



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 781**

51 Int. Cl.:
A01N 31/02 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02785229 .2**
86 Fecha de presentación : **17.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1478231**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **24.11.2004**

54 Título: **Mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos.**

30 Prioridad: **19.02.2002 DE 102 06 759**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Symrise GmbH & Co. KG.**
Muhlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE

72 Inventor/es: **Schmaus, Gerhard;**
Lange, Sabine y
Joppe, Holger

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos.

5 La presente invención trata del campo de las sustancias activas antimicrobicas y, especialmente, de las sustancias activas antimicrobicas que contienen un 1,2-alcanodiol no ramificado (de cadena lineal) en una cantidad de acción antimicrobica.

10 En la industria cosmética y farmacéutica, así como en la industria alimenticia, existe la necesidad constante de productos con propiedades antimicrobicas, especialmente para la conservación de productos que en caso contrario serían perecederos (como, por ejemplo, cosméticos, productos farmacéuticos o productos alimenticios), pero también para el tratamiento cosmético o terapéutico directo de microorganismos que pueden tener una influencia perjudicial en el cuerpo humano o animal. Podemos nombrar, como ejemplo, los microorganismos que pueden causar olores corporales, acné, micosis o similares.

15 Es cierto que, en los campos técnicos mencionados, ya se emplea una gran variedad de sustancias activas antimicrobicas, sin embargo, se siguen buscando alternativas para poder llevar a cabo tratamientos especiales y específicos y/o reducir los efectos secundarios. En la búsqueda de productos alternativos de acción antimicrobica y, especialmente, conservante, debe tenerse en cuenta que las sustancias utilizadas en el campo de la cosmética, farmacéutico y/o de alimentación deben ser

- inofensivas toxicológicamente,

25 - compatibles dermatológicamente,

- estables (especialmente en las formulaciones cosméticas y/o farmacéuticas normales),

- en gran parte y preferiblemente sin ningún olor, así como

30 - económicas de fabricar (es decir, empleando un procedimiento estándar y/o partiendo de precursores estándar).

La búsqueda de sustancias (activas) adecuadas que dispongan de una o varias de las propiedades nombradas en una cantidad suficiente es difícil para el experto, porque no existe una dependencia clara entre la estructura química de una sustancia, por un lado, y su actividad biológica frente a determinados microorganismos (gérmenes), y su estabilidad, por otro lado. Además, no hay ninguna relación previsible entre el efecto antimicrobico, la calidad inofensiva toxicológica, la compatibilidad dermatológica y la estabilidad de una sustancia.

35 Según un primer aspecto, la invención trata de mezclas de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena (i) son diferentes y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende 1,2-hexanodiol. Aquí, las proporciones de dichos dioles en la mezcla se ajustan preferiblemente, de modo que su efecto antimicrobico se refuerza de manera sinérgica. Además de las mezclas de 1,2-alcanodiol nombradas, también pueden estar presentes otras sustancias activas antimicrobicas (por ejemplo, sustancias activas corrientes) que pueden suprimir, en parte, otro efecto sinérgico, como se detalla más adelante.

40 La invención se basa en el conocimiento sorprendente de que los 1,2-alcanodiolos no ramificados utilizados según la invención con una longitud de la cadena en un margen de 5 hasta 10 átomos de carbono muestran un efecto antimicrobico, reforzado de manera sinérgica, al menos respecto a los gérmenes seleccionados cuando se combinan con un segundo o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados del mismo margen de longitud de cadena, donde, sin embargo, se diferencian las longitudes de cadena del primer y del segundo o de varios 1,2-alcanodiolos no ramificados.

50 Se ha mostrado especialmente que las mezclas según la invención a partir de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados de diferentes longitudes de cadena pueden emplearse perfectamente para la conservación de artículos que serían perecederos (véase más arriba).

55 Si el experto quiere emplear, para el tratamiento antimicrobico de una superficie (por ejemplo, de un cuerpo humano o animal) o para la conservación de un artículo que pudiera ser perecedero (por ejemplo, una formulación cosmética o farmacéutica), una mezcla de, por ejemplo, dos 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde se diferencian las longitudes de cadena (i) y (ii) esté respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, puede escoger una copulación especialmente apropiada entre todas las copulaciones posibles, de la siguiente manera:

60 1. Determinar el 1,2-alcanodiol no ramificado de una longitud de la cadena en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono del efecto individual más fuerte.

65 2. Combinar el 1,2-alcanodiol con el efecto individual más fuerte con cada uno de los demás 1,2-alcanodiolos no ramificados de una longitud de la cadena en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono.

3. Determinar aquella combinación según 2 que tenga el efecto antimicrobico más fuerte.

Con el procedimiento explicado anteriormente, el experto logra normalmente la combinación más efectiva, pero siembre una combinación muy buena de 1,2-alcanodiolos en el margen nombrado de la longitud de la cadena. Éste subraya que las mezclas de alcanodiol según la invención tienen, en parte, un efecto antimicrobico de aumento sinérgico respecto a los gérmenes determinados, sin embargo, respecto a otros gérmenes, únicamente un efecto que corresponde a la suma de sus efectos individuales o que es peor antagónicamente.

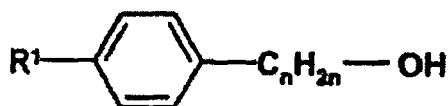
Aunque el mundo técnico ya se había ocupado extensamente de las propiedades antimicrobicas de los 1,2-dioles, no había hasta ahora ningún indicio de que las mezclas de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena (i) son diferentes y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende 1,2-hexanodiol, tengan un efecto antimicrobico significativamente mejor en cada caso (al menos respecto a los gérmenes seleccionados). El estado de la técnica tampoco sugiere el empleo de estas mezclas (combinaciones) como sustancias activas antimicrobicas.

Precisamente, por la JP 11322591 A, se conoce que la dosis de determinados microbicidas antisépticos convencionales pueden reducirse añadiendo un 1,2-alcanodiol con, por ejemplo, 5, 6 ó 8 átomos de carbono en la cadena. Sin embargo, de esto no resulta que una mezcla de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados, cuyas longitudes de la cadena (i) son diferentes y (ii) están respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, muestre una sustancia activa (combinación) antimicrobica que tenga una eficacia extremadamente alta al menos respecto a los gérmenes seleccionados.

Algo muy parecido, la JP 11310506 revela un efecto sinérgico en una combinación de parabenos con 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol o 1,2-octanodiol. Sin embargo, el conocimiento en que se basa la presente invención del refuerzo sinérgico de las propiedades antimicrobicas de dichos 1,2-alcanodiolos, tampoco resulta de la JP 11310506 A.

En la US 6,123,953, se describen efectos sinérgicos determinados entre un 1,2-alcanodiol de una longitud de la cadena en el margen de 5 hasta 14 átomos de carbono y un gel de polimetacril y gliceril. Sin embargo, el documento US no revela una combinación de 1,2-alcanodiolos ni este tipo de combinaciones (mezclas) con un efecto antimicrobico que aumenta respecto al efecto de las sustancias individuales.

La EP 0 524 548 A1 revela determinadas mezclas de efecto antimicrobico que contienen, además de (A) un alcohol aromático de efecto antimicrobico de la fórmula 1,



(1)

en la que R² es oxígeno o un grupo alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y n, un número entero de 1 a 6, (B) un 1,2- o 1,3-diol de efecto antimicrobico de la fórmula R²-CHOH-(CHR³)_x-CH₂OH, donde x es igual a 0 ó 1 y, si x es igual a 0, R² es un grupo alquilo con 6 hasta 22 átomos de carbono o un grupo alcoximetilo o 2-hidroxi alcoximetilo con 6 hasta 22 átomos de carbono respectivamente en el grupo alcoxi y, si x es igual a 1, el grupo R² es oxígeno y R³ tiene uno de los significados nombrados anteriormente de R², donde los componentes están presentes en una relación de peso 9:1 a 1:9. Las mezclas de efecto antimicrobico reveladas se caracterizan por ser apropiadas para la fabricación de detergentes dermatológicos de efecto antiséptico y para la conservación de preparaciones acuosas de sustancias percederas y degradables microbicamente. Pero esta teoría técnica no sugiere mezclar dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados, cuyas longitudes de cadena (i) son diferentes y (ii) está respectivamente en el margen de 5 a 10 átomos de carbono, ni emplear la mezcla obtenida como una sustancia activa antimicrobica. Especialmente, la EP 0 524 548 A1 no proporciona ningún indicio sobre la posibilidad de que este tipo de mezcla de alcanodiolos pueda tener un efecto (combinación) antimicrobico de refuerzo sinérgico, de modo que, en especial, (como es el caso de la presente invención) pueda prescindirse de los alcoholes aromáticos de la fórmula 1.

La JP 10053510 revela combinaciones de pentanodiol y fenoxietanol como productos antisépticos para cosméticos.

La DE 199 24 496 A1 revela, para la destrucción de olores corporales humanos, mezclas a partir de al menos un alcohol polivalente con 5 hasta 15 átomos de carbono (por ejemplo, 1,2-pentanodiol, hexanodiol u octanodiol) y un trialkiléster de ácido cítrico.

En la EP 1 000 542 A1, se describen combinaciones a partir de 2,4,6-cicloheptatrieno-1-on-2-hidroxi-4(1-metil-etil) con determinados polioles. Como polioli, también pueden emplearse 1,2-octanodiol, 1,2-pentanodiol y/o octoxiglicerina. Pero, aquí no puede verse ningún indicio del empleo de una mezcla a partir de 1,2-octanodiol y 1,2-pentanodiol o de otra mezcla a partir de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados como sustancias activas antimicrobicas.

ES 2 269 781 T3

La función de los 1,2-alcanodiolos revelados en la EP 1 000 542 A1 no queda clara, especialmente, surge del párrafo [0048] de la EP 1 000 542 A1 la impresión de que éstos sólo dispondrían de una eficacia antimicrobica insuficiente sin la presencia de dicho derivado de cicloheptatrieno (o alternativamente de un capril-lactil-lactilato de sodio).

5 Las WO 99/56715 y WO 99/56716 tratan el empleo de 1,2-hexanodiol como desodorante o antitranspirante. Tampoco revelaron un refuerzo sinérgico de la eficacia antimicrobica mediante las combinaciones de al menos dos dioles de la fórmula general 1.

10 Además, trata de una serie de documentos que contienen aplicaciones de 1,2-dioles pero sin ocuparse de un refuerzo sinérgico de su eficacia antimicrobica mediante combinaciones compuestas por al menos dos dioles. Hasta aquí se ha hecho referencia a los siguientes documentos: FR 2,755,371; WO 99/11237; WO 99/56715; JP 20 0044419; JP 11 335258; JP 10 053510; J. Food Sc. 42(3), 699-701; DE 199 24 496 y JP 20 0148720.

15 Al ver las investigaciones detalladas de la eficacia antimicrobica de dioles individuales con una longitud de la cadena en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, resultó especialmente sorprendente que las mezclas a partir de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados, cuyas longitudes de cadena (i) se diferencian y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende el 1,2-hexanodiol, muestran una eficacia sinérgica fuerte y se consideran claramente los 1,2-dioles dosificados individualmente con
20 un margen igual de longitud de cadena en la misma concentración, especialmente, respecto a la reducción del tiempo de germinación. En especial, sólo puede conseguirse un valor de UFC (UFC = número de unidades formadoras de colonias) de 0 con las mezclas nombradas según la invención en cada caso.

25 Se prefiere, sobre todo, el empleo de una mezcla a partir de (a) 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, (b) 1,2-hexanodiol y 1,2-decanodiol, (c) 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, (d) 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol o (e) 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-decanodiol. Para ello, consulte también los ejemplos más adelante.

30 Respecto a la masa total de la mezcla de los dioles, la proporción de cada diol individual debe estar presente en el margen del 1 al 99% en peso, preferiblemente del 20 al 80% en peso.

35 Las mezclas de 1,2-diol según la invención no sólo son adecuadas para la conservación de productos perecederos como, por ejemplo, los productos cosméticos, los productos farmacéuticos o los productos alimenticios, sino que también pueden emplearse, gracias a su eficacia antimicrobica de refuerzo sinérgico,

(a) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de olores corporales,

(b) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de acné,

40 (c) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de micosis y

(d) para el tratamiento de microorganismos sobre o dentro de una materia sin vida. Las mezclas según la invención no aplican su eficacia sinérgica frente a numerosas bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas, mohos y levaduras. El efecto es especialmente bueno frente a las bacterias gram-negativas, tales como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*, frente a las levaduras, tales como *Candida albicans*, y frente a hongos, tales como *Aspergillus Niger*. En este caso, resulta especialmente ventajoso observar la buena eficacia de las mezclas de 1,2-diol según la invención frente a *Aspergillus niger*, un moho sólo muy difícil de destruir, ya que, al utilizar 1,2-dioles individuales con una longitud de la cadena en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, no puede reducirse el valor de UFC hasta el valor 0 según las propias investigaciones.

50 La presente invención también trata de un proceso correspondiente para el tratamiento cosmético y/o terapéutico de gérmenes, esto es, especialmente de (a) microorganismos causantes de olores corporales, (b) microorganismos causantes de acné y/o (c) microorganismos causantes de micosis, que comprende la aplicación tópica de una cantidad de mezcla de efecto antimicrobico de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados, cuyas longitudes de cadena
55 (i) se diferencian y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende 1,2-hexanodiol, donde las proporciones de dichos dioles en la mezcla se ajustan, de modo que su efecto antimicrobico se refuerza de manera sinérgica.

