

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 288**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/39 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017** **PCT/US2017/067780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2018** **WO18125734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017** **E 17829537 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021** **EP 3562465**

54 Título: **Antioxidantes novedosos para cosméticos y composiciones farmacéuticas que contienen éteres alquílicos de glicerol**

30 Prioridad:

29.12.2016 US 201662439954 P
24.03.2017 US 201762475977 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2021

73 Titular/es:

SACHEM, INC. (100.0%)
821 East Woodward
Austin, TX 78704, US

72 Inventor/es:

ENGEL, TIM

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 878 288 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

Antioxidantes novedosos para cosméticos y composiciones farmacéuticas que contienen éteres alquílicos de glicerol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden éteres monoalquílicos de glicerol para uso en preparaciones cosméticas y farmacéuticas y en productos técnicos, y que comprenden además un antioxidante.

10 **Antecedentes**

Los éteres monoalquílicos de glicerol se usan como aditivos para preparaciones cosméticas y farmacéuticas. Los éteres monoalquílicos de glicerol se usan como solventes orgánicos fisiológicamente compatibles. Por ejemplo, 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol se ha usado durante algunos años como un ingrediente activo desodorante y aditivo para el cuidado de la piel en preparaciones cosméticas y farmacéuticas. En tales productos, los éteres monoalquílicos de glicerol se añaden a los productos en forma de un concentrado u, ocasionalmente, como un éter monoalquílico de glicerol puro.

Durante la fabricación, almacenamiento y uso, el éter monoalquílico de glicerol, su concentrado y su solución diluida, que se puede denominar como una solución de trabajo, son objeto de requisitos rigurosos para estabilidad cuando se usan en productos de cuidado personal, tal como cosméticos, y preparaciones farmacéuticas. Puesto que los éteres monoalquílicos de glicerol se producen de forma natural, los miembros de la clase de sustancia tanto naturalmente producidos como los sintéticamente preparados se han vuelto deseables para uso en productos de cuidado personal, tal como cosméticos, y preparaciones farmacéuticas, y están ampliamente aceptados por los fabricantes de cosméticos y fármacos, así como por los usuarios finales. Se sabe que los éteres monoalquílicos de glicerol son objeto de degradación oxidativa, y así pueden estar proporcionados por el fabricante con un aditivo antioxidante para inhibir tal degradación. A lo largo del tiempo, se han observado signos de inestabilidad, incluyendo la formación de peróxido y formaldehído, cuando los éteres monoalquílicos de glicerol no se almacenan apropiadamente.

La formación de peróxidos y formaldehído en preparaciones cosméticas y farmacéuticas puede producir un número de problemas. El formaldehído es, en y por sí mismo, muy indeseable en cualquier exposición a seres humanos o animales. En productos del cuidado de la piel, la presencia de peróxidos puede producir problemas de piel tal como dermatosis. Los peróxidos pueden producir cambios en el olor de productos almacenados, debido a la oxidación de grasas y aceites naturales presentes en tales formulaciones. Los peróxidos pueden producir cambios de color, particularmente en emulsiones de aceite en agua que contienen éteres monoalquílicos de glicerol. Los peróxidos pueden producir la formación de productos de descomposición de bajo peso molecular que se pueden detectar por análisis químico, y en algunos casos, por olor. Estos problemas resultantes de la formación de peróxidos en composiciones que contienen éteres monoalquílicos de glicerol pueden producir rechazo de los productos por control de calidad o, peor, por los clientes y usuarios finales.

La patente en EE UU No. 6.956.062 divulga un número de antioxidantes para uso con éteres monoalquílicos de glicerol, incluyendo vitamina E.

Una desventaja a usar los antioxidantes divulgados en la patente en EE UU No. 6.956.062 es que tales antioxidantes, como productos naturales, pueden ser difíciles de purificar. Las desventajas de la vitamina E pueden incluir el hecho de que las fuentes y la identidad no están siempre claras, por ejemplo, si el material de la vitamina E es sintético o natural, la posibilidad de que se puedan introducir impurezas, incluyendo color indeseado, y la posibilidad de que el uso de vitamina E pueda producir hipervitaminosis E a partir de que demasiada vitamina E se exponga al cuerpo de un usuario a través de una composición cosmética o farmacéutica que contiene la misma.

Por tanto, existe una necesidad continua para antioxidantes nuevos y mejorados para uso con éteres monoalquílicos de glicerol, en particular para uso en productos de cuidado personal, tal como cosméticos, y preparaciones farmacéuticas.

El documento CN 105997754 A proporciona un método de preparación de líquido de extracción de camelia. El método comprende las etapas de 1) eliminar impurezas de camelia fresca y/o brotes de camelia fresca; cotar la camelia fresca y/o brotes de camelia fresca en pequeñas secciones para uso como materias primas; 2) tomar un cierto número de materias primas; poner las materias primas en un hervidor ultrasónico; añadir un solvente con una proporción en masa que es 1:(3-30); agitar uniformemente la mezcla; añadir una cierta cantidad de ácido inorgánico y/o ácido orgánico; regular el valor de pH a de 1,3 a 3,0; empapar los materiales durante 10 a 30 minutos; 3) realizar tratamiento ultrasónico durante 30 a 60 minutos; controlar que la frecuencia ultrasónica sea de 20 a 25 kHz; después realizar filtración, esterilización y detección para obtener líquido de extracción de camelia.

El documento DE 10 2006 062 566 A1 divulga composiciones cosméticas y dermatológicas tópicas que contienen, en un soporte cosmético o dermatológico adecuado, una combinación de al menos un éter α -monoalquílico de glicerol y al menos uno de 1,2-octanodiol y 1,2-hexanodiol.

El documento FR 2923159 A1 divulga el uso cosmético de al menos un éter monoalquílico de glicerol, en una composición que comprende un medio, como antioxidante o agente anti-radicales.

- 5 El documento EP 1 537 849 A1 divulga una composición cosmética o dermatológica que comprende licochalcona A o un extracto de regaliz y un extracto de haba de soja o isoflavonoide derivado de un extracto de haba de soja.

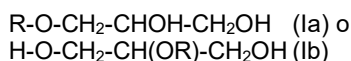
El documento DE 19063345 A1 divulga emulsiones cosméticas o dermatológicas protectoras de la luz que se caracterizan en que contienen (a) uno o más ésteres parcialmente neutralizados de monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos saturados con ácido acético y (b) al menos un derivado de benzotriazol.

Compendio

15 Los presentes inventores han descubierto que una nueva clase de compuestos antioxidantes proporcionan resultados particularmente excelentes en prevenir o al menos reducir la incidencia de los problemas anteriores que se pueden encontrar del uso de éteres monoalquílicos de glicerol en productos tal como cosméticos y fármacos.

Por tanto, en una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende:

- 20 a. un éter alquílico de glicerol de la fórmula general (Ia) o (Ib):



25 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo o alqueno de $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, en el que el grupo alquilo o alqueno está ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, y el grupo alquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, sea ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido, está opcionalmente interrumpido por hasta cuatro átomos de oxígeno, o R es un hidrocarburo aromático de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o
30 más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, y

- b. uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

La presente invención también proporciona una composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 11 o la reivindicación 12.

Se divulgan formas de realización adicionales en las reivindicaciones dependientes.

Las composiciones anteriores que contienen compuestos de fórmulas generales (Ia) o (Ib) y uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol, y el método de conservar los compuestos de fórmula general (Ia) o (Ib) para uso en una composición cosmética o farmacéutica, proporciona un método novedoso e inesperadamente excelente de proporcionar un producto estable que contiene el éter monoalquílico de glicerol de la fórmula general (Ia) o (Ib). La presente invención proporciona de esta manera una solución al problema de larga duración de proporcionar tal composición versátil y estable, y la necesidad desde hace mucho tiempo para composiciones que sean particularmente estables.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de estabilidad que comparan la formación de peróxido de muestras de prueba tanto comparativa como de la invención.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de la prueba de estabilidad que comparan la formación de formaldehído de muestras de prueba tanto comparativa como de la invención.

La figura 3 es un gráfico que muestra la pérdida de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol en almacenamiento a temperatura elevada con compuestos según la presente invención.

La figura 4 es un gráfico que muestra el aumento en productos de degradación volátiles formados en almacenamiento de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol a temperaturas elevadas con compuestos según la presente invención.

La figura 5 muestra los resultados de ensayo de estabilidad de una mezcla de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol con un compuesto que tiene la fórmula general (II) según la presente invención. La figura 5a muestra un ensayo activo y la figura 5b muestra productos de degradación.

La figura 6 muestra los resultados obtenidos cuando muestras de SASKINE50™ se combinan con un compuesto que tiene la fórmula general (II) según la presente invención. La figura 6a muestra un ensayo activo y la figura 6b muestra productos de degradación.

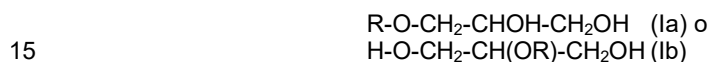
La figura 7 muestra las concentraciones inhibitorias mínimas para dos de los éteres de glicerilo con y sin naringenina según la presente invención.

- 5 La figura 8 muestra los resultados de las pruebas de irritación de la piel para 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol (SASKINE50™) con y sin naringenina según la presente invención.

