL-láctico), colorantes de la piel (p. ej., extracto de avellanas o dihidroxiacetona), ingredientes activos para promover el crecimiento del cabello (p. ej., minoxidil, difen-ciprona, hormonas, cafeína, finasterida, fitoesteroles tales como beta-sitosterol, biotina, o extractos de *Cimicifuga racemosa*, *Eugenia caryophyllata* o *Hibiscus rosa-sinensis*, cebada, lúpulo, o hidrolizados de arroz o trigo), productos para el cuidado de la piel (p. ej., colesterol, ceramidas, pseudoceramidas), sustancias suavizantes,

- humectantes y/o retenedoras de humedad (p. ej., glicerol o urea), grasas, aceites, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados, alfa-hidroxiácidos, ácidos grasos polihidroxi o sus derivados (p. ej., ácido linoleico, ácido alfa-linolénico, ácido gamma-linolénico o ácido araquidónico y sus respectivos ésteres naturales o sintéticos), ceras u otros constituyentes convencionales de una formulación cosmética o dermatológica, como
- 5 alcoholes, polioles, polímeros, estabilizantes de espuma, electrólitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona o agentes quelantes (p. ej., ácido etilendiaminatetraacético y derivados), sustancias anticasca (p. ej., climbazol, cetoconazol, piroctonoleamina, zinc piritiona), productos para el cuidado del cabello, perfumes, anti-espumas, tintes, pigmentos con una acción colorante, espesantes (ventajosamente dióxido de silicio, silicatos de aluminio tales como bentonitas, polisacáridos o sus derivados, p. ej., ácido hialurónico, harina de guar, goma xantano, hidroxipropil metil
- 10 celulosa o derivados de alulosa, particular y ventajosamente poliácridatos tales como carbopoles o poliuretanos), sustancias activas de superficie, emulsionantes, partes de vegetales y extractos vegetales (p. ej., árnica, aloe, usnea, hiedra, ortiga, ginseng, henna, manzanilla, caléndula, romero, salvia, cola de caballo o tomillo), extractos animal, p. ej., jalea real o propóleo, proteínas, hidrolizados de proteínas, extractos de levadura, extractos de lúpulo y trigo, péptidos o extractos de timo.
- 15 Entre los "conservantes" (conservantes adicionales) para preparaciones cosméticas, se pueden mencionar los siguientes: ácido benzoico, ácido fórmico y su sal de sodio; ácido propiónico, ácido salicílico, ácido sórbico, otros ácidos débiles, p. ej., ácidos grasos libres, ésteres y sus derivados, ácido undec-10-enoico y sus sales; formaldehído incluido para formaldehído; bifenil-2-ol y sus sales; zinc piritiona; sulfitos inorgánicos e hidrógeno-sulfitos; clorobutanol; ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres; 3-acetil-6-metilpiran-2,4 (3H)-diona (ácido deshidracético) y sus sales; 3,3'-dibromo-4,4'-hexametilendioxidibenzamida (dibromohexamida) y sus sales (incluido isetionato); timerosal; sales fenilmercúricas (incluido borato); hexetidina; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano; bronopol; alcohol 2,4-diclorobencílico; triclocarbán; 4-cloro-m-cresol; triclosán; 4-cloro-3,5-xilenol; 3,3'-bis (1-hidroximetil-2,5-dioximidazolidin-4-il)-1,1'-metilendiurea (imidazolidil urea); poli (hidrocloruro de 1-hexametileno-biguanida; 2-fenoxietanol; hexametileno-tetramina (metenamina); metenamina 3-cloroalilcloruro; 1-(4-clorofenoxi)-1-(imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; 1,3-bis (hidroximetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona; alcohol
- 20 bencílico; 1-hidroxil-4-metil-6(2,4,4-trimetilpentil) 2-piridona y su sal de monoetanolamina; 6,6-dibromo-4,4-dicloro-2,2'-metilenedifenol (bromocloro-fen); 4-isopropil-m-cresol; mezcla de 5-cloro-2-metil-isotiazol-3(2H)-ona y 2-metil-isotiazol-3(2H)-ona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio; 2-bencil-4-clorofenol (clorofeno); 2-cloroacetamida; clorhexidina y su digluconato, diacetato y dihidrocloruro; 1-fenoxipropan-2-ol; alquilo (C12-C22) bromuro de trimetil amonio; 4,4-dimetil-1,3-oxalidina; N-(hidroximetil)-N-(dihidroximetil-1,3-dioxo-2,5-imidazolidinil-4)-N'-(hidroximetil) urea y cloruro; 1,6-Di-(4-amidinofenoxi)-n-hexano (Hexamidina) y sus sales (incluido isetionato y p-hidroxibenzoato); glutaraldehído (pentano-1,5-dial); 5-etil-3,7-dioxo-1-azabicyclo [3,3,0] octano; 3-(p-clorofenoxi)-propano-1,2 diol (clorfenesina); acetato de hidroximetilamino sódico (hidroximetilglicinato sódico); cloruro de plata depositado en dióxido de titanio; cloruro de bencetonio; cloruro de benzalconio, bromuro y sacarinato;
- 25 bencilhemiformal; yodopropinilo butilcarbamato (IPBC) 3-yodo-2-propinilbutilcarbamato; metilisotiazolinona, hexametafosfato sódico, ácido etilendiaminatetraacético, péptidos tales como polilisina, arginato láurico, dextrosa cultivada, aceite de neem, eugenol, p-cimeno, timol, carvacrol, linalool, ácido hidroxicinámico, ácido cinámico, alehido cinámico, aceite del árbol del té, extracto de jengibre chino, polvo de acai, 4-hidroxibencil isotiocianato y/o aceite esencial de semillas de mostaza blanca, ácido ferúlico o mezclas de dos o más de estos.
- 30 Otros agentes conservantes tales como 1,3-dioles que se mencionan en el documento WO 2011/023582 y/o benzaldehídos tales como aquellos descritos en el documento WO 2009/000097, o extractos de *Scutellaria baicalensis* tales como aquellos descritos en el documento KR 20030012821 también se entienden como conservantes. Se prefieren los extractos de *Scutellaria baicalensis* que comprenden dimetoxitetrahidroxiflavona y/o baicaleína (5,6,7-trihidroxiflavona), p. ej., como se puede obtener por extracción con un disolvente seleccionado
- 35 entre propilenglicol, glicerina, 1,3-butilenglicol, agua, etanol y sus mezclas.

Los cosméticos de acuerdo con la invención preferiblemente comprenden solamente conservantes naturales, o no se añaden conservantes en vista de las propiedades conservantes del compuesto(s) de la fórmula I.

- La invención comprende además productos cosméticos, especialmente su uso, que comprende más allá de uno o más de los compuestos de la fórmula I también "otros agentes activos antimicrobianos naturales", p. ej., proteínas, péptidos correspondientes solos o combinados, aceites esenciales naturales o sus derivados, como aceite de anís,
- 50 limón, naranja, pomelo, romero, tomillo, lavanda, árbol del té, citrón, trigo, lemon grass, cedro, canela, eucaliptus, menta, albahaca, hinojo, mentol, *Ocmea origanum*, *Hydastis carradensis*, *Krameria lappacea*, *Podophillum spp.*, *Curcuma longa*, o mezclas de dos o más de dichos aceites.

- En determinadas realizaciones de la invención, se usan aceites esenciales en combinación con disolventes emolientes y AHA. Los aceites esenciales ("EO"), definidos en este documento, son aceites volátiles obtenidos de
- 55 fuentes vegetales o animales, o sus equivalentes sintéticos, y están compuestos por mezclas complejas de varios constituyentes como hidrocarburos de monoterpenos y sesquiterpenos, monoterpeno y sesquiterpeno; alcoholes, ésteres, éteres, aldehídos, cetonas, óxidos y similares. Los ejemplos de EO incluyen, entre otros: aceite de bergamota, aceite de salvia sclarea, aceite de salvia, aceite de almendras, aceite de ilang-ilang, aceite de neroli, aceite de sándalo, aceite de frankincense, aceite de jengibre, aceite de menta, aceite de lavanda, jazmín absoluto,
- 60 aceite de geranio, aceite de menta verde, aceite de elove, aceite de pachulí, aceite de romero, aceite de palisandro,

aceite de sándalo, aceite de árbol del té, aceite de vainilla, aceite de lemon-grass, aceite de cedro, aceites balsámicos, aceite de mandarina, aceite de Hinoki, aceite de Hiba, aceite de ginko, aceite de eucaliptus, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de tomillo, aceite de ajedrea, aceite de orégano y aceite de naranja dulce. Extractos botánicos tales como alcanfor y canela también se pueden usar. Los constituyentes individuales ("IC") de aceites esenciales pueden ser naturales o total o parcialmente sintéticos, e incluyen, entre otros, l-citronelol, alfa-amilcinamaldehído, liral, geraniol, famesol, hidroxicitronelal, isoeugenol, eugenol, eucaliptol, linalool, citral, timol, limoneno y mentol. Además, también se pueden usar sesquiterpenoides tales como nerolidol, farnesol, bisabolol y apritona en la presente invención. Las mezclas de uno o más EO, uno o más IC y uno o más EO, además de uno o más IC, se abarcan en la presente invención.

Los posibles filtros UV incluyen, entre otros, ácidos fenilen-1,4-bis-(2-bencimidacil)-3,3'-5,5'-tetrasulfónicos; ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y las correspondientes sales; 1,4-di(2-oxo-10-sulfo-3-bornilidenmetil)-benceno y las correspondientes sales; ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)benzenosulfónico y sus sales; ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilidenmetil)sulfónico y sus sales; 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol); 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsililDoxi]disiloxanil]propil]-fenol); 3-(4-metilbenciliden)canfor; 3-bencilidencanfor; 4-(terc-butyl)-4'-metoxidibenzoilmetano; éster metílico de ácido 2-(4'-dietilamino-2'-hidroxibenzoil)-benzoico; ácido tereftalidencanforsulfónico; éster (2-etilhexílico) de ácido 4-(dimetilamino)-benzoico; amiléster de ácido 4-(dimetilamino)benzoico; (2-hexil)éster de ácido 4-etoxibenzalmonónico; 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona; 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; 2-etilhexil-2-hidroxibenzoato; copolímero de 3-(4-(2,2-bis etoxicarbonilvinil)-fenoxi)propenil)-metoxisiloxan / dimetilsiloxan; dioctilbutilamidotriazona (INCI: Dietilhexil-Butamidotriazona); 2,4-bis-[5-1(dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)-imino-1,3,5-triazina (CAS RN 288254-16-0); tris(2-etilhexiléster) de ácido 4,4',4''-(1,3,5-triazin-2,4,6-triiltriimino)-tris-benzoico (también: 2,4,6-tris-[anilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)]-1,3,5-triazina (INCI: Etilhexil Triazona); 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (INCI: Bis-Etilhexiloxifenol Metoxifenil Triazin); 2,4,6-tris-(bifenil)-1,3,5-triazina; 2,4-bis-(4'-di-neopentilamino-benzalmononat)-6-(4''-butilaminobenzoat)-s-triazina, 4-dicianometilen-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-N-(sal de éster etiloxisulfato), dióxidos de titán, óxidos de zinc, merocianina, derivados de piperazina como se menciona en el documento WO 2011/042088, entre otros.

Los posibles disolventes incluyen, entre otros: alcoholes tales como metanol, etanol, butanol, pentanol (alcohol amílico), etilenglicol, propilenglicol, glicerol, acetato de butilo, dimetilsulfóxido, acetona, metil etil cetona, hidrocarburos tales como hexano, pentano, aceites tales como aceite de maíz, o similares.

Los cosméticos pueden ser sólidos, p. ej., de un aspecto ceroso o similar, o líquidos o en la forma de pastas o cremas, p. ej., como emulsiones, disoluciones o suspensiones, p. ej., mezclas aceite en agua o agua en aceite (O/W o W/O). Pueden por lo tanto formar, p. ej., una disolución, una emulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), o una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o un aerosol.

Los posibles tensioactivos incluyen, entre otros, los habituales, p. ej., tensioactivos aniónicos, no iónicos, anfóteros, como jabones o dodecilsulfato sódico, o las sustancias descritas en el documento WO 2011/023582.

Se ha de entender que en vista de sus estructuras moleculares, los compuestos de la fórmula I pueden también contribuir con las propiedades de los tensioactivos a una composición de acuerdo con la invención, de modo que este uso es una realización preferida de la invención.

La composición de acuerdo con uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención se puede aplicar a la piel o los labios u otras superficies corporales, p. ej., cabello, uñas o dientes, según el uso para el que esté destinada. Por consiguiente, se puede usar en un método para el tratamiento cosmético de dichas superficies corporales, p. ej., la piel, que comprende la aplicación de la composición de acuerdo con la invención a dicha superficie corporal p. ej., la piel, por ejemplo, para el propósito de tonificarla, de regenerarla o de alisar, p. ej., arruga en la piel y/o para combatir el envejecimiento, p. ej., de la piel, o los efectos dañinos de la radiación UV y/o para fortalecer los tejidos de la piel, los dientes, el cabello y/o las uñas contra ataques del entorno.

En una forma alternativa, la composición de acuerdo con la invención se puede usar para la fabricación de una preparación dermatológica.

Productos para el cuidado del hogar

Como posibles productos para el cuidado del hogar que se pueden equipar con uno o más de los compuestos de la fórmula I, entre otros, se pueden mencionar detergentes para lavar la ropa, detergentes para lavar la vajilla, suavizantes de ropa, composiciones limpiadoras o blanqueadores de superficies duras, limpiadores para ropa y/o vajilla, jabones para la ropa, ambientadores y eliminadores de olores, repelentes de insectos, detergentes para la ropa, suavizantes de ropa, agentes blanqueadores, limpiadores orgánicos, desengrasantes, quitamanchas, limpiavidrios, limpiadores para baños e inodoros, limpiadores para pisos, limpiadores para alfombras, removedores de olor a mascotas, desodorizantes de desechos de gato, aromatizadores para automóviles, lustramuebles,

limpiadores manuales sin agua, desinfectantes, desodorizantes en aerosol, limpiadores para plantas de procesamiento de alimentos, materias colorantes u otros como aplicaciones para el cuidado del hogar.

5 Los productos para cuidado del hogar contienen composiciones habituales. Por ejemplo, además de tensioactivos, pueden estar comprendidos por disolventes convencionales, tintes, conservantes, agentes emulsionantes, perfumes, agentes antibacterianos, espesantes, acondicionadores, agentes antiestática, tensioactivos de silicona y otros ingredientes similares típicamente presentes en formulaciones convencionales para el cuidado del hogar. También se pueden emplear mezclas y/o combinaciones de los agentes de formulación adicionales anteriormente mencionados en la presente invención. Las cantidades de los agentes de formulación adicionales que se pueden emplear en la presente invención están dentro de intervalos conocidos por el experto en la técnica y también se realizan formulaciones usando procedimientos conocidos en la técnica.

Productos farmacéuticos

Los productos farmacéuticos comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos y un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Los ejemplos de dichos productos farmacéuticos (composiciones farmacéuticas) son, p. ej., formulaciones sólidas (comprimidos, cápsulas, polvos, goma de mascar médica, pastillas, supositorios) o formulaciones líquidas (p. ej., disolución en inyección, disolución en infusión, jarabe, disolución para beber), un aerosol o un material pastoso, p. ej., un gel o una crema.

Entre los posibles ingredientes activos, se pueden añadir todos los fármacos conocidos en la técnica, p. ej., (esta enumeración no pretende ser limitativa) broncodilatadores, antipiréticos, analgésicos, antiflogísticos, antiarrítmicos, agentes reductores de la presión arterial, vasodilatadores, anticolinérgicos, antiarterioscleróticos, enzimas, anticuerpos, secretolíticos, preparaciones para úlceras, agentes antiproliferativos, vasoconstrictores, expectorantes, antitusivos, mucolíticos o secretomotores; en particular, libres de antialérgicos (incluidos aquellos denominados hasta aquí), como α -simpaticomiméticos (en particular Fenilefrina, Efedrina, Tetrizolina, Nafazolina, Oximetozolina, Xilometazolina o Tramazolina), antihistaminas, sustancias activas antiinflamatorias no esteroideas o esteroideas (en particular Triamcinolona acetona, glucocorticoides, tales como Prednisolona, Triamcinolonacetona, Clometasona, Dexametasona o Fluticasona), simpatomiméticos β_2 ; estabilizadores de mastocitos, inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los proceso de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen la actividad de una proteína o un lípido cinasa y otros compuestos anti-angiogénicos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadorrelina; anti-andrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas de Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteosomas; compuestos empleados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90 tales como 17-AAG (17-alilamino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetilaminoetilamino-17-demetoxi-gelda-namicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de la proteína KSP (kinesin spindle protein), como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, aglutinantes de EDG, compuestos antileucemia, inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de S-adenosilmetionina descarboxilasa, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos, tricíclicos, p. ej., benzodiazepinas incluidos inhibidores de benzodiazepina-ligandos mitocondriales MAO, SSRI, SNRI, antagonistas de los receptores de NK, antagonistas de los receptores de CRF, antagonistas de los receptores de 5HT7, agonistas/antagonistas/moduladores de los receptores de mGlu, agonistas/antagonistas o moduladores de los receptores de GABA-A o GABA-A/B, antagonistas de los receptores de vasopresina, medicinas herbales tales como hierba de St.John, agonistas de los receptores de 5-HT1 A, antagonistas de los receptores de vasopresina, inhibidores de acetilcolina-esterasa, como rivastigmina o donepezil, inhibidores mixtos de acetilcolina/butilcolina inhibidores de esterasa. agonistas de los receptores alfa7 nicotínicos, antipsicóticos típicos o atípicos, tales como clozapina o haloperidol, agonistas de los receptores alfa7 nicotínicos, agentes antimania (p. ej., litio, Carbamazepina, Valproato) o cualquier antipsicótico típico o atípico; o similares; sus sales farmacéuticamente aceptables, si están presentes grupos formadores de sales; o combinaciones de dos o más de las sustancias activas anteriormente mencionadas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Las composiciones que comprenden uno o más ingredientes activos y uno o más compuestos de la fórmula I en asociación con por lo menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en el modo convencional con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano, especialmente una cantidad eficaz en el tratamiento de uno o más de los trastornos precedentemente mencionados, de uno o más compuestos de la fórmula I, su sal farmacéuticamente aceptable y/o su éster, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para administración

tópica, enteral, por ejemplo oral o rectal, o para administración parenteral y que pueden ser inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos. Se pueden usar para la administración oral, especialmente comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, manitol y/o glicerol, y/o lubricantes y/o polietilenglicol. Los comprimidos pueden además comprender aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, almidones como almidón de maíz, trigo o arroz, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o sus sales, como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o adsorbentes, tintes, saporíferos y edulcorantes. Es también posible usar los compuestos farmacológicamente activos de la presente invención en la forma de composiciones parenteralmente administrables o en la forma de disoluciones para infusión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden comprender excipientes, por ejemplo conservantes, estabilizadores, compuestos humectantes y/o emulsionantes, solubilizantes, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Las presentes composiciones farmacéuticas que pueden, si se desea, comprender otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan en un modo conocido per se, por ejemplo por procedimientos convencionales de mezclado, granulación, confección, disolución o liofilización, y comprenden aproximadamente entre 1% y 99% en peso, especialmente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60%, de ingrediente(s) activo y entre 0,001 y 10, 0,01 y 8, 0,02 y 6 o 0,03 y 5 por ciento en peso del compuesto(s) de la fórmula I, su sal farmacéuticamente aceptable y/o su éster. También se incluye el uso de sus propiedades conservantes o antimicrobianas en dichas composiciones farmacéuticas por adición de uno o más de los compuestos de la fórmula I.

Los aditivos, tanto en el caso de alimentos como de cosméticos, así como también de productos farmacéuticos (la expresión productos farmacéuticos también incluye nutracéuticos), pueden exhibir más de una propiedad según las listas anteriores u otras propiedades no citadas, p. ej., los conservantes pueden además actuar como reguladores de acidez y viceversa, o p. ej., los antioxidantes pueden actuar como conservantes además de como reguladores de acidez u otros usos multifuncionales posibles.

Dispositivos médicos

Los dispositivos médicos son especialmente dispositivos destinados al uso en el diagnóstico de enfermedades u otras dolencias, o en la cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, en seres humanos u otros animales, y abarcan p. ej., cualquier instrumento, aparato, artefacto, material u otro artículo, o bien utilizado solo o en combinación, incluido el software necesario para la correcta aplicación que tiene como destino el fabricante para uso en seres humanos con el propósito de:

- diagnóstico, prevención, control, tratamiento o atenuación de una enfermedad,
- diagnóstico, control, tratamiento, atenuación o compensación de un accidente o discapacidad,
- investigación, reemplazo o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico,
- control de la concepción,

y que no logra la acción principal que se tiene como objetivo en o sobre el cuerpo humano con medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero que se puede asistir en su función con dichos medios.

Entre los dispositivos médicos, se pueden mencionar, entre otros, p. ej., implantes, prótesis, yesos (= cintas adhesivas), material para vendaje (heridas), vendas, lana de algodón, vendas de gasa, instrumentos quirúrgicos, cepillos dentales, jeringas, agujas para jeringas, recipientes de medicamentos, frascos para infusión, tubos para infusión, válvulas o multipuertos utilizados en infusión, agujas para infusión, conjuntos de infusión, instrumentos quirúrgicos, catéteres, tejidos o membranas artificiales o naturales, cepillos dentales y similares.

Los posibles implantes incluyen, entre otros:

- a) Mallas quirúrgicas u otros materiales bidimensionales extendidos o extensibles (como membranas), tales como mallas de polipropileno (p. ej., BARD MESH® de Bard Inc., SURGIPRO® de US Surgical, Inc., TRELEX® de Boston Scientific, PROLENE® o MERSILENE® de Ethicon, Inc.), mallas de poliéster (p. ej., MERSILENE® de Ethicon), mallas de politetrafluoroetileno expandidas (p. ej., SOFT TISSUE PATCH® de W.L. Gore & Associates, Inc), materiales de poliamida o similares, p. ej., para la reparación de hernias; o mallas o materiales bidimensionales extendidos o extensibles, como poliglactina (p. ej., VICRYL® de Ethicon, Inc.), poliglicolato (p. ej., DEXON® de US Surgical, Inc.), polidioxanona (PDS), poligluconato (p. ej., MAXON®, Davis & Geck, Gosport, Reino Unido) o materiales de colágeno, p. ej., COOK SURGISIS® de Cook Biomedical, Inc.; otros materiales posibles de membrana o malla incluyen la membrana quirúrgica de pericardio y peritoneo FLUORO-TEX® o FLUORO-TEX Dura Substitute (cada una de C.R. Bard) o la membrana pericárdica PRECLUDE®, la membrana para peritoneo PRECLUDE® y la membrana PRECLUDE® Dura Substitute de W.L. Gore & Associates, elastómeros de silicona, tales como la lámina de grado médico SILASTIC Rx® de Dow Corning o polipropileno microporoso de Celgard, Inc., por ejemplo, en donde el implante se usa para sellar tejidos o estructuras compartimentales en el cuerpo, como el peritoneo, la pleura, el diafragma, pulmón, pericardio y similares;

b) recubrimientos de electrodos, p. ej., para electrodos de marcapasos o estimulación neurológica o muscular, o similar, p. ej., hechos de tungsteno, silicio, platino-iridio o acero inoxidable, o sus combinaciones;

c) implantes de hueso o cartílago degradables o no degradables;

5 d) implantes ortopédicos, como implantes para reemplazo de tejido duro, hueso o articulación, por ejemplo para reparación de cadera o rodilla u otra articulación, p. ej., implantes hechos de acero inoxidable, aleaciones de cobalto y cromo, titanio o aleaciones de titanio, titanio puro, tantalio, materiales plásticos tales como polietileno, polipropileno, polilactato, fibra de carbono, cerámica o compuestos de dos o más de dichos materiales;

e) tornillos, clavos, roscas, placas u otros materiales de fijación duros para tejidos duros, p. ej., a partir de los materiales mencionados en d);

10 f) implantes orales, como implantes dentales, p. ej., de los materiales mencionados bajo d) ;

g) Rellenos óseos, como compuestos de cemento óseo, compuestos de hidroxil apatita o policaprolactona;

15 h) implantes que entran en contacto con la sangre, como injertos vasculares, p. ej., de materiales plásticos biocompatibles, como politetrafluoroetileno o poli[etilenterreffalato] extendido, stents (p. ej., de metales o aleaciones de metales, como (p. ej., 316L) acero inoxidable, aleación de cobalto-cromo-níquel-molibdeno-hierro, tantalio, aleaciones con memoria de conformación, p. ej., nitinol, o materiales poliméricos (p. ej., memoria de conformación), como polietileno o poliuretano), válvulas cardíacas o venosas (p. ej., de polímero o materiales metálicos o naturales o sus cobminaciones, p. ej., carbono pirolítico, titanio recubierto con carbono pirolítico, y el manguito de aro de costura consiste en p. ej., combinaciones de stent/válvula de teflón, poliéster o dacrón), o accesos continuos p. ej., a venas, o al peritoneo, p. ej., para diálisis peritoneal o similar;

20 i) implantes para administración de señales o sustancias químicas, p. ej., fármacos que entran en contacto con tejido y/o fluidos corporales, p. ej., bombas para administración de fármacos o marcapasos;

j) órganos o tejidos para trasplante (p. ej., para reducir la expresión de antígenos que evocan el rechazo de trasplantes), especialmente autoinjertos, aloinjertos, heteroinjertos o xenoinjertos;

25 k) sustitutos de piel o materiales para recubrimiento de heridas, como naturales (p. ej., queratinocitos en combinación con fibroblastos humanos en colágeno de tipo I bovino u otras proteínas ECM y citocinas, tales como Apligraf® (Organogenesis Inc.), o de materiales sintéticos, o combinaciones con materiales naturales, p. ej., polisiloxanos sintéticos con colágeno I bovino y condroitina-6-sulfato (p. ej., Integra® (Johnson & Johnson Medica Care Life)) o preferiblemente de materiales sintéticos solos o combinados con tejido dérmico humano (p. ej., Tanscyte® (Advanced Tissue Sciences Inc.)), aloinjertos, colágeno (p. ej., en forma reconstituida) o similares;

30

l) materiales de sutura (especialmente para suturas internas no accesibles desde el exterior), p. ej., de materiales sintéticos absorbibles o no absorbibles (p. ej., intestino de gato).

35 Se prefieren especialmente los implantes artificiales hechos de metales, aleaciones de metales, materiales sintéticos (= polímeros) (o bien degradables o no degradables), fibras de carbono, boranos, cerámicas, vidrio o materiales de reemplazo óseo, especialmente de los tipos a) a i) o k) a l) anteriormente mencionados, incluidos compuestos de dos o más de dichos materiales.

Los implantes pueden ser permanentes (p. ej., en el caso de reemplazos articulares) o transitorios (p. ej., en el caso de dispositivos de reparación o reemplazos de piel) u otra administración.

40 Especialmente aquí, la biopelícula que inhibe la utilidad del compuesto(s) de la fórmula I y de composiciones que los comprenden es ventajosa.

Materiales de embalaje activo

45 Entre los materiales de embalaje activo, p. ej., material de embalaje para alimentos o bebidas, productos farmacéuticos o material quirúrgico que tienen un efecto preventivo de descomposición/conservante, p. ej., contra colonización por películas bacterianas u otros microorganismos o contra descomposición de materiales que entran en contacto con otros productos perecederos, se pueden mencionar, p. ej., latas, envolturas, aluminios, botellas, jarros, cartones, tubos, bolsas, cartuchos, sachets, ampollas, sacos o similares.

50 Tanto con respecto a los dispositivos médicos como a materiales de embalaje activo, además de productos para cuidado personal utilizados que tienen una conformación predeterminada, la aplicación del compuesto(s) de la fórmula I es especialmente por recubrimiento, p. ej., sobre superficies que entran en contacto con productos perecederos o un ser humano o animal, o integración en volumen (p. ej., mezclando los materiales de partida y/o impregnación de los productos finales) en el material.

El compuesto(s) de la fórmula I para dispositivos médicos y materiales de embalaje activo puede aplicarse especialmente (solo o en combinación con materiales vehículo adecuados) en superficies que entran en contacto con productos perecederos a un ser humano o un animal, p. ej., en la forma de un recubrimiento, o aplicarse por integración en volumen al material.

- 5 Los materiales equipados (que forman una realización de la invención) o para ser equipados con uno o más de los compuestos de la fórmula I pueden comprender el compuesto(s) de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, o bien en mezcla al volumen del material, o (en el caso de productos con una superficie estable) por unión covalente y/o no covalente a dicha superficie (parcial o total).

- 10 Para unión covalente, la superficie debe o bien exponerse o modificarse químicamente para exponer grupos funcionales que permitirían la unión covalente del compuesto de la fórmula I o bien directamente o vía una molécula espaciadora.

En el caso de moléculas enlazadoras covalentemente unidas (por lo menos bivalentes), estas pueden permitir la unión covalente o no covalente de los compuestos de la fórmula I.

El enlazador en el método de unión covalente puede ser cualquier enlazador.

- 15 La unión covalente de los compuestos de la fórmula I con o sin enlazadores puede tener lugar directamente sometiendo a reacción sus precursores con las superficies sin activación o a superficies activadas en los implantes u otros productos. Los ejemplos son

1. Superficies funcionalizadas con éster o activadas con epoxi, en donde la reacción con grupos OH- o amino en los precursores enlazadores es posible.

- 20 2. Si los precursores enlazadores son compuestos orgánicos que se suministran en forma terminal con un grupo tiol, pueden unirse, p. ej., mediante superficies recubiertas con oro o superficies estratificadas con maleinimida.

3.) Los precursores enlazadores que, durante el procedimiento de fabricación, se suministran en forma terminal con un grupo carboxilo o fosfato, se pueden activar a ésteres activos o similares, p. ej., con EDC, de modo que se puede unir un OH-, SH- o amino-reactivo en la superficie.

- 25 4.) Los precursores para reticuladores homo- o preferiblemente hetero-bifuncionales pueden unirse a los grupos reactivos en la superficie, como carboxilo, epoxi, OH, SH, aldehído o grupos amino; u otros métodos conocidos.

5.) Otras superficies directamente funcionalizadas, p. ej., especialmente polímeros con aldehídos recubiertos con plasma.

- 30 Otras posibles activaciones para unión covalente y no covalente incluyen, aunque sin limitarse a ello, superficies descargadas de brillo, superficies cargadas en forma electrostática y/o superficies rugosas. Además, el recubrimiento con materiales, p. ej., geles, barnices, pinturas o similares, que comprende el compuesto(s) de la fórmula I, es un método para proporcionar sus superficies con estos compuestos.

- 35 En el caso (preferido) de la unión no covalente, el material puede ser cualquier sustrato. Este sustrato podría ser un polímero sintético (es decir, poliacrilato, poliláctido-co-glicólido, polietileno o polipropileno), fibra de carbono, vidrio, boranos, metal (es decir titanio o acero inoxidable), polímero natural (es decir colágeno o alginato), o cualquier otra superficie capaz de soportar un recubrimiento, p. ej., en forma sólida o de fibra, respectivamente. También se incluyen los compuestos de dos o más de dichos materiales. El no covalente puede ser, por ejemplo, vía adsorción, integración en una matriz de recubrimiento o similar.

- 40 Los compuestos de la fórmula I en las realizaciones de la invención, en otra realización, se pueden usar si los materiales (productos) con los que se asocian (p. ej., mezclando) requieren un tratamiento con calor, p. ej., para lograr la esterilización por pasteurización o similar.

- 45 Por lo tanto, en una realización, uno o más compuestos de la fórmula I es/son estables al calor. En un ejemplo, el compuesto (s) de la fórmula I retiene total o parcialmente la estructura y actividad, p. ej., con respecto a sus propiedades conservantes después de calentar. El calentamiento de la composición antimicrobiana se puede efectuar a 60-130 °C, como en el intervalo de 60-65 °C, 65-70 °C, 70-75 °C, 75-80 °C, 80-85 °C, 85-90 °C, 90-95 °C, 95-100 °C, 100 -105 °C, 105-110 °C, 110-115 °C, 115-120°C, 120-125 °C, 125-130 °C.

En una realización, el calentamiento se realiza a aproximadamente 65-75 °C, más preferiblemente a aproximadamente 70°C. En una realización, el calentamiento se realiza a aproximadamente 90-110 °C, más preferiblemente a aproximadamente 100 °C.

- 50 Incluso en otra realización, el calentamiento se realiza a aproximadamente 120-125 °C, más preferiblemente a aproximadamente 121°C.

De acuerdo con la presente invención, el calentamiento se realiza por periodos de tiempo más breves o más extensos, como de un minuto a varias horas. El calentamiento se puede realizar, por ejemplo, durante unos pocos minutos tal como en el intervalo de aproximadamente 1-5 minutos, 5-10 minutos, 10-15 minutos, 15-20 minutos, 20-25 minutos, 25-30 minutos, 30 minutos – hasta 1 hora.

- 5 Para el propósito de la invención, se pueden añadir otros agentes conservantes o conservantes conocidos a la composición farmacéutica, incluidos productos nutracéuticos, cosmeceúticos, nutritivos o cosméticos.

Las combinaciones preferidas de los compuestos de la invención para uso en alimentos y bebidas son con ácidos orgánicos débiles, se prefieren especialmente combinaciones con ácido ascórbico y/o ácido benzoico y sus sales adecuadas, o con conservantes naturales.

- 10 Entre las combinaciones preferidas posibles de los compuestos de la invención para uso cosmético están las combinaciones con alquil C₁-C₄ para-hidroxibenzoato o sus sales, p. ej., metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno y sus sales adecuadas, bencilparabeno, ácido benzoico o sus sales, p. ej., benzoato de sodio, cloruro de N-(3-cloroalil)hexaminio, alcoholes o polioles, como etanol, propilenglicol, alcohol bencílico o 2-fenoxietanol, cloruro de benzalconio, cloroacetamida, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de N-(3-cloroalil)hexaminio, donantes de formaldehído, como imidazolidinil urea, diazolidinil urea o hidantoína DMDM, isotiazolinonas, tales como KATHON® CG, disponible comercialmente de Rohm & Haas, Filadelfia, Pa., que contiene una isotiazolinona sustituida con cloro (metilcloroisotiazolinona), otros compuestos aromáticos clorados, como clorfenesina, fenoxietanol, dioles próximos, como un 1,2-acano diol o un gliceril monoéter, tal como gliceril laurato, compuestos decil glucósido isotiazolinona, como metilisotiazolinona, p. ej., 2-metil-3(2H)isotiazolinona, ácido propiónico y sus sales, ácido undec-10-enoico y sus sales, extractos de *Scutellaria baicalensis* (como p. ej., aquellos disponibles de BMB-FS, o similares), o mezclas de dos o más de dichos conservantes.

En todos los materiales, el compuesto(s) de la fórmula I se puede usar también como emulsionante, además de sus propiedades conservantes.

- 25 El compuesto o compuestos de la fórmula I están preferiblemente comprendidos, teniendo en cuenta el peso o el material al que se añaden y el compuesto (s) de la fórmula I como 100% en peso, en una porción de peso relativa de 0,00001 a 10 por ciento en peso.

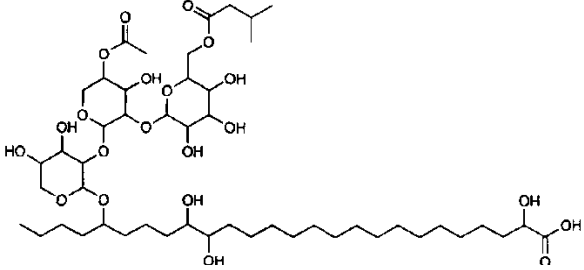
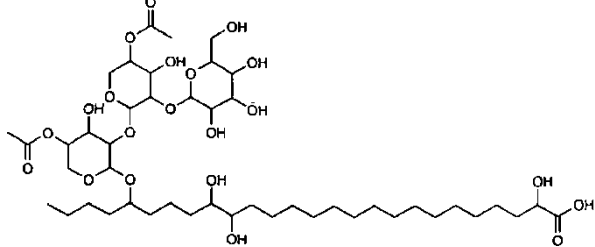
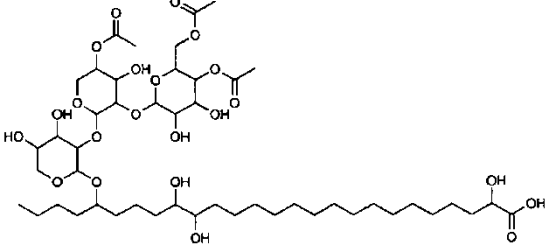
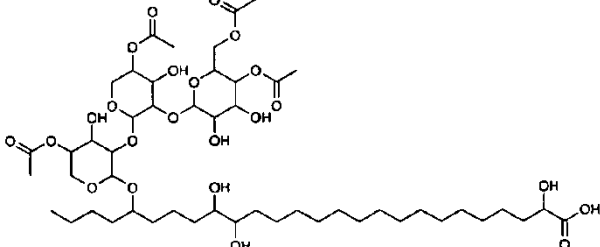
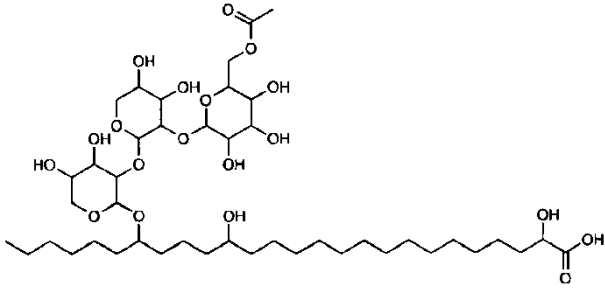
En los alimentos o bebidas de acuerdo con la invención, el compuesto o compuestos de la fórmula I preferiblemente se añaden/están comprendidos en una concentración, p. ej., en el intervalo de 50 a 20000 ppm, p. ej., de 100 a 1000 ppm, por ejemplo de 10 a 120 ppm, tal como de 30 a 60 ppm, o p. ej., de 0,1 - 150 ppm, en donde ppm hace referencia a partes en peso por millón.

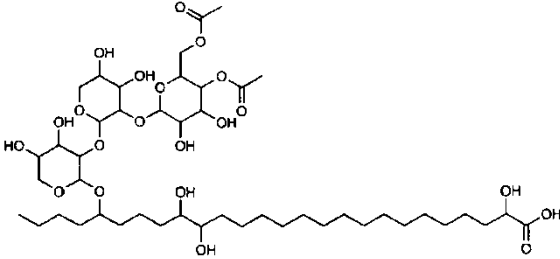
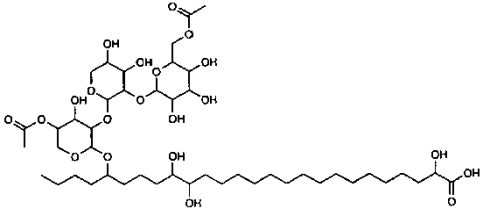
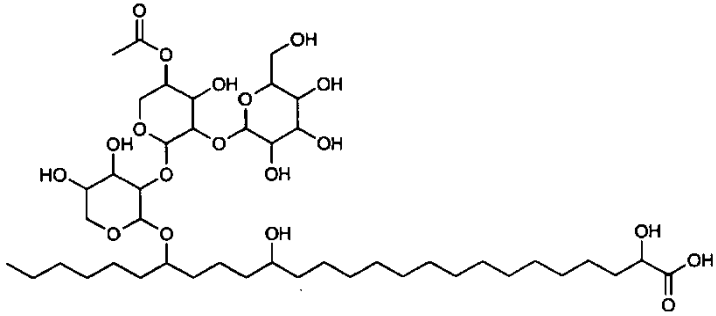
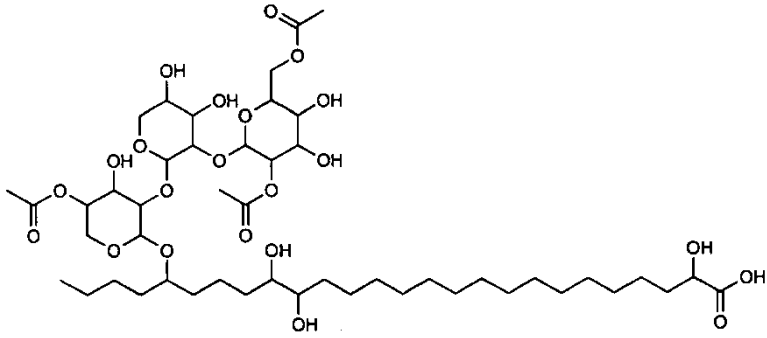
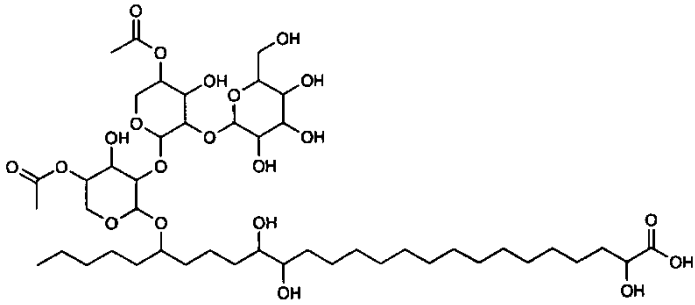
- 35 "Concentración inhibidora mínima " (MIC) es una expresión para la cual no se define ni entiende habitualmente ningún periodo de tiempo estándar. En el campo médico, la MIC se emplea frecuentemente para designar la concentración de una sustancia que inhibe el desarrollo de un solo tipo de microorganismo en incubación durante la noche en comparación con un control positivo sin la sustancia. No obstante, el resto de la comunidad científica ha adoptado el término MIC para hacer referencia a cualquiera de un número de condiciones de periodo de incubación y grado de inhibición.

- 40 Incluso dentro del campo médico, se reconoce que un valor de MIC desarrollado durante un periodo de 24 horas de incubación puede no ser el mismo valor desarrollado después de 48 horas o más. En otros términos, una sustancia puede exhibir un valor de MIC observable durante las primeras 24 horas de un experimento, pero no exhibir un valor de MIC mensurable relativo al control positivo después de 48 horas.

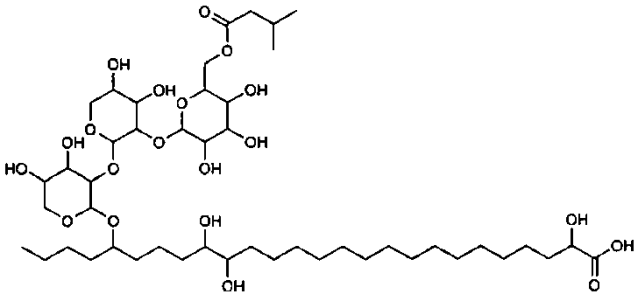
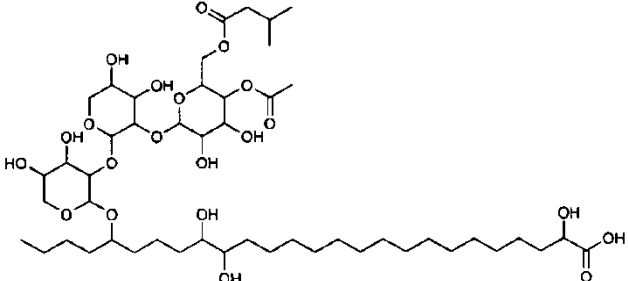
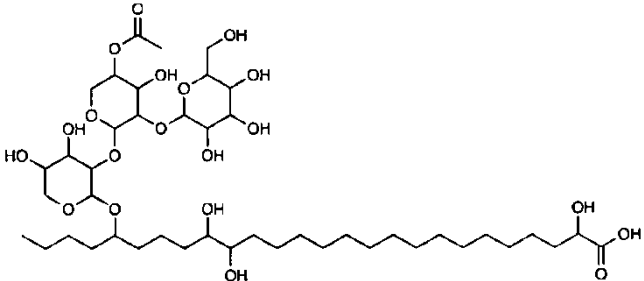
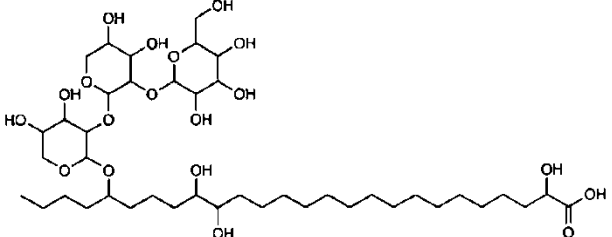
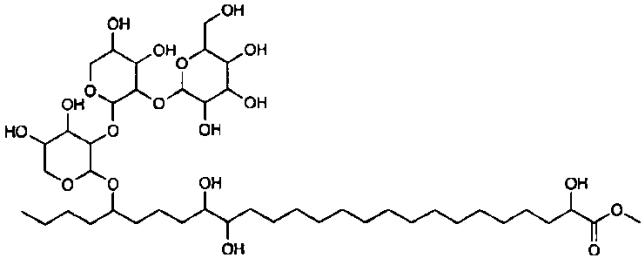
La tabla siguiente expone algunos de los compuestos de la fórmula I que son de interés en las distintas realizaciones de la presente invención.