60 Los acondicionamientos preferibles del proceso según la invención corresponden a los acondicionamientos preferibles explicados anteriormente del empleo según la invención.

65 La piel humana está poblada de un sinnúmero de microorganismos diferentes, a los que pertenecen los microorganismos que ya nombramos más arriba, entre otros. La mayoría de estos microorganismos no son patógenos ni relevantes para el estado fisiológico de la piel y de su olor. En cambio, otros pueden influir, en gran medida, en el estado de salud de la piel. Algunos microorganismos que influyen bastante en la flora dérmica humana se representan en la tabla 1.

Como mostraron ahora algunas investigaciones, las composiciones sinérgicas según la invención que contienen 1,2-hexanodiol son muy efectivas, no sólo respecto a los gérmenes ya descritos anteriormente, sino también respecto a los *Staphylococcus epidermidis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, así como respecto a tipos de *Trichophyton* y *Epidermophyton*, de modo que también pueden emplearse como producto para el tratamiento (destrucción) de olores de pies y axilas u olores corporales en general, como producto para la destrucción de acné, como productos anticasca, y para el tratamiento de micosis, especialmente dermatommicosis (consulte de nuevo la tabla 1).

TABLA 1

Microorganismos:	
Staphylococcus epidermidis	Olor de axilas; olores corporales en general
Staphylococcus aureus	Eccema atópico; infección de heridas
Corynebacterium xerosis	Olor de axilas
Brevibacterium epidermidis	Olor de axilas; olor de pies
Propionibacterium acnes	Acné
Escherichia coli	Infecciones de heridas
Pseudomonas aeruginosa	Infecciones de heridas
Malassezia furfur (syn. Pityrosporum ovale)	Formación de caspa
Candida albicans	Candidiasis gral.
Trichophyton mentagrophytes	Micosis en piel y uñas
Trichophyton rubrum	Micosis en piel y uñas
Epidermophyton floccosum	Micosis en piel y uñas
Aspergillus niger	Enfermedad de mohos

A esto, se añade el siguiente comentario:

A través de sustancias propias del cuerpo que contienen la desintegración bacteriana en el sudor, como, por ejemplo, ácidos grasos insaturados, se originan, de fases previas más o menos de olor suave, productos de desintegración que huelen de manera desagradable, que pueden influir fuertemente en el bienestar corporal. Para evitar que se originen las sustancias responsables de los olores corporales, se utilizan, en los productos cosméticos, sustancias que impiden la formación de sudor corporal (llamados antiperspirantes) o sustancias que inhiben el crecimiento de las bacterias responsables de la formación del olor de la piel humana (desodorantes). Los tipos de bacterias tales como *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* y *Brevibacterium epidermidis* son responsables, en gran medida, de la formación de los olores de pies y axilas, o de los olores corporales en general. Por tanto, en la industria cosmética, existe una necesidad constante de nuevos productos para el tratamiento de estos y otros microorganismos causantes de olores corporales (incluido los olores de pies y axilas).

Un microorganismo causante de acné es el *Propionibacterium acnes*, que se trata de un germen de crecimiento anaerobio. La industria cosmética busca constantemente productos para el tratamiento de este germen y otros microorganismos causantes de acné.

Todas las zonas de la piel humana pueden estar infestadas de micosis, especialmente de dermatomicosis y micosis en uñas. Se encuentran, muy frecuentemente, áreas dermatológicas en las que puede acumularse humedad y calor debido a la ropa, calzado o joyas que se llevan. Las enfermedades de hongos en las zonas de los dedos y de las uñas de

los pies se consideran especialmente molestas. En gran medida, los distintos tipos de *Trichophyton* y *Epidermophyton* suelen ser responsables de la formación de micosis. La industria cosmética busca constantemente nuevos productos para el tratamiento de este y otros microorganismos causantes de micosis.

5 Por "tratamiento" se entiende, en el marco del presente texto, cada forma de influencia en los microorganismos correspondientes, en los que se inhibe la propagación de estos microorganismos y/o se matan dichos microorganismos.

Preferiblemente, está presente la concentración de aplicación de las mezclas según la invención de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena (i) son diferentes y (ii) está respectivamente en el
10 margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende 1,2-hexanodiol, utilizando como agente de conservación en un producto alimenticio o como sustancia activa antimicrobica en un producto final cosmético o farmacéutico entre el 0,01 y el 30% en peso, especialmente preferible entre el 0,1 y el 5% en peso, respecto a la masa total del producto alimenticio o el producto final respectivamente.

15 También en un proceso preferible según la invención para el tratamiento cosmético y/o terapéutico de (a) microorganismos causantes de olores corporales, (b) microorganismos causantes de acné y/o (c) microorganismos causantes de micosis, la concentración de aplicación de las mezclas de efecto sinérgico según la invención está presente entre el 0,01 y el 30% en peso y, especialmente preferible, entre el 0,1 y el 5% en peso, respecto a la masa total del producto
20 cosmético o farmacéutico que comprende la mezcla.

Las mezclas de diol de efecto sinérgico pueden emplearse aquí (a) profilácticamente o (b) en caso necesario.

La concentración de la cantidad de sustancia activa, por ejemplo, que debe aplicarse diariamente, es diferente y
25 depende del estado fisiológico del voluntario y de los parámetros específicos individuales, tales como la edad o el peso corporal. Las mezclas de efecto sinérgico según la invención pueden emplearse de forma individual o en combinación con otras sustancias de efecto antimicrobico.

Se señala que el concepto de 1,2-diol en el marco del presente texto comprende tanto el enantiómero de configuración 2S correspondiente, como el enantiómero de configuración 2R, así como, cualquier mezcla de estos enantiómeros de configuración 2S y 2R. Por motivos comerciales, resulta especialmente ventajoso emplear mezclas de racematos de los diolos correspondientes para la destrucción de microorganismos, ya que puede accederse a éstos sintéticamente de manera muy sencilla, aunque también los enantiómeros puros o las mezclas no racémicas de estos enantiómeros son apropiados para los fines de la invención.

35 Por último, la presente invención trata también de composiciones antimicrobicas correspondientes que comprenden:

(a) una mezcla de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena (i) son diferentes
40 y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y donde la composición comprende 1,2-hexanodiol y

(b) una sustancia portadora compatible con dicha mezcla,

45 así como una composición antimicrobica, que comprende:

(a) como sustancia activa antimicrobica una mezcla de dos, tres o varios 1,2-alcanodiolos no ramificados, cuyas longitudes de cadena (i) se diferencian y (ii) están respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, y

50 (b) una sustancia portadora compatible con dicha mezcla, así como, en caso necesario,

(c) otra sustancia activa antimicrobica que no comprende un 1,2-alcanodiol no ramificado.

55 En cuanto a los acondicionamientos preferibles de las composiciones antimicrobicas según la invención, es válido lo dicho anteriormente según corresponda.

Otras aplicaciones o procesos y composiciones según la invención pueden consultarse en los modelos siguientes y en las reivindicaciones adjuntas.

60 Las composiciones que contienen una mezcla de efecto sinérgico según la invención se emplean especialmente contra los gérmenes causante de olores corporales, por regla general, se aplican de manera tópica en forma de disoluciones, cremas, lociones, geles, sprays o similares. Para otros fines, en algunos casos es conveniente una aplicación oral (pastillas, cápsulas, polvos, gotas), intravenosa, intraocular, intraperitoneal o intramuscular o una aplicación en
65 forma de impregnación de vendaje.

Las mezclas de efecto sinérgico utilizadas según la invención de 1,2-alcanodiolos pueden incorporarse sin dificultades en formulaciones cosméticas o dermatológicas corrientes, como, entre otros, sprays de bomba, aerosoles, cremas,

5 pomadas, tinturas, lociones, productos para el cuidado de las uñas (por ejemplo, esmalte de uñas, quitaesmalte, bá-
samo de uñas) y similares. Aquí, también es posible y ventajoso, en algunos casos, combinar las mezclas efectivas
según la invención utilizadas de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena (i)
son diferentes y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos
se seleccionan a partir del grupo compuesto por: 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol, y
las mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos, con otras sustancias activas, por ejemplo, con otras sustancias de efecto
antimicrobico, antimicótico o antivírico. Las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas/queratolíticas que contie-
nen los 1,2-alcanodiolos de efecto sinérgico pueden combinarse, en caso contrario, como es habitual y servir para el
tratamiento dermatológico y/o capilar en cuanto a un tratamiento dermatológico o un tratamiento en cuanto al cui-
10 dado cosmético. Sin embargo, también pueden emplearse en productos de maquillaje para los productos cosméticos
decorativos.

Si se emplean mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos como sustancias activas para la con-
servación del material orgánico, entonces puede utilizarse ventajosamente otro o varios agentes de conservación.
15 Preferiblemente, se seleccionan agentes de conservación, tales como el ácido benzoico, sus ésteres y sales, ácido pro-
piónico y sus sales, ácido salicílico y sus sales, ácido 2,4-hexadienoico (ácido sórbico) y sus sales, formaldehído y
paraformaldehído, 2-hidroxibifeniléter y sus sales, N-óxido de sulfidopiridina de 2-cinc, sulfitos y bisulfitos inorgáni-
cos, yodato de sodio, clorobutanolum, ácido 4-etilmercurio-(II)5-amino-1,3-bis(2-hidroxibezoico), sus sales y ésteres,
cetácido deshidratado, ácido fórmico, 1,6-bis(4-amidino-2-bromofenoxi)-n-hexano y sus sales, la sal de sodio del
ácido de etilmercurio-(II)-tiosalicílico, fenilmercurio y sus sales, ácido 10-undecilénico y sus sales, 5-amino-1,3-bis
(2-etilhexil)-5-metil-hexahidropirimidina, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxán, 2-bromo-2-nitro-1,3-propandiol, alcohol 2,4-
diclorobencílico, urea N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil), 4-cloro-m-cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difeniléter,
4-cloro-3,5-dimetilfenol, urea 1,1'-metilen-bis(3-(1-hidroximetil-2,4-dioximidazolidin-5-il)), hidrocloreto de poli-
(hexametilendiguánida), 2-fenoxietanol, hexametilentetramina, cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-ada-
25 mantano, 1-(4-clorofenoxi)1(1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-2-metiletacetona, 1,3-bis-(hidroximetil)-5,5-dimetil-2,4-
imidazolidindiona, alcohol bencílico, octopirox, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, 2,2'-metilen-bis(6-bromo-4-cloro-
fenol), bromoclorofeno, mezcla de 5-cloro-2-metil-3(2H)-isotiazolinona y 2-metil-3(2H)isotiazolinona con cloruro de
magnesio y nitrato de magnesio, 2-bencil-4-clorofenol, 2-cloroacetamida, clorhexidina, acetato de clorhexidina, glu-
conato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina, 1-fenoxi-propan-2-ol, cloruro y bromuro de N-alquil(C12-C22)
30 trimetil-amonio, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, urea de N-hidroximetil-N-(1,3-di(hidroximetil)-2,5-dioxoimidazolidin-
4-il)-N'-hidroximetilo, 1,6-bis(4-amidino-fenoxi)-n-hexano y sus sales, glutaraldehído, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo
(3.3.0)octano, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propandiol, Hyamine, cloruro de alquil-(C₈-C₁₈)-dimetilbencil-amonio, bromuro
de alquil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencilamonio, sacarinato de alquil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencilamonio, hemiformal de bencilo,
carbamat de 3-yodo-2-propinil-butilo, hidroximetil-aminoacetato de sodio e hidroximetil-aminoacetato de sodio. La
35 ventaja sorprendente que debe conseguirse en cuanto a las combinaciones de sustancias activas compuestas por (a)
una mezcla sinérgica según la invención de 1,2-alcanodiolos y (b) al menos otro agente de conservación se explica
detalladamente mediante el ejemplo 3.

Si deben emplearse las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos principalmente para la inhibición
40 del crecimiento de microorganismos no deseados sobre o dentro de los organismos animales, también resulta ventajoso
una combinación con otras sustancias activas antibacteriales o antimicóticas en algunos casos. Habría que mencionar
como otras sustancias activas, además del grupo grande de los antibióticos clásicos, especialmente los productos re-
levantes para los cosméticos, tales como triclosán, climbazol, octoxiglicerina, octopirox (1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-
trimetilpentil)-2-(1H)-piridinona, 2-aminoetanol), kitosan, farnesol, monolaurato de glicerina o combinaciones de di-
45 chas sustancias, que se emplean, entre otras, contra el olor de axilas, el olor de pies o la formación de caspa.

