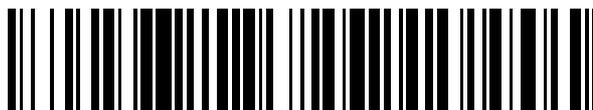


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 133**

51 Int. Cl.:

A61K 8/41 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850500 .9**

96 Fecha de presentación: **27.12.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1835812**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **GLICOPIRROLATO EN PREPARADOS COSMÉTICOS.**

30 Prioridad:

27.12.2004 DE 102004063728

27.12.2004 DE 102004063726

23.06.2005 DE 102005029390

23.06.2005 DE 102005029388

23.06.2005 DE 102005029386

23.06.2005 DE 102005029387

23.06.2005 DE 102005029385

23.06.2005 DE 102005029389

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

13.12.2011

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG
UNNASTRASSE 48
20253 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**CERV, Svenja-kathrin;
THOMAS, Raschke;
BIEL, Stefan;
TERSTEGEN, Lara;
WÖHRMANN, Michael;
MAX, Heiner;
UWE, Schönrock;
NÜBEL, Thomas;
UNTIEDT, Sven;
ZILZ, Werner;
BIERGIESSER, Helga;
KRUSE, Inge;
TRAUPE, Bernd;
MEIER-ZIMMERER, Cornelia;
FÖLSTER, Heike;
MIERTSCH, Heike y
CIERPISZ, Yvonne**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

13.12.2011

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 370 133 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

Glicopirrolato en preparados cosméticos

5 El ser humano posee dos formas distintas de glándulas sudoríparas. Las glándulas sudoríparas ecricas secretan principalmente sal y agua y normalmente no contribuyen a la formación de olor. Las glándulas sudoríparas sí son responsables del olor, pues excretan ácidos grasos, colesterinas y otros compuestos. Las bacterias que hay sobre la piel degradan estas sustancias y los productos de descomposición producen el olor característico del sudor.

10 Para suprimir el olor del sudor durante un periodo de tiempo prolongado hay que usar preparados cosméticos. Los desodorantes cosméticos usuales están basados en diversos principios activos, que también pueden combinarse: por una parte se emplean principios activos desodorantes que inhiben el crecimiento de las bacterias causantes del olor del sudor. A estos agentes inhibidores de gérmenes (bacteriostáticos) pertenecen, por ejemplo, el triclosano, la clorhexidina y compuestos naturales como el farnesol y el fenoxietanol.

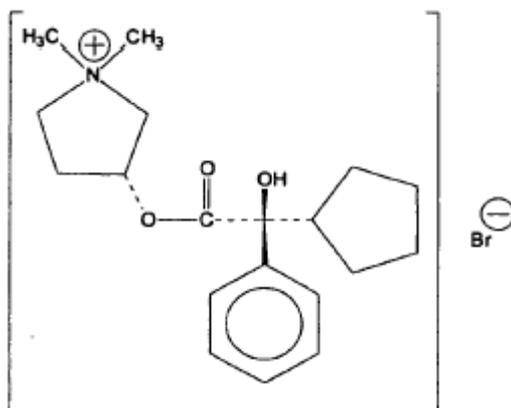
15 Por otra parte se usan antitranspirantes, que impiden la secreción del sudor bloqueando las vías de salida de las glándulas sudoríparas. En la gran mayoría de antitranspirantes se puede reducir la formación de sudor mediante astringentes, sobre todo sales de aluminio como el hidroxiclورو aluminico (clorhidrato de aluminio) o sales de aluminio/circonio. También es usual la combinación de astringentes con agentes antimicrobianos en una misma composición. Además se usan sustancias perfumantes para enmascarar el olor del sudor.

El inconveniente de usar clorhidrato de aluminio es, por ejemplo, que los restos de producto pueden decolorar el vestido antiestéticamente y que el pH bajo (ácido) del preparado cosmético afecta desfavorablemente al equilibrio biológico de la piel.

20 Además de los desodorantes líquidos en forma de atomizador y de bola también se conocen y utilizan preparados sólidos, por ejemplo barras desodorantes, polvos, atomizadores de polvo, productos de limpieza íntima, etc.

25 Un producto desodorante/antitranspirante satisfactorio – con preferencia solo los desodorantes - debe cumplir los requisitos siguientes, cuya realización constituye el objetivo de la presente invención: 1) cuidar el estado biológico natural de la piel, 2) fragancia neutra, 3) efecto exclusivamente desodorante, es decir, solo evitar y/o eliminar el olor corporal, 4) evitar el desarrollo de cepas bacterianas resistentes, 5) evitar la acumulación de principios activos sobre la piel, 6) inocuidad en caso de sobredosificación u otro uso inadecuado, 7) buena aplicación cosmética, 8) fácil manipulación (p.ej. en forma líquida) y utilidad general para los más diversos preparados cosméticos externos, 9) compatibilidad excelente con la piel y las mucosas, 10) empleo de sustancias compatibles con el medio ambiente.

30 El bromuro de glicopirronio (denominación común internacional del bromuro de (\pm) -(R*)-3-[(S*)-(ciclopentil-hidroxi-fenilacetoxi)]-1,1-dimetilpirrolidinio) es un agente anticolinérgico y espasmolítico conocido desde 1960. En el habla inglesa se designa como "glicopirrolato" y se caracteriza por la siguiente estructura química:



El glicopirrolato tiene muy poco o nulo efecto antimicrobiano.

35 Según el estado técnico las composiciones que contienen glicopirrolato se usan principalmente en el tratamiento de la sudoración patológica, como la hiperhidrosis primaria o secundaria, la sudoración gustativa (síndrome de Frey).

En Anaesthesia, 1983, volumen 38, páginas 1195-1204, se describe el empleo de glicopirrolato en anestesia. Se resumen los aspectos farmacológicos del glicopirrolato, aludiendo a las propiedades anticolinérgicas y a la idoneidad para disminuir la actividad de las glándulas sudoríparas.

40 En L.V.Allen, "Topical Agent Stops Facial Sweating" [*Agente tópico que detiene la sudoración facial*], Pharmacist, Julio de 1998, se revela una formulación que contiene glicopirrolato y otras sustancias auxiliares farmacéuticas/

cosméticas para el tratamiento de la sudoración gustativa y del síndrome de Frey.

5 En C.L. Hays y otros, "The Frey Syndrome: A Simple, Effective Treatment" [*El síndrome de Frey, un tratamiento sencillo y eficaz*], Otolaryngol Head Neck Surg. 1982, 90, 419-425, se describe un estudio clínico comparativo para el tratamiento tópico de la sudoración gustativa (síndrome de Frey) con escopolamina y glicopirrolato, que se ocupa de la sudoración patológica. En cuanto a su mecanismo de acción se revela que el glicopirrolato bloquea el estímulo nervioso de las células sudoríparas de la piel como causante de la formación de sudor primario, provocando menos efectos secundarios que la escopolamina, pues, como compuesto de amonio cuaternario, no atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra lentamente en las membranas biológicas.

10 La patente WO03/026585 describe el uso de bromuro de glicopirronio para inhibir la transpiración ecrina en el ser humano, aunque está claro que el efecto del bromuro de glicopirronio y su uso contra la hiperhidrosis ya es conocido desde hace mucho tiempo.

La patente GB 1080960 A1 describe preparados antitranspirantes que llevan bromuro de glicopirronio.

15 La patente WO-A-01/08681 revela el tratamiento de una serie de estados patológicos con composiciones basadas en glicopirrolato, una amina especial anticolinérgica. Dichos estados son, entre otros, la sudoración gustativa y el "síndrome de Frey", entendiéndose como tal la sudoración nocturna intensa en la zona de la oreja, que puede estar provocada por una irritación local o por determinados alimentos. También se menciona la hiperhidrosis (aumento de la secreción de sudor). Se revelan formulaciones apropiadas para la aplicación tópica sobre la piel, como pomadas, cremas, geles y pastas, y un soporte farmacéuticamente compatible.

20 La patente US 6 433 033 B1 revela composiciones que contienen 0,25 hasta 6% en peso, sobre todo 0,5 hasta 4% en peso de glicopirrolato junto con otros componentes farmacéuticamente aceptables. Esta composición se usa para tratar la hiperhidrosis mediante aplicación tópica.

La patente WO-A-03/011340 revela una formulación farmacéutica que contiene glicopirrolato o sales o derivados del mismo en una cantidad comprendida entre 0,05 y 20% en peso y también un vehículo tipo gel y/o un sistema soporte de tipo coloidal. Las formulaciones de glicopirrolato son de aplicación tópica para el tratamiento de la hiperhidrosis.

25 En la patente DE19516705 A1 se describe la eficacia antibacteriana de ácidos acéticos sustituidos con radicales dialquilo.

La presente invención tiene por objeto ofrecer un preparado cosmético que

- tenga mayor efecto antitranspirante,
- tenga mayor efecto desodorante,
- 30 ➤ cuide la piel y mejore su conservación,
- evite la sensación indeseada de pegajosidad del preparado,
- evite el enturbiamiento indeseado del preparado,
- altere menos el equilibrio biológico de la piel gracias a su neutralidad,
- sirva mejor de vehículo para los principios activos cosméticos y médico-dermatológicos,
- 35 ➤ tenga una mejor estabilidad físicoquímica de la formulación,
- tenga una mejor biocompatibilidad y/o
- mejores propiedades sensoriales, como por ejemplo extensibilidad o poder de penetración en la piel,

en comparación con los principios activos, combinaciones de principios activos y preparados del estado técnico.

40 Este conjunto de objetivos se resuelve mediante un preparado cosmético según las reivindicaciones principales. El objeto de las reivindicaciones secundarias son formas de ejecución ventajosas de los preparados de la presente invención así como su empleo.

Resultó sorprendente e inesperado para el especialista que dichos objetivos se resolvieran con una combinación de principios activos y un preparado cosmético de los mismos, incluyendo bromuro de glicopirronio en combinación con uno o más ácidos acéticos sustituidos con radicales dialquilo.

45 Preferentemente se establecen las siguientes relaciones ponderales, escogiendo (A : B : C) como a : b : c, de modo que a, b y c sean, independientemente entre sí, números racionales positivos de 1 hasta 200, con preferencia de 1 hasta 50, y donde

ES 2 370 133 T3

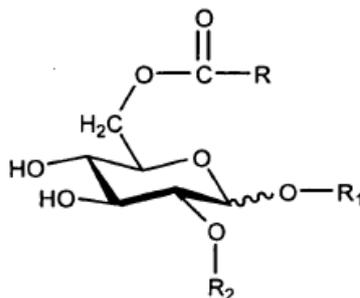
A representa la concentración de bromuro de glicopirronio expresada en partes en peso (p.ej. en % en peso),

B representa la concentración de una sustancia activa expresada en las mismas unidades de peso,

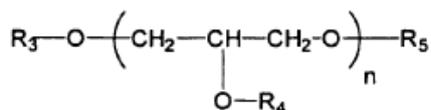
C representa la concentración de una segunda sustancia activa escogida del grupo formado por

a.) polietilenglicol(2)esteariléter y polietilenglicol(21)esteariléter,

5 b.) sustancias tensioactivas A escogidas del grupo de los derivados de glucosa caracterizados por la fórmula estructural



10 donde R representa un radical alquilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono, R1 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono y R2 un átomo de hidrógeno o un radical acilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono, y además puede haber un contenido de una o más sustancias tensioactivas B escogidas del grupo de sustancias que corresponden en general a la fórmula estructural



15 donde R3, R4 y R5, independientemente entre sí, se escogen del grupo formado por: H, radicales de ácidos grasos saturados o insaturados, ramificados o lineales, de 8 hasta 24 átomos de carbono, en los cuales puede haber hasta tres átomos de hidrógeno alifáticos sustituidos por grupos hidroxilo, y n representa un número de 2 hasta 8,

c.) uno o más ésteres parcialmente neutralizados de monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos saturados con ácido cítrico,

20 d.) uno o más polioles del grupo constituido por etilenglicol, glicerina, octoxiglicerina (2-etilhexil-glicerinéter) y alcandioles C₄-C₁₂, preferiblemente 1,2-decanodiol,

e.) uno o más hidrocoloides escogidos del grupo formado por polímeros orgánicos naturales o modificados, por polímeros orgánicos totalmente sintéticos o por polímeros inorgánicos hidrosolubles,

f.) uno o más mono-, oligo- y/o polisacáridos,

25 g.) silicatos combinados con aceites,

h.) aceites escogidos del grupo formado por benzoatos de alquilo, esteroides, carbonatos y éteres de dialquilo, hidrocarburos alifáticos de cadena lineal y/o ramificada y/o ésteres de hidrocarburo de cadena corta, sobre todo ésteres de isopropilo,

30 i.) sustancias perfumantes seleccionadas del grupo constituido por aldehídos, ésteres, iononas, metiliononas, damasconas, salicilatos, acetales y/o maderas, sobre todo Iso E Super,

j.) fenoxietanol y/o

k.) vidrios de acción antimicrobiana que contienen plata, preferiblemente

en forma de

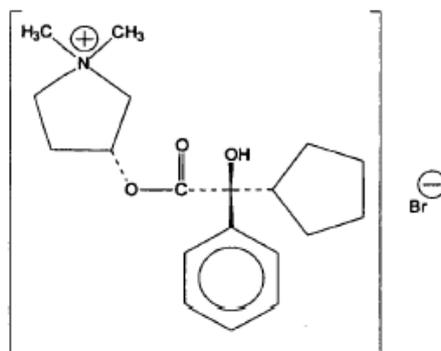
m.) una emulsión W/Si,

35 n.) un gel O/W o

o.) una barra de gelatina jabonosa.