Descripción detallada

- 10 Como se divulga en el compendio anterior, la presente invención se refiere a una composición que comprende

a. un éter alquílico de glicerol de la fórmula general (Ia) o (Ib):



en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo o alqueno de $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, en el que el grupo alquilo o alqueno está ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, y el grupo alquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{18}$, sea ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido, está opcionalmente interrumpido por hasta cuatro átomos de oxígeno, o R es un hidrocarburo aromático de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_4$, y

b. uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

- 25 Se advierte que en los compuestos según la fórmula general (Ia) o (Ib), el átomo de carbono en posición 2 de la fracción de glicerol es un átomo no simétrico. Según esto, los éteres monoalquílicos de glicerol según la invención se pueden presentar como mezcla racémica (D,L) o en forma de mezclas enriquecidas en enantiómeros de la forma D o L, o en la forma del enantiómero D puro o el enantiómero L puro. Como se usa en el presente documento, a menos que específicamente se dirija a un enantiómero o el otro, no hay diferenciación entre los enantiómeros D o L.

30 En una forma de realización, el grupo alquilo en el éter monoalquílico de glicerol es un grupo alquilo de $\text{C}_3\text{-C}_{12}$, que puede estar ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, el alquilo en el éter monoalquílico de glicerol es un grupo alquilo de $\text{C}_4\text{-C}_{12}$, ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, el grupo alquilo en el éter monoalquílico de glicerol es un grupo alquilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, el grupo alquilo en el éter monoalquílico de glicerol es un grupo alquilo de C_8 , ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, el grupo alquilo de C_8 es n-octilo; en una forma de realización, el grupo alquilo de C_8 es 2-octilo; y en una forma de realización, el grupo alquilo de C_8 es 2-etilhexilo.

40 En una forma de realización, la cadena de alquilo en el éter monoalquílico de glicerol, esté ramificada o sin ramificar, está interrumpida por hasta 4 átomos de oxígeno. Por tanto, la cadena de alquilo en el grupo alquilo R del éter monoalquílico de glicerol puede contener grupos alquilenoxi, tal como, por ejemplo, grupos etilenoxi y/o propilenoxi. En esta forma de realización, la fracción que contiene éter se puede obtener, por ejemplo, mediante la reacción de un alcohol o un diol con óxido de etileno y/u óxido de propileno, según sea apropiado dependiendo de la longitud de la fracción que contiene éter y el número de átomos de oxígeno que interrumpen. En otra forma de realización, la fracción que contiene éter se puede obtener por hidrólisis de un alquil glicidil éter, en el que el grupo alquilo puede ser ramificado o sin ramificar. Las fracciones que contienen éter adecuadas para el grupo R incluyen $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$, en la que $n = 1\text{-}5$, $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_n$, en la que $n = 1\text{-}3$, por ejemplo.

50 En una forma de realización, la fracción alquilo de R contiene de 4 a 12 átomos de carbono, en una forma de realización, de 6 a 10 átomos de carbono, y en una forma de realización, 8 átomos de carbono. En una forma de realización, el grupo alquilo de 8 átomos de carbono es un grupo 2-etilhexilo, y en otra forma de realización, el grupo alquilo de 8 átomos de carbono es n-octilo. En una forma de realización, el éter monoalquílico de glicerol es 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol que está comercializado con el nombre comercial SASKINE50™ por SACHEM, Inc. Austin, Texas.

55 En una forma de realización, el grupo alquilo ramificado o sin ramificar incluye sustitución de hidroxilo o alcoxi a lo largo de la longitud del grupo alquilo. Cuando la sustitución es alcoxi, la porción alquilo del grupo alcoxi es una fracción alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$. Cuando la sustitución es alcoxi, cada tal sustituyente independientemente puede ser $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, o $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Puede haber múltiples grupos alcoxi.

60 En una forma de realización, el grupo alquilo ramificado o sin ramificar incluye sustitución de alquilhidroxilo, en la que el alquilhidroxilo incluye una fracción alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$. Cuando la sustitución es alquilhidroxilo, cada uno de tal sustituyente independientemente puede ser $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. Puede haber múltiples grupos alquilhidroxilo.

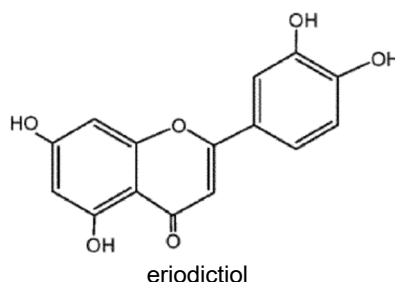
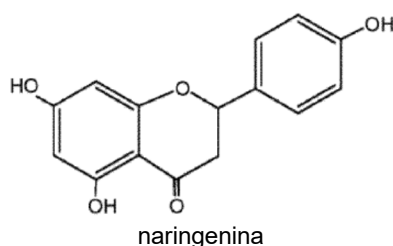
En una forma de realización de la composición de la presente invención, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo de C₄-C₁₂ ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo de C₆-C₁₀ ramificado o sin ramificar. En una forma de realización, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo de C₈ ramificado o sin ramificar.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es 2-etilhexilo.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es n-octilo.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es 2-octilo.

Se indica que, en los compuestos anteriores seleccionados de naringenina y eriodictiol, en el anillo pirano, el átomo de carbono unido al anillo fenilo es asimétrico. Naringenina y eriodictiol tienen las fórmulas generales mostradas aquí:



Combinaciones específicas según formas de realización seleccionadas de la presente invención incluyen, pero no están limitadas a:

- 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y naringenina;
- 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y eriodictiol;
- 3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol y naringenina;
- 3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol y eriodictiol;
- 3-[(2-octil)oxi]-1,2-propanodiol y naringenina;
- 3-[(2-octil)oxi]-1,2-propanodiol y eriodictiol.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, la composición contiene desde aproximadamente 50 ppm hasta aproximadamente 50000 ppm (equivalente a del 0,005% en peso al 5% en peso) del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido (peso) del éter monoalquílico de glicerol. Por tanto, usando esta forma de realización como un ejemplo, a un concentrado que contiene de otra manera éter monoalquílico de glicerol sustancialmente puro, se le añadirán desde aproximadamente 50 ppm hasta aproximadamente 50000 ppm del antioxidante seleccionado de naringenina y eriodictiol. En una forma de realización, la composición contiene desde aproximadamente 100 ppm hasta aproximadamente 10000 ppm del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del éter monoalquílico de glicerol. En una forma de realización, la composición contiene desde aproximadamente 200 ppm hasta aproximadamente 5000 ppm del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del éter monoalquílico de glicerol. En una forma de realización, la composición contiene desde aproximadamente 500 ppm hasta aproximadamente 1000 ppm del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del éter monoalquílico de glicerol. En una forma de realización, la composición contiene desde aproximadamente 300 ppm hasta aproximadamente 900 ppm del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del éter monoalquílico de glicerol.

Cuando una composición según formas de realización de la presente invención se usa en una formulación cosmética o farmacéutica, se le añadirá y la proporción anterior se mantendrá, entre el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib)

y el compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol. Opcionalmente, puede ser deseable añadir cantidades adicionales del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol a la formulación cosmética o farmacéutica, como antioxidante adicional para la composición cosmética o farmacéutica.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, la composición es un concentrado que contiene desde el 0,01% en peso al 5% en peso del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el peso total de la composición, siendo el resto del concentrado uno o más compuestos de la fórmula general (Ia) o (Ib). En una forma de realización, el concentrado también puede incluir otros ingredientes, y el concentrado todavía contendrá desde el 0,01% en peso al 5% en peso del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, basado en el peso total del compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) presente en el concentrado.

En una forma de realización de la composición de la presente invención, el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) se proporciona a la composición en una pureza de al menos el 99,99%, antes de la adición del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol. En una forma de realización, el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) se proporciona a la composición en una pureza de al menos el 99%, antes de la adición del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol. En una forma de realización, el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) se proporciona a la composición en una pureza de al menos el 98%, antes de la adición del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol. En una forma de realización, el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) se proporciona a la composición en una pureza de al menos el 94%, antes de la adición del compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol. Estos niveles de pureza del compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) aseguran que el producto contiene poca, si alguna, impurezas que pudieran ser absorbidas a través de la piel de una persona que usa una composición cosmética o farmacéutica hecha usando la composición de la presente invención.

En una forma de realización, la composición según la invención se puede proporcionar en la forma de una solución de trabajo. Una solución de trabajo puede comprender desde el 10% en peso hasta aproximadamente el 60% en peso de la composición, incluyendo tanto el uno o más compuestos según la fórmula general (Ia) o (Ib) como el compuesto seleccionado de naringenina y eriodictiol, como se define en el presente documento. Para obtener tal solución de trabajo, un concentrado que contiene los componentes de (a) y (b) según la invención se puede disolver en, es decir, diluir por, una cantidad adecuada de un aditivo, tal como, por ejemplo, agua, alcohol(es) o poliol(es), o mezclas de agua, alcohol(es) y/o poliol(es). En tales soluciones de trabajo, se considera que las cantidades relativas del uno o más compuestos según la fórmula general (Ia) o (Ib) y del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol divulgados anteriormente para los concentrados según la invención, permanecen iguales cuando la solución de trabajo se prepara a partir del concentrado por dilución. Como se ha indicado anteriormente, opcionalmente, se pueden añadir cantidades adicionales del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

Las composiciones según formas de realización de la invención, ya sea en forma de un concentrado o como una solución de trabajo, se pueden añadir a preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, por ejemplo, como se sabe del uso de éteres monoalquílicos de glicerol. En otras formas de realización, las composiciones según formas de realización de la invención se pueden usar en productos técnicos que se pretende que estén provistos con éteres monoalquílicos de glicerol y en los que los peróxidos son indeseables, por ejemplo, preparaciones que comprenden compuestos que contienen tintes o perfumes o que son insaturados o sensibles a oxidación. Tales preparaciones o productos técnicos pueden incluir, por ejemplo, desodorantes, productos para el cuidado de la piel, protectores solares, productos para bebés, cosméticos, lociones para después del afeitado, desinfectantes, antisépticos, lociones de lavado, composiciones para el tratamiento del cabello.