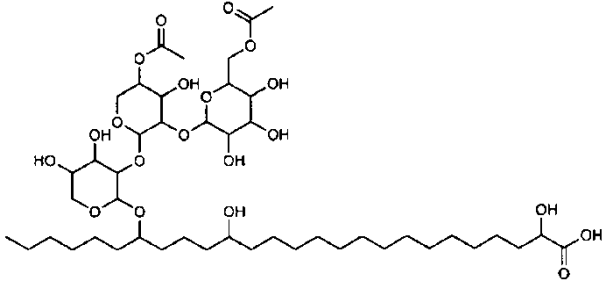
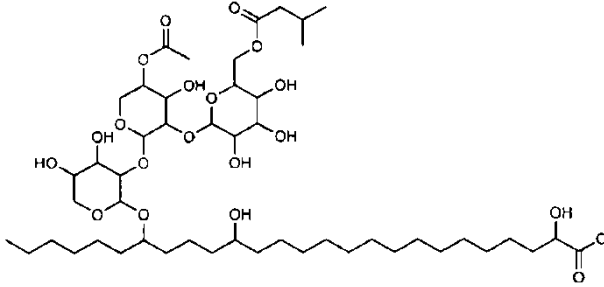
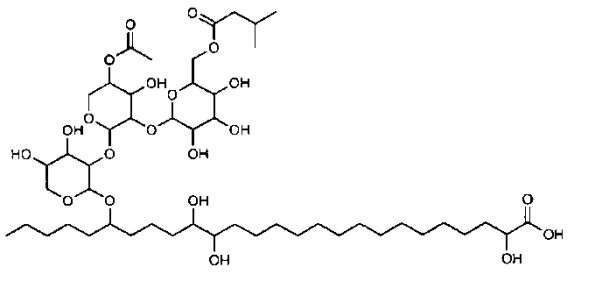
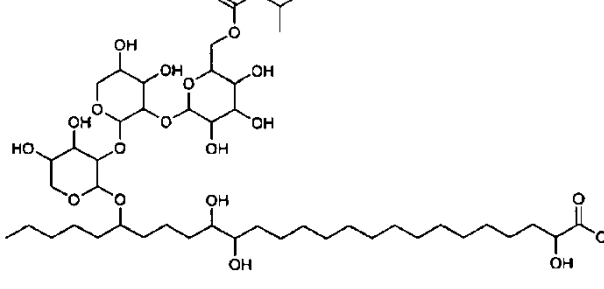
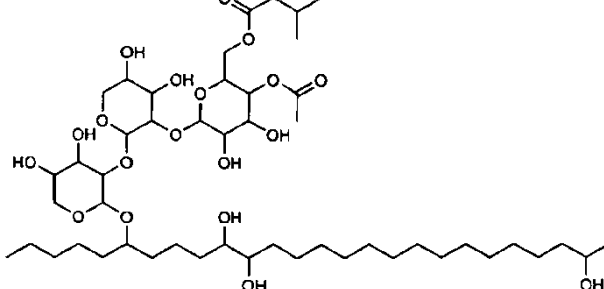
Tabla 1:

Nombre (si se conoce: número CAS):	Núm. comp.	
<p>ácido 2,17,18-trihidroxihexacosanoico 22-O-[6-isovaleroil-hexapiranosil- (1→2)-5-acetil-pentapiranosil-(1→2)- penta-piranosido]-</p>	<p>[1]</p>	
	<p>[2]</p>	
<p>Glykenin-IIC 134528-36-2</p>	<p>[3]</p>	
	<p>[4]</p>	
	<p>[5]</p>	

Nombre (si se conoce: número CAS):	Núm. comp.	
Glykenin IIIB o Glykenin IIIC 134528-37-3, 134479-71-3	[6]	
Glykenin IVC o IVB 134479-72-4, 134528-38-4	[7]	
	[8]	
	[9]	
	[11]	

ES 2 645 257 T3

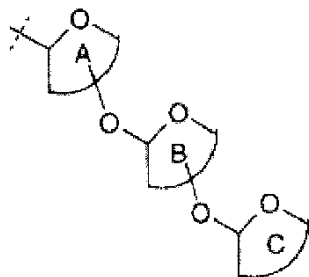
Nombre (si se conoce: número CAS):	Núm. comp.	
	[12]	
	[13]	
	[14]	
Glykenin DGC o Glykenin DGB 112965-51-2, 112848-53-0	[16]	
	[17]	

Nombre (si se conoce: número CAS):	Núm. comp.	
Antibiótico F 19848A 895129-04-1	[10]	
	[18]	
	[19]	
	[20]	
	[21]	

Las propiedades conservantes de los compuestos de la invención., p. ej., compuestos de la fórmula I se pueden evaluar de acuerdo con métodos citados en la técnica, como en el documento WO 2010/062548. Por ejemplo, se pueden determinar para bebidas usando el método que se describe en el Ejemplo 3 del documento WO 2010/062548 que se incorpora a la presente memoria por referencia. Por ejemplo, una preparación simple de bebida base se emplea para preparar cada uno de cinco ensayos, y consiste en 4% jugo de manzana, 68 g/l sacarosa, 52 g/l glucosa, 2 g/l fructosa en agua de lote que se formula hasta 90 ppm de dureza con cloruro de calcio y cloruro de magnesio. Se alcanza un pH de 3,4 mediante combinaciones de ácido málico y malato sódico para todas las preparaciones independientemente de la presencia o ausencia de los compuestos de la fórmula I. La cantidad combinada total de malato de sodio y ácido málico es próxima a constante, pero la relación de ácido málico y malato puede variar ligeramente dada la presencia de compuesto de la fórmula I. Es relevante que la bebida empleada para los ensayos no contiene naturalmente ninguna sustancia con actividad antimicrobiana mensurable, como en los aceites esenciales. Si se requiere, el compuesto de la fórmula I se enriquece a partir de disoluciones stock preparadas por separado. Se administra dimetil dicarbonato con una aguja hipodérmica (jeringa Hamilton) con un tapón que sella el recipiente del ensayo contra pérdida de humedad. La disolución stock de dimetil dicarbonato consiste en 1 ml de dimetil dicarbonato (1,25 g) en 49 ml de etanol al 100% (25 mg/ml). En consecuencia, un microlitro de stock contiene 25 microgramos de dimetil dicarbonato. Cada uno de los cinco ensayos emplea los mismos organismos bioindicadores; El crecimiento (+) frente a no crecimiento (-) se determina por inspección visual o espectrofotométrica (véanse, p. ej., los Ejemplos a continuación). Los nombres de los organismos y sus números de cepas, además de los tiempos de incubación y los detalles de las condiciones de desviación del ensayo, si los hubiese, se mencionan en los Ejemplos.

Entre las realizaciones preferidas de la invención, se han de mencionar las siguientes:

- A) La primera realización de la invención es aquella definida en la reivindicación 1, o un método que comprende el uso mencionado allí.
- B) Se prefiere especialmente dicho uso o método, en donde el material al que se añade el agente es un cosmético, un alimento o una bebida.
- C) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo A) o B), en donde en el compuesto de la fórmula I, m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1, p es 5 a 15 y R es un resto de la subfórmula



en donde los anillos A, B y C son restos monosacáridos, cada uno independientemente de los otros con 5 o 6 miembros del anillo, en donde uno o más de los grupos hidroxilo son acilados, preferiblemente por un ácido alcanoico C₃-C₁₀.

- D) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo A) anterior, en donde el compuesto o la mezcla de los compuestos de la fórmula I comprende, preferiblemente, por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos mencionados en la tabla 1, o su sal fisiológicamente aceptable.
- E) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos A) a D) anteriores, en donde el compuesto o compuestos de la fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, o su éster fisiológicamente aceptable, se añade para mejorar la estabilidad contra los microorganismos.
- F) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo E) anterior, en donde el microorganismo es por lo menos un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en moho, levadura y bacterias de una bebida o un alimento o un cosmético.
- G) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos A) a F) anteriores, en donde se añade por lo menos un conservante adicional.
- H) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos A) a G) anteriores, en donde el compuesto o compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, se añade en la forma de un extracto (este término incluye un precipitado) de una fuente natural o de dicho extracto.

- I) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo H), en donde la fuente del extracto es un hongo *Dacryopinax*, *Ditiola* y/o *Femsjonina*.
- 5 J) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo H), en donde la fuente del extracto es *Dacryopinax spathularia*, *Dacryomyces* sp., *Ditiola radicata*, *Ditiola nuda* y/o *Femsjonina luteo-alba*(= *Ditiola pezizaeformis*).
- K) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con el párrafo J) anterior, en donde la fuente del extracto es la cepa de *Dacryopinax spathularia* FU50088, la cepa de *Ditiola radicata* MUCL 53180, la cepa de *Ditiola nuda* CBS 173,60 o la cepa de *Femsjonina luteo-alba* (= *Ditiola pezizaeformis*) MUCL 53500.
- 10 L) Otra realización de la invención se refiere al uso o método de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos A) a K), en donde el material se somete a tratamiento térmico antes, durante o después de la adición del compuesto(s) de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, según lo definido en uno cualquiera de los párrafos A), C), D) o H) a K), especialmente calentando el material hasta una temperatura de 60 a 130 °C.
- 15 M) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto o a una mezcla de compuestos de la fórmula I que se muestra en el párrafo A) o se define en uno cualquiera de los párrafos C), D) o H) a L), en donde el resto R porta por lo menos un grupo hidroxilo esterificado con un ácido con 3 o más átomos de carbono, una sal fisiológicamente aceptable y/o su éster.
- N) Otra realización de la invención se refiere al compuesto o mezcla de compuestos del párrafo M), en donde el ácido es un ácido alcanóico C₃-C₁₀, especialmente ácido isovalérico; una sal fisiológicamente aceptable y/o su éster.
- 20 O) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I que se muestra en la reivindicación 1, seleccionado del grupo de compuestos representado en la Tabla 1 con los siguientes números de compuestos: [1], [12], [13], [14], [17] y [18], y un aspecto más amplio del compuesto [4], una sal fisiológicamente aceptable y/o su éster.
- 25 P) Otra realización de la invención se refiere a un conservante o composición antimicrobiana, que comprende como agente activo un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, como se muestra o define en uno cualquiera de los párrafos A), C), D) y H) a O), solo o con otro aditivo, tal como un material vehículo, en donde la composición conservante es especialmente para uso en un cosmético, alimento, bebida, producto farmacéutico, dispositivo médico o material de embalaje activo.
- Q) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con el párrafo P) que es un polvo.
- R) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con el párrafo P) que es un líquido.
- 30 S) Incluso otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con el párrafo P) que es un recubrimiento o una película.
- T) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos P) a S), en donde la composición conservante o antimicrobiana es para mejorar la estabilidad contra los microorganismos.
- 35 U) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con el párrafo T), en donde los microorganismos son por lo menos un microorganismo seleccionado del grupo que consiste en moho, levadura y bacterias.
- V) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos P) to U), en donde la composición conservante o antimicrobiana es para un producto farmacéutico, dispositivo médico, envase de alimentos, envase de bebidas o especialmente un alimento, bebida o cosmético, o un producto para cuidado del hogar.
- 40 W) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos P) to V), que comprende un conservante adicional.
- Y) Otra realización de la invención se refiere a la composición de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos P) a W), que es un precursor de una bebida, especialmente un concentrado, un jarabe o un polvo.
- 45 Z) Otra realización de la invención se refiere a un extracto que comprende uno o más compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, que se muestra o define en uno cualquiera de los párrafos A), C), D) o H) a O).
- 50 AA) Otra realización de la invención se refiere a un método para mejorar la estabilidad microbiana de un material, que comprende añadir uno o más compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, como se muestra o define en uno cualquiera de los párrafos A), C), D) o H) a O) a un material, seleccionado del grupo que consiste en un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico y un material de embalaje activo.

BA) Otra realización de la invención se refiere al método del párrafo AA), en donde el material es una bebida o un alimento.

CA) Otra realización de la invención se refiere al método del párrafo AA), en donde el material es un cosmético.

5 DA) Otra realización de la invención se refiere a un material que comprende, como o dentro de un recubrimiento y/o como mezcla, un aditivo en la forma de un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, como se define en uno cualquiera de los párrafos A), C), D) o H) a O).

EA) Otra realización de la invención se refiere al material del párrafo DA), que es un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico o un material de embalaje activo.

FA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con el párrafo DA) que es una bebida.

10 GA) Otra realización de la invención se refiere al material en la forma de un compuesto o una mezcla de compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, de acuerdo con el párrafo FA), en donde la bebida se selecciona del grupo que consiste en agua, agua saborizada, agua fortificada, una bebida saborizada, agua carbonatada, un jugo, cola, lima-limón, ginger ale, cervezas de raíz carbonatadas en el modo de gaseosas, un jarabe, bebidas dietéticas, una gaseosa carbonatada, un jugo de frutas, otras bebidas que contienen frutas, que
15 proporcionan el sabor de los jugos de frutas y que contienen más de 0% de jugo de frutas pero menos de 100% de jugo de frutas, bebidas saborizadas con frutas, jugos de vegetales, bebidas que contienen vegetales, que proporcionan el sabor de cualquiera de los mencionados jugos de vegetales y que contienen más de 0% de jugo de vegetales pero menos de 100% de jugo de vegetales, bebidas isotónicas, bebidas no isotónicas, gaseosas que contienen un jugo de frutas, café, té, bebidas con té preparadas a partir de concentrado, extractos, o polvos de té,
20 productos lácteos bebibles, chocolate caliente, polvos/mezclas de chocolate, productos de soya bebibles, leches no lácteas, bebidas alcohólicas, batidos de frutas, horchata, bebidas deportivas, bebidas energéticas, bebidas saludables, bebidas de bienestar, licuados, bebidas proteicas, yogures de soya bebibles, bebidas con poco contenido ácido, bebidas acidificadas, néctares, tónicos, bebidas carbonatadas congeladas, bebidas con carbonatadas congeladas, sustitutos de comidas líquidos, fórmulas para bebés y sus combinaciones o mezclas.

25 HA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con el párrafo DA) que es un precursor de bebida, especialmente un jarabe o polvo concentrado.

IA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con el párrafo DA) que es un alimento.

JA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con el párrafo DA) que es un cosmético.

30 KA) Otra realización de la invención se refiere al material en la forma de un cosmético de acuerdo con el párrafo JA) que es una crema, emulsión, loción, gel o aceite para la piel; una máscara facial, una base de tinte, un polvo de maquillaje, un polvo para después del baño, un polvo higiénico, un jabón de tocador, un jabón desodorante, un perfume, agua de toilette, agua de colonia, una preparación para el baño o la ducha, un producto para depilación; un desodorante, un antitranspirante, un producto para el cuidado del cabello; un producto de fijación; un producto de limpieza, un producto acondicionador; un producto para peinados; un producto para rasurar; un producto para
35 maquillar y retirar el maquillaje del rostro y los ojos, un producto para aplicar en los labios, un producto para el cuidado dental y/o bucal; un producto para el cuidado de las uñas, un producto para higiene íntima externa, un bronceador, un autobronceante, un producto para blanquear la piel, un producto antiarrugas, un tampón, una toalla sanitaria, un pañal o un pañuelo.

40 LA) Otra realización de la invención se refiere al material cosmético de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos JA) y LA), que comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo que consiste en abrasivos, absorbentes, anti-tortas, anti-corrosivos, anticaspa, anti-espumantes, antimicrobianos, antioxidantes, antitranspirantes, antiplacas, antiseborreicos, antiestática, astringentes, aglutinantes, blanqueadores, tampones, cargas, quelantes, limpiadores, cosméticos colorantes, desnaturalizantes, desodorantes, depilatorios, desenredantes, emolientes, emulsionantes, estabilizantes de emulsión, formadores de película, espumantes, mejoradores de espuma, formadores de gel,
45 acondicionadores del cabello, tintes para el cabello, fijadores del cabello, onduladores o alisadores del cabello, humectantes, hidrótrofos, queratolíticos, agentes enmascarantes, humectantes, acondicionadores de uñas, opacificadores, cuidado bucal, oxidantes, perlescentes, plastificantes, conservantes, propulsores, protectores de la piel, alisadores, disolventes aliviadores, estabilizantes, tensioactivos, bronceadores, tónicos, absorbentes de UV, filtros UV y controladores de viscosidad.

50 MA) Otra realización de la invención se refiere al material cosmético de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos JA) y LA), en donde las formulaciones pueden ser o comprender o contener aditivos cosméticos seleccionados entre pantallas solares, conservantes, bactericidas, fungicidas, virucidas, sustancias refrigerantes, repelentes de insectos, extractos vegetales, sustancias antiinflamatorias, aceleradores de cicatrización de heridas, sustancias formadoras de película, antioxidantes habituales, vitaminas, ácidos 2-hidroxycarboxílicos, colorantes de piel, ingredientes activos para promover el crecimiento del cabello, productos para el cuidado de la piel, sustancias suavizantes, humectantes
55 y/o que retienen la humedad, grasas, aceites, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monosaturados o poliinsaturados, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos o sus derivados, ceras, alcoholes, polioles, polímeros,

estabilizantes de espuma, electrólitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona o agentes quelantes, sustancias anticaspa, productos para el cuidado del cabello, perfumes, anti-espumas, tintes, pigmentos con una acción colorante, espesantes, sustancias activas de superficie, emulsionantes, partes vegetales y extractos vegetales, extractos animales, proteínas, hidrolizados de proteínas, extractos de levadura, extractos de lúpulo y trigo, péptidos y extractos de timo.

5 NA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos DA) a MA) que comprende un conservante adicional.

PA) Otra realización de la invención se refiere al material de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos DA) a NA) que se obtiene después del tratamiento con calor, especialmente a 60 a 130 °C.

10 QA) Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o una mezcla de dichos compuestos, de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos A), B) y H) a O) o a una composición que los comprende, especialmente de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos P) a S) anteriormente mencionados, como un agente inhibidor de biopelícula y su correspondiente uso, p. ej., administrando, o en métodos que comprenden administrar, uno o más compuestos de la fórmula I, o una composición que los comprende, a superficies o materiales que entran en contacto con las superficies.

15 En una realización preferida, la invención se refiere a (al uso de) uno o más compuestos de la fórmula I anteriormente expuesta, a una o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I anteriormente expuesta, o a una de sus mezclas,

como agente con propiedades conservantes contra (i) bacterias grampositivas y/u (ii) hongos, en donde

20 (i) Las bacterias grampositivas se seleccionan del grupo que consiste en los géneros *Bacillus*, *Brevibacterium*, *Lactobacillus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Chlamydia*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Propionibacterium*,

y los hongos preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en

25 (ii-a) hongos de las familias Trichocomaceae, Arthrodermataceae y Mucoraceae, más preferiblemente mohos de los géneros *Aspergillus*, *Botryotinia*, *Byssoschlamys*, *Magnaporthe*, *Paecilomyces*, *Neosartorya*, *Mucor*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Talaromyces* y *Trichophyton*,

(ii-b) levaduras del orden Saccharomycetales, preferiblemente levaduras de las familias Saccharomycetaceae o Pichiaceae, más preferiblemente del grupo que consiste en los géneros *Brettanomyces*, *Candida*, *Dekkera*, *Pichia*, *Saccharomyces* y *Zygosaccharomyces*,

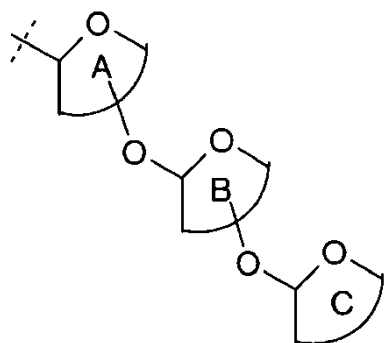
30 preferiblemente que comprende añadir el agente a un material, en donde dicho material se selecciona del grupo que consiste en un producto cosmético, un producto alimentario, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico, un producto de higiene médico, un producto para cuidado del hogar y un material de embalaje activo.

35 En una realización más preferida, la invención se refiere a (al uso de) uno o más de los compuestos de la fórmula I anterior, a una o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I anterior, o a una de sus mezclas,

en donde m es 3 a 5, n es 3, o es 0 o 1 y p es 11 a 14, preferiblemente m es 3 a 5, n es 3, o es 0 o 1 y p es 12 o 13,

y

R es un resto carbohidrato trisacárido de la subfórmula



40 unido mediante un átomo de carbono al oxígeno de unión (mediante el enlace indicado por la línea de puntos), en donde el anillo A es un resto xilopiranosido, el anillo B es un resto xilopiranosilo y el anillo C es un resto glucopiranosilo, y en donde uno o más de los grupos hidroxilo de dichos anillos están esterificados con un ácido

alcanoico C₂-C₁₀, preferiblemente un ácido alcanoico C₃-C₁₀, más preferiblemente un ácido alcanoico C₃-C₆, como agente con propiedades conservantes contra (i) bacterias grampositivas y/o (ii) hongos, como se indicó anteriormente, preferiblemente que comprende añadir el agente a un material, en donde dicho material preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en un producto cosmético, un producto alimentario, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico, un producto de higiene médico, un producto para el cuidado del hogar y un material de embalaje activo.

Como ya se mencionó, y especialmente debido a sus excelentes y en general superiores propiedades antimicrobianas (en particular con respecto a levaduras y mohos), los compuestos o mezclas de compuestos preferidos de la fórmula I expuestos anteriormente se definen por un resto trisacárido carbohidrato R que porta por lo menos un grupo hidroxilo esterificado con un ácido con 3 o más átomos de carbono, particularmente en donde el ácido es un ácido alcanoico C₃-C₁₀, especialmente en donde el ácido es un ácido alcanoico C₃-C₆, y/o su sal fisiológicamente aceptable.

En una realización particularmente preferida, la invención se refiere a (al uso de) uno o más compuestos de la fórmula I anterior, a una o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I anterior, o a una de sus mezclas (preferiblemente definido en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas de la presente invención) como agente con propiedades conservantes contra

- bacterias seleccionadas del grupo que consiste en *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Brevibacterium epidermidis*, *Brevibacterium linens*, *Chlamydia trachomatis*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium sporogenes*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium variabile*, *Corynebacterium minutissimum*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus plantarum*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria welshimeri*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans* y *Streptococcus pneumoniae*, y/o

- hongos filamentosos seleccionados del grupo que consiste en *Aspergillus brasiliensis*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Botrytis cinerea*, *Byssochlamys fulva*, *Magnaporthe grisea* (*Magnaporthe oryzae*, *Pyricularia oryzae*), *Mucor plumbeus*, *Rhizopus arrhizus*, *Rhizopus nigricans*, *Rhizopus stolonifer* y *Talaromyces luteus*, y/o

- levaduras seleccionadas del grupo que consiste en *Brettanomyces bruxellensis*, *Brettanomyces naardenensis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis*, *Dekkera bruxellensis*, *Dekkera naardenensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Zygosaccharomyces bisporus*, *Zygosaccharomyces florentinus* y *Zygosaccharomyces rouxii*.

Dentro del alcance del presente texto, las expresiones "para consumo oral", "oralmente consumible" o "producto alimentario" y similares en particular se refieren a materiales destinados a ser deglutidos por un ser humano de manera inalterada (es decir, por consumo oral directo, "listos para comer", "listos para beber") o en estado procesado y luego para ser digeridos.

La expresión producto "listo para usar" se refiere a un producto, cuya composición, en términos de las sustancias que determinan el sabor, es (esencialmente) completo. La expresión producto "listo para usar" incluye líquidos carbonatados y no carbonatados, y productos viscosos y semisólidos. Los ejemplos de productos "listos para usar" incluyen productos completamente congelados que, antes del consumo, deben descongelarse y calentarse. Los productos listos para usar pueden también ser productos "listos para comer" o "listos para beber", como p. ej., bebidas carbonatadas, leche saborizada, (agua) hielo, yogures y similares, o pueden tener que diluirse con agua antes del consumo oral, como en el caso, por ejemplo, de jarabes para beber.

Las levaduras son capaces de desarrollarse en composiciones para consumo oral, como alimentos y bebidas, con bajos valores de pH (en general pH 5,0 o inferior), y en presencia de azúcares, ácidos orgánicos u otras fuentes de carbono fácilmente metabolizadas. Durante su desarrollo, las levaduras metabolizan algunos componentes del alimento y producen productos metabólicos. Esto causa que las propiedades físico-químicas y sensoriales de una composición para consumo oral cambien, y que la composición se eche a perder. El desarrollo de levadura dentro de composiciones para consumo oral a menudo se observa en la superficie, como en quesos o carnes, o por la fermentación de azúcares en bebidas, como jugos, y productos semilíquidos, como jarabes y mermeladas.

De particular relevancia en el contexto de composiciones para consumo oral son *Aspergillus niger*, *Brettanomyces bruxellensis*, *Brettanomyces naardenensis*, *Dekkera bruxellensis*, *Dekkera naardenensis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, *Zygosaccharomyces bisporus*, *Zygosaccharomyces florentinus* y *Zygosaccharomyces rouxii*.

Las levaduras del género *Zygosaccharomyces* tienen grandes antecedentes como levaduras de descomposición dentro de la industria alimentaria. Esto se debe principalmente a que estas especies pueden desarrollarse en presencia de un alto contenido de sacarosa, etanol, ácido acético, ácido sórbico, ácido benzoico y concentraciones de dióxido de azufre (algunos de los conservantes más comúnmente utilizados en composiciones para consumo oral).

- 5 *Clostridium botulinum* es una bacteria grampositiva que produce varias toxinas, entre otras, neurotoxinas que causan la parálisis muscular flácida que se observa en el botulismo. La intoxicación con botulismo puede ocurrir debido a alimentos incorrectamente conservados o enlatados que no se procesaron usando los tiempos de conservación ni la presión correctos. Principalmente, los alimentos ligeramente ácidos o neutros conllevan riesgo si se almacenaron bajo condiciones anaerobias (en general pH > 4,6) y temperaturas de almacenamiento por encima de 10 °C. Esto último por lo general sucede con alimentos enlatados, como carnes y pescados, mayonesa, pero también con frutas y verduras ligeramente ácidas.
- 10 *Bacillus cereus* puede ser perjudicial para seres humanos y causar enfermedades transmitidas por alimentos (náuseas, vómitos y diarrea intensos), particularmente en alimentos como carne, leche, especias, condimentos, frutas, verduras, cereales y productos de cereales, productos de arroz y platos de arroz (listos para usar). También se sabe que *bacillus cereus* causa infecciones de piel crónicas y queratitis.
- 15 Se sabe que *bacillus subtilis* provoca enfermedades en pacientes muy inmunocomprometidos, y puede causar intoxicación por alimentos. Las esporas de *bacillus subtilis* pueden sobrevivir al calor extremo durante la cocción. Las cepas de *bacillus subtilis* son responsables de causar viscosidad en masa de pan podrida.
- 20 *Micrococcus luteus* se encuentra en la suciedad, la tierra, el agua y el aire, y es parte de la flora normal de la piel y las mucosas mamíferas. Es también una bacteria descomponedora de alimentos y a menudo se encuentra en carne en mal estado. En pacientes inmunocomprometidos, *Micrococcus luteus* puede provocar infecciones.
- 25 *Propionibacterium acnes* forma parte de la flora comensal y parte de la flora de la piel sana de adultos humanos. Vive principalmente en los ácidos grasos en sebo segregado por las glándulas sebáceas en los folículos y se asocia al acné de la piel. *Propionibacterium acnes* puede además causar blefaritis crónica y endoftalmítis, esta última particularmente después de una cirugía intraocular.
- 30 La placa dental es una biopelícula formada por bacterias colonizadoras que tratan de unirse a una superficie dental lisa. Un microorganismo que contribuye significativamente a la placa dental y a las caries es *Streptococcus mutans*.
- 35 El hongo del añublo en el arroz *Magnaporthe grisea* (syn.: *Pyricularia oryzae*; etapa conidial/anamorfa: *Pyricularia grisea*) ataca las hojas, los granos y otras partes de las plantas del arroz.
- 40 El pie de atleta (tinea pedis) es una enfermedad contagiosa causada por mohos parasitarios del género *Trichophyton*, predominantemente *Trichophyton rubrum* y/o *Trichophyton mentagrophytes*. Estos pueden también causar infecciones en la piel de otras zonas del cuerpo, más frecuentemente debajo de las uñas de los pies (onicomicosis) o en la ingle (tinea cruris).
- 45 La especie *Mucor* a menudo está implicada en el compost de plantas y residuos vegetales, y se halla en alimentos tales como leche, mantequilla, queso y tomate. *Mucor plumbeus* está distribuido en la tierra de todo el mundo. Como germen de descomposición, *Mucor plumbeus* se encuentra principalmente en alimentos fermentados (como pan, cerveza, vino, queso, yogur, kefir, salame), y en granos.
- 50 Mucormicosis (a veces también denominado Zigomicosis) es el término empleado para describir infecciones fúngicas causadas por hongos en el orden Mucorales, entre otros, por especies del género *Mucor*. Estas infecciones fúngicas poco frecuentes pero graves y potencialmente mortales por lo general afectan al rostro, la cavidad orofaríngea (nariz/boca), el tubo digestivo o la piel. Los individuos con enfermedades inmunes (inmunocomprometidos) son más propensos a este tipo de infección fúngica.
- Rhizopus* es un género de hongo que se encuentra en plantas y en diversos sustratos orgánicos, incluidos frutas y verduras maduras, jaleas, jarabes, pan, cacahuate y tabaco. Algunas especies de *Rhizopus* son agentes oportunistas de zigomicosis humana (infección fúngica) y pueden ser fatales. Las infecciones por *Rhizopus* también son una complicación asociada a la cetoacidosis diabética.
- Rhizopus arrhizus* es la causa más común de mucormicosis en seres humanos y ocasionalmente infecta a otros animales.
- Rhizopus nigricans* es un hongo comúnmente utilizado como moho de pan y es la especie más común de *Rhizopus*. Se encuentra en alimentos añejos. Las esporas, dispersadas en climas secos y calurosos, contienen proteínas alergénicas, que pueden producir síntomas respiratorios y nasales. Las personas que trabajan manipulando alimentos presentan un riesgo particular de alergia al moho.
- Rhizopus stolonifer* (moho del pan negro) es un moho que se utiliza ampliamente y se encuentra frecuentemente desarrollado en el pan y en las frutas blandas como bananas y uvas, y provoca daño a la superficie en la que habita. Es capaz de causar infecciones oportunistas en seres humanos.
- Staphylococcus aureus* es la especie más común que provoca infecciones de estafilococos. *Staphylococcus aureus* puede causar una amplia gama de enfermedades, desde infecciones de piel leves hasta enfermedades potencialmente mortales como neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis, síndrome de choque tóxico,

bacteremia y septicemia. Las cepas de *Staphylococcus aureus* son también responsables de la intoxicación por alimentos a través de la producción de una enterotoxina, particularmente en la carne, productos de carne (p. ej., fiambres, carnes frías y salchichas), leche, productos lácteos como quesos).

5 *Clostridium perfringens* está ampliamente presente en la naturaleza y se puede hallar como componente normal de la vegetación marchita, pero también en el tubo digestivo de seres humanos. Las bacterias de *Clostridium perfringens* a menudo causan enfermedades transmitidas por alimentos, particularmente en carnes y aves mal preparadas. Con frecuencia, la carne se prepara bien, pero mucho antes de ser consumida. Dado que *Clostridium perfringens* forma esporas que pueden tolerar temperaturas de cocción, tras reposar o almacenarse, se produce la germinación y se desarrollan colonias bacterianas infectivas. *Clostridium perfringens* causa una amplia gama de
10 síntomas: es una causa muy frecuente de intoxicación por alimentos y el agente bacteriano más frecuente de gangrena gaseosa, que es la necrosis, putrefacción de los tejidos y la producción de gases.

Los hongos del género *Aspergillus* pueden provocar infecciones que causan una diversidad de enfermedades llamadas aspergilosis (las formas comunes son aspergilosis broncopulmonar alérgica, aspergiloma pulmonar y aspergilosis invasiva).

15 *Aspergillus flavus* es un moho común en el ambiente, y puede causar problemas de almacenamiento en los granos almacenados. También puede ser un patógeno humano, asociado con aspergilosis y otras infecciones.

Aspergillus fumigatus es una de las especies de *Aspergillus* más comunes que causa enfermedad en individuos con una inmunodeficiencia. En individuos inmunocomprometidos, aquellos pacientes que reciben terapia inmunosupresora para enfermedades autoinmunes o neoplásicas, receptores de trasplantes de órganos y pacientes con sida o leucemia, el hongo es más propenso a tornarse patógeno y causar aspergilosis. *Aspergillus fumigatus* principalmente causa infección invasiva en el pulmón (p. ej., infecciones pulmonares crónicas) y representa una causa importante de morbilidad en estos individuos.
20

Aspergillus niger causa el moho negro en ciertas frutas y verduras como uvas, cebollas y cacahuates, y es un contaminante común de los alimentos. Por ejemplo, *Aspergillus niger* causa una enfermedad post-cosecha común en las cebollas. *Aspergillus niger* es menos propenso a causar enfermedad humana que otras especies de *Aspergillus*, pero, si se inhalan grandes cantidades de esporas, puede tener lugar una enfermedad pulmonar grave (aspergilosis). *Aspergillus niger* es una de las causas más frecuentes de otomicosis (infección de oídos fúngica).
25

La infección por clamidia es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en seres humanos, y es causada por la bacteria *Chlamydia trachomatis*. La clamidia es una causa principal de infección de los genitales y los ojos de seres humanos. La conjuntivitis por clamidia o tracoma es una causa común de ceguera en todo el mundo. Ambos sexos pueden exhibir uretritis, proctitis, tracoma y esterilidad. Si no se tratan, las infecciones por clamidia pueden provocar problemas de salud graves. *Chlamydia trachomatis* es también un patógeno neonatal importante, que puede provocar infecciones en el ojo (tracoma) y complicaciones pulmonares.
30

Enterococcus faecalis habita en los tubos digestivos de seres humanos y otros mamíferos. Puede causar endocarditis y bacteremia, infecciones urinarias, meningitis y otras infecciones en seres humanos (p. ej., en dientes con conductos radiculares tratados). Puede incluso causar infecciones potencialmente mortales en seres humanos, especialmente en el entorno hospitalario.
35

Listeria se puede hallar en carnes crudas, verduras crudas, frutas, leche pasteurizada y no pasteurizada, alimentos a base de leche y alimentos procesados. La pasteurización y la cocción suficiente inactivan la *Listeria*; sin embargo, puede ocurrir después de la cocción y antes de envasar. Por ejemplo, las plantas de procesamiento que producen alimentos listos para comer, como panchos, fiambres, pescados, quesos, leche y ensaladas envasadas, siguen amplias políticas y procedimientos de desinfección para prevenir la contaminación por *Listeria*. El principal patógeno humano en el género *Listeria* es *Listeria monocytogenes*. Es usualmente el agente causal de listeriosis, una infección bacteriana grave causada por ingesta de alimentos contaminados con *Listeria monocytogenes*.
40

Las levaduras del género *Candida* son un grupo de patógenos oportunistas que causan infecciones orales y vaginales en seres humanos, conocidas como candidiasis. Las levaduras patogénicas de candidiasis son *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida stellatoidea*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida viswanathii* y *Candida lusitanae*, de estas, *Candida albicans* es la más importante y la más relevante.
45

Candida glabrata es el segundo patógeno más común de *Candida* después de *Candida albicans*, que también provoca infecciones del aparato urogenital y del torrente circulatorio (candidemia). Se ha demostrado que *Candida glabrata* es un patógeno altamente oportunista y es especialmente prevalente en individuos y personas mayores. *Candida glabrata* puede además adherirse a superficies bióticas y abióticas, formando así "biopelículas" microbianas, p. ej., sondas urinarias o catéteres intravenosos permanentes. Puede también causar problemas con dispositivos dentales, como dentaduras postizas.
50
55

Además, en particular *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis* y *Aspergillus niger* son posibles contaminantes microbiológicos de formulaciones cosméticas.

Las especies de ciertas bacterias tales como *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Corynebacterium minutissimum* y *Brevibacterium epidermidis* son en gran medida responsables de la formación de olor en axilas y/o pies, o del olor corporal en general. *Brevibacterium linens*, entre otros, causa olor en los pies.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, particularmente uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y sus sales fisiológicamente aceptables, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de un trastorno, enfermedad o afección seleccionado del grupo que consiste en micosis (infecciones fúngicas), preferiblemente micosis asociadas a *Aspergillus*, *Candida* o *Mucor*, particularmente micosis asociadas a *Candida*.

10 Particularmente relevante y preferiblemente se tratan micosis seleccionadas del grupo que consiste en candidiasis [en particular oral (candidosis bucal), infecciones por *Candida*, infecciones del aparato urogenital (p. ej., vaginal) por bacterias *Candida* (en particular por *Candida albicans* y/o *Candida glabrata*), candidiasis del pañal (*Candida* asociada con dermatitis, dermatitis del pañal)], candidiasis invasiva (particularmente candidemia (infecciones del torrente circulatorio)), aspergilosis y mucormicosis.

15 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, particularmente aquellos seleccionados del grupo que consiste en [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y sus sales fisiológicamente aceptables, son particularmente beneficiosos para uso en el tratamiento profiláctico de un trastorno, enfermedad o afección mencionado anteriormente.

20 Tal como se emplea en este documento, la expresión "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" se refiere a la administración (preferiblemente oral) de una dosis eficaz de uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables que produce los efectos para los cuales se administra.

25 Tal como se emplea en este documento, el término "terapéutico" o "terapéuticamente" se refiere a la administración (en particular oral) de una dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables (preferiblemente en forma de una mezcla, una composición o un material definido en el contexto de la presente invención) que produce los efectos para los cuales se administra, es decir, que produce la respuesta biológica o médica (*in vitro* o *in vivo*, preferiblemente *in vivo* en un mamífero, particularmente *in vivo* en un ser humano) para el cual se busca, en particular, la atenuación o reducción de los síntomas del trastorno, la enfermedad o la afección que se está tratando e incluso la cura.

30 Tal como se emplea en este documento, el término "profiláctico" o "de manera profiláctica" se refiere a la administración (en particular oral) de una dosis eficaz desde el punto de vista profiláctico, de uno o más compuestos de la fórmula I (preferiblemente en la forma de una mezcla, una composición o un material definido en el contexto de la presente invención) que produce los efectos para los cuales se administra, es decir, que producirá la respuesta biológica o médica (*in vitro* o *in vivo*, preferiblemente *in vivo* en un mamífero, particularmente *in vivo* en un ser humano) para la cual se cree, en particular, que la prevención del inicio de un trastorno, enfermedad o afección en individuos en riesgo de dicho trastorno, enfermedad o afección mencionados en este documento es conveniente.

35 La presente invención también se refiere a un método para reducir la actividad y/o el número de bacterias grampositivas patógenas y/u hongos patógenos en un individuo inmunocomprometido, que comprende la siguiente etapa:

40 administrar (preferiblemente en forma oral o tópica) a un mamífero, particularmente a un mamífero inmunocomprometido, particularmente un ser humano inmunocomprometido, una cantidad eficaz total de

- uno o más compuestos de la fórmula I como se define en este documento, y/o una o más de sus sales fisiológicamente aceptables, particularmente uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y sus sales fisiológicamente aceptables, o

45 - un extracto o material de acuerdo con la presente invención, preferiblemente en una realización preferida o particularmente preferida de acuerdo con la presente invención.

Preferiblemente, las bacterias grampositivas patógenas se seleccionan del grupo que consiste en los géneros *Bacillus*, *Clostridium*, *Listeria*, *Micrococcus* y *Staphylococcus*, más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en *Bacillus cereus*, *Clostridium sporogenes*, *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*.

50 Preferiblemente, los hongos patógenos se seleccionan del grupo que consiste en los géneros *Aspergillus* y *Candida*, más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* y *Candida tropicalis*.

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad, trastorno o afección, que comprende las siguientes etapas:

administrar (preferiblemente en forma oral o tópica) a un mamífero, particularmente un mamífero inmunocomprometido, particularmente un ser humano inmunocomprometido, una cantidad total eficaz de

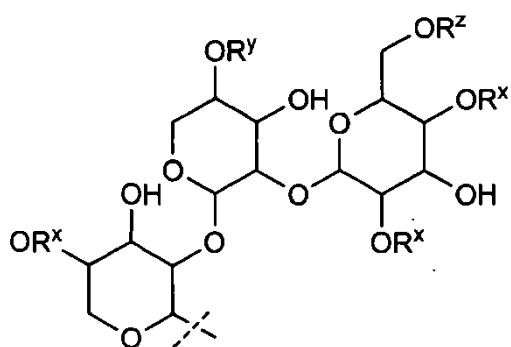
- uno o más compuestos de la fórmula I como se define en este documento, y/o una o más de sus sales fisiológicamente aceptables, particularmente uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y sus sales fisiológicamente aceptables, o
- un extracto o material de acuerdo con la presente invención, preferiblemente en una realización preferida o particularmente preferida de acuerdo con la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I (para uso) de acuerdo con la presente invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables (preferiblemente los compuestos preferidos o particularmente preferidos de la fórmula I anteriormente definida) demuestran una actividad comparativamente débil contra bacterias grampositivas tales como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida* o *Salmonella typhimurium*. En nuestras investigaciones con respecto a dichas bacterias grampositivas en general se observaron valores MIC > 100 ppm, típicamente en el intervalo de 200 - 500 ppm.

Por lo tanto, en una realización preferida, un material de acuerdo con la presente invención, preferiblemente un cosmético o producto farmacéutico, comprende (i) uno o más compuestos de la fórmula I (para uso) de acuerdo con la presente invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, y (ii) uno o más agentes que exhiben una actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en triclosan® (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter), clorhexidina, sales de clorhexidina (preferiblemente clorhexidina diacetato, clorhexidina dicloruro, clorhexidina digluconato), octenidina, octenidina dihidrocloruro, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, poliaminopropil biguanida, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, clorfenesina, hidantoína DMDM, hidroximetilglicinato sódico, fenoxietanol, isotiazolinonas (preferiblemente metilisotiazolinona, metilcloroisotiazolinona), cloruro de benzalconio (cloruro de alquildimetilbencilamonio, preferiblemente cloruro de N-octil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-decil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-dodecil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-tridecil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-tetradecil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-hexadecil-N-bencil-N,N-dimetilamonio, cloruro de N-octadecil-N-bencil-N,N-dimetilamonio) y lantibióticos (preferiblemente aquellos descritos en el documento US 7,960,505 B2).

En algunos casos, una material de acuerdo con la presente invención, preferiblemente un cosmético o producto farmacéutico comprende (i) uno o más compuestos de la fórmula I (para uso) de acuerdo con la presente invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables, y (ii) uno o más parabenos (ésteres de ácido para-hidroxibenzoico) y/o sus sales, preferiblemente uno, dos o más parabenos seleccionados del grupo que consiste en metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno y sus sales fisiológicamente aceptables (preferiblemente las sales de sodio).

Los compuestos de la fórmula I, sus mezclas y sales fisiológicamente aceptables se prefieren en el contexto de la presente invención, en donde R es un resto de la fórmula



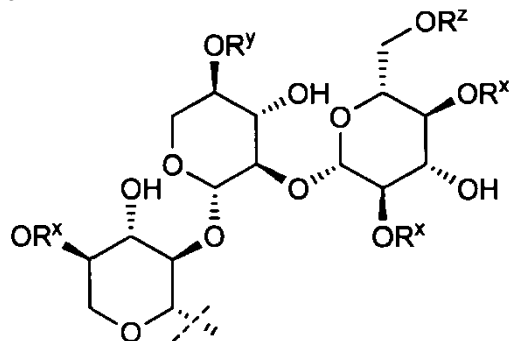
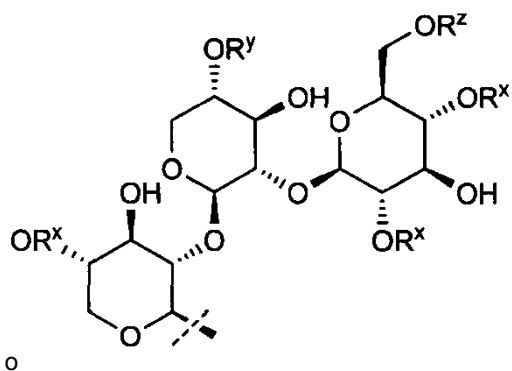
en donde

R^Z representa H o alcanoílo C₂-C₆, preferiblemente H, acetilo o alcanoílo C₅, más preferiblemente H, acetilo o isovalerilo, lo más preferiblemente isovalerilo,

R^Y representa H o alcanoílo C₂-C₆, preferiblemente H o acetilo,

y R^X, independientemente uno del otro, representan cada uno H o alcanoílo C₂-C₆, preferiblemente H o acetilo, con la salvedad que por lo menos uno de R^X, R^Y y R^Z no sea hidrógeno.

Los compuestos de la fórmula I, sus mezclas y sales fisiológicamente aceptables se prefieren más en el contexto de la presente invención, en donde R es un resto de la fórmula



5 en donde

R^z representa H, acetilo o isovalerilo, lo más preferiblemente isovalerilo,

R^y representa H o alcanoílo C_2-C_6 , preferiblemente H o acetilo,

y R^x , independientemente uno del otro, representan cada uno H o alcanoílo C_2-C_6 , preferiblemente H o acetilo,

con la salvedad que por lo menos uno de R^y y R^z no sea hidrógeno, preferiblemente R^z no sea hidrógeno.

10 Los compuestos individuales de la fórmula I con un sustituyente acilo con más de 2 átomos de carbono, como un sustituyente isovalerilo, en el resto trisacárido carbohidrato R exhiben una actividad antimicrobiana más fuerte, particularmente contra levaduras y mohos, especialmente contra levaduras y mohos de relevancia con respecto a descomposición de alimentos, bebidas y/o cosméticos, y/o un espectro de actividad más amplio que los correspondientes compuestos con un sustituyente acetilo en el resto trisacárido carbohidrato R.

