(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 898 925**

(51) Int. CI.:

A61K 8/40 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2018 PCT/EP2018/084299**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2019 WO19115503**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2018 E 18816053 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.09.2021 EP 3723714**

(54) Título: **Monoacetato-mononitrato de propanodiol**

(30) Prioridad:

13.12.2017 EP 17207065

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2022

(73) Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL

(72) Inventor/es:

MENDROK-EDINGER, CHRISTINE;
RIEBEL, PETER y
WILDERMANN, ANGELA

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Monoacetato-mononitrato de propanodiol

La presente invención se refiere a monoacetato-mononitrato de propanodiol, así como al uso del mismo como agente antimicrobiano, en particular para aplicaciones cosméticas.

Los compuestos activos antimicrobianos desempeñan una función principal para muchas aplicaciones cosméticas: se considera que el acné es un trastorno cutáneo que es evidente en pápulas, pústulas o nódulos inflamados producido por una mayor producción de talco y queratinización deficiente de la piel. La inflamación puede estar asociada a enrojecimiento, hinchazón y dolor con la presión. Además de la predisposición genética, las potenciales causas de la formación de acné pueden ser andrógenos, sustancias comedogénicas (por ejemplo, en cosméticos), tabaquismo, estrés o colonización excesiva de la piel por las bacterias. El acné puede ser provocado, por ejemplo, por microorganismos tales como *Propionibacterium acnes* o *Staphylococcus epidermidis*. *Propionibacterium acnes* es una bacteria que normalmente coloniza la piel y vive en el sebo. Puede producirse acné, por ejemplo, si aumenta el número de estas bacterias. La presencia de bacterias en los folículos da como resultado reacciones de inflamación, que es evidente en forma de nódulos rojos o pústulas. La producción de ácidos grasos libres por las bacterias promueve además la reacción de inflamación en el folículo.

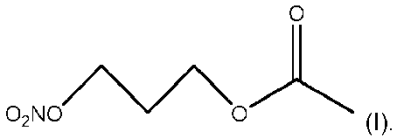
Además de agua y sal, el sudor en las axilas contiene otras muchas sustancias (como grasas, aminoácidos, azúcares, ácido láctico, urea, etc.). El sudor recién formado es inodoro; el olor a sudor típico solo se forma debido a la acción de bacterias de la piel en el sudor, que descomponen el último. Los ejemplos de dichas bacterias son *Staphylococcus spp* o *Corynebacterium pp*. Por esta razón, las sustancias antimicrobianas también se emplean normalmente además de sustancias aromáticas y antitranspirantes en desodorantes con el fin de controlar las bacterias que están implicadas en la formación del olor.

El género fúngico *Malassezia* comprende especies de levaduras dependientes de lípidos y lipófilas que son parte de la microbiota normal de la piel. En general, debido a su dependencia de los lípidos para su supervivencia, las levaduras *Malassezia* se encuentran con más frecuencia en áreas ricas en sebo de la piel como el tronco, la espalda, el rostro, y el cuero cabelludo. Diversas afecciones cutáneas se han asociado a la sobrepoblación de levaduras *Malassezia* como piel con prurito, pitiriasis versicolor, formación de caspa, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y psoriasis.

En cada uno de los documentos WO2011/047421, JP2014055138 y WO2007/095261 se describen ésteres de 1,3-propanodiol respectivamente de los mismos en composiciones cosméticas y farmacéuticas, sin embargo, no se mencionan en absoluto los mononitratos y aún menos el compuesto monoacetato-mononitrato de propanodiol o la idoneidad del mismo.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que el nuevo compuesto monoacetato-mononitrato de propanodiol presenta una excelente actividad antimicrobiana contra varios microorganismos cosméticamente importantes como *S. epidermis*, *M. furfur*, *P. acnes* y *C. xerosis* y es, así, particularmente adecuado como ingrediente cosmético para tratar los efectos adversos que resultan de la sobrepoblación de los mismos.

Así, en una primera realización, la presente invención se refiere al monoacetato-mononitrato de propanodiol de fórmula (I)



(I).

(es decir, monoacetato-mononitrato de 1,3-propanodiol, también referido como PDMAMN).