En algunas formas de realización, las composiciones según la invención, ya sea añadidas como concentrados o soluciones de trabajo, se usan en las preparaciones tal como esos ejemplos anteriores, de modo que la correspondiente preparación cosmética, farmacéutica o técnica contiene desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 5% en peso, o en otra forma de realización, desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1% en peso, o en otra forma de realización, desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 0,6% en peso, o en otras formas de realización el 0,3% en peso o el 0,5%, del éter monoalquílico de glicerol de la fórmula general (Ia) o (Ib) como se define en el presente documento. Se indica que, según aumenta la pureza del compuesto de la fórmula (Ia) o (Ib), por ejemplo, del 94% puro al 98% puro, antes de la destilación, se puede requerir un nivel algo mayor del compuesto antioxidante seleccionado de naringenina y eriodictiol, ya que parece que un compuesto de mayor pureza según la fórmula general (Ia) o (Ib) necesita mayor estabilización.

Los productos de ejemplo anteriores se pueden preparar por simple mezclado de la composición de la presente invención junto con los otros componentes de los productos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Para demostrar las capacidades antioxidantes de la presente invención, se preparan mezclas de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol, un compuesto que tiene una fórmula general (Ia) como se define en el presente documento, que está comercializado bajo el nombre comercial SASKINE50™ por SACHEM, Inc., Austin, Texas, con naringenina. Las

composiciones así preparadas se someten a ensayos de estabilidad, en los que se determinaron la formación de formaldehído y peróxidos como indicadores de estabilidad, en los que mayores cantidades de formaldehído y/o peróxidos se juzga que muestran menor estabilidad de la mezcla. Como un primer ejemplo comparativo, una muestra de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol, un compuesto que tiene una fórmula general (Ia) como se define en el presente documento, se ensaya sin antioxidante añadido. Como un segundo ejemplo comparativo, se ensaya una muestra de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol comercialmente disponible, un compuesto que tiene una fórmula general (Ia) como se define en el presente documento, pero estabilizado con alfa-tocoferol sintético, un antioxidante divulgado y reivindicado en la patente en EE UU No. 6.956.062. Esta mezcla se obtiene comercialmente de Schulke GmbH. Los ensayos para todas las muestras determinan los contenidos de formaldehído y peróxido de la muestra de prueba cuando se almacenan a temperatura ambiente (RT), durante periodos de 0, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 meses. La muestra del mes 0 es la composición recién preparada.

La tabla siguiente muestra los componentes de las mezclas, y los gráficos en la figura 1 y 2 muestran los resultados de los ensayos, para la formación de formaldehído y peróxido, respectivamente.

COMPUESTO DE FÓRMULA (I)	FUENTE	ANTIOXIDANTE	CANTIDAD DE ANTIOXIDANTE
EHOPD SASKINE™ 50	SACHEM	Ninguno	Ninguna
EHOPD SASKINE™ 50	SACHEM	Naringenina	500 ppm
EHOPD SASKINE™ 50	SACHEM	Naringenina	1000 ppm
EHOPD SENSIVA®	SCHULKE	Alfa-tocoferol sintético	500 ppm

Como es evidente de las figuras 1 y 2, el EHOPD que contiene naringenina, según la presente invención, proporciona excelente rendimiento de antioxidante comparado tanto con ningún antioxidante como el antioxidante alfa-tocoferol sintético del estado de la técnica. El solicitante considera que naringenina es representativa de la clase entera de flavonoides divulgada y reivindicada en la presente solicitud.

Ejemplo 2

Un conjunto adicional de ejemplos demuestra adicionalmente la eficacia de la presente invención en proporcionar actividad antioxidante para 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol, un compuesto que tiene una fórmula general (Ia) como se define en el presente documento, que está comercializado bajo el nombre comercial SASKINE50™ por SACHEM, Inc., Austin, Texas. En este ejemplo, SASKINE50™ de SACHEM se usa como base para el ensayo de estabilidad de éteres alquílicos de glicerol dentro del ámbito de la presente invención. Se prepara una mezcla predefinida que contiene SASKINE50™ y un número de compuestos antioxidantes según la presente invención, cada una contiene 725 ppm del compuesto antioxidante en SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol) el 99,6% puro. La mezcla se analiza mediante cromatografía de gases (GC) antes del ensayo de estabilidad. Después del resultado del análisis, la mezcla se coloca a presión atmosférica y en un gas inerte en botellas de muestra individuales para no alterar las condiciones del ensayo durante el muestro. Las condiciones de ensayo son 50°C durante un mes. Durante el mes, las muestras preparadas se reanalizan mediante cromatografía de gases a intervalos de dos semanas, para el ensayo de SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol) (pérdida del compuesto) y para la formación de subproducto volátil. Se considera que estas condiciones de ensayo simulan la vida útil de aproximadamente un año a temperatura ambiente.

Tanto SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol) como los productos de degradación volátiles se analizan por GC. Los productos de degradación medidos son los que eluyen antes de SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol). Las muestras se disuelven en alcohol isopropílico a una concentración del 10% para el análisis por GC. Se usan las siguientes condiciones de GC:

Columna:

Material:	sílice fundida WCOT		
Longitud:	30 m		
Diámetro interno:	0,32 mm		
Fase estacionaria:	DB1701		
Espesor de la película:	1 µm		
Regulación de gas:	Gas portador:	hidrógeno	
	Gas compensatorio:	helio	
Temperaturas:	Detector:	300°C	
	inyector:	275°C	
	Temperatura de inicio:	115°C	
	Velocidad de calentamiento 1:	8°C/min	
	Temperatura final:	210°C	
	Velocidad de calentamiento 2:	15°C/min	
	Temperatura final:	275°C	
Detección:	Tipo de detector:	FID	

La figura 3 es un gráfico que muestra la pérdida de SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol) en almacenamiento a la temperatura elevada de 50°C con los siguientes compuestos: naringenina, naringina, hesperitina, eriodictiol, quercetina, disometina, ramnetina, hidrato de norina, e hidrato de naringina (solo naringenina y eriodictiol son según la invención). Como se muestra en el gráfico en la figura 3, cuando no se incluye antioxidante con SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol), una pérdida significativa de muestra durante el periodo de prueba, mientras que cuando se añaden los compuestos antioxidantes según la presente invención, casi no hay pérdida con todos, excepto dos de los compuestos antioxidantes. Se indica que los compuestos antioxidantes naringina e hidrato de naringina cumplieron menos bien que los otros compuestos antioxidantes, de modo que estos pueden estar menos favorecidos en la presente invención.

La figura 4 es un gráfico que muestra el aumento en productos de degradación volátiles formados en el almacenamiento de SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol) a la temperatura elevada de 50°C con los mismo compuesto antioxidantes que en el ensayo mostrado en la figura 3. Se indica que los compuestos de bajo punto de ebullición se describen como la suma de todos los compuestos detectables que tienen un menor punto de ebullición, es decir, que eluyen de la columna de GC antes de, comparados con SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol). Como se muestra en la figura 4, cuando no se añade antioxidante a SASKINE50™ (3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol), se observa una cantidad significativa de productos de degradación después de tanto 2 semanas como 4 semanas a 50°C. Al contrario, se encuentran cantidades significativamente menores de productos de degradación cuando se usan los antioxidantes según la presente invención. Cuando se añaden los compuestos antioxidantes según la presente invención, no hay casi productos de degradación formados con todos excepto dos de los compuestos antioxidantes. Se indica que los compuestos antioxidantes naringina e hidrato de naringina cumplieron menos bien que los otros compuestos antioxidantes, de modo que estos pueden estar menos favorecidos en la presente invención.

Ejemplo 3

Un conjunto adicional de ejemplos demuestra adicionalmente la eficacia de la presente invención en proporcionar actividad antioxidante para 3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol, un compuesto que tiene una fórmula general (Ia) como se define en el presente documento, que está comercializado bajo el nombre comercial SASKINE80™ por SACHEM, Inc., Austin, Texas. En este ejemplo, se usa SASKINE80™ de SACHEM como base para la prueba de estabilidad de un éter alquílico de glicerol dentro del ámbito de la presente invención, es decir, naringenina. Se prepara una mezcla predefinida que contiene SASKINE80™ y este compuesto antioxidante según la presente invención, la mezcla contiene 725 ppm de naringenina en SASKINE80™ (3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol) el 99,6% puro. La mezcla se analiza mediante cromatografía de gases (GC) antes del ensayo de estabilidad. Después del resultado del análisis, la mezcla se coloca a presión atmosférica y en un gas inerte en botellas de muestra individuales para no alterar las condiciones del ensayo durante el muestreo. Las condiciones de ensayo son 50°C durante dos semanas y cuatro semanas. Durante este tiempo, las muestras preparadas se reanalizan mediante cromatografía de gases a intervalos de dos semanas, para el ensayo de SASKINE80™ (3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol) (pérdida del compuesto) y para la formación de subproducto volátil. Se considera que estas condiciones de ensayo simulan la vida útil de aproximadamente un año a temperatura ambiente.