En lo sucesivo se emplean como sinónimos los nombres glicopirrolato y bromuro de glicopirronio (denominación común internacional del bromuro de (\pm) -(R*)-3-[(S*)-(ciclopentil-hidroxi-fenilacetoxi)]-1,1-dimetilpirrolidinio).

Se prefiere el bromuro de glicopirronio caracterizado por la siguiente estructura química:



5

El glicopirrolato tiene poca o nula eficacia antimicrobiana, pero en combinación con las sustancias activas o formas a.) hasta k.) según la presente invención se obtiene sorprendentemente un efecto antimicrobiano y por tanto también antitranspirante (AT) y, sobre todo, desodorante superior al promedio.

10 Así pues el glicopirrolato también sirve para potenciar principios activos antimicrobianos. De manera sorprendente e inesperada para el especialista se ha podido demostrar que el glicolato no tiene ninguna eficacia antimicrobiana si va solo en las formulaciones empleadas; en cambio, combinado con otros principios activos, especialmente con sales de aluminio o de plata con efecto antimicrobiano, tiene una eficacia antimicrobiana claramente mejor que los principios activos sin glicopirrolato.

15 Por tanto la adición de agentes Deo/AT como las sales de aluminio, p.ej. clorhidrato de aluminio (ACH), es preferible aunque no necesariamente forzosa.

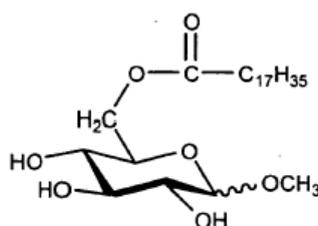
Este efecto se basa en que el glicopirrolato se deposita en la membrana de las bacterias de manera análoga a un surfactante. Aunque ello no basta para matar las bacterias, las hace más sensibles al ataque de las sustancias antibacterianas (agentes Deo/AT), las cuales pueden atravesar fácilmente la membrana o incluso destruirla, al estar alterada su integridad.

20 También se ha demostrado que es conveniente establecer el cociente $(B + C)/A$ – en el cual A, B, y C tienen el significado anteriormente descrito – en el intervalo comprendido entre 0,5 y 200, preferiblemente en el intervalo comprendido entre 1 y 50.

Las combinaciones de principios activos según la presente invención se encuentran preferentemente en forma de emulsiones O/W.

25 La adición de derivados tensioactivos de glucosa y de oligogliceríneres incrementa de manera sorprendente e imprevisible el efecto antitranspirante del bromuro de glicopirronio.

De manera especialmente ventajosa el o los derivados tensioactivos de glucosa A se seleccionan del grupo formado por el monoestearato de metilglucosa (fórmula siguiente)



(A1)

30 y el diestearato de metilglucosa (fórmula siguiente)

de 100 : 1 hasta 1 : 100, preferiblemente 50 : 1 hasta 1 : 50, con especial preferencia 20 : 1 hasta 1 : 20.

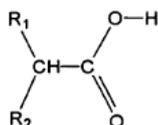
Según la presente invención los desodorantes se caracterizan de modo especialmente ventajoso porque los polioles se encuentran en concentraciones del 0,01 - 20,00% en peso, preferiblemente del 0,1 - 10,00% en peso, referido respectivamente al peso total de la composición.

- 5 Es sabido que ciertos ácidos acéticos sustituidos con dialquilo se usan como conservantes por su efecto bactericida sobre una serie de microorganismos. Así, por la patente DE-OS 19516705 es conocido el uso de ácidos acéticos sustituidos con dialquilo como principios activos antibacterianos, antimicóticos o antivirales.

- 10 Aun después de todo ello era sorprendente e imprevisible que las combinaciones de principios activos formadas por bromuro de glicopirronio y uno o más ácidos acéticos sustituidos con dialquilo o los preparados cosméticos basados en ellas, así como su empleo como principio activo de desodorantes y antitranspirantes cosméticos, superaran las desventajas del estado técnico.

Por tanto, según la presente invención, es posible obtener preparados de acción desodorante y/o antitranspirante cuya eficacia sea superior a la que cabría esperar de cada una de las sustancias por separado.

Son ventajosos según la presente invención los acéticos sustituidos con dialquilo de la fórmula



- 15 donde R_1 representa un radical alquilo ramificado o lineal de 1 - 12 átomos de carbono y R_2 un radical alquilo ramificado o lineal de 1 - 24 átomos de carbono.

Los radicales alquilo se escogen ventajosamente con R_1 = metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo.

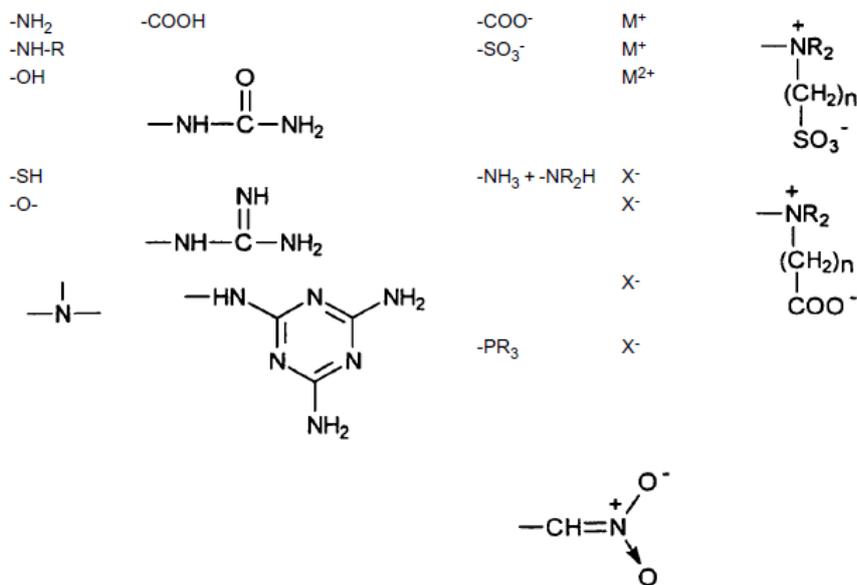
Además es ventajoso escoger los radicales alquilo con R_2 = octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo.

- 20 Resulta especialmente ventajoso escoger los derivados de ácido acético según la presente invención del grupo formado por los ácidos 2-butiloctanoico, 2-butildecanoico, 2-hexiloctanoico, 2-hexildecanoico.

Se prefiere sobre todo el ácido 2-butiloctanoico.

- 25 Según la presente invención es conveniente escoger la relación molar de bromuro de glicopirronio respecto a los ácidos acéticos sustituidos con dialquilo dentro de un intervalo de 100 : 1 hasta 1 : 100, preferiblemente 50 : 1 hasta 1 : 50, con especial preferencia 20 : 1 hasta 1 : 20.

- 30 "Hidrocoloide" es la denominación tecnológica breve del nombre más correcto "coloide hidrófilo". Los hidrocoloides son macromoléculas de forma predominantemente lineal que, además de los enlaces con las valencias principales y secundarias, ejercen fuerzas de interacción molecular entre las moléculas individuales, permitiendo la formación de una estructura reticular. Son polímeros naturales o sintéticos parcialmente hidrosolubles que en sistemas acuosos forman geles o soluciones viscosas. Aumentan la viscosidad del agua fijando moléculas de agua (hidratación) o absorbiendo e incluyendo agua en sus macromoléculas entrelazadas y limitando así la movilidad del agua. Estos polímeros hidrosolubles constituyen un gran grupo de polímeros naturales o sintéticos químicamente muy diversos, cuya característica común es su solubilidad en agua o en medios acuosos. Para ello es preciso que estos polímeros dispongan de un número suficiente de grupos hidrófilos y que no estén demasiado reticulados. Los grupos hidrófilos pueden ser de naturaleza no iónica, aniónica o catiónica, como por ejemplo:
- 35

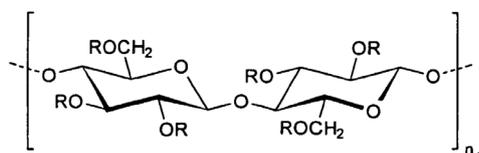


El grupo de los hidrocoloides cosmética y dermatológicamente relevantes puede dividirse en:

- 5 • compuestos orgánicos naturales como, por ejemplo, agar-agar, carragenano, tragacanto, goma arábica, alginatos, pectinas, poliosas, harina de guar, harina de semillas algarrobo, almidones, dextrinas, gelatinas, caseína;
- derivados de productos orgánicos naturales como p.ej. carboximetilcelulosa y otros éteres de celulosa, hidroxietil- e hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina y similares;
- compuestos totalmente sintéticos como p.ej. poliácridatos y polimetacrilatos, polímeros vinílicos, poliácidos carboxílicos, poliéteres, poliiminas, poliamidas, poliuretanos;
- 10 • compuestos inorgánicos como p.ej. poliácidos silícicos, minerales arcillosos como las montmorillonitas y las zeolitas, sílices.

15 La celulosa microcristalina es un hidrocoloide ventajoso en el sentido de la presente invención. Se puede adquirir, por ejemplo, bajo la marca comercial Avicel® de la firma "FMC Corporation Food and Pharmaceutical Products". Un producto especialmente ventajoso para la presente invención es el tipo Avicel® RC-591, una celulosa microcristalina modificada compuesta de 89% de celulosa microcristalina y 11% de carboximetilcelulosa sódica. Otros productos comerciales de esta clase de materias primas son el Avicel® RC/CL, el Avicel® CE-15 y el Avicel® 500.

Otros hidrocoloides ventajosos según la presente invención son, por ejemplo, las metilcelulosas, que es como se denominan los éteres metílicos de la celulosa. Se caracterizan por la siguiente fórmula estructural



20 donde R puede representar un hidrógeno o un grupo metilo.

Son especialmente ventajosos según la presente invención los éteres mixtos de celulosa, generalmente también designados como metilcelulosas, que además de un contenido predominante de grupos metilo también llevan grupos 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o 2-hidroxibutilo. Se prefieren especialmente las (hidroxipropil)metilcelulosas, por ejemplo las que pueden adquirirse bajo la marca comercial Methocel® E4M de la firma Dow Chemical Comp.

25 También es ventajosa según la presente invención la carboximetilcelulosa sódica, que es la sal sódica del éter de ácido glicólico de la celulosa, para la cual en la fórmula I R puede representar un hidrógeno y/o CH₂-COONa. Se prefieren especialmente las hidroxietilcelulosas con modificación hidrófoba, como las que pueden adquirirse bajo la marca comercial Natrosol® Plus 330 CS de la firma Aqualon. Otros derivados celulósicos conforme a la presente invención son las etilhidroxietilcelulosas (Elfacos CD 481 de la firma Akzo Nobel).

