



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 290 127**

(51) Int. Cl.:

A61Q 17/00 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01928160 .9**

(86) Fecha de presentación : **17.05.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1301168**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2003**

(54) Título: **Composiciones de glicerol monoalquil éteres estables al almacenaje.**

(30) Prioridad: **09.06.2000 DE 100 28 638**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2008

(73) Titular/es: **Air Liquide Santé (International)**
10 rue Cognacq-Jay
75341 Paris Cédex 07, FR

(72) Inventor/es: **Beilfuss, Wolfgang y**
Gradtke, Ralf

(74) Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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

Composiciones de glicerol monoalquil éteres estables al almacenaje.

5 La presente invención se relaciona con las composiciones que comprenden glicerol monoalquil éteres para el uso en preparaciones cosméticas y farmacéuticas y en productos técnicos. Estas composiciones tienen en particular buena estabilidad al almacenaje de larga duración y comprenden por lo menos un glicerol monoalquil éter y por lo menos un antioxidante como estabilizador.

10 De los dos glicerol monoalquil éteres isoméricos de sustitución (2-alcóxi-1,3-propanodíoles y 3-alcóxi-1,2-propanodíoles), la presente invención se relaciona en particular con los 3-alcóxi-1,2-propanodíoles.

La invención se relaciona además con los concentrados. Las composiciones de acuerdo a la invención, son adicionadas a las preparaciones farmacéuticas y cosméticas y a los productos técnicos.

15 Los glicerol monoalquil éteres son usados como aditivos para las preparaciones cosméticas y farmacéuticas y tienen una acción multifacética. Así, por ejemplo, los mismos son usados como solventes orgánicos fisiológicamente compatibles. En particular, el 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol (Sensiva® SC 50) ha sido usado cada vez más por algunos años como un ingrediente activo en desodorantes y un aditivo para el cuidado de la piel en preparaciones cosméticas y farmacéuticas. Aquí, los glicerol monoalquil éteres son adicionados a las preparaciones o a los productos técnicos generalmente bajo la forma de un concentrado o como un glicerol monoalquil éter puro.

20 Durante la fabricación, el almacenaje y el uso, el glicerol monoalquil éter, su concentrado está sometido a altos requerimientos que surgen de las crecientes demandas del consumidor sobre la calidad de las preparaciones cosméticas y farmacéuticas.

Los glicerol monoalquil éteres son en gran parte químicamente estables y estables a las influencias atmosféricas externas. Son a menudo líquidos descoloridos, casi inodoros y, debido a su buena estabilidad química, son altamente compatibles con la mayoría de los ingredientes cosméticos y farmacéuticos. Debido a que los glicerol monoalquil éteres están presentes de manera natural, incluso los representantes preparados sintéticamente de este tipo de sustancia son en particular deseables para el uso en productos terminados porque son ampliamente aceptados por los fabricantes de cosméticos y de productos farmacéuticos y por los usuarios finales.

30 DE 41 40 474 A1 describe el uso de ciertos glicerol monoalquil éteres en particular como aditivo para el cuidado de la piel para los productos sector cosmético y farmacéutico y quasi-cosmético y acentúa su alta estabilidad química.

EP 0 599 433 A1 divulga que los glicerol monoalquil éteres exhiben eficacia contra el olor que causan las bacterias Gram-positivas. A este respecto, los glicerol monoalquil éteres desodorizantes específicamente de una calidad de bajo-olor y de bajo-peróxido son en particular preferidos.

40 EP 0 593 897 A1 divulga las preparaciones acuosas de fosfocolina en las cuales los glicerol monoalquil éteres, es decir los 3-alcóxi-1,2-propanodíoles y 2-alcóxi-1,3-propanodíoles, son usados como solventes orgánicos fisiológicamente compatibles. Las preparaciones farmacéuticas divulgadas ahí no son estables al almacenaje incluso en presencia de antioxidantes. En EP 0 593 897 A1, la estabilidad es mejorada mediante la adición de un buffer.

45 Ahora se ha encontrado que la estabilidad al almacenaje, en particular la estabilidad al almacenaje de larga duración (por encima de varios meses a años), con respecto al contenido de peróxido de las preparaciones que comprenden glicerol monoalquil éteres es insatisfactoria. Así, por ejemplo, los fabricantes de cosméticos se quejan de incompatibilidades entre los glicerol monoalquil éteres y los componentes de la formulación o que se han establecido cambios en la calidad de los productos terminados. La causa de estas pérdidas de calidad puede entre otras cosas ser una formación de peróxido que tiene lugar en las preparaciones dependiendo del tiempo y del almacenaje. El contenido de peróxido en las preparaciones almacenadas varía comparativamente de manera amplia y no puede ser calculado (desarrollo caótico del número de peróxido, ver Experimentos A y A (Alu) en la Tabla 1 en el Ejemplo 1). Además, la aparición de productos de degradación indeseados de bajo peso molecular fue detectada por análisis químico.

