



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 594**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/25 (2006.01)

A61Q 1/02 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

C03C 4/00 (2006.01)

C03C 3/097 (2006.01)

C03C 3/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00956075 .6**

96 Fecha de presentación : **07.07.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1194113**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.04.2002**

54

Título: **Utilización de un vidrio bioactivo para la conservación de formulaciones cosméticas y farmacéuticas.**

30

Prioridad: **09.07.1999 DE 199 32 239**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.06.2011

73

Titular/es: **SCHOTT AG.**
Hattenbergstrasse 10
55122 Mainz, DE

72

Inventor/es: **Kessler, Susanne y**
Lee, Sean

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 360 594 T3

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

DESCRIPCIÓN

Utilización de un vidrio bioactivo para la conservación de formulaciones cosméticas y farmacéuticas

Memoria descriptiva:

El invento se refiere a la utilización de un vidrio bioactivo para la conservación de formulaciones cosméticas y farmacéuticas.

Es conocido tratar a un gran número de productos corruptibles, tales como alimentos, medicamentos, etc., por medio de agentes conservantes químicos, en particular químicos orgánicos, con el fin de prolongar su duración de utilización.

Esto es válido en particular también para las formulaciones cosméticas, que entran en contacto con la piel. De esta manera, concretamente al realizar su aplicación sobre la piel o, en particular, en el caso de unos botes por extracción con la mano, o también en el caso del uso de barras de labios, se introducen bacterias en las formulaciones. Debido al medio compatible con la piel, que predomina en las formulaciones cosméticas, las bacterias introducidas de esta manera se pueden reproducir y multiplicar rápidamente, de tal manera que ya después de unos pocos días su concentración puede ser incompatiblemente alta. El mismo problema aparece también en el caso de unas formulaciones cosméticas, que son almacenadas en frascos o tubos. Ciertamente, en este caso, debido al contacto más pequeño con la piel al realizar la extracción, la contaminación con bacterias es más pequeña, pero tampoco en este caso se puede evitar un contacto de la piel que es portadora de bacterias, con la formulación, de tal manera que también en estas formas de presentación se llega a una rápida contaminación.

Por este motivo es necesario proveer a tales formulaciones usuales en el comercio de agentes bactericidas o respectivamente bacteriostáticos. Tales agentes son, no obstante, citotóxicos y actúan además de esto de un modo alérgico en el caso de un gran número de seres humanos.

Con el fin de asegurar universalmente a este respecto una apropiada práctica de producción, la OMS (Organización Mundial de la Salud) decretó ya en 1968 la denominada "Good Manufacturing Practice (buena práctica de producción)" (GMP). De acuerdo con esta pauta, se han de asegurar, entre otras cosas, la higiene e de los productos así como el control de la calidad, y se han de evitar unas impurificaciones. Entre tanto, la GMP ha sido complementada todavía por la "Good Storage Practice (buena práctica de almacenamiento)" (GSP), que es vigente en particular en las industrias farmacéutica y cosmética, la cual debe de asegurar un almacenamiento ajustado y adaptado al producto.

Por lo tanto, en el documento de patente de los EE.UU. US-A 5.766.611 ya se ha intentado utilizar como agente conservante un vidrio soluble, que libera plata, zinc y/o cobre. Sin embargo, estas sustancias que se han liberado desde el vidrio, actúan como un veneno para las células y son citotóxicas. El contacto permanente con un tal agente conservante no es por consiguiente inocuo.

Ya es conocido utilizar un denominado vidrio bioactivo para el cuidado y aseo de la boca. Así, por ejemplo, se conocen ciertas pastas dentífricas, que dan lugar a la remineralización de los dientes. En el documento US-A 5.834.008 se describe la utilización de un vidrio biológico (que se puede denominar biovidrio) para la cicatrización de heridas. Así, por ejemplo, se pueden llevar a cicatrizar unas heridas, que no se curan y forman úlceras, en particular en el caso de enfermos diabéticos y de pacientes de ictus y apoplejías, mediante la aplicación de tales tipos de vidrios.

J. Allen, H. Neumann y M. Wilson describen la inhibición de colonizaciones bacterianas mediante el Bioglas® 45S5 con un tamaño de granos de 355 - 500 µm, no mostrando unas perlas de vidrio normales (vidrio para ventanas), con un comparable tamaño de granos de 455 - 600 µm, ningún tipo de efecto antibacteriano.