Además, las mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos también pueden emplearse en combinación con sustancias
activas inhibidoras del sudor (antitranspirantes), de manera especialmente ventajosa para la desintegración de los olo-
res corporales. Como sustancias activas inhibidoras del sudor, pueden emplearse, sobre todo, sales de aluminio, tales
50 como el cloruro de aluminio, el clorhidrato, nitrato, sulfato o acetato de aluminio, etcétera. Además, también pueden
utilizarse, de manera ventajosa, las combinaciones de cinc, magnesio y circonio. Para la aplicación en antitranspirantes
cosméticos y dermatológicos, principalmente dan buen resultado las sales de aluminio y, en una medida algo inferior,
las combinaciones de sal de circonio y aluminio. También habría que mencionar los hidroxicloruros de aluminio par-
cialmente neutralizados y, por tanto, de mejor compatibilidad dermatológica, pero que no son totalmente efectivos.
55 Además de las sales de aluminio, también se consideran otras sustancias como, por ejemplo, a) las sustancias de caí-
da de albúmina, tales como, entre otras, formaldehído, glutaraldehído, materias curtientes naturales y sintéticas, así
como, el ácido tricloroacético, que provocan un cierre superficial de las glándulas sudoríparas accesorias, b) el anesté-
sico local (entre otras, disoluciones diluidas de, por ejemplo, lidocaína, prilocaína o mezcla de dichas sustancias), que
desactivan el suministro simpático de las glándulas sudoríparas accesorias mediante un bloqueo de las vías periféricas,
60 c) las zeolitas del tipo X, A o Y, que hacen de adsorbentes para los malos olores, además de reducir la tasa de sudación,
y d) la toxina botulínica (toxina de la bacteria *Clostridium botulinum*), que también se emplea en la hiperhidrosis,
en una tasa de sudación de aumento patológico y su efecto se basa en un bloqueo irreversible de la liberación de la
sustancia transmisora acetilcolina, relevante para la tasa de sudación.

Si deben emplearse las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos para el tratamiento antimicrobico
de una superficie (por ejemplo, de un cuerpo humano o animal), en algunos casos resulta ventajoso una combinación
con quelantes (metálicos). Los quelantes (metálicos) que deben emplearse preferiblemente son, entre otros, los ácidos
grasos α -hidroxi, el ácido fítico, la lactoferrina, los ácidos α -hidroxi, como, entre otros, el ácido cítrico, ácido láctico y

ácido málico, así como, los ácidos húmicos, ácidos biliares, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina o EDTA, EGTA y sus derivados.

Para el empleo, las mezclas sinérgicas de efecto dermatológico y/o cosmético según la invención de 1,2-alcanodiol-
 5 les en los productos cosméticos y dermatológicos se aplican, de la forma habitual, en la piel y/o el pelo en una cantidad suficiente. Las ventajas especiales ofrecen preparaciones cosméticas y dermatológicas que contienen una mezcla según la invención y actúan adicionalmente como protectores solares. Estas preparaciones contienen ventajosamente al menos un filtro UVA y/o al menos un filtro UVB y/o al menos un pigmento inorgánico. Las preparaciones pueden estar presentes en distintas formas, como normalmente se emplean, por ejemplo, en las preparaciones de protección
 10 solar. De este modo, pueden mostrar, por ejemplo, una disolución, una emulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), o una emulsión múltiple, por ejemplo, del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una hidrodispersión, un pin fijo o también un aerosol.

Como ya se mencionó, pueden combinarse ventajosamente preparaciones que contienen una mezcla sinérgica de
 15 1,2-alcanodiolos con sustancias que absorben rayos UV, donde la cantidad total de las sustancias filtrantes es, por ejemplo, del 0,01% en peso al 40% en peso, preferiblemente del 0,1% al 10% en peso, especialmente del 1,0 al 5,0% en peso, en cuanto al peso total de las preparaciones, para proporcionar preparaciones cosméticas que protejan el pelo o la piel de rayos ultravioletas.

Si las preparaciones según la invención contienen sustancias filtrantes UVB, éstas pueden disolverse en aceite o en
 20 agua. Los filtros UVB solubles en aceite ventajosos son, por ejemplo, los derivados de 3-bencilidenalcanfor, preferiblemente 3-(4-metilbenciliden)alcanfor, 3-bencilidenalcanfor; derivados del ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente el éster del ácido 4-(dimetilamino)-benzoico(2-etilhexil), amiléster del ácido 4-(dimetil-amino)benzoico, éster del ácido cinámico, preferiblemente el éster del ácido cinámico 4-metoxi(2-etilhexil), éster de isopentilo del ácido cinámico
 25 4-metoxi; éster del ácido salicílico, preferiblemente el éster del ácido salicílico (2-etilhexil), el éster del ácido salicílico (4isopropilbencil), homometiléster del ácido salicílico, derivados de la benzofenona; preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; éster del ácido benzalmalónico, preferiblemente el éster del ácido 4-metoxibenzalmalónico(2-etilhexil), 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triacina. Los filtros UVB solubles en agua ventajosos son, por ejemplo, las sales del ácido ácido 2-feriilbencimidazol-5-sulfónico, como su sal de sodio, potasio o su sal de trietanolamonio, así como, el ácido sulfónico mismo, los derivados del ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente el ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-
 30 5-sulfónico y sus sales, los derivados del ácido sulfónico del 3-bencilidenalcanfor, como, por ejemplo, el ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)benzolsulfónico, el ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilidenmetil)sulfónico y sus sales, así como, el 1,4-di(2-oxo-10-sulfo-3-bornilidenmetil)benzeno y sus sales (las combinaciones de 10-sulfato correspondientes, por ejemplo, la sal de sodio, potasio o trietanolamonio correspondiente), también se denomina como ácido benzol-1,4-di
 35 (2-oxo-3-bornilidenmetil-10-sulfónico).

La lista anterior de los filtros UVB mencionados, que pueden emplearse en combinación con las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, no deben entenderse evidentemente como los únicos filtros. También puede
 40 ser ventajoso el ejemplo de filtros UVA, que normalmente incluyen las preparaciones cosméticas. Estas sustancias son preferiblemente derivados del dibenzoilmetano, especialmente el 1-(4'-tert-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propan-1,3-diona y 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propan-1,3-diona.

Las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos pueden combinarse ventajosamente con sustancias
 45 auxiliares cosméticas en las preparaciones cosméticas, como se emplean normalmente en estas preparaciones, es decir, por ejemplo, con antioxidantes, esencias perfumantes, productos para impedir la espuma, colorantes, pigmentos con un efecto colorante, agentes espesantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias ablandadoras, sustancias que mantienen la humedad y/o humedecen, grasas, aceites, cera, otros constituyentes corrientes de una formulación cosmética, tales como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o
 50 derivados de silicona.

En las mezclas de efecto sinérgico de 1,2-alcanodiolos que contienen formulaciones para el tratamiento tópico cosmético o profiláctico de la piel, suele resultar ventajosa una proporción alta de sustancias de cuidado. Según una
 55 forma de aplicación preferible, las composiciones contienen uno o varios aceites y grasas vegetales y/o animales de cuidado, tales como el aceite de oliva, el aceite de girasol, el aceite de soja refinado, el aceite de palma, el aceite de sésamo, el aceite de colza, el aceite de almendra, el aceite de borraja, el aceite de onagra, el aceite de coco, la manteca de karité, el aceite de jojoba, el aceite de espermaceti, el sebo vacuno, el aceite de pie de buey y la manteca de cerdo, así como, en caso necesario, otros constituyentes de cuidado como, por ejemplo, los alcoholes grasos con 8 hasta 30 átomos de carbono. Los alcoholes grasos pueden ser saturados o insaturados, o bien lineales o ramificados. Pueden
 60 emplearse, por ejemplo, decanol, decenol, octanol, octenol, dodecanol, dodecenol, octadienol decadienol, dodecadienol, alcohol oleílico, alcohol ricinoleico, alcohol erúxico, alcohol de estearilo, alcohol de isoestearilo, alcohol cetílico, alcohol láurico, alcohol mirístico, alcohol de araquídilo, alcohol caprílico, alcohol cáprico, alcohol linoleílico, alcohol de linolenilo y alcohol de behenilo, así como, sus alcoholes de Guerbet, donde la enumeración podría ampliarse, casi de cualquier forma, con otros alcoholes relacionados por su estructura química. Los alcoholes grasos se derivan preferiblemente de ácidos grasos naturales, donde éstos se elaboran normalmente a partir de los ésteres correspondientes de los ácidos grasos mediante una reducción. Además, pueden emplearse fracciones de alcoholes grasos que se originan, mediante reducción, de grasas y aceites grasos que existen de manera natural, tales como, por ejemplo, el sebo vacuno, el aceite de cacahuete, el aceite de colza, el aceite de semilla de algodón, el aceite de soja, el aceite de girasol, el aceite

de palmisto, el aceite de linaza, el aceite de maíz, el aceite de ricino, el aceite de colza, el aceite de sésamo, la manteca de cacao y la grasa de coco.

Entre las sustancias de cuidado que pueden combinarse con las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, cuentan también

- ceramida, como ceramidas se entienden N-acilesfingosina (amidas de ácido grasos de la esfingosina) o las sustancias análogas sintéticas de estos lípidos (las llamadas pseudoceramidas) que mejoran significativamente la capacidad de retención de agua del *Stratum Comeum*.

- fosfolípidos, por ejemplo, la lecitina de soja, la lecitina de huevo y cefalinas

- vaselina, aceites de parafina y silicona, entre los últimos, cuentan los dialquilsiloxanos y alquilarilsiloxanos, tales como el dimetilpolisiloxano y metilfenilpolisiloxano, así como, sus derivados alcoxilados y cuaternarios, entre otros.

A las mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden añadirse ventajosamente hidrolizados de proteínas animales y/o vegetales. Especial y ventajosamente, dichos hidrolizados son las fracciones de elastina, de colágeno, de queratina, de proteínas de la leche, de proteínas de la soja, de proteínas de la avena, de proteínas de los guisantes, de proteínas de las almendras y de proteínas del trigo o los hidrolizados de proteínas correspondientes, pero también los productos de condensación con ácidos grasos y los hidrolizados cuaternarios, donde se prefiere el empleo de hidrolizados de proteínas vegetales.

Siempre que una preparación cosmética o dermatológica que contiene una mezcla sinérgica según la invención de 1,2-alcanodiolos forma una disolución o una loción, pueden emplearse como disolventes:

- agua o disoluciones acuosas;

- aceites grasos, grasas, cera y otros cuerpos grasos sintéticos y naturales, preferiblemente el éster de ácidos grasos con alcoholes de bajo contenido en carbono, por ejemplo, con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o el éster de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de bajo contenido en carbono o con ácidos grasos;

- alcoholes, dioles o polioles de bajo contenido en carbono, así como, sus éteres, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, etilenglicolmonoetiléter o etilenglicolmonobutiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoetiléter o propilenglicolmonobutiléter, dietilenglicolmonometiléter o dietilenglicolmonoetiléter y los productos análogos. Se emplean, en especial, las mezclas de los disolventes nombrados con anterioridad. En los disolventes alcohólicos, el agua puede ser otro sustituyente.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden contener antioxidantes, donde pueden utilizarse todos los antioxidantes comunes o apropiados para las aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Ventajosamente, se seleccionan los antioxidantes a partir del grupo compuesto por aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo, ácido urocánico) y sus derivados, péptidos, tales como D, L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo, anserina), carotinoides, carotinas (por ejemplo, α -carotina, β -carotina, licopeno) y sus derivados, ácido lipóico y sus derivados (por ejemplo, ácido dihidrolipóico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatióna, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glicosiléster, N-acetiléster, metiléster, etiléster, propiléster, amiléster, butiléster y lauriléster, palmitoiléster, oleiléster, γ -linoleiléster, colesteriléster y gliceriléster), así como, su sales, dilauriltiodipropionato, diesteariltiodipropionato, ácido tioldipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), así como, compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butionina sulfoximina, homocisteína sulfoximina, butionina sulfotas, penta-, hexa-, heptationina sulfoximina) en dosificaciones de compatibilidad muy baja, además quelantes (metálicos), por ejemplo, ácidos grasos α -hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina, ácidos α -hidroxi (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos biliares, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (por ejemplo, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y sus derivados (por ejemplo, palmitato ascorbil, fosfonato Mg-ascorbil, acetato ascorbil), tocoferoles y sus derivados (por ejemplo, vitamina-vitamina-E-acetato), vitamina A y sus derivados (vitamina-A-palmitato), así como, benzoato de coniferilo de la resina benzoico, ácido rutínico y sus derivados, ácido ferúlico y sus derivados, butilhidroxitoluol, butilhidroxianisol, ácido nordihidro de resina de guayaco, ácido nordihidro guayaretico, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, cinc y sus derivados (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄) selenios y sus derivados (por ejemplo, selenmetionina), estibenos y sus derivados (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno), así como, sus derivados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleóticos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de estos llamados productos activos.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden contener vitaminas y precursores de vitaminas, donde pueden utilizarse todas las vitaminas y precursores de vitaminas comunes o apropiadas para las aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Habría que mencionar, especialmente, vitaminas y precursores de vitaminas, tales como tocoferoles, vitamina A, ácido nicotínico y amida ácida nicotínica, otras vitaminas del complejo B, especialmente la biotina y la vitamina C, el pantenol y sus derivados, especialmente el éster y el éter del pantenol, así como, los pantenoles derivatizados catiónicamente, tales como,