55 Las desventajas de las preparaciones tradicionales que comprenden los glicerol monoalquil éteres surgen en las soluciones de glicerol monoalquil éteres concentradas y diluidas o en los productos terminados y pueden ser resumidas como sigue:

- 60 1. Los peróxidos en las preparaciones cosméticas y farmacéuticas, en particular las composiciones para el cuidado de la piel, cuando son utilizadas sobre la piel de personas con un pre-disposición, provocan el cuadro clínico del acné de Mallorca (una dermatosis ligera).
2. Un cambio en el olor de los precursores o los productos almacenados o los resultados de los glicerol monoalquil éteres almacenados.
- 65 3. Un cambio en el olor de los productos cosméticos como resultado de la oxidación de los resultados de grasas naturales y aceites presentes allí.

4. La tonalidad grisácea de las emulsiones aceite en agua que comprenden los glicerol monoalquil éteres se presenta como resultado de incompatibilidades de las mezclas almacenadas con los ingredientes de los cosméticos y de los productos farmacéuticos.

5. Productos de degradación de bajo peso molecular pueden ser detectados por análisis químico.

6. Las desventajas antes mencionadas pueden conducir a que las opiniones de los expertos en toxicología tengan una tendencia a ser relativamente desfavorables para los cosméticos y los productos farmacéuticos que han sido preparados usando los glicerol monoalquil éteres almacenados.

7. Las mezclas, por ejemplo los concentrados de glicerol monoalquil éter, son generalmente almacenadas en envases plásticos. Durante el almacenaje, se han observado deformaciones permanentes de los envases plásticos, lo cual se refiere como el efecto de contracción. Los envases con un severo efecto de contracción no pueden ser apilados con seguridad.

8. El control de calidad regular de los glicerol monoalquil éteres almacenados por los fabricantes de cosméticos y de productos farmacéuticos es tecnológicamente laborioso, el almacenaje de larga duración de los glicerol monoalquil éteres no puede siempre ser evitado y la disposición de cantidades de glicerol monoalquil éteres inutilizables provocan costes adicionales.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es proporcionar composiciones que comprenden uno o más glicerol monoalquil éteres, siendo la intención de estas composiciones ser estables al almacenaje, en particular estable al almacenaje durante un largo período, y ser almacenables y estables bajo condiciones prácticas. Preferiblemente, las desventajas antes mencionadas no deben presentarse durante el almacenaje hasta 60 meses, más preferiblemente 12 a 36 meses, por ejemplo 12 meses o 24 meses. Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar estabilizadores que pueden ser usados para la estabilización a largo plazo de los glicerol monoalquil éteres. Estos estabilizadores deben, adicionados en una proporción baja de mezclado a los glicerol monoalquil éteres o a las preparaciones que comprenden los glicerol monoalquil éteres, proteger estas preparaciones contra la descomposición, en particular con el desarrollo de altos números de peróxido.

Estos objetivos son alcanzados por la presente invención, como es definido de acuerdo a la reivindicación 1.

La presente invención se relaciona en particular con los 3-alcoxi-1,2-propanodiolos. Los glicerol monoalquil éteres de acuerdo a la invención pueden estar presentes como racemato (D, L) o bajo la forma de mezclas enriquecidas con enantiómeros de la forma D o L, o bajo la forma de enantiómeros puros.

En una realización, la cadena de alquilo es interrumpida por hasta 4 átomos de oxígeno, por lo tanto es introducida por un grupo alcohol que es accesible de un alcohol o de un diol por la reacción con el óxido de etileno y/o el óxido del propileno. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo hidrocarburo.

Aquí, la cadena alquilo en el grupo alquilo R del glicerol monoalquil éter puede contener grupos alquilenoxi, tales como, por ejemplo, etilenoxi y/o grupos del propilenoxi.

El grupo alquilo contiene preferiblemente 6 a 12 átomos de carbono, en particular de manera preferida 6 a 10 átomos de carbono, en particular 8 átomos de carbono, por ejemplo un grupo alquilo preferido es un grupo hidrocarburo que tiene 8 átomos de carbono, en particular un grupo 2-etilhexil. Así, el glicerol monoalquil éter en particular preferido es el 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol, que es comercializado bajo el nombre comercial Sensiva® SC 50 por Schülke & Mayr.

Antioxidantes que actúan preferiblemente de acuerdo a la invención como estabilizadores para los glicerol monoalquil éteres son la vitamina E y sus derivados, el 3-tert-butil-4-hidroxianisol y el 2,6-di-tert-butil-p-cresol son preferidos, y la vitamina E y el acetato de vitamina E son más preferidos.

A este respecto, la preferencia se da a los antioxidantes que tienen ya una acción fisiológicamente favorable independientemente de los glicerol monoalquil éteres, o exhiben dicha acción en combinación - posiblemente sinérgica - con el glicerol monoalquil éter.

Los tocoferoles son en particular antioxidantes eficaces de acuerdo a la invención (ver los experimentos en la Tabla 1 del Ejemplo 1). Además, los tocoferoles son en particular antioxidantes deseables con respecto a las aplicaciones, las cuales están asociadas a estrictas provisiones legales y a pruebas de toxicidad, de las composiciones que comprenden los glicerol monoalquil éteres de acuerdo a la invención en la preparación de cosméticos y de productos farmacéuticos.