Tanto SASKINE80™ (3-[(n-octil)oxi]-1,2-propanodiol) como los productos de degradación volátiles se analizaron por GC, como se describe anteriormente para el ejemplo 2. La figura 5 muestra los resultados para el ensayo de estabilidad de esta mezcla. La figura 5a muestra la disminución del ensayo de SASKINE80™ a lo largo de los tiempos de dos semanas y cuatro semanas a 50°C para SASKINE80™ solo y la mezcla de SASKINE80™ y naringenina. Como se ilustra en la figura 5a, sin el antioxidante, la disminución del ensayo de SASKINE80™ es aproximadamente el 0,40%, mientras que con naringenina, hay poca o ninguna pérdida de ensayo para SASKINE80™. La figura 5b muestra el aumento en compuestos de bajo punto de ebullición a lo largo del tiempo a 50°C para SASKINE80™ solo y la mezcla de SASKINE80™ con naringenina. Como se ilustra en la figura 5b, sin el antioxidante, se observa un aumento notable en la formación de compuestos de bajo punto de ebullición después de tanto dos como cuatro semanas, mientras que, con el antioxidante presente, hay poco o ningún aumento en compuestos de bajo punto de ebullición a lo largo de los mismos periodos de tiempo a 50°C.

Ejemplo 4

Como se muestra en las figuras 1 y 2, en los ensayos en el ejemplo 1, incluso a tiempo cero, hay una cantidad cuantificable, no cero, tanto de peróxido como de formaldehído presente en SASKINE50™. En el ejemplo 1, el antioxidante se añadió posteriormente a la fabricación de SASKINE50™, planteando la pregunta de si se podría evitar la formación de las pequeñas cantidades de peróxido y formaldehído mediante la adición del antioxidante inmediatamente tras la fabricación de SASKINE50™. Por tanto, para este ejemplo 4, se combinan muestras de SASKINE50™ con el antioxidante naringenina inmediatamente tras la fabricación, y se ensayaron entonces (tiempo cero) y tres meses después. Los resultados se muestran en la figura 6. Como se muestra en la figura 6a, cuando el antioxidante se añade inmediatamente tras la fabricación, la formación de peróxido se inhibe tanto a tiempo cero como a los tres meses, cuando se almacena a temperatura ambiente. Como se muestra en la figura 6b, la misma cantidad de formaldehído está presente en el tiempo cero, como la mostrada en el tiempo cero en la figura 2. Sin embargo,

como se muestra en la figura 6b, en el tiempo de los tres meses a temperatura ambiente, el contenido de formaldehído no ha aumentado en este ejemplo 4, mientras que el ejemplo mostrado en la figura 2, había un aumento en formaldehído para la misma mezcla de SASKINE50™ y naringenina cuando la naringenina se añade posteriormente en la fabricación de SASKINE50™. Por tanto, se demuestra que la adición del antioxidante en el momento que se fabrica SASKINE50™ tiene un beneficio significativo.

Ejemplo 5

Como se ha discutido en los antecedentes, el fin de los compuestos de éter de glicerilo tal como SASKINE50™ y SASKINE80™ es como un conservante y antimicrobiano, especialmente en cosméticos y preparaciones farmacéuticas. Para probar SASKINE50™ y SASKINE80™, se determinan las concentraciones inhibitorias mínimas para SASKINE50™ solo, SASKINE50™ con naringenina, SASKINE80™ solo, y SASKINE80™ con naringenina, y, por comparación, Sensiva® SC 50, que contiene 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y alfa-tocoferol sintético, que está comercialmente disponible de Schülke & Mayr Benelux B.V., 2032 HA-Haarlem, Países Bajos. La determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se lleva a cabo según el procedimiento estándar descrito a continuación.

El fin del estudio de la CIM es determinar una concentración mínima del artículo de prueba que permitirá inhibir *in vitro* el crecimiento de una cepa microbiana. La CIM caracteriza el efecto bacteriostático o fungistático de un producto.

En el ensayo de la CIM, el producto se diluye según una progresión geométrica de razón 2 sobre un intervalo de al menos 5 diluciones empezando de la concentración máxima que se va a ensayar especificada por el cliente. En cada tubo del intervalo de dilución, se incluye un medio cultivado doble concentrado con las cepas que se van a ensayar. La densidad de las cepas ensayadas es aproximadamente 106 UFC/ml para bacterias, 105 UFC/ml para levaduras y 104 UFC/ml para hongos. El medio de cultivo es Mueller Hinton para bacterias y Sabouraud para levaduras y hongos. La incubación para los tubos inoculados es a 32,5°C ± 2,5°C durante 18-24 h para bacterias, y a 30°C ± 2,5°C durante 48 h para levaduras y hongos. Los tubos que muestran turbidez relacionada con el crecimiento de los microorganismos se anotan. Los tubos que no tienen turbidez se transfieren entonces con el fin de contar los microorganismos restantes. Las placas sembradas se incuban de 3 a 5 días en las condiciones anteriormente mencionadas respectivamente para bacterias y levaduras y hongos. Se usa el conteo de colonias en las placas para calcular el número de UFC (unidades formadoras de colonias) por gramo o por ml de producto. La CIM corresponde a la concentración del primer tubo que no muestra turbidez microbiana. La CMB corresponde a la concentración del primer tubo para el que se obtiene una disminución del 99,99% (reducción de 4 unidades logarítmicas) para bacterias y del 99,90% (reducción de 3 unidades logarítmicas) para levaduras y hongos.

Los resultados se muestran en la tabla en la figura 7. Como se muestra en la figura 7, en algunos casos la adición del estabilizador en etilhexilgliceril éter (SASKINE50™) es más eficaz en crecimiento antimicrobiano en comparación tanto con el material puro como Sensiva®. Como se muestra en la figura 7, el n-octil gliceril éter (SASKINE80™) muestra un rendimiento incluso mejor.

Ejemplo 6

Como se indica en el presente documento, las composiciones inventivas se pretenden para uso en composiciones cosméticas y farmacéuticas. Un criterio importante para tales productos es que no haya irritación de la piel, cuando las composiciones se aplican a la piel de la persona que usa la composición cosmética o farmacéutica. Para ensayar las composiciones de la presente invención, se llevó a cabo un ensayo sin animales, que es un estudio de irritación de la piel *in vitro* de las composiciones en epidermis humana reconstruida conocido como el modelo SkinEthic, OCDE 439. El objetivo del estudio es evaluar la capacidad de un producto para producir irritación cutánea mediante un ensayo de citotoxicidad combinado con medir las concentraciones de interleuquina 1-alfa (IL1-α) en epidermis humana reconstituida *in vitro*. Después de haber aplicado el producto puro a la epidermis durante 42 minutos y de haber incubado durante 42 horas tras el tratamiento, la viabilidad celular se determina por medida de la actividad succinato deshidrogenasa mitocondrial en células vivas. Esta enzima convierte MTT (bromuro de 3(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) en cristales de formazano azul. Se usa un espectrofotómetro para leer los resultados después de que los cristales se hayan disuelto. Las absorbancias medidas son proporcionales al número de célula vivas. Además, se mide la liberación de mediadores de inflamación (IL1-α) por colorímetro si la viabilidad celular es mayor del 50%. Este ensayo se realiza según el protocolo propuesto por ECVAM el 27 de abril, 2007 y la OCDE 439. Citotoxicidad: la absorbancia se mide tres veces a 540 nm. Los resultados se expresan como un porcentaje de viabilidad comparado a un control negativo:

% de viabilidad = absorción de la muestra x 100/absorción del control negativo

Titulación de IL1-α: las concentraciones de IL1-α en el medio de cultivo se evalúan usando las instrucciones en el kit de titulación y se expresan como pg/ml.

El producto de prueba se considera que es irritante para la piel:

- si la viabilidad después de un tratamiento de 42 minutos e incubación de 42 horas es menor del 50%,

- si la viabilidad después de un tratamiento de 42 minutos e incubación de 42 horas es mayor del 50%, y la concentración de IL1- α es mayor de 50 pg/ml.

El producto de prueba se considera que no es irritante para la piel:

- 5
- si la viabilidad después de un tratamiento de 42 minutos e incubación de 42 horas es mayor del 50%, y la concentración de IL1- α liberada es menor que o igual a 50 pg/ml.

10 Los resultados de la prueba de irritación de la piel se muestran en la figura 8. Como se muestra en la figura 8, las pruebas de irritación de piel muestran que añadir naringenina a SASKINE50™, según la presente invención, cambia la clasificación en esta prueba de un irritante de categoría 1 o 2, a clasificación como un no irritante. Este es un factor clave que muestra que la presente invención proporciona un resultado inesperado cuando se usa como se describe en el presente documento y se ensaya según este protocolo.