por ejemplo, el triacetato de pantenol, el monoetiléter de pantenol y su monoacetato y los derivados catiónicos de pantenol.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden contener sustancias activas que alivian el prurito o el enrojecimiento o que son antiinflamatorias. En este caso, pueden emplearse todas las sustancias activas, que alivian el prurito, el enrojecimiento o eliminan la inflamación, comunes o apropiadas para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Ventajosamente, se emplean como sustancias activas de alivio de prurito, enrojecimiento o inflamación, los antiinflamatorios esteroideos del tipo corticosteroide, tales como, por ejemplo, hidrocortisona, dexametasona, fosfato de dexametasona, metilprednisolona o cortisona, donde el listado puede ampliarse añadiendo otros antiinflamatorios esteroideos. También pueden emplearse antiinflamatorios no esteroideos. Por ejemplo, cabría mencionar los oxicamos, tales como piroxicam o tenoxicam, salicilatos, tales como, la aspirina, Disalcid, Solprin o Fensosal, derivados del ácido acético, tales como, diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina o Clindanac, fenamatos, tales como, Mefenamic, Meclofenamic, Flufenamic o Niflumic; derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno o pirazoles, tales como, fenilbutazona, oxifenilbutazona, febrazona o azapropazona. Como alternativa, pueden emplearse sustancias naturales de alivio de prurito, enrojecimiento o inflamación. Pueden utilizarse extractos vegetales, fracciones de extractos vegetales con un efecto especialmente alto y sustancias activas purísimas, aisladas de extractos vegetales. Especialmente preferibles son los extractos, fracciones y sustancias activas de manzanilla, aloe vera, tipos de Commiphora, tipos de Rubia, sauce, laurel de San Antonio, avena y sustancias puras, tales como, bisabolol, apigenina-7-glucósido, ácido boswélico, fitosteroles, ácido glicirricínico, glabridin o licocalcona A, entre otros. Las formulaciones que contienen mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos también pueden incluir mezclas de dos o más sustancias activas antiinflamatorias.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden contener sustancias activas con un efecto blanqueador de piel. Según la invención, pueden emplearse todas las sustancias activas blanqueadoras de la piel, comunes o apropiadas para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. En este sentido, las sustancias activas blanqueadoras de piel ventajosas son el ácido kójico, hidroquinona, arbutina, ácido ascórbico, fosfato ascórbico de magnesio, extractos de raíz de regaliz y sus constituyentes glabridin o licocalcona A, extractos de los tipos de Rumex y Ramulus, extracto de clases de pinos (Pinus) y extractos de tipos de Vitis que contienen derivados de estilbeno blanqueadores de la piel, entre otros.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden contener sustancias activas con un efecto bronceador de piel. En este sentido, pueden emplearse todas las sustancias activas bronceadoras de la piel, comunes o apropiadas para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Por ejemplo, cabría mencionar aquí la dihidroxiacetona (DHA, 1,3-dihidroxi-2-propanona). La DHA puede estar presente tanto en forma de monómero, como de dímero, donde la proporción de dímeros prevalece cuando está en forma cristalina.

Las preparaciones cosméticas que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, también pueden incluir mono-, di- y oligosacáridos, tales como, por ejemplo, glucosa, galactosa, fructosa, manosa, levulosa y lactosa.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, pueden incluir también extractos vegetales que se elaboran normalmente mediante la extracción del vegetal completo y, en algunos casos, únicamente de las flores y/o las hojas, madera, corteza o raíces del vegetal. En cuanto a los extractos vegetales que pueden emplearse, se tienen en cuenta especialmente los extractos que se presentan en la tabla que comienza en la página 44 de la tercera edición de la guía de declaración de contenido de los productos cosméticos, publicada por la Asociación Industrial registrada de productos para el cuidado corporal y detergentes (IKW), Frankfurt. Especialmente ventajosos son los extractos de aloe, hamamelis, algas, cortezas de roble, laurel de San Antonio, ortiga, ortiga muerta, lúpulo, manzanilla, milenrama, árnica, Caleridula, raíces de bardana, equiseto, espinillo blanco, flores de tilo, almendra, hoja de pino, castaño de Indias, leños de sándalo, enebro, coco, mango, albaricoque, naranja, limón, lima, pomelo, manzana, té verde, semillas de pomelo, trigo, avena, cebada, salvia, tomillo, serpol, romero, abedul, malva, mastuerzo de los prados, cortezas de sauce, gatuña, tusilago, malvavisco, ginsén y raíces de jengibre. Especialmente preferibles son los extractos de aloe vera, manzanilla, algas, romero, caléndula, ginsén, pepino, salvia, ortiga, flores de tilo, árnica y hamamelis. También pueden emplearse mezclas de dos o más extractos vegetales. Como productos de extracción para la elaboración de los extractos vegetales mencionados, pueden emplearse, entre otros, agua, alcoholes y sus mezclas. Entre los alcoholes, se prefieren alcoholes bajos, tales como, el etanol y el isopropanol, y también los alcoholes polivalentes, tales como, el etilenglicol, propilenglicol y butilenglicol, esto es, tanto como productos de extracción solos, como mezclados con agua. Los extractos vegetales pueden emplearse de forma pura o diluida.

Las preparaciones cosméticas, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, pueden incluir también, especialmente cuando deben incorporarse cuerpos sólidos cristalinos o microcristalinos, por ejemplo, micropigmentos inorgánicos, en las preparaciones, tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfóteros. Los tensioactivos son sustancias anfífilas que pueden disolver sustancias orgánicas y covalentes en agua. Las proporciones hidrófilas de una molécula de tensioactivo son normalmente grupos funcionales polares, por ejemplo, $-\text{COO}-$, $-\text{OSO}_3^{2-}$, $-\text{SO}_3^-$, mientras que las proporciones hidrófobas representan normalmente restos de hidrocarburo covalentes. Los tensioactivos se clasifican normalmente según el tipo y la carga de la proporción hidrófila de moléculas. En este caso, pueden diferenciarse cuatro grupos:

- tensioactivos aniónicos,
- tensioactivos catiónicos,
- 5 • tensioactivos anfóteros y
- tensioactivos no iónicos.

Los tensioactivos aniónicos presentan normalmente los grupos de sulfonato, sulfato o carboxilato como grupos
 10 funcionales. En una disolución acuosa, éstos forman iones orgánicos cargados negativamente en un ambiente ácido o neutral. Los tensioactivos catiónicos se caracterizan, casi exclusivamente, por la presencia de un grupo de amonio cuaternario. En una disolución acuosa, éstos forman iones orgánicos cargados positivamente en un ambiente ácido o neutral. Los tensioactivos anfóteros contienen tanto grupos aniónicos, como catiónicos y, por tanto, se comportan, en la disolución acuosa, según el valor pH como tensioactivos aniónicos o catiónicos. En un ambiente fuertemente ácido,
 15 éstos tienen una carga positiva y, en un ambiente alcalino, una carga negativa. Por el contrario, éstos son iónicos bipolares en el margen pH neutral. Los tensioactivos no iónicos son típicamente cadenas de poliéteres. Los tensioactivos no iónicos no forman iones en un medio acuoso.

A. *Tensioactivos aniónicos*

Ventajosamente, los tensioactivos aniónicos que deben utilizarse con los acilaminoácidos (y sus sales), tales como

- acilglutamato, por ejemplo, acilglutamato de sodio, Di-TEA-palmitoilaspartato y capril/capringlutamato de sodio,

25 - péptidos de acilo, por ejemplo, proteína láctea palmitoil-hidrolizada, proteína de soja cocoil-hidrolizada de sodio y colágeno cocoil-hidrolizado de sodio/potasio.

- sarcosinatos, por ejemplo, miristoil sarcosina, TEA-lauroilsarcosinato, lauroilsarcosinato de sodio y cocoilsarcosinato de sodio,

30 - tauratos, por ejemplo, lauroilaurato de sodio y metilcocoilaurato de sodio,

- acillactilatos, lauroillactilato, caproillactilato

35 - alaninatos

Ácidos carboxílicos y derivados, tales como,

40 - por ejemplo, ácido láurico, estearato de aluminio, alcanolato de magnesio y undecilenato de cinc,

- ácidos carboxílicos y ésteres, por ejemplo, estearoilactilato de calcio, lauramidcarboxilato PEG-4 sodio y citrato laureth-6,

45 - ácidos carboxílicos y éteres, por ejemplo, carboxilato lauril-13 sodio y carboxilato cocamide PEG-6 sodio,

Ésteres fosfóricos y sales, como, por ejemplo, DEA-oleth-10-fosfato y dilaureth-4 fosfato, ácidos sulfónicos y sales, tales como,

50 - acil-isotionatos, por ejemplo, cocoil-isetionato de sodio/amonio,

- alquilarilsulfonatos,

55 - alquilsulfonatos, por ejemplo, cocosmonogliceridsulfato de sodio, sulfonato de olefina de 12 hasta 14 átomos de carbono de sodio, laurilsulfoacetato de sodio y cocamidsulfato PEG-3 de magnesio,

- sulfosuccinatos, por ejemplo, dioctil sulfosuccinato de sodio, laureth-sulfosuccinato de disodio, laurilsulfosuccinato de disodio y undecilenamido MEA-sulfosuccinato de disodio,

60 así como,

Ésteres de ácido sulfúrico, tales como,

65 - alquiletersulfato, por ejemplo, laurethsulfato de TIPA, de MIPA, de magnesio, de amonio y de sodio, y pareth-sulfato de 12 hasta 13 átomos de carbono de sodio,

- alquilsulfatos, por ejemplo, laurilsulfato de TEA, de amonio y de sodio.

B. Tensioactivos catiónicos

Los tensioactivos catiónicos ventajosos que deben utilizarse son

- alquilaminas,
- alquilimidazoles,
- aminas etoxiladas y
- tensioactivos cuaternarios.

$\text{RNH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ (con $\text{pH}=7$)

$\text{RNHCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^- \text{ B}^+$ (con $\text{pH}=12$) B^+ = cualquier catión, p.ej. Na^+

- esterquats

Los tensioactivos cuaternarios contienen al menos un N-átomo que se une, de manera covalente, a 4 grupos arilo o alquilo. Esto conduce a una carga positiva, independientemente del valor pH. Resultan ventajosas la alquilbetaína, la alquilamidopropilbetaína y la alquilamidopropilhidroxisulfatna. Además, los tensioactivos catiónicos utilizados se seleccionan preferiblemente del grupo de los compuestos cuaternarios de amonio, especialmente, el cloruro o bromuro de benciltrialquil-amonio, tales como, por ejemplo, el cloruro de bencildimetilestearil-amonio, también las sales de alquiltrialquilamonio, por ejemplo, el cloruro o bromuro de cetiltrimetilamonio, los cloruros o bromuros de alquildimetilhidroxi-etilamonio, los cloruros o bromuros de dialquildimetilamonio, los etersulfatos de alquilamidetiltrimetilamonio, las sales de alquilpiridinio, por ejemplo, el cloruro de lauril o cetilpirimidinio, los derivados de imidazolina y los compuestos con carácter catiónico, tales como, los óxidos de amina, por ejemplo, los óxidos de alquildimetilamina o los óxidos de alquilaminoetildimetilamina. La utilización de sales de cetiltrimetilamonio son especialmente ventajosas.

C. Tensioactivos anfóteros

Los tensioactivos anfóteros ventajosos que deben utilizarse son

- acil/dialquiletilendiamina, por ejemplo, acilanfoacetato de sodio, acilanfodipropionato de disodio, alquilanfodiacetato de disodio, acilanfohidroxi-propilsulfonato de sodio, acilanfodiacetato de disodio y acilanfopropionato de sodio,

- N-alquilaminoácidos, por ejemplo, aminopropilalquilglutamida, ácido alquilaminopropiónico, alquilimidodipropionato de sodio y lauroanfocarboxiglicinato.

D. Tensioactivos no iónicos

Los tensioactivos no iónicos ventajosos que deben utilizarse son

- alcoholes,
- alcanolamidas, como la cocamide MEAI DEA/ MIPA,
- óxidos de amina, como el óxido de cocoamidopropilamina,
- ésteres que se crean por esterificación de ácidos carboxílicos con óxido de etileno, glicerol, sorbitán u otros alcoholes,
- éteres, por ejemplo, alcoholes etoxilados/propoxilados, ésteres etoxilados/propoxilados, ésteres de glicerol etoxilados/propoxilados, colesteroína etoxilados/propoxilados, ésteres triglicéridos etoxilados/propoxilados, lanolina etoxilados/propoxilados, polisiloxanos etoxilados/propoxilados, POE-éteres propoxilados y alquilpoliglicósidos, tales como laurilglucósido, decilglicósido y cocoglicósido.
- ésteres y éteres de sucrosa,
- ésteres de poliglicerol, ésteres de diglicerol, ésteres de monoglicerol,
- metilglucosésteres, ésteres de ácidos hidroxil

Además, resulta ventajoso combinar tensioactivos aniónicos y/o anfóteros con uno o varios tensioactivos no iónicos. La sustancia tensioactiva puede estar presente en una concentración del 1 al 98% en peso en las preparaciones que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, respecto al peso total de las preparaciones.

ES 2 269 781 T3

Las preparaciones cosméticas o dermatológicas que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos también pueden estar presentes en forma de emulsiones.

La fase oleosa puede seleccionarse ventajosamente del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, cera mineral

- aceites grasos, grasas, cera y otros cuerpos grasos sintéticos y naturales, preferiblemente el éster de ácidos grasos con alcoholes de bajo contenido en carbono, por ejemplo, con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o el éster de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de bajo contenido en carbono o con ácidos grasos;

- alquilbenzoatos,

- aceites de silicona, tales como, dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos, así como, mezclas de éstos.