Los tocoferoles están presentes en los aceites de las plantas, aquellos que son en particular ricos en tocoferoles son los aceites de semilla de soja, trigo, maíz, arroz, algodón, mielga y las nueces, las frutas y los vegetales tales como frambuesas, legumbres, hinojo, páprika y apio.

La acción fisiológica de los tocoferoles se basa en sus propiedades como limpiadores de radicales libres. Así, los tocoferoles, si son usados de acuerdo a la invención como antioxidantes y también en cantidades pequeñas en las

ES 2 290 127 T3

preparaciones provistas con glicerol alquil éteres, pueden por su parte actuar como antioxidantes fisiológicamente activos incluso en la membrana de la célula y en lipoproteínas. El alfa-tocoferol (vitamina E, factor de anti-esterilidad) es el tocoferol natural fisiológicamente más eficaz y el más difundido.

Aunque los tocoferoles usados pueden ser de origen sintético, los tocoferoles de origen natural pueden ser usados. Es posible usar los enantiómeros estéricamente uniformes o las mezclas de enantiómeros de tocoferoles y por consiguiente, para la derivatización al acetato, succinato, linoleato o nicotinato, es posible usar los tocoferoles de origen natural y/o sintético y los enantiómeros estéricamente uniformes o las mezclas de tocoferoles (en particular el alfa-tocoferol).

Aquí, las composiciones de acuerdo a la invención, están preferiblemente libres de ácido ascórbico y de sus derivados (ver Experimentos H, N, I y O en la Tabla 1 en el Ejemplo 1). En una realización preferida adicional de la invención, la presencia del sulfito, el hidrogenosulfito, el disulfito y/o el disulfuro es excluida.

Las composiciones de acuerdo a la invención pueden también comprender aditivos que tienen una función de ingrediente auxiliar y/o aditivo y/o activo. Tales aditivos son, por ejemplo, agua, alcoholes, tales como etanol, propanoles, bencil alcohol, fenilalcanoles, polioles, tales como etileno glicol, propileno glicol, glicerol, butanodiol, pentanodiol, compuestos de silicón, tales como ciclometiconas, ingredientes activos del desodorizante, tales como triclosan, farnesol, trietil citrato, diglicerol caprato, quitosan, monolaurin, sales de aluminio, sales del circonio, fragancias, absorbentes del olor, surfactantes, tales como surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos (por ejemplo alquil poliglicósidos), surfactantes anfóteros, preservativos, ingredientes activos antimicrobianos, dibromodicianobutano, biocidas, fungicidas, virucidas, antiinflamatorios, emolientes, humectantes, ingredientes activos de grasa, sustancias para el cuidado de la piel, sustancias de protección de la piel, perfumes, tintes, espesantes, buffer. Los aditivos preferidos que pueden ser adicionados a las composiciones de acuerdo a la invención son agua y/o alcoholes y/o polioles, en particular agua, etanol y propileno glicol, y mezclas de estos.

En una realización preferida, el antioxidante y su cantidad (en particular su proporción en peso respecto al glicerol monoalquil éter) es seleccionado de manera que, después del almacenaje de la composición a temperatura ambiente por uno o dos años, la prueba del peróxido de Merckoquant® registre un contenido de peróxido de menos de 5 ppm, más preferiblemente 0.5 o menos ppm, de H₂O₂. Los ejemplos de tales antioxidantes y composiciones de acuerdo a la invención son dados en el Ejemplo 1, y las composiciones basadas en estos que usan los otros antioxidantes pueden, si se desea, ser mezcladas. Alternativamente, el antioxidante y la cantidad de este pueden ser seleccionados de manera que, después del almacenaje de la composición a temperatura ambiente por 6 meses, el número de peróxido es 1 o menos de 1, y las composiciones ejemplares son dadas en el Ejemplo 2.

A este respecto, la composición de acuerdo a la invención se formula preferiblemente con el aditivo de manera que la misma no contiene un buffer o una mezcla del buffer, en particular cuando, según lo descrito más adelante, está bajo la forma de concentrado.

Las composiciones de acuerdo a la invención están caracterizadas por el hecho de que el glicerol monoalquil éter es estabilizado por cantidades comparativamente pequeñas de antioxidante. A este respecto, la proporción en peso (peso/peso) de glicerol monoalquil éter respecto al antioxidante en la composición de acuerdo a la invención está en el rango de 50.000:1 a 1:20, preferiblemente 20.000:1 a 1:5, más preferiblemente 10.000:1 a 1:2, por ejemplo 9995:5 o 1:1,8.

Si la composición está bajo la forma de un concentrado, entonces el concentrado comprende 90% en peso o más, más preferiblemente 95% en peso o más, en particular 99% en peso o más, de glicerol monoalquil éter.

Tal concentrado puede, por ejemplo, comprender de 95 a 99,999% en peso, preferiblemente de 99 a 99,99% en peso, más preferiblemente de 99,5 a 99,95% en peso, por ejemplo 99,9% en peso o 99,95% en peso, de glicerol monoalquil éter.