15 Se descubrió también en nuestras investigaciones que las mezclas que comprenden (i) dos, tres, cuatro, cinco, seis o más compuestos de la fórmula I anterior preferida, (ii) dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I anterior preferida o sus mezclas, o (iii) uno, dos, tres o más compuestos de la fórmula I anterior preferida y dos, tres o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I preferida anterior, típicamente demostraron un espectro de actividad más amplio y una actividad inhibidora a largo plazo más fuerte, particularmente contra levaduras y mohos, especialmente contra levaduras y mohos de relevancia con respecto a descomposición de alimentos, bebidas y/o cosméticos, en comparación con los compuestos individuales de la fórmula I (preferida) o sus sales fisiológicamente aceptables.

25 Dicha actividad inhibidora a largo plazo más fuerte – que típicamente es bactericida y/o fungicida, y no exclusivamente bacteriostática y/o fungistática) y/o el espectro de actividad inhibidora a largo plazo más amplio de las mezclas de acuerdo con la presente invención contra organismos implicados en la descomposición de preparaciones o composiciones con un alto contenido de agua (en general 50% en peso o más, en base al peso total de la preparación o composición) es especialmente útil contra levaduras de descomposición acidofílica, implicadas, por ejemplo, en la descomposición de bebidas. Estas mezclas de acuerdo con la presente invención son particularmente capaces de inhibir el desarrollo de mohos termofílicos, que son difíciles de controlar con procesos de esterilización y/o pasteurización convencionales.

30 Se prefiere especialmente en el contexto de la presente invención y en vista de las excelentes propiedades, una mezcla de tres o más compuestos de la fórmula I o sus sales fisiológicamente aceptables, en donde dicha mezcla comprende

35 (a) uno o más compuestos de fórmula I o su sal fisiológicamente aceptable, en donde un grupo de R^x , R^y y R^z no es hidrógeno,

(b) uno o más compuestos de fórmula I o su sal fisiológicamente aceptable, en donde dos grupos de R^x, R^y y R^z no son hidrógeno, y

(c) uno o más compuestos of fórmula I o su sal fisiológicamente aceptable, en donde tres grupos de R^x, R^y y R^z no son hidrógeno,

5 en donde preferiblemente

- la cantidad total de los compuestos del grupo (a) es 2% en peso o más, preferiblemente 3% en peso o más, más preferiblemente 5% en peso o más, en cada caso en base al peso total de la mezcla, y/o
- dicha mezcla comprende uno, dos, tres o todos los compuestos [5], [8], [12], y [14],

y/o

10 - la cantidad total de los compuestos del grupo (b) es 20% en peso o más, preferiblemente 25% en peso o más, más preferiblemente 30% en peso o más, incluso más preferiblemente 35% en peso o más, lo más preferiblemente 40% en peso o más, en cada caso en base al peso total de la mezcla, y/o

- dicha mezcla comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o todos los compuestos [1], [6], [7], [10], [13] y [18], más preferiblemente comprende [1] y/o [7], particularmente más preferiblemente [1] y [7], y/o

15 - en donde dicha mezcla comprende el compuesto [1], preferiblemente una cantidad total de 1% en peso o más, más preferiblemente 2% en peso o más, incluso más preferiblemente 4% en peso o más, particular y preferiblemente 5% en peso o más, y/o

- dicha mezcla comprende el compuesto [7], preferiblemente una cantidad total de 5% en peso o más, más preferiblemente 8% en peso o más, incluso más preferiblemente 10% en peso o más, particular y preferiblemente 12% en peso o más, y/o

20 - la cantidad total de los compuestos del grupo (c) es 1% en peso o más, preferiblemente 1,5% en peso o más, más preferiblemente 2% en peso o más, en cada caso en base al peso total de la mezcla, y/o

- dicha mezcla comprende [3] y/o [9], preferiblemente el compuesto [9].

25 En una mezcla preferida de acuerdo con la presente invención, preferiblemente el grado promedio de acilación es el siguiente:

1,1 a 2,2 grupos acetilo por molécula, preferiblemente 1,3 a 1,9 grupos acetilo por molécula, y/o

0,1 a 1,0 grupos isovalerilo por molécula, preferiblemente 0,15 a 0,6 grupos isovalerilo por molécula,

30 en donde el grado promedio de acilación preferiblemente se determina mediante cuantificación de ¹H-NMR usando un peso molecular promedio para los glucolípidos de 985 g/mol. Como estándar interno, preferiblemente se usa 1,3,5-triclorbenceno. La señal de ¹H-NMR utilizada para dicha cuantificación fue aquella del átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono en la posición C-2 (es decir, (CH)OH, el átomo de carbono que porta el grupo alfa-hidroxi relativo al grupo ácido carboxílico en C-1).

35 Una mezcla de acuerdo con la presente invención, un extracto de acuerdo con la presente invención, un material de acuerdo con la presente invención y/o una composición de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprende menos de 25% en peso de Glykenin IVA ((ácido 2S,16R,17S,21R)-2,16,17-trihidroxi-21-[[2-O-[2-O-(6-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-D-xilopiranosil]-4-O-acetil-β-D-xilopiranosil]oxy]hexacosanoico), más preferiblemente menos de 20% en peso de Glykenin IVA, particular y preferiblemente menos de 15% en peso de Glykenin IVA, en cada caso en base a la cantidad total de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables.

40 Preferiblemente, una mezcla comprende los compuestos [1] y [7], y sus sales fisiológicamente aceptables, en donde más preferiblemente la cantidad total del compuesto [1] y sus sales fisiológicamente aceptables es 1% en peso o más, más preferiblemente 2% en peso o más, más preferiblemente 3% en peso o más,

y/o

el compuesto [7] y sus sales fisiológicamente aceptables es 1% en peso o más, más preferiblemente 2% en peso o más, más preferiblemente 3% en peso o más,

45 y/o

los compuestos [1] y [7], y sus sales fisiológicamente aceptables son 5% en peso o más, más preferiblemente 8% en peso o más, incluso más preferiblemente 12% en peso o más,

en donde los porcentajes en peso en cada caso se relacionan al peso total de la mezcla,

ES 2 645 257 T3

Más preferiblemente, una mezcla de acuerdo con la presente invención comprende

- una cantidad total de 1 - 20% en peso, preferiblemente 2 - 15% en peso, del compuesto [1] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- 5 una cantidad total de 0 - 10% en peso, preferiblemente 0,5 - 5% en peso, el compuesto [5] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0 - 10% en peso, preferiblemente 0,5 - 5% en peso, del compuesto [6] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 2 - 75% en peso, preferiblemente 5 - 50% en peso, del compuesto [7] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- 10 una cantidad total de 0 - 12 % en peso, preferiblemente 1 - 8% en peso, del compuesto [8] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0 - 12% en peso, preferiblemente 1 - 8% en peso, del compuesto [9] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- 15 una cantidad total de 0 - 12% en peso, preferiblemente 1 - 10% en peso, del compuesto [10] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0 - 10% en peso, preferiblemente 0,5 - 6% en peso, del compuesto [12] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0 - 8 % en peso, preferiblemente 0,25 - 4% en peso, del compuesto [13] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- 20 una cantidad total de 0 - 8% en peso, preferiblemente 0,25 - 5% en peso, del compuesto [18] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- y adicional y preferiblemente se aplican uno, varios o todos los siguientes parámetros:
- dicha mezcla comprende una cantidad total de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables de 75% en peso o más, preferiblemente 80% en peso o más, más preferiblemente 85% en peso o más,
- 25 - dicha mezcla comprende menos de 8% en peso, preferiblemente menos de 6% en peso, más preferiblemente menos de 4% en peso, de los compuestos de la fórmula I sin ningún sustituyente acilo en el resto trisacárido carbohidrato R (particularmente menos de 2,0% en peso del compuesto [16]),
- dicha mezcla comprende Glykenin IVA en una cantidad de 25% en peso o menos, preferiblemente de 20% en peso o menos, más preferiblemente de 15% en peso o menos,
- 30 - dicha mezcla comprende proteínas en una cantidad total de 2% en peso o menos, preferiblemente de 1,25% en peso o menos, más preferiblemente de 1,0% en peso o menos, y/o
- dicha mezcla comprende agua en una cantidad total de 4% en peso o menos, preferiblemente de 3% en peso o menos, más preferiblemente de 2% en peso o menos,
- en donde los porcentajes en cada caso se relacionan con el peso total de la mezcla.
- 35 Particular y preferiblemente, una mezcla de acuerdo con la presente invención comprende
- una cantidad total de 3 - 15% en peso, del compuesto [1] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0,5 - 5 % en peso del compuesto [5] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0,5 - 5% en peso del compuesto [6] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 10 - 35% en peso del compuesto [7] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- 40 una cantidad total de 1 - 8% en peso del compuesto [8] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 1 - 8% en peso del compuesto [9] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 1 - 10% en peso del compuesto [10] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0,5 - 6% en peso del compuesto [12] y sus sales fisiológicamente aceptables,
- una cantidad total de 0,25 - 4% en peso del compuesto [13] y sus sales fisiológicamente aceptables, y

una cantidad total de 0,25 - 5% en peso del compuesto [18] y sus sales fisiológicamente aceptables,

y adicional y preferiblemente se aplican uno, dos, tres, cuatro o todos los siguientes parámetros adicionales:

- dicha mezcla comprende una cantidad total de compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables de 85% en peso o más, más preferiblemente de 90% en peso o más,
- 5 - dicha mezcla comprende menos de 5% en peso, preferiblemente menos de 3% en peso, de los compuestos de la fórmula I sin ningún sustituyente acilo adicional en el resto trisacárido carbohidrato R (particularmente menos de 1,0% en peso del compuesto [16]),
- dicha mezcla comprende Glykenin IVA en una cantidad de 20% en peso o menos, preferiblemente de 15% en peso o menos,
- 10 - dicha mezcla comprende proteínas en una cantidad total de 1,25% en peso o menos, preferiblemente de 0,95% en peso o menos. y/o
- dicha mezcla comprende agua en una cantidad total de 3% en peso o menos, preferiblemente de 2% en peso o menos,

en donde los porcentajes en cada caso se relacionan con el peso total de la mezcla.

- 15 Dicha mezcla particularmente preferida de acuerdo con la presente invención tuvo el siguiente grado de acilación promedio:

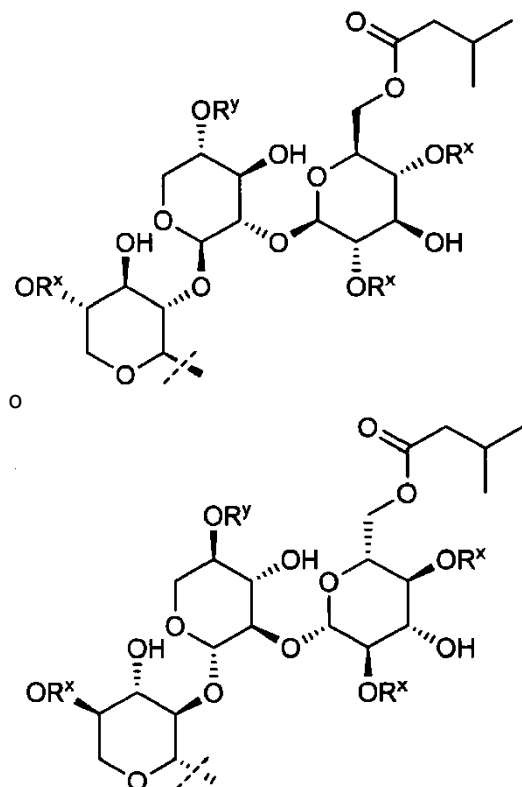
1,4 a 1,8 grupos acetilo por molécula, y

0,2 a 0,5 grupos isovalerilo por molécula.

- 20 En vista de su amplio espectro de actividad y particularmente alta eficacia (que se descubrió que es superior a otros compuestos por lo demás idénticos de fórmula I que no portan un grupo hidroxilo esterificado con ácido isovalérico), particularmente contra levaduras y mohos, especialmente contra levaduras y mohos de relevancia con respecto a descomposición de alimentos, bebidas y/o cosméticos, los compuestos de la fórmula I, sus mezclas y sus sales fisiológicamente aceptables se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención en donde

m es 3, 4 o 5, n es 3, o es 0 o 1 y p es 11 a 14 (preferiblemente p es 12 o 13), y

- 25 R es un resto de la fórmula

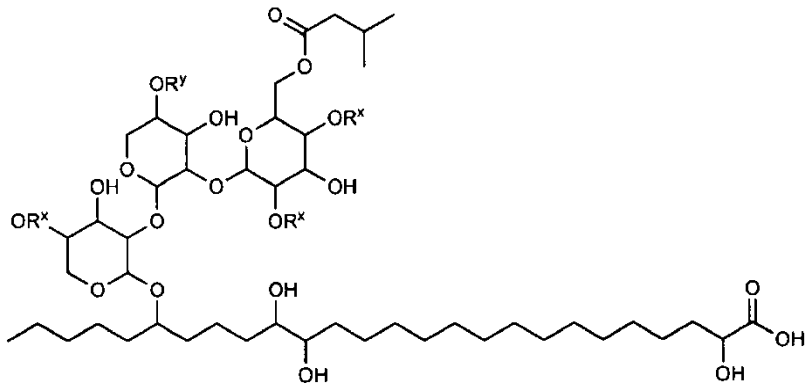
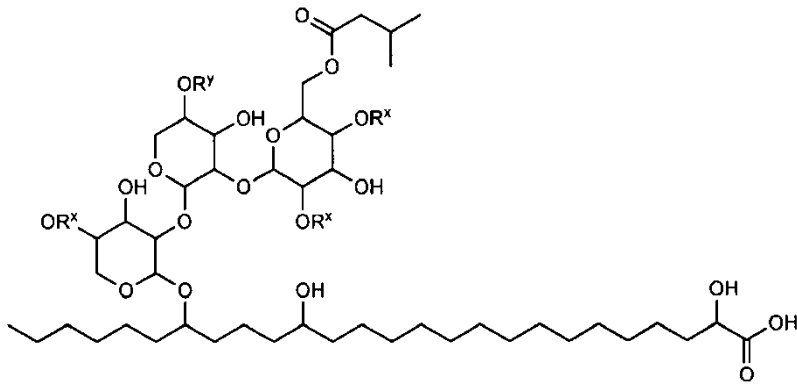
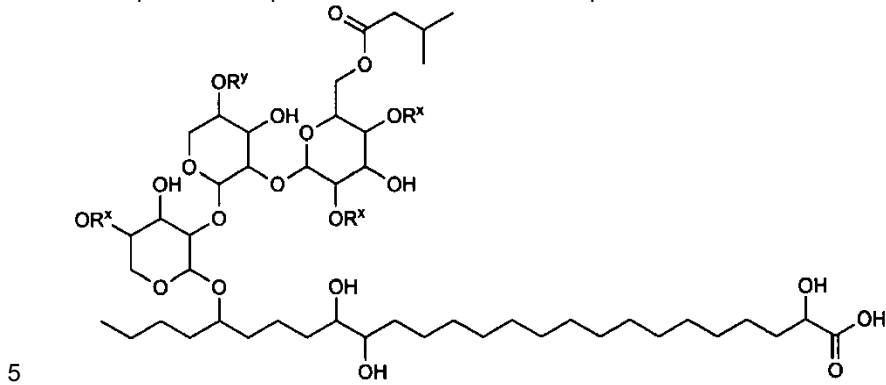


en donde

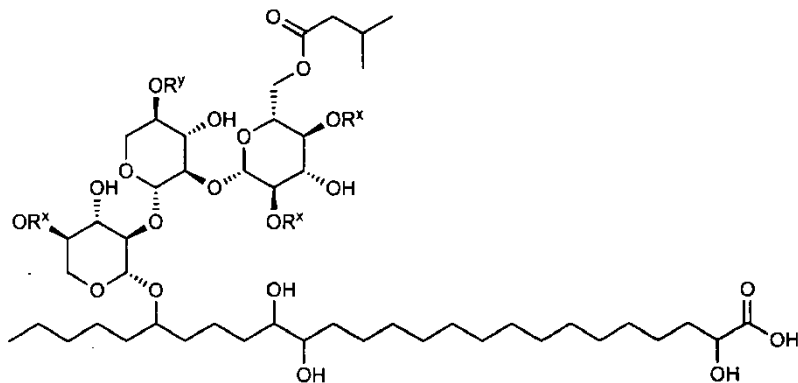
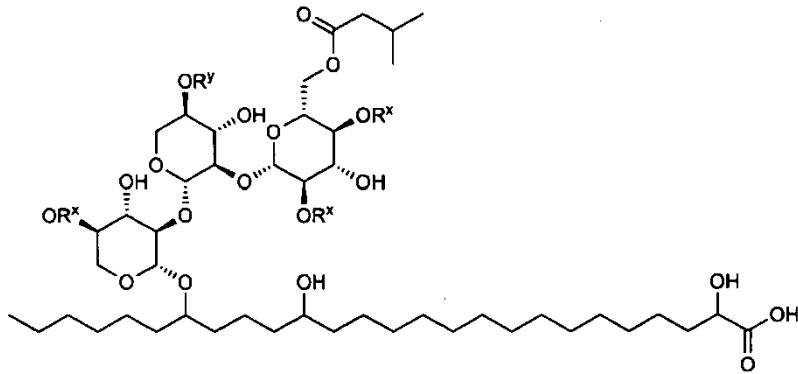
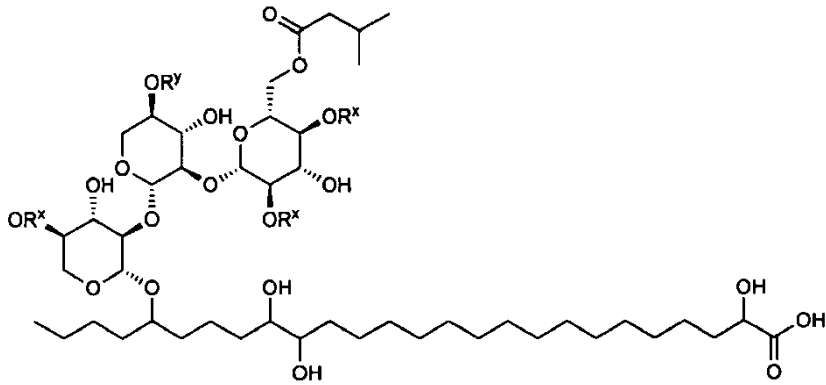
R^y representa H o alcanoilo C₂-C₆, preferiblemente H o acetilo,

y R^x, independientemente uno de otro, representan cada uno H o alcanoilo C₂-C₆, preferiblemente H o acetilo.

Se prefieren particularmente los compuestos de fórmula I de las siguientes fórmulas



10 más preferiblemente de las siguientes fórmulas



5

en donde en cada una de dichas fórmulas

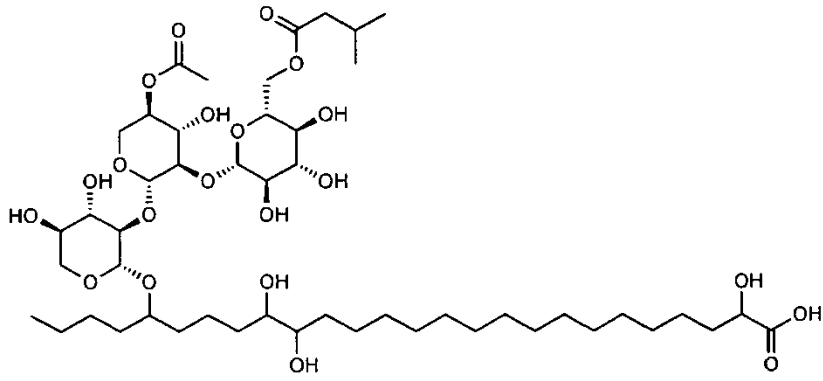
R^y representa H o alcanoilo C_2-C_6 , preferiblemente H o acetilo,

y cada R^x , independientemente uno de otro R^x , representa H o alcanoilo C_2-C_6 , preferiblemente H o acetilo.

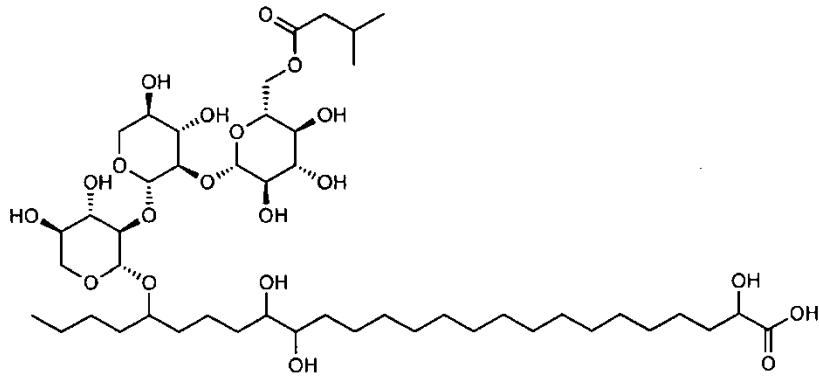
10

Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de las fórmulas [1 a], [12a], [13a], [18a], [19a], [20a] y [21a], sus mezclas, y sus sales fisiológicamente aceptables

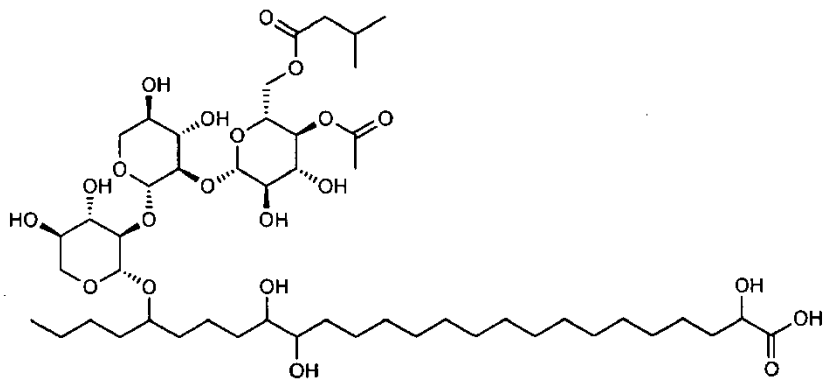
[1a]



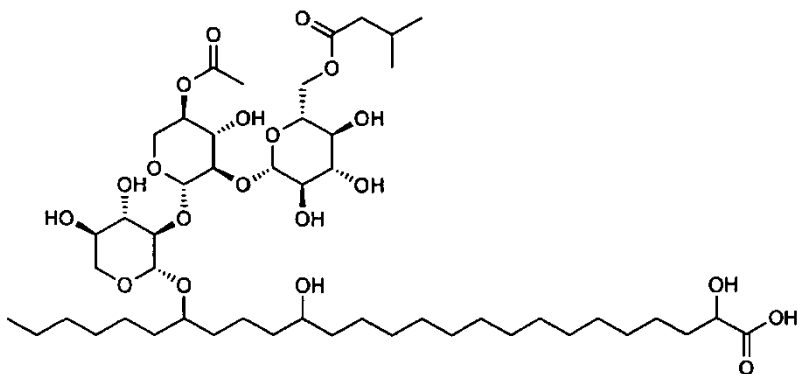
[12a]



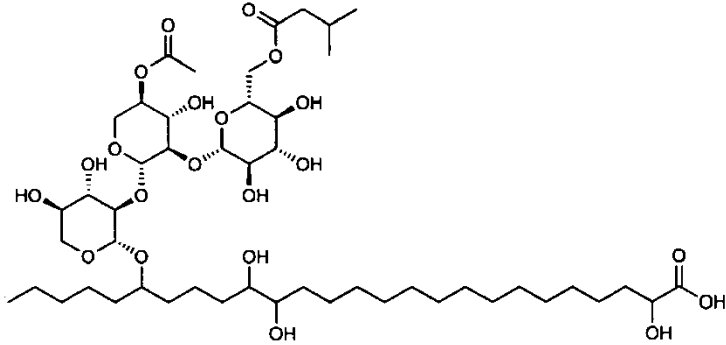
[13a]



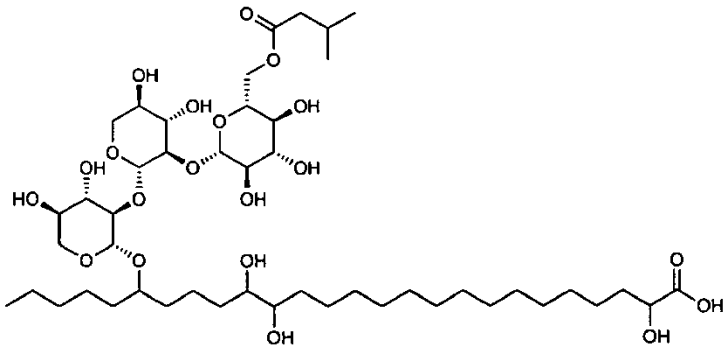
[18a]



[19a]

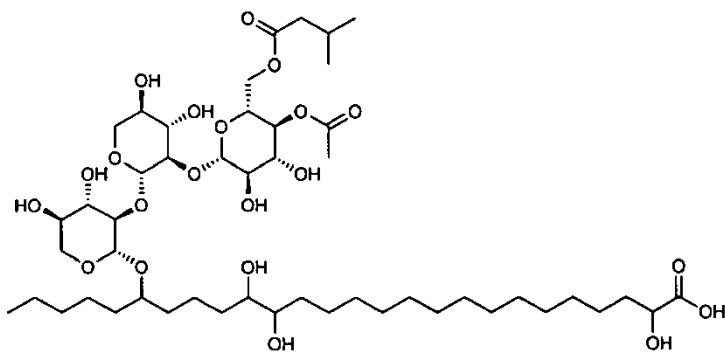


[20a]



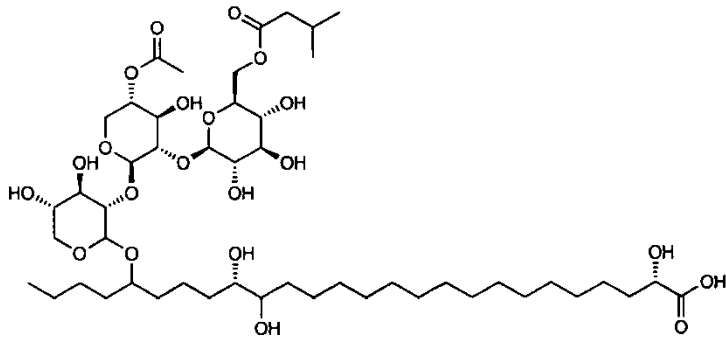
5

[21a]

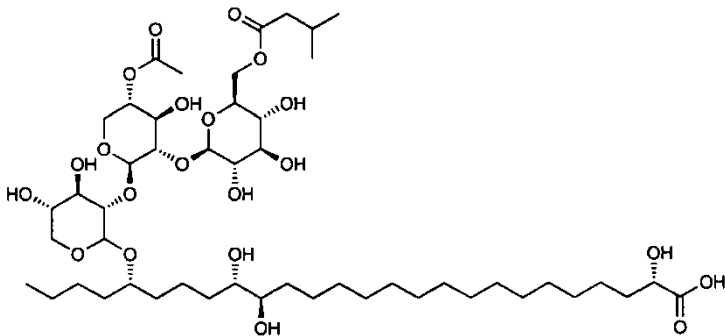
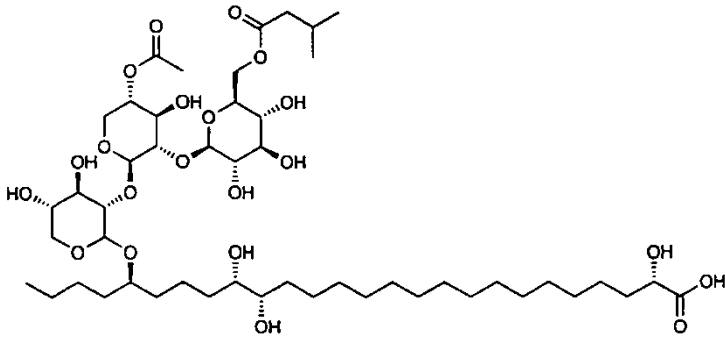
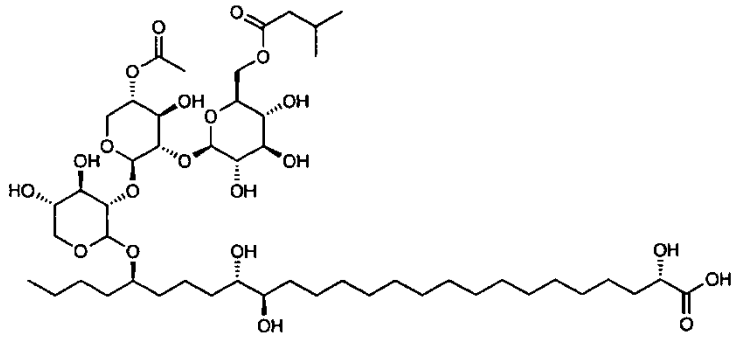


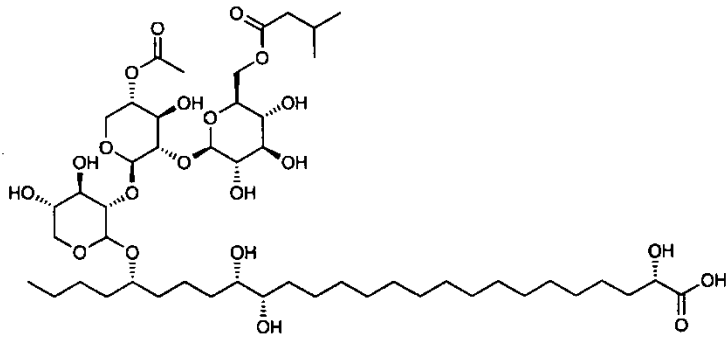
10 Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de las fórmulas [1b], [12b], [13b] y [18b], sus mezclas, y sus sales fisiológicamente aceptables

[1b]

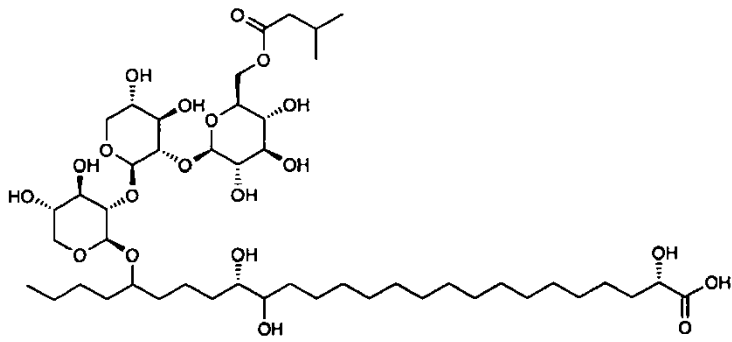


más preferiblemente

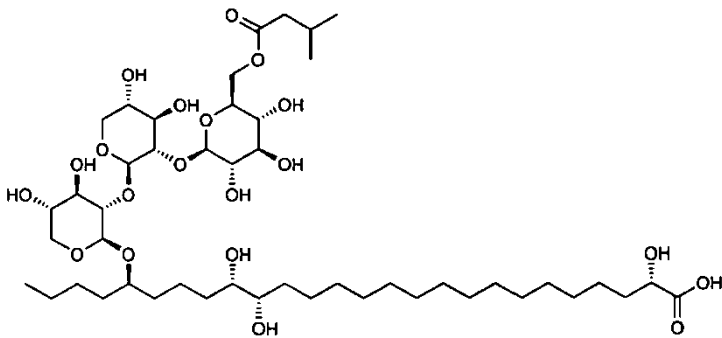
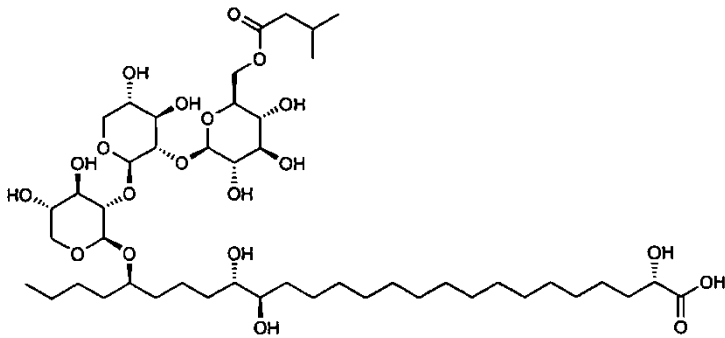


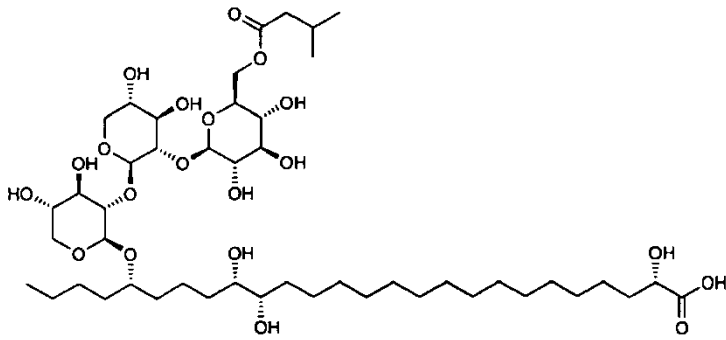
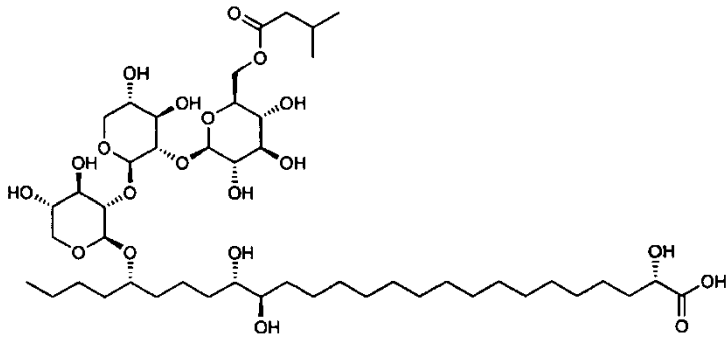


[12b]

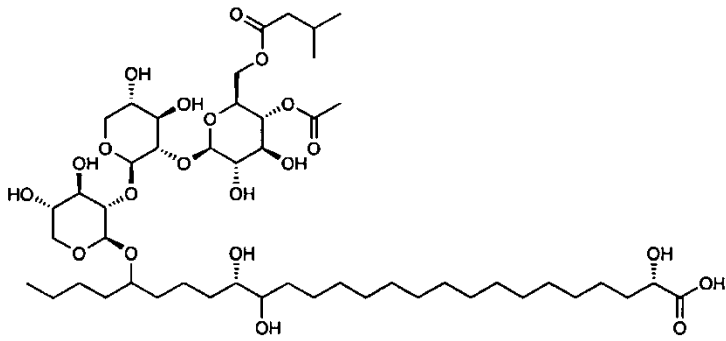


más preferiblemente

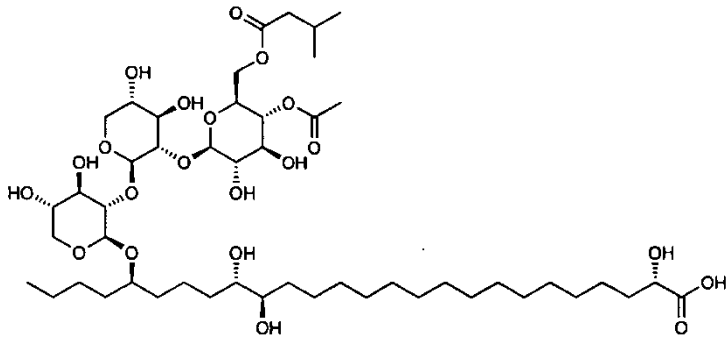


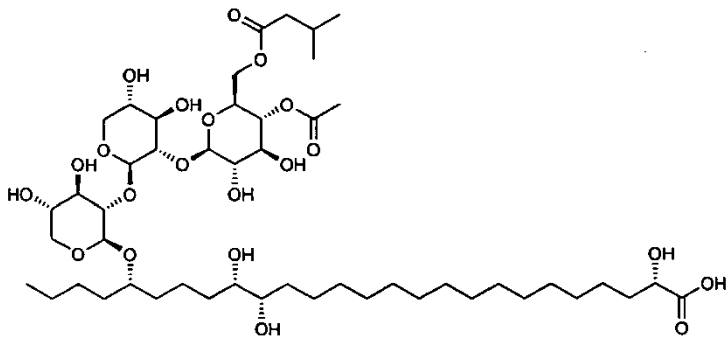
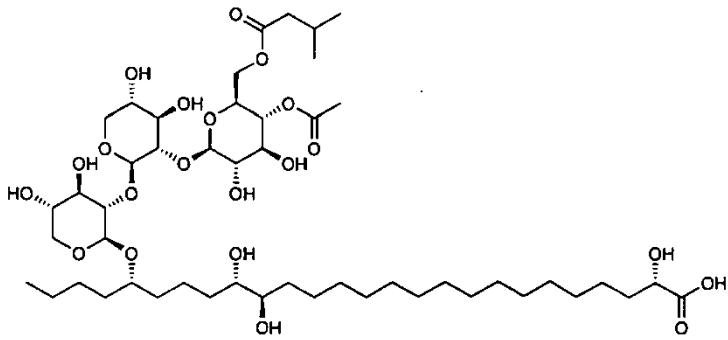
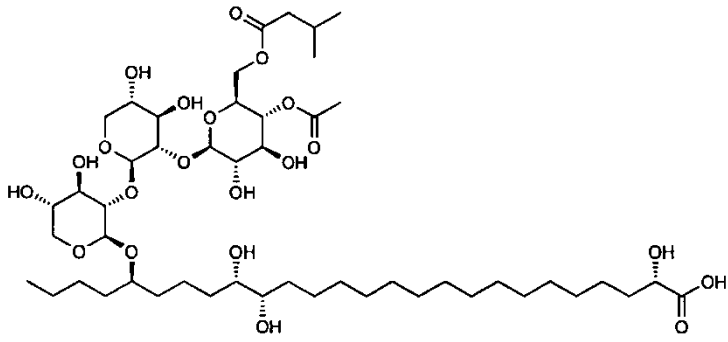


[13b]

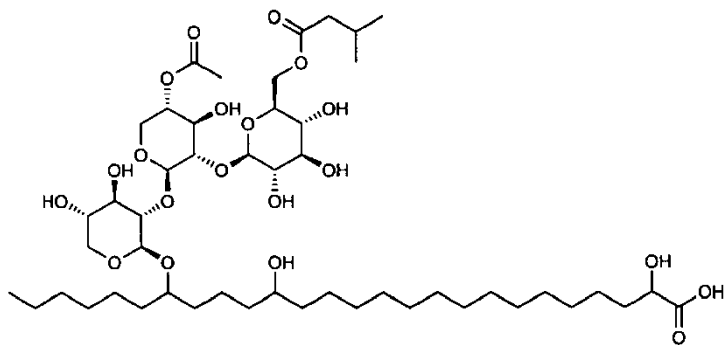


más preferiblemente ,





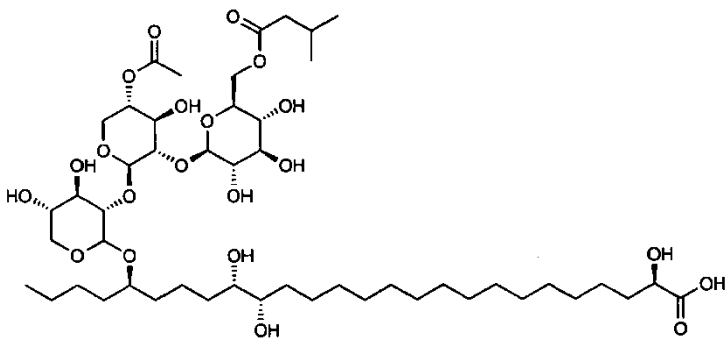
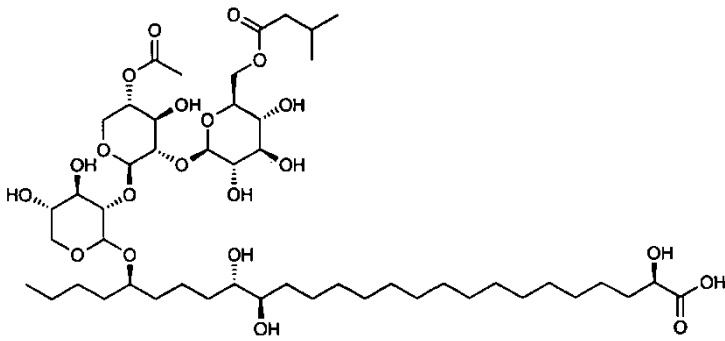
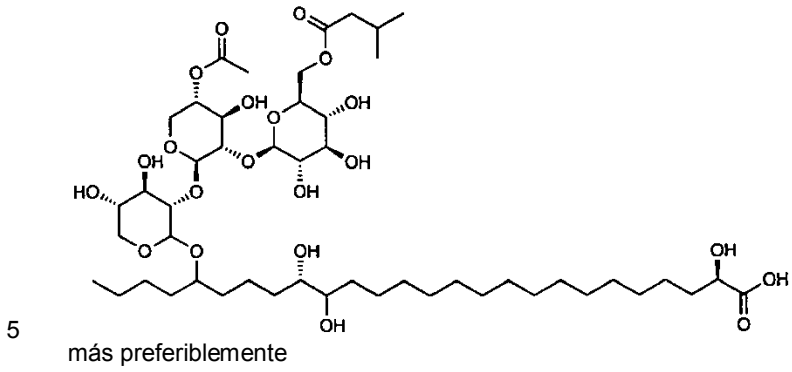
[18b]



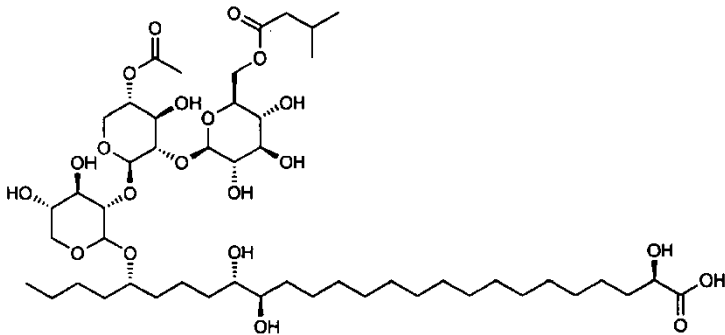
más preferiblemente

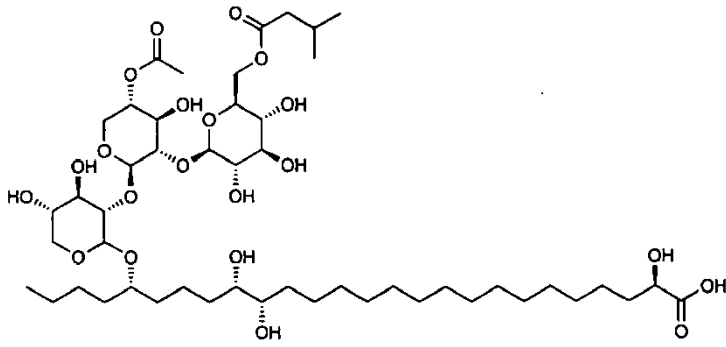
Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de las fórmulas [1c], [12c], [13c] y [18c], sus mezclas, y sus sales fisiológicamente aceptables

[1c]

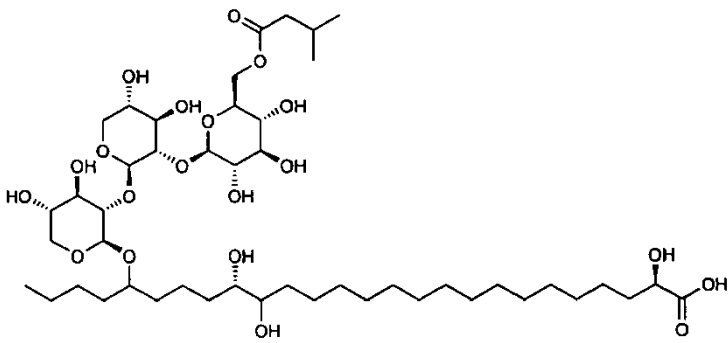


10

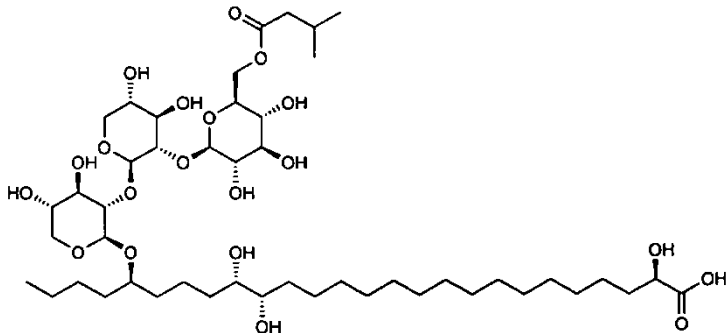
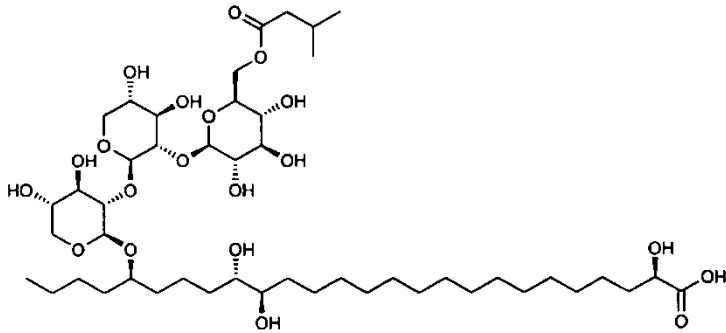