En una segunda realización, la presente invención se refiere al uso de monoacetato-mononitrato de propanodiol como agente antimicrobiano, es decir, un agente que presenta actividad antimicrobiana. En particular, la presente invención se refiere al uso de monoacetato-mononitrato de propanodiol como agente antifúngico y/o antibacteriano, más en particular como agente para destruir y/o inhibir el crecimiento de hongos y/o bacterias grampositivas o gramnegativas como, en particular, *Staphylococcus epidermis* (*S. epidermis*), *Corynebacterium xerosis*, (*C. xerosis*), *Malessazia furfur* (*M. furfur*) y/o *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*).

En otra realización, la invención se refiere a un método para destruir y/o inhibir el crecimiento de células microbianas, en particular hongos y/o células bacterianas, comprendiendo dicho método poner en contacto dichas células microbianas con monoacetato-mononitrato de propanodiol. En una realización preferida, las células microbianas se seleccionan del grupo que consiste en hongos y/o bacterias grampositivas o gramnegativas, más preferiblemente del grupo que consiste en *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* y *P. acnes*, así como mezclas de los mismos.

Puede prepararse monoacetato-mononitrato de propanodiol según métodos habituales en la técnica como haciendo reaccionar monoacetato de 1,3-propanodiol (PDMA) en diclorometano con ácido nitrosulfúrico como se ilustra en los ejemplos.

El término «actividad antimicrobiana» (o «efecto antimicrobiano») como se usa en la presente memoria significa la capacidad para destruir y/o inhibir el crecimiento de células microbianas como, en particular, bacterias y hongos y más en particular *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur* y *P. acnes*, así como mezclas de los mismos. Preferiblemente, la actividad antimicrobiana se usa para fines no terapéuticos o en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, aplicaciones cosméticas.

Debido a la actividad antimicrobiana contra *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur y P. acnes* el monoacetato-mononitrato de propanodiol es adecuado para mantener la homeostasis de la piel y/o el equilibrio del microbioma de la piel tratando la sobrepoblación de tales microrganismos en la piel. Así, la presente invención también se refiere al uso (no terapéutico) de monoacetato-mononitrato de propanodiol para mantener la homeostasis de la piel y/o el equilibrio del microbioma de la piel. Además, la invención se refiere a un método para mantener la homeostasis de la piel y/o el equilibrio del microbioma de la piel, comprendiendo dicho método aplicar una composición cosmética o farmacéutica que comprenda una cantidad eficaz de monoacetato-mononitrato de propanodiol a la piel.

Debido a su actividad contra *P. acnes* (aplicación de control del acné), *S. epidermis* y/o *C. xerosis* (aplicaciones antitranspirantes/desodorantes y *M. furfur* (caspa, piel con prurito) la presente invención se refiere, además, al uso de monoacetato-mononitrato de propanodiol como compuesto activo antiacné, desodorante o anticaspa.

Es particularmente ventajoso el uso de monoacetato-mononitrato de propanodiol como compuesto activo para el tratamiento o la profilaxis del acné provocado por *P. acnes* y/o *S. epidermidis*.

También es ventajoso el uso de monoacetato-mononitrato de propanodiol como compuesto activo en productos desodorantes o antitranspirantes ya que presenta acción antimicrobiana contra las bacterias que son responsables de la descomposición del sudor y, así, de la formación del olor, es decir, contra *S. epidermis* y *C. xerosis*.

Es ventajoso además el monoacetato-mononitrato de propanodiol usado para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de cualquier trastorno y enfermedad donde sea deseable destruir y/o inhibir el crecimiento de levaduras *Malassezia* como, en particular, *Malassezia furfur* en un paciente con necesidad del mismo como, por ejemplo, para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de pitiriasis versicolor, formación de caspa, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y psoriasis.

Para hacer uso de la actividad antimicrobiana del monoacetato-mononitrato de propanodiol, se incorpora preferiblemente en una composición cosmética o farmacéutica.

La cantidad de monoacetato-mononitrato de propanodiol en las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se selecciona preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0.005 % al 2 % en peso, preferiblemente del 0.01 % al 1 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0.05 % al 0.75 % en peso y lo más preferiblemente en el intervalo del 0.1 % al 0.5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

Puede usarse el monoacetato-mononitrato de propanodiol como tal o en forma de dilución con un disolvente apropiado. Los disolventes adecuados incluyen, en particular, cualquier disolvente usado en composiciones cosméticas y/o farmacéuticas, como preferiblemente propilenglicol, butilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, PEG 400).