Los concentrados de acuerdo a la invención están preferiblemente libres de aditivos o por lo menos bajos de aditivos, es decir comprenden 30% en peso o menos, preferiblemente 10% en peso o menos, del aditivo, en particular los concentrados anhidros son preferidos. Una preferencia particular se da a los concentrados que consisten solamente de glicerol monoalquil éter y antioxidante, es decir que no comprende aditivo.

A este respecto, la proporción en peso (peso/peso) del glicerol monoalquil éter respecto al antioxidante en el concentrado puede estar en el rango de 20.000:1 a 50:1, preferiblemente 10.000:1 a 100:1, más preferiblemente 5000:1 a 500:1, por ejemplo 9995:5 o 999:1.

Los concentrados ejemplares de acuerdo a la invención, los cuales comprenden el 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol preferido, consiste en 99,5 a 99,95% en peso de este glicerol monoalquil éter preferido y 0,05 a 0,5% en peso de un antioxidante seleccionado de la vitamina E y sus derivados, 3-tert-butil-4-hidroxianisol y 2,6-di-tert-butil-p-cresol, preferiblemente vitamina E y acetato de vitamina E, y las mezclas de estos, y consistiendo en particular solamente de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y antioxidante, es decir que no comprenden ninguno de dichos aditivos.

ES 2 290 127 T3

Los concentrados particularmente preferidos de acuerdo a la invención son

a) 99,95% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y 0,05% en peso del antioxidante seleccionado de la vitamina E y derivados de la vitamina E y de mezclas de los mismos, y

b) 99,9% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y 0,1% en peso del antioxidante seleccionado de la vitamina E y derivados de la vitamina E y de mezclas de los mismos.

Las composiciones de acuerdo a la invención, por ejemplo los concentrados, pueden, por ejemplo, estar caracterizados porque tienen un pH de 2 a 4, preferiblemente 2,5 a 3,5, más preferiblemente 2,8 a 3,2, por ejemplo 3.

Las composiciones preferidas tienen un pH de 2 a 4, preferiblemente 2,5 a 3,5, preferiblemente más 2,8 a 3,2, en particular 3. Si la composición, por ejemplo como concentrado, es anhidra, entonces este pH se refiere para esta composición específica de acuerdo a la invención a una mezcla de concentración del 50% de la composición con agua, el pH de la cual es entonces determinado convencionalmente.

Las composiciones de acuerdo a la invención, pueden ser adicionadas a las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, por ejemplo, como se conoce ya correspondientemente a partir del uso de los glicerol monoalquil éteres de EP 0 599 433 A1 y DE 41 40 474 A1. Además, es también posible usar las composiciones de acuerdo a la invención en productos técnicos que deben ser provistos con glicerol monoalquil éteres y en los cuales los peróxidos son indeseados, por ejemplo las preparaciones que comprenden compuestos que contienen tintes o perfumes o que son no saturadas o sensibles a la oxidación. Tales preparaciones o productos técnicos son, por ejemplo, las preparaciones desodorantes, preparaciones para el cuidado de la piel, preparaciones protectoras solares, los productos del bebé, los cosméticos para la piel sensible, las preparaciones cosméticas, tales como lociones para después del afeitado, los cosméticos basados en o parcialmente basados en materias primas naturales, los estabilizadores para las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, los desinfectantes para la piel, las manos y las heridas, los antisépticos, las lociones de lavado antimicrobianas, las composiciones para el tratamiento del cabello y los lubricantes antimicrobianos. Se da preferencia particular al uso de los concentrados de acuerdo a la invención en preparaciones desodorantes y preparaciones para el cuidado de la piel.

La adición o la incorporación de las composiciones de acuerdo a la invención, generalmente se realiza de manera que la preparación cosmética y/o farmacéutica correspondiente sea proporcionada con 0,05 a 5% en peso, preferiblemente 0,1 a 1% en peso, más preferiblemente 0,2 a 0,6% en peso, por ejemplo 0,3% en peso o 0,5% en peso, de glicerol monoalquil éter.

Las composiciones, los concentrados de acuerdo a la invención, y las preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas pueden estar bajo la forma de preparaciones sólidas, semisólidas o líquidas, de tipo gel o de tipo emulsión.

Las composiciones son preparadas por mezclado simple, por ejemplo el glicerol monoalquil éter (en particular Sensiva® SC 50) es inicialmente introducido, el antioxidante (por ejemplo la vitamina E o los derivados de la vitamina E, disueltos o preferiblemente como la sustancia pura) es disuelto con agitación y, cuando sea apropiado, los aditivos son agitados adentro de manera homogénea.

De acuerdo a la invención, ha sido asombrosamente encontrado que las composiciones que comprenden una combinación de uno o más glicerol monoalquil éteres con un antioxidante o dos o más antioxidantes como estabilizadores son almacenables y estables por algunos meses a algunos años bajo condiciones prácticas, es decir a 0°C a 40°C. La buena manipulación de concentrados de acuerdo a la invención es particularmente ventajosa.