Las propiedades esenciales de un vidrio bioactivo son conocidas para un experto en la especialidad y se describen, por ejemplo, en el documento US-A 5.074.916. Según éste, un vidrio bioactivo se diferencia de los habituales vidrios de carbonato de calcio (cal) y silicato de sodio por el hecho de que él se fija a un tejido viviente.

Un vidrio bioactivo es obtenible, por ejemplo, bajo la denominación "Bioglas®" de USBiomaterials Corp. Alachua, FL 32615, EE.UU., y este nombre designa a un vidrio que manifiesta una reacción biológica especial al entrar en contacto con un organismo. Al encontrarse y topar con un líquido corporal, el vidrio bioactivo intercambia iones con éste. En el caso del intercambio de iones se liberan iones de sodio y de calcio, que forman sobre el vidrio en el transcurso de unos pocos minutos una capa de gel de sílice, que da lugar a la formación de una capa de hidroxycarbonato-apatito, y que es idéntica a la fase mineral del hueso. Sobre ésta se forma el hidroxycarbonato-apatito o respectivamente las células producen un colágeno, que es embebido dentro de esta capa. Esto conduce a una fijación fisis-química entre el vidrio bioactivo, el tejido o el material óseo, lo que da lugar a una regeneración más rápida del hueso. En este caso, en estudios con animales se pudo mostrar que el Bioglas® es aproximadamente igual de eficaz que un trasplante con partes propias de huesos.

También es conocida la utilización de un vidrio bioactivo para combatir el acné. En este caso, una formulación que contiene un vidrio bioactivo se aplica sobre las zonas de la piel, que están afectadas por un acné, con lo que se influye positivamente sobre las inflamaciones. En este contexto, se ha de mencionar también la publicación de John E. Rectenwald, L. L. Moldawer, Sean Lee y colaboradores, en Infection and Immunity (Infección e inmunidad) (entregada para su publicación) así como del 19th Annual Meeting, Surgical Infection Society [19º Congreso Anual de la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas], del 29 de abril al 1 de mayo de 1999, en Seattle, en donde se describe que un biovidrio da lugar a la formación o respectivamente a la secreción de la hormona anti-inflamatoria interleucina 6 (IL 6) y reprime a las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1-α e IL-10.

Además de esto, a partir de la cita de E. Allen y colaboradores (Departments of Microbiology in Periodontology Eastman Dental Institut [Departamento de Microbiología en periodontología del Instituto Dental de Eastman]) se sabe

que un vidrio bioactivo 45-S-5, que es obtenible a partir de Bioglas® U.S. Biomaterials Alachua, FL. 32615 EE.UU., manifiesta un efecto antibacteriano, el cual, sin embargo, no se puede conseguir con unas bolitas normales de vidrio, las denominadas perlas de vidrio (de un vidrio para ventanas).

El invento tiene por fin el objetivo de poner a disposición un agente conservante que, al contrario que los agentes conocidos hasta ahora, no muestre ningún efecto negativo en el caso de su aplicación, en particular en el caso de su aplicación sobre la piel.

Este objetivo se alcanza por fin conforme al invento mediante las medidas definidas en la reivindicación principal.

Ciertos vidrios bioactivos se conocen ya desde hace mucho tiempo y han sido descritos, por ejemplo, resumidamente por Larry L. Hench y John K. West en "Biological Applications of Bioactive Glasses" [Aplicaciones biológicas de vidrios bioactivos], Life Chemistry Reports 1996, tomo 13, págs. 187 - 241, o en "An Introduction to Bioceramics" (Una introducción a los materiales biocerámicos), L. Hench y J. Wilson, coordinadores de edición, World Scientific, Nueva Jersey (1993). Los vidrios bioactivos se distinguen, al contrario que los vidrios habituales, por el hecho de que ellos son solubles en un medio acuoso, y de que, junto a su superficie, forman una capa de hidroxiapatito. Los vidrios bioactivos más habituales son producidos o bien como un vidrio fundido, teniendo éstos, en comparación con los vidrios normales para ventanas o para botellas y frascos, una proporción manifiestamente más pequeña de SiO₂ y una proporción esencialmente más alta de sodio, o ellos son unos vidrios denominados de sol-gel, que entonces, al contrario que los vidrios fundidos, pueden contener una alta proporción de óxido de silicio así como desde una pequeña hasta incluso ninguna proporción de sodio.