Si se usa en disolución, el monoacetato-mononitrato de propanodiol está contenido preferiblemente en la misma en una cantidad del 1 % 20 % en peso, basado en el peso total de la disolución.

El uso según la invención de monoacetato-mononitrato de propanodiol puede tener lugar tanto en el sentido cosmético como en el sentido farmacéutico. Es concebible una aplicación farmacéutica, por ejemplo, en el caso de composiciones antiacné. En todas las realizaciones de la presente invención, el uso es, sin embargo, preferiblemente cosmético (no terapéutico).

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se aplican, en particular, por vía tópica al tejido queratinoso de un mamífero como, en particular, a piel humana o a cuero cabelludo humano.

El término «composición cosmética» como se usa en la presente solicitud se refiere a composiciones cosméticas como se define bajo el título «Kosmetika» en Römpp Lexikon Chemie, 10ª edición,1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, así como a composiciones cosméticas como se describe en A. Domsch, «Cosmetic Compositions», Verlag für chemische Industrie (ed. H. Ziolkowsky), 4ª edición, 1992.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se preparan generalmente mezclando monoacetato-mononitrato de propanodiol (puro o como disolución) en una cantidad seleccionada en el intervalo de aproximadamente el 0.001 % al 2 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0.005 % al 1 % en peso, lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0.01 % al 0.75 % en peso, tal como en el

intervalo del 0.1 % al 0.5 % en peso, basado en el peso total de la composición con un portador cosmética o farmacéuticamente aceptable.

El término portador cosmética o farmacéuticamente aceptable se refiere a un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio compatible con sustancias queratinosas, como la piel, las mucosas y fibras queratinosas e incluye todos los portadores y/o excipientes y/o diluyentes usados convencionalmente en composiciones cosméticas o composiciones farmacéuticas.

Preferiblemente, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la invención están en forma de una suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas o alternativamente en forma de emulsión o microemulsión (en particular, de tipo O/W o tipo W/O), emulsión PIT, nanoemulsión, emulsión múltiple (por ejemplo, de tipo O/W/O o W/O/W), emulsión Pickering, hidrogel, lipogel, disolución de una fase o de múltiples fases o dispersión vesicular.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar en la forma de líquido, loción, loción espesada, gel, crema, leche, ungüento o pasta.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la invención tienen un pH en el intervalo de 3 a 10, preferiblemente en el intervalo de pH de 3 a 8, lo más preferido en el intervalo de pH 3.5 a 7.5. El pH se ajusta por métodos conocidos para un experto en la técnica, por ejemplo, usando un ácido como un hidroxiácido incluidos ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico o una base como, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, de hidróxido de amonio o aminas como dietanolamina o trometamina, así como mezclas de los mismos.

Las composiciones cosméticas de acuerdo con la presente invención son, en particular, preparaciones para el cuidado de la piel, preparaciones funcionales y/o preparaciones para el cuidado del cabello tal como, lo más en particular, preparaciones para el cuidado de la piel o del cabello.

Los ejemplos de preparaciones para el cuidado de la piel son, en particular, preparaciones protectoras solares (preparaciones de protección solar), preparaciones antienvejecimiento, preparaciones para el tratamiento del fotoenvejecimiento, aceites corporales, lociones corporales, geles corporales, cremas de tratamiento, ungüentos para protección de la piel, preparaciones humectantes tales como geles humectantes o pulverizaciones humectantes, humectantes para el rostro y/o el cuerpo, así como preparaciones para aclarar la piel.

Preferiblemente, en todas las realizaciones de la presente invención la preparación para el cuidado de la piel es una composición desodorante, una antitranspirante o una antiacné.

Ejemplos de preparaciones funcionales son composiciones cosméticas que contienen ingredientes activos tales como preparaciones de hormonas, preparaciones de vitaminas, preparaciones de extractos vegetales, preparaciones antienvejecimiento y/o preparaciones antimicrobianas (antibacterianas o antifúngicas) sin limitarse a estas.