La invención ofrece las ventajas siguientes:

- ♦ La formación de peróxidos, detectable midiendo el número de peróxido o usando las tiras de análisis de la prueba de peróxido de Merckoquant®, puede ser evitada o por lo menos ser seriamente restringida.
- ♦ El contenido en las composiciones almacenadas de acuerdo a la invención, en particular los concentrados, de los productos indeseados de degradación de bajo peso molecular es significativamente reducido.
- ♦ El efecto de contracción puede ser evitado.
- ♦ Las dificultades relacionadas con las aplicaciones para las preparaciones farmacéuticas y/o cosméticas que no ha sido hasta ahora posible excluir cuando se usan los glicerol monoalquil éteres son evitadas.
- ♦ Virtualmente ninguno cambio de olor ocurre durante el almacenaje.
- ♦ La probabilidad de incompatibilidades con otros ingredientes cosméticos es reducida.

La invención descrita es capaz de usar el potencial completo de los glicerol monoalquil éteres para las aplicaciones cosméticas y/o farmacéuticas.

ES 2 290 127 T3

Los efectos sorprendentes que son alcanzados son ilustrados por los ejemplos abajo.

Ejemplos

En los ejemplos abajo, las proporciones en las mezclas son dadas en % en peso.

BHT	2,6-di-tert-butyl-p-cresol, obtenible de Fluka
BHA	3-tert-butyl-4-hidroxianisol, obtenible de Fluka
Ascorbil palmitato	Ácido 6-O-palmitoil-L-ascórbico obtenible de Fluka
Sensiva® SC 50	3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol
Lipacide C8G	N-octanoilglicina, obtenible de Seppic

n.c. = ningún cambio, d. = días, m. = meses, w. = semanas, y. = años, n.d. = no detectable, cl = claro, c = descolorido, kr = cristales, yl = amarillento, S. = comienzo de la investigación.

Los datos en "ppm de H₂O₂" se refieren a la determinación del peróxido usando tiras de análisis de la prueba de peróxido de Merckoquant®. Este método semi-cuantitativo para determinar el peróxido fue realizado como sigue:

Alrededor de 0,5 g de la muestra a ser investigada es colocada en un tubo de ensayo y se trata con la misma cantidad de agua desmineralizada. Las dos fases son mezcladas mediante agitación, y una tira de análisis de la prueba de peróxido de Merckoquant® es sumergida adentro por un segundo. La tira húmeda es eliminada del líquido y el contenido de peróxido es leído después de 15 segundos usando la escala de referencia y anotado. Si el contenido de peróxido es demasiado alto, la cantidad se dobla con agua desmineralizada, otra vez es agitado etc., hasta que una lectura sea posible usando la escala de referencia. El valor obtenido es retro-calculado usando la dilución.

El número de peróxido (PON) da la cantidad de peróxido en miliequivalentes del oxígeno activo que está presente en 1000 g de sustancia, determinado de acuerdo con el método abajo.

5,00 g de la sustancia son pesados en un frasco Erlenmeyer de 250 ml con tapón de vidrio esmerilado y son disueltos en 30 ml de una mezcla de 2 partes por volumen de cloroformo R y 3 partes por volumen de ácido acético al 98% R con agitación. Después de la adición de 0,5 ml de solución de yoduro de potasio saturada R, la solución es agitada exactamente por 1 minuto, después se trata con 30 ml de agua y se titula lentamente con solución de tiosulfato de sodio 0,01 N con agitación continua hasta que la coloración amarilla ha virtualmente desaparecido. Después de la adición de 5 ml de la solución de almidón R, la titulación es continuada con agitación vigorosa hasta que desaparece la coloración azul (n₁ ml de solución de tiosulfato de sodio 0,01 N). Un experimento de control es realizado bajo las mismas condiciones (n₂ ml de solución de tiosulfato de sodio 0,01 N). Para esto, a lo máximo 0,1 ml de la solución de tiosulfato de sodio 0,01 N deben ser consumidos.

Se calcula el número de peróxido como sigue:

$$\text{PON} = \frac{10 (n_1 - n_2)}{m}$$

donde m es el peso inicial de la sustancia en gramos.

El método es explicado más detalladamente en DAB 9-Kommentar [Farmacopea Alemana 9 - Comentario] (K. Hartke, E. Mutschler, Editor, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 9ª edición 1986).

Ejemplo 1

El 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol fue mezclado con una variedad de sustancias, y fue probada la estabilidad de las composiciones durante almacenaje a temperatura ambiente en botellas azules de polietileno (la muestra A (Alu) fue almacenada en un envase de aluminio). Después de la preparación de las muestras, el valor por ppm de H₂O₂ y el pH fueron determinados a intervalos regulares.

ES 2 290 127 T3

El pH de las soluciones anhidras es dado como el valor al cual una pasta de la solución anhidra respectiva en agua desmineralizada tiene 50% de concentración, determinado usando tiras indicadoras de pH de Merck®.

Los resultados de los experimentos individuales son dados en la Tabla 1. A este respecto, la información como por ejemplo, "2-5" para las ppm del valor de H_2O_2 significa que el valor en la escala de referencia está entre dos valores, por ejemplo entre 2 y 5.