Ventajosamente, pueden emplearse (a) ésteres de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de la cadena de 3 hasta 30 átomos de carbono y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de la cadena de 3 hasta 30 átomos de carbono, (b) ésteres de los ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de la cadena de 3 hasta 30 átomos de carbono. Los aceites de éster preferibles son el isopropilmiristato, isopropilpalmitato, isopropilestearato, isopropiloleato, n-butilestearato, n-hexillaurato, n-deciloleato, isoocilestearato, isononilestearato, isononilisononanoato, 2-etilhexilpalmitato, 2-etilhexillaurato, 2-hexildecilestearato, 2-octildodecilpalmitato, oleiloleato, oleilerucato, eruciloleato, erucilerucato, así como, mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de estos ésteres, por ejemplo, el aceite de jojoba.

Además, la fase oleosa puede seleccionarse ventajosamente del grupo de la cera o los hidrocarburos ramificados y lineales, los aceites de silicona, los dialquiléteres, del grupo de los alcoholes saturados o insaturados, ramificados o lineales, así como, los triglicéridos de ácidos grasos, sobre todo, los ésteres triglicéridos de los ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de la cadena de 8 hasta 24 átomos de carbono, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden seleccionarse ventajosamente del grupo de los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo, el aceite de oliva, el aceite de girasol, el aceite de soja, el aceite de cacahuete, el aceite de colza, el aceite de almendra, el aceite de palma, el aceite de coco, el aceite de palmiste y similares. También puede utilizarse ventajosamente cualquier mezcla de estos constituyentes de aceite y cera. En algunos casos, también es ventajoso el empleo de ceras, por ejemplo, el palmitato de cetilo, tales como, los sustituyentes de lípidos solos de la fase oleosa. Ventajosamente, la fase oleosa se selecciona del grupo que se compone de 2-etilhexilisoestearato, octildodecanol, isotridecilisononanoato, isoeicosano, 2-etilhexilcocoato, alquilbenzoato de 12 hasta 15 átomos de carbono, triglicérido del ácido caprílico-caprínico y dicaprililéter. Especialmente ventajoso, son las mezclas de alquilbenzoato de 12 hasta 15 átomos de carbono y 2-etilhexilisoestearato, mezclas de alquilbenzoato de 12 hasta 15 átomos de carbono e isotridecilisononanoato, así como, las mezclas de alquilbenzoato de 12 hasta 15 átomos de carbono, 2-etilhexilisoestearato e isotridecilisononanoato. También pueden utilizarse ventajosamente los hidrocarburos de aceite de parafina, escualano y escualeno. Además, la fase oleosa puede mostrar ventajosamente un contenido de aceites de silicona cíclicos o lineales o formarse, por completo, de estos aceites, donde, sin embargo, se prefiere el empleo adicional de un contenido de otros sustituyentes de la fase oleosa, aparte del aceite de silicona o los aceites de silicona. La ciclometicona (por ejemplo, el decametilciclopentasiloxano) puede emplearse ventajosamente como aceite de silicona. También pueden emplearse ventajosamente otros aceites de silicona, por ejemplo, el undecametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano y poli(metilfenilsiloxano). Además, las mezclas de ciclometicona e isotridecilisononanoato, así como, de ciclometicona y 2-etilhexilisoestearato son especialmente ventajosas.

La fase acuosa de las preparaciones que están presentes como emulsiones y que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, puede incluir: Alcoholes, dioles o polioles de bajo contenido en carbono, así como, sus éteres, preferiblemente, etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, etilenglicol-, monoetil- o monobutíler, propilenglicolmonometil-, propilenglicolmonoetil- o propilenglicolmonobutíler, dietilenglicolmonometil- o dietilenglicolmonoetiléter y los productos análogos, también los alcoholes de bajo contenido en carbono, por ejemplo, etanol, isopropanol, 1,2-propandiol, glicerol, así como, especialmente, uno o varios espesantes, el cual o los cuales pueden seleccionarse ventajosamente del grupo de dióxidos de silicio, silicatos de aluminio, polisacáridos o sus derivados, por ejemplo, el ácido hialurónico, la goma Santana, la hidroxipropilmetilcelulosa, especialmente ventajoso, del grupo de los poliacrilatos, sobre todo, un poliacrilato del grupo de los llamados carbopoles, por ejemplo, los carbopoles de los tipos 980, 981, 1382, 2984, 5984, de forma individual o en una combinación respectivamente.

Como emulsión, las presentes preparaciones, que contienen mezclas sinérgicas según la invención de 1,2-alcanodiolos, comprenden ventajosamente uno o varios emulsionantes. Los emulsionantes O/W pueden seleccionarse ventajosamente, por ejemplo, del grupo del producto polietoxilado o polipropoxilado, o de los productos poliestoxilados y polipropoxilados, por ejemplo:

- los etoxilatos de alcoholes grasos

- los alcoholes de lanolina etoxilados,

ES 2 269 781 T3

- los polietilenglicoléteres de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH_2-O)_n-R'$,
- los etoxilatos de ácidos grasos de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-H$,
- 5 - los etoxilatos de ácidos grasos eterificados de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-R'$,
- los etoxilatos de ácidos grasos esterificados de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-C(O)-R'$,
- los ésteres del ácido graso polietilenglicolglícérico
- 10 - los ésteres de sorbitán etoxilados,
- los etoxilatos de colesteroína
- 15 - los triglicéridos etoxilados,
- los ácidos alquiletercarboxílicos de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-OOH$, donde n representa un número de 5 a 30,
- 20 - los ésteres del ácido graso de polioxietilensorbitol,
- los alquiletersulfatos de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH_2-O)_n-SO_3-H$
- los propoxilatos de alcohol graso de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$
- 25 - los polipropilenglicoléteres de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$
- los alcoholes de lanolina propoxilados,
- 30 - los propoxilatos de ácidos grasos eterificados $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$
- los propoxilatos de ácidos grasos esterificados de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-C(O)-R'$
- los propoxilatos de ácidos grasos de la fórmula general $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$,
- 35 - los ésteres de ácidos grasos polipropilenglicolglícéricos
- los ésteres de sorbitán propoxilados,
- 40 - los propoxilatos de colesteroína
- los triglicéridos propoxilados,
- los ácidos alquiletercarboxílicos de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-CH_2-COOH$,
- 45 - los alquiletersulfatos o los ácidos basados en estos sulfatos de la fórmula general $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-SO_3-$
- H,
- los etoxilatos/propoxilatos de alcoholes grasos de la fórmula general $R-O-X_n-Y_m-H$
- 50 - los polipropilenglicoléteres de la fórmula general $R-O-X_n-Y_m-R'$
- los propoxilatos de ácidos grasos eterificados de la fórmula general $R-COO-X_n-Y_m-R'$
- 55 - los etoxilatos/propoxilatos de ácidos grasos de la fórmula general $R-COO-X_n-Y_m-H$.

Según la invención, se seleccionan ventajosamente el emulsionante O/W polietoxilado o polipropoxilado, o los emulsionantes O/W polietoxilados o polipropoxilados utilizados del grupo de las sustancias con valores HLB de 11 a 18, especialmente ventajoso con valores HLB de 14,5 a 15,5, siempre que los emulsionantes O/W muestren los sustituyentes saturados R y R'. Si los emulsionantes O/W muestran los sustituyentes insaturados R y/o R' o están presentes derivados de isoalquilo, el valor HLB preferible de dichos emulsionantes también puede ser inferior o superior.

Resulta una ventaja seleccionar los etoxilatos de alcoholes grasos del grupo de los alcoholes de estearilo, alcoholes cetílicos, alcoholes de cetilestearilo (alcoholes de cetearilo) etoxilados. Especialmente preferible son:

Polietilenglicol (13)esteariléter (esteareth-13),

ES 2 269 781 T3

	Polietilenglicol (14)esteariléter (esteareth-14),
	Polietilenglicol (15)esteariléter (esteareth-15),
5	Polietilenglicol (16)esteariléter (esteareth-16),
	Polietilenglicol (17)esteariléter (esteareth-17),
10	Polietilenglicol (18)esteariléter (esteareth-18),
	Polietilenglicol (19)esteariléter (esteareth-19),
	Polietilenglicol (20)esteariléter (esteareth-20),
15	Polietilenglicol (12)isoesteariléter (isoesteareth-12),
	Polietilenglicol (13)isoesteariléter (isoesteareth-13),
20	Polietilenglicol (14)isoesteariléter (isoesteareth-14),
	Polietilenglicol (15)isoesteariléter (isoesteareth-15),
	Polietilenglicol (16)isoesteariléter (isoesteareth-16),
25	Polietilenglicol (17)isoesteariléter (isoesteareth-17),
	Polietilenglicol (18)isoesteariléter (isoesteareth-18),
30	Polietilenglicol (19)isoesteariléter (isoesteareth-19),
	Polietilenglicol (20)isoesteariléter (isoesteareth-20),
	Polietilenglicol (13)cetiléter (ceteth-13),
35	Polietilenglicol (14)cetiléter (ceteth-14),
	Polietilenglicol (15)cetiléter (ceteth-15),
40	Polietilenglicol (16)cetiléter (ceteth-16),
	Polietilenglicol (17)cetiléter (ceteth-17),
	Polietilenglicol (18)cetiléter (ceteth-18),
45	Polietilenglicol (19)cetiléter (ceteth-19),
	Polietilenglicol (20)cetiléter (ceteth-20),
50	Polietilenglicol (13)isocetiléter (isoceteth-13),
	Polietilenglicol (14)isocetiléter (isoceteth-14),
	Polietilenglicol (15)isocetiléter (isoceteth-15),
55	Polietilenglicol (16)isocetiléter (isoceteth-16),
	Polietilenglicol (17)isocetiléter (isoceteth-17),
60	Polietilenglicol (18)isocetiléter (isoceteth-18),
	Polietilenglicol (19)isocetiléter (isoceteth-19),
	Polietilenglicol (20)isocetiléter (isoceteth-20),
65	Polietilenglicol (12)oleiléter (oleth-12),
	Polietilenglicol (13)oleiléter (oleth-13),

ES 2 269 781 T3

Polietilenglicol (14)oleiléter (oleth-14),

Polietilenglicol (15)oleiléter (oleth-15),

5 Polietilenglicol (12)lauriléter (laureth-12),

Polietilenglicol (12)isolauriléter (isolaureth-12).

Polietilenglicol (13)cetilesteariléter (cetareth-13),

10 Polietilenglicol (14)cetilesteariléter (cetareth-14),

Polietilenglicol (15)cetilesteariléter (cetareth-15),

15 Polietilenglicol (16)cetilesteariléter (cetareth-16),

Polietilenglicol (17)cetilesteariléter (cetareth-17),

Polietilenglicol (18)cetilesteariléter (cetareth-18),

20 Polietilenglicol (19)cetilesteariléter (cetareth-19),

Polietilenglicol (20)cetilesteariléter (cetareth-20),

25 Además, resulta una ventaja la selección de los etoxilatos de ácidos grasos a partir del siguiente grupo:

Polietilenglicol(20)estearato, polietilenglicol(21)estearato,

30 Polietilenglicol(22)estearato, polietilenglicol(23)estearato,

Polietilenglicol(24)estearato, polietilenglicol(25)estearato,

35 Polietilenglicol(12)isoestearato, polietilenglicol(13)isoestearato,

Polietilenglicol(14)isoestearato, polietilenglicol(15)isoestearato,

Polietilenglicol(16)isoestearato, polietilenglicol(17)isoestearato,

40 Polietilenglicol(18)isoestearato, polietilenglicol(19)isoestearato,

Polietilenglicol(20)isoestearato, polietilenglicol(21)isoestearato,

45 Polietilenglicol(22)isoestearato, polietilenglicol(23)isoestearato,

Polietilenglicol(24)isoestearato, polietilenglicol(25)isoestearato,

Polietilenglicol(12)oleato, polietilenglicol(13)oleato,

50 Polietilenglicol(14)oleato, polietilenglicol(15)oleato,

Polietilenglicol(16)oleato, polietilenglicol(17)oleato,

55 Polietilenglicol(18)oleato, polietilenglicol(19)oleato,

Polietilenglicol(20)oleato

60 Como ácidos alquiletercarboxílicos etoxilados o su sal, puede emplearse ventajosamente el laureth-11-carboxilato de sodio. Como alquiletersulfato, puede emplearse ventajosamente el laureth 1-4 sulfato de sodio. Como un derivado de colesterol etoxilado, puede emplearse ventajosamente el polietilenglicol(30)colesteriléter. También el esteroide de polietilenglicol(25)soja dio un buen resultado. Como triglicéridos etoxilados, pueden emplearse ventajosamente los glicéridos Evening Primrose de polietilenglicol(60) (Evening Primrose = onagra).

65 Además, resulta una ventaja seleccionar los ésteres de ácidos grasos de polietilenglicolglicéricos del grupo de polietilenglicol(20)glicerillaurato, polietilenglicol(21)glicerillaurato, polietilenglicol(22)glicerillaurato, polietilenglicol(23)glicerillaurato, polietilenglicol(6)glicerilcaprato/caprinato, polietilenglicol(20)gliceriloleato, polietilenglicol(20)glicerilisoestearato, polietilenglicol(18)gliceriloleato/cocoato.