Ejemplos de preparaciones para el cuidado del cabello que son adecuadas de acuerdo con la invención y que pueden mencionarse como champús, acondicionadores del cabello (también referidos como enjuagues para el cabello), composiciones para peluquería, tónicos para el cabello, composiciones regeneradoras del cabello, lociones para el cabello, lociones acuosas para permanentes, pulverizaciones para el cabello, cremas para el cabello, geles para el cabello, aceites para el cabello, pomadas para el cabello o brillantinas para el cabello. De acuerdo con esto, estas son siempre preparaciones que se aplican al cabello y al cuero cabelludo durante un tiempo más corto o más prolongado dependiendo del fin real para el que se usen.

Si las preparaciones para el cuidado del cabello de acuerdo con la invención se suministran como champús, estos pueden ser líquidos claros, líquidos opacos (con efecto brillo perlado), en forma de crema, de tipo gel si no en forma de polvo o en forma de comprimido, y como aerosoles. Las materias primas tensioactivas que son la base de estos champús pueden ser de naturaleza aniónica, catiónica, no iónica y anfótera y también están presentes en combinaciones de estas sustancias.

Ejemplos de tensioactivos aniónicos adecuados para la incorporación en las preparaciones de champú de acuerdo con la presente invención son alquil C_{10-20} y alquilenocarboxilatos, alquil éter carboxilatos, sulfatos de alcoholes grasos, éter sulfatos de alcoholes grasos, sulfatos y sulfonatos de alquilolamida, sulfatos de alquilolamida poliglicol éter de ácidos grasos, alcanosulfonatos e hidroxialcanosulfonatos, olefinsulfonatos, ésteres acílicos de isotionatos, ésteres de alfa-sulfoácidos grasos, alquilbencenosulfonatos, sulfonatos de alquilfenol glicol éter, sulfosuccinatos, monoésteres y diésteres sulfosuccínicos, fosfatos de éter de alcoholes grasos, productos de condensación de proteínas-ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de alquilmonoglicéridos, sulfonatos de éter de alquilglicéridos, metiltauridas de ácidos grasos, sarcosinatos de ácidos grasos, y sulforicinoleatos. Estos compuestos y sus mezclas se usan en la forma de sus sales que son solubles en agua o dispersibles en agua, por ejemplo, las sales de sodio, de potasio, de magnesio, de amonio, de mono-, di- y trietanolamonio y sales de alquilanunonio análogas.

Ejemplos de tensioactivos catiónicos adecuados son sales de amonio cuaternario tales como cloruro o bromuro de di(alquil C_{10}-C_{24})dimetilamonio, preferiblemente cloruro o bromuro de di(alquil C_{12}-C_{18})dimetilamonio; cloruro o bromuro de alquil C_{10}-C_{24}-dimetiletilamonio; cloruro o bromuro de alquil C_{10}-C_{24}-trimetilamonio, preferiblemente cloruro o bromuro de cetil trimetilamonio y cloruro o bromuro de alquil C_{20}-C_{24}-trimetilamonio; cloruro o bromuro de alquil C_{10}-

C_{24}-dimetilbencilamonio, preferiblemente cloruro de alquil C_{12}-C_{18}-dimemetilbencilamonio; cloruro o bromuro de N-(alquil C_{12}-C_{18})piridinio, preferiblemente cloruro o bromuro de N-(alquil C_{12}-C_{16})piridinio; cloruro, bromuro o monoalquilsulfato de N-(alquil C_{12}-C_{18})isoquinolinio; cloruro de N-(alquil C_{12}-C_{18})oilcolaminoformilmetil)piridinio; cloruro, bromuro o monoalquilsulfato de N-(alquil C_{12}-C_{18})-N-metilmorfolinio; cloruro, bromuro o monoalquilsulfato de N-(alquil C_{12}-C_{18})-N-etilmorfolinio; cloruro de alquil C_{16}-C_{18}-pentaoxetilamonio; cloruro de isobutilfenoxietoxietildimetil bencilamonio; sales de N,N-dietilaminoetilestearilamida y oleilamida con ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fosfórico; cloruro, bromuro o monoalquilsulfato de N-acilamidoetil-N,N-dietil-N-metilamonio y cloruro, bromuro o monoalquilsulfato de N-acilaminoetil-N,N-dietil-N-bencilamonio, donde acilo es preferiblemente estearilo u oleílo.