TABLA 1

		A(alu)	A	B	C	D	E	F	G
	BHT			0,10	0,05	0,10			
	BHA						0,05		
	Vit. E, Fluka							0,10	0,05
15	Sensiva® SC 50	100,00	100,00	99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95
	PON S.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 7 d	0,5	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 7 d	3	3	3	3	3	3	3	3
20	ppm de H_2O_2 9 d	0,5-1	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 9 d	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H_2O_2 2 w	2	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 2 w	3	3	3	3	3	3	3	3
25	ppm de H_2O_2 3 w	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 3 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H_2O_2 4 w	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 4 w	3	3	3	3	3	3	3	3
30	ppm de H_2O_2 5 w	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 5 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H_2O_2 6 w	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 6 w	3	3	3	3	3	3	3	3
35	ppm de H_2O_2 7 w	5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 7 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H_2O_2 8 w	5	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 8 w	3	3	3	3	3	3	3	3
40	Nº Color Hazen 8 w		<5	<5		<5		<5	
	ppm de H_2O_2 2 m	25	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 2 m	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H_2O_2 3 m	25-50	2-5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
45	ppm de H_2O_2 4 m	25-50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 5 m	50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 6,5 m	50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
50	ppm de H_2O_2 8,5 m	25-50	5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 11 m	10-25	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 1 y	10	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
55	ppm de H_2O_2 14 m	10	10	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H_2O_2 16 m	10	10	0	0	0	0	0	0
	ppm de H_2O_2 2 y	0	10-25	0	0,5	0	0	0	0
60	Apariencia de la botella 2 y	n.c.	Contracción	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
	PON 2 y 11 m		25,3	0,2		0,4		n.d.	n.d.
65	Apariencia de la botella 2 y 11 m	n.c.	Contracción considerable	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

ES 2 290 127 T3

TABLA 1 (continuación)

		H	I	J	K	L	M	N	O
5	BHT					0,05	0,025		
	BHA					0,05	0,025		
	Vit. E, Fluka							0,05	0,025
	Ascorbil palmitato	0,10	0,05					0,05	0,025
10	Dexpantenol			0,10	0,05				
	Sensiva® SC 50	99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95	99,90	99,95
	PCN S.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	ppm de H ₂ O ₂ 7 d	0,5	0,5	0,5-2	0,5-2	0,5	0,5	0,5	0,5
15	pH 7 d	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 9 d	0,5	0,5	2	2	0,5	0,5	0,5	0,5
	pH 9 d	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 2 w	0,5-2	0,5-2	2	3	0,5	0,5	0,5	0,5
20	pH 2 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 3 w	2-5	2	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5-2	0,5-2
	pH 3 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 4 w	2-5	2-5	2-5	2-5	0,5	0,5	0,5-2	0,5-2
	pH 4 w	3	3	3	3	3	3	3	3
25	ppm de H ₂ O ₂ 5 w	2-5	2-5	2-5	2-5	0,5	0,5	2	2
	pH 5 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 6 w	10	5	2-5	2-5	0,5	0,5	2	2
	pH 6 w	3	3	3	3	3	3	3	3
30	ppm de H ₂ O ₂ 7 w	10	5	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
	pH 7 w	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 8 w	25	10	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
	pH 8 w	3	3	3	3	3	3	3	3
35	Nº Color Hazen 8w	<5		<5		<5		<5	
	ppm de H ₂ O ₂ 2 m	25	10-25	2-5	2-5	0,5	0,5	2-5	2
	pH 2 m	3	3	3	3	3	3	3	3
	ppm de H ₂ O ₂ 3 m	25-50	25	2-5	2-5	0,5	0,5	5	5
40	ppm de H ₂ O ₂ 4 m	50	25-50	2-5	2-5	0,5	0,5	5	5
	ppm de H ₂ O ₂ 5 m	50-100	50	5	5	0,5	0,5	5-10	5
	ppm de H ₂ O ₂ 6,5 m	100	50	5	5	0,5	0,5	10	5
	ppm de H ₂ O ₂ 8,5 m	100-200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
45	ppm de H ₂ O ₂ 11 m	200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
	ppm de H ₂ O ₂ 1 y	200	100	5	5	0,5	0,5	10	5
	ppm de H ₂ O ₂ 14 m	100	160	5	5	0,5	0,5	5	2
	ppm de H ₂ O ₂ 16 m	100	100	5	5-10	0	0	5	5
	ppm de H ₂ O ₂ 2 y	10-25	25	5	5	0	0	2-5	2-5
50	Apariencia de la botella 2 y	Contracción	Contracción	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
	PON 2 y 11 m	19,5							
55	Apariencia de la botella 2 y 11 m	Contracción considerable	Contracción considerable	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.

Los experimentos listados en la Tabla 1 demuestran de esta forma que el BHT, el BHA, la vitamina E y el dexpantenol estabilizan los glicerol monoalquil éteres durante un período largo, y en particular que la apariencia de los peróxidos, determinada por la prueba de peróxido de Merckoquant®, es evitada y como resultado el efecto de contracción no se observa más cuando se utilizan dichos antioxidantes. El pH de las muestras, como se muestra con referencia a la medición después de 2 meses, se mantiene sin cambios.

ES 2 290 127 T3

Es notable que de acuerdo a la invención aún 0,05% en peso de los antioxidantes BHT, BHA, vitamina E y dexpantenol, los cuales se utilizan a modo de ejemplo, exhiben el efecto estabilizador.