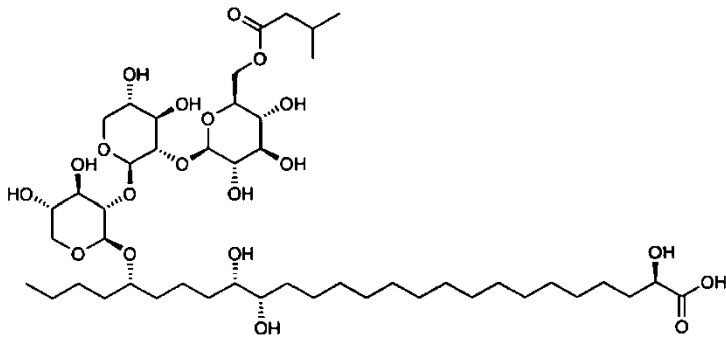
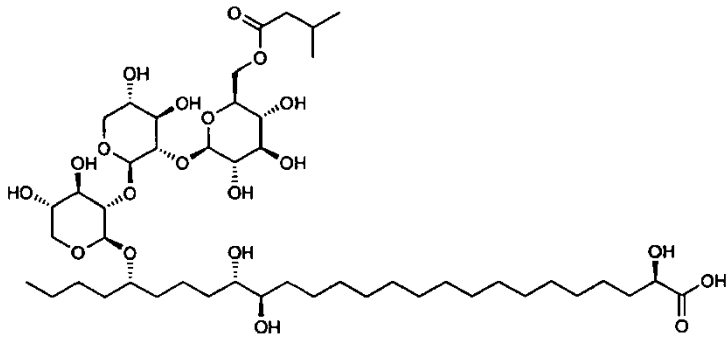


[12c]

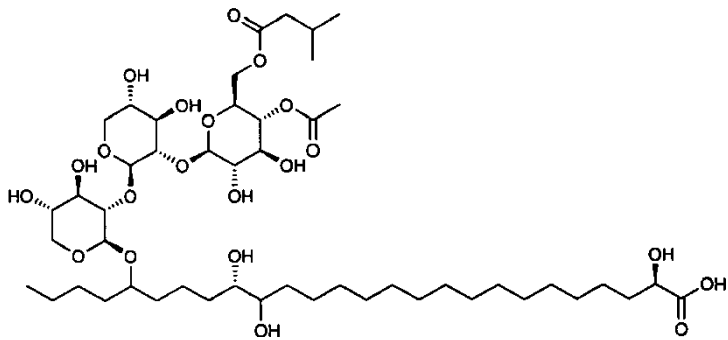


más preferiblemente

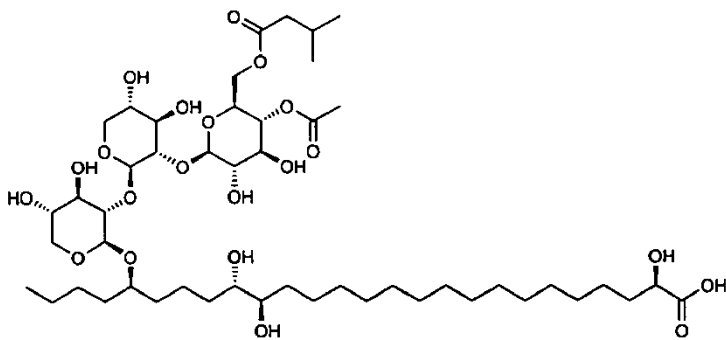


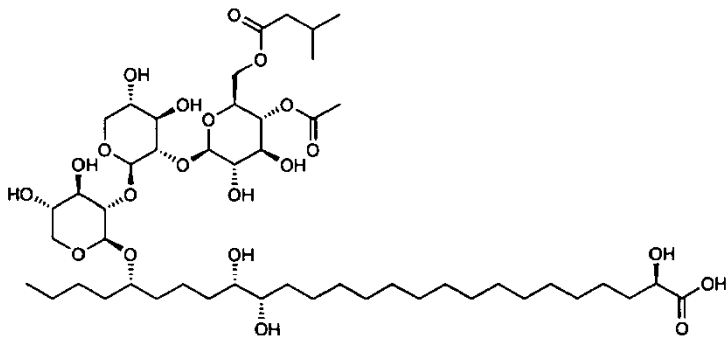
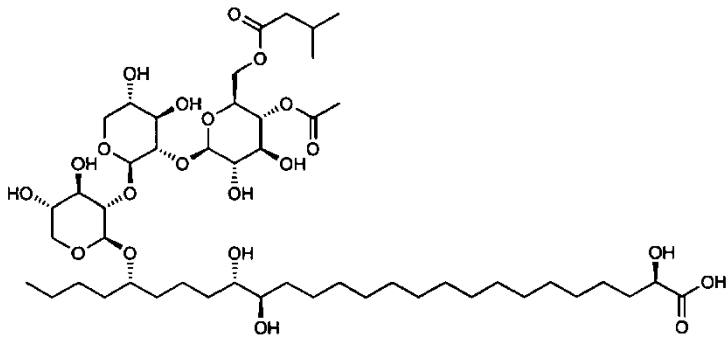
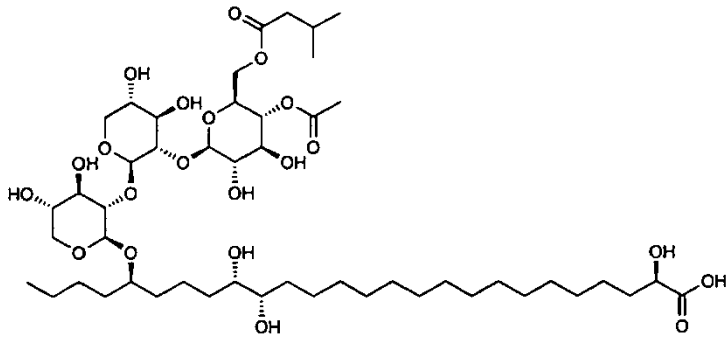


[13c]

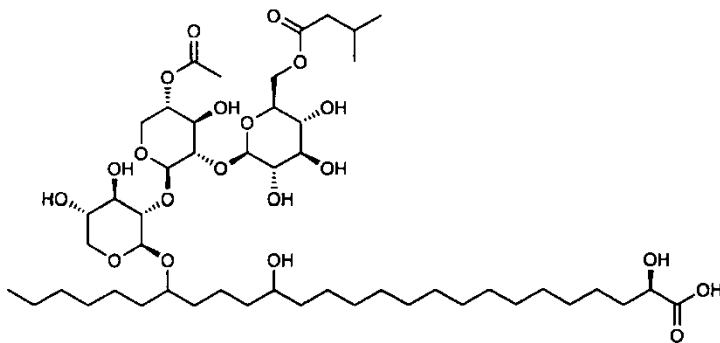


más preferiblemente

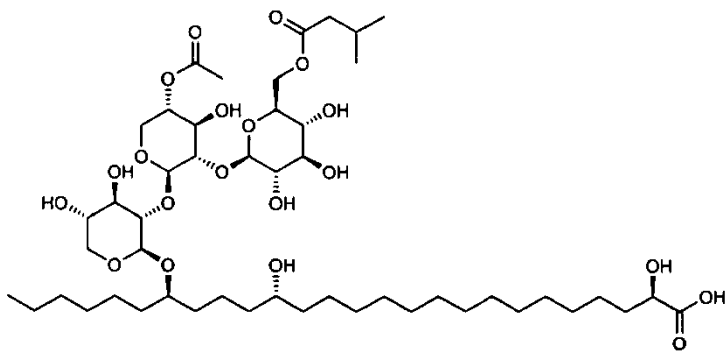
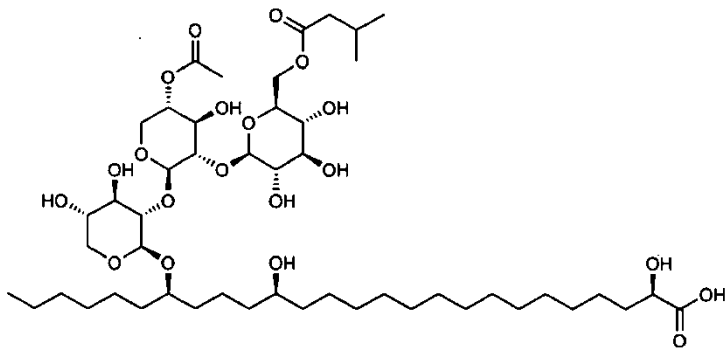
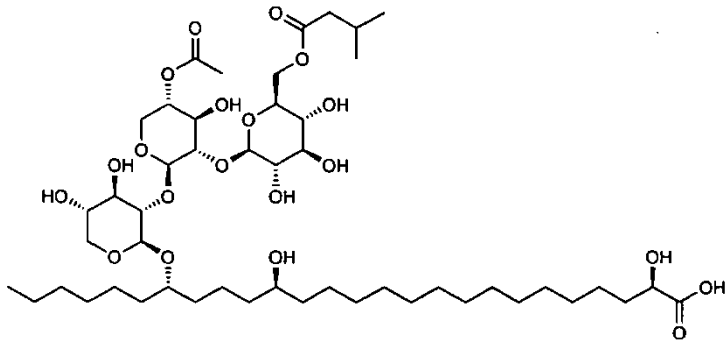
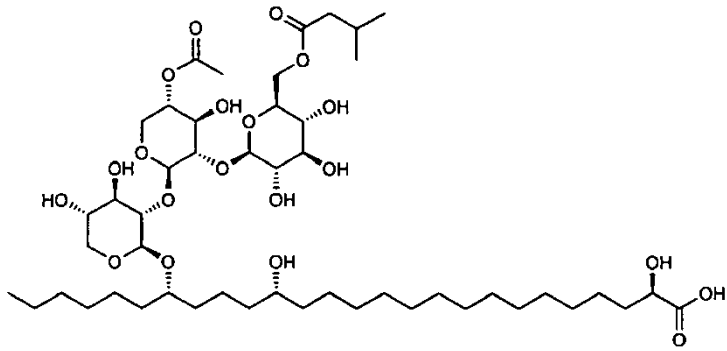


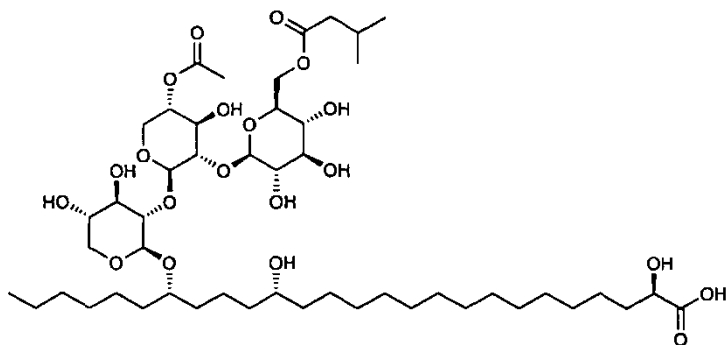


[18c]



más preferiblemente





En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición que comprende o que consiste en tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o más compuestos de fórmula I,

5 en donde la cantidad total de dichos compuestos de fórmula I es mayor que 75% en peso, preferiblemente mayor que 80% en peso, más preferiblemente mayor que 85% en peso, particular y preferiblemente mayor que 90% en peso, en cada caso en base al peso total de la composición, y preferiblemente

10 - una cantidad total de 90% en peso o menos, más preferiblemente de 75% en peso o menos, incluso más preferiblemente de 50% en peso o menos, particular y preferiblemente de 25% en peso o menos, especial y preferiblemente de 10% en peso o menos, y lo más preferiblemente de 5% en peso o menos de líquido a 25°C y 1013 mbar) diluyentes, en particular agua, en cada caso en base al peso total de la composición, y/o

- una cantidad total de 5% en peso o menos, más preferiblemente de 2% en peso o menos, particular y preferiblemente de 1,25% en peso o menos, y lo más preferiblemente de 0,8% en peso o menos de proteínas, en cada caso en base al peso total de la composición, y/o

15 - una cantidad total de 5% en peso o menos, más preferiblemente de 3% en peso o menos, particular y preferiblemente de 2% en peso o menos de alcoholes de azúcar y mono- o disacáridos, en cada caso en base al peso total de la composición,

y/o

20 - una cantidad total de 5% en peso o menos, más preferiblemente de 4% en peso o menos, incluso más preferiblemente de 3% en peso o menos, particular y preferiblemente de 2% en peso o menos, lo más preferiblemente de 1% en peso o menos de células y material celular con un tamaño en por lo menos una dimensión de más de 3 micrómetros (μm), preferiblemente con un tamaño en por lo menos una dimensión de más de 2 μm , más preferiblemente con un tamaño en por lo menos una dimensión de más de 1 μm , de hongos de la familia Dacrymycetaceae, en cada caso en base al peso total de la composición.

25 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a una composición que comprende o que consiste en uno o más, preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más, preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más compuestos de fórmula I,

30 en donde la cantidad total de dichas sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I es mayor que 70% en peso, preferiblemente mayor que 80% en peso, más preferiblemente mayor que 90% en peso, particular y preferiblemente mayor que 95% en peso, en cada caso en base a la cantidad total de los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables, y preferiblemente

35 - una cantidad total de 90% en peso o menos, más preferiblemente de 75% en peso o menos, incluso más preferiblemente de 50% en peso o menos, particular y preferiblemente de 25% en peso o menos, especial y preferiblemente de 10% en peso o menos, y lo más preferiblemente de 5% en peso o menos de diluyentes líquidos (a 25°C y 1013 mbar), en particular agua, en cada caso en base al peso total de la composición, y/o

- una cantidad total de 5% en peso o menos, más preferiblemente de 3% en peso o menos, particular y preferiblemente de 2% en peso o menos, y lo más preferiblemente de 1% en peso o menos de proteínas, en cada caso en base al peso total de la composición,

40 y/o

- una cantidad total de 20% en peso o menos, más preferiblemente de 15% en peso o menos, particular y preferiblemente de 10% en peso o menos, lo más preferiblemente de 5% en peso o menos de alcoholes de azúcar y mono- o disacáridos, en cada caso en base al peso total de la composición,

y/o

- 5 - una cantidad total de 5% en peso o menos, más preferiblemente de 4% en peso o menos, incluso más preferiblemente de 3% en peso o menos, particular y preferiblemente de 2% en peso o menos, lo más preferiblemente de 1% en peso o menos de células y material celular con un tamaño en por lo menos una dimensión mayor que 10 micrómetros (μm), preferiblemente con un tamaño en por lo menos una dimensión mayor que 5 μm , más preferiblemente con un tamaño en por lo menos una dimensión mayor que 3 μm , lo más preferiblemente con un tamaño en una dimensión mayor que 2 μm , de hongos de la familia Dacrymycetaceae, en cada caso en base al peso total de la composición.

10 En una realización especialmente preferida, la presente invención se refiere a una composición que comprende o que consiste en tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más, preferiblemente dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más compuestos de fórmula I,

15 en donde la cantidad total de dichas sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I es mayor que 85% en peso, más preferiblemente mayor que 90% en peso, particular y preferiblemente mayor que 95% en peso, en cada caso en base a la cantidad total de los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables,

y adicionalmente

- una cantidad total de 25% en peso o menos, preferiblemente de 10% en peso o menos, y particular y preferiblemente de 5% en peso o menos de agua, en cada caso en base al peso total de la composición,

20 - una cantidad total de 2% en peso o menos, preferiblemente de 1% en peso o menos de proteínas, en cada caso en base al peso total de la composición,

- una cantidad total de 10% en peso o menos, lo más preferiblemente de 5% en peso o menos de alcoholes de azúcar y mono- o disacáridos, en cada caso en base al peso total de la composición, y

25 - una cantidad total de 2% en peso o menos, lo más preferiblemente de 1% en peso o menos de células y material celular con un tamaño en por lo menos una dimensión mayor que 2 μm , más preferiblemente con un tamaño en una dimensión mayor que 1 μm , lo más preferiblemente con un tamaño en por lo menos una dimensión mayor que 0,7 μm de hongos de la familia Dacrymycetaceae, en cada caso en base al peso total de la composición.

Preferiblemente, la determinación de la cantidad de nitrógeno y del contenido total de proteínas se realiza de acuerdo con el método de Kjeldahl, preferiblemente de acuerdo con la norma ISO 5549: 1978.

30 Se descubrió en nuestras propias investigaciones que dichas composiciones preferidas o particularmente preferidas de acuerdo con la presente invención, que comprenden una o más sales fisiológicamente aceptables o uno o más compuestos de fórmula I, demuestran mejor, y en particular, más prolongada, estabilidad de almacenamiento en comparación con los correspondientes compuestos de fórmula I en la forma de ácido libre. Se descubrió también en nuestras propias investigaciones que dichas composiciones poseen solubilidad mayor, es decir superior, en disolventes alcohólicos acuosos o agua en comparación con los correspondientes compuestos de la fórmula I en la forma de ácido libre. Por ejemplo, si bien no es posible obtener una disolución al 1% en peso estable de una mezcla de los compuestos de fórmula I en la forma de ácido libre en agua, es fácilmente posible producir una disolución al 10% en peso de una mezcla de los compuestos de la fórmula I en su forma de sal. Por ende, una o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más compuestos de fórmula I tienen excelentes propiedades de formulación, en particular con respecto a alimentos, bebidas y cosméticos acuosos, en particular con un contenido de agua de 35 50% en peso o más, que son superiores en comparación con los correspondientes compuestos de la fórmula I en la forma de ácido libre. A su vez, dichas composiciones y disoluciones exhibieron muy buena compatibilidad con la piel.

40 Particular y preferiblemente, el resto trisacárido carbohidrato R en los compuestos de la fórmula I – sin incluir ningún sustituyente resultante de la acilación de los grupos hidroxilo del resto trisacárido carbohidrato R – es un resto beta-D-glucopiranosil-(1→2)-beta-D-xilopiranosil-(1→2)-beta-D-xilopiranosido. Asimismo, de dicho resto trisacárido carbohidrato R preferiblemente uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo son esterificados por un ácido alcanoico C₂-C₁₀, es decir, dicho resto trisacárido carbohidrato R está en forma mono- o di- o tri- o tetra-acilada (es decir, esterificado con un ácido alcanoico C₂-C₁₀). Se descubrió en nuestras propias investigaciones que los compuestos de fórmula I sin ningún sustituyente acilo en el resto trisacárido carbohidrato R (el compuesto [16]) demostraron propiedades antimicrobianas significativamente superiores, en particular con respecto a bacterias grampositivas, pero además un destacado grado con respecto a levaduras y mohos.

55 Por ende, una mezcla de acuerdo con la presente invención, un extracto de acuerdo con la presente invención, un material de acuerdo con la presente invención y/o una composición de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprenden menos de 15% en peso de compuestos de la fórmula I sin ningún sustituyente acilo en el resto trisacárido carbohidrato R (particularmente el compuesto [16]), más preferiblemente menos de 10% en peso, particular y preferiblemente menos de 5% en peso, en cada caso en base a la cantidad total de compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables.

Una realización particularmente preferida se refiere a los compuestos de la fórmula I que portan uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo acilados en el resto trisacárido carbohidrato R, en donde dicho resto acilo preferiblemente es un ácido alcanóico C₃-C₆, más preferiblemente un resto isovaleril (3-metil-butanoílo). Se halló que estos compuestos exhiben actividad antimicrobiana superior con respecto a bacterias grampositivas y con respecto a hongos, levaduras y mohos.

Preferiblemente, dicha mezcla comprende, esencialmente consiste en o consiste en sales de metales terrosos alcali y/o alcalinos de dos o más compuestos de la fórmula I, más preferiblemente de sus sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio, en particular las sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos [1], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [12], [13], [14] y [18], en donde la cantidad total de agua preferiblemente es menos de 5% en peso, más preferiblemente menos de 3% en peso y particular y preferiblemente menos de 1% en peso, en cada caso en base al peso total de la mezcla.

Preferiblemente, dicha mezcla comprende las sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho o más de los compuestos seleccionados del grupo que consiste en [1], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [12], [13], [14] y [18], en donde la cantidad total de sales de los compuestos de fórmula I es mayor que 70% en peso, preferiblemente mayor que 75% en peso, más preferiblemente mayor que 80% en peso, particular y preferiblemente mayor que 85% en peso, en cada caso en base al peso total de la mezcla.

Particular y preferiblemente, dicha mezcla comprende las sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio de uno, dos, tres, cuatro o todos los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos [1], [7], [12], [13] y [18], en donde la cantidad total de dichas sales de los compuestos [1], [7], [12], [13] y [18] es mayor que 10% en peso, preferiblemente mayor que 15% en peso, más preferiblemente mayor que 20% en peso, en cada caso en base al peso total de la mezcla.

Preferiblemente, dicha mezcla de acuerdo con la presente invención es o bien en forma sólida (a 25°C y 1013 mbar), preferiblemente en forma de polvo con un contenido de agua residual total de 5% en peso o menos, preferiblemente 3% en peso o menos, más preferiblemente 1% en peso o menos, o es en la forma de una disolución acuosa o acuosa-alcohólica, en donde la cantidad total de los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables oscila entre 1 y 40% en peso, más preferiblemente entre 2 y 33% en peso, incluso más preferiblemente entre 3 y 25% en peso, y lo más preferiblemente entre 5 y 20% en peso, en cada caso en base al peso total de la mezcla.

La purificación adicional de un extracto de acuerdo con la presente invención, una mezcla de acuerdo con la presente invención, y en particular de una composición que comprende o que consiste en una o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más compuestos de fórmula I (como se definió anteriormente) puede además purificarse de acuerdo con los métodos y materiales descritos en los documentos US 6.051.212, WO 96/38057 y/o JP 2006-176438 A, preferiblemente centrifugación y/o filtración (incluidas ultrafiltración y/o microfiltración), preferiblemente usando uno o más materiales sorbentes (absorbentes o adsorbentes) seleccionados del grupo que consiste en carbonos activados, carbono, resinas de intercambio iónico (preferiblemente una resina de intercambio iónico débilmente básica o débilmente ácida, resinas de intercambio iónico macroporosas que a su vez se prefieren), sílice, alúmina, kieselgur (tierra diatomácea, p. ej., celite), partículas de vidrio, lana de vidrio, fibras de vidrio, zeolitas (como zeolita A, zeolita X, zeolita Y), silicatos y aluminosilicatos (preferiblemente arcillas y minerales de arcilla como bentonita, kaolinita, montmorilonita, esmectita, illita, clorita).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para producir un extracto que comprende un compuesto de fórmula I o una mezcla de dos o más compuestos de fórmula I (para uso) de acuerdo con la presente invención, en particular una mezcla que comprende uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20] y [21], que comprende las siguientes etapas:

- preferiblemente proporcionar un hongo de la familia Dacrymycetaceae, preferiblemente un hongo de los géneros *Dacryopinax*, *Dacrymyces*, *Ditiola*, *Fernsjonia* o *Guepinioopsis*, más preferiblemente un hongo de la especie *Dacryopinax spathularia*,

- llevar a cabo un proceso de fermentación de modo tal de producir uno, dos o más compuestos de la fórmula I (preferiblemente por dicho hongo de la familia Dacrymycetaceae),

- fijar el valor de pH del caldo de fermentación hasta un valor debajo de 4, preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 1 a 3,5, más preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 1,5 a 3,

- mantener la mezcla de reacción resultante en un valor de pH debajo de 4, preferiblemente en un valor de pH en el intervalo de 1 a 3,5, más preferiblemente en un valor de pH en el intervalo de 1,5 a 3, precipitando de este modo parcial o esencialmente uno, dos o más compuestos de la fórmula I, y

- lavar el precipitado resultante que comprende, esencialmente que consiste en uno, dos o más compuestos de la fórmula I, preferiblemente con un diluyente acuoso, más preferiblemente con agua, particular y preferiblemente con agua desmineralizada,
- 5 - opcionalmente suspender el precipitado que comprende, esencialmente que consiste en uno, dos o más compuestos de la fórmula I en un diluyente acuoso, más preferiblemente en agua, particular y preferiblemente en agua desmineralizada,
- opcionalmente eliminar el agua del producto resultante, preferiblemente liofilizando el producto resultante, de este modo preferiblemente produciendo un extracto que comprende, esencialmente que consiste en o que consiste en uno, dos o más compuestos de la fórmula I en forma sólida (y preferiblemente esencialmente libre de agua).
- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para producir una o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, en particular una o más sales fisiológicamente aceptables de uno, dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20] y [21], que comprende las etapas de:
- 15 - proporcionar un hongo de la familia Dacrymycetaceae, preferiblemente un hongo de los géneros *Dacryopinax*, *Dacrymyces*, *Ditiola*, *Femsjonina* o *Guepiniopsis*, más preferiblemente un hongo de la especie *Dacryopinax spathularia*,
- llevar a cabo un proceso de fermentación de modo tal de producir un compuesto de la fórmula I o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I por dicho hongo,
- 20 - fijar el valor de pH del caldo de fermentación hasta un valor inferior a 4, preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 1 a 3,5, más preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 1,5 a 3,
- mantener la mezcla de reacción resultante en un valor de pH debajo de 4, preferiblemente en un valor de pH en el intervalo de 1 a 3,5, más preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 1,5 a 3, precipitando de este modo parcial o esencialmente un compuesto de la fórmula I o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I,
- 25 - preferiblemente lavar el precipitado resultante (sedimento), preferiblemente con un diluyente acuoso, más preferiblemente con agua, particular y preferiblemente con agua desmineralizada,
- suspender el precipitado resultante (sedimento) en un diluyente acuoso, más preferiblemente en agua, particular y preferiblemente en agua desmineralizada,
- 30 - fijar el valor de pH de la suspensión hasta un valor en el intervalo de 4,5 a 7,5, preferiblemente en el intervalo de 5 a 7, particular y preferiblemente en el intervalo de 5,5 a 6,5, añadiendo una base inorgánica (disolución o suspensión), preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y/o hidróxido de magnesio, y
- eliminar el agua del producto resultante, preferiblemente secando, particularmente liofilizando el producto resultante, obteniendo así una o más sales fisiológicamente aceptables de uno o más compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención como un sólido, preferiblemente un polvo, y preferiblemente en forma esencialmente libre de agua.

Preferiblemente, la fermentación se lleva a cabo en ausencia de una cantidad eficaz de luz visible (es decir, luz con una longitud de onda en el intervalo de 380 a 750 nm), más preferiblemente en ausencia de una cantidad eficaz de luz visible y luz ultravioleta, lo más preferiblemente en ausencia de una cantidad eficaz de luz. Debido a dicha medida, la producción de carotenoides, en particular beta-caroteno, se minimiza o se evita (en contraste con el documento US 2.974.044).

Preferiblemente, la fermentación se lleva a cabo con uno o más hongos seleccionados del grupo que consiste en *Dacryopinax aurantiaca*, *Dacryopinax crenata*, *Dacryopinax dennisii*, *Dacryopinax elegans*, *Dacryopinax felloi*, *Dacryopinax fissus*, *Dacryopinax foliacea*, *Dacryopinax formosus*, *Dacryopinax imazekiana*, *Dacryopinax indacocheae*, *Dacryopinax lowyi*, *Dacryopinax macrospora*, *Dacryopinax martinii*, *Dacryopinax maxidorii*, *Dacryopinax parmastoensis*, *Dacryopinax petaliformis*, *Dacryopinax spathularia*, *Dacryopinax sphenocarpa*, *Dacryopinax taibaishanensis*, *Dacryopinax xizangensis*, *Dacryopinax yungensis*, *Dacrymyces ancileus*, *Dacrymyces aureosporus*, *Dacrymyces australis*, *Dacrymyces capitatus*, *Dacrymyces chrysocomus*, *Dacrymyces chrysospermus*, *Dacrymyces cupularis*, *Dacrymyces dictyosporus*, *Dacrymyces enatus*, *Dacrymyces flabelliformis*, *Dacrymyces intermedius*, *Dacrymyces lacrymalis*, *Dacrymyces macnabbii*, *Dacrymyces minor*, *Dacrymyces novae-zelandiae*, *Dacrymyces ovisporus*, *Dacrymyces paraphysatus*, *Dacrymyces pinacearum*, *Dacrymyces punctiformis*, *Dacrymyces stillatus*, *Dacrymyces subarcticus*, *Dacrymyces tortus*, *Dacrymyces variisporus*, *Ditiola abieticola*, *Ditiola brasiliensis*, *Ditiola coccinea*, *Ditiola nuda*, *Ditiola oblique*, *Ditiola orientalis*, *Ditiola pezizaeformis*, *Ditiola radicata*, *Guepiniopsis alpina*, *Guepiniopsis buccina*, *Guepiniopsis estonica*, *Guepiniopsis oresbia*, *Guepiniopsis ovispora*, *Guepiniopsis pedunculata* y *Guepiniopsis suecica*.

En una realización preferida, un material de acuerdo con la presente invención que comprende una cantidad total anteriormente definida (preferida o particularmente preferida) de agua se selecciona del grupo que consiste en emulsión agua en aceite, una hidrodispersión, una suspensión, una disolución o un hidrogel.

5 Preferiblemente, un material de acuerdo con la presente invención comprende una alta proporción de agua, preferiblemente agua en una cantidad total de 50% en peso o más, más preferiblemente de 60% en peso o más, incluso más preferiblemente 65% en peso o más, particular y preferiblemente 70% en peso o más, y lo más preferiblemente 75% en peso o más, en cada caso en base al peso total del material.

10 Preferiblemente, la cantidad total de agua está en el intervalo de 70 a 99,5% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 75 a 99% en peso, y lo más preferiblemente en el intervalo de 80 a 98% en peso, en cada caso en base al peso total del material.

La cantidad total de agua de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es 60% en peso o más, preferiblemente 70% en peso o más, más preferiblemente 75% en peso o más, incluso más preferiblemente 80% en peso o más, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

15 Preferiblemente, la cantidad total de agua, preferiblemente de agua desionizada, particularmente agua para beber o agua mineral, de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, está en el intervalo de 82% en peso a 98% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 83% en peso a 96% en peso, incluso más preferiblemente en el intervalo de 84% en peso a 95% en peso, y lo más preferiblemente en el intervalo de 85% en peso a 94% en peso, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

20 En una realización preferida, un material de acuerdo con la presente invención que comprende una cantidad total anteriormente definida (preferida o particularmente preferida) de agua tiene un valor de pH a 25°C de 6,8 o menos, preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 6,5, más preferiblemente en el intervalo de 2,0 a 6,0, incluso más preferiblemente en el intervalo de 2,1 a 5,8, particular y preferiblemente en el intervalo de 2,2 a 5,0, y lo más preferiblemente en el intervalo de 2,3 a 4,5.

30 El valor de pH de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, cuando se mide a 25°C (y preferiblemente a 1013 mbar) preferiblemente está en el intervalo de 1,5 a 6,5, preferiblemente en el intervalo de 1,8 a 6,0, más preferiblemente en el intervalo de 2,0 a 5,5, incluso más preferiblemente en el intervalo de 2,0 a 5,0, particular y preferiblemente en el intervalo de 2,1 a 4,4, especial y preferiblemente en el intervalo de 2,2 a 4,2, y lo más preferiblemente en el intervalo de 2,3 a 3,9.

35 Se debe destacar que uno o más compuestos de la fórmula I anterior, una o más sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la fórmula I anterior, o una de sus mezclas son estables (preferiblemente a temperaturas de 40°C o menos) por un periodo de tiempo prolongado (en general más de 16 semanas a 25°C) en dichos materiales acuosos con los valores de pH ácido indicados anteriormente en este documento, es decir, los compuestos de la fórmula I anterior no se descomponen ni degradan hasta un grado apreciable o significativo.

40 En una realización preferida, un material de acuerdo con la presente invención (preferiblemente que comprende una cantidad total de agua definida anteriormente, preferida o particularmente preferida y que tiene un valor de pH en un intervalo preferido o particularmente preferido anteriormente indicado) adecuado para consumo oral, preferiblemente un alimento o una bebida, comprende

45 - uno o más ácidos alimentarios orgánicos y/o sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido acético, ácido adipico, ácido cafeotánico, ácido cítrico, ácido iso-cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido quínico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico y sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente sus sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio,

y/o

50 - uno o más ácidos inorgánicos comestibles y/o sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido pirofosfórico, ácido polifosfórico y ácido bifosfónico (en particular aquellos explícitamente mencionados en el párrafo [0050] del documento US 2010/0151104 A1), y sus sales fisiológicamente aceptables,

y/o

55 - uno o más edulcorantes de alta potencia, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en magap, ciclamato de sodio, acesulfamo K, neohesperidina dihidrocalcona, sacarina sal de sodio, aspartamo, superaspartamo, neotamo, alitamo, sucralosa, esteviósido, rebaudiósidos (preferiblemente rebaudiósido A), lugdunamo, carrelamo, sucrononato, sucrooctato, monatin, filodulcina, hernandulcina, dihidrocalcona glucósidos,

glicirrizina, ácido glicirretínico y sus sales de sabores dulces fisiológicamente aceptables, preferiblemente sal de amonio de ácido glicirretínico, mogrósidos, extractos de regaliz (*Glycyrrhizza glabra ssp.*), extractos de *Lippia dulcis*, extractos de *Momordica ssp.* (en particular *Momordica grosvenori* [Luo Han Guo]), extractos de *Hydrangea dulcis* y extractos de *Stevia ssp.* (p. ej., *Stevia rebaudiana*),

5 preferiblemente uno o más edulcorantes de alta potencia en una cantidad total isodulce o más dulce que 1,0% en peso de disolución de sacarosa en agua, más preferiblemente en una cantidad total isodulce o más dulce que 2,0% en peso de disolución de sacarosa en agua, incluso más preferiblemente en una cantidad total isodulce o más dulce que 3,0% en peso de disolución de sacarosa en agua, particular y preferiblemente en una cantidad total de isodulce o más dulce que 4,0% en peso de disolución de sacarosa en agua, y/o

10 - uno o más mono o disacáridos de sabor dulce, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en sacarosa, lactosa, maltosa, glucosa y fructosa, en donde la cantidad total de dichos mono o disacáridos de sabor dulce oscila de 1,5 a 19% en peso, preferiblemente de 2,5 a 16% en peso, más preferiblemente de 3,5 a 14% en peso, particular y preferiblemente de 4,5 a 13% en peso, y lo más preferiblemente de 5,5 a 12% en peso, en cada caso en base al peso total del material,

15 y preferiblemente uno, dos, tres, cuatro, cinco o más saporíferos, preferiblemente con un peso molecular en el intervalo de 120 a 300 g/mol, más preferiblemente en el intervalo de 130 a 280 g/mol.

Uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente según lo definido en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas, y las mezclas definidas en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas, permiten la prevención de la descomposición de materiales con una alta proporción de agua (y preferiblemente un valor de pH a 25°C en el intervalo de 2,2 a 4,6) por microorganismos, dentro de un recipiente sellado por un periodo de por lo menos 12 semanas, preferiblemente por lo menos 16 semanas a 25 °C. Por tanto, es posible una reducción o sustitución de conservantes convencionales (que pueden conllevar problemas de salud y/o medioambientales).

20

Uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, especialmente como se define en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas, y las mezclas definidas en una de las realizaciones preferidas o particularmente preferidas, permiten que se usen juntos en otros agentes conservantes de bebidas conocidos en un modo aditivo o sinérgico para reducir la cantidad de conservante requerido y para mejorar así el impacto sensorial de la bebida inventiva frente a otras bebidas que tienen conservantes convencionales. Dichos otros agentes conservantes de bebidas conocidos se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en etil-N-alfa-lauroil-L-arginato (LAE) y su hidrocloreto, dicarbonato de dimetilo, ácido trans-cinámico, EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) y sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente sus sales de sodio y/o calcio, EDDS (ácido etilendiamina-N,N'-disuccínico) y sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente las sales de sodio y/o calcio, ácido polifosfórico y sus sales fisiológicamente aceptables (preferiblemente que comprende o que consiste en hexametáfosfato de sodio), ácidos bisfosfónicos y bis-fosfonatos (en particular aquellos explícitamente mencionados en el párrafo [0050] del documento US 2010/0151104 A1), y sus mezclas.

25

30

35

La cantidad total de etil-N-alfa-lauroil-L-arginato y su hidrocloreto preferiblemente está en el intervalo de 1 a 25 ppm, más preferiblemente 2 a 12 ppm, en base al peso total de la bebida.

La cantidad total de dicarbonato de dimetilo preferiblemente está en el intervalo de 20 a 500 ppm, más preferiblemente 50 a 250 ppm, en base al peso total de la bebida.

40 La cantidad total de ácido trans-cinámico preferiblemente está en el intervalo de 1 a 40 ppm, más preferiblemente 2 a 30 ppm, en base al peso total de la bebida.

La cantidad total de EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) y sus sales fisiológicamente aceptables está en el intervalo de 0,5 a 50 ppm, más preferiblemente 1 a 30 ppm, en base al peso total de la bebida.

45 La cantidad total de EDDS (ácido etilendiamina-N,N'-disuccínico) y sus sales fisiológicamente aceptables está en el intervalo de 1 a 500 ppm, más preferiblemente 20 a 450 ppm, en base al peso total de la bebida.

La cantidad total de ácido polifosfórico y sus sales fisiológicamente aceptables está en el intervalo de 10 a 1500 ppm, en base al peso total de la bebida.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la fórmula I, preferiblemente los compuestos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21], y sus sales fisiológicamente aceptables no exhiben un sabor distinto ni una sensación desagradable a la boca, en particular sabores anormales, en particular en las cantidades totales en el producto listo para usar.

50

La cantidad total de los compuestos de la fórmula I, preferiblemente de los compuestos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y sus sales fisiológicamente aceptables, más preferiblemente de los compuestos [1], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [12], [13], [14], [18], y sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente está en el intervalo de 0,1 a 1000 ppm, más preferiblemente de 0,5 a 500 ppm, particular y

55

preferiblemente de 1 a 250 ppm, y lo más preferiblemente de 2 a 150 ppm, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, particularmente un alimento o una bebida de acuerdo con la presente invención.

5 Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables preferiblemente se utilizan en materiales para consumo oral, particularmente alimentos o bebidas, de acuerdo con la invención, en combinación con uno o más agentes saporíferos, preferiblemente con un peso molecular en el intervalo de 120 a 300 g/mol, más preferiblemente en el intervalo de 130 a 280 g/mol.

10 Preferiblemente, uno, dos, tres o más de dichos agentes saporíferos son agentes saporíferos frescos, dulces, frutales, sazonados y/o herbales, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en mentol (preferiblemente L-mentol, D-mentol, mentol racémico, isomentol, neoisomentol, neomentol), isomentona, mentona, aceite de yerbabuena, L-carvona, D-carvona, aceite de menta, cineol, aceite de eucaliptus, cinnamaldehído (preferiblemente trans-cinnamaldehído), alcohol cinámico, aceite de corteza de canela, aceite de hoja de canela, metil cinamato, benzaldehído, furfural, alcohol furfúrico, metil salicilato, aceite de wintergreen, aceite de tomillo, timol, carvacrol, aceite de clavo, canfeno, p-cimeno, alfa-terpineno, borneol, eugenol, aceite de anís, aceite de anís estrellado, anetol (preferiblemente trans-anetol), anisol, cis-3-hexenol, acetato de cis-3-hexenilo, D-limoneno, L-limoneno, linalool, citral, geraniol, acetato de geraniol, nerol, citronelol, citronelal, alfa-fellandreno, beta-fellandreno, alfa-pineno, beta-pineno, extracto de vainilla, vainillina, etilvainillina, 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 2-etil-4-hidroxi-5-metil-3(2H)-furanona, 2-etil-5-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 3-hidroxi-4,5-dimetil-2(5H)-furanona, maltol, etilmaltol, coumarina, butirolactona, gamma-undecalactona, gamma-nonolactona, 4-metil-delta-lactona, massoia lactona, sotolon, delta-decalactona, tuberolactona, metil sorbato, 2-hidroxi-3-metil-2-ciclopentenonas, n-butyl acetato, isoamil acetato, etil butirato, n-butyl butirato, isoamil butirato, 3-metil-butirato de etilo, n-hexanoato de etilo, n-hexanoato de alilo, n-butyl n-hexanoato, n-octanoato de etilo, etil-3-metil-3-fenilglicidato, etil-2-trans-4-cis-decadienoato, 4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, 1,1-dimetoxi-2,2,5-trimetil-4-hexano, 2,6-dimetil-5-hepten-1-al y fenilacetaldehído.

25 Preferiblemente, uno, dos, tres o más de dichos agentes saporíferos son dulces, frutales y/o sazonados, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en trans-cinnamaldehído, alcohol cinámico, metil cinamato, benzaldehído, furfural, alcohol furfúrico, canfeno, p-cimeno, alfa-terpineno, borneol, eugenol, trans-anetol, anisol, cis-3-hexenol, acetato de cis-3-hexenilo, D-limoneno, L-limoneno, linalool, citral, geraniol, acetato de geraniol, nerol, citronelol, citronelal, alfa-fellandreno, beta-fellandreno, alfa-pineno, beta-pineno, extracto de vainilla, vainillina, etilvainillina, 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 2-etil-4-hidroxi-5-metil-3(2H)-furanona, 2-etil-5-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 5-etil-2-metil-4-hidroxi-3(2H)-furanona, 3-hidroxi-4,5-dimetil-2(5H)-furanona, maltol, etilmaltol, coumarina, gamma-undecalactona, gamma-nonolactona, 4-metil-delta-lactona, massoia lactona, sotolon, delta-decalactona, tuberolactona, metil sorbato, acetato de n-butilo, acetato de isoamilo, butirato de etilo, butirato de n-butilo, butirato de isoamilo, 3-metil-butirato de etilo, n-hexanoato de etilo, n-hexanoato de alilo, n-butyl n-hexanoato, n-octanoato de etilo, etil-3-metil-3-fenilglicidato, etil-2-trans-4-cis-decadienoato, 4-(p-hidroxifenil)-2-butanona, 2,6-dimetil-5-hepten-1-al y fenilacetaldehído.

40 La presente invención también se refiere a alimentos, como carnes, productos de carne, pescados y mariscos, con una vida útil aumentada y una resistencia aumentada contra el desarrollo de bacterias grampositivas. El procedimiento de preparación para fabricar alimentos usando los compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables de acuerdo con la invención comprende, por ejemplo, combinar una carne cruda, productos de carne, pescados y mariscos con uno o más fosfatos, uno o más lactatos, ácido láctico y preferiblemente y/o un saporífero adicional, seguido de procesamiento adicional tal como envasado o cocción. En este aspecto específico, la presente invención hace uso de fosfatos que son funcionales en activación de proteínas de la carne y productos de carne, pescados o mariscos y que además tienen propiedades para absorber los lactatos y saporíferos.

45 En este contexto, la presente invención se refiere a una composición de tratamiento de alimentos, particularmente en el tratamiento de carne, productos de carne, pescados y mariscos, en donde dicha composición comprende (i) uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, (ii) ácido láctico y/o lactatos, y (iii) uno o más fosfatos.

50 En una realización preferida de la invención, dicha composición de tratamiento de alimentos comprende

1. (i) uno, dos, tres o más de los compuestos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [18], [19], [20], [21] y/o sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente en una cantidad total de 0,0001 a 1% en peso, más preferiblemente en una cantidad total de 0,0005 a 0,5% en peso, incluso más preferiblemente en una cantidad total de 0,001 a 0,1% en peso, particular y preferiblemente en una cantidad total de 25 a 500 ppm,
- 55 2. (ii) lactato de sodio y/o lactato de potasio, preferiblemente en una cantidad total de 0,5 a 25% en peso, más preferiblemente en una cantidad total de 1 a 20% en peso, incluso más preferiblemente en una cantidad total de 1,5 a 15% en peso,

3. (iii) uno o más fosfatos de sodio y/o potasio seleccionados del grupo que consiste en ortofosfatos de sodio y/o potasio, pirofosfatos (difosfatos), metafosfatos y polifosfatos (hexametáfosfatos), preferiblemente en una cantidad total de 1 a 45% en peso, más preferiblemente en una cantidad total de 2 a 30% en peso, incluso más preferiblemente en una cantidad total de 3 a 25% en peso,
- 5 4. (iv) preferiblemente agua, más preferiblemente agua en una cantidad total de 50% en peso o más, incluso más preferiblemente en una cantidad total de 60% en peso o más, y opcionalmente
5. (v) uno o más de otros constituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, nitrito de sodio, nitrito de potasio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, lactato de calcio, diacetato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, diacetato de sodio, acetato de potasio, diacetato de potasio, ácido cítrico y citrato de sodio,
- 10 en donde las cantidades en cada caso se basan en el peso total de la composición de tratamiento de alimentos.

En otra realización preferida de la invención, uno o más sales de fosfato de sodio y/o potasio del constituyente (iii) se seleccionan entre fosfato trisódico (Na_3PO_4), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), tripolifosfato trisódico ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$), fosfato tripotásico (K_3PO_4), pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), tripolifosfato potásico ($\text{K}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$) y hexametáfosfato sódico (NaPO_3)₆.