Ejemplos de tensioactivos no iónicos adecuados que pueden usarse como sustancias detergentes son etoxilatos de alcoholes grasos (alquilpolietilenglicoles); alquilfenolpolietilenglicoles; alquilmercaptanopolietilenglicoles; etoxilatos de aminas grasas (alquilaminopolietilenglicoles); etoxilatos de ácidos grasos (acilpolietilenglicoles); etoxilatos de polipropilenglicol (Pluronic); alquilolamidas de ácidos grasos (polietilenglicoles de amidas de ácidos grasos); ésteres de sacarosa; ésteres de sorbitol y poliglicol éter.

Ejemplos de tensioactivos anfóteros que pueden añadirse a los champús son N-(alquil C_{12}-C_{18})-beta-aminopropionatos y N-(alquil C_{12}-C_{18})-beta-iminodipropionatos como sales de metal alcalino y mono-, di- y trialquilamonio; N-acilamidoalquil-N,N-dimetilacetobetaína, preferiblemente N-(acil C_8-C_{18})amidopropil-N, N-dimetilacetobetaína; alquil C_{12}-C_{18}-dimetilsulfopropilbetaína; tensioactivos anfóteros a base de imidazolina (nombre comercial: Miranol®, Steinapon®), preferiblemente la sal sódica de 1-(β-carboximetiloxietil)-1-(carboximetil)-2-laurilimidazolinio; óxido de amina, por ejemplo, óxido de alquil C_{12}-C_{18}-dimetilamina, óxido de amidoalquildimetilamina de ácidos grasos.

Las preparaciones para el cuidado del cabello de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente aditivos adicionales habituales en el cuidado del cabello como, por ejemplo, perfumes, colorantes, también aquellos que simultáneamente colorean o tiñen el cabello, disolventes, agentes opacificantes y agentes de brillo perlado, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos con polioles, sales de magnesio y zinc de ácidos grasos, dispersiones a base de copolímeros, agentes espesantes como cloruro de sodio, de potasio y de amonio, sulfato de sodio, alquilolamidas de ácidos grasos, derivados de celulosa, cauchos naturales, también extractos de plantas, derivados de proteínas como gelatina, hidrolizados de colágeno, polipéptidos con una base natural o sintética, yema de nuevo, lecitina, lanolina y derivados de lanolina, grasas, aceites, alcoholes grasos, siliconas, agentes desodorantes, sustancias con actividad antimicrobiana, sustancias con actividad antiseborreica, sustancias con efecto queratolítico y queratoplástico, como, por ejemplo, azufre, ácido salicílico y enzimas así como agentes anticaspa adicionales como olamina, climbazol, piritiona de zinc, ketoconazol, ácido salicílico, azufre, preparaciones de alquitrán, derivados de ácido undecénico, extractos de ortiga, romero, álamo, abedul, nogal, corteza de sauce y/o árnica.

Para la preparación de las preparaciones para el cuidado del cabello se disuelve el monoacetato-mononitrato de propanodiol con agitación a una temperatura en el intervalo entre 20 °C y 40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. Con posterioridad, se añaden los aditivos adicionales.

En el caso de preparaciones para el cuidado del cabello respectivamente cuero cabelludo que contengan alcohol se disuelve monoacetato-mononitrato de propanodiol en el alcohol a una temperatura en el intervalo entre 20 °C y 40 °C, preferiblemente a temperatura ambiente. Con posterioridad, se añaden los aditivos adicionales.

En el caso de enjuagues para el cabello y emulsiones de aceite en agua la sustancia activa se añade a la emulsión final a una temperatura por debajo de 40 °C con agitación.

Los champús se producen de una manera conocida de por sí mezclando los componentes individuales y cuando sea necesario tratamiento adicional apropiado para el tipo particular de preparación.

Ejemplos de preparaciones para el cuidado del cabello en las que pueda usarse el monoacetato-mononitrato de propanodiol de acuerdo con la invención y que pueden mencionarse son acondicionadores del cabello, tónicos para el cabello y composiciones regeneradoras del cabello, que se eliminan por enjuague del cabello al cabo de cierto tiempo o, dependiendo de la formulación, también pueden mantenerse en el cabello. Estos productos contienen, entre otros, sustancias del grupo de las sustancias catiónicas ya mencionadas que muestran una propiedad revitalizante y antiestática en el cabello.