Por el contrario, el ascorbil palmitato no estabiliza los glicerol monoalquil éteres (ver los Experimentos H e I) ni inhibe su estabilización por la vitamina E (ver los Experimentos N y O), la carencia del efecto estabilizador, o la desestabilización, siendo significativamente marcada después del almacenaje por apenas 8 semanas. Por consiguiente, las composiciones de acuerdo a la invención (concentrados), están preferiblemente libres de ácido ascórbico o de derivados y sales de ácido ascórbico.

Ejemplo 2

El número de peróxido de las composiciones de Sensiva® SC 50 y de las sales de Lipacide C8G fue comparado con la estabilidad de las mezclas de Sensiva® SC 50 y de otras sales. Los resultados de los experimentos individuales con una muestra de Sensiva® SC 50, que tiene ya un contenido bajo de peróxido, son dados en la Tabla 2.

TABLA 2

	A	B	C	D	E
Solución acuosa de concentración 20% de Lipacide C8G como sal de Na		90	3		
Solución acuosa de concentración 15 % de citrato de Na				3	
Sol. de sulfato de Na acuosa concentración 15%					3
Sensiva® SC 50	100	10	97	97	97
Apariencia S.	cl c	cl c	cl c	cl c	No disuelto, filtrado
PON S.	10	10	10	10	10
PON 4 d	10	0,5	10	10	10
PON 9 d	10-25	0	10	25	25
PON 6 w	25	0	10	25	25
PON 11 w	25	0	10	25	25
PON 6 m	20	0	1	5	10
PON 2 y 2 m	5-10	0	0	2-5	2-5
PE botella 2 y 2 m	Contracción considerable	n.c.	n.c.	Contracción	Contracción
Apariencia	cl c	cl yl	cl yl	kr c	cl c
Número de color Hazen	0	62	43	2	0

Resultados

En presencia de las sales de sodio Lipacide C8G, el número de peróxido disminuye en función del tiempo, y al mismo tiempo el efecto de contracción es evitado. Este efecto no se podía alcanzar usando soluciones de sulfato de sodio y de citrato de sodio.

REIVINDICACIONES

1. Composición en forma de un concentrado, **caracterizada** porque comprende una combinación

- a) de uno o más glicerol monoalquil éter(es) de la fórmula general



en la cual R es un grupo alquilo de C₃-C₁₈ ramificado o no ramificado, donde el grupo alquilo puede ser substituido por uno o más hidroxilo y/o grupo(s) alcoxi de C₁-C₄ y/o la cadena de alquilo puede ser interrumpida por hasta cuatro átomos de oxígeno, con

- b) un antioxidante o dos o más antioxidantes seleccionados del grupo que consiste de acetilcisteína, 3-tert-butil-4-hidroxianisol, 2,6-di-tert-butil-p-cresol, tert-butilhidroquinona, ácido cafeico, ácido clorogenico, cisteína, clorhidrato de cisteína, decilmercaptometilimidazol, diamilhidroquinona, di-tert-butilhidroquinona, dicetil tiodipropionato, trioleato de digalolil, dilauril tiodipropionato, dimiristil tiodipropionato, dioleil tocoferil metilsilanol, disodio rutinil disulfato, distearil tiodipropionato, ditridecil tiodipropionato, dodecil galato, ácido eritorbico, etil ferulato, ácido ferulico, hidroquinona, p-hidroxianisol, clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, isooctil tioglicolato, ácido kojico, madecasicosida, succinato de metoxi-PEG-7-rutinil, ácido nordihidroguaiaretico, octil galato, ácido feniltioglicólico, floroglucinol, propil galato, ácido rosmarinico, rutin, eritorbato de sodio, tioglicolato de sodio, sorbitil furfural, tioglicol, tioglicolamida, ácido tioglicólico, ácido tioglicólico, ácido tiolactico, ácido tiosalicílico, tocofereth-5, tocofereth-10, tocofereth-12, tocofereth-18, tocofereth-50, tocofersolan, tocoferol (en particular vitamina E) y sus derivados (en particular derivados de la vitamina E tales como acetato de vitamina E, linoleato de vitamina E, nicotinato de vitamina E y succinato de vitamina E), o-tolilbiguanida, tris(nonilfenil)fosfito, dexpantenol, ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (en particular ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico) y sales de los mismos, ésteres p-hidroxibenzoicos (en particular ésteres de metilo, etilo, propilo o butilo de los mismos), dimetiloldimetilhidantoina, ácidos N-acilamino y sales de los mismos (en particular N-octanoilglicina) e hinokitol como estabilizador(es),

la presencia simultánea de fosfocolinas y derivados de la fosfocolina siendo excluida y comprende 80% en peso o más de glicerol monoalquil éter.

2. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, **caracterizada** porque el grupo alquilo R contiene 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en particular 8 átomos de carbono.

3. Composición de acuerdo a la reivindicación 2, **caracterizada** porque el grupo alquilo R es el 2-etilhexil.

4. Composición de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el antioxidante es seleccionado de la vitamina E y sus derivados, 3-tert-butil-4-hidroxianisol y 2,6-di-tert-butil-p-cresol, preferiblemente vitamina E y acetato de vitamina E.