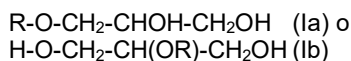
15 Una ventaja de la presente invención se obtiene del hecho de que naringenina se aísla de fuentes cítricas, tal como piel de naranja y pomelo, lo que hace fácil rastrear su origen. Las composiciones según formas de realización de la presente invención pueden proporcionar uno o más de los siguientes beneficios: toxicológicamente aceptable; fácilmente tolerada por la piel cuando se aplica por vía tópica; estable; en gran parte y preferiblemente completamente sin olor; económico de preparar; fácil de formular y no dañino para los productos finales.

20 En una forma de realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden uno o más éteres monoalquílicos de glicerol (compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib)) y el uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol, que son estables para el almacenamiento durante un largo periodo en condiciones prácticas, por ejemplo, cuando se almacenan a temperatura ambiente. En una forma de realización, la composición es estable
25 en almacenamiento hasta 60 meses, y en otra forma de realización, durante un periodo que varía de 12 a 36 meses. Las composiciones según la presente invención se deben proteger de la descomposición, en particular, se debe proteger del desarrollo de altos números de peróxido, cuando la composición se ensaya según procedimientos de ensayo estándar en las industrias cosmética y/o farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

5 a. un éter alquílico de glicerol de la fórmula general (Ia) o (Ib):



10 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo o alquénilo de C₃-C₁₈, en el que el grupo alquilo o alquénilo está ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o más grupos alcoxi de C₁-C₄, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de C₁-C₄, y el grupo alquilo de C₃-C₁₈, sea ramificado o sin ramificar, sin sustituir o sustituido, está opcionalmente interrumpido por hasta cuatro átomos de oxígeno, o R es un hidrocarburo aromático de C₆-C₁₀, sin sustituir o sustituido por uno o más hidroxilo, uno o más grupos alcoxi de C₁-C₄, o tanto uno o más hidroxilo como uno o más grupos alcoxi de C₁-C₄, y

b. uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

20 2. La composición de la reivindicación 1 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo de C₄-C₁₂ ramificado o sin ramificar.

3. La composición de la reivindicación 1 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es 2-etilhexilo.

25 4. La composición de la reivindicación 1 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es n-octilo.

5. La composición de la reivindicación 1 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es 2-octilo.

30 6. La composición de la reivindicación 1 en donde, en la fórmula general (Ia) o (Ib), R es un grupo alquilo de C₄-C₁₂ ramificado o sin ramificar y el uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol es naringenina.

35 7. La composición de la reivindicación 1 en donde o bien R es 2-etilhexilo o R es n-octilo o R es 2-octilo, y el uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol es naringenina.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde la composición contiene desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 50000 ppm del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib).

40 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde la composición es un concentrado que contiene desde el 0,005% en peso al 5% en peso del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol, basado en el peso total de la composición.

45 10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde el compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) se proporciona a la composición en una pureza de al menos el 95% antes de la adición del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

50 11. Una composición cosmética o farmacéutica que comprende la composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

55 12. Una composición cosmética o farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 11, en donde la composición cosmética o farmacéutica contiene desde aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso del compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib) y desde aproximadamente 50 ppm a aproximadamente 50000 ppm del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol, basado en el contenido del compuesto de fórmula general (I) en la composición cosmética o farmacéutica.

13. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:

60 (a) el 60% en peso o menos del compuesto de fórmula general (Ia) o (Ib); y
(b) de aproximadamente el 0,05% en peso a aproximadamente el 0,5% en peso del uno o más compuestos seleccionados de naringenina y eriodictiol.

65 14. La composición de cualquier reivindicación precedente que comprende además uno o más aditivos seleccionados de agua, etanol, propilenglicol.