30 También se prefiere para la presente invención el xantano (nº CAS 11138-66-2), asimismo llamado goma xantana, que es un heteropolisacárido aniónico formado generalmente por fermentación de azúcar de maíz y aislado como

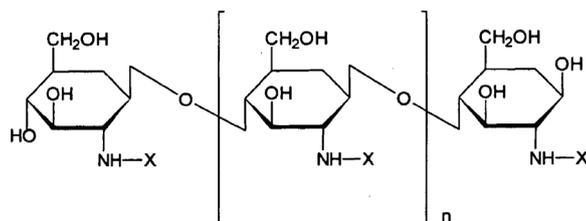
sal potásica. Se produce en condiciones aeróbicas a partir de *Xanthomonas campestris* y de algunas otras especies, con un peso molecular de 2×10^6 hasta 24×10^6 . El xantano se forma a partir de una cadena de glucosa con enlaces β -1,4 (celulosa) y cadenas laterales. La estructura de los subgrupos consta de glucosa, manosa, ácido glucurónico, acetato y piruvato. El número de unidades de piruvato determina la viscosidad del xantano.

- 5 En el sentido de la presente invención también es un gelificante ventajoso el carragenano, que como el agar se extrae de especies de algas rojas del Atlántico norte pertenecientes a la clase de las florídeas (*Chondrus crispus* y *Gigartina stellata*).

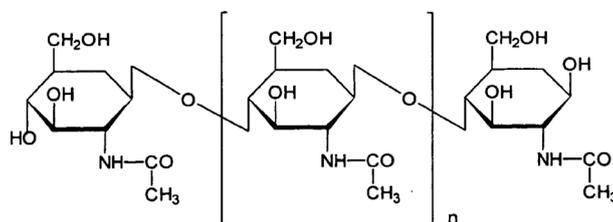
Frecuentemente se emplea la denominación carragén para el alga como producto desecado y carragenano para su extracto. El carragenano precipitado del extracto de las algas en agua caliente es un polvo incoloro o de tonalidad arenosa con un intervalo de peso molecular de 100 000 - 800 000 y un contenido de sulfato de aproximadamente el 25%. El carragenano se disuelve fácilmente en agua caliente y al enfriar forma un gel tixotrópico, incluso cuando el contenido de agua es del 95 - 98%. La solidez del gel se debe a la estructura helicoidal doble del carragenano. En él se distinguen tres partes principales: la fracción κ gelificante consta de D-galactosa-4-sulfato y 3,6-anhidro- α -D-galactosa, unidas alternadamente mediante enlace glicosídico en posición 1,3 y 1,4 (en cambio el agar contiene 3,6-anhidro- α -L-galactosa). La fracción λ no gelificante se compone de D-galactosa-2-sulfato unido mediante enlace glicosídico en posición 1,3 y restos de D-galactosa-2,6-disulfato unidos en posición 1,4 y se disuelve fácilmente en agua fría. El carragenano σ , constituido por D-galactosa-4-sulfato en posición 1,3 y 3,6-anhidro- α -D-galactosa-2-sulfato en posición 1,4, es soluble en agua y gelificante. Otro tipo de carragenano se designan con las letras griegas: α , β , γ , μ , ν , ξ , π , ω , χ . Los correspondientes cationes (K^+ , NH_4^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) también influyen en la solubilidad del carragenano.

El empleo de quitosano en preparados cosméticos es de por sí conocido. El quitosano es una quitina parcialmente desacetilada. Este biopolímero tiene, entre otras, propiedades filmógenas y se caracteriza por una sensación sedosa sobre la piel. Sin embargo tiene la desventaja de adherirse fuertemente a la piel, sobre todo, aunque de modo temporal, durante la aplicación. En algunos casos los correspondientes preparados no se pueden comercializar porque el usuario los rechaza o los valora negativamente. Es conocido, por ejemplo, el uso del quitosano para el cuidado del cabello. Como espesante o estabilizador es mejor que su precursor, la quitina, y mejora la adhesión y la resistencia al agua de los filmes poliméricos. Como representativo de un gran número de fuentes de información del estado técnico véase: H.P.Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Diccionario de materias auxiliares de farmacia, cosmética y sectores afines], tercera edición 1989, Ediciones Cantor, Aulendorf, p. 293, entrada "Chitosan".

El quitosano se caracteriza por la siguiente fórmula estructural:



donde n toma valores hasta aproximadamente 10.000 y X representa el radical acilo o hidrógeno. El quitosano se forma por desacetilación y despolimerización parcial de la quitina, caracterizada por la fórmula estructural



La quitina es un componente esencial del ectoesqueleto [το χιτίνω = en griego: el caparazón] de los artrópodos (p.ej. insectos, cangrejos, arañas) y también se encuentra en los tejidos protectores de otros organismos (p.ej. moluscos, algas, hongos).

- 40 A pH < 6 el quitosano está cargado positivamente y también es soluble en sistemas acuosos. Es incompatible con materias primas aniónicas y por lo tanto para preparar emulsiones aceite-en-agua de quitosano deben emplearse emulsionantes no iónicos, los cuales son de por sí conocidos, por ejemplo a través de la patente EP-A 776 657.

En la presente invención se prefieren los quitosanos con un grado de desacetilación > 25%, sobre todo > 55 - 99% [determinado por RMN- H^1].

ES 2 370 133 T3

Se prefiere especialmente el quitosano o los derivados de quitosano con

- A un grado de desacetilación del 75% - 98%, preferiblemente del 78 - 86%, especialmente 75 - 85%, 82 - 85% u 82 - 84%, así como 80 - 98%, sobre todo 92 - 98%;
- B una viscosidad hasta 10 mPas, especialmente de 4 - 10 mPas, sobre todo 5 - 8 mPas,
- 5 C un promedio ponderal de la distribución del peso molecular inferior a 300.000 Da, preferiblemente inferior a 160.000 Da o a 150.000 Da, especialmente inferior a 100.000 Da y sobre todo entre 20.000 - 300.000 Da, especialmente 50.000 - 160.000 Da, especialmente 50.000 - 120.000 Da y
- 10 D un promedio numérico de la distribución del peso molecular inferior a 40.000 Da, preferiblemente inferior a 35.000 Da, especialmente inferior a 27.000 Da, con especial preferencia entre 10.000 - 35.000 Da, sobre todo 10.000 - 27.000 Da.

También es ventajoso escoger quitosanos con pesos moleculares entre 10.000 y 1.000.000, sobre todo con pesos moleculares entre 100.000 y 1.000.000 (determinados por cromatografía de gel).

Los parámetros del quitosano fundamentales para la presente invención se determinan del modo siguiente.

La viscosidad de una solución a 1% se mide según Brookfield en ácido acético al 1% y a 25°C.

- 15 El peso molecular se mide mediante el análisis de GLICOPIRROLATO en una solución 0,1 molar de NaCl/0,1% en vol. de ácido trifluoroacético a 23°C con una columna PSS-Novema (10 mm, lineal, DI 8,0 mm x 300 mm), un caudal de 1,0 ml/min., una concentración de muestra de 2,0 g/l y un volumen de inyección de 20 ml.

El grado de desacetilación se puede determinar por el método de valoración directa.

- 20 Los quitosanos especialmente efectivos tienen un peso molecular entre 10.000 bis 300.000 Da, especialmente entre 50.000 -160.000 Da, un grado de desacetilación del 75 - 98%, una viscosidad máxima de 10 mPas, un promedio numérico de la distribución del peso molecular inferior a 40.000 Da y constan de al menos 50 monómeros.

Se prefieren especialmente los quitosanos con un peso molecular inferior a 160.000 Da, un grado de desacetilación del 78 - 86%, una viscosidad máxima de 10 mPas y un promedio numérico de la distribución del peso molecular inferior a 35.000 Da.

- 25 Resultaron especialmente ventajosos los quitosanos de peso molecular inferior a 100.000 Da, 78 - 84% de grado de desacetilación, una viscosidad máxima de 10 mPas y un promedio numérico de la distribución del peso molecular inferior a 27.000 Da.

Según la presente invención, para aplicaciones especiales, los quitosanos conforme a la misma se pueden escoger, preparar y usar con las siguientes combinaciones de los intervalos preferidos de los parámetros A, B, C y D.

30

A	B	C	D
Grado de desacetilación	Viscosidad	Distribución del peso molecular, promedio ponderal	Distribución del peso molecular, promedio numérico
[%]	[mPas]	[Da]	[Da]
75 - 98	máx. 10	< 300.000	< 40.000
78 - 86	4 - 10	< 160.000	< 35.000
75 - 85	5 - 8	< 150.000	< 27.000
80 - 98		< 100.000	10.000 - 35.000
80 - 85		20.000 - 300.000	10.000 - 27.000
82 - 84		50.000 - 160.000	
92 - 98		50.000 - 120.000	

Así, por ejemplo, para una formulación especial de un producto Deo/AT se prefiere tanto un preparado que contenga GLICOPIRROLATO y quitosano con A = 80 - 98%, B = 5 - 10 mPas, C = 50.000 - 120.000 Da y D = 10.000 - 27.000

como un preparado que lleve quitosano con A = 82 - 84%, B = 5 - 8 mPas, C < 160.000 Da y D < 35.000 Da.

Sorprendentemente se ha comprobado que la combinación de glicopirrolato y quitosano y los preparados que llevan esta combinación reducen la adhesión, es decir el poder de adherencia de los microorganismos a las superficies, con lo cual disminuye su cantidad en dichas superficies, incluso hasta un nivel de detección de microorganismos nulo o insignificante.

5

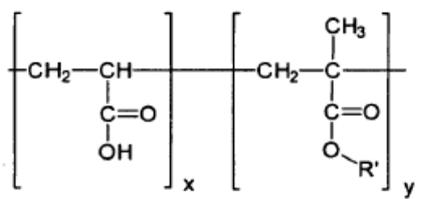
En un ensayo de adhesión con los microorganismos *Corynebacterium jeikeium* (*C. jeikeium*) se confirmó de modo impresionante la reducción sinérgica de la adhesión, tal como muestra la figura 1.

Una combinación de 0,1% en peso de glicopirrolato y 0,025 o 0,01% en peso de quitosano reduce la adhesión de la bacteria *C. jeikeium* más del 50% en comparación con el mismo porcentaje de quitosano sin adición de glicopirrolato.

10 Por lo tanto está predestinado el uso de glicopirrolato en combinación con quitosano, sobre todo en porcentajes de 0,1% en peso de glicopirrolato y 0,01 hasta 0,025% en peso de quitosano.

Los poliácridatos también se pueden emplear ventajosamente como gelificantes según la presente invención. Los poliácridatos ventajosos según la presente invención son copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo, especialmente los escogidos del grupo de los llamados carbómeros o carbopoles (Carbopol® es de hecho una marca registrada de la firma B. F. Goodrich Company). El o los copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo ventajosos según la presente invención se caracterizan por la siguiente estructura:

15



donde R' representa un radical alquilo de cadena larga y x e y son números que simbolizan la correspondiente proporción estequiométrica de los respectivos monómeros.

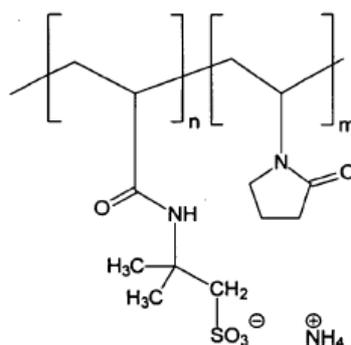
20 En la presente invención se prefieren especialmente los copolímeros de acrilato y/o de acrilato-acrilato de alquilo que pueden adquirirse bajo las marcas comerciales Carbopol® 1382, Carbopol® 981 y Carbopol® 5984 de la firma B. F. Goodrich Company, concretamente los poliácridatos del grupo de carbopoles tipo 980, 981, 1382, 2984, 5984 y sobre todo el Carbomer 2001.