El concepto de "un vidrio bioactivo, que contiene silicio", o respectivamente de "un vidrio bioactivo" se refiere a un material, que comprende un óxido de silicio o un hidróxido de silicio, haciendo posible este material la formación y la transferencia de grupos SiOH. Un vidrio bioactivo, que contiene silicio, puede ser, por lo tanto, por ejemplo un vidrio bioactivo a base de una mezcla de óxido de silicio o hidróxido de silicio con uno o varios elementos del conjunto que se compone de sodio, potasio, calcio, magnesio, boro, titanio, aluminio así como de ciertos aniones que contienen nitrógeno, fósforo y flúor. Además de esto, éste puede consistir, por ejemplo, en unos silicatos de sodio del tipo de vidrio soluble o unos geles de sílice así como unas soluciones que contienen grupos SiOH, o también unos óxidos de silicio o hidróxidos de silicio que comprenden hidroxiapatito, así como un gel de sílice, que contiene calcio y fósforo. Una de las características esencialmente comunes de un vidrio bioactivo que contiene un gel de sílice, se pone de manifiesto por medio de la formación y la transferencia de grupos SiOH. Además de esto, también deberían estar contenidos iones de fosfato y calcio.

Los vidrios bioactivos utilizados conforme al invento son de manera preferida un habitual vidrio bioactivo, que es óptimamente conocido para un experto en la especialidad. Tales vidrios contienen usualmente SiO₂, un alta proporción de Na₂O y CaO así como fósforo, y ciertamente en una alta relación molar del calcio al fósforo, que fluctúa en la mayoría de los casos, pero no necesariamente, en torno a aproximadamente 5. Si tales vidrios bioactivos entran en contacto con agua o con un líquido corporal, entonces ellos se distinguen por unas reacciones especiales, y ciertamente, en este caso, los iones de sodio y de calcio del vidrio son reemplazados por iones de H⁺ procedentes de la solución, en forma de una reacción de intercambio de cationes, con lo que se forma una superficie que tiene grupos silanoles, junto a la que se depositan los hidróxidos de sodio y de calcio. El aumento de la concentración de iones hidroxilo conduce junto a la superficie del vidrio entonces a una reacción adicional con el retículo de SiO₂, con lo que se forman más grupos silanoles adicionales, que pueden estar situados también más profundamente dentro del vidrio.

A causa del alto valor alcalino del pH en el intersticio del vidrio, a partir de CaO y P₂O₅ resulta una fase mixta de hidroxiapatito, que se separa por cristalización sobre la superficie del SiO₂ y que se fija en materiales biológicos con mucopolisacáridos, colágenos y glicoproteínas.

La relación molar de calcio a fósforo es de manera preferida > 2, y en particular > 3, y es de manera preferida < 30, en particular < 20, prefiriéndose especialmente unas relaciones de < 10.

En el caso de un vidrio bioactivo, que es un vidrio de fusión, el límite superior del dióxido de silicio que está contenido, se sitúa en 60 % en peso, de manera preferida en 55 % en peso, prefiriéndose especialmente un límite superior de 50 % en peso. El contenido de óxido de sodio es de manera preferida mayor que 15 % en peso, en particular mayor que 18 % en peso. Un contenido de óxido de sodio de > 20 % en peso es especialmente preferido.

El contenido de óxido de fósforo en el caso de los vidrios bioactivos es de por lo menos 2 % en peso, en particular de por lo menos 4 % en peso.

En una forma de realización preferida, el vidrio bioactivo soluble no tiene cationes de metales que actúan tóxicamente, tales como Ag⁺, Cu²⁺, Cu⁺ y/o Zn²⁺, etc., o respectivamente no los libera en unas concentraciones que actúan tóxicamente. Para la consecución de efectos sinérgicos, en casos individuales puede ser deseado añadir también tales vidrios que actúan de un modo biocida, los cuales liberan cationes que actúan tóxicamente.