Todas estas preparaciones también se producen como se mencionó ya para el champú de una manera conocida de por sí con la adición de monoacetato-mononitrato de propanodiol.

El polímero cuaternario se selecciona preferiblemente, por ejemplo, de Polyquaternium-6 (por ejemplo, comercializado con el nombre comercial TILAMAR® Quat 640 o 641), Polyquaternium-22 (por ejemplo, comercializado con el nombre comercial TILAMAR® Quat 2240 o 2241), Polyquaternium-7 (por ejemplo, comercializado con el nombre comercial TILAMAR® Quat 710, 711 o 712), etc. Los agentes acondicionadores de origen natural se seleccionan preferiblemente de, por ejemplo, polímeros a base de azúcares como guar - cloruro de hidroxipropiltrimonio (por ejemplo, comercializado con el nombre comercial Jaguar C-17, Jaguar C-1000, Jaguar C-13S), pero sin limitarse a estos.

Principalmente, es adecuado cualquier aceite de silicona para uso en el acondicionador para el cabello. Sin embargo, el aceite de silicona se selecciona preferiblemente de dimeticonas, dimeticonoles, polidimetilsiloxanos, siliconas ariladas, siliconas cíclicas, tensioactivos de silicona y siliconas aminadas y pueden ser volátiles o no volátiles. Los aceites de silicona adecuados particulares son dimeticona, dimeticonol, polidimetilsiloxano que están disponibles de varios suministradores como Dow Corning. La cantidad total de al menos un aceite de silicona y/o polímero cuaternario y/o agente acondicionador de origen natural en el acondicionador del cabello se selecciona preferiblemente en el intervalo del 0.01 % al 10 % en peso, preferiblemente del 0.02 % al 7.5 % en peso, más preferiblemente del 0.05 % al 5 % en peso y lo más preferiblemente del 0.1 % al 3 % en peso, basado en el peso total de la composición.

En otra realización preferida, las composiciones cosméticas de acuerdo con la presente invención son emulsiones O/W, emulsiones W/O y/o geles como geles de ducha o geles para el cabello.

En otra realización ventajosa, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son preparaciones para el cuidado de la piel que de acuerdo con la invención pueden estar en forma de líquido, loción, loción espesada, gel, crema, leche, ungüento o pasta.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención también pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales adicionales y aditivos, como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas / aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, agentes antiespuma, componentes estéticos como fragancias, tensioactivos, cargas, agentes secuestrantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propelentes, agentes acidificantes o alcalinizantes, tintes, colorantes, abrasivos, absorbentes, agentes quelantes y/o agentes secuestrantes, aceites esenciales, refrescantes de la piel, astringentes, pigmentos o cualquier otro ingrediente formulado normalmente en tales composiciones.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender ingredientes cosméticamente activos adicionales usados convencionalmente en composiciones cosméticas o farmacéuticas. Los ingredientes activos ejemplares incluyen agentes aclaradores de la piel; agentes para la prevención o reducción de la inflamación; agentes reafirmantes, humectantes, relajantes y/o energizantes, así como agentes para mejorar la elasticidad y barrera de la piel.

Ejemplos de portadores, excipientes, ingredientes, adyuvantes, diluyentes y aditivos cosméticos usados comúnmente en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para uso en las composiciones de la presente invención, se describen, por ejemplo, en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook by Personal Care Product Council (http://www.personalcarecouncil.org/), accesible por INFO BASE en línea (http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp), sin limitarse a este.

Las cantidades necesarias de los ingredientes activos, así como los adyuvantes, diluyentes y aditivos cosméticos puede, basándose en la forma del producto y la aplicación deseadas, determinarlas fácilmente el experto. Los ingredientes adicionales pueden añadirse a la fase oleosa, la fase acuosa o por separado como se estime apropiado.