25 También son ventajosos los copolímeros de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ con uno o varios monómeros escogidos entre el ácido acrílico y el ácido metacrílico o sus ésteres, reticulados con un éter alílico de la sacarosa o de la pentaeritrita.

Son ventajosos los compuestos que llevan el nombre INCI "Acrylates/C₁₀₋₃₀-Alkyl Acrylate Crosspolymer". Sobre todo son ventajosos aquellos que pueden adquirirse bajo las marcas comerciales Pemulen® TR1 Pemulen® TR2 de la firma B. F. Goodrich Company.

30 Son ventajosos los compuestos que llevan el nombre INCI "Ammoniumacryloyldimethyltaurate/N-Vinylpyrrolidone copolymer".

El copolímero o copolímeros de aciloildimetiltaurato amónico/N-vinilpirrolidona poseen ventajosamente, según la presente invención, la fórmula empírica [C₇H₁₆N₂SO₄]_n, [C₆H₉NO]_m, que corresponde a una estructura estadística como la siguiente



35 Las especies preferidas según la presente invención están registradas en el Chemical Abstracts con los números 58374-69-9, 13162-05-5 y 88-12-0 y pueden adquirirse bajo la marca comercial Aristoflex® AVC de la firma Clariant

GmbH.

Asimismo son ventajosos los copolímeros/polímeros cruzados que llevan acrilóildimetiltaurato, como por ejemplo Simugel® EG o Simugel® EG de la firma Seppic S.A.

5 Otros hidrocoloides que pueden usarse favorablemente según la presente invención son poliuretanos aniónicos solubles o dispersables en agua, que pueden obtenerse ventajosamente partiendo de

- i) al menos un compuesto que lleve dos o más átomos de hidrógeno activos por molécula,
- ii) al menos un diol que lleve un grupo ácido o grupos salinos y
- iii) al menos un diisocianato.

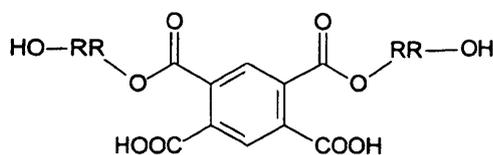
10 En el caso del componente i) se trata en concreto de dioles, aminoalcoholes, diaminas, poliesteroles y polieteroles con un peso molecular medio numérico hasta 3000 o de sus mezclas, en las cuales el 3% molar de los compuestos citados puede estar sustituido por trioles o triaminas. El componente (i) comprende especialmente al menos un 50% en peso de un poliéster-diol respecto al peso total del componente (i). Como poliéster-dioles entran en consideración todos aquellos que suelen emplearse para preparar poliuretanos, sobre todo productos de reacción de ácido ftálico y dietilenglicol, ácido isoftálico y 1,4-butanodiol, ácido isoftálico/ácido adípico y 1,6-hexanodiol, así como ácido adípico
15 y etilenglicol o 5-NaSO₃-ácido isoftálico, ácido ftálico, ácido adípico y 1,6-hexanodiol.

Son dioles útiles p.ej.: etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, neopentilglicol, polieteroles como los polietilenglicoles de peso molecular hasta 3000, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno de peso molecular medio numérico hasta 3000 o copolímeros en bloque de óxido de etileno, óxido de propileno y óxido de butileno que contienen las unidades de óxido de alquileo estadísticamente distribuidas o formando bloques dentro del polímero.
20 Se prefiere el etilenglicol, el neopentilglicol, el di-, tri-, tetra-, penta- o hexaetilenglicol. También sirven como dioles los poli(hidroxicarboxil)dioles.

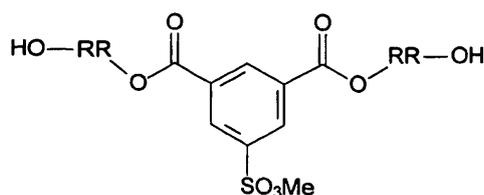
Son aminoalcoholes adecuados p.ej.: 2-aminoetanol, 2-(N-metilamino)etanol, 3-aminopropanol o 4-aminobutanol.

Son diaminas adecuadas p.ej.: etilendiamina, propilendiamina, 1,4-diaminobutano y 1,6-diaminohexano, así como las α,ω -diaminas que pueden prepararse por aminación de polióxidos de alquileo con amoniaco.

25 En el caso del componente ii) se trata en concreto del ácido dimetilolpropanoico o de compuestos de fórmula



o



donde RR representa respectivamente un grupo alquileo C₂-C₁₈ y Me Na o K.

30 En caso del componente iii) se trata ante todo de hexametildiisocianato, isoforondiisocianato, metildifenilisocianato (MDI) y/o toluilendiisocianato.

Los poliuretanos se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de los grupos i) y ii) bajo atmósfera de gas inerte y en un disolvente también inerte, a temperaturas de 70 hasta 130°C, con los compuestos del grupo iii). Esta reacción puede realizarse, si es preciso, en presencia de alargadores de cadena, a fin de obtener poliuretanos de mayor peso molecular. Como es habitual en la preparación de poliuretanos los componentes [(i)+(ii)]:(iii) se usan ventajosamente en relación molar de 0,8 - 1,1 : 1. El índice de acidez de los poliuretanos está determinado por la composición y la concentración de los compuestos del componente (ii) en la mezcla de los componentes (i)+(ii).
35

Los poliuretanos que contienen grupos ácidos son solubles o dispersables en agua tras la neutralización (parcial o total), sin ayuda de emulsionantes. En general las sales de los poliuretanos se disuelven o dispersan mejor en agua que los poliuretanos no neutralizados. Como bases para neutralizar los poliuretanos se pueden usar hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido sódico y el hidróxido potásico; carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato
40

- potásico o bicarbonato potásico e hidróxidos de metales alcalinotérreos como el hidróxido cálcico, óxido cálcico, hidróxido magnésico o carbonato magnésico, así como amoníaco y aminas. Para neutralizar los poliuretanos que contienen grupos ácidos han dado buenos resultados el 2-amino-2-metilpropanol, la dietilaminopropilamina y la triisopropanolamina. La neutralización de los poliuretanos que contienen grupos ácidos también se puede realizar con mezclas de varias bases, p.ej. mezclas de hidróxido sódico y triisopropanolamina. Según el tipo de aplicación se puede efectuar una neutralización parcial, p.ej. hasta el 20 - 40%, o total, es decir hasta el 100%.

Estos polímeros y su preparación están descritos con mayor detalle en la patente DE-A-42 25 045, la cual se toma aquí como referencia en su integridad.

Los poliuretanos catiónicos y poliureas solubles o dispersables en agua pueden prepararse a partir de

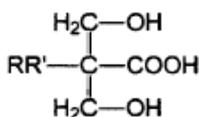
- 10 a) al menos un diisocianato, que puede estar reaccionado previamente con uno o más compuestos dotados de dos o más átomos de hidrógeno activos por molécula, y
- b) al menos un diol, un aminoalcohol primario o secundario, una diamina primaria o secundaria o una triamina primaria o secundaria con uno o más átomos de nitrógeno amínicos terciarios, cuaternarios o terciarios protonados.
- 15 Los diisocyanatos preferidos son los arriba indicados. Compuestos con dos o más átomos de hidrógeno activos son los dioles, aminoalcoholes, diaminas, poliésteroles, poliamidodiaminas y polieteroles.

- Los poliuretanos se preparan del modo descrito arriba. En las poliureas se pueden generar agrupaciones catiónicas cargadas a partir de los átomos de nitrógeno amínicos terciarios por protonación, p.ej. con ácidos carboxílicos como el ácido láctico, o por cuaternización, p.ej. con agentes de alquilación como halogenuros o sulfatos de C1 hasta C4. Son ejemplos de agentes de alquilación el cloruro de etilo, el bromuro de etilo, el cloruro de metilo, el bromuro de metilo, el sulfato de dimetilo y el sulfato de dietilo.

Estos polímeros y su preparación están descritos con mayor detalle en la patente DE-A-42 41 118, la cual se toma aquí como referencia en su integridad.

Se pueden obtener poliuretanos lineales con grupos carboxilato a partir de

- 25 i) un ácido 2,2-hidroximetilcarboxílico de la fórmula



donde RR' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂₀, el cual usa en cantidad suficiente para que en el poliuretano haya 0,35- 2,25 miliequivalentes de grupos carboxilo por g de poliuretano,

- 30 ii) 10 – 90% en peso respecto al peso del poliuretano de uno o más compuestos orgánicos con no más de dos átomos de hidrógeno activos y
- iii) uno o más diisocyanatos orgánicos.

Por último los grupos carboxilo contenidos en el poliuretano se neutralizan, al menos parcialmente, con una base adecuada. Estos polímeros y su preparación están descritos en la patente DE-A-619 111, la cual se toma aquí como referencia en su integridad.

- 35 También se prefieren los productos carboxilados de la condensación de anhídridos de ácidos tri- o tetracarboxílicos y dioles, diaminas o aminoalcoholes (poliésteres, poliamidas o poliésteramidas). Estos polímeros y su preparación están descritos más detalladamente en la patente DE-A-42 24 761, la cual se toma aquí como referencia en su integridad.

- 40 También se prefieren los poliacrilatos y polimetacrilatos descritos más detalladamente en las patentes DE-A-43 14 305, 36 27 970 y 29 17 504. Estas publicaciones se adoptan aquí íntegramente como referencia.

- Los polímeros utilizables según la presente invención tienen preferiblemente un valor K de 25 - 100, sobre todo de 25 - 50. En los productos de la presente invención el contenido de polímeros está generalmente comprendido en el intervalo de 0,2 – 20% en peso. La sal se usa en una cantidad efectiva para mejorar la intercambiabilidad de los polímeros. En general la cantidad de sal utilizada es de 0,02 – 10% en peso, preferiblemente de 0,05 – 5% en peso y sobre todo de 0,1 – 3% en peso respecto al peso total del producto.

Según la presente invención es ventajoso escoger la relación molar de bromuro de glicopirronio respecto a uno o más hidrocoloides en el intervalo de 100 : 1 hasta 1 : 100, preferiblemente de 50 : 1 hasta 1 : 50, con especial

preferencia 20 : 1 hasta 1 : 20.

Como mono-, oligo- y/o polisacáridos o "derivados de hidratos de carbono", también denominados abreviadamente carbohidratos, son adecuados los azúcares y los azúcares sustituidos o los compuestos que contienen radicales de azúcares. Entre los azúcares también cuentan especialmente las respectivas formas desoxi.

5 Se prefieren los siguientes principios activos con estructuras de azúcar:

1. Monosacáridos

Son monosacáridos apropiados, p.ej., las tetrosas, pentosas, hexosas y heptosas. Se prefieren las pentosas y las hexosas. Las estructuras cíclicas comprenden furanosas y piranosas, incluyendo tanto los isómeros D y L como los anómeros α y β . También son adecuadas las formas desoxi.

10 1. Disacáridos

Son disacáridos apropiados, p.ej., los formados por uniones binarias de los monosacáridos arriba citados. La unión puede ser por enlace glicosídico α o β entre ambas unidades. Se prefiere la sacarosa, la maltosa, la lactobiosa.

3. Oligosacáridos

15 Los oligosacáridos apropiados constan de varias unidades de azúcar, p.ej. 2-7, preferiblemente de los azúcares descritos bajo 1 y 2, sobre todo de 2 hasta 4 unidades, ensambladas mediante las formas de enlace anteriormente mencionadas. Además de los disacáridos, como oligosacáridos se prefieren especialmente los trisacáridos.

4. Aminoazúcares

20 Son apropiados los mono-, di- y oligosacáridos, sobre todo como los anteriormente descritos, con uno más grupos amino, que pueden estar acilados, especialmente acetilados. Se prefieren la ribosilamina, la N-acetilglucosamina y la N-galactosilamina.

Asimismo se emplean ventajosamente ésteres de azúcar con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo fosfatos de azúcar, ésteres de azúcar con ácidos carboxílicos o azúcares sulfatados, sobre todo ésteres de los azúcares anteriormente descritos.

25 5. Los ésteres preferidos de azúcar del ácido fosfórico son glucosa-1-fosfato, fructosa-1-fosfato, glucosa-6-fosfato o manosa-6-fosfato.