En el caso del vidrio bioactivo propiamente dicho se trata de un material, que tiene una forma más o menos redonda, tal como por ejemplo la de arena. Tales partículas pueden tener un tamaño hasta de aproximadamente 0,5-1 mm, pero de manera preferida son esencialmente más pequeños. Unos usuales tamaños de partículas son ≤ 400 µm y en particular ≤ 200 µm, como especialmente convenientes se han acreditado unos tamaños de partículas ≤ 100 µm, de manera preferida ≤ 90 µm, y en particular ≤ 60 µm o respectivamente ≤ 20 µm. Una granulación preferida tiene un diámetro d₅₀ de ≤ 10 µm, de manera preferida ≤ 5 µm, en particular ≤ 2 µm. Cuanto más alta sea la relación entre la superficie y el peso o respectivamente el volumen, tanto más alto será también el efecto biocida de las partículas.

5 En una forma de realización preferida conforme al invento, el vidrio bioactivo se utiliza para la conservación de formulaciones cosméticas. De manera preferida, en este contexto se utiliza un vidrio bioactivo de grano fino con una granulación de $d_{50} \leq 5 \mu\text{m}$, en particular $\leq 2 \mu\text{m}$. Las formulaciones cosméticas preferidas son en particular cremas, agentes de maquillaje, barras de labios así como lociones y pomadas. Por medio de la humedad que está contenida en las formulaciones, se favorece adicionalmente el efecto microbiocida de un vidrio bioactivo.

10 El agente conservante biocida utilizado conforme al invento está contenido de manera preferida en una proporción de hasta 25 % en peso, en particular de hasta 10 % en peso, referida al contenido de materiales sólidos de la formulación que se ha de conservar. Sin embargo, se prefieren unos límites superiores de 7 % en peso o respectivamente de 5 % en peso, prefiriéndose especialmente el de 3 % en peso. Los valores límites inferiores son de 0,01 % en peso, en particular de 0,1 % en peso, prefiriéndose especialmente el de 0,5 % en peso o respectivamente 1 % en peso como la cantidad más baja que es eficaz.

15 Sorprendentemente, se ha puesto de manifiesto, que con el vidrio bioactivo tales formulaciones se pueden conservar sobresalientemente, sin que a los agentes se les tengan que añadir unos agentes conservantes químicos, citotóxicos que irritan a la piel y que eventualmente actúan de un modo alérgico. Además de esto, se consigue un efecto adicional de cuidado y aseo mediante el efecto favorecedor de la curación, en particular también anti-inflamatorio, de un vidrio bioactivo.

20 En casos especiales puede ser también deseado, sin embargo, añadir el agente conservante conforme al invento a unas formulaciones, que se han hecho estables por medio de usuales agentes conservantes, con el fin de conseguir unos efectos sinérgicos.

25 El agente conservante se emplea de manera preferida en unos disolventes que contienen protones, en particular en disolventes acuosos y/o alcohólicos. Sin embargo, también es posible utilizar el agente conservante en unos disolventes apróticos, siempre y cuando que el respectivo medio haga posible la liberación de los cationes solubles del vidrio. Unos preferidos disolventes apróticos son unas cetonas tales como acetona, unas grasas, unas ceras, unos aceites así como unos correspondientes hidrocarburos líquidos o sólidos. El agente conservante conforme al invento se adecua especialmente también para la conservación de emulsiones del tipo de agua en aceite así como de aceite en agua.

30 También unas formulaciones cosméticas líquidas, cuya proporción de alcohol no es suficiente para realizar la conservación, pueden ser conservadas mediante el vidrio bioactivo. En este caso, se prefiere utilizar un vidrio, cuyo índice de refracción corresponde al del líquido. De esta manera, el vidrio añadido se vuelve "invisible" para el usuario. Sin embargo, también es posible hacer visible deliberadamente al vidrio de un modo deseado, con el fin de alcanzar unos efectos cosméticos, por ejemplo, mediante una tinción o coloración.

REIVINDICACIONES

- 5
1. Utilización de un vidrio bioactivo, que, referido al peso total del vidrio, comprende 40 - 60 % en peso de SiO_2 , 10 - 30 % en peso de CaO , 10 - 35 % en peso de Na_2O , 2 - 8 % en peso de P_2O_5 , 0 - 25 % en peso de CaF_2 , 0 - 10 % en peso de B_2O_3 , 0 - 8 % en peso de K_2O , y 0 - 5 % en peso de MgO , para la conservación de formulaciones cosméticas y/o farmacéuticas.
 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el vidrio bioactivo se utiliza en común con un disolvente prótico.
 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la formulación es una crema, una loción, una barra de labios, una composición para maquillaje y/o una tintura.