5. Composición de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque comprende uno o más aditivos que tienen una función de ingrediente auxiliar y/o aditivo y/o activo.

6. Composición de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque no comprende un buffer o una mezcla del buffer.

7. Composición de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 6 bajo la forma de un concentrado, **caracterizada** porque el concentrado comprende 90% en peso o más, preferiblemente 95% en peso o más, de glicerol monoalquil éter.

8. Concentrado de acuerdo a la reivindicación 7, **caracterizado** porque comprende de 95 a 99,999% en peso, preferiblemente de 99 a 99,99% en peso, más preferiblemente de 99,5% en peso a 99,95% en peso, en particular 99,9% en peso o 99,95% en peso, de glicerol monoalquil éter, y el resto es antioxidante.

9. Concentrado **caracterizado** porque comprende

- a) de 99,5 a 99,95% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y
b) 0,05 a 0,5% en peso de un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en la vitamina E y sus derivados, 3- tert-butil-4-hidroxianisol y 2,6-di-tert-butilo-p-cresol, preferiblemente vitamina E y acetato de vitamina E, y mezclas de los mismos.

10. Concentrado de acuerdo a la reivindicación 9, **caracterizado** porque comprende 99,9% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y 0,1% en peso del antioxidante seleccionado de la vitamina E y sus derivados, y mezclas de los mismos.

ES 2 290 127 T3

11. Concentrado de acuerdo a la reivindicación 10, **caracterizado** porque comprende 99,95% en peso de 3-[(2-etilhexil)oxi]-1,2-propanodiol y 0,05% en peso del antioxidante seleccionado de la vitamina E y de derivados de la vitamina E, y mezclas de los mismos.

12. Concentrado de acuerdo a una de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado** porque tiene un pH de 2 a 4, preferiblemente 2,5 a 3,5, más preferiblemente 2,8 a 3,2, en particular 3.

13. Uso de una composición, en particular de un concentrado o de una solución de trabajo, de acuerdo a una de las Reivindicaciones 1 a 12 en preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas.

14. Uso de un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en acetilcisteína, 3-tert-butil-4-hidroxianisol, 2,6-di-tert-butil-p-cresol, tert-butilhidroquinona, ácido cafeico, ácido clorogenico, cisteína, clorhidrato de cisteína, decilmercaptometilimidazol, diamilhidroquinona, di-tert-butilhidroquinona, dicetil tiopropionato, digalatoil trioleato, dilauril tiopropionato, dimiristil tiopropionato, dioleil tocoferil metilsilanol, disodio rutinil disulfato, distearil tiopropionato, ditridecil tiopropionato, dodecil galato, ácido eritorbico, etil ferulato, ácido ferulico, hidroquinona, p-hidroxianisol, clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, isooctil tioglicolato, ácido kojico, madecasicosida, succinato de metoxi-PEG-7-rutinil, ácido nordihidroguaiaretico, octil galato, ácido feniltioglicólico, floriglucinol, propil galato, ácido rosmarinico, rutin, eritorbato de sodio, tioglicolato de sodio, sorbitil furfural, tioglicol, tioglicolamide, ácido tioglicólico, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, ácido tiosalicílico, tocofereth-5, tocofereth-10, tocofereth-12, tocofereth-18, tocofereth-50, tocofersolan, tocoferol (en particular vitamina E) y sus derivados (en particular derivados de vitamina E tales como acetato de vitamina E, linoleato de vitamina E, nicotinato de vitamina E y succinato de vitamina E), o-tolilbiguanida, tris (nonilfenil) fosfito, dexpantenol, ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (en particular ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico) y sales de los mismos, ésteres p-hidroxibenzoicos (en particular ésteres de metilo, etilo, propilo o butilo de los mismos), dimetiloldimetilhidantoina, ácidos N-acilamino y sales de los mismos (en particular N-octanoilglicina) e hinokitol, y las mezclas de los mismos para la estabilización a largo plazo de un glicerol monoalquil éter de fórmula general



en la cual R es un grupo alquilo de C₃-C₁₈ ramificado o no ramificado, donde el grupo alquilo puede ser substituido por uno o más hidroxilo y/o grupo(s) alcoxi de C₁-C₄ y/o la cadena de alquilo puede ser interrumpida por hasta cuatro átomos de oxígeno, la presencia simultánea de fosfocolinas y derivados de la fosfocolina siendo excluidos y la composición obtenida comprendiendo 80% en peso o más de glicerol monoalquil éter.

15. Uso de acuerdo a la reivindicación 14, **caracterizado** porque el grupo alquilo R contiene 6 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, en particular 8 átomos de carbono.

16. Uso de acuerdo a la reivindicación 15, **caracterizado** porque el grupo alquilo R es el 2-etilhexil.

17. Uso de acuerdo a una de las reivindicaciones 13 a 16, **caracterizado** porque el antioxidante es seleccionado de la vitamina E y sus derivados, 3-tert-butil-4-hidroxianisol y 2,6-di-tert-butil-p-cresol, preferiblemente vitamina E y acetato de vitamina E.