6. Los ésteres preferidos de azúcares y ácidos carboxílicos se obtienen p.ej. con ácidos carboxílicos de longitud de cadena C1 hasta C24, por ejemplo cetearilglucósido (de la firma Seppic: Montanol 68); caprilil/caprilglucósido (de la firma Seppic: Oramix CG-110); decilglucósido (de la firma Seppic: Oramix NS-10), pero sobre todo también los acetatos de azúcar, preferiblemente de los azúcares anteriores.

30 7. También se prefieren los éteres de azúcares, sobre todo de los azúcares anteriores, con alcoholes de longitud de cadena C1 hasta C24, p.ej. PlantarenR 1200 (de la firma Henkel) o PlantarenR 2000 (de la firma Henkel).

8. Asimismo son adecuados p.ej. los productos de reacción de azúcares con óxido de etileno y/o con óxido de propileno, preferiblemente con los azúcares anteriores. Son apropiados los productos de E/O con hasta 40 unidades éter.

35 9. Glicolípidos

Los glicolípidos preferidos son glicoesfingolípidos, sobre todo ceramidas, cerebrósidos, gangliósidos y sulfátidos.

10. Polisacáridos (de origen natural y sintético)

40 Los polisacáridos pueden ser lineales o ramificados y son apropiados tanto los homopolisacáridos como los heteropolisacáridos, sobre todo los de azúcares como los descritos bajo 1. hasta 7. Los polisacáridos preferidos son almidón, glucógeno, celulosa, dextrano, tunicina, inulina, quitina, especialmente quitosano, ácido algínico y alginatos, gomas vegetales, mucosidades corporales, pectinas, mananos, galactanos, xilanos, arabana, poliosas, sulfatos de condroitina, heparina, ácido hialurónico y glicosaminglicanos, hemicelulosas, celulosas sustituidas y almidones sustituidos, sobre todo los respectivos polisacáridos sustituidos con hidroxialquilo.

Se prefiere especialmente el quitosano, tal como se ha dicho anteriormente.

45 Los polisacáridos pueden constar p.ej. de 4 hasta 1.000.000, especialmente de 10 hasta 100.000 monosacáridos. Se eligen preferiblemente aquellas longitudes de cadena que garantizan la solubilidad o la incorporación del principio activo en el correspondiente preparado.

Las sustancias activas adicionales según la presente invención se pueden emplear individualmente. No obstante

también es posible utilizar conjuntamente dos, tres o más sustancias activas. Concretamente se pueden combinar monosacáridos y oligosacáridos, pudiendo escoger respectivamente un sacárido o bien dos o tres o más azúcares. Junto con los azúcares anteriormente citados o sus combinaciones también puede emplearse ventajosamente uno o más polisacáridos.

5 Se prefieren las siguientes combinaciones y preparados de las mismas, así como sus aplicaciones. Se prefieren las siguientes combinaciones formadas por al menos tres principios activos escogidos del grupo que comprende

aldopentosas y cetopentosas,

aldohexosas y cetoheptosas y

aldoheptosas y cetoheptosas.

10 Los azúcares mencionados también se pueden encontrar concretamente en su forma desoxi y en la forma de los derivados según la presente invención, lo cual es válido asimismo para las siguientes combinaciones preferidas.

Se prefieren especialmente las combinaciones, sobre todo las que contienen al menos tres principios activos con al menos un desoxiazúcar o al menos un derivado de desoxiazúcar o al menos un disacárido o al menos un trisacárido, los cuales también pueden hallarse respectivamente en forma de derivados según la presente invención o en forma desoxi.

15

Además se prefieren especialmente combinaciones de al menos tres principios activos que contienen fucosa, las cuales también pueden encontrarse respectivamente en forma de los derivados según la presente invención.

Se prefieren especialmente las siguientes combinaciones de principios activos a) - f):

a) fucosa,

20 rafinosa y

galactosa

b) glucosa-6-fosfato,

manosa-6-fosfato y

manosa

25 c) rafinosa,

N-acetil-glucosamina, y

fucosa

d) manosa,

ramnosa y

30 fucosa

e) galactosa,

N-acetil-glucosamina y

fucosa

f) manosa,

35 rafinosa y

galactosa.

También se prefieren los respectivos componentes individuales de las combinaciones y las combinaciones binarias formadas por dos principios activos de dichas combinaciones terciarias.

40 También se puede combinar respectivamente uno o varios azúcares del grupo de los fosfatos de azúcar y/o de los aminoazúcares y acetilaminoazúcares con un azúcar o varios azúcares del grupo de los monosacáridos y/o de los oligosacáridos.

Según la presente invención es conveniente escoger la relación molar de bromuro de glicopirronio a mono-, oligo-

y/o polisacáridos dentro del intervalo de 100 : 1 hasta 1 : 100, preferiblemente de 50 : 1 hasta 1 : 50, con especial preferencia de 20 : 1 hasta 1 : 20.

5 Fue sorprendente que las composiciones de la presente invención no solo fueran adecuadas para uso cosmético, sino que además fueran más eficaces y suavizantes que las composiciones del estado técnico. Al parecer los silicatos impiden, al menos significativamente, la sedimentación del bromuro de glicopirronio en la fase orgánica de los preparados oleosos. La adición de silicatos aumenta el efecto antitranspirante del bromuro de glicopirronio de manera sorprendente e imprevisible.

Como silicatos se entienden preferentemente los filosilicatos modificados, los minerales arcillosos y/o las sílices.

10 Los silicatos son sales y ésteres (ésteres del ácido silícico) del ácido ortosilícico $[\text{Si}(\text{OH})_4]$ y de sus productos de condensación. Las fórmulas químicas de los filosilicatos solo pueden ser aproximadas, porque tienen un gran poder de intercambio iónico y el silicio puede estar sustituido por aluminio y éste a su vez por magnesio, Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} y análogos. La posible carga negativa resultante de las capas suele estar compensada por cationes, sobre todo por Na^+ y Ca^{2+} situados en capas intermedias.

15 Son filosilicatos ventajosos, por ejemplo, aquellos cuyo máximo recorrido medio de dilatación es inferior a 10 nm, cuando no están modificados ni hinchados. Por ejemplo, las dilataciones medias de las partículas de los filosilicatos modificados empleados pueden ser de 1000 nm x 100 nm x 1 nm e inferiores. El tamaño efectivo de las partículas de filosilicato modificado en una formulación cosmética o dermatológica depende naturalmente de la cantidad de sustancias embebidas.

20 En el sentido de la presente invención como filosilicatos modificados son ventajosas, por ejemplo, las esmectitas modificadas. Las esmectitas son siempre minerales arcillosos de tres capas (filosilicatos 2:1), con un tamaño de partícula muy fino (en la mayoría de los casos < 2 nm), que se presentan predominantemente en forma laminar, musgosa o de agregados esféricos, en los cuales hay una capa central de cationes coordinados octaédricamente formando sándwich entre dos capas de tetraedros de $[(\text{Si},\text{Al})\text{O}_4]$. Como esmectitas modificadas son ventajosas p.ej. las montmorillonitas, que corresponden aproximadamente a la fórmula química $\text{Al}_2[(\text{OH})_2/\text{Si}_4\text{O}_{10}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ o $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ y representan minerales arcillosos pertenecientes a las esmectitas dioctaédricas.

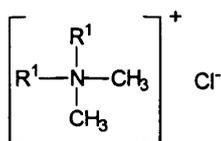
25 También son especialmente ventajosas en sentido de la presente invención, por ejemplo, las hectoritas modificadas. Las hectoritas son del grupo de las esmectitas y tienen la fórmula química aproximada $\text{M}^{+}_{0,3}(\text{Mg}_{2,7}\text{Li}_{0,3})[\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2]$, donde M^+ representa casi siempre Na^+ .

30 Asimismo son ventajosas en el sentido de la presente invención las bentonitas modificadas. Las bentonitas son arcillas y rocas que contienen esmectita, sobre todo montmorillonita, como mineral principal. Las bentonitas "brutas" son bentonitas de calcio (conocidas en Gran Bretaña como "fullers earth", tierra de batán) o bentonitas de sodio (también llamadas bentonitas de Wyoming).

35 Los filosilicatos modificados en el sentido de la presente invención son silicatos laminares, sobre todo los tipos de filosilicato ya mencionados, cuya organofilia (también llamada lipofilia) ha sido incrementada – por ejemplo mediante reacción con compuestos de amonio cuaternario. Estos silicatos laminares también se designan como filosilicatos organófilos.

Son especialmente ventajosas en el sentido de la presente invención las llamadas Bentonitas, es decir, derivados orgánicos de montmorillonitas (o bentonitas) y/o de hectoritas preparados por reacciones de intercambio iónico con bases de alquilamonio.

40 Los filosilicatos modificados ventajosos en el sentido de la presente invención se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de silicatos laminares con Quaternium-18. El Quaternium-18 es una mezcla de sales de cloruro amónico cuaternario que se describen mediante la siguiente fórmula estructural:



45 donde los radicales R^1 se eligen, independientemente entre sí, entre los radicales sebáceos hidrogenados con una longitud de cadena de 12 hasta 20 átomos de carbono.

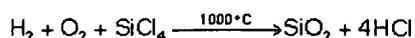
50 En la presente invención se prefiere particularmente la hectorita estearalconio, un producto de reacción de hectorita con estearalconio (cloruro de bencildimetilestearilamonio), y la hectorita-Quaternium-18, un producto de reacción de hectorita con Quaternium-18, los cuales pueden adquirirse p.ej. de la firma Nordmann & Rassmann bajo las marcas comerciales Bentone 27 y Bentone 38. También se prefiere la bentonita Quaternium-90, un producto de reacción de bentonita con Quaternium-90 que puede adquirirse con la marca comercial Tixogel VP-V de la firma Süd-Chemie. Este nombre indica que el radical alquilo R^1 de este producto es de origen vegetal, lo cual le otorga propiedades

especialmente ventajosas según la presente invención en cuanto al espesamiento de la fase matriz y a la facilidad de remover el principio activo suspendido.

5 Con los minerales arcillosos se puede usar adicionalmente un agente denominado activador, que tiene la misión de deslaminar el mineral arcilloso empleado, lo cual también se conoce como activación. Para ello suelen utilizarse pequeñas moléculas polares como carbonato de propilenglicol y etanol, que por aporte de energía mecánica se deslizan entre las capas laminares del mineral arcilloso, facilitando el proceso deseado por interacción electrostática con ellas. Además forman enlaces de puente de hidrógeno con las plaquitas del mineral arcilloso deslaminado y por medio de esta función – actuando dualmente casi como pinza y bisagra – contribuyen a mantener la estructura resultante, similar a un castillo de naipes.

10 A nivel microscópico los procesos descritos producen un espesamiento de la matriz líquida que se refleja en un aumento de viscosidad fácilmente observable a nivel macroscópico. Estos sistemas suelen presentar una tixotropía muy marcada.

15 Las sílices son compuestos de fórmula general $(\text{SiO}_2)_m \cdot n\text{H}_2\text{O}$. En la presente invención tienen gran importancia las sílices pirogénicas. La denominación sílices pirogénicas comprende ácidos silícicos altamente dispersos, preparados por hidrólisis a la llama (tipo A), que consiste en descomponer tetracloruro de silicio en una llama de gas detonante:



20 En su superficie casi exenta de poros hay muchos menos grupos OH que en las sílices precipitadas. A causa de su hidrofilia, debida a los grupos silanol, las sílices sintéticas se someten con frecuencia a un postratamiento químico, en el cual los grupos OH reaccionan, p.ej., con clorosilanos orgánicos, para formar superficies modificadas, p.ej. hidrófobas, que amplían considerablemente su campo de aplicación industrial. Se pueden adquirir bajo las marcas comerciales Aerosil y Cab-O-Sil, con distintas propiedades.

25 El empleo de silicatos y también de arcillas modificadas, como las bentonitas, en formulaciones cosméticas ya es conocido. También se conocen desodorantes cosméticos que contienen estas arcillas modificadas, p.ej. a través de la patente EP-0 319 168. Sin embargo, por su naturaleza química, estos materiales son totalmente inadecuados para actuar como agentes desodorantes. En las formulaciones del estado técnico solo figuran como sustancias auxiliares o aditivos para mejorar su consistencia u otra característica análoga.