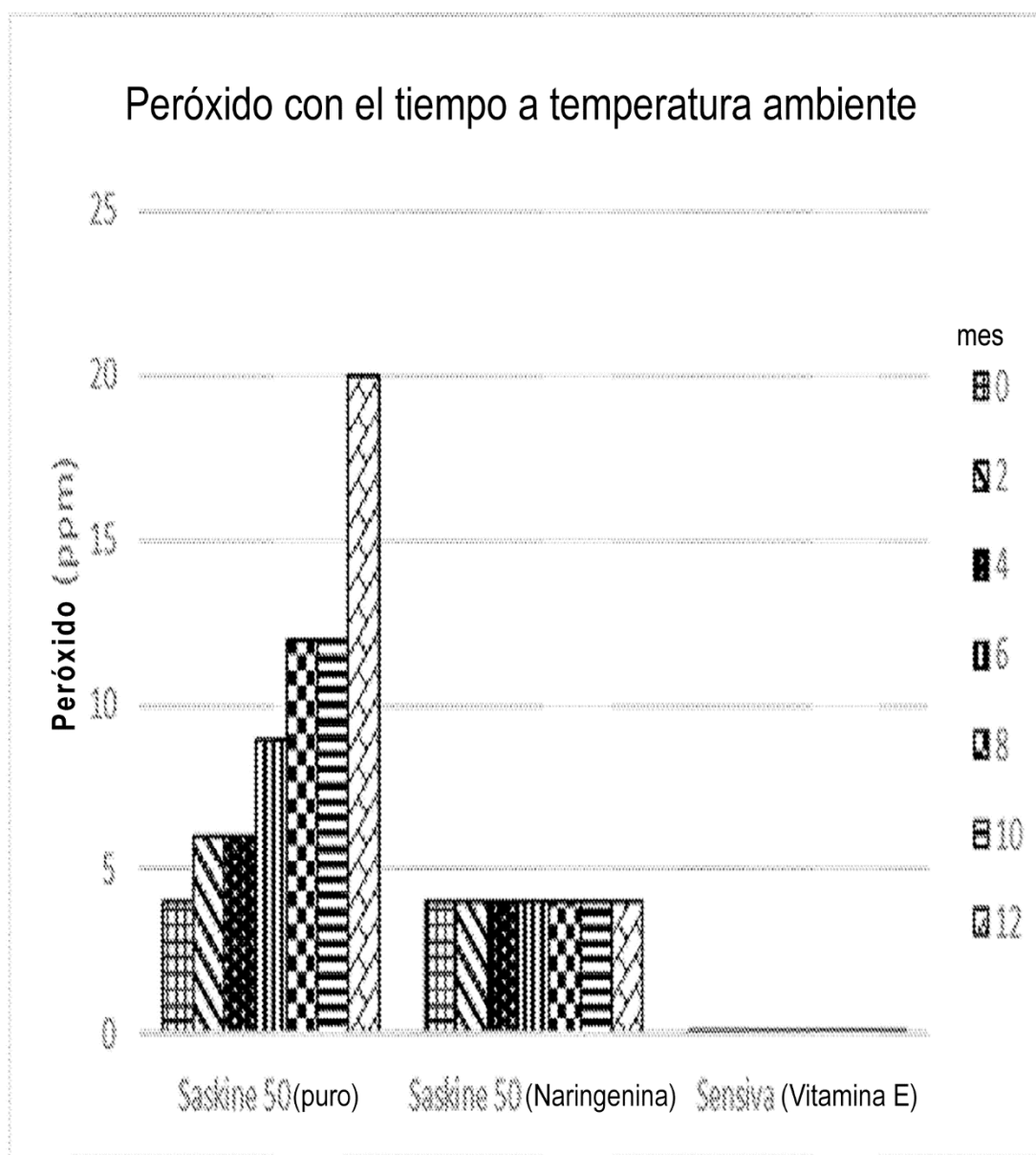


FIG. 1

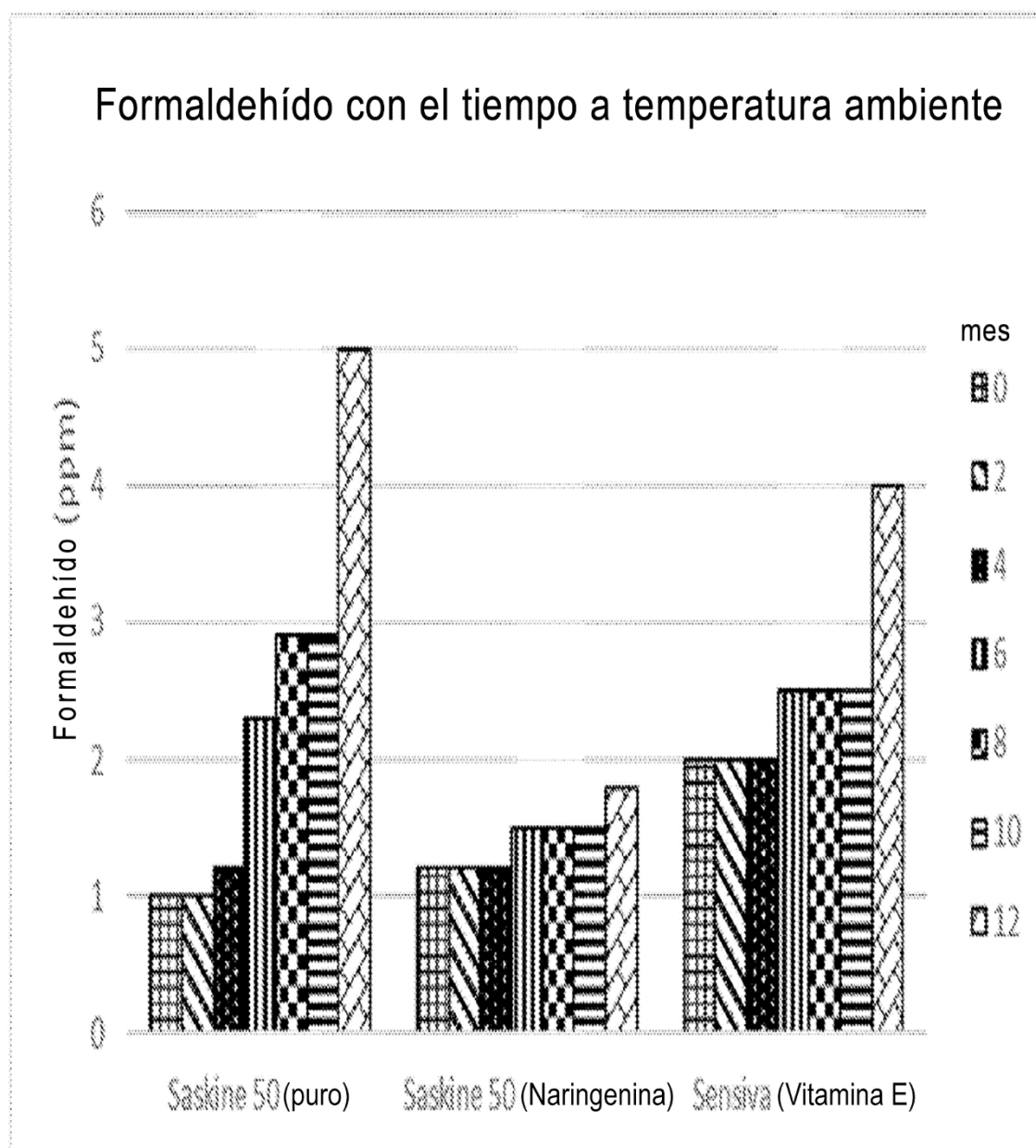


FIG. 2

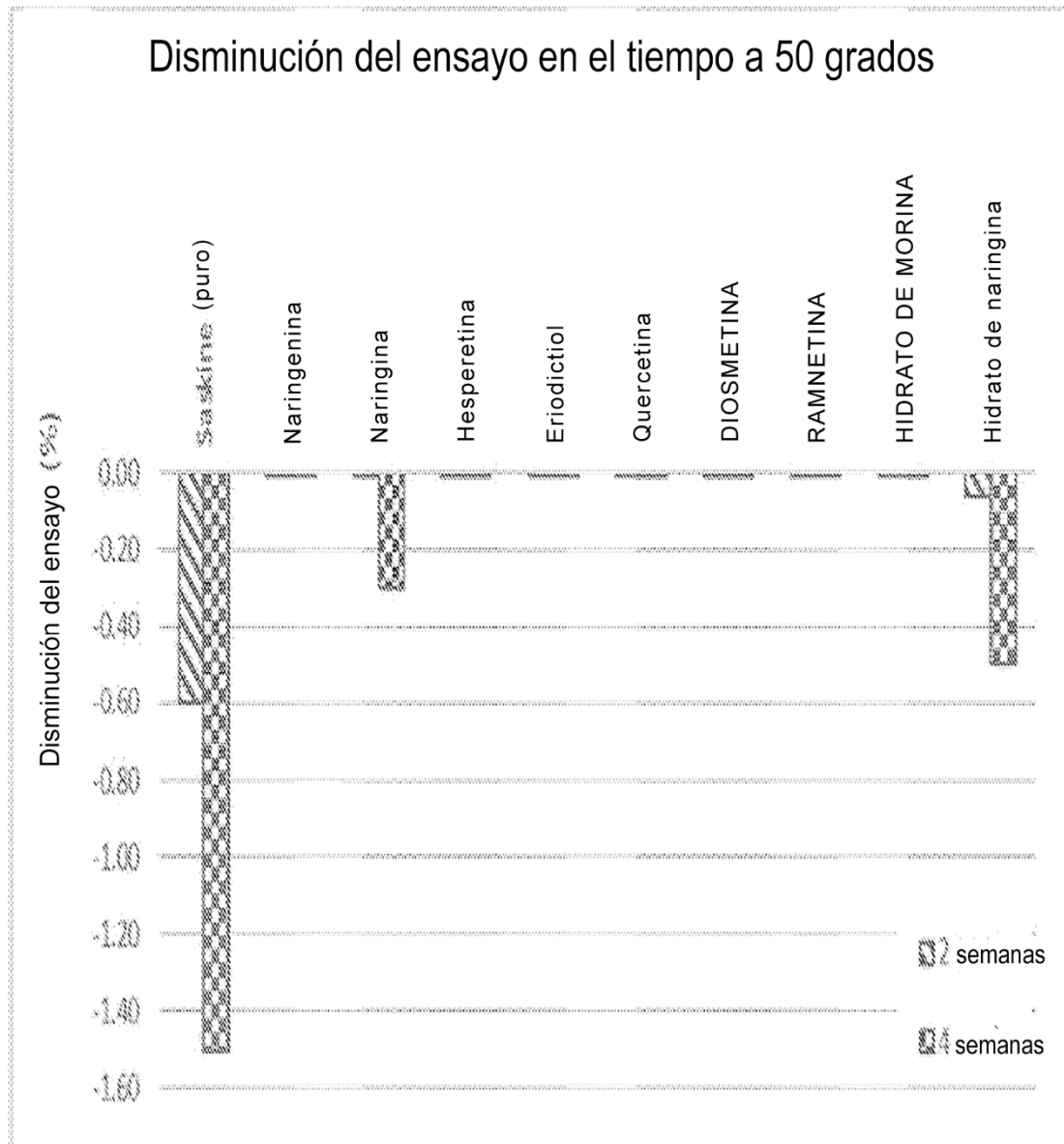


FIG. 3

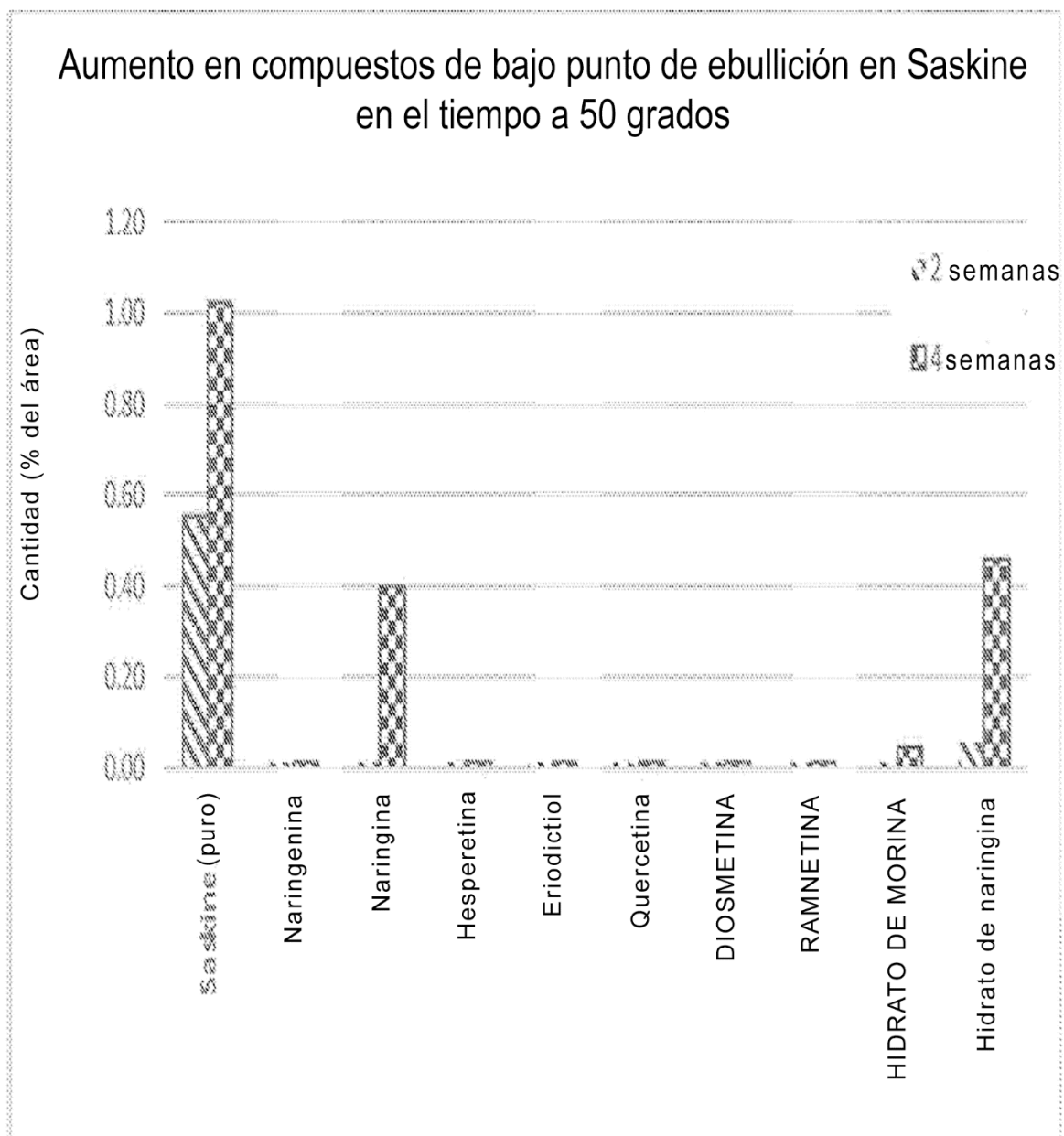


FIG. 4

FIG. 5a

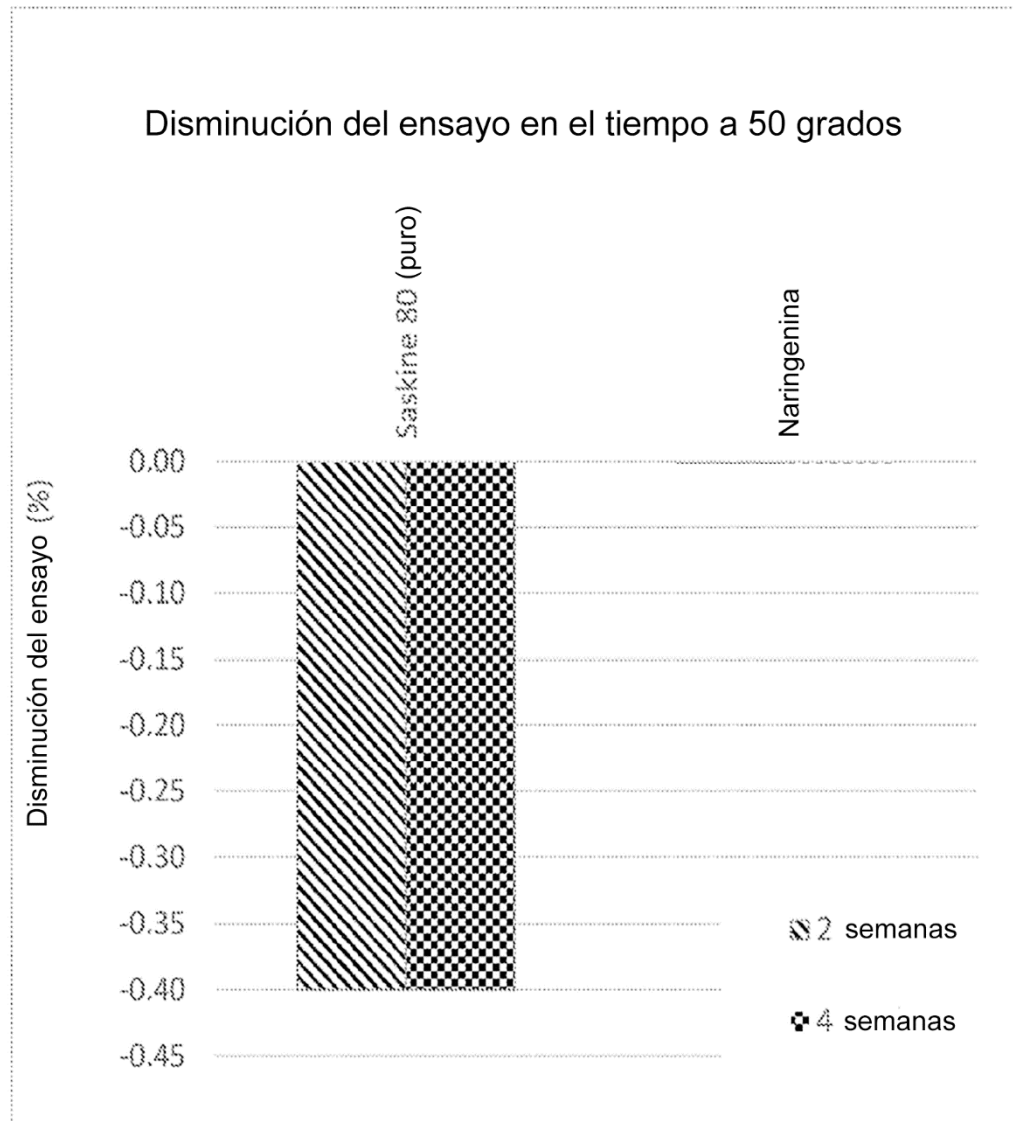


FIG. 5b

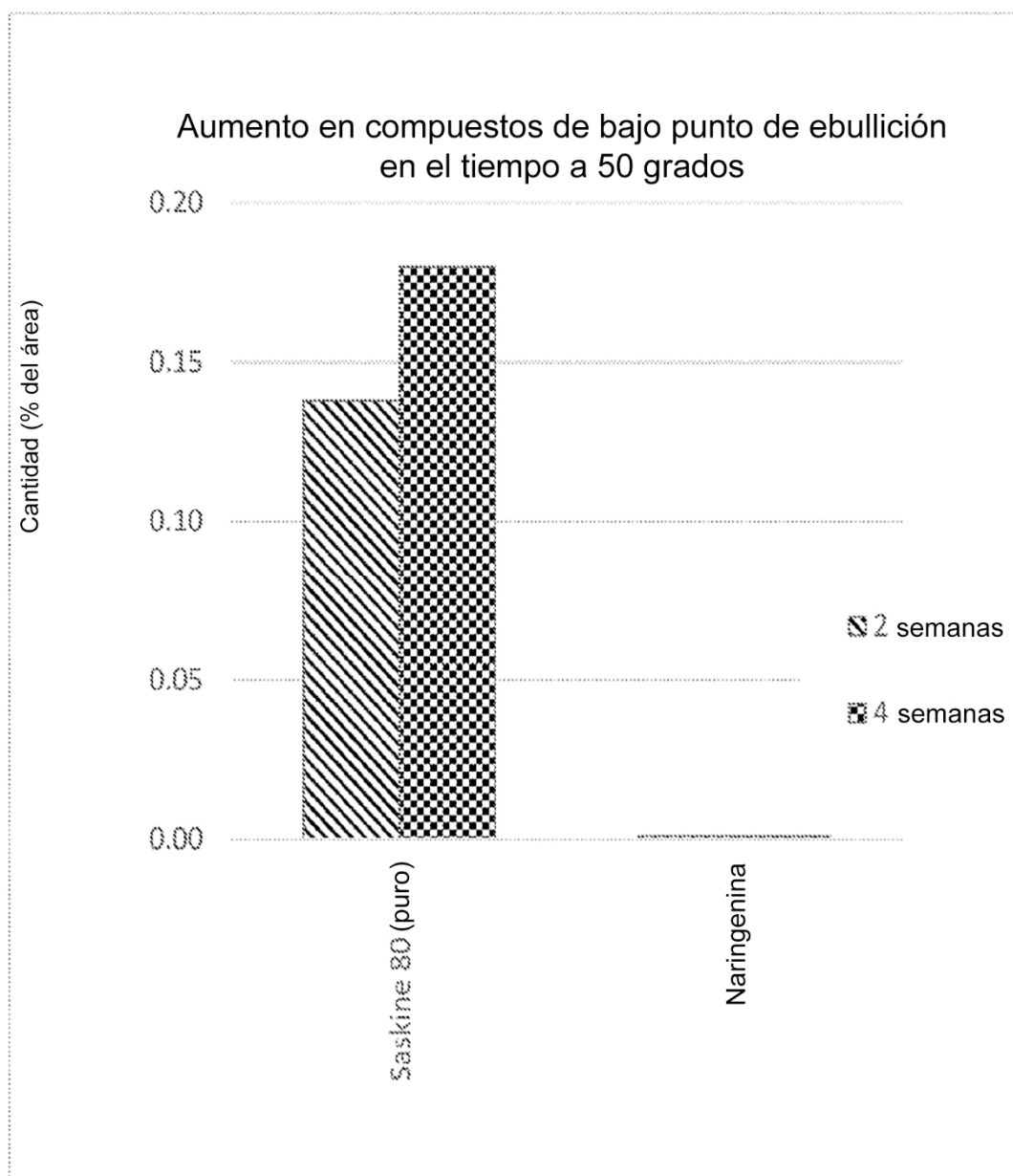


FIG. 6a

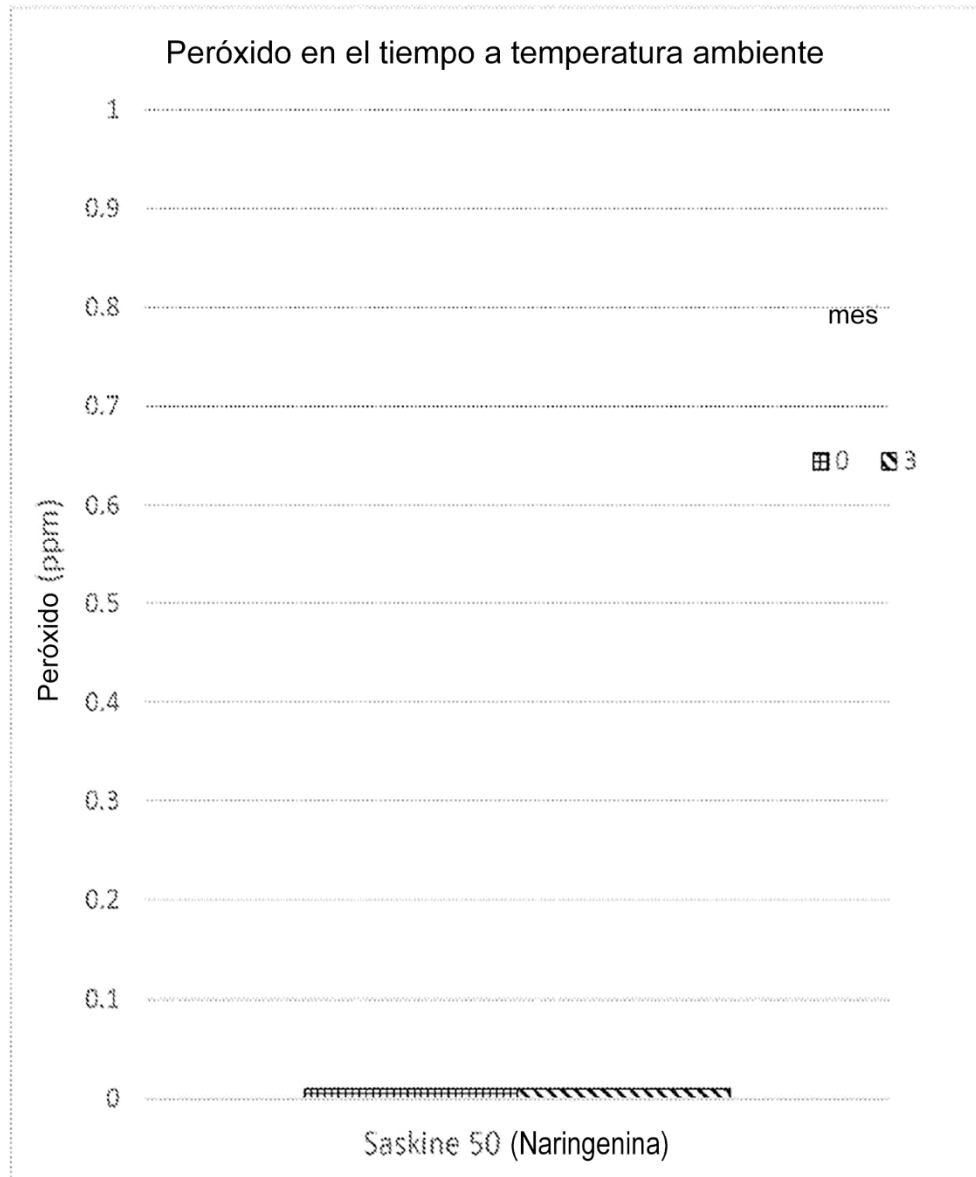


FIG. 6b

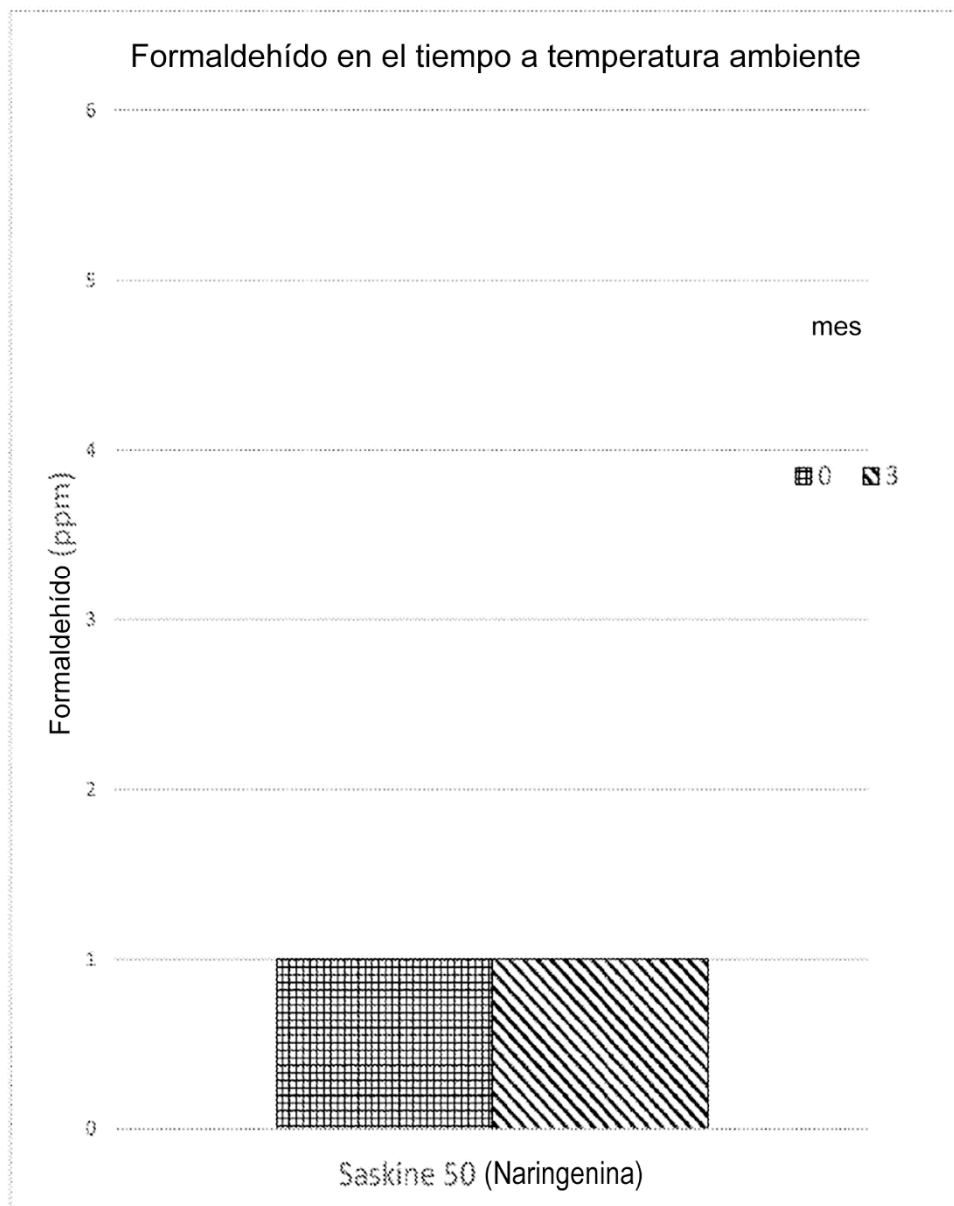


FIG. 7

CIM microbiológica en ppm a pH 7,0	Saskine tm 50	Saskine tm 50 + Naringenina	Saskine tm 80	Saskine tm 80 + Naringenina	Sensiva SC 50
<i>Staphylococcus aureus</i> DSM 799	1000	1000	1000	500	1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSM 1128	2500	2500	1500	1000	1500
<i>Escherichia coli</i> DSM 682	2000	1500	1000	1000	2000
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCIMB 10102	2500	2500	1000	1000	2500
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DSM 786	500	500	1000	500	500
<i>Burkholderia cepacia</i> DSM 7288 *	1500	200	1000	1000	1500
<i>Enterobacter gergoviae</i> DSM 9245 *	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