- 15 Estas composiciones de tratamiento de alimentos son particularmente útiles para el tratamiento de carne, productos de carne, pescados y mariscos, para aumentar la resistencia del alimento contra el desarrollo de bacterias, en particular de los géneros *Listeria* (particularmente *Listeria monocytogenes*), *Lactobacillus*, *Clostridia*, *Micrococcus* (particularmente *Micrococcus luteus*), y/o *Bacillus* (particularmente *Bacillus cereus*), mediante lo cual la composición de tratamiento de alimentos se aplica al alimento en una cantidad para lograr una cantidad total de 0,25 a 6% en peso, preferiblemente de 0,5 a 4% en peso, de constituyentes (ii) ácido láctico y lactatos y (iii) fosfatos en el alimento tratado final.
- 20

- En una realización preferida, un material de acuerdo con la presente invención (preferiblemente que comprende una cantidad total de agua preferida o particularmente preferida anteriormente definida y que tiene un valor de pH en un intervalo preferido o particularmente preferido anteriormente indicado) es un producto cosmético adecuado para aplicación tópica a la membrana mucosa (mucosa) y/o la epidermis de un mamífero, preferiblemente en la forma de una loción aceite en agua, una leche, un (hidro)gel, un producto para el cuidado del cuerpo y/o el cabello (preferiblemente como un gel de ducha y/o un champú, un producto acondicionador del cabello o un desodorante), comprende
- 25

- uno o más tensioactivos no correspondientes a la fórmula I como se define en el contexto de la presente invención, preferiblemente uno o más tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros (zwitteriónicos) y biotensioactivos,
- 30

y/o

- uno o más mono-, di- o trioles que tienen 2 a 14 átomos de carbono, preferiblemente uno o más di- o trioles que tienen 3 a 12 átomos de carbono, en donde preferiblemente la cantidad total de mono-, di- y trioles es 1% en peso o más, más preferiblemente en el intervalo de 1,1 a 30% en peso,
- 35

y/o

- una o más sustancias de fragancia, preferiblemente una mezcla de tres, cinco, ocho a más sustancias de fragancia, más preferiblemente un perfume, preferiblemente sustancias de fragancia en una cantidad total de 0,1 a 3% en peso, más preferiblemente en una cantidad total de 0,15 a 2% en peso, incluso más preferiblemente en una cantidad total de 0,2 a 1% en peso,
- 40

en donde los porcentajes en cada caso se basan en el peso total del producto cosmético.

- Preferiblemente uno, varios o todos los mono-, di- o trioles que tienen 2 a 14 átomos de carbono se seleccionan del grupo que consiste en etanol, 1-propanol, 2-propanol, etilenglicol, 1,2-propilenglicol, glicerol (glicerina), 1,3-propandiol, 2-metil-1,3-propandiol, trimetilolpropano, 1,2-butandiol, 1,3-butandiol, 1,4-butandiol, 1,2,3-butantriol, 1,2,4-butantriol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1,2-pentandiol, 1,3-pentandiol, 1,5-pentandiol, 1-hexanol, 2-hexanol, 3-hexanol, 1,2-hexandiol, 1,3-hexandiol, dipropilenglicol, 1-octanol, 2-octanol, 3-octanol, 1,2-octandiol (caprilil glicol), 1,3-octandiol, 2-metil-5-ciclohexilpentanol, 2-metil-4-fenil-2-butanol, 4-metil-4-fenil-2-pentanol (dimetil fenil 2-butanol), 1-decanol, 2-decanol, 1,2-decandiol, 3-(2-etilhexiloxi)propano-1,2-diol (etilhexilglicerina, octoxiglicerina), 1-dodecanol, 2-dodecanol, 1,2-dodecandiol, 1,12-dodecandiol, 1-tetradecanol, 2-tetradecanol, 1,2-tetradecandiol y 1,14-tetradecandiol, en donde preferiblemente la cantidad total de mono-, di- y trioles que tienen 2 a 14 átomos de carbono es 0,5% en peso o más, más preferiblemente 1,0% en peso o más, incluso más preferiblemente 1,25% en peso o más, y preferiblemente está en el intervalo de 1,25 a 25% en peso, particularmente en el intervalo de 1,5 a 20% en peso, en cada caso en base al peso total del producto cosmético.
- 45
- 50

- Preferiblemente uno, varios o todos los di- o trioles que tienen 3 a 12 átomos de carbono se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-propilenglicol, glicerol (glicerina), 1,3-propandiol, 2-metil-1,3-propandiol, trimetilpropano (2-(hidroximetil)-2-etilpropano-1,3-diol), 1,2-butandiol, 1,4-butandiol, 1-pentanol, 2-pentanol, 1,2-pentandiol, 1,5-pentandiol, 1-hexanol, 2-hexanol, 1,2-hexandiol, dipropilenglicol, 1-octanol, 2-octanol, 1,2-octandiol, 2-metil-4-fenil-2-butanol, 4-metil-4-fenil-2-pentanol, 1-decanol, 1,2-decandiol, 1-dodecanol, 1,2-dodecandiol, 1,12-dodecandiol y 3-(2-etilhexiloxi)propano-1,2-diol (etilhexilglicerina), en donde preferiblemente la cantidad total de di- y trioles que tienen 3 a 12 átomos de carbono es 0,5% en peso o más, más preferiblemente 1,0% en peso o más, incluso más preferiblemente está en el intervalo de 1,25 a 15% en peso, particularmente en el intervalo de 1,5 a 10% en peso, en cada caso en base al peso total del producto cosmético.
- 5
- 10 Los tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros (zwitteriónicos) y biotensioactivos preferiblemente se seleccionan de
- tensioactivos aniónicos en base a los aniones permanentes (sulfato, sulfonato, fosfato) o aniones dependientes de pH (carboxilato), preferiblemente sulfatos [alquil sulfatos, como lauril sulfato de amonio, lauril sulfato de sodio (SDS), dodecil sulfato sódico], alquiléter sulfatos, como laureth sulfato sódico, también conocidos como lauril éter sulfato de sodio (SLES), mireth sulfato de sodio], sulfonatos [docusatos, tales como dioctil sulfosuccinato sódico, fluorotensioactivos de sulfonato (perfluorooctanosulfonato (PFOS), perfluorobutanosulfonato), alquil benceno sulfonatos], fosfatos [alquil aril éter fosfato, alquil éter fosfato], carboxilatos [alquil carboxilatos, sales de ácido graso (jabones), tales como estearato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, fluorotensioactivos de carboxilato tales como perfluorononanoato, perfluorooctanoato (PFOA o PFO)],
 - 15
 - 20 - tensioactivos catiónicos basados en aminas primarias, secundarias o terciarias dependientes del pH (como dihidrocloruro de octenidina, cationes de amonio cuaternario, preferiblemente sales de alquiltrimetilamonio (como bromuro de cetil trimetilamonio (bromuro de hexadecil trimetil amonio), cloruro de cetil trimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencentonio, cloruro de dimetildioctadecilamonio y bromuro de dioctadecildimetilamonio),
 - 25 - tensioactivos zwitteriónicos (anfóteros) basados en aminas primarias, secundarias o terciarias o catión de amonio cuaternario con sulfonatos (como (3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato) (CHAPS), sultainas (como cocamidopropil hidroxisultaina), carboxilatos (p. ej., de aminoácidos, iminoácidos), betaínas (como cocamidopropil betaína) y fosfatos (como lecitinas),
 - tensioactivos no iónicos, preferiblemente alcoholes grasos (tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetioestearílico (que esencialmente consiste en alcoholes cetílicos y estearílicos), alcohol oleílico), polioxietilenglicol alquil éteres $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$ (como octaetilenglicol monododecil éter, pentaetilenglicol monododecil éter), polioxipropilenglicol alquil éteres $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6)_{1-25}-\text{OH}$, glucósido alquil éteres $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{glucósido})_{1-3}-\text{OH}$ (como decil glucósido, lauril glucósido, octil glucósido), polioxietilenglicol octilfenol éteres $\text{C}_8\text{H}_{17}-(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$ (como Triton X-100), polioxietilenglicol alquilfenol éteres $\text{C}_9\text{H}_{19}-(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$ (como nonoxinol-9), glicerol alquil ésteres (como gliceril laurato), polioxietilenglicol sorbitán alquil ésteres (como polisorbato, preferiblemente polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85 y/o polisorbato 120; estos se comercializan, p. ej., con las marcas Canarcel[®] o Tween[®]), sorbitan alquil ésteres, cocamida MEA, cocamida DEA, óxido de dodecildimetilamina, copolímeros en bloque de polietilenglicol (como poloxámeros (comercializados, p. ej., con la marca Pluronic[®])), y amina de sebo polietoxilada (POEA),
 - 30
 - 35
 - 40 - biotensioactivos, preferiblemente soforolípidos, ramnolípidos, lípidos de manosil-eritritol y lipopéptidos (los lipopéptidos preferidos son clamidocina, surfactina, liquenisina G y lipopéptidos de tipo fengicina).
- Preferiblemente, una, dos, tres, cuatro, cinco o más sustancias de fragancia con una o más notas seleccionadas del grupo de frescas, florales, aldehídicas, acuosas, frutales, dulces, amaderadas, almizcladas, verdes y herbales, más
- 45 preferiblemente con una o más notas seleccionadas del grupo floral (preferiblemente rosas y/o lirio del valle, aldehídicas, vainilla, cítricos, sándalo y almizcle.
- La epidermis se refiere a las capas más externas de las células en la piel de un mamífero, en particular ciertas partes del cuerpo de un ser humano, a saber, mano, brazo, pie, cabeza y región axilar (particularmente la axila). Las cavidades de las líneas de la membrana mucosa expuestas al entorno externo y a los órganos internos,
- 50 particularmente las fosas nasales, la boca (cavidad bucal), los labios, los párpados y la zona genital.
- Una composición desodorante cosmética de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprende
- una cantidad antimicrobiana eficaz de uno o más compuestos de fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente 2 ppm o más, más preferiblemente 5 ppm o más, incluso más preferiblemente 10 ppm o más,
 - 55 - agua, preferiblemente en una cantidad total de 10% en peso o más, más preferiblemente en una cantidad total de 50% en peso o más, particular y preferiblemente en una cantidad total de 60% en peso o más,

- uno o más alcoholes seleccionados del grupo que consiste en etanol, 1,2-propileno glicol, glicerol (glicerina), 2-metil-1,3-propandiol, 1,2-butandiol, 1,3-butandiol, 1,4-butandiol, 1,2,4-butantriol, 1-pentanol, 1,2-pentandiol, 1,5-pentandiol, 1,2-hexandiol, 1-octanol, 1,2-octandiol, and 3-(2-etilhexiloxi)propano-1,2-diol (etilhexilglicerina, octoxiglicerina), preferiblemente en una cantidad total de 1,5% en peso o más, más preferiblemente en una cantidad total de 2,5% en peso o más,

en donde las cantidades indicadas en cada caso se relacionan con el peso total de la composición desodorante cosmética.

Dicha composición desodorante cosmética de acuerdo con la presente invención preferiblemente comprende además uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en antitranspirantes, sustancias de fragancia y otros tensioactivos.

Los antitranspirantes inhiben la secreción de sudoración. Como antitranspirantes en general se usan las sales metálicas astringentes, en particular se usan las sales metálicas inorgánicas u orgánicas de los elementos aluminio, zinc, magnesio, estaño y zirconio, además de sus mezclas. Frecuentemente, también se utilizan las sales de aluminio y zirconio y sus mezclas en forma compleja, en donde se emplean propilenglicol, polietilenglicol o glicerina como agentes formadores de complejo. Uno o más antitranspirantes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en aluminio clorhidrato; aluminio sesquiclorhidrato, aluminio clorohidrex propilenglicol, aluminio diclorohidrex propilenglicol, aluminio sesquiclorohidrex propilenglicol, aluminio clorohidrex polietilenglicol, aluminio diclorohidrex polietilenglicol, aluminio sesquiclorohidrex polietilenglicol, aluminio cloruro, aluminio zirconio clorhidrato, aluminio zirconio triclорhidrato, aluminio zirconio tetraclorhidrato, aluminio zirconio pentaclorhidrato, aluminio zirconio octaclorhidrato, aluminio zirconio triclорhidrex-glicerina, aluminio zirconio tetraclorohidrex-glicerina, aluminio zirconio pentaclorohidrex-glicerina, aluminio zirconio octaclorohidrex-glicerina, aluminio cloruro básico, zirconio hidroxiclорuro, zirconio cloruro.

Preferiblemente, uno o más de los otros tensioactivos se seleccionan del grupo que consiste en los tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos o tensioactivos anfóteros explícitamente mencionados anteriormente.

Los ejemplos de materiales preferidos de acuerdo con la presente invención, particularmente materiales para consumo oral, son

- productos que contienen frutas o verduras (preferiblemente productos que contienen jugo, extracto, puré, mezcla, pulpa, concentrado, partes disecadas de limón, lima, pomelo, naranja, naranja dulce, naranja amarga, bergamota, mandarina, manzana, pera, opuntia, durazno, damasco, higo, piña, ciruelas pasa, mango, melón, ciruela, kiwi, lichi, banana, cereza, cereza dulce, fresa, frambuesa, grosella roja, grosella negra, zarzamora, arándano, mora, maracuyá, uvas (uva blanca, uva roja, uva verde, uva rosada), granada, acerola, tomate, zanahoria, chirivía, zapallo, lechuga, repollo, repollo fermentado, frijoles, habas, patatas, Morrón, chilli rojo, chilli verde, cebolla, apio, pepino, puerro, brócoli, coliflor, rábano, berenjena, zucchini),

- productos a base de soya (preferiblemente leche de soya, bebidas de soya, yogures de soya),

- bebidas y jarabes no alcohólicos (preferiblemente limonadas, concentrados de bebidas (jarabes), gaseosas no carbonatadas y gaseosas carbonatadas),

- bebidas alcohólicas,

- productos que contienen 50% en peso o más de agua y uno o más de otros extractos de hierbas y/o especias (preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en vainilla, canela, anís, hinojo, clavo, cardamomo, tamarindo, canela, pimienta de Jamaica, pimienta negra, regaliz, jengibre, rosa mosqueta, té verde, té rojo, té rooibos, mate, té de cyclopia, té pu-erh, té oolong, té negro, granos de café, granos de cacao, menta, mentaverde y wintergreen),

- productos lácteos o a base de lácteos no congelados fermentados o no fermentados (preferiblemente leche, cuajada, queso crema, queso, cremas, pudines, mousses, bebidas a base de leche, yogures para beber y yogures),

- productos congelados (preferiblemente helado, yogur helado, sorbete, leche helada, cremas heladas, helados de agua, granitas y purés de frutas congeladas),

- masas (preferiblemente masa de panqueques, masa de waffle, masa de pasteles, masa de pan, masa de bollos, masa de pastas),

- emulsiones aceite en agua (pastas para untar, salsas y aderezos (ensalada).

En una realización preferida, uno o más compuestos de la fórmula I y/o sus sales fisiológicamente aceptables (para uso) de acuerdo con la presente invención, los extractos de acuerdo con la presente invención se combinan con uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en ácido láctico, lactosa, sacarosa, sales de calcio

(preferiblemente fosfato de calcio, gluconato de calcio, lactato de calcio y cloruro de calcio), óxido de calcio, sales de magnesio, óxido de magnesio, sales de hierro (preferiblemente fumarato ferroso, succinato ferroso, sucrato-malato de hierro, fructato-malato de hierro, sucrato-citrato de hierro, fructato-citrato de hierro, sucrato-ascorbato de hierro, fructato-ascorbato de hierro y sus mezclas), vitamina A (particularmente retinol (vitamina A1)), vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, tiamina, niacina, biotina, riboflavina, ácido pantoténico, ácido fólico, daidzeína, genisteína, proteínas (preferiblemente caseína, caseinatos (preferiblemente caseinato de sodio), proteína de soja, hidrolizado de proteína de la leche, aislado de proteína de la leche, proteína del suero, hidrolizado de la proteína del suero, aislado de proteína del suero, proteína de soja, hidrolizado de proteína de soja, aislado de proteína de soja), leche en polvo, soja en polvo, ácidos grasos poliinsaturados [preferiblemente ácidos omega-3-, omega-6- y/u omega-9, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido docosahexaenoico (DHA, ácido *all-cis*-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico), ácido eicosatetraenoico (ETA, ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosatetraenoico (ETA, ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido estearidónico (SDA, ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido docosapentaenoico (DPA; ácido clupanodónico, ácido *all-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido linoleico, ácido α -linolénico (ácido *all-cis*-9,12,15-octadecatrienoico) y ácido γ -linolénico], aceite de soja, grasa láctea, aceite de pescado (refinado), aceite de algas, aceite de calamar, aceite de linaza, aceite de uva y triglicéridos derivados de los ácidos grasos ácido mirístico, ácido palmítico y/o ácido oleico, formando así materiales particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención, particularmente materiales adecuados para consumo oral.

Preferiblemente, un material de acuerdo con la presente invención (preferiblemente que comprende una cantidad de agua total preferida o particularmente preferida anteriormente mencionada y que tiene un valor de pH en un intervalo preferido o particularmente preferido anteriormente indicado) adecuado para consumo oral comprende una cantidad total de ácido glutámico y glutamato sódico de menos de 0,2% en peso, preferiblemente de menos de 0,15% en peso, más preferiblemente de menos de 0,1% en peso, particular y preferiblemente de menos de 0,05% en peso y lo más preferiblemente libre de ácido glutámico y glutamato sódico.

Los ejemplos de estabilizadores y/o espesantes que pueden ser parte de un material (preferiblemente para consumo oral) de acuerdo con la presente invención preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en polímeros de carbohidrato (polisacáridos, preferiblemente almidones, povidona (número E E1200), almidones físicamente modificados, almidones químicamente modificados (preferiblemente almidón oxidado (número E E1404), fosfato de monoalmidón (número E E1410), fosfato de dialmidón (número E E1412), fosfato de dialmidón fosfatado (número E E1413), fosfato de dialmidón acetilado (número E E1414), almidón acetilado (acetato de almidón esterificado con anhídrido acético; número E E1420), adipato de dialmidón acetilado (número E E1422), hidroxipropil almidón (número E E1440), fosfato de hidroxipropil dialmidón (número E E1442) succinato de otenil almidón sódico (número E E1450) y almidón oxidado acetilado (número E E1451)), ciclodextrinas, celulosas, celulosas modificadas (preferiblemente metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa), goma arábiga, goma ghatti, goma tragacanto, goma karaya, carragenina, goma guar, goma de algarroba (harina de algarroba, goma de garrofín, número E E410), alginatos, pectinas, inulina y goma xantano.

En otra realización preferida, la cantidad total de compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables en un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, está en el intervalo de 1 a 200 ppm, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 150 ppm, incluso más preferiblemente en el intervalo de 5 a 100 ppm, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

Preferiblemente, la cantidad total de glucosa, fructosa y sacarosa de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, está en el intervalo de 1,5 a 15,0% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 2,0 a 12,0% en peso, incluso más preferiblemente en el intervalo de 2,5 a 10,5% en peso, particular y preferiblemente en el intervalo de 3,0 a 9,5% en peso, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

La glucosa, fructosa y sacarosa están disponibles comercialmente de varias fuentes y en diversas formas, y se pueden obtener de fuentes vegetales adecuadas, por ejemplo de remolacha azucarera (*Beta vulgaris ssp.*, fracciones del azúcar, jarabe de azúcar, melaza), de caña de azúcar (*Saccharum officinarum ssp.*, p. ej., melaza, jarabes de azúcar), de arce azucarero (*Acer ssp.*), de agave (jugo espeso de agave), sorgo, ciertas palmas, jarabe de azúcar invertido, jarabe de maíz de alta fructosa (HFCS, también llamado jarabe de glucosa-fructosa, p. ej., hecho a partir de almidón de trigo o maíz) o concentrados de frutas (p. ej., de manzanas o peras, jarabe de manzana, jarabe de pera).

En una realización preferida, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente comprende uno, dos, tres o más saporíferos frutales que tienen un peso molecular en el intervalo de 135 a 190 g/mol, más preferiblemente un peso molecular en el intervalo de 135 a 180 g/mol, en donde dichos saporíferos frutales imparten una nota de sabor seleccionada del grupo que consiste en limón, lima, pomelo, naranja, naranja dulce, naranja amarga, bergamote, mandarina, manzana, pera, opuntia, durazno, damasco, piña, ciruela pasa, mango, melón, ciruela, kiwi, lichí,

banana, cereza, cereza dulce, fresa, frambuesa, grosella roja, grosella negra, zarzamora, arándano, maracuyá, uva, granada, acerola, coco, vainilla y sus mezclas.

5 Preferiblemente, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno más ácidos de alimentos orgánicos (es decir, ácidos orgánicos adecuados para consumo oral), preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido acético, ácido adípico, ácido cafeotánico, ácido cítrico, ácido iso-cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido glicérico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido quínico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico y sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente sus sales de sodio y/o potasio y/o calcio y/o magnesio.

10 Las sales fisiológicamente aceptables preferidas de ácido fosfórico son por ejemplo acetato de sodio, fosfato de monosodio, fosfato disódico, fosfato monopotásico, fosfato dipotásico, hexametáfosfato de sodio y bis-fosfonatos de sodio.

15 Preferiblemente, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más ácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácidos pirofosfóricos, ácidos polifosfóricos, ácidos bisfosfónicos y sus sales fisiológicamente aceptables.

Un material para consumo oral más preferido de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende

- sacarosa, y/o

20 - una mezcla de glucosa y fructosa, en donde la cantidad de fructosa está en el intervalo de 30 a 95% en peso, preferiblemente 40 a 92% en peso, en base a la cantidad total de glucosa y fructosa en el material para consumo oral.

25 Otro material para consumo oral preferido de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más constituyentes adicionales adecuados para consumo seleccionados entre:

- uno o más emulsionantes, y/o

- uno o más antioxidantes y opcionalmente una o más sustancias para intensificar el efecto antioxidante de dichos antioxidantes, y/o

- uno o más conservantes, y/o

30 - una o más vitaminas y sus sales o ésteres fisiológicamente aceptables, y/o

- uno o más agentes colorantes, y/o

- uno o más agentes de pesaje, y/o

- uno o más alcoholes de azúcar, y/o

- uno o más edulcorantes de gran potencia, preferiblemente uno o más edulcorantes naturales de alta potencia, y/o

35 - uno o más estabilizadores y/o espesantes.

Preferiblemente, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para usar de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más constituyentes adicionales adecuados para consumo oral, particularmente

40 uno o más emulsionantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en lecitinas (preferiblemente lecitinas naturales, particularmente lecitina de huevo o soya), fosfolípidos (preferiblemente fosfatidilcolinas), monoacilgliceroles y diacilgliceroles,

y/o

- uno o más antioxidantes y opcionalmente una o más sustancias para intensificar el efecto antioxidante de dichos antioxidantes,

45 y/o

- uno o más conservantes (preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ácido benzoico, benzoato sódico, benzoato de potasio, ácido sórbico, sorbato sódico, hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado

(BHT)), preferiblemente en una cantidad total de 0,05 a 0,5% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 0,3% en peso, en base al peso total de la composición,

y/o

- 5 - una o más vitaminas y sus sales o ésteres fisiológicamente aceptables, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en vitamina A, palmitato de vitamina A, vitamina B1, vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B6, vitamina B9 (ácido fólico) vitamina B12, vitamina C (ácido ascórbico), ascorbato monosódico, ascorbato monopotásico, diascorbato cálcico, diascorbato de magnesio, ascorbil palmitato, ascorbil estearato, vitamina D y vitamina E, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E, vitamina H (biotina), vitamina K,

y/o

- 10 - uno o más agentes colorantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en carotenos (número E E160a, preferiblemente beta-caroteno), extracto de pimentón (número E E160c), polvo de jugo de remolacha (que comprende betanina, remolacha roja, número E E162), achiote (número E E160b), antocianinas (número E E163), clorofilas (número E E140), turmérico (número E E100, que comprende curcumina), tartrazina (amarillo FD&C núm. 5, número E E102), amaranto (número E E123), dióxido de titanio (número E E171), óxido de hierro e hidróxidos de hierro (número E E172), eritrosina (número E E127), color caramelo (número E E150, preferiblemente E150d), amarillo FD&C núm. 6 (número E E110), allura rojo (rojo FD&C núm.40, número E E129), verde FD&C núm. 3 (verde rápido, número E E143), azul FD&C núm. 1 (azul brillante, número E E133) y azul FD&C núm. 2 (indigotina, número E E132),

y/o

- 20 - una o más sustancias de sabor amargo seleccionadas del grupo que consiste en quinina, neohesperidina, hesperidina, naringina, quercitrina, floridzina, floretin-2-O'-xiloglucósido, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido neoclorogénico, ácido croptoclorogénico, limonoides (preferiblemente limonina o nomilina de frutas cítricas), lupolonas de lúpulo, humulonas de lúpulo, ésteres de ácido gálico y elágico de carbohidratos (preferiblemente pentagalactoglucosa), catequinas y epicatequinas (preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en catequinas galoiladas, epicatequinas galoiladas, galocatequinas o epigalocatequinas, galocatequinas galoiladas o epigalocatequinas galoiladas), teaflavinas (en particular teaflavina, isoteaflavina, neoteaflavina), teaflavinas galoiladas y procianidinas (= proantocianidinas) (en particular Procianidina B1, Procianidina B2, Procianidina A2, Procianidina B5 y Procianidina C1),

y/o

- 30 - uno o más estabilizantes y/o espesantes, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en octenil succinato sódico, carboximetilcelulosa sódica, maltodextrina, goma arábiga, goma guar, goma de algarroba, alginatos, pectina y goma xantano.

Los ejemplos de estabilizantes y/o espesantes que pueden ser parte de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la invención, preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en polímeros de carbohidrato (polisacáridos), ciclodextrinas, almidones, almidones degradados (hidrolizados de almidón), almidones química o físicamente modificados (preferiblemente octenil succinato almidón de sodio, E1450), celulosas modificadas (preferiblemente carboximetilcelulosa), goma arábiga, goma, goma tragacanto, goma karaya, carragenina, goma guar, goma de algarroba (harina de algarroba), alginatos, pectina, inulina y goma xantano.

- 40 Si algún material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más espesantes, entonces la cantidad total de espesantes preferiblemente está en el intervalo de 0,0025 a 1% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 0,4%, incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,015 a 0,2%, en cada caso en base al peso total de la composición.

- 45 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente comprende 200 ppm o más de hidrógeno carbonato (HCO_3^-), más preferiblemente 250 ppm o más hidrógeno carbonato, incluso más preferiblemente 300 ppm o más hidrógeno carbonato, y particular y preferiblemente 400 ppm o más hidrógeno carbonato, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

- 50 Si un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es carbonatado, la cantidad total de dióxido de carbono (CO_2) preferiblemente está en el intervalo de 0,02 a 5,0% en peso, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 3% en peso, incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2,5% en peso, particular y preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 2,0% en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de 0,25 a 1,5% en peso, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

55

Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, puede adicionalmente comprender lactosa y/o maltosa, y/o uno o más alcoholes azucarados tales como dulcitol, fucitol, maltitol, eritritol, isomaltitol (E 953), lactitol (E 966), maltitol, mannitol (E421), sorbitol (E420), xilitol (E967), y mezclas de estos.

5 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, puede adicionalmente comprender uno o más edulcorantes de alta potencia preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en ciclamato de sodio, acesulfamo K, neohesperidina dihidrocalcona, sacarina, sacarina sal de sodio, aspartamo, superaspartamo, neotamo, alitamo, sucralosa, magap, lugdunamo, carrelamo, sucrononato, sucrooctato, miraculina, curculina, monelina, mabinlina, taumatina, curculina, 10 brazzeína, pentadina, o sus extractos o fracciones obtenidos de fuentes naturales que contienen dichos aminoácidos y/o proteínas, neohesperidina dihidrocalcona, esteviolglicosido, esteviósido, esteviolbósido, rebaudiósidos (preferiblemente rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, rebaudiósido G, rebaudiósido H, dulcósido, rubusósido), suavíósido A, suavíósido B, suavíósido G, suavíósido H, suavíósido I, suavíósido J, baiyunósido 1, baiyunósido 2, flomisósido 1, flomisósido 2, flomisósido 3, flomisósido 4, 15 abrusósido A, abrusósido B, abrusósido C, abrusósido D, ciclocariósido A y ciclocariósido I, oslandin, polipósido A, strogin 1, strogin 2, strogin 4, seliguanin A, dihidroquercetin-3-acetato, perilartina, telosmósido A₁₅, periandrin I-V, pterocariósido, ciclocariósido, mukuroziosida, briósido, brionósido, brionodulcósido, carnosiflósido, escandenósido, gipenósido, trilobatin, floridzin, dihidroflavanol, hematoxiina, cianina, ácido clorogénico, albizasaponin, telosmósido, gaudicaudiósido, mogrósido, hernandulcina, monatin, ácido glicerretina, glicirrizina, filodulcina o sus sales fisiológicamente aceptables, preferiblemente sus respectivas sales de potasio, sodio, calcio o amonio, extractos de 20 regaliz (*Glycyrrhizza glabra ssp.*), extractos de *Lippia dulcis*, extractos de *Momordica ssp.* o sustancias individuales (en particular *Momordica grosvenori* [Luo Han Guo] y los mogrósidos obtenidos a partir de allí), extractos de *Hydrangea dulcis* o *Stevia ssp.* (p. ej., *Stevia rebaudiana*) o sustancias individuales.

25 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente comprende uno o más edulcorantes de alta potencia, preferiblemente seleccionados del grupo anteriormente indicado, más preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en aspartamo, neotamo, superaspartamo, advantamo, sacarina, sucralosa, ciclamato, acesulfamo, tagatosa, monelina, esteviósido, rebaudiósido A, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rubusósido, filodulcina, hernandulcina, taumatina, brazzeína, miraculina, glicirrizina, ácido glicirretínico, las sales fisiológicamente aceptables 30 (preferiblemente las sales de sodio, potasio o calcio) de estos compuestos.

Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente comprende una cantidad total de menos de 4,5% en peso de grasas y aceites grasos (es decir, triglicéridos), más preferiblemente menos de 3,5% en peso de grasas y aceites grasos, incluso más preferiblemente menos de 2,0% en peso de grasas y aceites grasos, particular y 35 preferiblemente menos de 1,0% en peso de grasas y aceites grasos, y lo más preferiblemente menos de 0,5% en peso de grasas y aceites grasos, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente comprende una cantidad total de menos de 5,0% en peso de proteínas, más preferiblemente menos de 4,0% en peso de proteínas, incluso más preferiblemente menos de 3,0% 40 en peso de proteínas, particular y preferiblemente menos de 1,0% en peso de proteínas y lo más preferiblemente menos de 0,5% en peso de proteínas, en cada caso en base al peso total del material para consumo oral.

Los materiales para consumo oral preferidos de acuerdo con la presente invención son bebidas alcohólicas o no alcohólicas (preferiblemente bebidas que contienen café, bebidas que contienen té, bebidas que contienen cacao, tragos que contienen vino, tragos que contienen cerveza, gaseosas que contienen fruta, bebidas isotónicas, 45 gaseosas, bebidas energéticas, néctares, jugos de frutas y verduras, polvos para bebidas instantáneas después de diluir en agua, bebidas concentradas, jarabes de bebidas, jarabes para máquinas de bebidas, batidos), productos lácteos (preferiblemente leche saborizada, yogures, yogures para beber, kefir, bebidas con suero de mantequilla, licuados con leche, bebidas con leche), productos helados (agua con hielo, helado), preparaciones con frutas (preferiblemente sorbetes, salsas de frutas, rellenos de frutas, helados de fruta), productos con vegetales 50 (preferiblemente productos con leche de soya, ketchup, salsas), emulsiones (preferiblemente mayonesa, remoulade, aderezos, emulsiones con sabor para panadería), mermeladas, jaleas, rellenos de panadería, pickles en salmuera, composiciones de jugo congeladas, golosinas agrias, rellenos para pasteles de frutas, postres, marinadas y sopas.

Una bebida (preferiblemente ácida) preferida de la presente invención se puede preparar, por ejemplo, a partir de una correspondiente composición de jarabe (preferiblemente ácida) basada en una dilución o proporción del jarabe 55 (preferiblemente ácido). Los expertos en la técnica reconocen que una proporción común para una bebida, p. ej., una bebida carbonatada saborizada con cola, es 1+5 de modo que quien la prepara usa una parte de jarabe de cola y cinco partes de agua para preparar la bebida (preferiblemente ácida) a partir del jarabe (preferiblemente ácido). La cantidad de jarabe (preferiblemente ácido) empleada para preparar la bebida (preferiblemente ácida) de la presente invención dependerá, desde ya, de la concentración del jarabe y del producto final deseado. El experto en la técnica 60 puede determinar fácilmente dicha cantidad.

- 5 En una realización preferida, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es claro. El término "claro" en el contexto de la presente invención se refiere a una composición de materia que tiene una turbidez de menos de 25 FNU (Unidades Nefelométricas de Formazina) según lo medido de conformidad con DIN EN ISO 7027 – Calidad del agua – Determinación de turbidez (ISO 7027:1999).
- Preferiblemente, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, posee una turbidez de menos de 12 FNU, más preferiblemente de menos de 6 FNU, preferiblemente medida con un medidor de turbidez Hach 2100N IS.
- 10 Los materiales para consumo oral preferidos de acuerdo con la presente invención son en particular bebidas claras o turbias (carbonatadas o no carbonatadas), preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en limonada, gaseosas carbonatadas, té, té helado, mezclas de cerveza y limonada, cola, mezclas de cerveza y cola, limonada y suero, té, mezclas de cerveza y limonada, bebidas cola, mezclas de cerveza y cola, y bebidas de suero, y los concentrados para producir dichas bebidas.
- 15 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención (como se definió anteriormente) a 20°C y 1013 mbar preferiblemente se puede verter, y más preferiblemente es líquido.
- Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la invención, preferiblemente tiene un valor de viscosidad dinámica menor que 1250 mPa s (mPa s = milipascal segundos; equivalente a cP = centiPoise), preferiblemente de menos de 600 mPa s, más preferiblemente de menos de 250 mPa s, particular y preferiblemente de menos de 100 mPa s, especial y preferiblemente de menos de 50 mPa s, y lo más preferiblemente de menos de 25 mPa s, en cada caso medidos a 20°C y a un índice de cizalladura de $D = 10 \text{ s}^{-1}$, p. ej., según lo determinado con un viscosímetro Brookfield® de acuerdo con DIN 53018.
- 20 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la invención, preferiblemente posee un valor de viscosidad dinámica de 1 a 1000 mPa s (mPa s = milipascales segundos; equivalente a cP = centiPoise), preferiblemente en el intervalo de 2 a 500 mPa s, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 125 mPa s, particular y preferiblemente en el intervalo de 3 a 50 mPa s, especial y preferiblemente en el intervalo de 3 a 25 mPa s, en cada caso medido a 20°C de acuerdo con DIN 53018.
- 25 El sabor de un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular de una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en fresas, cítricos, frutas con pepitas, especias, hierbas, mentas, té, café, leche y/o productos lácteos, y más particular y preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en cola, limón, lima, lima-limón, pomelo, naranja, naranja dulce, naranja amarga, bergamota, mandarina, manzana, pera, opuntia, durazno, damasco, piña, ciruela pasa, mango, melón, ciruela, kiwi, lichi, banana, cereza, cereza dulce, fresa, frambuesa, grosella roja, grosella negra, zarzamora, arándano, maracuyá, uva, granada, acerola, vainilla, canela, anís, hinojo, clovo, cardamomo, tamarindo, nuez moscada, pimienta de Jamaica, pimienta negra, miel, regaliz, ginger ale, jengibre, cerveza de raíz, rosa mosqueta, té verde, té rojo, té rooibos, mate, té honeybush, té pu-erh, té oolong, té negro, kombucha, leche, café, expreso, cacao, chocolate, avellana, nuez, almendra, menta, hierbabuena, wintergreen y sus mezclas.
- 30 En una realización preferida, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más ácidos aminocarboxílicos y/o uno o más ácidos aminosulfónicos, preferiblemente ácido gamma-aminobutírico y/o taurina (ácido 2-aminoetanosulfónico).
- 35 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, puede preferiblemente comprender uno o más ingredientes derivados de frutas, en particular sabores frutales, jugos de frutas, purés de frutas y concentrados de jugos de frutas.
- 40 Los jugos de frutas o concentrados de jugos de frutas que se pueden usar preferiblemente derivan de cítricos como naranja, limón, pomelo y mandarina, y de otras frutas tales como manzana, pera, uva, damasco y piña. A su vez, los jugos de frutas y concentrados de frutas puede derivar de frutas blandas como zarzamora, grosella espinosa, grosella, arándano, sauco, fresa y frambuesa.
- 45 Preferiblemente, un material para consumo oral de acuerdo con presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es una emulsión. Las densidades de la fase dispersa, que se prefieren para una estabilización adecuada y para evitar la formación de anillo, preferiblemente yacen en el intervalo de 0,92 a 1,06 g / ml, más preferiblemente en el intervalo de 0,94 a 1,03 g / ml. "Formación de anillo" es la formación de un aro alrededor del cuello de un recipiente (bebida) que se intenta evitar.
- 50 Si un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, comprende uno o más agentes de pesaje, estos preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en sacarosa acetato isobutirato (SAIB, E 444), goma de éster (E 445), goma damar y aceites vegetales bromados en una cantidad que no excede las concentraciones respectivas legalmente autorizadas.
- 55

En una realización preferida, un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es una emulsión opaca (turbia), preferiblemente que comprende uno o más agentes de opacidad, como dióxido de titanio, aceite de palma o aceites de terpeno como limoneno.

- 5 Un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es una emulsión, p. ej., preparada como se describe en los documentos US 5.616.358, EP 2 025 250 o EP 1 151 677.

10 Si un material para consumo oral de acuerdo con la presente invención, en particular una composición lista para beber de acuerdo con la presente invención, es una emulsión opaca (turbia), el tamaño de partícula D90 (gotita) de la fase dispersa (según lo medido por difracción láser) está en el intervalo de 0,15 a 1,0 μm (micrómetros), en algunas realizaciones preferidas en el intervalo de 0,35 a 0,5 μm , en algunas otras realizaciones preferidas en el intervalo de 0,6 a 0,75 μm .

15 En una realización preferida, una bebida de acuerdo con la presente invención comprende un aceite de terpeno, más preferiblemente un aceite cítrico de terpeno. Los aceites de terpeno preferidos en el contexto de la presente invención comprenden o consisten en aceites de naranja, limón y/o pomelo, y fracciones de estos, preferiblemente limoneno (especialmente D-limoneno) y/o terpenos de aceite de naranja.

20 Un material de acuerdo con la presente invención, preferiblemente un producto alimentario o cosmético de acuerdo con la presente invención, puede además comprender uno o más agentes de refrigeración fisiológicos, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en derivados de mentona (preferiblemente L-mentona glicerol cetal), p-mentano-3,8-diol, cubebol, isopulegol y sus ésteres (preferiblemente L-(-)-isopulegol, L-(-)-isopulegol acetato), mentil éteres (preferiblemente (L-mentoxi)-1,2-propanodiol, (L-mentoxi)-2-metil-1,2-propanodiol, L-mentil-metiléter), mentil ésteres (preferiblemente mentil formiato, mentil acetato, mentil isobutirato, mentil lactato, L-mentil-L-lactato, L-mentil-D-lactato, L-mentil-(2-metoxi)acetato, L-mentil-(2-metoxietoxi)acetato, L-mentil piroglutamato), mentil carbonatos (preferiblemente L-mentil propilenglicol carbonato, L-mentil etilenglicol carbonato, L-mentil glicerol carbonato o sus mezclas), semi-ésteres de mentoles con un ácido dicarboxílico o sus derivados (preferiblemente mentil oxamato, mentil-N-metiloxamato, mentil-N-etiloxamato, mono-L-mentil succinato, mono-L-mentil glutarato, mono-L-mentil malonato, éster-N,N-(dimetil)amida de ácido O-L-mentil succínico, éster amida de ácido O-L-mentil succínico), derivados de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico (preferiblemente M-metil-amida de ácido 2,3-dimetil-2-(2-propil)-butanoico [WS-23]), amidas de ácido mentano carboxílico (preferiblemente N-etil amida de ácido L-mentano carboxílico [WS-3], éster N^o-(L-mentanocarbonil)glicina etílico [WS-5], N-(4-metoxifenil)-amida de ácido mentano carboxílico -N-(4-metoxifenil)-amida [WS-12], M-terc-butyl-amida de ácido L-mentano carboxílico [WS-14], N-(4-cianofenil)amida de ácido L-mentano carboxílico-, N-(4-cianometilfenil) p-mentnocarboxamida), N-(alcoialquil)amidias de ácido L-mentano carboxílico, N-(alquiltioalquil)amidias de ácido L-mentano carboxílico y derivados de pirrolidona de derivados de cicloalquildiona (preferiblemente 3-metil-2(1-pirrolidini))-2-ciclopenten-1-ona).

40 En un aspecto de la presente invención, los productos cosméticos preferidos de la invención son productos de higiene oral (productos para el cuidado oral). Los productos de higiene oral preferidos son cremas, geles, pastas, espumas, emulsiones, suspensiones, aerosoles, pulverizaciones o gomas de mascar. Dichas formulaciones sirven para limpiar y cuidar la sustancia de los dientes y la cavidad bucal y para refrescar el aliento. Los productos de higiene oral más preferidos son pastas dentales, geles dentales, geles dentales 2 en 1, enjuagues bucales, gárgaras y pulverizaciones bucales o para el aliento.

45 Un cosmético, en particular un producto de higiene oral de acuerdo con la invención puede contener otras sustancias auxiliares tales como aquellas que se utilizan convencionalmente en dichas preparaciones, por ejemplo otros conservantes, abrasivos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes que previenen la irritación, agentes que inhiben la irritación, otros agentes antimicrobianos, antioxidantes, astringentes, agentes antisépticos, antiestática, aglutinantes, tampones, materiales de soporte, agentes quelantes, estimulantes celulares, agentes de limpieza, agentes acondicionadores, otras sustancias activas de superficie, agentes desodorantes, suavizantes, emulsionantes, enzimas, aceites esenciales, formadores de película, agentes espumantes, estabilizadores de espuma, sustancias para prevenir espumación, agentes gelificantes, sustancias humectantes, sustancias que retienen la humedad, agentes blanqueadores, abrillantadores ópticos, agentes que repelen la suciedad, lubricantes, opacificadores, abrillantadores, polímeros, polvos, proteínas, siliconas, agentes que alivian la piel, agentes que limpian la piel, agentes que cuidan la piel, agentes cicatrizantes de la piel, agentes que refrigeran la piel, agentes que entibian la piel, estabilizadores, espesantes, vitaminas, aceites, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos mono- o poliinsaturados, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos grasos, tintes, agentes protectores del color, pigmentos, sustancias aromáticas, perfumes y otros constituyentes convencionales, como alcoholes, polioles, electrolitos, disolventes orgánicos, edulcorantes, sustitutos del azúcar, sílices, carbonato cálcico, hidrógeno fosfato de calcio, óxido de aluminio, fluoruros, zinc, estaño, potasio, sales de sodio y estroncio, pirofosfatos, peróxido de hidrógeno e hidroxipatitas.

60 Los ejemplos de sustancias aromáticas que preferiblemente pueden ser parte de un producto de higiene oral de acuerdo con la invención son: anetol, mentol, mentona, isomentona, mentil acetato, mentil propionato, mentofurano,

5 mintlactona, eucaliptol (1,8-cineol), limoneno, eugenol, eugenol acetato, isoeugenol éter metílico, timol, pineno, hidrato de sabineno, 3-octanol, carvona, gamma-octalactona, gamma-nonolactona, germacreno-D, viridiflorol, 1,3E,5Z-undecatrieno, isopulegol, piperitona, 2-butanona, formiato de etilo, acetato de 3-octilo, isoamil isovalerianato, hexanol, hexanal, cis-3-hexenol, linalool, alfa-terpineol, cis- y trans-carvil acetato, p-cimol, damascenona, damascona, óxido de rosa, fencol, acetaldehído dietilacetil, acetato de 1-etoxietilo, cis-4-heptenal, isobutiraldehído, isovaleraldehído, cis-jasmona, dihidrojasmonato de metilo, anisaldehído, metil salicilato, 2'-hidroxipropiofenona, mentil metil éter, mirtenil acetato, alcohol 2-feniletílico, isobutirato de 2-feniletilo, isovalerato de 2-feniletilo, cinamaldehído, geraniol, nerol. En el caso de compuestos quirales, las sustancias aromáticas se pueden usar como un enantiómero individual o una mezcla de enantiómeros, p. ej., en la forma de un racemato.

10 Las sustancias aromáticas que preferiblemente son parte de un producto para higiene oral de acuerdo con la invención preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en aceite de anís, aceite de albahaca, aceite de almendra, aceite de alcanfor, aceite de citronela, aceites cítricos, aceite de eucaliptus, aceite de eucaliptus, aceite de manzanilla, aceite de menta, aceite de lima, aceite de mandarina, aceite de clavo, aceite de naranja, aceite hierbabuena, aceite de salvia, aceite de tomillo, aceite de wintergreen, aceite de canela, aceite de corteza, l-mentol, mentona, isomentona, 1,8-cineol (eucaliptol), carvona, alfa-terpineol, metil salicilato, 2'-hidroxipropiofenona y mentil metil éter.

20 Otro grupo de productos cosméticos preferidos de la invención son artículos sanitarios, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste en toallitas húmedas, toallas sanitarias, pañales, tampones, pañuelos y pañuelos desechables refrescantes que contienen uno o más compuestos de la fórmula I (a utilizar) de acuerdo con la invención y/o una o más de sus sales fisiológicamente aceptables. Dichos artículos sanitarios de acuerdo con la invención preferiblemente contienen un material de acuerdo con la presente invención, en particular en una de las variantes preferidas descritas en este documento.