Se ha demostrado que los silicatos se pueden incorporar con éxito en todos los tipos usuales de formulación de desodorantes, por ejemplo en aerosoles, polvos, atomizadores, atomizadores de polvo, desodorantes de bola, en barra, tinturas y otros más.

30 Han resultado especialmente ventajosas las formulaciones con un contenido efectivo de bentonitas, esmectitas y sílices.

Asimismo puede ser conveniente agregar a las composiciones aditivos cosméticos habituales como por ejemplo conservantes, antioxidantes, fotoestabilizadores, etc.

35 Por lo demás hay que observar las pautas usuales en la elaboración de formulaciones cosméticas, con la cuales ya está familiarizado el especialista.

Los silicatos pueden incorporarse fácilmente a las composiciones de la presente invención. Preferentemente se añaden en forma de partículas finamente divididas a los demás componentes de la formulación, ventajosamente en presencia de un dispersante.

40 Según la presente invención es conveniente que la relación molar de bromuro de glicopirronio respecto a uno o más silicatos esté comprendida en el intervalo de 100 : 1 hasta 1 : 100, preferiblemente de 50 : 1 hasta 1 : 50, con especial preferencia de 20 : 1 hasta 1 : 20.

Las concentraciones de silicatos son preferiblemente del 0,05 -10,00% en peso. Los silicatos se hallan con especial preferencia a concentraciones del 0,10 - 7,50% en peso, sobre todo del 0,20 - 5,00% en peso. Los datos de la concentración se refieren respectivamente al peso total de la composición.

45 La combinación de glicopirrolato con perfumes escogidos del grupo de los aldehídos, ésteres, iononas, metiliononas, damasconas, salicilatos, acetales y/o maderas (Iso E Super) produce un mejor efecto desodorante.

50 Para minimizar el efecto negativo del sudor se acostumbra a reducir la secreción axilar con productos AT y a evitar el olor desagradable de las axilas con agentes desodorantes. Para la apreciación del rendimiento del producto por parte del usuario es decisiva la combinación con un perfume que asegure la permanencia de un olor agradable en la axila. Hasta la fecha cierto grupo de sustancias olorosas necesarias para obtener un perfume óptimo no se podían usar, o solo en cantidad insignificante, porque eran inestables en presencia de agentes AT corrientes.

Sorprendentemente se encontró que la sustitución de los clásicos agentes AT a base de aluminio por glicopirrolato

permitía la incorporación estable de ingredientes perfumantes que, a pesar de ser importantes para la optimización del perfume, estaban excluidos hasta la fecha del uso principal. Entre estas destacadas sustancias perfumantes figuran sobre todo los grupos químicos de los aldehídos, ésteres, iononas y metiliononas, damasconas, salicilatos, acetales y/o muchas maderas, especialmente el Iso E Super.

- 5 Como agente antitranspirante o desodorante para los preparados cosméticos se prefiere especialmente el uso de glicopirrolato combinado con sustancias perfumantes del grupo de los aldehídos, entre ellos, preferiblemente, lillial, alfa-hexilcinamal y también helional, citral, vertocitral, fenilacetaldehído; ésteres, con preferencia acetato de linalilo, acetato de terpinilo, pero igualmente butirato de dimetilbencilcarbinilo, caprilato de alilo; iononas, metiliononas, damasconas, salicilatos, acetales y/o maderas, sobre todo Iso E Super, pero también Vertofix Coeur, Trimofix O. El empleo de glicopirrolato, en lugar de agentes AT corrientes como las sales de Al, permite además la incorporación estable de ingredientes perfumantes. Por tanto es preferible prescindir del uso de agentes AT a base de Al y lograr a pesar de ello un efecto AT y desodorante.

- 15 Es preferible emplear glicopirrolato en vez de, por ejemplo, clorhidrato de aluminio (ACH), en combinación con una o más sustancias perfumantes hasta un contenido < 1% en peso, especialmente hasta el 0,5% en peso, respecto a la masa total del preparado cosmético.

Las sustancias perfumantes mencionadas están excluidas hasta ahora del uso principal y su contenido es nulo o insignificante porque no son estables en presencia de agentes AT clásicos. Gracias al uso conforme a la presente invención de estas sustancias perfumantes en los productos Deo/AT, el olor del perfume en las axilas permanece mucho tiempo después de la aplicación, con lo cual se alcanza un efecto desodorante adicional.

- 20 La combinación de glicopirrolato con fenoxietanol incrementa el efecto Deo/AT. La combinación del glicopirrolato hidrófilo con el fenoxietanol lipófilo hace que el glicopirrolato se mantenga en la fase orgánica de un preparado cosmético, por ejemplo una emulsión. Por tanto el carácter lipófilo de la piel facilita la penetración del glicopirrolato en ella y a la vez se consigue un mayor rendimiento.

- 25 La combinación de glicopirrolato con vidrio antimicrobiano de composición apropiada facilita la elaboración de preparados cosméticos que además del efecto AT y antimicrobiano tienen un aspecto agradable y sobre todo cuidan la piel.

- 30 La ventaja especial de los preparados de la presente invención es que los vidrios de plata, en particular también gracias a su forma finamente dividida, no afectan de ninguna manera al uso, en comparación con los cosméticos corrientes. La ventaja de la presente invención reside en la estabilidad al almacenamiento y por tanto en la eficacia durante un largo periodo de tiempo y especialmente en la estabilidad del color frente a factores externos como el calor o la luz solar. Así los preparados de la presente invención no se ennegrecen u oscurecen en comparación con otros productos cosméticos que contienen plata.

Los datos de la composición vítrea en % molar se refieren a los componentes sin óxido de plata. La cantidad de óxido de plata expresada en % en peso respecto a la masa total del vidrio de plata se indica luego adicionalmente.

- 35 En particular un material con una composición vítrea

P_2O_5	40 - 60	% molar,
R^1O	35 - 55	% molar,
R^2O	0 - 5	% molar,
SiO_2, Al_2O_3	5 - 20	% molar y
Ag_2O	0,1 - 5	% en peso y

40

un material con una composición vítrea

P_2O_5	45 - 55	% molar,
CaO, MgO	35 - 50	% molar,
$Na_2O K_2O$	0 - 5	% molar,
SiO_2	0 - 5	% molar,
Al_2O_3	5 - 15	% molar y
Ag_2O	0,5 - 3	% en peso,

45

así como preferiblemente un material con una composición vítrea

ES 2 370 133 T3

P₂O₅ 50 % molar,

MgO 44 % molar,

Al₂O₃ 6 % molar,

respecto a la cantidad total del vidrio exento de óxido de plata y

5 Ag₂O 2 % en peso,

respecto a la masa total del vidrio,

o con una composición vítrea

P₂O₅ 73,35 % en peso,

MgO 18,33 % en peso,

10 Al₂O₃ 6,32 % en peso y

Ag₂O 2,0 % en peso,

respecto a la masa total de vidrio, ha resultado especialmente efectiva y adecuada para el uso.

El Ionpure A es un vidrio de plata preferido y un producto comercial de la firma Ishizuka, JP. El C 1193 también es un vidrio de plata que se puede adquirir en el mercado.

15 En la figura 3 se representa la reducción del número de células (C. xerosis) por los preparados que comprenden GLICOPIRROLATO y vidrios de plata, en comparación con preparados que solo llevan GLICOPIRROLATO o vidrios de plata (C-1193 o Ionpure A). Aquí también se nota el sinergismo respecto a la reducción del número de células.

20 Como preparado o material de la presente invención se entiende en este contexto todo lo que puede aplicarse sobre la piel humana o animal y garantizar la deposición y cesión de plata al entorno. Dichos materiales son en concreto cosméticos, especialmente preparados cosméticos a base de emulsiones, preparados de limpieza desinfectantes y emplastos antimicrobianos, compresas o paños.

Estos materiales contienen preferiblemente 0,001 – 40% en peso, sobre todo 0,05 – 1% en peso del vidrio plateado respecto a la masa total del material.

25 El contenido de plata antimicrobiana o desinfectante está disponible en forma de iones plata libre, pero solamente está indicado como Ag₂O en la composición del vidrio.

Los preparados que contienen vidrio de plata son generalmente emulsiones o hidrogeles acuosos que además de las sustancias hidratantes habituales también pueden llevar principios activos especiales, como por ejemplo

- sustancias para aliviar inflamaciones y sustancias refrescantes,
- sustancias de anestesia local y/u
- 30 ▪ otros principios activos cosméticos, farmacéuticos y/o dermatológicos de uso tópico.

Se usan p.ej. principios activos mitigadores o inhibidores de las inflamaciones, obtenidos de las plantas, como el azuleno y el bisabolol (manzanilla), glicirrina (regaliz), hamamelina (hamamelis) o extractos completos, p.ej. de aloe vera o de manzanilla, que dan buenos resultados en caso de inflamaciones leves y reacciones eritematosas locales. Lo mismo vale para las cremas con un contenido elevado de aceites etéricos o pantenol.

35 Gracias al efecto antimicrobiano o desinfectante del vidrio de plata los preparados sirven, entre otras cosas, para la profilaxis y el tratamiento de la piel inflamada y/o para protegerla.

40 Para el especialista resultó sorprendente e imprevisible que una base de agua en aceite de silicona para un gel AT transparente con glicopirrolato como principio activo resolviera globalmente los objetivos. La sustitución completa o parcial de sales de aluminio por glicopirrolato permite reducir el índice de refracción de la fase acuosa de modo que en la fase de aceite de silicona se pueda incorporar una cantidad mucho mayor de aceites de silicona económicos con un índice de refracción más bajo. Con ello también se reduce significativamente la sensación indeseada de pegajosidad de los productos.

45 La mayor posibilidad de elección para la fase de aceite de silicona también permite aumentar al mismo tiempo la proporción de aceites de silicona poco volátiles, con lo cual disminuye notablemente el enturbiamiento, inaceptable para el usuario, que sufren los productos tras la apertura.