Asimismo, resulta ventajoso seleccionar los ésteres de sorbitán del grupo

Monolaurato de polietilenglicol(20)sorbitán,

5 Monolaurato de polietilenglicol(20)sorbitán,

Monoisosteato de polietilenglicol(20)sorbitán,

10 Monopalmitato de polietilenglicol(20)sorbitán,

Monooleato de polietilenglicol(20)sorbitán.

Como emulsionantes W/O ventajosos, pueden emplearse: Alcoholes grasos con 8 hasta 30 átomos de carbono, ésteres de monoglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de la cadena de 8 hasta 24, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono, ésteres de diglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de cadena de 8 hasta 24, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono, ésteres de monoglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de cadena de 8 hasta 24, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono, ésteres de diglicerol de alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de cadena de 8 hasta 24 átomos de carbono, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono, ésteres de propilenglicol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de cadena de 8 hasta 24, especialmente de 12 hasta 18 átomos de carbono, así como, ésteres de sorbitán de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o lineales de una longitud de cadena de 8 hasta 24 átomos de carbono.

25 Los emulsionantes W/O especialmente ventajosos son el glicerilmonoesteato, glicerilmonoisosteato, glicerilmonomiristato, glicerilmonooleato, diglicerilmonoesteato, diglicerilmonoisosteato, propilenglicolmonoesteato, propilenglicolmonoisosteato, propilenglicolmonocaprilato, propilenglicolmonolaurato, monoisosteato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monocaprilato de sorbitán, monooleato de sorbitán, diesteato de sacarosa, alcohol cetílico, alcohol de estearilo, alcohol de araquídilo, alcohol de venlo, alcohol de isobehenilo, alcohol de selaquilo, alcohol de quimilo, polietilenglicol (2)esteatíleter (steareth-2), glicerilmonolaurato, glicerilmonocaprinato, glicerilmonocaprilato.

A continuación, la invención se describe detalladamente mediante unos ejemplos, con referencia a la ilustración adjunta.

35 Ejemplo 1

Evaluación de la garantía de la conservación mediante mezclas de efecto sinérgico de 1,2-diol

40 Se realizó una evaluación de la garantía de la conservación según la Farmacopea Europea.

De este modo, la evaluación consta de la contaminación de la preparación, cuando es posible, en su relación final, con un inóculo prescrito de microorganismos adecuados, del almacenamiento de la preparación inoculada a una temperatura determinada, de la retirada de las muestras del recipiente a determinadas distancias temporales y de la determinación del número de los microorganismos en las muestras retiradas de este modo. Las propiedades de conservación bastan cuando demuestran, con las condiciones de la evaluación, una reducción clara o, en caso necesario, ninguna propagación del número de gérmenes en las preparaciones inoculadas según los periodos de tiempo prescritos a las temperaturas predefinidas. Los detalles experimentales de la realización del ensayo se describen en la Farmacopea Europea (ISBN 3-7692-2768-9; apéndice 2001, 3ª edición, páginas 421-422, capítulo 5.1.3).

50 *Gérmenes de ensayo*

Las siguientes cepas de microorganismos se emplearon para los ensayos sobre la garantía de la conservación:

55 A: *Escherichia coli* ATCC 8739

B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

C: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

60 D: *Candida albicans* ATCC 10231

E: *Aspergillus niger* ATCC 16404

65 El número de gérmenes inicial (UFC/g; valor "0") estaba en el margen de 240.000 a 300.000 en las distintas series de ensayo.

Formulación

Para los ensayos sobre la garantía de conservación, se tomaron en consideración (a) mezclas sustraídas de efecto potencialmente sinérgico y (b), con el fin de comparar, los 1,2-dioles correspondientes sin mezclar e introducidos en los emulsionantes O/W.

La tabla 2 muestra, por ejemplo, la fórmula para una mezcla según la invención de 1,2-hexandiol (2%) y 1,2-octandiol (1%). La variación de la concentración total de 1,2-dioles o mezclas de 1,2-diol en los emulsionantes O/W se comparó por el aumento o la disminución de la proporción de agua, porque, en caso contrario, las mismas fórmulas comprenderían siempre, en suma, 100 partes en peso.

TABLA 2

Ejemplo de formulación para una emulsión O/W que contiene una mezcla de 1,2-hexandiol (2%)/1,2-octandiol (1%)

Materia prima (en parte, se indica nombre comercial)	Fabricante	% en peso
Agua, estéril		76,1
Citronens. 10%		0,4
Dragophos S	DRAGOCO	2
PCL Liquid	DRAGOCO	3
Isodragol	DRAGOCO	7
Lanette 18	COGNIS	4,5
Dracorin GMS	DRAGOCO	2
Dow Corning 200 fluid	Dow Corning	2
1,2- hexandiol		2
1,2- octandiol		1
Suma		100

Resultado

Los resultados del ensayo de carga de los agentes de conservación para los 1,2-dioles y las mezclas de 1,2-dioles evaluados se representan en la tabla 3. Sorprendentemente, mostraron que las mezclas de 1,2-dioles, compuestas por comportamientos cuantitativos definidos de 1,2-pentandiol, 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y/o 1,2-decandiol, mostraron un efecto todavía superior que las sustancias individuales dosificadas con la misma cantidad de concentración. Esto se demuestra, sobre todo, en la cantidad de gérmenes restantes después de 28 días. Especialmente eficaces resultan las mezclas binarias y ternarias de 1,2-hexandiol con 1,2-pentandiol y/o 1,2-octandiol. La concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) podría reducirse a cada 5 gérmenes de ensayo (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*) al valor 0 que preferiblemente pretenda en el periodo de tiempo de ensayo seleccionado.

Como puede verse en la tabla 3 y en la figura 1 (ensayo sobre la garantía de la conservación para *Aspergillus niger* en un periodo de tiempo de 28 días; representación logarítmica de la reducción del número de gérmenes para 1,2-hexandiol (3% en una emulsión O/W), para 1,2-octandiol (3%) y para una mezcla de 1,2-hexandiol/1,2-octandiol (comportamiento cuantitativo 2:1; dosificación también 3%), podría reducirse a 0 el número de gérmenes utilizando las mezclas según la invención en un plazo de 28 días con *Aspergillus niger*, un germen especialmente problemático respecto a la conservación de productos industriales. Las sustancias individuales también probadas, para fines de comparación, en una dosificación del 3% (1,2-pentandiol, 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y 1,2-decandiol; tabla 3) no permitieron, con el *Aspergillus Níger*, la reducción de la cantidad de unidades formadoras de colonias (UFC) al valor deseado 0. La serie de ensayos (figura 1 y tabla 3) muestran, como ejemplo, que las mezclas de 1,2-dioles, compuestas por al menos dos elementos distintos del grupo que está formado por 1,2-pentandiol, 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y 1,2-decandiol, poseen una efectividad reforzada sinérgicamente.

El refuerzo del efecto sinérgico de las mezclas de dioles según la invención también puede demostrarse, en base a los datos presentes, mediante la ecuación de Kull (F.C. Kull *et al.*; Applied Microbiology Vol. 9, p. 538-541 (1961); David C. Steinberg; Cosmetics & Toiletries Vol. 115 (No. 11), p. 59-62; noviembre 2000; para métodos de evaluación véase también la tabla 4). La ecuación de Kull'sche permite comparar las sustancias puras y las mezclas de sustancias activas elaboradas a partir de aquellas, respecto a su efectividad antimicrobica. Se determina el llamado índice de sinergia (SI) que representa una medida de una efectividad sinérgica, pero también una posible efectividad antagónica de una mezcla de efecto antimicrobico. Es evidente el efecto sinérgico cuando el valor SI determinado es inferior a 1. Por el contrario, si se calcula un SI exactamente igual a 1, existe un efecto aditivo puro de dos sustancias de efecto antimicrobico. Con un valor SI superior a 1, existe un valor antagónico (normalmente no deseado).

A continuación, como ejemplo se representa la evaluación del valor SI para el manejo del *Aspergillus niger* con una mezcla de 1,2-hexandiol y 1,2-octandiol (relación 2:1) después de una fase de incubación de 14 días (tabla 4). El SI calculado de 0,106 muestra claramente que una mezcla 2:1 de 1,2-hexandiol y 1,2-octandiol representa una combinación de sustancias activas fuertemente sinérgicas. El valor SI de 28 días no podía determinarse, ya que, después de esta fase de incubación, el número de gérmenes era 0 al utilizar la mezcla de dioles (consulte la tabla 3). En este caso especial, la ecuación de Kull'sche no podía aplicarse, pero, de todos modos, la sinergia resulta evidente por el número 0 de cantidad de gérmenes.

TABLA 4

Evaluación del índice de sinergia (SI) para 1,2-hexandiol/1,2-octandiol (relación de masa: 2:1; dosificación en una emulsión O/W. 3%; germen de ensayo: Aspergillus niger)

	A	B	C
	1,2-hexandiol	1,2-octandiol	1,2-hexandiol + 1,2-octandiol; Relación de masa: 2:1
Aspergillus niger: 14 días [UFC/ml]	28000	1000	300
Ecuación de Kull's: SI = CxD/A + CxE/B			
A: Cantidad de gérmenes para sustancia A	28000		
B: Cantidad de gérmenes para sustancia B	1000		
C: Cantidad de gérmenes para A + B mezcla	300		
D: Cantidad de A en C	0,66		
E: Cantidad de B en C	0,33		
SI: Índice de sinergia	0,106		
Referencias: Índice de sinergia:			
D.C.Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59-62 (2000)			
F.C.Kull et al.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)			

Ejemplo 2

Determinación de concentraciones mínimas inhibitorias frente a distintos gérmenes y evaluación del índice de sinergia en función de los valores de CMI

Advertencia preliminar

El conocimiento de que las mezclas de 1,2-dioles según la invención, más allá de su empleo como agentes de conservación, son adecuadas para la destrucción de gérmenes que, por ejemplo, son responsables de los olores corporales, tiene su origen en una serie de evaluaciones, en las que se comprobaron los gérmenes especialmente relevantes *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* y *Brevibacterium epidermidis*. Aquí, se determinaron, además de los valores de CMI para *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* y *Brevibacterium epidermidis*, también el índice de sinergia correspondiente de las mezclas de efecto sinérgico según la invención (consulte la tabla 7).

Además, las determinaciones de CMI mostraron que las mezclas utilizadas de 1,2-dioles también son sorprendentemente muy eficaces frente a otros gérmenes de ensayo, tales como, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Propionibacterium acnes*, por lo que dichas mezclas de dioles utilizadas también pueden emplearse como productos contra la micosis o el acné.

Únicamente respecto al *Malassezia furfur*, resultó un efecto antagónico.

Condiciones generales de ensayo

La comprobación del efecto antimicrobico de los 1,2-dioles puros y de las mezclas de dioles según la invención se llevó a cabo con ayuda de un proceso de dilución en agar según DIN 58 940/ICS y DIN 58 944/ICS. Se cargaron cápsulas de Petri de 9,0 cm de diámetro con 13,5 ml de agar Mueller-Hinton recién elaborado y mantenido de forma líquida a 50°C (Merck, Art. 1.05437 ó agar caldo Wilkins-Chalgren, Oxoid, Art. CM 643, con 10 g de agar-agar/litro adicional), a las que se añadieron distintas concentraciones de las muestras diluidas en 10% vol. = 1,5 ml. Para el germen de ensayo *Malassezia furfur*, se empleó agar Mueller-Hinton que contiene el 3% de Tween80 (Merck, Art. 8.22 187).

Cada 5 ml de las muestras se disolvió en agua destilada y se rellenó en 10 ml. Mediante la dilución 1:2 consecutiva de esta preparación con agua destilada, se elaboraron las demás concentraciones de ensayo de las series de diluciones correspondientes que se crearon en forma de series geométricas.

Mediante otra dilución con el agar de ensayo (1,5 ml de la muestra o las disoluciones correspondientes + 13,5 ml de agar), se consiguieron unas concentraciones finales 10 veces inferiores respectivamente (corresponde a una concentración inicial de 50.000 ppm respectivamente). Por cada concentración de ensayo y medio de cultivo, se fundieron dos placas de agar.