<i>Citrobacter freundii</i> NCIMB 12203	2500	2000	2000	1000	1500
<i>Candida albicans</i> DSM 1386	1000	1000	500	500	1000
<i>Aspergillus brasiliensis</i> DSM 1988	500	500	250	250	1000
<i>Penicillium minioluteum</i> IMI 178519	250	500	250	250	500
<i>Aspergillus terreus</i> IMI 45543	500	1000	250	250	1000

CIM microbiológica en ppm a pH 7,0	Saskine tm 50	Saskine tm 50 + Naringenina	Saskine tm 80	Saskine tm 80 + Naringenina	Sensiva SC 50
<i>Fusarium solani</i> IMI 322444	2500	1000	500	500	1000
<i>Penicillium</i> <i>funiculosum</i> ATCC 11797	NT	NT	NT	NT	NT
<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> DSM 70449	500	1000	500	500	1000
<i>Candida</i> <i>parapsilosis</i> DSM 5784 *	1500	1500	500	500	1000

FIG. 8

RESULTADOS

Estudio de irritación de la piel *in vitro* en epidermis humana reconstruida (modelo SkinEthic) según la directriz de la OCDE nº 439

Identificación del protocolo: 6.32_S versión 03A

Inicio de la experimentación: Semana 34

Final de la experimentación: Semana 40

Director del estudio: Michèle PARMANTIER

Patrocinador	Instalaciones de ensayo