- Además la sustitución de sales de aluminio y de aluminio-circonio por glicopirrolato facilita la preparación de geles transparentes, ya que la reducción o supresión de sales de aluminio – a menudo de difícil incorporación galénica – permite el empleo adicional de sustancias auxiliares para ajustar los índices de refracción de la fase acuosa y de la fase de aceite de silicona. Concretamente, la sustitución de aceites muy volátiles por sustancias auxiliares y aceites poco volátiles reduce el riesgo de enturbiamiento del gel acabado mediante la evaporación de los componentes más volátiles de la formulación antes o durante el mezclado de la fase acuosa con la fase orgánica.
- Asimismo, de manera sorprendente e imprevisible para el especialista, se observa que al contrario que los productos AT corrientes el glicopirrolato es capaz de desplegar su efecto AT sin retardo ni merma de rendimiento.
- Otro efecto importante de los geles según la presente invención es que la sustitución de las sales de aluminio fuertemente ácidas por bromuro de glicopirronio mejora el cuidado de la piel.
- Otra ventaja es que una fase orgánica con mayor contenido de aceites de silicona de índice de refracción más bajo mejora las características sensoriales.
- En la presente invención se prefieren los preparados antitranspirantes en forma de gel transparente basados en emulsiones O/W-PIT con un contenido de bromuro de glicopirronio.
- Para el especialista resultó sorprendente e imprevisible que una base de aceite-en-agua preparada por tecnología PIT para un gel AT transparente formulado con glicopirrolato como principio activo resolviera completamente los problemas planteados. La sustitución de sales de aluminio por glicopirrolato da más libertad para elegir el sistema emulsionante, p.ej. permite el uso de emulsionantes exentos de PEG, que son comparativamente más compatibles con la piel. La supresión de las sales de aluminio fuertemente catiónicas también permite usar menores cantidades de espesantes asociativos en comparación con los geles que contienen ACH, para llegar a la misma viscosidad. Además, al prescindir del ACH se dispone de otros espesantes asociativos a cuyo empleo había que renunciar por motivos de estabilidad.
- De este modo se obtienen geles AT transparentes que no se enturbian por evaporación de componentes orgánicos muy volátiles tras la apertura del envase y cuya elaboración ofrece mayores posibilidades de variar las formulaciones a bajo coste en comparación con las clásicas emulsiones PIT transparentes.
- Para el especialista resultó sorprendente e inesperado que la sustitución de las sales de aluminio por glicopirrolato desplazara la temperatura PIT hasta valores más bajos. Ello permite por una parte reducir los costes de fabricación y por otra procurar que las gotitas de la fase orgánica tengan un tamaño aún menor, a fin de obtener geles todavía más transparentes.
- Otro efecto importante de los geles según la presente invención es que la sustitución de las sales de aluminio fuertemente ácidas por bromuro de glicopirronio mejora el cuidado de la piel.
- Por tanto es preferible prescindir del uso de PEG y de principios activos AT basados en aluminio, y se considera positivo el uso de emulsionantes libres de PEG. Con la presente invención se obtienen preparados antitranspirantes en forma de barra con buenas propiedades sensoriales y menor efecto de blanqueo, combinando formulaciones acuosas de gel jabonoso en barra con un contenido de bromuro de glicopirronio.
- De manera sorprendente e inesperada para el especialista, con las barras de gel jabonoso se logró el efecto AT
- sin que la adición del agente AT perjudicara la estructura gelatinosa de la barra
 - sin que el efecto AT del agente AT resultara menoscabado por el elevado valor del pH (alrededor de 10) de la barra de gel jabonoso.
- Otro efecto importante de los geles según la presente invención es que la sustitución de las sales de aluminio fuertemente ácidas por bromuro de glicopirronio mejora el cuidado de la piel.
- Se vio sorprendentemente que el glicopirrolato de las formulaciones tensioactivas de limpieza también despliega un efecto Deo/AT después de lavar la piel, lo cual se explica porque el mecanismo de acción del glicopirrolato difiere básicamente del de otros agentes AT. Las glándulas sudoríparas no se tapan, sino que se desactivan.
- Es especialmente ventajoso el empleo en jabones líquidos o en barra. En combinación con jabones los agentes AT clásicos forman precipitados insolubles que se aglutinan. Éste no es el caso con glicopirrolato.
- También es especialmente ventajosa la combinación de glicopirrolato con polímeros catiónicos y/o aceites lipófilos en productos que contienen tensioactivos, porque éstos mejoran notablemente la acción del principio activo y por lo tanto la eficacia.
- Elaboración de jabón:
- Los fideos de jabón básico se dosifican con la suspensión de colorante y los demás componentes a un mezclador de

jabón corriente (mezclador de tornillo sin fin con disco perforado), se homogeneizan mezclando repetidamente, se extraen a través de una extrusora con glicopirrolato, se cortan y se elaboran en piezas como es habitual.

Por lo tanto también en este caso es preferible prescindir del uso de agentes AT, sobre todo de antitranspirantes a base de aluminio como el ACH.

- 5 Las formulaciones cosméticas, farmacéuticas o dermatológicas de la presente invención anteriormente descritas pueden contener preferiblemente, además de una o más fases orgánicas, una o más fases acuosas y por ejemplo estar en forma de emulsiones W/O, O/W, W/O/W o O/W/O, de no haber escogido su forma preferida anteriormente descrita. Estas emulsiones también pueden ser preferiblemente del tipo Pickering o una emulsión atomizable. En este caso pueden impregnarse con dichas emulsiones formas de aplicación como los emplastos.
- 10 Según el uso de la presente invención los preparados cosméticos, en concreto los antitranspirantes y desodorantes, se caracterizan de manera especialmente ventajosa por contener el bromuro de glicopirronio en concentraciones del 0,01 - 10,00% en peso, preferiblemente del 0,05 - 5,00% en peso, con especial preferencia del 0,1 - 3,00% en peso, respecto al peso total del preparado.

- 15 Según el uso de la presente invención los preparados se caracterizan de manera especialmente ventajosa porque la sustancia o sustancias activas, independientemente entre sí o combinadas, se encuentran en una proporción del 0,01 - 10,00% en peso, preferiblemente del 0,05 - 5,00% en peso, con especial preferencia del 0,1 - 3,00% en peso, respecto al peso total del preparado.

Las combinaciones de principios activos pueden escogerse ventajosamente estableciendo las siguientes relaciones ponderales:

- 20 Se elige (A : B : C) como a : b : c, siendo a, b y c números racionales positivos independientes entre sí de 1 hasta 200, preferiblemente de 1 hasta 50 y

A representa la concentración de bromuro de glicopirronio expresada en unidades de peso (p.ej. % en peso),

B representa la concentración de la sustancia activa, uno o más ácidos acéticos sustituidos con radicales dialquilo, expresada en las mismas unidades de peso,

- 25 C representa la concentración de una segunda sustancia activa seleccionada del grupo formado por las sustancias a.) hasta k.), expresada en las mismas unidades de peso respecto al peso total del preparado.

Se prefiere entonces una combinación de principios activos en la cual el cociente

$$(B + C) / A$$

se elige en el intervalo entre 0,5 y 200, preferiblemente entre 1 y 50.

- 30 Según la presente invención ha resultado que los objetivos planteados, sobre todo un mayor efecto antitranspirante y desodorante, mejor cuidado de la piel, mejor vehículo para principios activos cosméticos y médico-dermatológicos y/o mejores propiedades sensoriales, como por ejemplo extensibilidad o poder de penetración en la piel, se logran cuando el glicopirrolato se prepara o se formula combinado con varias sustancias activas en forma de una emulsión W/Si, de un gel O/W, de una emulsión W/O, de un aerosol, de una barra exenta de agua o de un gel jabonoso en barra. Según la presente invención el preparado cosmético puede contener preferiblemente varias o todas las sustancias activas anteriormente descritas.
- 35

También pueden añadirse ventajosamente desodorantes corrientes a los preparados de la presente invención. Los desodorantes cosméticos habituales están basados en diversos principios activos. Se pueden usar ventajosamente todos los principios activos que son habituales para los desodorantes, por ejemplo enmascaradores de olor como los ingredientes perfumantes usuales, absorbentes de olores como por ejemplo los filosilicatos descritos en la patente DE 40 09 347, entre ellos, especialmente, montmorillonita, caolinita, illita, beidelita, nontronita, saponita, hectorita, bentonita, esmectita, y también, por ejemplo, sales de cinc del ácido ricinoleico. Asimismo es apropiado incorporar germicidas en las emulsiones de la presente invención. Para ello son adecuadas sustancias como, por ejemplo, el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter (Irgasan), el 1,6-di-(4-clorofenilbiguanido)-hexano (clorhexidina), la 3,4,4'-tricloro-carbanilida, compuestos de amonio cuaternario, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de tomillo, citrato de trietilo, farnesol (3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrien-1-ol), así como los agentes activos descritos en las patentes DE 37 40 186, DE 39 38 140, DE 42 04 321, DE 42 29 707, DE 42 29 737, DE 42 37 081, DE 43 09 372, DE 43 24 219. También se puede usar ventajosamente bicarbonato sódico.

- 40
- 45
- 50 La cantidad de desodorantes (uno o más compuestos) en los preparados es preferiblemente del 0,01 hasta el 10% en peso, sobre todo del 0,05 hasta el 5% en peso, referido al peso total del preparado.

Según el uso de la presente invención los desodorantes cosméticos pueden estar en forma de aerosoles, es decir en botes de aerosoles, botellas exprimibles o preparados atomizables mediante un dispositivo de bombeo, o en forma de composiciones líquidas aplicables mediante dispositivos de bola rodante, como barras desodorantes y en forma

de emulsiones W/O o O/W aplicables con botellas y recipientes normales, p.ej. cremas o lociones. Los desodorantes cosméticos también pueden estar ventajosamente en forma de tinturas desodorantes, productos de limpieza íntima desodorantes, champús desodorantes, preparados de ducha o baño desodorantes, polvos desodorantes o espráis de polvo desodorante.

- 5 Se prefieren los preparados cosméticos que contienen glicopirrolato en una proporción del 0,05 - 5,00% en peso, con especial preferencia 0,1 - 3,00% en peso respecto al peso total del preparado, en combinación con dos de las sustancias activas.

En este caso se prefieren especialmente los preparados en forma de una emulsión W/Si, de un gel O/W o de una barra de gel jabonoso.

- 10 Como puede verse concretamente en los ejemplos y en los estudios de efectividad representado como ejemplo (figuras 1, 2 y 3) el uso de combinaciones de principios activos, GLICOPIRROLATO y una o más sustancias activas produce un aumento sinérgico del efecto antitranspirante y/o desodorante en comparación con los preparados que solo llevan uno de los componentes de la combinación.

- 15 Cabe destacar especialmente el efecto antitranspirante y/o desodorante y al mismo tiempo la protección cutánea de los preparados de la presente invención.

En los siguientes ejemplos, que representan preparados preferidos, los datos indicados son partes en peso referidas al peso total de los preparados, a no ser que se indique otra cosa.

Ejemplos de recetas

Ejemplo 27

20

Espray aerosol tipo A	% en peso
2-Octildodecanol	0,50
1,2-Propilenglicol	1,00
Ácido 2-butiloctanoico	0,25
Bromuro de glicopirronio	0,50
Perfume	c.s.
Etanol	hasta 100,00

La fase líquida resultante de mezclar los ingredientes se envasa con una mezcla propano-butano (2.7) en proporción 39:61 en botes de aerosol.

Ejemplo 28

25

Espray aerosol tipo B	I	II
	% en peso	% en peso
Clorhidrato de aluminio	45,00	25,00
Palmitato de isopropilo	25,00	30,00
Ciclometicona	hasta 100,00	0,30
Isoparafina	-	hasta 100,00
Talco	-	10,00
Ácido 2-hexildecanoico	0,25	0,30
Bromuro de glicopirronio	0,50	0,20
Perfume	c.s.	c.s.

ES 2 370 133 T3

La fase líquida resultante de mezclar los ingredientes se envasa con una mezcla propano-butano (2.7) en proporción 17:83 en botes de aerosol.

Ejemplo 36

Atomizador de bomba	% en peso
Etanol	55,00
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	2,00
Glicerina	1,00
Ácido 2-butiloctanoico	0,20
Bromuro de glicopirronio	0,60
Perfume	c.s.
Agua	hasta 100,00

5

Ejemplo 37

Gel para aplicador de bola rodante	I	II
	% en peso	% en peso
Etanol	50,00	50,00
PEG-40 aceite de ricino hidrogenado	2,00	2,00
Hidroxietilcelulosa	0,50	0,50
Ácido 2-butiloctanoico	0,20	0,30
Bromuro de glicopirronio	0,10	0,20
Clorhidrato de aluminio	-	10,00
Perfume	c.s.	c.s.
Agua	hasta 100,00	hasta 100,00

Ejemplo 38

Emulsión para aplicador de bola rodante	I	II
	% en peso	% en peso
Clorhidrato de aluminio	-	10,00
Polipropilenglicol(15)esteariléter	5,00	5,00
Poliethylenglicol(100)esteariléter	1,00	1,00
Poliethylenglicol(2)esteariléter	4,00	4,00
Ácido 2-hexildecanoico	0,20	0,30
Bromuro de glicopirronio	2,00	3,00
Perfume, conservantes	c.s.	c.s.
Agua	hasta 100,00	hasta 100,00

Ejemplo 39

Barra desodorante tipo A	I	II	III
	% en peso	% en peso	% en peso
Estearato sódico	7,00	7,00	7,00
1,2-Propilenglicol	48,00	48,00	48,00
Bromuro de glicopirronio	0,20	0,30	0,30
Ácido 2-butiloctanoico	-	0,10	-
Ácido 2-hexildecanoico	0,20	-	-
Perfume, conservantes	c.s.	c.s.	
Agua	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

5 Ejemplo 40

Barra desodorante tipo B	I	II	III
	% en peso	% en peso	% en peso
Estearato sódico	8,00	8,00	8,00
1,2-Propilenglicol	45,00	45,00	45,00
Bromuro de glicopirronio	0,20	0,30	0,30
Ácido 2-butiloctanoico	-	0,50	-
Ácido 2-hexildecanoico	0,50	-	-
Polietilenglicol(25)ceteariléter	3,00	3,00	3,00
Etanol	20,00	20,00	20,00
Perfume, conservantes	c.s.	c.s.	c.s.
Agua	hasta 100,00	hasta 100,00	hasta 100,00

10 Todas las composiciones de los ejemplos que contienen la combinación de principios activos según la presente invención, formada por glicopirronato y al menos una de las sustancias activas escogida del grupo constituido por uno o más ácidos acéticos sustituidos con radicales dialquilo, como preparados cosméticos o dermatológicas que las incluyen

- se caracterizan por un mayor efecto protector,
- por su neutralidad cutánea alteran poco el equilibrio biológico de la piel,
- sirven mejor de vehículo para principios activos cosméticos y médico-dermatológicos,
- 15 – se caracterizan por una mejor estabilidad fisicoquímica de la formulación,
- se caracterizan por una mejor biocompatibilidad,
- presentan una reducida pegajosidad sobre la piel,

- poseen mejores propiedades sensoriales, como por ejemplo la extensibilidad o el poder de penetración en la piel que los principios activos, combinaciones de principios activos y preparados del estado técnico.