Se realizaron los siguientes controles con las dos placas de agar correspondientes:

K1: 15,0 ml agar Mueller-Hinton (no inoculado)

K2: 13,5 ml agar Mueller-Hinton + 1,5 ml agua dest. (no inoculado)

K3: 13,5 ml agar Mueller-Hinton + 1,5 ml agua dest. (inoculado)

K4: 15,0 ml agar Mueller-Hinton (inoculado)

K5: 15,0 ml agar Mueller-Hinton +3% Tween 80 (no inoculado)

K6: 13,5 ml agar Mueller-Hinton +3% Tween 80 + 1,5 ml agua dest. (no inoculado)

K7: 13,5 ml agar Mueller-Hinton +3% Tween 80 + 1,5 ml agua dest. (inoculado)

K8: 15,0 ml agar Mueller-Hinton +3% Tween 80 (inoculado)

K9: 15,0 ml agar Wilkins-Chalgren (no inoculado)

K10: 13,5 ml agar Wilkins-Chalgren + 1,5 ml agua dest. (no inoculado)

K11: 13,5 ml agar Wilkins-Chalgren + 1,5 ml agua dest. (inoculado)

K12: 15,0 ml agar Wilkins-Chalgren + 1,5 ml agua dest. (inoculado)

ES 2 269 781 T3

Después del endurecimiento y del secado (1 h aprox. a 37°C), se inocularon las placas de ensayo en forma de punta con cada 1 Pl de las suspensiones de gérmenes de ensayo realizadas posteriormente. Para comprobar la pureza y la identidad, se cultivaron las bacterias de crecimiento aeróbico (*Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis*) en agar Columbia sangre (BioMérieux, Art. 43049). El moho *Aspergillus niger*, la levadura *Candida albicans* y los dos dermatofitos *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum* se cultivaron en agar Sabouraud (Bio-Mérieux, Art. 43555). El *Malassezia furfur* se cultivó en agar Sabourad-HLT con desinhibidores (adición del 3% Tween80: 1%; lecitina: 0,3%; histidina: 0,1%; Merck, Art. 1.18368). El *Propionibacterium acnes* se cultivó en agar Schaedler (BioMérieux, Art. 43273). Puede consultar otros datos sobre los gérmenes de ensayo en la tabla 5.

TABLA 5

Gérmenes de ensayo (denominaciones de cepas) y cantidad de gérmenes

Germen de ensayo	Denominación de cepa	UFC*/ml
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514 2,8	2,8 x 10 ⁷
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	2,1 x 10 ⁷
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 11829	2,0 x 10 ⁸
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	2,2 x 10 ⁷
<i>Malassezia furfur</i>	DSM 6171	3,0 x 10 ⁷
<i>Epidermophyton floccosum</i>	CBS 55384	2,1 x 10 ⁷
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	CBS 26379	3,3 x 10 ⁷
UFC*=unidades formadoras de colonias		

Las suspensiones de gérmenes de ensayo de los gérmenes bacteriales de crecimiento aeróbico se elaboraron mediante la incubación de caldo Mueller-Hinton (Merck, Art. 1.10293) a 36°C, que se inoculó con pocas colonias individuales de los gérmenes de ensayo correspondientes. Después de conseguir un claro enturbiamiento, se añadió tanto caldo nutritivo estéril a las suspensiones, que dicho enturbiamiento correspondió al estándar McFarland de 0,5 (1,5 x 10⁸ UFC/ml aprox.).

Para la elaboración de las demás suspensiones de gérmenes de ensayo, las cepas de ensayo se cultivaron en los llamados anteriormente medios de cultivo fijos, se recogieron mediante torundas estériles y se absorbieron o diluyeron en tanto caldo Mueller-Hinton, que el enturbiamiento de las suspensiones correspondió al estándar McFarland de 0,5.

Todas las suspensiones de gérmenes de ensayo, a excepción de *Propionibacterium acnes*, se volvieron a diluir con caldo estéril 1:10 y se determinó la cantidad de gérmenes en el proceso superficial por espiralómetro (resultados, véase la tabla 5).

Las placas inoculadas se incubaron según las condiciones indicadas en la tabla 6 y, a continuación, se valoraron.. Como CMI (concentración mínima inhibitoria), se consideró la concentración más baja de sustancias activas, en la que no existe macroscópicamente ningún crecimiento. Se valoró un crecimiento mínimo, apenas visible, o pocas colonias individuales pequeñas como una inhibición.

ES 2 269 781 T3

TABLA 6

Inoculación e incubación

Germen de ensayo	Den. cepa	Condiciones crecimiento	Medio de cultivo	Incubación
Brevibacterium epidermidis	ATCC35514	aerobio	agar Mueller-Hinton	18h a 36 °C
Corynebacterium xerosis	ATCC 7711	aerobio	agar Mueller-Hinton	18h a 36 °C
Propionibacterium acnes	ATCC 11829	anaerobio	agar Wilkins-Chalgren	72h a 30 °C
Staphylococcus epidermidis	ATCC 12228	aerobio	agar Mueller-Hinton	18h a 36 °C
Malassezia furfur	DSM 6171	aerobio	agar Mueller-Hinton + 3% Tween 80	72h a 30 °C
Trichophyton mentagrophytes	CBS 26379	aerobio	agar Mueller-Hinton	72h a 30 °C
Epidermophyton floccosum	CBS 55384	aerobio	agar Mueller-Hinton	18h a 36 °C

Valores de CMI para 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y una mezcla de los dos dioles en una relación C6/C8 = 2:1

Los valores de CMI para 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y para una mezcla de los dos dioles en un comportamiento cuantitativo de 2 partes de hexandiol y 1 parte de octandiol se determinaron según las condiciones de ensayo generales descritas (consulte la tabla 7).

TABLA 7

Valores CMI [ppm] para 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y para una mezcla de dioles de C6/C8 (2:1)					
Determinación del índice de sinergia (SI) según la ecuación de Kull et al. 1,2					
Microorganismo	Nº. cepa	CMI C6	CMI C8	CMI C6/C8 2:1	SI: C6/C8; 2:1
Staphylococcus epidermidis	ATCC 12228	25000	12500	6250	0,55
Corynebacterium xerosis	ATCC 7711	12500	6250	6250	0,66
Brevibacterium epidermidis	ATCC 35514	25000	3125	6250	0,83
Propionibacterium acnes	ATCC 11829	25000	6250	3125	0,25
Malassezia furfur	DSM 6171	12500	50000	50000	2,97
Trichophyton mentagrophytes	CBS 26379	6300	1562	1562	0,49
Epidermophyton floccosum	CBS 55384	6250	3125	1562	0,32
1 F.C.Kull et al.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)					
2 D.C.Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59-62 (2000)					

Los resultados mostrados en la tabla 7 muestran, por ejemplo, para 1,2-hexandiol y 1,2-octandiol el refuerzo de efectividad sinérgico de la mezcla 2:1 de los dos dioles. Por lo tanto, también los microorganismos, tales como, *Staphylococcus epidermidis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, *Propionibacterium acnes*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*, se inhiben de una forma claramente más fuerte, en comparación directa con las sustancias individuales correspondientes, mediante la mezcla de 1,2-diol. Los índices de sinergia basados en los valores de CMI y determinados mediante la ecuación de Kull'schen se representan también en la tabla 7. Los valores del SI muestran claramente que la mezcla de 1,2-hexandiol/1,2-octandiol tiene una efectividad reforzada sinérgicamente y, además de esta excelente efectividad como agente de conservación (consulte el ejemplo 1), también puede emplearse preferiblemente para la destrucción de olores corporales (SI *Staphylococcus epidermidis*: 0,55; SI *Corynebacterium xerosis*: 0,66; SI *Brevibacterium epidermidis*: 0,83), para la destrucción de acné (SI *Propionibacterium acnes*: 0,25) y para la destrucción de la micosis de uñas y piel causada por los tipos de *Trichophyton* y *Epidermophyton* (SI *Trichophyton mentagrophytes*: 0,49; SI *Epidermophyton floccosum*: 0,32). Por el contrario, con el *Malassezia furfur*, no pudo mostrarse un efecto sinérgico para la mezcla de 1,2-hexandiol/1,2-octandiol (SI *Malassezia furfur*: 2,97, es decir, un efecto antagónico).

Ejemplo 3

Evaluación de la garantía de conservación mediante las mezclas de (a) mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos con (b) otros agentes de conservación

La garantía de conservación mediante las mezclas de (a) mezclas sinérgicas de 1,2-alcanodiolos con (b) otros agentes de conservación se evaluó según la Farmacopea Europea. La realización del ensayo se describe detalladamente en el ejemplo 1.

Gérmenes de ensayo

Las siguientes cepas de microorganismos se emplearon para los ensayos sobre la garantía de la conservación:

A: *Escherichia coli* ATCC 8739

B: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

C: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

D: *Candida albicans* ATCC 10231

E: *Aspergillus niger* ATCC 16404

El número de gérmenes inicial (UFC/g; valor "0") estaba en el margen de 280.000 a 320.000 en las distintas series de ensayo.

Formulación

Para los ensayos sobre la garantía de la conservación, se consideraron las combinaciones de sustancias activas sustraídas potencialmente sinérgicas, compuestas por (a) las mezclas de 1,2-diol según la invención y (b) otros agentes de conservación introducidos en una cantidad definida de emulsionantes. Con el fin de comparar, se introdujeron las mezclas correspondientes de 1,2-diol según la invención o los demás agentes de conservación probados separadamente en las mismas emulsiones O/W.

La tabla 8 muestra, como ejemplo, la fórmula de una mezcla según la invención compuesta por el 0,05% de Euxyl K400 (mezcla de 1,2-dibrom-2,4-dicianbutano (20%) y 2-fenoxietanol (80%)), 0,25% de 1,2-hexandiol y 0,25% de 1,2-octandiol. La variación de la concentración total de una mezcla de 1,2-diol o de agentes de conservación adicionales Euxyl K400 en los emulsionantes O/W se comparó por el aumento o la disminución de la proporción de agua, porque, en caso contrario, las mismas fórmulas comprenderían siempre, en suma, 100 partes en peso.

TABLA 8

Ejemplo de formulaciones para una emulsión O/W que contiene A) 0,1% Euxyl K 400, B) 1% de una mezcla de 1,2-diol compuesta por 0,5% de 1,2-hexandiol y 0,5% de 1,2-octandiol, así como, C) una combinación de sustancias activas compuesta por 0,05% Euxyl K 400, 0,25% de 1,2-hexandiol y 0,25% de 1,2-octandiol

Materia prima	Fabricante	% en peso		
(en parte, se indica nombre comercial)		A	B	C
		0,1% Euxyl K400	0,5% Hexandiol	0,05% Euxyl K400
			0,5% Octandiol	0,25% Hexandiol
				0,25% Octandiol
Octandiol	DRAGOCO	0	0,5	0,25
Hexandiol	DRAGOCO	0	0,5	0,25
Euxyl K 400	Schülke/Mayr	0,1	0	0,05
K-sorbato	Ringe+Kuhlmann	0	0	0
Fenoxietanol		0	0	0
Mezcla de parabenos		0	0	0
Agua, estéril		79,25	78,35	78,75
Citronens. 10% ig		0,15	0,15	0,2
Dragophos S	DRAGOCO	2	2	2
PCL Liquid	DRAGOCO	3	3	3
Isodragol	DRAGOCO	7	7	7
Lanette 18	COGNIS	4,5	4,5	4,5
Dracorin GMS	2/008474	2	2	2
Dow Corning 200 fl.	Dow Corning	2	2	2
Suma		100	100	100

Los resultados del ensayo de carga de agentes de conservación sobre las combinaciones de sustancias activas comprobadas, compuestas por una mezcla sinérgica según la invención de 1,2-alcanodiolos y otro agente de conservación, se representan en las tablas 9 y 10, por ejemplo, en el sistema 1,2-hexandiol/1,2-octandiol/Euxyl K400. Sorprendentemente, se mostró que no sólo las mezclas de 1,2-diol, sino también las combinaciones de mezclas de 1,2-diol con otros agentes de conservación, respecto a las sustancias individuales dosificadas en una misma concentración alta, pueden conseguir un refuerzo de la efectividad sinérgica significativo. En el ejemplo nombrado, se muestra esto, sobre todo, en la cantidad de gérmenes restantes después de 28 días para el *Aspergillus niger*. Como puede verse en la tabla 9, con el *Aspergillus niger*, un germen especialmente problemático respecto a la conservación de productos industriales, pudo reducirse a 2.800 la cantidad de gérmenes mediante el empleo de la formulación C en un plazo de 28 días. La mezcla de diol probada con fines de comparación en una dosificación del 1% según la formulación B (1,2-hexandiol + 1,2-octandiol, comportamiento cuantitativo 1:1) y la formulación A (con Euxyl K400) probada también con fines de comparación en una concentración del 0,1% no permitieron, por el contrario, este tipo de reducción significativa del número de unidades formadoras de colonias (UFC) con el *Aspergillus niger*. Por tanto, la serie de ensayos (tabla 9) muestra, por ejemplo, que las mezclas de sustancias activas compuestas por (a) al menos dos elementos distintos del grupo que está formado por 1,2-pentandiol, 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y 1,2-decandiol y (b) otro agente de conservación pueden tener un efecto sinérgico todavía mejor.