25 En un sistema no tejido, preferiblemente por lo menos una capa comprende una tela no tejida absorbente o un polímero poroso que se impregna con una disolución o suspensión que comprende uno o más compuestos de la fórmula I (a utilizar) de acuerdo con la invención y/o una o más sales fisiológicamente aceptables, y preferiblemente comprende una o más de otras sustancias activas adicionales (como agentes calmantes para la piel y/o agentes humectantes para la piel).

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

Ejemplos

Abreviatura	Definición
ppm = µg/ml	Parte por millón idéntica con microgramo por microlitro
ACN	Acetonitrilo
UFC	Unidades formadoras de colonias
ELSD	Detección de dispersión de luz evaporativa
HPGPC	Cromatografía de permeación de gel de alto rendimiento
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
HR-ESIMS	Espectrometría de masas por ionización de electropulverización de alta resolución
LCT	Tiempo de vuelo de cromatografía de líquidos
MS	Espectrometría de masas
TFA	Ácido trifluoroacético
UV/Vis	Luz ultravioleta / visible

30

Ejemplo 1: Cultivo

A) Medios:

- 1) SDB (Caldo de dextrosa Sabouraud, Ref. 238230, Difco™ Lawrence, KS, EE. UU. que contiene 0,5% digesto péptido de tejido animal, 0,5% digesto pancreático de caseína, 2,0% Dextrosa, pH 5,6.
- 5 2) Medio YMG (Levadura-Malta-Glucosa): D-glucosa 0,4% (Merck, Darmstadt, Alemania, Ref. K25252846 831), extracto de malta 1% (Carl Roth, Karlsruhe, Alemania, Ref. X976,2), extracto de levadura 0,4% (Merck, Darmstadt, Alemania, Ref. 1,11926,1000), pH 6,3.
- 3) PDB (Caldo de dextrosa de patata): 2,0% D-glucosa, 0,4% patatas pisadas (Pfanni, Hamburgo, Alemania).
- 4) Medio de harina de maíz (CM): 2,0% harina de maíz (Neuform, Zarrentin, Alemania), 1,0% D-glucosa.
- 5) GM1 (Medio Glucosa-Levadura 1): 2,0% D-glucosa, 0,5% extracto de levadura.
- 10 6) GM2 (Medio Glucosa-Levadura 2): 2,0% D-glucosa, 0,1% extracto de levadura.
- 7) Medio de malta 1: 2,0% extracto de malta, 0,5% extracto de levadura.
- 8) Medio de malta 2: 2,0% extracto de mala sin extracto de levadura.
- 9) Medio de jugo de manzana: 10% jugo de manzana (producto comercial común: jugo claro, EAN 20009717, Fruchstern®, marca registrada de Netto Marken-Discount AG & Co.KG, Maxhütte-Haidhof, Alemania), 4,83% glucosa, 5,94% fructosa, 0,23% sacarosa, 0,1%(v/v) disolución de dureza (preparada a partir de 4,4 g CaCl₂*2H₂O + 3,04 g MgCl₂*6H₂O disueltos en 100 ml de agua), 0,2%(v/v) malato sódico 1M, 0,2%(v/v) ácido maleico 1M; ajustado hasta pH 3,2 – 3,4 con ácido maleico 1 M.
- 15 10) Medio extracto de levadura de soja tripticasa: 3% caldo de soja tripticasa (Difco, Lawrence EE. UU., Ref. 211825), 0,3% extracto de levadura (Merck, Darmstadt Alemania, Ref. 111926).

20 B) Fermentación (ilustrativas presentada usando la cepa FU50088)

a) Cultivos de semillas (cultivos de matraces agitados)

25 Se recuperó un ml de un criovial que contenía una suspensión micelial de FU50088 en 10% glicerol a partir de nitrógeno líquido y, después de congelar, se usó para inocular 200 ml de matraces Erlenmeyer que contenían 50 ml de medio YMG estéril y se propagó en un agitador giratorio a 240 rpm y 23 °C durante 72 h. De allí en más, se transfirieron dos ml del cultivo de siembra primario a lotes de dos matraces de 500 ml Erlenmeyer que contenían 200 ml del mismo medio y se propagó en un agitador giratorio a 140 rpm y 23 °C durante 120h. Estos matraces sirvieron como cultivos de siembra secundarios.

b) Fermentación en escala de 30 l

30 Un fermentador de 40 l Biostat LP42 (Bioengineering, Wald, Suiza) que contenía 30 l de medio se esterilizó *in situ* (1 h a 121 °C y 1,1 bar) y se inoculó con 400 ml del cultivo de siembra secundario. El cultivo de producción se desarrolló bajo agitación (240 rpm) y aireación (0,2 pm (volúmenes de aire por minuto por volumen de lote)) a 30 °C.

35 A su vez, en cada punto de tiempo de la incubación mencionado anteriormente, el análisis HPLC de extractos brutos preparados a partir de muestras de 20 ml tomadas bajo condiciones estériles y extraídas con cantidades equivalentes de acetato de etilo sirvió como medio de detección y estimación de glucolípidos. Para este propósito, los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporan hasta sequedad, se redisolvieron en 2-propanol y se analizaron usando los sistemas HPLC descritos anteriormente en los métodos HPLC-MS "control de fermentación".

Tabla A: Dependencia del rendimiento en una composición de nutrientes

Medio de cultivo	Producción máxima [h fermentación]	Valor de pH	Peso seco micelial [g/l]	Material extraíble [g/l]	Diámetro de zona de inhibición (mm)**	
					<i>B. subtilis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
SDB	192	4,6	6,2	0,26	18	10
YMG	216	6,0	4,8	0,13	12	0
PDB	312	4,7	1,7	0,76	18	9
CM	216	4,6	*	0,65	17	14

Medio de cultivo	Producción máxima [h fermentación]	Valor de pH	Peso seco micelial [g/l]	Material extraíble [g/l]	Diámetro de zona de inhibición (mm)**	
					<i>B. subtilis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
GM1	312	4,7	4,3	0,69	20	13
GM2	192	4,1	3,3	1,26	20	13
MM1	192	5,2	12,8	0,24	18	11
MM2	192	4,4	8,0	1,07	19	15

*No se determinó el peso micelial (medio que contiene sustituyentes sólidos)

** Zonas de inhibición causadas después de 24 h por 50 µg de extracto de acetato de etilo disuelto en metanol sobre un disco de papel (6 mm de diámetro)

5 Para optimización del medio de cultivo, se propagó *Dacryopinax spathularia* en una serie de lotes en matraces de agitación de 500 ml que contenían cada uno 200 ml del medio de cultivo descrito anteriormente (Ejemplo 1 B) de conformidad con "a) cultivos en matraces de agitación (incluidos "cultivos de siembra"). Durante la fermentación, se tomaron muestras y se determinaron el pH, peso seco micelial, cantidad de material extraíble y actividades biológicas de los extractos de acetato de etilo brutos del caldo de cultivo contra *Bacillus subtilis* y *Zygosaccharomyces bailii* en el ensayo de difusión de agar. Los resultados (Tabla A) demuestran que, aunque los glucolípidos se producen en una diversidad de medios de cultivo diferentes, el medio GM2 demostró la mayor actividad biológica específica con respecto al peso seco micelial y al tiempo de fermentación. Como incluso se pudo observar durante la fermentación con control microscópico, los glucolípidos se adhirieron a las hifas miceliales durante la fase de producción, lo que se consideró favorable para usar el medio GM2 en fermentación a gran escala con el fin de dirigir la mayoría de los productos para que se localizaran en el caldo de cultivo, especialmente en vista de los experimentos de precipitación que resultaron finalmente los más eficaces y ecológicos para obtener los compuestos deseados. A su vez, la producción máxima se obtuvo antes en la mayoría de los otros medios de fermentación.

c) Fermentación en escala de 200 l

20 La fermentación se llevó a cabo en un fermentador de 300 l (Bioengineering Tipo P, equipado con cuatro impulsores Ekato Intermig®) que contenía 200 l de medio GM2, esterilizado al vapor durante 45 min a 121 °C, inoculado con el cultivo de siembra de 20 l anteriormente descrito. Para prevenir espuma, se añadieron 0,03 ml/l de Clarol FBA 3003K (Cognis, Monheim, Alemania) como agente antiespuma; no fue necesario ningún suministro antiespuma adicional durante la fermentación. La fermentación se llevó a cabo a aprox. 33 °C, bajo agitación (75 rpm) y aireación (0,2 pm). La fermentación cesó después de 300 h cuando la glucosa libre prácticamente se había consumido y la presión parcial de oxígeno había caído hasta 20%.

C) Preparación de extractos

25 a) Preparación de extracto micelial

30 Se recogieron los cultivos de 10 matraces de agitación. El fluido de los cultivos se separó por filtración de los micelios. Los micelios húmedos se extrajeron dos veces con volúmenes equivalentes de acetona cada uno durante 30 min en un baño ultrasónico. Esta acetona se evaporó al vacío a 40 °C y la fase acuosa remanente se diluyó hasta 700 ml con agua. Esta fase se extrajo tres veces con volúmenes equivalentes de acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron al vacío para producir 329 mg de un extracto bruto.

b) Preparación de extracto de fluido de cultivo.

35 Se añadieron 1000 g Amberlite® XAD16 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 63103, CAS 90003-69-4, Lote núm. 099K0079) a 30 l de filtrado de cultivo (de un fermentador de 30 l, medio GM2) y se incubó durante la noche con agitación (60 rpm). Se recogió la resina por filtración, y la resina seca se incubó con dos litros de metanol y se incubó durante 30 min en un baño ultrasónico. Luego el metanol eluido se eliminó por filtración. Este proceso de elución del metanol se repitió dos veces. Los eluidos de metanol (aprox. 6 l) se combinaron evaporados al vacío, y el residuo oleoso resultante se redisolvió en 500 ml de agua destilada. Se ajustó el pH con HCl 2 M hasta pH 2,9, y la suspensión resultante se extrajo tres veces con cantidades equivalentes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron al vacío (40 °C) para dar 25 g de un extracto bruto amorfo de color pardo claro.

c) Preparación de un producto de sedimentación (precipitación) (procesamiento aguas abajo)

El caldo de cultivo resultante de la fermentación de 200 l se alcalinizó a partir de un valor de pH inicial de 4,5 a pH 8 con disolución 1 N de hidróxido sódico para permitir que los glucolípidos que se adherían parcialmente a las células bajo condiciones ácidas en gran parte se soltaran de los micelios. Después de 1 h, los micelios se separaron usando un separador Westfalia KA1-06-525, y a su vez se filtró el caldo de cultivo a través de un sistema de microfiltración Pall (Dreieich, Alemania) con casettes de filtro de membranas de 0,1 µm polisulfona, diámetro de las fibras 1,4 mm, área total 24 m²) para retener por completo los micelios. El producto se sedimentó (precipitó) acidificando el filtrado con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 3 e incubando durante 16 h bajo enfriamiento hasta 11 °C. El fluido se eliminó por decantación y centrifugación subsiguiente (4500 rpm, 15 min, Typ Jouan SA LR 5,22 (Jouan, París, Francia), produciendo un gel blanquecino-gris. Este producto bruto se lavó de inmediato con agua (pH 7), se centrifugó nuevamente (4500 rpm durante 15 min) y se liofilizó. Este procedimiento proporcionó 380 g de glucolípido seco que se caracterizó adicionalmente por HPLC-MS (véase, p. ej., el cromatograma HPLC en la Fig. 2).

D) Aislamiento de compuestos

a) Cromatografía ultrarrápida

Se disolvieron 10 g del producto bruto en 5 ml de metanol y se unieron a 10 g de Chromabond XTR (Kieselguhr para extracción de líquido-líquido Macherey-Nagel, Artículo núm. 730 595,500, Düren, Alemania) y el disolvente se evaporó al vacío. Este material seco se aplicó a un sistema de MPLC Biotage Isolera (Uppsala, Suecia), usando Chromabond® flash (120 Nucleodur 100-20 C18ec; 130 x 40 mm) (marca de Macherey-Nagel) como fase estacionaria.

La columna se equilibró con ACN/agua (1:5) y luego se eluyó usando las siguientes condiciones con un caudal de 20 ml/min: 3:30 min, ACN/agua (1:5) isocrático; 9 min, ACN/agua (1:1) gradiente; 19:00 min, ACN/agua (1:1) isocrático; 29,00 min ACN/agua (2:1) gradiente; 49:00 min ACN/agua (2:1) isocrático; 59:00 min gradiente ACN puro.

Se tomaron pequeñas alícuotas de las fracciones, se evaporaron y disolvieron en 2-propanol hasta concentraciones de 5 mg/ml, y se analizaron por HPLC-MS usando el "Método adaptado" descrito en el Ejemplo 3. Las fracciones se combinaron de acuerdo con los resultados del análisis de HPLC-MS y se concentraron al vacío.

Las fracciones que contenían los compuestos de la fórmula I se eluyen de acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 2: Perfil de elución con cromatografía ultrarrápida de los compuestos de la fórmula I

Tiempo de elución [min]	Número de compuesto	Rendimiento [mg]
17 - 26	[16]	686
27 - 29	[14]	791
32 - 33	[12]	505
34 - 35	[13]	542
36 - 38	[1]	1256
41 - 48	[18]	570

b) Purificación por HPLC

Todas estas etapas de separación se realizaron con

CA: columna HPLC preparativa Waters SunFire C18 (7 µm, longitud 250 mm * diámetro 19 mm)

CB: Kromasil C18 (7 µm, longitud 250 mm * diámetro 40 mm) + pre columna (Kromasil C18, 7 µm, longitud 50 mm * diámetro 20 mm)

CC: Kromasil C8 (7 µm, longitud 250 mm * diámetro 40 mm)

CD: Inertsil ODS-3 C18 (5 µm, longitud 250 mm * diámetro 40 mm)

como fase estacionaria. El eluyente se acumuló con ACN y agua, usando un caudal de 10 ml/min. La capacidad máxima de esta columna es aproximadamente 600 mg. Por lo tanto, fue necesario realizar varias purificaciones idénticas en serie para purificar cantidades mayores.

Las separaciones se monitorearon con un detector de haz de diodos a 200 y 210 nm. Se recogieron fracciones de cinco ml usando un colector de fracciones automático y finalmente se combinaron de acuerdo con la absorción de UV (200 y 210 nm), se concentraron al vacío y se sometieron a HPLC-MS, para evaluar su pureza.

Para los expertos en la técnica, es obvio que es posible adaptar la metodología de elución a las necesidades de retención de cada compuesto, p. ej., compuestos menos polares con elución posterior, en consecuencia es posible comenzar con un contenido superior de ACN en el eluyente. Algunas veces, es mejor usar otra pendiente del gradiente o es necesario usar un sistema isocrático.

5

Tabla 3: Perfiles de elución con purificación HPLC de los compuestos de la fórmula I

Compuesto purificado	Tiempo de retención [min]	Código de columna	Flujo de gradiente	Pureza (RMN)
	I	CB	10 min: ACN 50%	
			30 min: ACN 50% → 80%	
[16]	6,5 - 8,5		45 min: ACN 80%	85% (RMN)
			50 min: ACN 80% → 85%	
			70 min: ACN 85%	
			90 min: ACN 85% → 100%	
			20 ml/min	
	I	CC	15 min: MeOH 20% → 50%,	
			70 min: MeOH 50% → 100%,	
[14]	49,5 - 54		100 min: MeOH 100%,	
			20 ml/min	
	II	CD	15 min: ACN 20% → 45%,	
			30 min: ACN 45%	
	26,5 - 28,5		35 min: ACN 45% → 50%,	75% (RMN)
			50 min: ACN 50%	
			55 min: ACN 50% → 55%,	
			70 min: ACN 55%	
			90 min: ACN 55% → 100%,	
			100 min: ACN 100%	
			20 ml/min	
	I	CB	10 min: ACN 50%	
			30 min: ACN 50% → 80%	
[12]	19,5 - 21		45 min: ACN 80%	95% (RMN)
			50 min: ACN 80% → 85%	
			70 min: ACN 85%	
			90 min: ACN 85% → 100%	
			20 ml/min	
[13]	I	CC	15 min: MeOH 20% → 50%,	
			70 min: MeOH 50% → 100%,	

Compuesto purificado	Tiempo de retención [min]	Código de columna	Flujo de gradiente	Pureza (RMN)
	55 - 56		100 min: MeOH 100%,	
			20 ml/min	
	II	CD	15 min: ACN 20% → 50%,	
			30 min: ACN 50%	
	35 - 36		35 min: ACN 50% → 55%,	85% RMN)
			50 min: ACN 55%	
			55 min: ACN 55% → 60%,	
			70 min: ACN 60%	
			90 min: ACN 60% → 100%,	
			100 min: ACN 100%	
			20 ml/min	
	I	CB	10 min: ACN 50%	
			30 min: ACN 50% → 80%	
[1]	35- 36 min.		45 min: ACN 80%	95% (RMN)
			50 min: ACN 80% → 85%	
			70 min: ACN 85%	
			90 min: ACN 85% → 100%	
			20 ml/min	
	I	CA	15 min: ACN 20% → 50%,	
			35 min: ACN 50%,	
[18]	42 min		40 min: ACN 50% → 100%,	
			50 min: ACN 100%,	
			20 ml/min	
	II	CA	40 min: ACN 40% → 100%,	
			45 min: ACN 100%,	
	17 min			93% (RMN)
			20 ml/min	

5 A modo de ejemplo, la purificación del compuesto **[1]** se describe en este documento en detalle: el perfil de elución se operó de la siguiente manera: 10 min ACN isocrático 50%; 30 min gradiente ACN 50% → 80%; 45 min ACN isocrático 80%; 50 min gradiente ACN 80% → 85%; 70 min ACN isocrático 85%; 90 min gradiente ACN 85% → 100% con un caudal de 20 ml/min usando la columna CB (Kromasil C18). Dentro de un tiempo de retención de 35-36 min, el compuesto [1] se eluyó del sistema anteriormente descrito. La pureza se determinó como 95% por ¹H-RMN.

E) Definición de extractos

10 Los extractos que contenían los compuestos de la fórmula I se definen con sus procedimientos de preparación, p. ej., el uso de los procedimientos anteriormente explicados.

Tabla 4:

Id del extracto	Cepa	Proceso de fermentación B	Preparación del procedimiento de extractos C	Código del procedimiento total
[X1]	MUCL53181	ejemplo 1, B b)	ejemplo 1, C c)	MUCL53181 ejemplo 1, B b), C c)
[X2]	MUCL53181	ejemplo 1, B c)	ejemplo 1, C c)	MUCL53181 ejemplo 1, B c), C c)
[X3]	MUCL53181	ejemplo 1, B a)	ejemplo 1, C a)	MUCL53181 ejemplo 1, B a), C a)
[X4]	MUCL53182	ejemplo 1, B a),	ejemplo 1, C b)	MUCL53182 ejemplo 1, B a), C b)
[X5]	MUCL53179	ejemplo 1, B a),	ejemplo 1, C a)	MUCL53179 ejemplo 1, B a), C a)
[X6]	MUCL53500	ejemplo 1, B b),	ejemplo 1, C c)	MUCL53500 ejemplo 1, B b), C c)

5 A modo de ejemplo, los códigos de [X1] se describen en detalle en la presente invención: El uso de la cepa FU50088 de la especie *Dacryopinax spathularia* en un procedimiento de fermentación como se describió en el ejemplo 1 "Cultivo" con un procedimiento descrito en este ejemplo bajo la sección B "fermentación" usando un fermentador de 30 l como se describe en esta sección bajo la subsección b) "fermentaciones de 30 l" seguido de un procedimiento de preparación descrito en el mismo ejemplo 1 con un procedimiento descrito en la sección C "Preparación de extractos" usando un procedimiento de precipitación descrito en esta sección bajo la subsección c) "Preparación de un producto de sedimentación" se codifica como "un extracto de FU50088 de acuerdo con el ejemplo 1 usando un procedimiento de producción B b) y un procedimiento de extracción C c)" o, en síntesis, el "extracto FU50088, ejemplo 1, B b), C c)".

Ejemplo 2: Caracterización estructural

Compuesto núm. [1]

15 La estructura molecular se esclareció mediante la interpretación de datos espectrométricos de masas de alta resolución y espectros de RMN 1 D y 2D. La caracterización estructural sigue la metodología general conocida por los expertos en la técnica y descrita en más detalle en la bibliografía científica (ejemplos: Nishida et al., J. Antibiot. 1991, 44, 541; Nishida et al, Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 3044).

La numeración de los átomos se expone en la Fig. 1.

Fórmula química:	$C_{49}H_{88}O_{21}$
Masa exacta:	1012,5818 Da
Peso molecular:	1013,2104 Da
HR-ESIMS:	encontrado m/z 1013,5874; calculado m/z 1013,5891 para $[M+H]^+$

20 Los espectros de RMN se obtuvieron en CD_3OD a 293 K en un espectrómetro Bruker DRX que operaba en una frecuencia de protones de 500 MHz. El pico del disolvente residual se usó como referencia interna ($\delta_H = 3,30$; $\delta_C = 49,0$). Los datos de RMN asignados se resumen en las Tablas 5-14.

Tabla 5: Datos de RMN para el compuesto núm. [1]

Resto aglicona			Resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,1	--	1'	102,5	4,38, d (4,7)
2	71,4	4,09, dd (7,6, 4,4)	2'	84,5	3,25, m
3	35,4	1,63, 1,74, m	3'	77,1	3,52, m
4	26,2	1,42, m	4'	70,6	3,50, m

ES 2 645 257 T3

Resto aglicona			Resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
5	30,7	1,33, m	5'	66,6	3,16, 3,83, m
6-14	30,8	1,30, m	1"	104,2	4,61, d (7,1)
15	26,9	1,33, 1,53, m	2"	83,1	3,51, m
16	33,5	1,33, 1,60, m	3"	74,4	3,80, m
17	76,0	3,36, m	4"	72,9	4,69, m
18	76,0	3,36, m	5"	63,5	3,23, 3,96, m
19	33,5	1,33, 1,60, m	1'''	105,4	4,67, d (7,6)
20	22,6	1,36, 1,62, m	2'''	75,6	3,25, m
21	35,9	1,54, m	3'''	77,7	3,37, m
22	80,1	3,62, m	4'''	71,4	3,30, m
23	35,4	1,43, 1,45, m	5'''	76,0	3,53, m
24	28,5	1,33, 1,38, m	6'''	64,4	4,21, 4,49, m
25	24,2	0,92, 1,32, m	4"-O-COCH ₃	172,5	--
26	14,6	0,92, t (6,8)	4"-O-COCH ₃	20,8	2,06, s
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	174,8	--
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	44,2	2,29, d (7,1)
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	26,9	2,10, m
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	23,0	0,98, d (6,8)

Tabla 6: Datos de RMN para el compuesto núm. [13]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,3	--	1'	102,3	4,40, d (6,8)
2	71,5	4,08, m	2'	84,0	3,27, m
3	35,4	1,62, 1,74, m	3'	77,2	3,51, m
4	26,1	1,42, m	4'	70,7	3,50, m
5	30,6	1,33, m	5'	66,5	3,17, 3,86, m
6-14	30,2	1,29, m	1"	104,1	4,60, d (6,8)
15	26,9	1,33 / 1,52, m	2"	83,4	3,44, t (7,9)
16	33,4	1,32 / 1,60, m	3"	77,2	3,55, m
17	76,0	3,36, m	4"	70,7	3,50, m
18	76,0	3,36, m	5"	66,5	3,17, 3,86, m
19	33,4	1,32 / 1,60, m	1'''	105,4	4,71, d (7,6)
20	22,4	1,36 / 1,62, m	2'''	75,8	3,36, m
21	35,8	1,55, m	3'''	75,5	3,57, m
22	80,1	3,62, m	4'''	72,0	4,83, m
23	35,2	1,45, m	5'''	73,6	3,72, m
24	28,3	1,33, m	6'''	63,4	4,19, m
25	24,0	1,31, m	4'''-O-COCH ₃	171,8	--

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
26	14,5	0,91, t (6,5)	4'''-O-COCH ₃	20,9	2,06, s
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	174,9	--
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	44,0	2,26, d (7,1)
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	26,7	2,08, m
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	22,9	0,96, d (7,0)

Tabla 7: Datos de RMN para el compuesto núm. [16]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,3	--	1'	102,3	4,43, d (6,5)
2	71,0	4,09, dd (7,1, 4,1)	2'	83,6	3,31, m
3	35,8	1,62, 1,74, m	3'	76,3	3,57, m
4	26,1	1,42, m	4'	70,7	3,51, m
5	30,5	1,33, m	5'	66,1	3,18, 3,86, m
6-14	30,2	1,29, m	1''	104,2	4,61, m
15	27,0	1,33 / 1,52, m	2''	84,0	3,44, m
16	33,4	1,32 / 1,60, m	3''	77,3	3,53, m
17	75,7	3,36, m	4''	70,8	3,51, m
18	75,7	3,36, m	5''	66,8	3,18, 3,86, m
19	33,5	1,32/1,60, m	1'''	105,7	4,62, d (7,2)
20	22,6	1,36 / 1,62, m	2'''	75,9	3,25, m
21	35,8	1,55, m	3'''	77,3	3,35, m
22	80,1	3,62, m	4'''	71,1	3,31, m
23	35,4	1,45, m	5'''	78,8	3,31, m
24	28,4	1,33, m	6'''	62,4	3,71, 3,90, m
25	24,1	1,31, m			
26	14,5	0,91, t (6,5)			

Tabla 8: Datos de RMN para el compuesto núm. [17]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	176,4	--	1'	102,3	4,44, d (6,8)
2	71,7	4,13, dd (7,6,4,6)	2'	83,6	3,31, m
3	35,3	1,64, 1,74, m	3'	76,4	3,57, m
4	25,8	1,42, m	4'	70,6	3,51, m
5	30,6	1,33, m	5'	66,2	3,19, 3,86, m
6-14	30,2	1,29, m	1''	104,2	4,61, d (6,5)
15	26,9	1,33 / 1,52, m	2''	84,0	3,43, t (7,8)

ES 2 645 257 T3

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
16	33,4	1,33 / 1,60, m	3"	77,3	3,53, m
17	76,0	3,35, m	4"	70,9	3,51, m
18	76,0	3,35, m	5"	66,7	3,17, 3,86, m
19	33,4	1,33, m	1'''	105,9	4,62, d (7,4)
20	22,4	1,35, m	2'''	75,9	3,25, m
21	35,8	1,53, m	3'''	77,7	3,36, m
22	80,2	3,63, m	4'''	70,9	3,31, m
23	33,4	1,46, m	5'''	78,8	3,31, m
24	28,5	1,34, m	6'''	62,5	3,71, 3,89, m
25	23,8	1,33, m			
26	14,5	0,91, t (7,0)			
OMe	52,4	3,71, s			

Tabla 9: Datos de RMN para el compuesto núm. [12]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,0	--	1'	102,5	4,39, d (6,8)
2	71,5	4,09, dd (7,4, 4,4)	2'	84,4	3,26, m
3	35,5	1,62, 1,73, m	3'	77,4	3,52, m
4	26,1	1,42, m	4'	71,0	3,51, m
5	30,6	1,32, m	5'	66,5	3,18, 3,86, m
6-14	30,8	1,30, m	1"	104,3	4,55, d (6,8)
15	26,8	1,33, 1,52, m	2"	83,4	3,43, m
16	33,6	1,34, m	3"	76,9	3,55, m
17	76,0	3,36, m	4"	71,0	3,51, m
18	76,0	3,36, m	5"	66,5	3,18, 3,86, m
19	33,5	1,34, 1,49, m	1'''	105,4	4,65, d (6,8)
20	22,6	1,36, 1,61, m	2'''	75,7	3,28, m
21	35,8	1,53, m	3'''	77,7	3,38, m
22	80,1	3,61, m	4'''	71,5	3,30, m
23	35,4	1,47, 1,56, m	5'''	75,7	3,52, m
24	28,4	1,33, m	6'''	64,4	4,21, 4,49, m
25	24,1	1,32, m	6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	174,9	--
26	14,5	0,91, t (6,8)	6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	44,2	2,28, d (7,1)
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	26,8	2,10, m
			6'''-O-COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	22,9	0,97, d (6,6)

ES 2 645 257 T3

Tabla 10: Datos de RMN para el compuesto núm. [14]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,0	--	1'	102,3	4,42, d (6,3)
2	71,5	4,09, dd (7,4, 4,6)	2'	83,2	3,30, m
3	35,8	1,62, 1,74, m	3'	76,8	3,57, m
4	26,1	1,42, m	4'	70,7	3,50, m
5	30,5	1,33, m	5'	66,3	3,17, 3,85, m
6-14	30,2	1,29, m	1"	104,1	4,69, d (7,1)
15	26,9	1,34, 1,55, m	2"	83,5	3,44, t (7,9)
16	33,4	1,33, m	3"	74,2	3,55, m
17	76,0	3,36, m	4"	72,9	3,50, m
18	76,0	3,36, m	5"	63,4	3,17, 3,86, m
19	33,4	1,33, 1,63, m	1'''	105,8	4,71, d (7,6)
20	22,5	1,38, 1,63, m	2'''	75,66	3,36, m
21	35,8	1,53, m	3'''	77,2	3,57, m
22	80,2	3,63, m	4'''	71,1	4,83, m
23	35,2	1,40, m	5'''	78,7	3,72, m
24	28,4	1,32, m	6'''	62,5	4,19, m
25	23,8	1,32, m	4'''-O-COCH ₃	172,2	--
26	14,5	0,91, t (6,5)	4'''-O-COCH ₃	20,8	2,06, s

Tabla 11: Datos de RMN para el compuesto núm. [10]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C^*	δ_H , mult.	átomo	δ_C^*	δ_H , mult.
1	179,1	--	1'	102,0	4,39, d (6,8)
2	72,2	3,97, dd (7,4, 4,4)	2'	84,0	3,25, m
3	35,4	1,60, 1,73, m	3'	76,9	3,50, m
4	26,1	1,42, m	4'	70,4	3,49, m
5 - 13	30,3	1,28, m	5'	66,3	3,17, 3,84, m
14	26,3	1,31, 1,42, m	1"	103,9	4,63, d (6,8)

ES 2 645 257 T3

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C^*	δ_H , mult.	átomo	δ_C^*	δ_H , mult.
15	38,2	1,35, 1,42, m	2"	83,2	3,52, m
16	72,1	3,50, m	3"	74,1	3,79, m
17	38,2	1,35, 1,42, m	4"	72,6	4,68, m
18	22,0	1,35, 1,51, m	5"	63,2	3,23, 3,97, m
19	35,7	1,51, m	1'''	105,2	4,66, d (6,8)
20	79,8	3,61, m	2'''	75,4	3,27, m
21	34,6	1,44, 1,54, m	3'''	77,4	3,36, m
22	30,3	1,28, m	4'''	71,0	3,33, m
23	30,3	1,28, m	5'''	75,6	3,52, m
24	32,8	1,28, m	6'''	64,1	4,22, dd
					(11,7, 5,2),
					4,46, d (11,7
25	23,4	1,33, m	4"-O-COCH ₃	171,8	--
26	13,9	0,91, t (6,8)	4"-O-COCH ₃	20,5	2,06, s
			6'''-O-COCH ₃	172,6	--
			6'''-O-COCH ₃	20,7	2,10, s

*) desplazamientos químicos de carbono obtenidos a partir de experimentos de HSQC/HMBC.

Tabla 12: Datos de RMN para el compuesto núm. [18]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C^*	δ_H , mult.	átomo	δ_C^*	δ_H , mult.
1	178,1	--	1'	102,5	4,38, d (6,8)
2	71,5	4,07, m	2'	84,4	3,25, m
3	35,5	1,63, 1,74, m	3'	77,1	3,52, m
4	26,1	1,43, m	4'	70,6	3,51, m
5 - 13	30,6	1,30, m	5'	66,5	3,11, 3,84, m
14	26,0	1,35, 1,42, m	1"	104,3	4,62, d (6,5)
15	38,4	1,34, m	2"	83,3	3,52, m
16	72,4	3,50, m	3"	74,4	3,80, m
17	38,4	1,34, m	4"	72,9	4,69, m
18	22,3	1,35, 1,51, m	5"	63,5	3,23, 3,97, m
19	35,8	1,51, m	1'''	105,4	4,66, d (7,6)
20	80,2	3,61, m	2'''	75,6	3,26, m
21	34,9	1,44, 1,54, m	3'''	77,7	3,36, m
22	30,6	1,30, m	4'''	71,5	3,31, m
23	30,6	1,30, m	5'''	75,9	3,53, m
24	33,4	1,27, m	6'''	64,4	4,21, dd
					(11,7,5,5),
					4,56, d (11,7)

ES 2 645 257 T3

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C^*	δ_H , mult.	átomo	δ_C^*	δ_H , mult.
25	23,8	1,32, m	4"-O-C <u>CO</u> CH ₃	172,2	--
26	14,5	0,91, t (6,8)	4"-O-CO <u>CH</u> ₃	20,8	2,06, s
			6"-O-C <u>CO</u> CH ₃	174,8	--
			6"-O-CO <u>CH</u> ₂ CH(CH ₃) ₂	44,2	2,29, d (7,1)
			6"-O-CO <u>CH</u> ₂ <u>CH</u> (CH ₃) ₂	26,8	2,10, m
			6"-O-CO <u>CH</u> ₂ CH(<u>CH</u> ₃) ₂	22,9	0,98, d (6,5)

Tabla 13: Datos de RMN para el compuesto núm. [7]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,1	--	1'	102,5	4,47, d (6,8)
2	71,5	4,09, m	2'	85,3	3,33, m
3	35,4	1,64, 1,75, m	3'	74,2	3,77, t (9,1)
4	26,1	1,43, m	4'	73,0	4,71, m
5	30,7	1,33, m	5'	63,5	3,25, 3,95, m
6 - 14	30,7	1,30, m	1"	104,8	4,64, d (7,4)
15	26,9	1,33, 1,53, m	2"	84,7	3,40, m
16	33,4	1,34, 1,59, m	3"	77,6	3,53, m
17	76,0	3,37, m	4"	70,9	3,51, m
18	76,0	3,37, m	5"	66,9	3,17, 3,84, m
19	33,4	1,34, 1,59, m	1'''	106,1	4,64, d (7,6)
20	22,6	1,36, 1,61, m	2'''	76,0	3,27, m
21	35,8	1,54, m	3'''	77,6	3,37, m
22	80,1	3,63, m	4'''	71,1	3,33, m
23	34,8	1,47, m	5'''	75,9	3,55, m
24	28,4	1,34, m	6'''	64,6	4,18, dd
					(12,0,5,7),
					4,41, d(11,4)
25	23,8	1,33, m	4'-O-C <u>CO</u> CH ₃	172,2	--
26	14,5	0,92, t (6,8)	4'-O-CO <u>CH</u> ₃	20,9	2,04, s
			6'''-O-C <u>CO</u> CH ₃	172,7	--
			6'''-O-CO <u>CH</u> ₃	21,0	2,09,s

Tabla 14: Datos de RMN para el compuesto núm. [6]

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_C	δ_H , mult.	átomo	δ_C	δ_H , mult.
1	178,2	--	1'	102,4	4,41, d (6,8)
2	70,7	4,12, m	2'	84,2	3,30, m

resto aglicona			resto carbohidrato		
átomo	δ_c	δ_H , mult.	átomo	δ_c	δ_H , mult.
3	34,2	1,67, 1,78, m	3'	77,1	3,55, t (9,1)
4	24,6	1,46, m	4'	70,9	3,51, m
5	30,8	1,33, m	5'	66,4	3,21, 3,87, m
6-14	30,8	1,30, m	1"	104,2	4,62, d (7,1)
15	27,0	1,33, 1,53, m	2"	83,6	3,40, m
16	34,5	1,34, 1,59, m	3"	77,3	3,53, m
17	75,7	3,37, m	4"	70,6	3,51, m
18	75,7	3,37, m	5"	66,7	3,17, 3,84, m
19	34,0	1,59, m	1'''	105,5	4,73, d (7,6)
20	22,5	1,48, 1,55, m	2'''	75,7	3,37, m
21	35,7	1,56, m	3'''	75,2	3,59, m
22	80,2	3,63, m	4'''	71,9	4,87, m
23	34,5	1,52, m	5'''	73,5	3,73, m
24	28,4	1,36, m	6'''	64,6	4,15, dd
					(11,0, 5,6),
					4,22, d (11,7)
25	24,1	1,35, m	4'''-O-COCH ₃	172,2	--
26	14,5	0,93, t (6,8)	4'''-O-COCH ₃	20,9	2,09, s
			6'''-O-COCH ₃	172,7	--
			6'''-O-COCH ₃	20,9	2,09, s

Ejemplo 3: Análisis de HPLC-UV-MS-ELSD

A Métodos generales

a) "Método estándar"

- 5 Los análisis de LC-MS/UV-ELSD se efectuaron usando un cromatógrafo de líquidos Agilent HP1100 (Agilent, Waldbronn, Alemania) conectado a un espectrómetro de masas LCT (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.) en el modo de ionización por electropulverización positiva y negativa (ESI) y un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 75 (Sedere, Alfortville Cedex, Francia). Se empleó una columna de simetría Waters (Waters Symmetry® (marca de Waters) C18, 3,5 μ m, 2,1 mm x 150 mm, Waters GmbH, Eschborn, Alemania) como la fase estacionaria con un caudal de 0,4 ml/min a 40 °C. Fase móvil A: 0,1% ácido fórmico en agua, fase móvil B: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 0-1 min. 98% A, de 1-21 min. a 100% B, de 21-27 min 100% B. Los espectros de UV/Vi se registraron entre 200-500 nm, los espectros de LC-MS (acoplamiento de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas) se registraron en el intervalo de pesos moleculares entre 160 y 1,600 Da.

b) "Método adaptado"

- 15 Los análisis de LC-MS/UV-ELSD se efectuaron usando un cromatógrafo de líquidos Agilent HP1100 (Agilent, Waldbronn, Alemania) conectado a un espectrómetro de masas LCT (Waters Corporation, Milford, MA, EE. UU.) en el modo de ionización por electropulverización positivo y negativo (ESI) y un detector de dispersión de luz evaporativo Sedex 75 (Sedere, Alfortville Cedex, Francia). Se empleó una columna de simetría Waters (Waters Symmetry® (marca de Waters) C18, 3,5 μ m, 2,1 mm x 150 mm, Waters GmbH, Eschborn, Alemania) como fase estacionaria con un caudal de 0,4 ml/min a 40 °C. La fase móvil A: 0,1% ácido fórmico en agua, fase móvil B: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 0 min: 55% A, de 0-14 min. a 100% B, de 14-16 min 100% B. Los espectros de UV/Vi se registraron entre 200-500 nm, los espectros de LC-MS (acoplamiento de cromatografía de líquidos – espectrometría de masas) se registraron en el intervalo de pesos moleculares entre 160 y 1,600 Da.

c) "Control de fermentación"

- 5 Sistema HPLC: Sistema de HPLC analítico Agilent 1100 que incluye bombas y automuestreador, DAD (200-500 nm) y detectores ELSD; horno de la columna a 40 °C; columna: Waters Symmetry® C18 3,5 µm (2,1 x 150 mm); disolventes: agua desionizada (A) y acetonitrilo (B) con 0,1% ácido fórmico cada uno. El flujo se ajustó hasta 0,4 ml/min usando una temperatura de 40 °C. El gradiente aplicado se optimizó para separación y resolución del patrón de glucolípidos: 0 a 14 min: de 45% a 100% (B); 14 a 16 min: 100% (B); 16 a 16,1 min: de 100% a 45% (B); 16,1 a 20 min: 45% (B). Para análisis de HPLC, las muestras se disolvieron en 2-propanol.

B HPLC-MS de compuestos puros

- 10 Tabla 15: Tiempos de retención y señales de MS para los compuestos de la fórmula I, HPLC preparada de acuerdo con los métodos especificados en la Sección A de este Ejemplo.

Compuesto núm.	HPLC "Método estándar"	HPLC "Método adaptado"	m/z
[16]	14,09	2,94	[M+H] ⁺ 887; [M ácido] ⁻ 459
[14]	14,93	4,73	[M+H] ⁺ 929; [M ácido] ⁻ 459
[6]	15,15	4,99	[M+H] ⁺ 971 ; [M ácido] ⁻ 459
[17]	15,39	5,55	[M+H] ⁺ 901; [M ácido] ⁻ 473
[7]	15,44	5,68	[M+H] ⁺ 971; [M ácido] ⁻ 459
[12]	15,79	6,07	[M+H] ⁺ 971; [M ácido] ⁻ 459
[3]	16,32	6,84	[M+H] ⁺ 1013; [M ácido] ⁻ 459
[13]	16,52	7,06	[M+H] ⁺ 1013; [M ácido] ⁻ 459
[1]	17,00	7,48	[M+H] ⁺ 1013; [M ácido] ⁻ 459
[4]	17,50	8,38	[M+H] ⁺ 1054; [M ácido] ⁻ 459
[10]	17,67	8,50	[M+H] ⁺ 955; [M ácido] ⁻ 443
[18]	19,36	10,43	[M+H] ⁺ 997; [M ácido] ⁻ 443

C Caracterización de extractos

a) Extracto de la cepa *Ditiola pezizaeformis*, ATCC13299

- 15 Tabla 16 Análisis HPLC-MS de un extracto obtenido de la cepa *Ditiola pezizaeformis*, ATCC13299 (el cromatograma HPLC-ELSD se presenta en la Figura 3)

Pico	Compuesto núm.	HPLC "Método adaptado"	m/z
1		3,55	[M+H] ⁺ 943; [M ácido] ⁻ 431
2		4,80	[M+H] ⁺ 985; [M ácido] ⁻ 431
3	[7]	5,63	[M+H] ⁺ 971; [M ácido] ⁻ 459
4		5,83	[M+H] ⁺ 985; [M ácido] ⁻ 431
5	[12]	6,08	[M+H] ⁺ 971; [M ácido] ⁻ 459
6		6,67	[M+H] ⁺ 927; [M ácido] ⁻ 415
7	[1]	7,49	[M+H] ⁺ 1013; [M ácido] ⁻ 459
8		7,90	[M+H] ⁺ 969; [M ácido] ⁻ 415
9		8,64	[M+H] ⁺ 969; [M ácido] ⁻ 415
10		8,86	[M+H] ⁺ 969; [M ácido] ⁻ 415
11		9,58	[M+H] ⁺ 983; [M ácido] ⁻ 429
12	[18]	10,51	[M+H] ⁺ 997; [M ácido] ⁻ 443

Todas las señales expuestas se asignaron en forma inequívoca como glucolípidos según HPLC-MS/UV.

b) Extractos de la cepa *Dacryopinax spathularia*, MUCL53181

Extracto [X1]: Mezcla de glucolípidos preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la fermentación de 30 l

Extracto [X2]: Mezcla de glucolípidos preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la fermentación de 200 l

5 Tabla 17: Análisis HPLC-MS (usando el "Método adaptado") de extractos obtenidos de la cepa *Dacryopinax spathularia*, MUCL 53181 (el cromatograma HPLC-ELSD para [X2] se presenta en la Figura 2)

Tiempo de ret. [min]	PM Nominal [Da]	Clase del compuesto identificado	[X1]	[X2]
3,8	942	Derivado de glucolípido	*	0,4
4,3	928	Derivado de glucolípido	*	0,3
4,6	928	[14]	*	0,4
4,9	984	Derivado de glucolípido	0,3	
5,1	970	[6]	0,9	1,3
5,6	970	[7]	72,5	25,1
6,1	970	[12]	8,3	12,3
6,5	998	Derivado de glucolípido	*	0,7
6,6	1012	Derivado de glucolípido	0,9	*
6,8	1012	[3]	*	10,8
7,0	998	Derivado de glucolípido	*	*
7,1	1012	[13]	2,6	10,7
7,5	1012	[1]	7,8	29,8
7,8	1012	Derivado de glucolípido	1,3	4,3
8,4	1054	[4]		*
8,5	954	[10]	5,2	2,2
8,8	954 + 1054	Derivado de glucolípidos	*	0,3
8,9	954	Derivado de glucolípido	*	*
9,8	982	Derivado de glucolípido	*	0,4
10,0	996	Derivado de glucolípido	*	0,5
10,4	996	[18]	0,4	0,6
11,3	1038	Derivado de glucolípido		*

* Área del pico debajo del límite de detección de ELSD, pero el compuesto se detectó por señales ESI MS.

Ejemplo 4: Actividades biológicas

A. Determinación de concentración inhibidora mínima

10 a) Microorganismos no patogénicos

Se obtuvieron varias bacterias, levaduras y hongos filamentosos no patogénicos de bancos de cultivo públicos y se mantuvieron según lo recomendado en los catálogos y protocolos de las instituciones respectivas. Las cepas de *Saccharomyces cerevisiae*, HT10 y *Mucor plumbeus* se recogieron originalmente del banco de cultivo de InterMed Discovery GmbH pero se depositaron con MUCL como cepas de referencia para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Estas cepas se mantuvieron en nitrógeno líquido y, antes de estudiarse, en agar YMG.

15 Antes de los ensayos, las cepas de levadura y bacterias se desarrollaron durante la noche en SDB (medio 1), excepto por *Bacillus subtilis*, que se desarrolló en agar YMG (medio 2) por 1 semana para preparar suspensiones de esporas. Asimismo, los hongos filamentosos se pre-incubaron en agar YMG durante 2-3 semanas para crear el inóculo para suspensiones de esporas. Las esporas luego se aclararon de la superficie de los matraces usando

0,9% disolución salina, se verificó su viabilidad por control microscópico y disponiendo en placas de agar, y se diluyó hasta la concentración deseada de esporas. Para todos los experimentos, se usaron suspensiones de esporas recién preparadas. Las concentraciones iniciales para los bioensayos se ajustaron hasta 1×10^5 UFC (es decir, células o esporas, respectivamente) por ml. Los estándares (agentes conservantes: ácido benzoico y ácido sórbico; antibióticos: penicilina G, sulfato de estreptomycin, anfotericina B) sirvieron como controles positivos.

Para ajustar la titulación inicial a los bioensayos, se determinó la UFC por ml bajo el microscopio usando una cámara de recuento de tipo "Brand Neubauer mejorada"; BRAND GmbH & Co KG, Wertheim, Alemania). Este control microscópico también sirvió como medio de evaluación de la viabilidad de las células.

Los ensayos reales se llevaron a cabo en placas de cultivo de suspensión Greiner de tipo Bio-one (estériles, con fondo plano, 96 pocillos, núm 655185).

Los compuestos o extractos a ensayar provenientes de material stock, incluidos estándares, se disolvieron en volúmenes adecuados de DMSO antes del ensayo y se diluyeron en placas de microtitulación, usando una concentración final de 1,5%. Aparte del tiempo de incubación regular para determinación de MIC (18-24 h), la estabilidad de los efectos inhibidores se estudió también en tiempos de incubación prolongados. Para este propósito, el vial de cada placa de microtitulación se rellenó con 200 µl de las suspensiones celulares, y las placas de ensayo se incubaron en una incubadora (células Heraeus HERA) a 28 °C con humedad absoluta de 95%, para prevenir la evaporación del disolvente. Bajo dichas condiciones, no se observó evaporación notable de las placas de microtitulación por hasta varias semanas. Los valores MIC se determinaron en general en un modo tradicional, comprobando el MTP en forma óptica y determinando la dilución de cada compuesto individual en donde no había ocurrido un desarrollo visible. No obstante, se determinó también el valor OD₆₃₀ usando una lectora de placas, en aquellos casos en los que parecía difícil observar la MIC a simple vista. En algunos casos, el valor OD₆₃₀ de las placas se pudo vigilar y determinar usando la lectora de placas por hasta cuatro semanas. Sin embargo, en general, los experimentos a largo plazo se efectuaron durante por lo menos 168 horas. Para determinación de OD₆₃₀, las placas de microtitulación se exploraron usando una lectora de placas SPECTROstar Omega (BMG LABTECH, Offenburg, Alemania), excepto por los hongos filamentosos, en donde se usó una lectora de placas PHERAstar plus (BMG LABTECH, Offenburg, Alemania) en modo "Wellscan" (orbital promediando a 4 mm), dado que este instrumento proporcionó datos más confiables si las colonias miceliales habían surgido de las suspensiones de esporas iniciales. El valor MIC en la lectura óptica se determinó usando la siguiente fórmula:

$$\text{inhibición [\%]} = 100 - \left[\frac{(\bar{x} \text{ OD}_{630} [\text{muestra}]) \times 100}{(\bar{x} \text{ OD}_{630} [\text{control}])} \right]$$

Los valores MIC descritos se refieren a la concentración que causa por lo menos 80% de inhibición en comparación con el control positivo.

Resultados:

Tabla 18: Valores MIC de estándares en distintos medios: ácido sórbico [SA] y ácido benzoico [BA]

	día	[SA]	[SA]	[BA]	[BA]
		SDB	jugo de manzana	SDB	jugo de manzana
Bacterias					
<i>B. subtilis</i> (ATCC6633)	2	250		250	
	7	250		250	
	16	250		250	
	28	500		250	
<i>L. plantarum</i> (DSM12028)	2	>1000	31,3	>1000	250
	7	>1000	500	>1000	>1000
	16	>1000		>1000	
	28	>1000		>1000	
<i>L. welshimeri</i>	2	500		500	
	7	500		500	

ES 2 645 257 T3

	día	[SA]	[SA]	[BA]	[BA]
		SDB	jugo de manzana	SDB	jugo de manzana
Bacterias					
	16	250		250	
	28	500		250	
Hongos filamentosos					
<i>A. niger</i> (ATCC16404)					
			2	250	500
			7	1000	>1000
			16	1000	>1000
			28	1000	>1000
<i>M. plumbeus</i> (MUCL49355)					
			2	250	1000
			7	500	1000
			16	1000	>1000
			28	1000	>1000
Levaduras					
<i>D. bruxellensis</i> (DSM70726)					
			2	500	250
			7	500	500
			16	>1000	500
			28	>1000	>1000
<i>D. naardenensis</i> (DSM70743)					
			2	250	500
			7	500	500
			16	500	500
			28	500	500
<i>B. fulva</i> (DSM62097)					
			2	62,5	62,5
			7	500	500
			16	500	500
			28	500	500
<i>Z. bailii</i> (DSM70492)					
			2	500	>1000
			7	1000	>1000
			16	>1000	>1000
			28	>1000	>1000

Tabla 19: Medio SDB: compuestos puros

	día	[1]	[12]	[13]	[6]	[16]	[18]	[10]	[14]
Bacterias									
<i>B. subtilis</i> (ATCC6633)									
	2	3,1	3,1	3,1	1,6	3,1	3,1	<0,8	
	7	3,1	3,1	3,1	1,6	3,1	3,1	<0,8	
	16	6,3	6,3	3,1	6,3	3,1	3,1	<0,8	
	28	6,3	6,3	3,1	6,3	6,3	3,1	<0,8	
Hongos filamentosos									

ES 2 645 257 T3

	día	[1]	[12]	[13]	[6]	[16]	[18]	[10]	[14]
Bacterias									
<i>A. niger</i> (ATCC16404)	2	6,3		6,3	6,3	12,5	3,1	3,1	50
	7	12,5		12,5	12,5	25	>100	6,3	50
	16	12,5		12,5	62,5	25	>100	6,3	
	28	12,5	>100	25	12,5	50	>100	6,3	
<i>M. plumbeus</i> (MUCL49355)		25	50	12,5	25	>100	25	12,5	50
		50	100	25	25	>100	>100	50	>100
Levaduras									
<i>D. bruxellensis</i> (DSM70726)	2	12,5	12,5	6,3	25	>100	3,1	3,1	
	7	25	25	12,5	25	>100	12,5	6,3	
	16	25	25	12,5	50	>100	100	6,3	
	28	25	25	25	50	>100	100	6,3	
<i>D. naardenensis</i> (DSM70743)	2								
		12,5	100	12,5	25	50	3,1	3,1	25
	7	25		12,5	25	>100	50	6,3	100
	1	25	50	12,5	25	>100	>100	6,3	
	28	25	>100	12,5	25	>100	>100	6,3	
<i>B. fulva</i> (DSM62097)	2	3,1	6,3	3,1	3,1	6,3	1,6	1,6	
	7	6,3	12,5	3,1	6,3	6,3	1,6	1,6	
	16	6,3	12,5	3,1	6,3	6,3	1,6	1,6	
	28	31,3	12,5	15,6	6,3	31,3	7,8	1,6	
<i>Z. bailii</i> (DSM70492)	2	25	>100	12,5	25	>100	>100	6,3	
	7	25	>100	12,5	25	>100	>100	12,5	
	16	12,5	>100	12,5	25	>100	>100	12,5	
	28	25	>100	12,5	25	>100	>100	12,5	

Tabla 20: Medio SDB: extractos

	día	[X1]	[X2]	[X3]	[X4]	[X5]	[X6]
Bacterias							
<i>B. subtilis</i> (ATCC6633)	2	<3,9	<3,9	<3,9	>500	7,8	<3,9
	7	<3,9	<3,9	<3,9	>500	7,8	<3,9
	16	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	15,6	<3,9
	28	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	7,8
Hongos filamentosos							
<i>A. niger</i> (ATCC16404)	2	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	125	<3,9
	7	7,8	7,8	7,8	15,6	500	7,8
	16	7,8	7,8	7,8	7,8	>500	7,8
	28	7,8	7,8	7,8	15,6	>500	7,8
<i>M. plumbeus</i> (MUCL49355)	2	7,8	7,8	7,8	15,6	62,5	7,8

ES 2 645 257 T3

	día	[X1]	[X2]	[X3]	[X4]	[X5]	[X6]
Bacterias							
	7	15,6	15,6	15,6	31,3	125	15,6
	16	15,6	31,3	31,3	31,3	>500	31,3
Levaduras	28	62,5	31,3	62,5	125	>500	250
<i>D. naardenensis</i> (DSM70743)	2						
		7,8	<3,9	7,8	7,8	125	7,8
	7	7,8	7,8	15,6	15,6	500	15,6
	16	7,8	7,8	15,6	15,6	>500	31,3
	28	7,8	15,6	15,6	15,6	>500	15,6
<i>B. fulva</i> (DSM62097)	2	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	15,6	<3,9
	7	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	62,5	<3,9
	16	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	62,5	<3,9
	28	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	62,5	<3,9

Tabla 21: Medio SDB frente a jugo de manzana: compuestos y extractos puros

	día	[1]	[13]	[6]	[10]	[X1]	[X2]	[X3]	[X4]	[X5]	[X6]
Bacterias											
<i>L. plantarum</i> (DSM12028)	2										
SDB	7	12,5	6,3	25	3,1	>100	<3,9	7,8	<3,9	250	>500
	16	25	12,5	50	6,3	15,5	<3,9	31,3	<3,9	>500	7,8
	28	25	6,3	25	6,3	15,6	31,3	31,3	<3,9	>500	7,8
<i>L. plantarum</i> (DSM12028)	2										
jugo manzana	7	6,3	<0,8	6,3	<0,8	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	62,5	<3,9
		>100	<0,8	50	<0,8	62,5	>500	<3,9	>500	259	125
Levaduras											
<i>Z. bailii</i> (DSM70492)	2										
SDB	7	25	12,5	25	12,5	7,8	7,8	7,8	15,6	125	>500
	16	12,5	12,5	25	12,5	7,8	7,8	7,8	15,6	250	15,6
	28	25	12,5	25	12,5	15,6	7,8	7,8	15,6	250	15,6
<i>Z. bailii</i> (DSM70492)	2										
jugo manzana	7	6,3	3,1	3,1	3,1	<3,9	<3,9	>500	<3,9	31,3	<3,9
	16	6,3	3,1	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	<3,9
	28	6,3	3,1	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	<3,9
<i>D. bruxellensis</i> (DSM70726)	2										
SDB	7	12,5	6,3	25	3,1	7,8	<3,9	7,8	7,8	250	7,8
	16	25	12,5	50	6,3	15,6	7,8	15,6	31,3	>500	15,6
	28	25	12,5	25	6,3	15,6	7,8	15,6	15,6	>500	31,3

ES 2 645 257 T3

	día	[1]	[13]	[6]	[10]	[X1]	[X2]	[X3]	[X4]	[X5]	[X6]
Bacterias											
	28	25	12,5	25	6,3	15,6	15,6	15,6	31,3	>500	31,3
<i>D. bruxellensis</i>	2										
(DSM70726)		6,3	3,1	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	15,6	<3,9
jugo manzana	7	25	6,3	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	<3,9
	16	6,3	6,3	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	<3,9
	28	6,3	3,1	3,1	3,1	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	31,3	<3,9

Nota: El medio de jugo de manzana *per se* exhibe un desarrollo ya limitado que se basa principalmente en la baja concentración de compuestos de nitrógeno disponibles y necesarios para el desarrollo.

Es obvio y cabe destacar que independientemente del método de extracción (p. ej., X1 - X3) se alcanzan resultados comparables.

- 5 Bacterias
- Bacillus subtilis* (ATCC6633)
 - Clostridium perfringens* (ATCC13124)
 - Corynebacterium variabile* (DSM20132)
 - Corynebacterium variabile* (ATCC15753)
- 10 *Escherichia coli* (ATCC9637)
- Lactobacillus plantarum* (DSM12028)
 - Pseudomonas putida* (ATCC17484)
 - Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P)
- Hongos filamentosos (« mohos »)
- 15 *Aspergillus fumigatus* (ATCC1028)
- Aspergillus niger* (ATCC16404)
 - Byssochlamys fulva* (DSM62097)
 - Mucor plumbeus* (MUCL49355)
- Levaduras
- 20 *Dekkera bruxellensis* (DSM70726)
- Dekkera naardenensis* (DSM70743)
 - Saccharomyces cerevisiae* (HT10)
 - Zygosaccharomyces bailii* (DSM70492)
 - Zygosaccharomyces bailii* (ATCC60484)
- 25 *Zygosaccharomyces bisporus* (DSM70415)
- Zygosaccharomyces florentinus* (DSM70506)
 - Zygosaccharomyces rouxii* (NCYC381)
- b) Microorganismos patogénicos

- Se ensayaron varias muestras de extractos y compuestos puros contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P), *Clostridium perfringens* (ATCC 13124) o *Aspergillus fumigatus* (ATCC 1028). El ensayo fue realizado por Ricerca Biosciences, LLC (Taiwan): *S. aureus* (cat núm. 604000) con medio Caldo Mueller-Hinton usando 1% DMSO como vehículo para un tiempo de incubación de 20 horas a 36 °C (di Modugno, Antimicrob Agents Chemother (1994) 38: 2362-8); *C. perfringens* (cat núm. 620700) con Medio Clostridial reforzado usando 1% DMSO como vehículo para un tiempo de incubación de 2 días a 36 °C (di Modugno, *ibid*); *A. fumigatus* (cat. núm. 640010) con medio de caldo de dextrosa de patata usando 1% DMSO como vehículo para un tiempo de incubación de 3 días a 28 °C (Turner, Antimicrob Agents Chemother (1989) 33(2): 215-22). Se detectaron los valores MIC mediante mediciones de turbidez en todos los casos.
- 10 El peso molecular promedio se fijó en 1000 g/mol, los datos presentados en la siguiente tabla 22 se exponen en mg/ml (ppm).

Tabla 22: Valores MIC [ppm] de extractos y compuestos puros contra microorganismos patogénicos humanos

	<i>S. aureus</i>	<i>C. perfringens</i>	<i>A. fumigatus</i>
extracto de <i>D. spathularia</i> MUCL 53181		60	20
extracto de <i>D. spathularia</i> MUCL 53182		60	60
[1]	200	60	20
[12]	200	60	20

15 Ejemplo 5: Evaluación sensorial

El extracto [X2] se disolvió en agua hasta concentraciones finales de 10 ppm y 100 ppm. Estas dos muestras de ensayo se presentaron junto con una muestra de agua pura (como control negativo) para ensayo en dos personas. Las tres muestras fueron anónimas antes de la evaluación del sabor.

- 20 Ninguno de las personas del ensayo pudieron discriminar entre agua pura y la muestra que contenía 10 ppm del compuesto de ensayo. La muestra que contenía 100 ppm del compuesto de ensayo se describió con un sabor difuso comparable con el agua que se conservó por más tiempo en una botella PET abierta. No se observó sabor amargo, picante ni ningún otro sabor desagradable.

En un segundo ensayo, una persona probó el polvo seco puro del compuesto de ensayo anterior. Incluso después de esta aplicación no se mencionó ningún otro sabor adverso o desagradable.

25 Ejemplo 6: Valores de rotación óptica

Los valores de rotación óptica se determinaron en disoluciones metanólicas usando un polarímetro Schmidt-Haensch, Unipol L 1000 equipado con una microcubeta de vidrio y sílice (100 mm de largo; volumen de la muestra 1 ml).

30 Tabla 23: Valores de rotación óptica específicos en metanol

Compuesto/ extracto	α_{20}^D	c [g/100ml]
[1]	-20,0	0,34
[13]	-22,3	0,36
[16]	+23,5	0,22
[17]	<i>n.d.</i>	
[12]	-19,1	0,93
[14]	<i>n.d.</i>	
[10]	-18,8	0,52
[18]	-23,0	0,95
[7]	<i>n.d.</i>	

Compuesto/ extracto	alfa _D ²⁰	c [g/100ml]
[6]	-29,4	0,64
[X2]	-25,5	0,68

Ejemplo 6: Bebida a base de jugo de manzana

(cf. WO 2010/148045)

- 5 Una bebida no carbonatada a base de jugo de fruta al 2% de pH 3,4 y aproximadamente 12 Brix se forma combinando los siguientes ingredientes.

Ingrediente	% Composición
Agua	aprox. 84 (añadida al 100% final)
Jugo de manzana concentrado	0,372 de concentrado para proporcionar una sola concentración de aproximadamente 2%
Sacarosa	6,8
Glucosa	5,2
Fructosa	0,2
Extracto compuesto [X2]	0,000001 - 0,5%
Ácido málico	0,134
Maleato sódico	0,013
CaCl ₂ - 2H ₂ O	0,011
MgCl ₂ - 6 H ₂ O	0,003
EDTA	0,003

Un pH de 3,4 se logra mediante combinaciones de ácido málico y malato sódico. La cantidad combinada total de malato sódico, y ácido málico y malato varió ligeramente dependiendo del contenido del extracto de compuesto [X2].

- 10 La mezcla anterior se inocula con organismos de prueba y se incuba durante semanas a temperatura ambiente.

Ejemplo 7: Productos semiterminados

A) Las siguientes mezclas se pueden usar como concentrados para intentos de conservantes en diferentes alimentos o bebidas.

Compuesto	Concentración en %		
	A	B	C
Variación			
Agua	aprox. 70	aprox. 84	aprox. 50
Sacarosa, acetato isobutirato		2	5
Goma xantano		0,16	
Goma arábica	6		4
Cera de abeja		1	
TWEEN 20	5		
Etanol			10
Glicerol		5	
Ácido cítrico			5
Aceite de naranja			5

Compuesto	Concentración en %		
	A	B	C
Variación			
Compuesto [X2]	0,1	0,1	0,1

- 5 El extracto del compuesto [X2] se usa como disolución concentrada (concentrado) en DMSO que se diluirá hasta un contenido de DMSO final (concentrado) en los productos semiterminados. La disolución del extracto del compuesto [X2] se premezcla con el alcohol adecuado, en la variación C junto con un aceite de naranja, en la variación B junto con cera de abeja, mientras que los espesantes se mezclan con un volumen adecuado de agua. Las dos mezclas se agitan vigorosamente, se combinan continuando la agitación y se rellenan con agua hasta el volumen final (100%).

B) La siguiente mezcla se ha de utilizar como concentrado para una bebida de jugo de manzana (9 litros)

Ingredientes	Cantidad
Sacarosa	10%
Jugo claro (manzana)	10%
Emulsión de sabor (variante C de la tabla anterior)	0,2%
Ácido cítrico	0,15%
Agua	aprox. 7,2 l

Los productos semiterminados se ensayan contra microorganismos, p. ej., moho, levaduras y/o bacterias.

- 10 Ejemplo 8: Producción y aislamiento de una mezcla de los compuestos de fórmula I y una mezcla de sales de sodio de los compuestos de la fórmula I

A) Fermentación usando la cepa FU50088 (cepa *Dacryopinax spathularia*, MUCL 53181)

a) Cultivos de semilla (cultivos de matraces de agitación)

- 15 Un criovial de un ml que contenía una suspensión micelial de una cepa MUCL 53181 en 10% glicerol se recuperó de nitrógeno líquido y, después de descongelar, se usó para inocular matraces de 200 ml Erlenmeyer que contenían 50 ml de medio YMG estéril y se propagó en un agitador giratorio a 240 rpm y 23 °C durante 72 h. Después, dos ml de cada cultivo primario se transfirió a lotes de dos matraces de 500 ml Erlenmeyer que contenían 200 ml del mismo medio y se propagó en un agitador giratorio a 140 rpm y 28 °C durante 90 h. Estos matraces sirvieron como cultivos de siembra secundarios.

- 20 b) Fermentación en escala de 30 l

Un fermentador de 40 l Biostat LP42 (Bioengineering, Wald, Suiza) que contenía 30 l de medio GM2 se esterilizó *in situ* (1 h a 121 °C y 1,1 bar) y se inoculó con 1500 ml del cultivo de siembra secundario. El cultivo de producción se desarrolló bajo agitación (240 rpm) y reacción (0,2 w/m (volúmenes de aire por minuto por volumen de lote) a 30 °C durante 200 h.

- 25 B) Procesamiento aguas abajo y aislamiento

B-1) Aislamiento de una mezcla de compuestos de la fórmula I

- 30 El caldo de cultivo resultante de la fermentación de 30 l del Ejemplo 8 A) b) se alcalinizó a partir de un valor de pH inicial de 4,5 hasta un valor de pH de 8 con disolución de hidróxido sódico 5 N para permitir que los glucolípidos que se adhieren parcialmente a las células bajo condiciones ácidas se soltaran en gran medida de los micelios. Después de 1 h, los micelios se separaron del caldo de cultivo por centrifugación, y luego el caldo de cultivo se filtró adicionalmente a través de un filtro profundo Pall T1000 (Dreieich, Alemania) para eliminar los conglomerados de células y material filamentoso. El producto se sedimentó (precipitado) acidificando el filtrado con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 2,2 y conservación subsiguiente durante 20 h a 4 °C. El fluido se eliminó por decantación, centrifugación subsiguiente (4500 rpm, 15 min, Tipo Jouan SA LR 5,22 (Jouan, Paris, Francia) y luego se desechó, resultando en un gel blanquecino-gris. Este producto bruto se lavó inmediatamente con 1 l de agua desmineralizada ligeramente básica (fijada a un valor de pH de 8 con hidróxido sódico) y se centrifugó a (4500 rpm durante 15 min). El sobrenadante se eliminó y el sedimento remanente se suspendió en 0,5 l de agua desmineralizada. Después de la decantación, el residuo se liofilizó para proveer un polvo ligeramente beis-gris (contenido de agua residual: 1,36% (de acuerdo con el método de Karl Fischer), el contenido de proteína total estuvo debajo de 1% (< 1%) (método

Kjeldahl de acuerdo con ISO 5549: 1978). Este proceso produjo un total de 87 g de glucolípidos que se caracterizaron subsiguientemente por HPLC-MS (véase [X7] en la Tabla 24).

B-2) Aislamiento de una mezcla de sales de sodio de los compuestos de la fórmula I

5 El caldo de cultivo resultante de la fermentación de 30 l del Ejemplo 8 A) b) se alcalinizó a partir de un valor de pH inicial de 4,5 hasta un valor de pH de 8 con disolución de hidróxido sódico 5 N para permitir que los glucolípidos que se adhieren parcialmente a las células bajo condiciones ácidas se soltaran en gran medida de los micelios. Después de 1 h, los micelios se separaron del caldo de cultivo en un separador, y luego el caldo de cultivo se bombeó con un ensamblaje de filtro combinado: primero a través de un filtro de profundidad con un tamaño de poro de 0,65 µm y luego a través de un filtro de membrana con un tamaño de poro de 0,45 µm para eliminar no solamente el material filamentoso y los conglomerados de células sino también las células. El producto se sedimentó (precipitó) 10 acidificando el filtrado con ácido clorhídrico 6 N hasta pH 2 y luego se conservó durante 16 h a 4 °C. El fluido se eliminó por decantación, centrifugación subsiguiente (4500 rpm, 15 min, Tipo Jouan SA LR 5,22 (Jouan, Paris, Francia) y luego se desechó, resultando en un gel blanquecino-gris. Este producto bruto se lavó inmediatamente con 1 l de agua desmineralizada y se centrifugó a (4500 rpm durante 15 min). El sobrenadante se eliminó, el remanente se suspendió en 0,5 l de agua desmineralizada y el pH se ajustó hasta un valor de pH de aproximadamente 6 con 15 disolución de hidróxido sódico 5 N. Finalmente, la disolución resultante se liofilizó para dar un total de 93 g de sales de sodio de glucolípidos en forma seca como un polvo ligeramente beis (contenido de agua residual: 1,2% (de acuerdo con el método de Karl Fischer), el contenido de proteína total estuvo debajo de 1% (< 1%) (método Kjeldahl de acuerdo con ISO 5549: 1978).

20 C) Análisis HPLC-MS - "Método mejorado"

Los análisis de HPLC-MS se efectuaron usando un cromatógrafo de líquidos Dionex Ultimate® 3000 RSLC (Thermo Fisher GmbH, Idstein; Alemania) acoplado con un espectrómetro de masas de trampa de iones amaZon SL (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania) en el modo de ionización por electropulverización negativo (ESI) y Sedex 85 ELSD (Sedere, Alfortville Cedex, Francia). Se usó una columna Nucleoshell RP18 (2,7 µm, 2 mm x 150 mm, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Alemania) como fase estacionaria con un caudal de 0,4 ml/min a 40 °C. Fase móvil A: 0,1% ácido fórmico en agua, fase móvil B: 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 0 min: 70 % A, de 0-40 min. a 40 % A, de 40-42 min a 0% A, de 42-48 min. 0% A, de 48-49 min a 70% A, de 49-55 min 70% A. Los espectros de LC-MS (acoplamiento de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas) se registraron en el intervalo de pesos moleculares entre 700 y 1,200 Da.

30 Tabla 24: Análisis HPLC-MS (usando el "método mejorado") del extracto [X7] obtenido de la cepa de *Dacryopinax spathularia*, MUCL 53181 de acuerdo con el Ejemplo 8 B-1)

Tiempo de ret.	Peso molecular	Compuesto identificado (tipo)	[X7]*
[min]	[Da]		en % en peso
13,49	886	[16]	0,1
14,20	886	Glucolípido sin grupos acilo	0,1
14,46	942	Glucolípido	1,6
15,46	928	Glucolípido	0,4
15,79	928	Glucolípido	1,2
16,27	928	Glucolípido	0,2
16,55	928	Glucolípido	1,2
16,98	928; 956	Glucolípidos	1,1
17,38	928	[14]	0,8
17,49	970	Glucolípido	0,2
17,78	970	Glucolípido	0,9
18,26	970	Glucolípido	1,6
18,58	970	Glucolípido	0,5
19,00	970	[6]	2,3
19,73	970	Glucolípido	16,9
19,98	970	[7]	22,6
20,66	970; 984	Glucolípidos	1,1

ES 2 645 257 T3

Tiempo de ret.	Peso molecular	Compuesto identificado (tipo)	[X7]*
[min]	[Da]		en % en peso
20,90	970	Glucolípido	3,4
21,44	970	Glucolípido	2,3
21,69	970	[12]	2,8
22,02	984	Glucolípido	0,3
22,57	970; 998	Glucolípidos	1,3
22,86	926; 998	Glucolípidos	1,2
23,09	1012	Glucolípido	1,0
23,91	1012	[5]	1,1
24,02	1012	[9]	2,4
24,19	1012	Glucolípido	0,4
24,73	1012	[13]	1,0
25,00	1012	Glucolípido	4,0
25,96	1012	[8]	1,9
26,22	1012	[1]	6,7
26,34	1012	Glucolípido	3,0
27,18	954; 1012	Glucolípidos	0,7
27,33	1012	Glucolípido	0,4
27,89	968	Glucolípido	0,4
29,08	954	[10]	5,4
29,51	954; 968; 1054	Glucolípidos	0,9
29,81	1054	[4]	1,6
30,52	954	Glucolípido	0,3
30,93	1054	Glucolípido	0,3
33,65	982	Glucolípido	0,5
34,46	996	Glucolípido	1,1
36,04	996	[18]	1,5
43,86		Ningún glucolípido	1,1

*: Algunos picos menores de [X7] no se enumeran en la Tabla 24.

D) Fermentación en escala de 400 ml

5 Un matraz de 1 l Erlenmeyer que contenía 400 ml de medio esterilizado (2,0% D-glucosa, 0,5% extracto de malta) se inoculó con 2 ml del cultivo de siembra secundario del Ejemplo 8 A a). El cultivo de producción se desarrolló en un agitador giratorio a (200 rpm) a 32 °C durante 360 h.

El tratamiento después de 360 h de fermentación proporcionó un total de 5,6 g/l de glucolípidos de la fórmula I que posteriormente se caracterizó por HPLC-MS (véase [X8] en la Tabla 24A).

10 Tabla 24A: Análisis HPLC-MS (usando el "Método mejorado" del Ejemplo 8 C)) del extracto [X8] obtenido de la cepa de *Dacryopinax spathularia* MUCL 53181 de acuerdo con el Ejemplo 8 D) (el cromatograma de HPLC-ESI para [X8] se presenta en la Figura 4)

ES 2 645 257 T3

Tiempo ret.	Peso molecular	Compuesto identificado (tipo)	[X8]*
[min]	[Da]		en % en peso
13,08	886	Glucolípido sin grupos acilo	0,4
13,49	886	[16]	0,5
14,20	886	Glucolípido sin grupos acilo	0,4
14,46	942	Glucolípido	0,6
15,46	928	Glucolípido	0,5
15,79	928	Glucolípido	1,0
16,27	928	Glucolípido	0,2
16,55	928	Glucolípido	1,6
16,98	928; 956	Glucolípidos	1,0
17,38	928	[14]	0,1
17,49	970	Glucolípido	1,4
17,78	970	Glucolípido	1,9
18,26	970	Glucolípido	0,3
18,58	970	Glucolípido	1,5
19,00	970	[6]	1,9
19,73	970	Glucolípido	12,7
19,98	970	[7]	12,4
20,66	970; 984	Glucolípidos	1,4
20,90	970	Glucolípido	5,5
20,99	870	Glucolípido sin grupos acilo	1,5
21,44	970	Glucolípido	2,1
21,69	970	[12]	3,0
22,02	984	Glucolípido	0,4
22,57	970; 998	Glucolípidos	2,9
23,09	1012	Glucolípido	0,9
23,91	1012	[5]	1,7
24,02	1012	[9]	2,8
24,19	1012	Glucolípido	0,8
24,73	1012	[13]	1,2
25,00	1012	Glucolípido	4,6
25,96	1012	[8]	2,1
26,22	1012	[1]	8,8
26,34	1012	Glucolípido	3,6
27,18	954; 1012	Glucolípidos	1,3
27,33	1012	Glucolípido	4,4
27,89	968	Glucolípido	0,5
29,08	954	[10]	4,7
29,51	954; 968; 1054	Glucolípidos	1,1

Tiempo ret.	Peso molecular	Compuesto identificado (tipo)	[X8]*
[min]	[Da]		en % en peso
29,81	1054	[4]	0,2
30,52	954	Glucolípido	0,6
30,93	1054	Glucolípido	0,6
33,65	982	Glucolípido	0,6
34,46	996	Glucolípido	0,7
36,04	996	[18]	2,2
43,86		Ningún glucolípido	1,0

*: Algunos picos menores de [X8] no se mencionan en la Tabla 24A.

E) Fermentación en escala de 400 ml

5 Un matraz de 1 l Erlenmeyer que contenía 400 ml de medio esterilizado (4,0% D-glucosa, 0,2% extracto de levadura) se inoculó con 6 ml de cultivo de siembra secundario del Ejemplo 8 A a). El cultivo de producción se desarrolló en un agitador giratorio a (200 rpm) a 32 °C durante 240 h.

El tratamiento después de 240 h de fermentación proporcionó un total de 6,2 g/l de glucolípidos de la fórmula I.

Ejemplo 9: Actividades biológicas

10 En analogía a los métodos descritos en el Ejemplo 4 anterior, se determinaron otros datos de MIC de la actividad biológica para varios compuestos puros (pureza > 94% en peso) y para la mezcla de compuestos de la fórmula I (extracto [X8] como se describe en detalle en el Ejemplo 8 D).

Las siguientes Tablas 25 - 27 representan los correspondientes valores MIC de varios compuestos puros después de 48 h contra varios microorganismos.

15 En síntesis, las Tablas 25 - 27 demuestran que los compuestos individuales de la fórmula I sin ningún sustituyente acilo en el resto trisacárido carbohidrato R (como en el caso del compuesto [16]) típicamente exhiben una actividad antimicrobiana significativamente más débil, particularmente contra levaduras, mohos, que los correspondientes compuestos mono- o diacilados en el resto sacárido.

20 Dichas Tablas también demuestran que los compuestos individuales de la fórmula I con un sustituyente acilo con más de 2 átomos de carbono, como un sustituyente isovalerilo, en el resto trisacárido carbohidrato R (como en el caso de los compuestos [12], [13] y [1]) típicamente exhiben una actividad antimicrobiana más fuerte, particularmente contra levaduras y mohos, y/o un espectro de actividad más amplio que los correspondientes compuestos con un sustituyente acetilo en el resto trisacárido carbohidrato R (como el compuesto [14]).

Tabla 25: Valores MIC [ppm] después de 48 h de los compuestos puros contra bacterias grampositivas

Bacterias	[16]	[14]	[12]	[13]	[1]
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC6633)	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1
<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC6919)					100
<i>Clostridium perfringens</i> (ATCC13124)			60		60
<i>Corynebacterium variabile</i> (DSM20132)	1,6	1,6	<0,8	1,6	1,6
<i>Lactobacillus plantarum</i> (DSM12028)	50	25	25	25	25

Tabla 26: Valores MIC [ppm] después de 48 h de los compuestos puros contra hongos filamentosos (mohos)

Hongos filamentosos	[16]	[14]	[12]	[13]	[1]
<i>Aspergillus fumigatus</i> (ATCC1028)			20		20
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC16404)	25	50	6,3	12,5	3,1

ES 2 645 257 T3

Hongos filamentosos	[16]	[14]	[12]	[13]	[1]
<i>Byssochlamys fulva</i> (DSM62097)	6,3		6,3	3,1	3,1
<i>Mucor plumbeus</i> (MUCL49355)	>100	50	6,3	12,5	6,3
<i>Talaromyces luteus</i> (CBS348,51)	50	50	25	25	12,5
<i>Pyricularia oryzae</i> (DSM62938)	25	25	25	6	6
<i>Dekkera bruxellensis</i> (DSM70726)	>100	50	6,3	6,3	6,3
<i>Dekkera naardenensis</i> (DSM70743)	50	25	6,3	12,5	6,3

Tabla 27: Valores MIC [ppm] después de 48 h de los compuestos puros contra levaduras

Levaduras	[16]	[14]	[12]	[13]	[1]
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (HT10)	>100	50	6,3	12,5	6,3
<i>Zygosaccharomyces bailii</i> (DSM70492)	25	25	6,3	6,3	6,3
<i>Zygosaccharomyces bisporus</i> (DSM70415)	>100	50	12,5	25	12,5
<i>Zygosaccharomyces florentinus</i> (DSM70506)	>100	50	6,3	12,5	6,3
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> (NCYC381)	100	25	6,3	12,5	6,3
<i>Candida albicans</i> (ATCC10231)					30

- 5 La siguiente Tabla 28 representa valores MIC [ppm] de mezcla [X8] y el compuesto puro [12] después de 48 h contra distintos microorganismos.

Tabla 28: Valores MIC [ppm] de la mezcla [X8] y el compuesto puro [12] después de 48 h

Bacterias	[X8]	[12]
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC11778)	12,5	12,5
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC6633)	1,6	
<i>Propionibacterium acnes</i> (ATCC6919)	60	
<i>Clostridium perfringens</i> (ATCC13124)	60	
<i>Clostridium sporogenes</i> (ATCC3584)	50	50
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC19433)	50	50
<i>Listeria welshimeri</i> (DSM15452)	25	25
<i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC19111)	50	50
<i>Corynebacterium variabile</i> (DSM20132)	<0,8	
<i>Lactobacillus plantarum</i> (DSM12028)	25	
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC6538)	25	
Hongos filamentosos		
<i>Aspergillus fumigatus</i> (ATCC1028)	20	
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC16404)	6,3	
<i>Byssochlamys fulva</i> (DSM62097)	3,1	
<i>Mucor plumbeus</i> (MUCL49355)	6,3	
<i>Talaromyces luteus</i> (CBS348,51)	<3,9	
<i>Pyricularia oryzae</i> (DSM62938)	6	
<i>Dekkera bruxellensis</i> (DSM70726)	6,3	

Bacterias	[X8]	[12]
<i>Dekkera naardenensis</i> (DSM70743)	12,5	
Levaduras		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (HT10)	12,5	
<i>Zygosaccharomyces bailii</i> (DSM70492)	6,3	
<i>Zygosaccharomyces bisporus</i> (DSM70415)	12,5	
<i>Zygosaccharomyces florentinus</i> (DSM70506)	6,3	
<i>Zygosaccharomyces rouxii</i> (NCYC381)	6,3	
<i>Candida albicans</i> (ATCC10231)	12,5	25
<i>Candida glabrata</i> (ATCC36583)	20	

5 En una concentración de 25 ppm [X8], la inhibición observada de *Bacillus cereus* fue 90%. En una concentración de 12,5 ppm [X8], la inhibición observada de *Candida albicans* fue 90-100%. En una concentración de 50 ppm [X8], la inhibición observada de *Clostridium sporogenes* fue 80-90%. En una concentración de 100 ppm [X8], la inhibición observada de *Staphylococcus aureus* fue 90%.

10 La siguiente Tabla 29 expone los resultados de varias pruebas de recuento de bacterias realizadas con la mezcla [X8] para distintos microorganismos en comparación con un control no tratado. Las pruebas se realizaron a 37°C con un pH de 7,4 en medio completo. Este recuento de bacterias respectivo (Ba.C) se indica en unidades formadoras de colonias /ml (UFC/ml).

Tabla 29: Pruebas de recuento de bacterias realizadas con la mezcla [X8]

	[X8]	Ba.C inicial	Muestra con [X8] Ba.C		Ba.C del control no tratado	
			después de 2 h	después de 6 h	después de 2 h	después de 6 h
<i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC19111)	100 ppm	5×10^5	1×10^4	1×10^4	$1,1 \times 10^6$	5×10^7
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC6538)	100 ppm	1×10^5	1×10^4	5×10^3	5×10^5	1×10^8
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 19433)	200 ppm	5×10^4	1×10^4	1×10^4	5×10^5	1×10^8
<i>Bacillus cereus</i> (ATCC11778)	50 ppm	1×10^5	1×10^2	<10	2×10^6	7×10^8
<i>Micrococcus luteus</i>	500 ppm	1×10^8	2×10^2	2×10^1	$> 1 \times 10^8$	$> 1 \times 10^9$

Ejemplo 10: Composiciones de bebida sin azúcar

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Sorbato de potasio	-	-	0,03	-
Benzoato sódico	0,03	-	0,015	-
Ácido fosfórico	0,048	0,06	0,025	0,16
Ácido cítrico	0,016	0,012	0,025	0,02
Cafeína	0,013	0,009	-	-
Sucralosa	-	-	0,008	0,0052
Aspartamo	0,030	0,018	-	-

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Acesulfamo K	0,0095	0,0055	0,019	-
Ciclamato de Na	-	0,050	0,045	0,009
Sacaraina Na	-	0,006	0,01	-
Eritritol	0,20	-	-	0,45
Dimetilpolisiloxano	-	-	0,00075	0,0008
Sabor limón-naranja	-	-	0,25	0,15
Sabor cola	0,35	0,42	-	0,20
Color caramelo (E150d)	0,009	0,009	-	0,008
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0003	-	-	0,0001
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0004	-
Compuesto puro [1]	-	-	-	0,0003
Agua potable	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Las composiciones de bebida A y C se carbonataron cada una con 3,8 volúmenes de dióxido de carbono después de rellenar en botellas. Las composiciones de bebida B y D se carbonataron cada una con 3,0 volúmenes de dióxido de carbono después de rellenar en botellas.

5 Ejemplo 11: Composiciones de bebidas de té

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Sacarosa	3,30	-	-	-
Citrato trisódico	0,50	0,50	0,25	-
Ácido cítrico	0,40	0,60	0,50	0,80
Ácido málico	-	0,20	0,30	0,50
Ácido ascórbico	0,20	0,10	0,15	0,20
Polvo de té verde soluble en agua	2,50	2,25	-	-
Polvo de té negro Ceilon soluble en agua	-	-	2,75	2,40
Sucralosa	-	0,08	0,05	-
Acesulfamo K	0,0035	0,0035	0,0045	0,0055
Aspartamo	-	-	-	0,025
Rebaudiósido A	0,01	-	0,005	-
Sabor durazno	-	-	0,40	-
Sabor limón	-	-	-	0,70
Sabor té de jazmín	-	0,45	-	-
Colorante	0,007	0,009	0,009	0,008
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0003	-	-	0,0002
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0004	0,0003
Agua potable	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Ejemplo 12: Composiciones de bebida

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Sacarosa	7,70	10,40	6,00	4,00
Eritritol	0,22	-	-	0,40
Tagatosa	0,44	-	-	0,30
Trehalosa	-	-	3,00	-
Fructosa	-	-	1,00	1,00
Ácido cítrico, anhidro	0,30	0,235	0,21	0,21
Benzoato sódico	-	-	0,04	0,05
Sorbato potásico	-	-	0,02	0,03
Ácido ascórbico	0,10	0,15	0,10	0,125
Aceite de limón, prensado en frío	0,08	-	-	-
Aceite de naranja, prensado en frío	0,02	0,09	0,09	0,09
Amarillo FD&C, 5	0,003	0,007	0,007	0,007
Azul FD&C núm. 1	0,006	-	0,002	0,002
Rebaudiósido A	-	0,008	-	0,02
Dióxido de titanio	-	0,08	-	-
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0003	-	-	-
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0001	0,0003
Compuesto puro [1]	-	-	0,0002	-
Agua corriente	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

5 Las composiciones de bebida A y C se carbonataron cada una con 4 volúmenes de dióxido de carbono después de rellenar en botellas. La composición de bebida B se carbonató con 2 volúmenes de dióxido de carbono después de rellenar en botellas.

Ejemplo 13: Composiciones de yogur bebible

10 Se mezclaron leche desnatada y leche entera en proporciones para producir una leche con 1,1% de grasa, luego se añadió 5% en peso de sacarosa, y se calentó hasta 82 °C durante 30 minutos. Tras enfriar hasta 42 °C, se añadieron 0,7% de un cultivo de inicio comercial de *Bifidobacterium bifidum* y 0,5% de un cultivo comercial de *Streptococcus thermophilus*, y la mezcla se cultivó a 39 °C hasta que el valor del pH de la mezcla llegó a 4,4. La cuajada de yogur firme resultante se rompió luego agitando, y se dividió en dos porciones (porción A y porción B).

15 Preparación de LiqYog A: A una porción agitada A se le añadieron 0,4% en peso (en base a la masa de yogur firme) de alta pectina de metoxilo y cítrico como disolución al 5% en peso en agua, y la mezcla se enfrió agitando hasta 5 °C. Este producto se pasó luego por un homogeneizador esterilizado a 40 bar para dar un yogur líquido que tenía una viscosidad dinámica de 380 mPas a 10°C. Se añadieron allí primero con agitación 45 ppm del extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1), y luego 9,0% en peso de una pulpa de durazno pasteurizada, en ambos casos en base al peso total del yogur líquido. La mezcla resultante se homogeneizó proporcionando LiqYog A que se transfirió a un envase de vidrio y se conservó a 7 °C durante 10 días.

20 Preparación de LiqYog B: A una porción agitada B se le añadieron 0,6% en peso (en base a la masa de yogur firme) de alta pectina de metoxilo y manzana como disolución al 5% en peso en agua, y la mezcla se enfrió agitando hasta 5 °C. Este producto se pasó luego por un homogeneizador esterilizado a 15 bar para dar un yogur líquido que tenía una viscosidad dinámica de 600 mPas a 10°C. Se añadieron allí primero con agitación 95 ppm del extracto [X8] del Ejemplo 8 D), y luego 7,5% en peso de un puré pasteurizado de fresa-arándano, en ambos casos en base al peso total del yogur líquido. La mezcla resultante se homogeneizó para dar LiqYog B, que se conservó a 8 °C antes de procesar adicionalmente.

25

ES 2 645 257 T3

Ejemplo 14: Enjuagues bucales

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Etanol (96% en agua)	8,00	5,00	-
Glicerina	8,00	10,00	12,00
1,2-Propilenglicol	-	-	2,00
Fluoruro de sodio	0,05	0,13	0,10
Poloxámero 407 (Pluronic F-127 [®] , BASF)	1,40	-	0,60
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y propilenglicol (Cremophor [®] CO 40, BASF)	-	1,00	0,50
Tampón de fosfato de sodio (pH 7,0)	1,10	-	1,00
Colorante azul (1% en agua)	0,10	0,05	-
Colorante rojo (1% en agua)	-	0,05	0,08
Ácido sórbico	0,025	-	-
Ácido benzoico	0,025	-	-
Sal de Na de metiléster de ácido 4-hidroxibenzoico	-	-	0,06
Sacarinato sódico	0,10	-	0,12
Sorbitol (70% en agua)	-	3,00	-
Sabor eucaliptus -mentol-wintergreen	0,15	0,10	-
Sabor menta-hierbabuena (contenido mentol: 58%)	-	0,10	0,20
Cloruro de cetilpiridinio	0,05	-	0,07
Peróxido de hidrógeno (30% en agua)	-	-	3,00
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0005	-	-
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,001	0,0003
Compuesto puro [1]	-	-	0,0001
Agua desionizada	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Ejemplo 15: Aceites de perfume para uso en composiciones cosméticas

Ingrediente	Aceite de perfume P1	Aceite de perfume P2
	partes en peso	partes en peso
Acetofenona, 10% en DPG	10,00	-
n-Undecanal	15,00	5,00
Alilamilglicolato, 10% en DPG	20,00	-
Amilsalicilato	25,00	15,00
Acetato de bencilo	60,00	40,00
Citronelol	80,00	50,00
D-Limoneno	60,00	10,00
Dihidromircenol	60,00	15,00
Aceite de eucaliptus	10,00	-
Geraniol	40,00	60,00
Nerol	20,00	20,00

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	Aceite de perfume P1	Aceite de perfume P2
	partes en peso	partes en peso
Aceite de geranio	15,00	15,00
Hexenol cis-3, 10% en DPG	5,00	15,00
Hexenil salicilato cis-3	20,00	-
Indol, 10% en DPG	10,00	-
Alfa-Ionona	15,00	15,00
Vainillina	5,00	-
Lilial (2-metil-3-(4-terc-butil-fenil)propanal)	60,00	-
Linalool	40,00	60,00
Acetato metilfenílico	10,00	-
Alcohol feniletílico	255,00	30,00
Acetato de estireno	20,00	20,00
Terpineol	30,00	-
Tetrahidrolinalool	50,00	50,00
Alcohol de canela	10,00	-
Ambrettolide	-	25,00
Acetato de p-terc-butil ciclohexilo	20,00	80,00
Exaltólido	-	50,00
Galaxólido, 50% en IPM	30,00	120,00
Hexadecanólido	-	10,00
Iso E Super	20,00	75,00
Indanona de almizcle	-	70,00
Coumarina	-	20,00
Aceite de pachulí	-	70,00
Acetato de vetiverilo	-	50,00
Metil dihidrojasmonato	20,00	90,00

DPG = Dipropilenglicol; IPM = Isopropilmiristato

Ejemplo 16: Emulsiones desodorantes a bolilla

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Estearato de PEG-40	5,00	4,00	5,50
Etilhexilglicerina (Octoxiglicerina)	1,00	1,20	-
Alcohol cetílico	2,00	1,00	1,70
Alcohol estearílico	-	1,00	0,50
Aceite de mineral	2,00	2,00	2,00
Polvo de aluminio e hidrocloreto	-	8,00	15,00
Polisorbato 80	0,80	1,00	1,20
Glicerina	2,50	1,50	1,50
Mg-silicato de aluminio	0,80	0,80	0,80
Talco	1,50	-	-

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
1,2-Pentandiol	-	-	0,60
1,2-Octandiol	-	0,75	0,20
2-Bencil heptanol	-	0,10	-
2-Metil-4-fenil-2-butanol	-	0,10	0,30
Alcohol 4-metoxibencílico	0,10	-	-
4-Metil-4-fenil-2-pentanol	0,05	-	0,10
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,001	-	0,0004
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0004
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,70	-	0,65
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,10	0,60	-
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Ejemplo 17: Microemulsiones desodorantes

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Isostearato de glicerina	1,80	2,00	1,80
Octoxiglicerina	-	0,80	0,90
Ceteareth-15	5,25	5,50	5,00
Isotridecil Isononanoato	3,30	3,50	3,80
Ciclometicon	6,80	6,40	6,00
L-Mentil-L-Lactato	-	0,20	0,10
Octildodecanol	-	0,40	-
Clorohidrato de aluminio	-	5,00	9,00
Triclosan [®]	-	-	0,25
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0012	-	0,0004
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0006
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,65	0,10	0,45
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,40	0,25
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Ejemplo 18: Composiciones champú

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Polímero reticulado de alquil C ₁₀₋₃₀ acrilato	0,60	0,60	0,60
Hidróxido sódico, 15% en agua	0,10	0,12	0,10
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10
1,2-Decandiol	1,00	0,50	1,00
1,2-Dodecandiol	-	0,70	-
1-Tetradecanol	-	-	0,50
Glicol diestearato, Laureth-4, Cocamidopropil Betaína	3,00	3,00	3,00
Laureth sulfato sódico (SLES), 53% en agua	12,00	14,00	10,00

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Cocanfoacetato de sodio	5,00	5,00	7,00
Cocoil isetionato de sodio	10,00	8,00	9,00
Acetamida MEA	1,00	1,50	0,50
Palmitamida MEA	0,50	-	0,50
Fenoxietanol	-	0,70	0,30
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0015	-	0,0003
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0010	0,0006
2-Metil-4-fenil-2-butanol	0,08	-	-
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,20	0,40	0,25
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	-	0,15
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Ejemplo 19: Composiciones champú claras con protección UV

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Polyquaternium-7	0,50	0,50	0,65
Fenil dibencimidazol tetrasulfonato disódico	0,50	-	-
Butil metoxidibenzoilmetano (Avobenzona)	0,25	-	0,80
Ácido fenilbencimidazol sulfónico, sal de sodio	0,80	1,00	1,20
Aminometil propanol	0,50	0,60	0,40
Laureth sulfato sódico (SLES), 28% en agua	30,00	25,00	20,00
Cocoamidopropil betaina	5,00	6,00	7,50
Propilenglicol, PEG-55 Propilenglicol dioleato	0,80	0,80	0,80
Pantenol	1,00	0,40	-
Alantoína	-	0,25	0,50
Metilparabeno, Etilparabeno, Butilparabeno, Propilparabeno, Isopropilparabeno, Isobutilparabeno, Bencilparabeno	-	0,30	0,55
Fenoxietanol	-	0,25	-
1,2-Propilenglicol	1,00	-	0,30
Glicerina	-	1,00	0,60
Cloruro de sodio	0,70	0,60	0,70
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0025	-	0,0004
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0010	0,0005
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,40	0,35	0,25
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,10	0,15
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

ES 2 645 257 T3

Ejemplo 20: Composiciones humectantes para paños húmedos

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Ceteril isononanoato, Ceterareth-20, alcohol estearílico, gliceril estearato, glicerina, Ceterareth-21, Cetil palmitato	3,00	-	-	2,50
Aceite mineral	3,00	-	3,00	-
Parafina líquida	-	-	4,00	-
Etilhexil etilhexanoato	-	-	5,00	-
Cetearil etilhexanoato	-	-	3,50	-
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Trideceth-9, propilenglicol, agua	-	2,00	-	-
Ácido cítrico, anhidro	-	0,01	-	-
Acetato de vitamina E (Tocoferil acetato)	0,10	-	-	0,08
Fenoxietanol	0,40	-	-	0,10
Imidazolinil urea	-	0,10	-	-
Diazolidinil urea	-	-	0,15	0,05
Cloruro de bencetonio	-	0,05	-	0,05
(-)-Alfa-Bisabolol, natural	-	-	0,09	0,10
Extracto de manzanilla	-	0,35	-	-
Alantoína	0,10	-	0,08	-
Acrilatos/ Copolímero de acrilatos C10-30	-	-	0,20	-
Glicerina	0,50	-	-	-
1,2-Pentandiol	2,00	-	-	0,50
1,2-Hexandiol	1,00	-	-	1,50
1,2-Propilenglicol	-	8,00	-	2,00
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0012	-	0,0004	0,0001
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0010	0,0004	0,0003
Aceite de lavanda	-	-	-	0,05
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,10	0,25	-
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,01	-	-
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Las emulsiones / lociones A, C y D se aplicaron cada una por separado a una tela no tejida para producir paños húmedos (pañós pre-humectados). La disolución B se aplicó a láminas de tela tejida.

5 Ejemplo 21: Composiciones humectantes para paños húmedos

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Cloruro de sodio	1,25	2,10	2,60	1,50
Cloruro de zinc	0,50	0,50	-	0,25
Glicerina	1,00	1,30	0,50	1,50
1,2-Butilenglicol	-	0,40	0,80	-
DMDM Hidantoína	-	0,10	-	0,10

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Fenoxietanol	-	-	0,40	-
Imidazolinil urea	0,10	-	-	0,05
Ciclodextrinas	-	0,15	-	0,20
Acil glutamato (tensioactivo)	1,00	-	0,90	1,10
Dimeticonol y TEA Dodecilbencenosulfonato	0,70	0,50	0,60	0,80
PEG-75 Lanolina	0,25	0,75	0,50	0,60
Polisorbato 20	0,22	0,40	0,30	0,50
Ácido málico	0,05	0,07	0,10	0,10
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0008	-	0,0002	0,0003
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0006	0,0002	0,0004
Extracto de manzanilla	-	-	-	0,10
Aceite de perfume de lavanda y rosa	-	-	-	0,05
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,08	0,15	-	-
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Las composiciones A - D se aplicaron cada una por separado a una tela no tejida para producir paños húmedos.

Ejemplo 22: Lociones cosméticas aceite en agua

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Aceite de parafina	5,00	5,00	5,00	5,00
Isopropil palmitato	5,00	5,00	5,00	5,00
Alcohol cetílico	2,00	-	1,00	2,00
Alcohol estearílico	-	2,00	1,00	-
Cera de abeja	2,00	2,00	1,00	2,00
Ceteareth-20	2,00	2,00	2,00	2,00
PEG-20-gliceril estearato	1,50	1,50	1,50	1,50
Glicerina	3,00	3,00	4,00	2,00
1,2-Butilenglicol / 1,2-Propilenglicol (1:1)	-	0,50	-	1,50
Fenoxietanol	-	0,25	-	0,15
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,001	-	0,0004	0,0007
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0005	0,0006	-
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,75	0,10	0,45	-
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,40	0,25	0,70
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

ES 2 645 257 T3

Ejemplo 23: Composiciones cosméticas de protección solar aceite en agua

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso
Gliceril Oleato Citrato, Triglicérido caprílico/cáprico	2,00	-	2,00
Cetil fosfato de potasio	-	1,50	-
Alcohol cetearílico	-	1,00	-
Alquilbenzoato C12-15	-	2,50	-
Homosalato	5,00	2,00	5,00
Butil Metoxidibenzoilmetano (Avobenzona)	3,00	3,00	3,00
Etilhexil Salicilato	3,00	4,00	3,00
Octocrileno	-	5,50	-
Isoamil p-Metoxicinamato	-	3,00	-
Diisopropil Adipato	6,00	-	6,00
Etilhexil Isononanoato	-	2,00	-
Dietilhexil 2,6 Naftalato	1,50	-	2,00
EDTA disódico	0,10	0,10	0,10
Acetato de vitamina E (Acetato de tocoferilo)	0,50	0,50	0,50
Rutilo micronizado (TiO ₂), Alúmina (9,5%) y simeticona (2%)	-	3,00	0,80
Dimeticona	1,00	2,00	1,30
(-)-Alfa-Bisabolol, natural	0,10	0,10	0,15
Alantoína	0,10	-	0,15
Acrilatos/ Copolímero de acrilatos C10-30	0,25	-	0,25
Carbómero	-	0,20	-
Goma xantano	-	0,20	-
Cetearil sulfato de sodio	-	0,60	-
Ácido fenilbencimidazolsulfónico, sal de sodio, disolución al 35% en agua, neutralizado con trietanolamina	2,50	3,00	2,00
Fenil Dibencimidazol Tetrasulfonato Disódico, 30% disolución en agua, neutralizado con trietanolamina	-	2,00	-
Tris-Hidroxiaminometano	0,45	-	0,50
Glicerina	4,00	1,00	3,00
1,2-Butilenglicol y 1,3-Butilenglicol (1:1)	3,00	-	2,00
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,0016	-	0,0004
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,0004	0,0004
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	0,25	0,20	0,15
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,10	0,25
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

Las composiciones A y C son rociadores de protección solar, la composición B es una crema de pantalla solar.

ES 2 645 257 T3

Se preparó una composición líquida clara que tiene un valor de pH de 5,6, que consistía en 2-propanol (45% en peso), 1-propanol (30% en peso), ácido láctico (0,3% en peso), 1-tetradecanol, triglicéridos de cadena media, glicerol, lactato sódico, extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1) (25 ppm) y agua.

Ejemplo 25: Composición desinfectante de manos

- 5 Se preparó una composición líquida clara que tiene un valor de pH de 5,3 que consistía en 1-propanol (40% en peso), 2-propanol (28% en peso), ácido cítrico (0,2% en peso), ácido láctico (0,15% en peso), 1-dodecanol, triglicéridos de cadena media, glicerol, 1,2-propilenglicol, extracto [X8] del Ejemplo 8 D) (45 ppm) y agua.

Ejemplo 26: Composición desinfectante de manos

- 10 Se preparó una composición que consistía en etanol (55% en peso), 1-propanol (10% en peso), 1,2-propilenglicol (6% en peso), 1,3-butilenglicol, ácido láctico, extracto [X8] del Ejemplo 8 D) (15 ppm) y agua.

Ejemplo 27: Composiciones desinfectantes / sanitizantes médicas

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Cloruro de benzalconio	2,00	2,50	0,10	0,15
Acetato de cocopropilendiamina guanidinio	14,00	14,00	0,25	-
Fenoxipropanol	35,00	30,00	0,50	-
Tetrakis-(2-hidroxipropil)-N,N,N',N'-etilendiamina	5,00	-	0,08	-
EDTA disódico	-	1,00	0,10	0,05
Laurilpropilendiamina	-	4,50	-	0,10
Ácido maleico	0,45	0,15	0,02	0,01
Ácido cítrico	-	0,25	-	0,01
Tridecil etoxilato-12EO	15,00	-	0,15	0,05
Tridecil etoxilato-5EO	-	10,00	0,10	0,20
Etanol	8,00	10,00	0,25	0,20
1-Propanol	1,00	-	-	0,10
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,10	-	0,0004	0,0007
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,08	0,0006	-
Aceite de perfume P1 de acuerdo con el Ejemplo 14	1,55	0,90	0,05	-
Aceite de perfume P2 de acuerdo con el Ejemplo 14	-	0,40	-	-
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

- 15 Las composiciones A y B son concentrados que se diluyen con agua en una relación (concentrado: agua) en el intervalo de 1:80 a 1:20 para dar una disolución lista para usar.

Las composiciones C y D son disoluciones listas para usar.

Ejemplo 28: composiciones desinfectantes/sanitizantes listas para usar

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Cloruro de benzalconio	0,20	0,05	-	-
Etilhexilglicerina (Octoxiglicerina)	0,25	0,20	0,25	-

ES 2 645 257 T3

Ingrediente	A en % en peso	B en % en peso	C en % en peso	D en % en peso
Dihidrocloruro de octenidina	-	0,07	-	0,10
Laureth-35	0,02	-	0,01	-
Gluconato sódico	-	0,40	-	0,30
Glicerol	2,10	2,50	1,50	3,00
Mecetroniometilsulfato	-	-	0,15	-
Fenoxipropanol	-	-	-	1,00
Cocoamidopropil betaina	-	0,30	0,25	-
2-Propanol	0,50	-	-	0,45
Extracto [X7] del Ejemplo 8 B-1)	0,002	-	0,0006	0,0007
Extracto [X8] del Ejemplo 8 D)	-	0,001	0,0003	-
Aceite de perfume de limón	-	0,10	0,05	-
Agua	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100	Se añaden 100

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> InterMed Discovery GmbH
- <120> Glucolípidos de cadena larga útiles para evitar descomposición o contaminación microbiana de materiales
- <130> PC 12 0392 K
- 5 <150> EP 11004776
< 151> 2011-06-10

<160> 5

<170> PatentIn version 3,5
- 10 <210> 1
< 211> 256
< 212> ADN
< 213> Dacryopinax spathularia FU50088, MUCL 53181

<400> 1
cccctagtaa ctgcgagtga agcgggaaaa gctcaaattt aaaatccctt cggggagttg 60
taatctagag acgtgttttc ggtcgttgcc tccgacaagt cccttggaac agggcgcat 120
agaggtgag aatcccgtac ttgccgagct cccaatgact atgtgatata cgttcgaaga 180
gtcagttgt ttgggaatcg agctcaaat ggggtgtgaaa ctccatctaa agctaaatat 240
tggcgagaga ccgata 256
- 15 <210> 2
< 211> 256
< 212> ADN
< 213> Dacryopinax spathularia CBS197,83, MUCL 53182

<400> 2
cccctagtaa ctgcgagtga agcgggaaaa gctcaaattt aaaatccctt cggggagttg 60
taatctagag acgtgttttc ggtcgttgcc tccgacaagt cccttggaaat agggcgcat 120
agaggtgag aatcccgtac ttgccgagct cccaatgact atgtgatata cgttcgaaga 180
gtcagttgt ttgggaatgc agctcaaat ggggtgtgaaa ctccatctaa agctaaatat 240
tggcgagaga ccgata 256
- 20 <210> > 3
< 211> 254
< 212> ADN
< 213> Ditiola nuda CBS173,60, MUCL 53179
- 25 <400> 3
cccctagtaa ctgcgagtga agcgggaaaa gctcaaattt gaaatccctt cggagttgta 60
atctagagaa gtgttttcgg tcgttgcttc ggacaagtcc cttggaacag ggcgcatag 120
agggtgagaa tcccgtcctt gccgagctac caacgtctat gtgatgcgct ctcgaagagt 180
cgagttgttt gggaatgcag ctcaaatgg gtggtaaac ctcatctaaag ctaaatttg 240
gcgagagacc gata 254
- 30 <210> 4
< 211> 254
< 212> ADN
< 213> Ditiola radicata CBS126,84, MUCL 53180

<400> 4

ES 2 645 257 T3

cccctagtaa ctgcgagtga agcgggaaaa gctcaaattt agaacccttc gggaattgta 60
atctagagaa gtgttttcgg tcgttgcttc ggacaagtcc cttggaacag ggcgtcatag 120
aggggtgagaa tcccgtcctt gccgagctac caacgtctat gtgatgcgct ctggaagagt 180
cgagttgttt gggaatgcag ctcaaatgg gtggtaaact ccatctaaag ctaaattattg 240
gcgagagacc gata 254

<210> 5

<211> > 272

<212> ADN

5 <213> Ditiola pezizaeformis ATCC13299, MUCL

<220>

<221> misc_feature

<222> (52) .. (53)

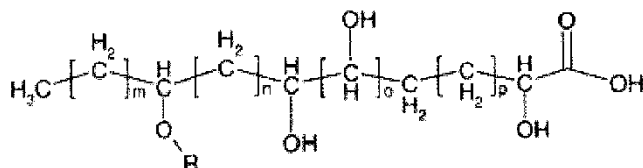
<223> n es a, c, g, o t

10 <400> 5

gcgaggaaa agaaactaac aaggattccc ctagtaactg cgagtgaagc gnngaaaagc 60
tcaaatttaa aagccttcgg gcgttgtaat ctatagaagt gtttcggtc gttgcctcgg 120
ataagtctct tggaacagag tgtaaagagg gtgagaatcc cgttcttgcc gagctaccaa 180
cgtctatgcg atacatttca aagagtcgag ttgtttggga atgcagctca aaatcgggtg 240
gtaaactcca tctaaagcta aatattcggc cg 272

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de dos o más de dichos compuestos de la fórmula I



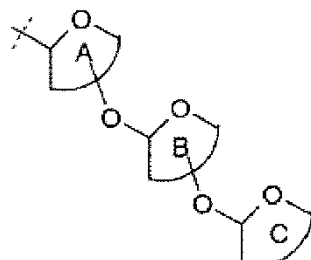
5 en donde m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1, y p es 3 a 17, con la salvedad que la suma de m + n + o + p no es menos de 14; y

en donde R es un resto carbohidrato unido mediante uno de sus átomos de carbono al oxígeno de unión,

10 y/o su sal fisiológicamente aceptable, en donde el compuesto puede estar presente en forma de cadena abierta y/o en la forma de una lactona en donde el grupo carboxi terminal de la cadena de ácido carboxílico forma la lactona con uno de los grupos hidroxilo presente en el resto del compuesto de la fórmula I, como agente con propiedades conservantes contra hongos, que comprende añadir el agente a un material, en donde dicho material se selecciona del grupo que consiste en un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico y un material de embalaje activo

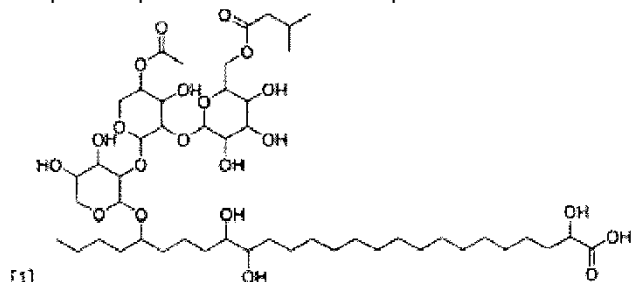
15 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el uso como agente con propiedades conservantes contra hongos comprende reducir el desarrollo de contaminantes microbianos seleccionados del grupo que consiste en levaduras, mohos y/o sus esporas.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde en el compuesto de la fórmula I m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1, p es 5 a 15, y R es un resto de la subfórmula

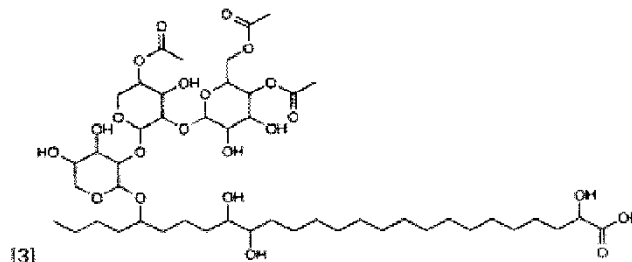


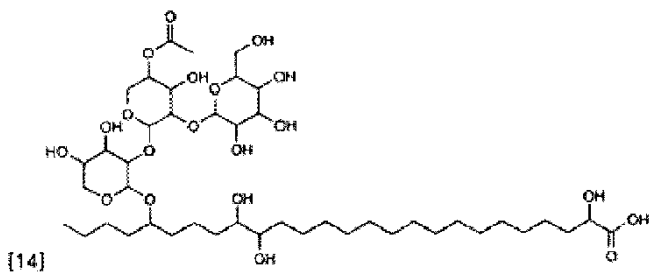
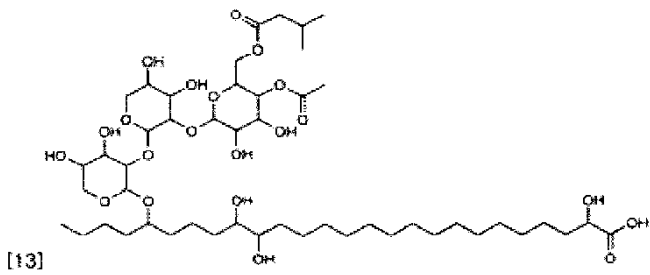
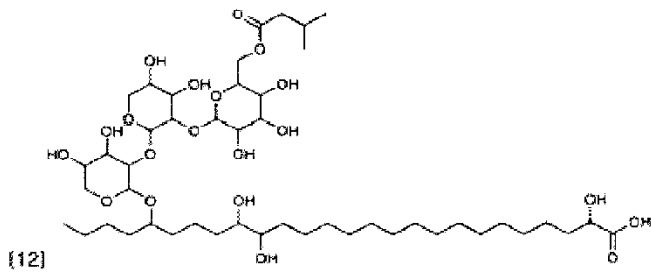
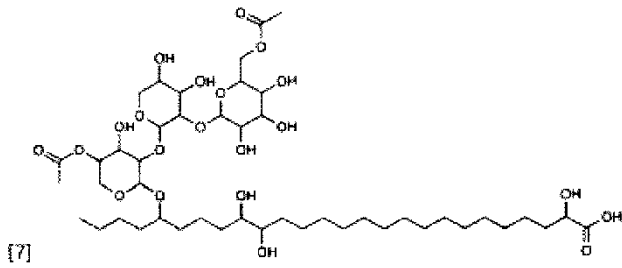
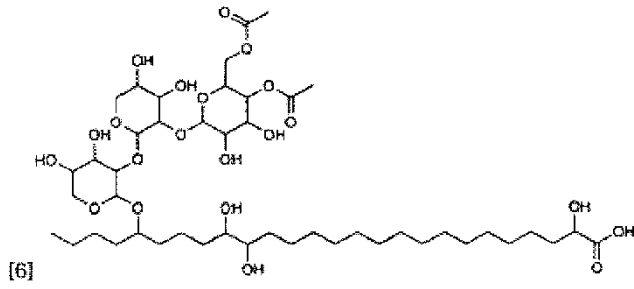
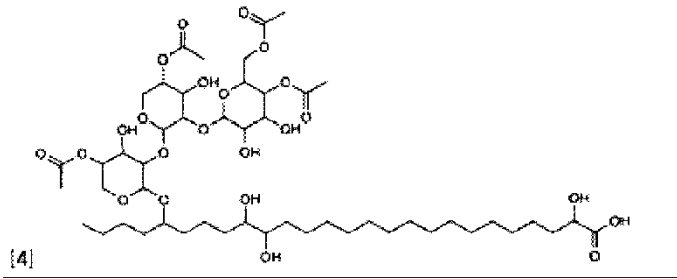
20 en donde los anillos A, B y C son restos monosacáridos cada uno independientemente de los otros con 5 o 6 miembros del anillo, en donde uno o más de los grupos hidroxilo se pueden acilar o donde el grupo carboxilo terminal del compuesto de la fórmula I se esterifica con un alcohol con 1 a 10 átomos de carbono.

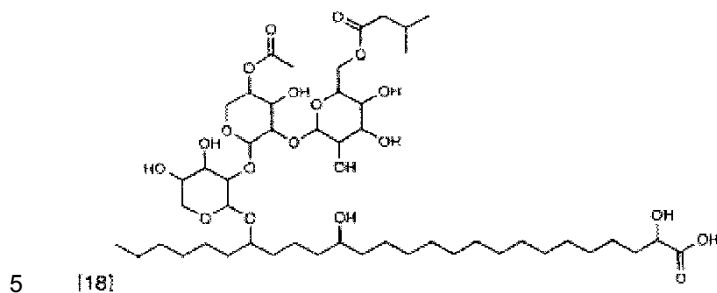
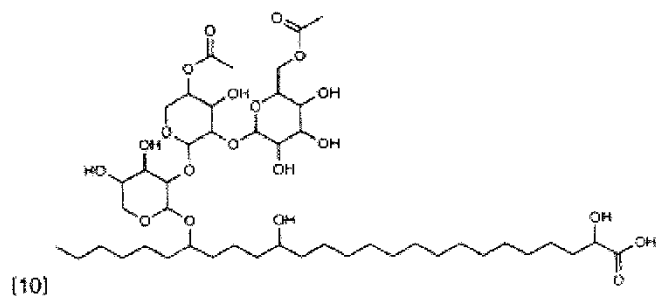
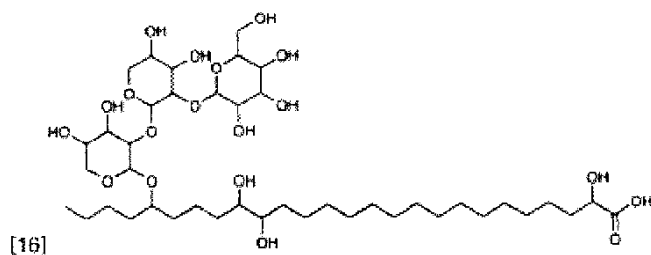
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto o la mezcla de compuestos de la fórmula I comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos con las siguientes fórmulas:



25





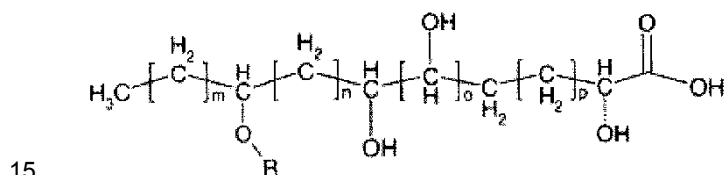


o sus sales fisiológicamente aceptables.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se añade por lo menos un conservante adicional.

10 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto o compuestos de la fórmula I, su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster, se añade en la forma de un extracto de una fuente natural o se obtiene de dicho extracto; preferiblemente en donde la fuente del extracto es la cepa de *Dacryopinax spathularia* FU50088, la cepa de *Ditiola radicata* MUCL 53180, la cepa de *Ditiola nuda* CBS 173,60 o la cepa de *Femsjonia luteo-alba* (= *Ditiola pezizaeformis*) MUCL 53500.

7. Un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I

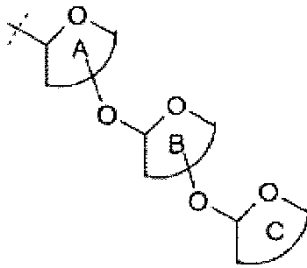


en donde m es 3 a 5, n es 2 a 5, o es 0 o 1, y p es 3 a 17, con la salvedad que la suma m + n + o + p no es menos de 14,

20 en donde R es un resto carbohidrato unido mediante uno de sus átomos de carbono al oxígeno de unión, en donde el resto R porta por lo menos un grupo hidroxilo acilado con un ácido con 3 o más átomos de carbono, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster.

8. El compuesto o mezcla de compuestos de acuerdo con la reivindicación 7,

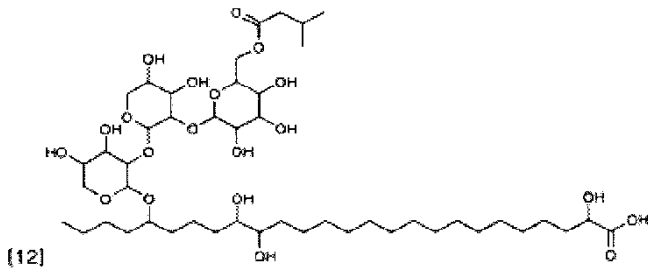
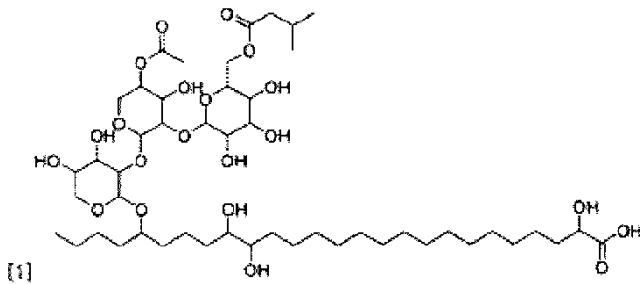
en donde p es 5 a 15 y R es un resto de la subfórmula



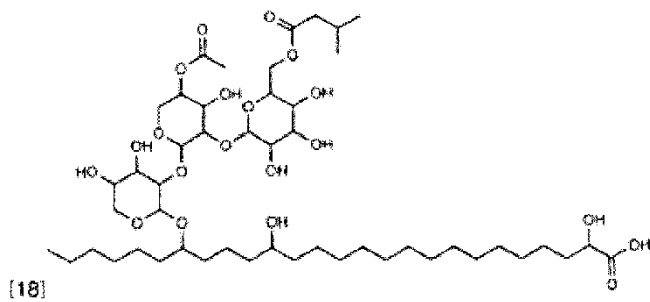
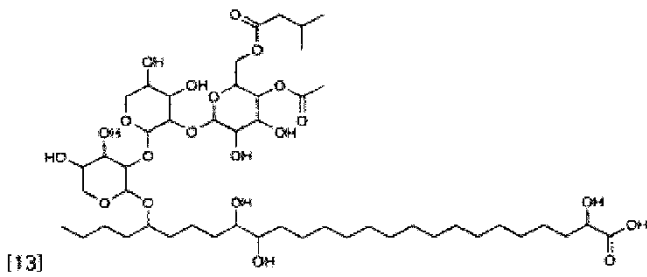
en donde los anillos A, B y C son restos monosacárido cada uno independientemente de los otros con 5 o 6 miembros del anillo, en donde uno o más de los grupos hidroxilo puede estar acilado;

o

5 donde el compuesto o mezcla de compuestos comprende por lo menos un compuesto seleccionado del grupo de compuestos con las siguientes fórmulas:



10

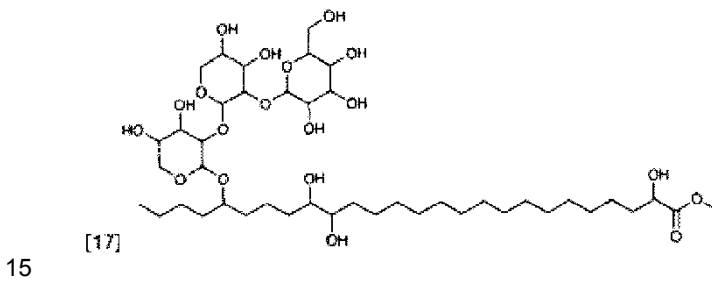
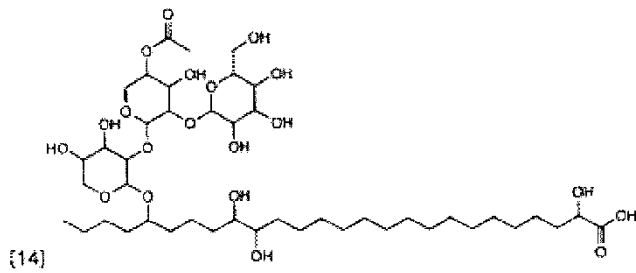
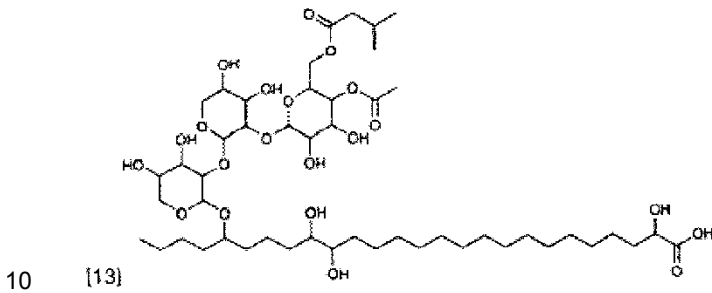
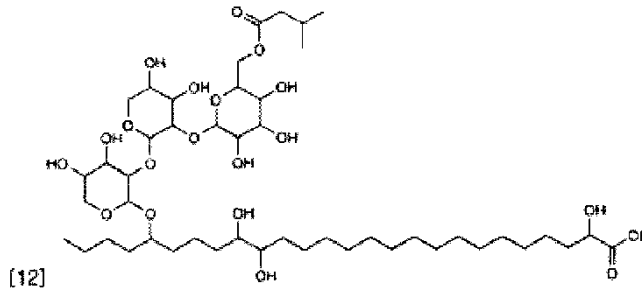
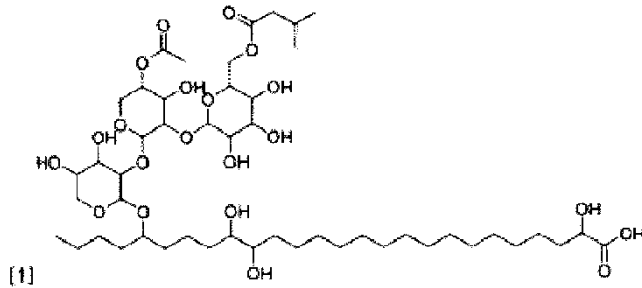


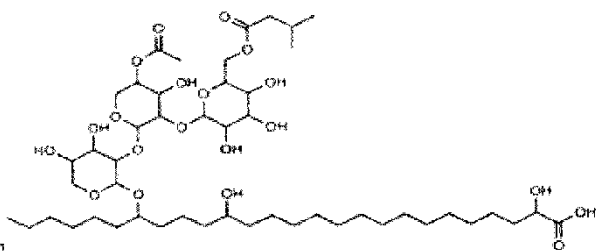
o sus sales fisiológicamente aceptables;

15 o

en donde el compuesto o mezcla de compuestos, su sal fisiológicamente aceptable y/o su éster, se añade en la forma de un extracto de una fuente natural o se obtiene de dicho extracto; preferiblemente la fuente del extracto es la cepa de *Dacryopinax spathularia* FU50088, la cepa de *Ditiola radicata* MUCL 53180, la cepa de *Ditiola nuda* CBS 173,60 o la cepa de *Femsonia luteo-alba* (= *Ditiola pezizaeformis*) MUCL 53500.

5 9. Un compuesto seleccionado del grupo de compuestos representados en la siguiente tabla:





y/o su sal fisiológicamente aceptable, y/o su éster.

10. Una composición conservante o antimicrobiana, que comprende como agente activo un compuesto o mezcla de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, sola o con otro aditivo.
- 5 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, que es un precursor de una bebida.
12. Un extracto que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.
13. Un método para potenciar la estabilidad microbiana de un material, que comprende añadir uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 a un material seleccionado del grupo que consiste en un cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico y un material de embalaje activo.
- 10 14. Un material que comprende, como o dentro de un recubrimiento y/o como mezcla, un aditivo en la forma de un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, cuyo material es un producto cosmético, un alimento, una bebida, un producto farmacéutico, un dispositivo médico o un material de embalaje activo.
- 15 15. El material de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la bebida se selecciona del grupo que consiste en agua, agua saborizada, agua fortificada, una bebida saborizada, agua carbonatada, un jugo, cola, lima-limón, ginger ale, bebidas de cerveza de raíz carbonatadas en el modo de gaseosas, un jarabe, una bebida dietética, una gaseosa carbonatada, un jugo de frutas, otras bebidas que contienen fruta que proveen el sabor de los jugos de fruta y contienen más de 0% jugo de frutas pero menos de 100% jugo de frutas, bebidas saborizadas con fruta, jugos de vegetales, bebidas que contienen vegetales, que proporcionan el sabor de cualquiera de los jugos de vegetales anteriormente mencionados y contienen más de 0% jugo de vegetales pero menos de 100% jugo de vegetales, bebidas isotónicas, bebidas no isotónicas, gaseosas que contienen un jugo de frutas, café, té, bebidas de té preparadas a partir de concentrado, extractos o polvos de té, productos lácteos bebibles, chocolate caliente, polvos/mezclas de chocolate, productos de soya bebibles, leches no lácteas, bebidas alcohólicas, licuados de frutas, horchata, bebidas deportivas, bebidas energéticas, bebidas saludables, bebidas de bienestar, batidos, bebidas proteicas, yogures de soya bebibles, bebidas con bajo contenido ácido, bebidas acidificadas, néctares, bebidas tónicas, bebidas carbonatadas congeladas, bebidas no carbonatadas congeladas, sustitutos de comida líquidos, fórmulas para bebés y combinaciones o mezclas de estos; o el material es un cosmético seleccionado entre una crema, emulsión, loción, gel o aceite para la piel; una máscara facial, una base de color, un polvo de maquillaje, un polvo para después del baño, un polvo higiénico, un jabón de tocador, un jabón desodorante, un perfume, un agua de toilette, agua de colonia, una preparación para el baño o la ducha; un producto para depilación; un desodorante, un antitranspirante, un producto para el cuidado del cabello; un producto fijador; un producto limpiador; un producto acondicionador; un producto de peluquería; productos para rasurar; un producto de maquillaje y para eliminar el maquillaje del rostro y los ojos, un producto destinado para aplicar a los labios, un producto para cuidado de los dientes y/o la boca; un producto para el cuidado de las uñas, un producto para higiene íntima externa, un producto para bronceado, un producto autobronceante, un producto para blanqueamiento de la piel, un producto antiarrugas, un tampón, una toalla sanitaria, un pañal y un pañuelo.
- 20
- 25
- 30
- 35

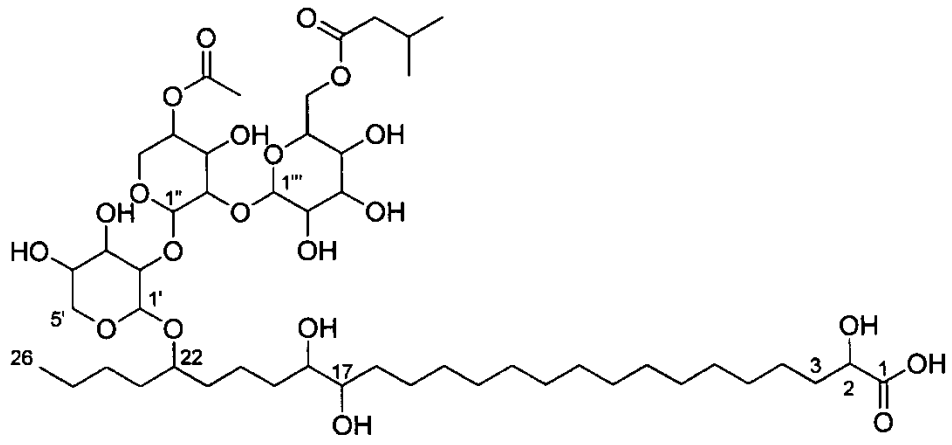


Fig. 1

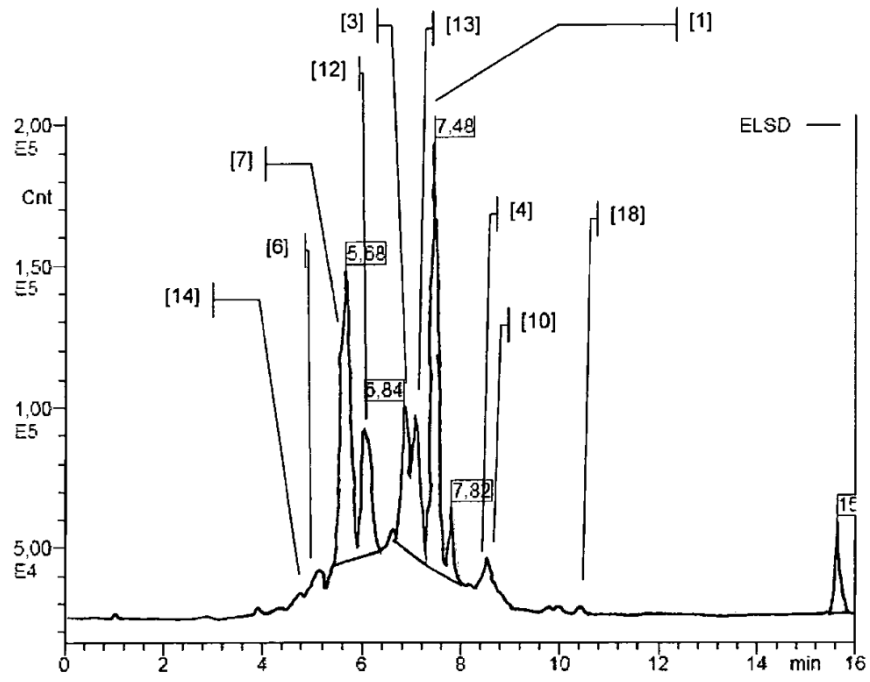


Fig. 2

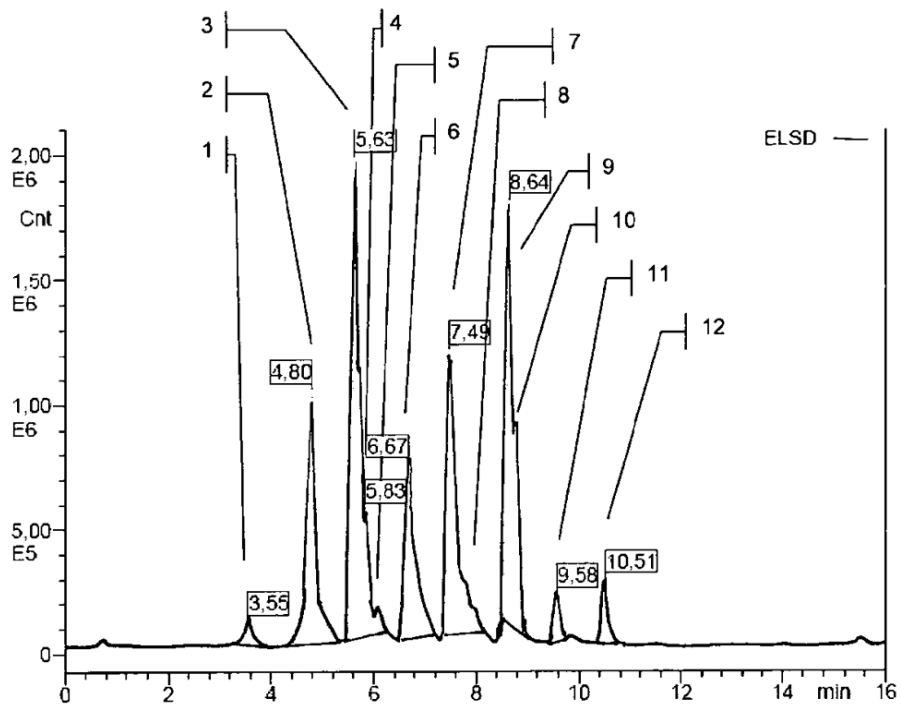


Fig. 3

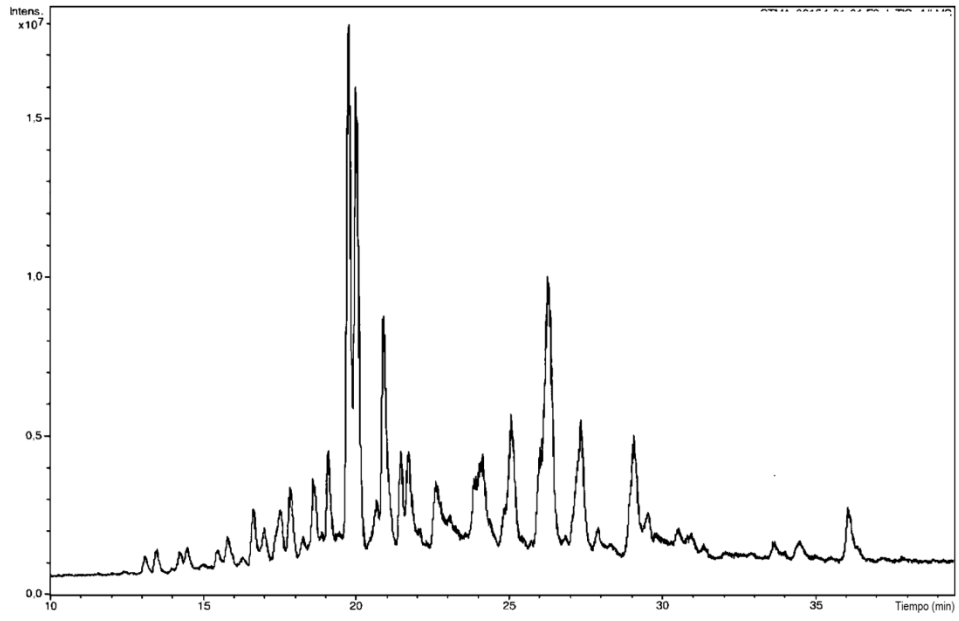


Fig. 4