REIVINDICACIONES

1. Combinaciones de principios activos formadas por bromuro de glicopirronio junto con una o más sustancias activas escogidas del grupo constituido por uno o más ácidos acéticos sustituidos con radicales dialquilo.

2. Combinaciones de principios activos según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** se establecen las siguientes relaciones ponderales:

(A : B : C) se escogen como a : b : c, de manera que a, b y c sean, independientemente entre sí, números racionales positivos de 1 hasta 200, con preferencia de 1 hasta 50,

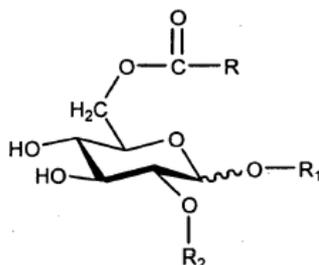
A representa la concentración de bromuro de glicopirronio expresada en partes en peso (p.ej. en % en peso),

B representa la concentración de la sustancia activa expresada en las mismas unidades de peso,

10 C representa la concentración de una segunda sustancia activa expresada en las mismas unidades de peso, escogida del grupo formado por

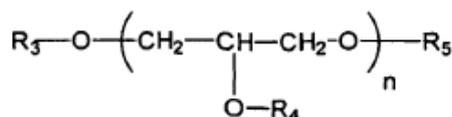
a.) polietilenglicol(2)esteariléter y polietilenglicol(21)esteariléter,

b.) sustancias tensioactivas A escogidas del grupo de los derivados de glucosa caracterizados por la fórmula estructural



15 donde R representa un radical alquilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono, R1 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono y R2 un átomo de hidrógeno o un radical acilo ramificado o lineal de 1 hasta 24 átomos de carbono,

20 y además puede haber un contenido de una o más sustancias tensioactivas B escogidas del grupo de sustancias que corresponden en general a la fórmula estructural



25 donde R3, R4 y R5, independientemente entre sí, se escogen del grupo formado por: H, radicales de ácidos grasos saturados o insaturados, ramificados o lineales, de 8 hasta 24 átomos de carbono, en los cuales puede haber hasta tres átomos de hidrógeno alifáticos sustituidos por grupos hidroxilo, y n representa un número de 2 hasta 8,

c.) uno o más ésteres parcialmente neutralizados de monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos saturados con ácido cítrico,

d.) uno o más polioles del grupo formado por etilenglicol, glicerina, octoxiglicerina (2-etilhexilglicerínéter) y alcandioles C₄-C₁₂,

30 e.) uno o más hidrocoloides seleccionados del grupo formado por polímeros orgánicos naturales o modificados, por polímeros orgánicos totalmente sintéticos o por polímeros inorgánicos hidrosolubles,

f.) uno o más mono-, oligo- y/o polisacáridos,

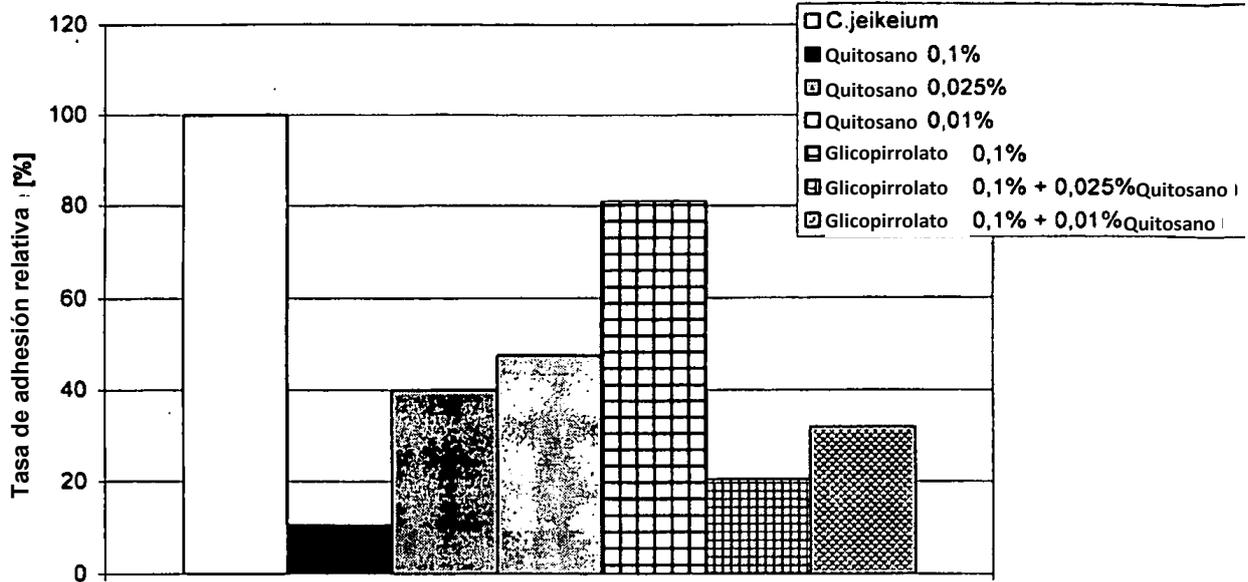
g.) silicatos combinados con aceites,

35 h.) aceites seleccionados del grupo formado por benzoatos de alquilo, esteroides, carbonatos y éteres de dialquilo, hidrocarburos alifáticos de cadena lineal y/o ramificada y/o ésteres de hidrocarburo de cadena corta, sobre todo ésteres de isopropilo,

i.) sustancias perfumantes elegidas del grupo constituido por aldehídos, ésteres, iononas, metiliononas,

Figura 1

Efecto sinérgico de glicopirrolato y quitosano en el ensayo de adhesión



5 Figura 2

C. xerosis

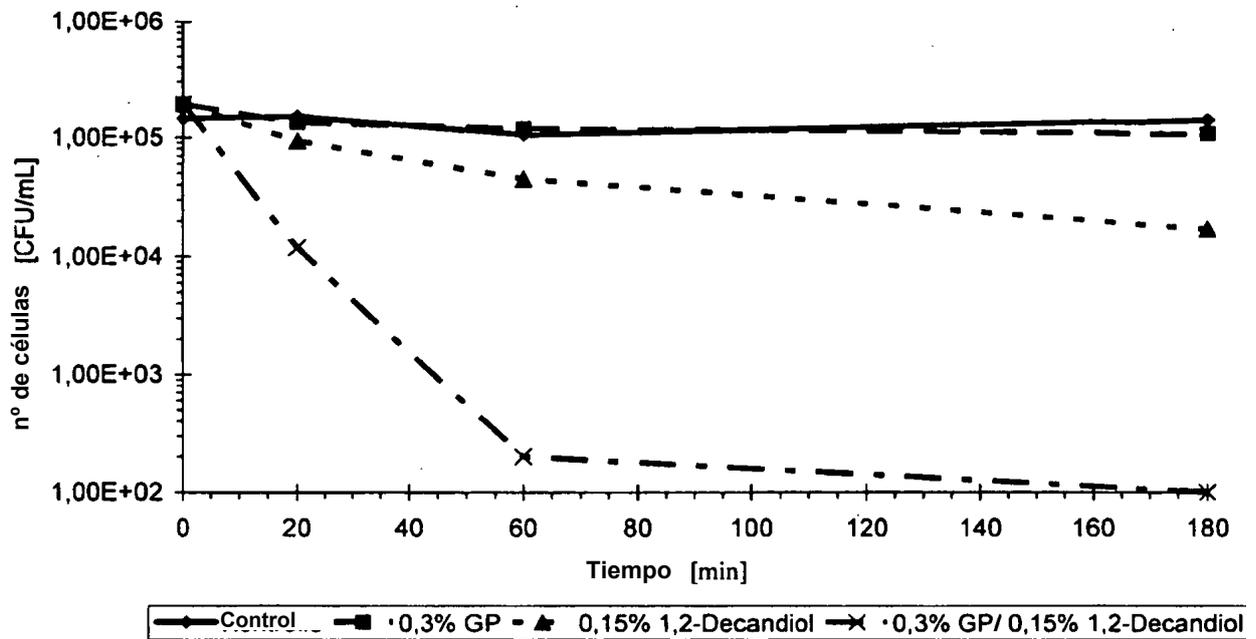
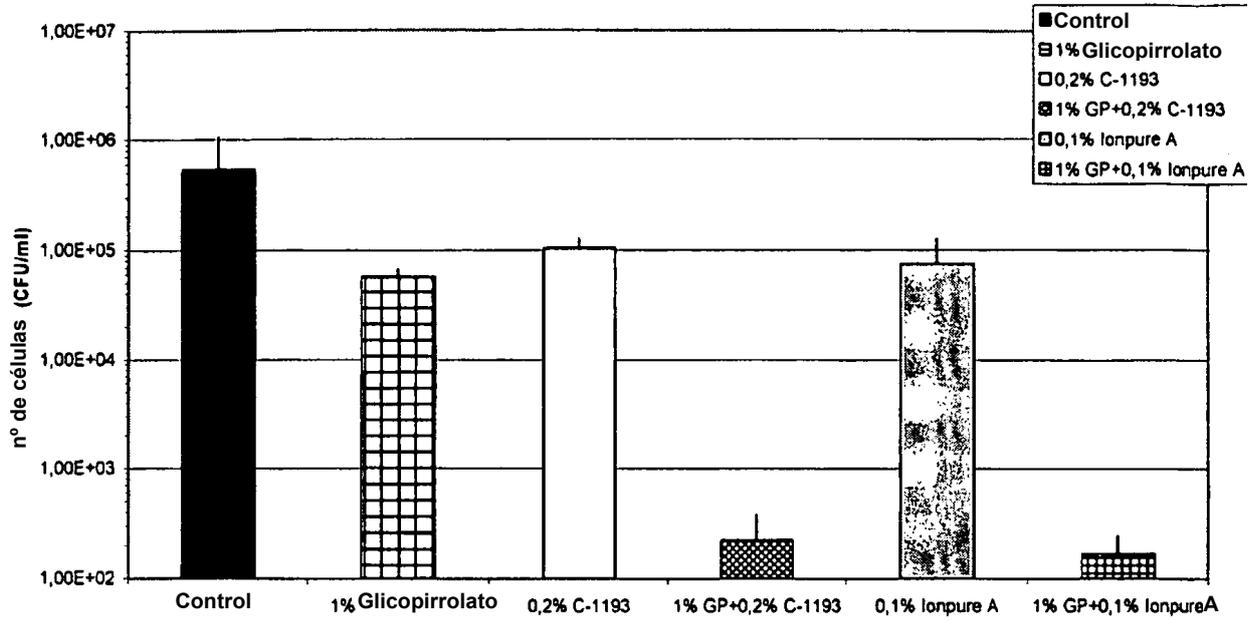


Figura 3

Glicopirrolato + compuestos de plata, a los 60 min.

C. xerosis



5