ES 2 269 781 T3

TABLA 9

Evaluación de la garantía de conservación para una combinación de sustancias activas compuestas por una mezcla de diol de efecto sinérgico según la invención (1,2-hexandiol y 1,2-octandiol), así como, otro agente de conservación Euxyl K400; [UFC/ml]

1. Emulsión O/W con formulación A (0,1% Euxyl K400)					
Días	Escherichia	Pseudomonas	Staphylococcus	Candida	Aspergillus
	coli	aeruginosa	Aureus	albicans	niger
0	300.000	320.000	310.000	310.000	280.000
1	200	0	0	<100	220.000
2	<100	0	0	<100	140.000
4	0	0	0	0	120.000
7	0	0	0	0	200.000
14	0	0	0	0	160.000
28	0	0	0	0	32.000
2. Emulsión O/W con formulación B (0,5% hexanodiol + 0,5% octanodiol)					
Días	Escherichia	Pseudomonas	Staphylococcus	Candida	Aspergillus
	coli	aeruginosa	Aureus	albicans	niger
0	300.000	320.000	310.000	310.000	280.000
1	0	0	0	3.200	180.000
2	0	0	0	200	160.000
4	0	0	0	100	140.000
7	0	0	0	0	180.000
14	0	0	0	0	120.000
28	0	0	0	0	60.000
3. Emulsión O/W con formulación C (0,25% hexanodiol + 0,25% octanodiol + 0,05% Euxyl K400)					
Días	Escherichia	Pseudomonas	Staphylococcus	Candida	Aspergillus
	coli	aeruginosa	Aureus	albicans	niger
0	300.000	320.000	310.000	310.000	280.000
1	<100	<100	<100	<100	20.000
2	0	0	0	0	12.000
4	0	0	0	0	10.000
7	0	0	0	0	8.000
14	0	0	0	0	8.000
28	0	0	0	0	2.800

El refuerzo de efectividad sinérgica de la combinación de sustancias activas compuesta por (a) una mezcla de efecto sinérgico según la invención de 1,2-alkanodiolos (por ejemplo, 1,2-hexandiol y 1,2-octandiol) y (b) otro agente de conservación (por ejemplo, Euxyl K400) también puede demostrarse, en base a los datos presentes, mediante la ecuación de Kull (F.C. Kull *et al.*; Applied Microbiology Vol. 9, p. 538-541 (1961); David C. Steinberg; Cosmetics & Toiletries Vol. 115 (No. 11), p. 59-62; noviembre 2000; para métodos de evaluación véase también la tabla 10). La ecuación de Kull'sche permite comparar las sustancias puras y las mezclas de sustancias activas elaboradas a partir de aquellas, respecto a su efectividad antimicrobica. Se determina el llamado índice de sinergia (SI) que representa una medida de una efectividad sinérgica, pero también una posible efectividad antagónica de una mezcla de efecto antimicrobico. Es evidente el efecto sinérgico cuando el valor SI determinado es inferior a 1. Por el contrario, si se

ES 2 269 781 T3

calcula un SI exactamente igual a 1, existe un efecto aditivo puro de dos productos de efecto antimicrobico. Con un valor SI superior a 1, existe un valor antagónico (normalmente no deseado).

A continuación, como ejemplo se representa la evaluación del valor SI para el manejo del *Aspergillus niger* con una mezcla de 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y Euxyl K400 (formulación C) después de una fase de incubación de 28 días. El SI calculado de 0,066 muestra claramente que la mezcla compuesta por 1,2-hexandiol, 1,2-octandiol y Euxyl K400 muestra una combinación de sustancias activas fuertemente sinérgica.

TABLA 10

*Evaluación del índice de sinergia (SI) de una mezcla de 1,2-hexandiol/1,2-octandiol/Euxyl K400 (formulación C) compuesta, en las mismas proporciones, por la mezcla de 1,2-alcanodiol de comparación (formulación A) y la solución de comparación Euxyl K400 (formulación B) (relación de masa; 1:1; dosificación en una emulsión O/W: germen de ensayo: *Aspergillus niger*)*

	A	B	C
	1,2- hexandiol 0,5% + 1,2- Octandiol 0,5%	Euxyl K400 0,1%	1,2- hexandiol (0,25%) + 1,2- Octandiol (0,25) + EuxylK400 0,05%
Aspergillus niger: 28 días[UFC/ml]	60000	32000	2800
	1,2- hexandiol 0,5% + 1,2- Octandiol 0,5%	Euxyl K400 0,1%	1,2- hexandiol (0,25%) + 1,2- Octandiol (0,25) + EuxylK400 (0,05%);
Ecuación de Kull's: $SI = CxD/A + CxE/B$			
A: Cantidad de gérmenes para sustancia A	60000		
B: Cantidad de gérmenes para sustancia B	32000		
C: Cantidad de gérmenes para A + B mezcla	2800		
D: Cantidad de A en C	0,5		
E: Cantidad de B en C	0,5		
SI: Índice de sinergia	0,066		
Referencias: Índice de sinergia:			
D.C.Steinberg; Cosmetics & Toiletries 115 (11); p. 59- 62 (2000)			
F.C.Kull et al.; Applied Microbiology 9; p. 538-541 (1961)			

ES 2 269 781 T3

TABLA 3

Evaluación de la garantía de conservación para 1,2-dioles y mezclas de 1,2-diol [UFC/ml]

SL	231001 PE3	231001 HE3	231001 OC3	010801 DE3	050601 DEH	231001 HE/OC	231001 HE/OC/PE	231001 HE/OC/DE
Código	PE3 Pentandiol 3%	HE3 Hexandiol 3%	OC3 Octandiol 3%	DE 3 Decandiol 3%	PE2DE1 Pentandiol 2% Decandiol 1%	HE2/OC1 Hexandiol 2% Octandiol 1%	PE1HE1O C1 Pentandiol 1% Hexandiol 1% Octandiol 1%	HE1OC1D E1 Hexandiol 1% Octandiol 1% Decandiol 1%
E.coli								
0'-count	300.000	300.000	300.000	350.000	290.000	300.000	300.000	300.000
24h	300.000	<100	0	0	0	0	0	0
48h	145.000	<100	0	0	0	0	0	0
4d	100.000	0	0	0	0	0	0	0
7d	40.000	0	0	0	0	0	0	0
14d	500	0	0	0 0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
Ps.aeruginosa								
0'-count	290.000	290.000	290.000	360.000	270.000	290.000	290.000	290.000
24h	145.000	<100	0	2.600	0	0	0	0
48h	12.000	<100	0	1,0 mill.	0	0	0	0
4d	0	0	0	17,2 mill.	0	0	0	0
7d	0	0	0	20,0 mill	0	0	0	0
14d	0	0	0	15,0 mill	0	0	0	0
28d	0	0	0	11,8 mill	0	0	0	0
Staph. aureus								
0'-count	240.000	240.000	240.000	350.000	250.000	240.000	240.000	240.000
24h	100.000	<100	0	3.200	100	0	0	0
48h	12.000	<100	0	0	0	0	0	0
Staph. aureus								
7d	0	0	0	0	0	0	0	0
14d	0	0	0	0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
C.albicans								
0'-count	250.000	250.000	250.000	320.000	300.000	250.000	250.000	250.000
24h	245.000	120.000	3.200	3.500	54.000	1.700	1.800	12.000
48h	73.000	5.600	<100	0	400	0	0	<100
4d	28.000	0	0	0	0	0	0	0
7d	23.000	0	0	0	0	0	0	0
14d	<100	0	0	0	0	0	0	0
28d	0	0	0	0	0	0	0	0
A.niger								
0'-count	260.000	260.000	260.000	250.000	250.000	260.000	260.000	260.000
24h	180.000	120.000	55.000	73.000	180.000	12.000	30.000	180.000
48h	180.000	120.000	6.000	160.000	82.000	10.000	18.000	160.000
4d	180.000	120.000	6.000	100.000	64.000	8.000	16.000	140.000
7d	140.000	80.000	1.100	100.000	20.000	600	16.000	20.000
14d	140.000	28.000	1.000	73.000	12.000	300	600	6.000
28d	100.000	800	100	73.000	5.200	0	0	1.000

REIVINDICACIONES

1. Composición antimicrobica de dos, tres o más 1,2-alcanodiolos no ramificados, donde las longitudes de cadena
 5 (i) son diferentes y (ii) está respectivamente en el margen de 5 hasta 10 átomos de carbono, donde los 1,2-alcanodiolos se seleccionan a partir del grupo compuesto por:

1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol,

10 y donde la composición comprende el 1,2-hexanodiol.

2. Composición antimicrobica según la reivindicación 1, donde las proporciones de los 1,2-alcanodiolos en la composición se ajustan, de modo que su efecto antimicrobico se refuerce de manera sinérgica.

15 3. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores compuesta por:

(a) 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol,

(b) 1,2-hexanodiol y 1,2-decanodiol,

20 (c) 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol,

(d) 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol y 1,2-decanodiol o

25 (e) 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol y 1,2-decanodiol,

4. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores, donde, respecto a la masa total de la composición de los 1,2-alcanodiolos, la proporción de cada 1,2-alcanodiol individual está en el margen del 1 al 99% en peso, preferiblemente en el margen del 20 al 80% en peso.

30 5. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores, donde las proporciones de los 1,2-alcanodiolos se ajustan, de modo que su efecto antimicrobico se refuerce de manera sinérgica

(a) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de olores corporales,

35 (b) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de acné,

(c) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de micosis,

40 (d) para el tratamiento de microorganismos sobre o dentro de una materia sin vida o

(e) para la conservación de un producto perecedero.

45 6. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente una sustancia portadora compatible con la composición de los 1,2-alcanodiolos.

7. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además de los 1,2-alcanodiolos, al menos otro constituyente, seleccionado a partir del grupo compuesto por:

50 agentes de conservación, antimicrobianos, agentes antimicóticos, sustancias activas antivíricas, quelantes y anti-transpirantes.

8. Composición antimicrobica según la reivindicación 7, que comprende como agente de conservación uno o más de un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

55 ácido benzoico, sus ésteres y sales, ácido propiónico y sus sales, ácido salicílico y sus sales, ácido 2,4-hexadienoico (ácido sórbico) y sus sales, formaldehído y paraformaldehído, 2-hidroxi-bifeniléter y sus sales, N-óxido de sulfidopiridina de 2-cinc, sulfitos y bisulfitos inorgánicos, yodato de sodio, clorobutanolum, ácido 4-etilmercurio-(II)-5-amino-1,3-bis(2-hidroxibezoico), sus sales y ésteres, cetácido deshidratado, ácido fórmico, 1,6-bis(4-amidino-2-bromofenoxi)-n-hexano y sus sales, la sal de sodio del ácido de etilmercurio-(II)-tiosalicílico, fenilmercurio y sus sales, ácido 10-undecilénico y sus sales, 5-amino-1,3-bis(2-etilhexil)-5-metil-hexahidropirimidina, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxán, 2-bromo-2-nitro-1,3-propandiol, alcohol 2,4-diclorobencílico, urea N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil), 4-cloro-m-cresol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difeniléter, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, urea 1,1'-metilen-bis(3-(1-hidroximetil-2,4-dioximidazolidin-5-il)), hidrocloreto de poli-(hexametilendiguana), 2-fenoxietanol, hexametilentetramina, cloruro de 65 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantano, 1-(4-clorofenoxi)1(1H-imidazol-1-il)-3,3-dimetil-2-metiletilcetona, 1,3-bis-(hidroximetil)-5,5-dimetil-2,4-imidazolidindiona, alcohol bencílico, octopirox, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, 2,2'-metilen-bis(6-bromo-4-cloro-fenol), bromoclorofeno, mezcla de 5-cloro-2-metil-3(2H)-isotiazolinona y 2-metil-3(2H)isotiazolinona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio, 2-bencil-4-clorofenol, 2-cloroacetami-

da, clorhexidina, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreto de clorhexidina, 1-fenoxi-propan-2-ol, cloruro y bromuro de N-alkil(C12-C22)trimetil-amonio, 4,4-dimetil-1,3-oxazolidina, urea de N-hidroximetil-N-(1,3-di(hidroximetil)-2,5-dioximidazolidin-4-il)-N'-hidroximetilo, 1,6-bis(4-amidino-fenoxi)-n-hexano y sus sales, glutaraldehído, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo(3.3.0)octano, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propandiol, Hyamine, cloruro de alkil-(C₈-C₁₈)-dimetilbencil-amonio, bromuro de alkil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencilamonio, sacarinato de alkil-(C₈-C₁₈)-dimetil-bencilamonio, hemiformal de bencilo, carbamato de 3-yodo-2-propinil-butilo, hidroximetil-aminoacetato de sodio e hidroximetil-aminoacetato de sodio.

9. Composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores, donde como otro constituyente se emplea una sustancia activa antimicrobica en una cantidad por la que el efecto antimicrobico de la mezcla de alcanodiol se refuerza de manera sinérgica, donde la otra sustancia activa antimicrobica no comprende ningún 1,2-alcanodiol no ramificado.

10. Producto perecedero que comprende una composición antimicrobica según una de las reivindicaciones anteriores.

11. Producto perecedero según la reivindicación 10, donde el producto es un producto cosmético o farmacéutico, o un producto alimenticio.

12. Producto farmacéutico de acción antimicrobica que comprende una composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, donde las proporciones de los 1,2-alcanodiol se ajustan, de modo que su efecto antimicrobico se refuerce de manera sinérgica.

13. Utilización de una composición antimicrobica según una de las reivindicaciones 1 a 9 como una sustancia activa antimicrobica.

14. Utilización según la reivindicación 13

(a) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de olores corporales,

(b) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de acné,

(c) para el tratamiento cosmético de microorganismos causantes de micosis,

(d) para el tratamiento de microorganismos sobre o dentro de una materia sin vida o

(e) para la conservación de un producto perecedero.

15. Utilización según la reivindicación 14, donde el producto es un producto cosmético o farmacéutico, o un producto alimenticio.

16. Utilización de una composición antimicrobica según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un producto farmacéutico de acción antimicrobica, donde las proporciones de los 1,2-alcanodiol se ajustan, de modo que su efecto antimicrobico se refuerce de manera sinérgica.

FIG. 1