SACHEM EUROPE B.V. Van Voordenpark 15 5301 KP ZALTBOMMEL PAÍSES BAJOS	IDEA Lab Tecnopôle Montesquieu 5, rue Jacques Monod CS 60077 33652 MARTILLAC Cedex FRANCIA

Objeto de ensayo	Número de estudio	Dilución	Viabilidad media del ensayo 1	Viabilidad media del ensayo 2	Resultado final
EHG-ST-REF: SASKINE TM 50	6.32_S-40226-ID-17/06601	puro	48,2%	66,4%	No irritante*
EHG-REF: SASKINE TM 50	6.32_S-40226-ID-17/06599	puro	54,8%	34,4%	Categoría 1 o 2**

* EHG-ST-REF: SASKINE TM 50:

En el ensayo 1, la viabilidad media de las epidermis fue el $50 \pm 5\%$, los resultados se tuvieron que confirmar porque estaban en la zona ambigua.

En el ensayo 2, la viabilidad media de las epidermis fue el 66,4%.

En conclusión, el objeto de prueba se considera como no irritante.

** EHG-REF: SASKINE TM 50:

En el ensayo 1, la viabilidad media de la epidermis fue el $50 \pm 5\%$, los resultados se tuvieron que confirmar porque estaban en la zona ambigua.

En el ensayo 2, la viabilidad media de la epidermis fue el 34,4%.

En conclusión, el objeto de prueba se debe clasificar como categoría 1 o 2.