Si la composición cosmética o farmacéutica de acuerdo con la invención es una emulsión O/W, entonces contiene ventajosamente al menos un emulsionante O/W o Si/W seleccionado de la lista de, estearato-citrato de glicerilo, estearato SE (autoemulsionante, por sus siglas en inglés) de glicerilo, ácido esteárico, sales de ácido esteárico, diestearato de poligliceril-3-metilglicosa. Emulsionantes adecuados adicionales son ésteres de fosfato y sales de los mismos como fosfato de cetilo (por ejemplo, como Amphisol® A de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de dietanolamina (por ejemplo, como Amphisol® DEA de DSM Nutritional Products Ltd.), cetilfosfato de potasio (por ejemplo, como Amphisol K de DSM Nutritional Products Ltd.), cetearilsulfato de sodio, gliceriloleato-fosfato de sodio, fosfato de glicéridos vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos. Emulsionantes adecuados adicionales son oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, cetearilglucósido, laurilglucósido, decilglucósido, estearoilglutamato de sodio, poliestearato de sacarosa y poliisobuteno hidratado. Además, pueden usarse uno o más polímeros sintéticos como emulsionante. Por ejemplo, copolímero de eicoseno PVP, polímero entrecruzado de acrilatos y acrilato de alquilo C10-30, y mezclas de los mismos.

Al menos un emulsionante O/W, respectivamente Si/W, se usa preferiblemente en una cantidad del 0.5 % al 10 % en peso, en particular en el intervalo del 0.5 % al 6 % en peso tal como, más en particular, en el intervalo del 0.5 % al 5 % en peso tal como, lo más en particular, en el intervalo del 1 % al 4 % en peso, basado en el peso total de la composición cosmética o farmacéutica.

Adicionalmente, la composición cosmética en la forma de emulsión O/W contiene ventajosamente al menos un coemulsionante seleccionado de la lista de alcoholes alquílicos como alcohol cetílico (Lorol C16, Lanette 16) alcohol cetearílico (Lanette® O), alcohol estearílico (Lanette® 18), alcohol behenílico (Lanette® 22), monoestearato de glicerilo, miristato de glicerilo (Estol® 3650), cocoglicéridos hidrogenados (Lipocire Na10) sin limitarse a esto y mezclas de los mismos.

En una realización más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de monoacetato-mononitrato de propanodiol, incluyendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar monoacetato de 1,3-propanodiol con ácido nitrosulfúrico en un procedimiento continuo o en un procedimiento discontinuo.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte o alternativamente en ausencia de cualquier disolvente. Como conoce un experto en la técnica, el término disolvente inerte se refiere a disolventes que no reaccionan químicamente con los agentes reaccionantes. Los disolventes inorgánicos particularmente adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen diclorometano o cloroformo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar más las composiciones y los efectos de la presente invención. Estos ejemplos son solo ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance de la invención de ningún modo.

Ejemplo 1. Preparación de monoacetato-mononitrato de propanodiol (PDMAMN)

Se dosificaron de manera continua monoacetato de 1,3-propanodiol (PDMA) en diclorometano (800 g/h, 40 %, 2.7 mol PDMA/h) y ácido nitrosulfúrico (830 g/h, que consistían en 2 mol de ácido sulfúrico (98 %) por mol de ácido nítrico fumante, 3.24 mol HNO3/h) en un microrreactor a 0 °C aplicando un tiempo de residencia de 11 segundos. Después se enfrió rápidamente la mezcla con agua (4.1 kg/h) a 15 °C y se neutralizó además usando una disolución de hidróxido de sodio (1.14 kg/h que contenía el 28 % de NaOH en agua). La mezcla de reacción parcialmente neutralizada se recogió en un matraz durante 120 segundos (225 g). Se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó tres veces con agua (3 x 45 ml) y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 99 % (14.8 g; 98 % de pureza cuando se determina mediante HPLC).

Ejemplo 2. Eficacia antimicrobiana

La eficacia antimicrobiana del monoacetato-mononitrato de propanodiol (PDMAMN) se valoró en analogía con el método de ensayo del reto normativo (NF EN ISO11930). Se ensayaron las siguientes disoluciones de ensayo:

1. Inv. 1: se diluyeron 400 mg de PDMAMN en 1 ml de PEG 400 con 40 ml de suero fisiológico (0,85 % de NaCl) que contenía el 7 % de etanol (~1 % de PDMAMN)

2. Inv. 2: se diluyeron 200 mg de PDMAMN en 1 ml de PEG 400 en 40 ml de suero fisiológico (0,85 % de NaCl) que contenían el 7 % de etanol (~0.5 % de PDMAMN)

3. Inv. 3: se diluyeron 40 mg de 3-PDMAMN en 1 ml de PEG 400 en 40 ml de suero fisiológico (0,85 % de NaCl) que contenían el 7 % de etanol (~0.1 % de PDMAMN)

4. Ref. 1: suero fisiológico (0.85 % de NaCl)

5. Ref. 2: 1 ml de PEG 400 + 40 ml de suero fisiológico (0,85 % de NaCl) que contenían el 7 % de etanol

6. Control: 0.5 % de Phenonip en suero fisiológico (0.85 % de NaCl)

Se depositaron todas las disoluciones de ensayo en placas de 96 pozos profundos (1.6 ml/pozo). Los pozos estaban contaminados con las respectivas cepas bacterianas o las fúngicas como se indica en la tabla 1×10^5 ufc/ml a 1×10^6 ufc/ml para las bacterias y 1×10^4 ufc/ml a 1×10^5 ufc/ml para los hongos para obtener la contaminación inicial como se indica en la tabla 1, cero. Tras la contaminación, cada pozo se mezcló totalmente para asegurar una distribución homogénea del microorganismo. Después se incubó cada placa a 22 °C durante 24 h. El recuento de la población (restante) se llevó a cabo 24 h tras la contaminación.

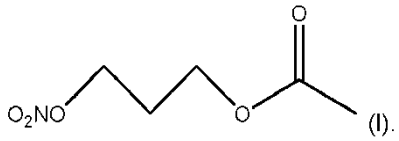
Tabla 1

	Cero	Inv. 1	Inv. 2	Inv. 3	Ref. 1	Ref. 2	Control
	recuento de colonias [ufc/ml]						
S. epidermidis (deso, gram+)	500 000	0	0	0	500 000	400 000	0
C. xerosis (deso, gram+)	250 000	0	0	0	250 000	250 000	0
M. furfur (caspa, levadura)	4000	0	0	0	40 000	40 000	0
P. acnes (acné, gram+)	100 000	0	0	0	100 000	100 000	0

Como se puede observar en la tabla anterior el monoacetato-mononitrato de propanodiol presenta una actividad antimicrobiana excelente, casi comparable con la de Phenonip™, un agente antimicrobiano de amplio espectro diseñado para conservación de un amplio intervalo de productos cosméticos y artículos de tocador.

REIVINDICACIONES

1. Monoacetato-mononitrato de propanodiol de fórmula (I)



(I).

2. Uso no terapéutico de monoacetato-mononitrato de propanodiol como agente antimicrobiano.

3. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agente antimicrobiano es un agente antifúngico y/o antibacteriano.

4. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente antifúngico y/o antibacteriano es un agente que inhibe el crecimiento de *S. epidermis*, *C. xerosis*, *M. furfur y* P. *acnes*, así como mezclas de los mismos.

5. El uso no terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en aplicaciones cosméticas o farmacéuticas.

6. El uso no terapéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 para mejorar la conservación.

7. Uso no terapéutico de monoacetato-mononitrato de propanodiol para mantener la homeostasis de la piel y/o el equilibrio del microbioma de la piel.

8. Uso no terapéutico de monoacetato-mononitrato de propanodiol como compuesto activo desodorante.

9. Monoacetato-mononitrato de propanodiol para uso como compuesto antiacné.

10. Monoacetato-mononitrato de propanodiol para uso en el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de pitiriasis versicolor, formación de caspa, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y psoriasis.

11. Una composición cosmética o farmacéutica que comprende monoacetato-mononitrato de propanodiol.

12. La composición cosmética o farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la cantidad de monoacetato-mononitrato de propanodiol se selecciona en el intervalo de aproximadamente el 0.005 % al 2 % en peso, preferiblemente del 0.01 % al 1 % en peso, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente el 0.05 % al 0.75 % en peso y lo más preferiblemente en el intervalo del 0.1 % al 0.5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

13. Procedimiento para la preparación de monoacetato-mononitrato de propanodiol, incluyendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar monoacetato de 1,3-propanodiol con ácido nitrosulfúrico.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte.