

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 450**

51 Int. Cl.:

A61K 33/00 (2006.01)

C01B 33/12 (2006.01)

C07F 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12169275 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2526954**

54 Título: **Preparación biológica líquida que contiene un complejo de silicio biodisponible, su procedimiento de producción y su utilización**

30 Prioridad:

26.05.2011 FR 1154620
26.05.2011 EP 11167640

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

23.12.2014

73 Titular/es:

DEXSIL LABS (100.0%)
Rue de Liège 2
6180 Courcelles, BE

72 Inventor/es:

RINALDI, GIUSEPPE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 525 450 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

Preparación biológica líquida que contiene un complejo de silicio biodisponible, su procedimiento de producción y su utilización

5 La presente invención se refiere a preparaciones biológicas que contienen un complejo de silicio biodisponible. La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento para su producción y su utilización.

Por biodisponible es necesario entender según la invención, no solamente que el complejo sea biológicamente asimilable por el cuerpo, sino también que contenga Si biológicamente activo una vez asimilado.

10 El silicio es un elemento muy extendido en la naturaleza. En este medio ambiente naturalmente acuoso, el silicio está presente inicialmente en forma de ácido ortosilícico. No obstante, se convierte rápidamente, por policondensación, en formas inorgánicas naturales bien conocidas, tales como la sílice y los silicatos. Estos compuestos de silicio son muy poco o poco solubles en medio acuoso, lo que explica su débil incidencia al nivel de los organismos vivos. Por tanto, el silicio, incluso al estado de trazas, desempeña un papel biológicamente importante y debe considerarse como un elemento esencial de la vida. Su papel es a la vez estructural, porque es un arquitecto de la estructura de los elementos del tejido conjuntivo, y metabólico, puesto que favorece la síntesis *de novo* de los elementos del tejido conjuntivo. El silicio es, por tanto, un elemento esencial para el hombre y para otras numerosas especies.

20 Desgraciadamente, diversos trabajos efectuados en el hombre han puesto de manifiesto que el envejecimiento se acompaña con una disminución importante del contenido de silicio en órganos tales como la piel o las arterias. La disminución de la absorción intestinal del silicio es, en parte, responsable de esta disminución. Por consiguiente, es importante que a todo lo largo de la vida, pueda asegurarse un aporte adaptado de silicio. Para esto, es necesario remediar el problema de la asimilación del silicio. En efecto, aun cuando el silicio es un elemento muy abundante en estado natural, las formas minerales insolubles en agua, tales como la sílice y los silicatos, o las formas amorfas, tales como las arcillas y los ópalos, no constituyen una fuente de silicio asimilable por el organismo. En nuestra alimentación, el silicio está presente mayoritariamente en forma de alúmino-silicatos o de sílice y es, por consiguiente, poco biodisponible.

25 Actualmente, existen en el mercado diferentes fuentes de silicio biológicamente disponible. Se asumirá en principio los compuestos orgánicos de silicio (véase, por ejemplo, la patente US 4.985.405). Desgraciadamente, estas formas orgánicas presentan muchos inconvenientes. En principio, aun cuando estables, estas formas exponen menos funciones OH que la especie química $\text{Si}(\text{OH})_4$. Parece adquirido, por tanto, que el número de grupos OH libres (funciones silanoles) presentes sobre el átomo de silicio sea determinante para la solubilidad y la actividad biológica de la sustancia. Por otra parte, los compuestos orgánicos de silicio son sintetizados generalmente por hidrólisis de halosilano, de alcoxisilano, de aminosilano o de arilsilano (en presencia de un ácido fuerte), o por oxidación de un alquilsilano cuya presencia no es compatible con una utilización en el marco de una preparación biológica.

35 Se conocen igualmente soluciones muy concentradas de ácido ortosilícico estabilizadas químicamente. En este caso, el ácido ortosilícico está estabilizado por medio de un compuesto de amonio cuaternario tal como la colina, o de un aminoácido tal como la serina o la prolina (patente europea EP 0.743.922). El pH de la preparación debe mantenerse fuertemente ácido y la preparación debe diluirse antes de la ingestión. Las condiciones fisico-químicas (pH, conductividad,...) necesarias para la estabilidad del ácido ortosilícico, no están entonces más aseguradas. Una parte importante del ácido ortosilícico polimeriza, por tanto, antes de haber sido asimilado. Tales soluciones concentradas no permiten, por consiguiente, obtener una asimilación óptima. Además, hay que hacer notar que el procedimiento de fabricación necesita la utilización, para la síntesis del ácido ortosilícico, de haluros de silicio como precursores. Por tanto, estarán presentes entonces haluros en la preparación final, lo que es poco recomendable.

45 Se conoce finalmente una forma sólida (polvo) de ácido ortosilícico que necesita, para formar una especie soluble asimilable, una solubilización en un líquido (patente europea EP 1.092.728). Del mismo modo que anteriormente, las condiciones necesarias para la estabilidad de la molécula pueden no estar aseguradas en este caso.

50 Se ha puesto de manifiesto también que soluciones acuosas débilmente concentradas de ácido silícico, mezcladas con soluciones acuosas de ácido gálico, no presenten interacción alguna entre estos componentes con un pH inferior a 6 (I. F. Sedeh et al., Equilibrium and Structural Studies of Silicon (IV)..., Acta Chemica Scandinavia, 46 (1992), p. 933-940). Igualmente se ha podido poner de manifiesto que en solución acuosa un complejo de silicio-catecol estaba completamente disociado por debajo de un pH de 6,8 (D. J. Belton et al., A Solution Study of Silica Condensation..., J. Phys. Chem.B 2010, 114, p.9947-9955).

55 Teniendo en cuenta lo que precede, existe la necesidad de formar un complejo de silicio biodisponible, estable y desprovisto de moléculas de silicio orgánicas y/o halogenadas, y una preparación biológica líquida, diluida, estable, que comprenda un complejo tal de ácido ortosilícico, que habitualmente sea asimilable y que pueda procurar en el organismo un elemento, el silicio, cuyo efecto biológico positivo sobre la piel, el cabello, las uñas, el colágeno, la elastina, los tejidos conjuntivos, los huesos, el cartílago y sobre el envejecimiento celular, en general, esté admitido comúnmente. El objetivo es la obtención de una preparación biológica líquida que contenga una forma complejada, estable, de ácido ortosilícico cuyas propiedades biológicas sean tales que permitan especialmente penetrar en el

núcleo de las células. Ventajosamente, este complejo ha de ser capaz de franquear la barrera celular de la bicapa lipídica, podrá actuar sobre los lípidos membranosos, y modificar sus propiedades termotrópicas.

5 La preparación deberá ventajosamente ser administrada directamente por vía oral pero igualmente podrá ser incorporada en preparaciones alimentarias, dietéticas, farmacéuticas, etc., o en composiciones que se presentan especialmente en forma de emulsión, de gel-crema, de loción, etc.

10 Estos problemas se resuelven según la invención por una preparación biológica líquida, que contiene un complejo de silicio biodisponible, estable, formado entre el ácido ortosilícico que presenta cuatro grupos hidroxilo libres, y al menos un agente de estabilización a base de fenol o de polifenol, que estabiliza por enlace hidrógeno dichos grupos hidroxilo libres del ácido ortosilícico, presentando esta preparación un pH inferior a 4 e igual o superior a 2, un contenido de Si comprendido entre 0,3 ‰ y 1,4 ‰ en peso por volumen de preparación, y una razón entre el contenido de Si en ‰ (peso/volumen de preparación) y el contenido en ‰ de agente de estabilización (peso/volumen de preparación), comprendido entre 0,1 y 1.

En este complejo, el ácido ortosilícico tiene cuatro grupos hidroxilo libres, lo que excluye la presencia de un radical orgánico y, por tanto, de organosilanos.

15 El ácido ortosilícico está complejado en al menos un compuesto fenólico o polifenólico que comprende al menos un núcleo aromático y uno o varios grupos hidroxilo. De preferencia, podría contener además uno o varios grupos carboxilo (C=O). La estructura aromática, y por tanto estéricamente embarazosa, de los compuestos fenólicos o polifenólicos, y la presencia de grupos hidroxilo y, eventualmente carbonilo, desempeñan un papel fundamental en el procedimiento de estabilización. Enlaces hidrógeno, característicos de los enlaces electrostáticos débiles, se establecen entre los grupos hidroxilo del ácido ortosilícico y los grupos hidroxilo y carbonilo de los compuestos fenólicos. Ningún proceso de reacción está comprometido. Así pues, la posibilidad de una reacción de esterificación entre el ácido ortosilícico y el compuesto fenólico (polifenólico) está excluida.

Estos enlaces impiden la polimerización del ácido ortosilícico y la formación de enlaces Si-O-Si.

25 El agente de estabilización es un compuesto fenólico o polifenólico y los compuestos que siguen pueden citarse como ejemplos: ácidos fenólicos, tales como el ácido 3,4,5-trihidroxibenzoico, el ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico, el ácido 3,4-dihidroxibenzoico, el ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoico, el ácido 2-hidroxibenzoico, el ácido 2,5-dihidroxibenzoico, el ácido 3-(4-hidroxifenil)-prop-2-enoico, el ácido 3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoico, el ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)prop-2-enoico, el ácido 3-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-prop-2-enoico, el ácido (R)-a-[[3-(3,4-dihidroxifenil)-1-oxo-2E-propenil]oxi]-3,4-dihidroxi-bencenopropanoico, etc.; fenoles simples tales como el benceno-1,2-diol, el benceno-1,3-diol, el 2-isopropil-5-metilfenol; una fenilbutanona, tal como la 1-(4-hidroxifenil)-3 butanona; derivados aldehídicos de ácidos fenólicos, tales como el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, etc., aldehídos cinámicos, tales como el 4-alil-2-metoxifenol, el 2-metoxi-4-propenilfenol, etc.; cumarinas tales como la 7-hidroxicromen-2-ona, la 6,7-dihidroxicromen-2-ona, etc.; naftoquinonas, tales como la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona, etc.; flavonoides tales como la catequina ((-)-2-(3,4-dihidroxifenil)cromano-3,5,7-triol) y la epicatequina (EC), la epigalocatequina (EGC), la epicatequina galato (ECG), la epigalocatequina galato (EGCG), el kaempferol, la quercetina, la luteolina, etc.; estilbenos, tales como el resveratrol, la pinosilvina, el piceatannol, el pterostilbeno, etc. Los agentes de estabilización preferenciales son el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, la 1-(4-hidroxifenil)-3-butanona, el ácido 2-hidroxibenzoico y el ((-)-2-(3,4-dihidroxifenil)-cromano-3,5,7-triol).

Ventajosamente, la preparación presenta un pH comprendido entre 2,5 y 3,5.

40 El contenido de Si de la preparación y la razón ‰ de Si (p/v)/‰ de agente de estabilización (p/v), indicados anteriormente, deben ser respetados para que la preparación contenga suficiente complejo de silicio biodisponible y esto sin riesgo de policondensación.

45 Ventajosamente, el contenido de Si de la preparación puede estar comprendido entre 0,7 ‰ y 0,9 ‰, por volumen de preparación. De preferencia, la razón ‰ de Si /p(v)/‰ de agente de estabilización, está comprendida entre 0,5 y 0,9, en particular entre 0,6 y 0,8.

La presente invención se refiere igualmente a un procedimiento de producción de una preparación biológica líquida que contiene un complejo de silicio biodisponible, estable, según la invención. Este procedimiento comprende:

- una introducción de un agente de estabilización a base de fenol o de polifenol en un disolvente alcohólico, en un volumen necesario y suficiente para obtener una solubilización de este agente de estabilización,
- 50 - una dilución en agua de este agente de estabilización solubilizado, con formación de una solución hidroalcohólica de agente de estabilización,
- un primer ajuste del pH de la solución hidro-alcohólica de agente de estabilización a un valor ácido,
- una adición de un precursor hidrolizable de ácido ortosilícico en dicha solución hidroalcohólica con hidrólisis completa del precursor de ácido ortosilícico que presenta cuatro grupos hidroxilo libres, y formación de una solución
- 55 de dicho complejo de silicio biodisponible, donde dichos grupos hidroxilo libres están, por enlace hidrógeno, estabilizados por el agente de estabilización a base de fenol o de polifenol, y
- un segundo ajuste del pH de esta solución de dicho complejo con un valor inferior a 4 e igual o superior a 2, de preferencia comprendido entre 2,5 y 3,5,

- la etapa de dilución en agua que tiene lugar en proporciones tales que la razón entre el volumen final de la solución de dicho complejo de silicio biodisponible y el volumen del precursor hidrolizable del ácido ortosilícico introducido, esté comprendida entre 100 y 400, de preferencia entre 200 y 300, preferentemente entre 220 y 230.

5 Se obtiene de este modo un complejo de silicio biológicamente asimilable, almacenable en forma líquida, diluido, directamente administrable por vía oral. Estabilizado, el ácido ortosilícico no se arriesga en polimerización intempestiva. Esta composición está desprovista también de moléculas orgánicas de silicio y de compuestos halogenados, así como de enlaces covalentes entre el ácido ortosilícico y el agente estabilizante.

El primer ajuste del pH de la solución hidro-alcohólica del agente estabilizante se efectúa por medio de un ácido inorgánico con un valor de preferencia inferior a 3, preferentemente inferior a 2, y superior a 0.

10 Ventajosamente, el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico se introduce gota a gota en la solución hidro-alcohólica de agente de estabilización en proporciones de 3 a 6 moles de precursor por mol de agente de estabilización. Esta adición se efectúa de preferencia con agitación e hidrólisis en lugar de modo simultáneo con la incorporación a la solución, y esto hasta hidrólisis total.

15 El segundo ajuste del pH de la solución del complejo de silicio se lleva a cabo por medio de un ácido inorgánico con un valor de preferencia inferior a 4 e igual o superior a 2, comprendido preferentemente entre 2,5 y 3,5, de modo que toda la reacción de policondensación del ácido ortosilícico resulte inhibida. Este segundo ajuste no tiene lugar si se tratara necesario llevar al pH a los valores deseados.

20 El punto de partida para la formación de la solución estabilizada de ácido ortosilícico es, por tanto, la puesta en solución del agente de estabilización en un disolvente inerte. Siendo eminentemente variable la solubilidad de los compuestos fenólicos y polifenólicos, convendrá para cada compuesto fenólico adaptar el procedimiento de fabricación para no traspasar los límites de solubilidad del compuesto escogido.

25 Después de dilución y acidificación de la solución que contiene el agente de estabilización, el precursor hidrolizable del ácido ortosilícico se incorpora, de preferencia gota a gota y con agitación, de modo que se realice la hidrólisis catalizada por las moléculas de agua. Una atención particular se toma ventajosamente con respecto a la razón molar de precursor hidrolizable / agente de estabilización. Esta razón estará comprendida entre 3 y 6 moles de precursor/mol de agente de estabilización, de preferencia entre 4 y 5 moles, y, según un modo de preparación ventajoso, esta razón será igual a 4,6.

30 Según un modo de realización de la invención, el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico responde a la fórmula general $\text{Si}(\text{OR})_4$, donde R representa un grupo alquilo y todos los enlaces O-R son hidrolizables. Los grupos R se escogen, de preferencia, entre los grupos metilo y etilo. Ventajosamente se podrá hacer uso de tetraetoxisilano.

Según otro modo de realización, el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico responde a la fórmula general $x\text{SiO}_2 \cdot y\text{M}_y\text{O}$, donde M representa un átomo de un metal alcalino ($y=2$) o de un metal alcalinotérreo ($y=1$), y x es la razón molar de $\text{SiO}_2 / \text{M}_y\text{O}$. Se puede citar por ejemplo el ortosilicato o el metasilicato de sodio, de potasio o de calcio.

35 Las moléculas de ácido ortosilícico formadas *in situ* por hidrólisis se estabilizan inmediatamente por formación de un complejo de ácido ortosilícico-molécula fenólica. La hidrólisis del compuesto de silicio se realiza en medio acuoso. El complejo se presenta en forma de un líquido homogéneo.

Al término de la reacción de estabilización, el pH de la solución que contiene el complejo de ácido ortosilícico-compuesto fenólico se lleva a un valor aceptable por adición de un ácido.

40 Para los ajustes de pH, serán preferidos los ácidos minerales sobre los ácidos orgánicos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos presentan generalmente pKa del orden de 4 a 5 y, en el agua, son ácidos débiles que no pueden responder a las necesidades del procedimiento. Por otra parte, al reaccionar con los grupos hidroxilo del ácido ortosilícico, estos ácidos podrían interferir con el objetivo final. Según un modo de realización ventajoso, el ácido mineral es el ácido fosfórico. El ácido fosfórico con sus tres funciones ácidas presenta, por una parte, la propiedad de neutralizar los eventuales iones metálicos procedentes de la hidrólisis del compuesto de silicio y, por otra parte, la de equilibrar con larga duración y con precisión, el pH de la preparación.

50 La preparación obtenida de este modo puede presentar ventajosamente un contenido medio de silicio de 0,749 ‰ (p/v), lo que equivale a una concentración media de 26,7 mM de Si. Según un modo de realización ventajoso, el contenido de silicio es de 0,859 ‰ (p/v), es decir, que su concentración media es 30,6 mM de Si, y el contenido de compuesto fenólico de 0,105% (p/v). La concentración de silicio se mantiene de preferencia por debajo de 1,1 ‰ (p/v) de modo de que el proceso de policondensación no sea favorecido. Por debajo de un contenido de 0,3 ‰ la concentración de Si no es suficiente para asegurar una preparación característica.

La figura aneja es una gráfica que representa la superposición de tres análisis de RMN realizados en tiempos diferentes de una solución hidro-alcohólica del complejo de silicio según la invención. Los valores en abscisas

representan un desplazamiento químico expresado en ppm (partes por millón) con respecto a una referencia dada, y los valores en ordenadas una medida de intensidad.

La curva de trazo grueso corresponde al análisis efectuado en el tiempo 0 (T0).

La curva de trazo interrumpido corresponde al análisis efectuado en T0+2 meses.

5 La curva punteada corresponde al análisis efectuado en T0+4 meses.

10 La solución analizada es la indicada en el Ejemplo 1 y presenta un contenido de silicio de 0,85 ‰. Los análisis por RMN monodimensional (1D) del ²⁹Si han sido realizados para poner en evidencia la forma química del silicio de la preparación estabilizada. Las medidas fueron realizadas en un espectrofotómetro Bruker 400 MHz NB por medio de una sonda BBO 5 mm. Los espectros fueron registrados a 26°C en presencia de 0,1 M de 4-amonio TEMPO. El espectro es el resultado de la acumulación de las gráficas obtenidas en un período de 46 horas. Un solo y único pico que presenta un desplazamiento químico en -72,65 ppm, se obtiene sobre cada una de las curvas. Este valor corresponde al obtenido para el ácido ortosilícico. Ningún otro compuesto procedente de una reacción de policondensación es puesto en evidencia. La estabilidad de la solución que permanece al menos 4 meses está, por tanto, probada.

15 La presente invención es relativa igualmente a una utilización de una preparación biológica líquida que sigue a la invención, para la fabricación de preparaciones alimentarias, dietéticas, cosméticas y farmacéuticas para uso humano o de animales. La preparación biológica que sigue a la invención puede contener al menos un adyuvante corriente en estos campos, en particular de modo que sea asimilable por vía oral o administrable por vía local.

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar de modo no limitativo la presente invención.

20 Ejemplos

Ejemplo 1: Obtención de un complejo estabilizado de ácido ortosilícico y de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina)

25 Se utiliza la vainillina extrapura (Rhodia) de pureza garantizada de 99,9%. Las alternativas "Fine Mesh" o "Free flow" serán preferidas. 76 g de polvo de vainilla se disuelven con agitación a 40°C en 100 ml de etanol de 40%. La mezcla homogénea obtenida se diluye lentamente con agua de ósmosis de modo que la razón de volumen final de la solución / volumen de ortosilicato de sodio introducido, sea igual a 225. El pH se ajusta entonces entre 1,5 y 2,5 con una solución de ácido fosfórico 14,5 N. Se añade luego a la mezcla ortosilicato de sodio (428 g; densidad:1,35), gota a gota, con agitación. La solución se mantiene con agitación constante. Durante la adición del ortosilicato de sodio la temperatura se mantiene en un intervalo comprendido de 10 a 15°C. El pH final se ajusta entre 2,5 y 3,5 con una solución de ácido fosfórico de 30% (p/p). La solución obtenida es limpia e incolora. Esta solución presenta un contenido de Si de 0,86 ‰ y una razón de % de Si (p/v) / % de agente de estabilización (p/v), de 0,8.

Ejemplo 2 : Obtención de un complejo estabilizado de ácido ortosilícico y de 1-(4-hidroxifenil)-3-butanona (frambinona).

35 410 g de frambinona se disuelven con agitación a 40°C en 467 g de etanol de 40%. Cuando la solución que contiene el compuesto fenólico es transparente, se diluye en una fase acuosa que representa 223 veces el volumen del precursor. La solución se acidifica entonces por medio de una solución de ácido fosfórico de 85% (p/p) para alcanzar un pH comprendido entre 1,5 y 2,5. Se añaden entonces a la mezcla 1.794 g de metasilicato de potasio (densidad : 1,35), gota a gota, con agitación. La solución se mantiene en agitación hasta la hidrólisis completa del precursor. Durante la adición del metasilicato de potasio se mantiene la temperatura en un intervalo que va de 10 a 15°C. Se regula el pH final y, si es necesario, se ajusta entre 2,5 y 3,5. La solución obtenida es translúcida e incolora. Esta solución presenta un contenido de Si de 0,27 ‰ y una razón de % de Si (p/v) / % de agente de estabilización (p/v), de 0,2.

Ejemplo 3 : Obtención de un complejo estabilizado de ácido ortosilícico y de ácido 2-hidroxibenzoico

45 1,1 mol de un polvo cristalino del ácido 2-hidroxibenzoico se disuelve, con agitación a 40°C, en 200 g de etanol de 40%. Después de solubilización del compuesto fenólico se añade agua de ósmosis, lentamente, con agitación, de modo que la razón de volumen final / volumen de precursor introducido, sea igual a 225. El pH se ajusta entre 1,5 y 2,5 con una solución de ácido fosfórico 14,5 N- Se añaden entonces a la mezcla 4,5 moles de ortosilicato de potasio, gota a gota, con agitación. El proceso de hidrólisis comienza. Durante la adición del compuesto de silicio se mantiene la temperatura en un intervalo comprendido de 10 a 15°C. El pH final se ajusta entre 2,5 y 3,5. La solución presenta un contenido de Si de 0,66 ‰ y una razón de Si (p/v) / % de agente de estabilización (p/v), de 0,9.

Ejemplo 4 : Obtención de un complejo estabilizado de ácido ortosilícico y de (()-2-(3,4-dihroxifenil)cromano-3,5,7-triol) (catequina).

30,83 g de catequina se disuelven con agitación a 40°C, en 288 ml de etanol de 40%. Un volumen de agua de ósmosis que representa 225 veces el volumen del precursor, se añade entonces lentamente a la solución y después se ajusta el pH entre 1,5 y 2,5 con una solución de ácido fosfórico 14,5 N. 56 g de metasilicato de sodio se añaden entonces a la mezcla, gota a gota, con agitación. Durante la adición del metasilicato de sodio la temperatura se mantiene en un intervalo que va de 10 a 15°C. Se regula el pH final y, si es necesario, se ajusta entre 2,5 y 3,5. La solución presenta un contenido de Si de 1,37 ‰ y una razón de % de Si (p/v) / de agente de estabilización (p/v), de 0,4.

10 Ejemplo 5 : Obtención de un complejo estabilizado de ácido ortosilícico y de (()-2-(3,4-dihroxifenil)cromano-3,5,7-triol).

30,83 g de catequina se disuelven, con agitación a 40°C, en 288 ml de etanol de 40%. Después se añade lentamente a la solución agua de ósmosis, de modo que la razón de volumen final / volumen de precursor introducido sea igual a 225, y después se ajusta el pH entre 1,5 y 2,5 con una solución de ácido fosfórico 14,5 N. Después se añaden a la mezcla 96 g de tetraetoxisilano (densidad : 0,93), gota a gota, con agitación. Durante la adición del tetraetoxisilano se mantiene la temperatura en un intervalo que va de 15 a 18°C. Se regula el pH final y, si es necesario, se ajusta entre 2,7 y 3,0. La solución presenta un contenido de Si de 0,55 ‰ y una razón de % de Si (p/v) / % de agente de estabilización (p/v), de 0,4.

20 Ejemplo 6 : Formulación de una composición cosmética según la invención, con el ácido ortosilícico estabilizado por el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina).

Se prepara como sigue una crema que contiene silicio en forma de ácido ortosilícico estabilizado.

La fase hidro-alcohólica en forma de solución diluida de ácido ortosilícico que sigue a la invención, representa el 95% de la formulación. A esta fase se incorporan con agitación lenta, a temperatura ambiente, 0,7% (p/v) de Sepicide HB (Seppic) y 0,3% (p/v) de Iscaguard IU (Isca) como agentes conservantes. Se realiza entonces una emulsión, en frío, con cizallamiento muy moderado, por adición de 4% p/v de agente de gelificación (Simulgel EPG-Seppic). La preparación obtenida de este modo presenta un contenido medio de silicio de 0,5 ‰ (p/v) y el contenido de compuesto fenólico de 0,09 % (p/v). El pH final de la emulsión, ajustado con ácido láctico o una solución de Tris-amino, estará comprendido entre 5,0 y 6,0.

30 Ejemplo 7 : Ensayo de la capacidad de un complejo de ácido ortosilícico - molécula (poli)fenólica que sigue a la invención, para modificar las propiedades termodinámicas de los lípidos de las membranas.

El efecto sobre las bicapas lipídicas que constituyen las membranas biológicas, de un complejo que sigue a la invención que contiene ácido ortosilícico y vainillina, se estudió por espectroscopía ATR-FTIR. Se utilizaron membranas artificiales formadas por DPPC (1,2 dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina) o de una mezcla 85/15 de DPPC/DPPS (1,2 dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfatidilserina). Las membranas presentan transiciones de fase a temperaturas características (T_c a 41°C y 53°C para la DPCC y DPPS, respectivamente). Los resultados obtenidos sobre las membranas formadas por DPPC muestran que, cuando el ácido ortosilícico está complejado por el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, el compuesto aromático interacciona con los lípidos y disminuye la energía requerida para que los lípidos participen en la transición de fase. Los resultados tienden a mostrar que el complejo se inserta en la bicapa lipídica y que debido a este hecho disminuye las interacciones entre los lípidos. Cuando las membranas están formadas por DPPC y DPPS, el compuesto aromático complejado con ácido ortosilícico induce una desmitificación de los dos lípidos. Se produce una separación de fases y la mezcla lipídica no es homogénea. Este hecho sugiere que el compuesto aromático que estabiliza el ácido ortosilícico posee una afinidad muy grande para uno de los dos lípidos, lo que provoca una segregación espacial de los componentes de la membrana.

45 Estos resultados indican que el complejo que sigue a la invención de ácido ortosilícico - compuesto fenólico, es capaz de modificar las propiedades termotrópicas de las bicapas lipídicas.

Ha de entenderse que la presente invención no está en modo alguno, limitada a los modos de realización descritos anteriormente y que muchas modificaciones pueden ser aportadas en el marco de las reivindicaciones que se acompañan.

REIVINDICACIONES

- 1.- Preparación biológica líquida, que contiene un complejo de silicio biodisponible, estable, formado entre el ácido ortosilícico que presenta cuatro grupos hidroxilo libres y al menos un agente de estabilización a base de fenol o de polifenol, que estabiliza por enlace hidrógeno dichos grupos hidroxilo libres del ácido ortosilícico, presentando esta
5 preparación un pH inferior a 4 e igual o superior a 2, un contenido de Si comprendido entre 0,3 ‰ y 1,4 ‰ en peso por volumen de preparación y una razón entre el contenido en % de Si (peso/volumen de preparación) y el contenido en % de agente de estabilización (peso/volumen de preparación), comprendido entre 0,1 y 1.
- 2.- Preparación biológica según la reivindicación 1, en la que el agente de estabilización se escoge entre el grupo
10 constituido por ácidos fenólicos, fenoles, derivados aldehídicos de ácidos fenólicos, aldehídos cinámicos, cumarinas, naftoquinonas, flavonoides, estilbenos y sus mezclas.
- 3.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el agente de estabilización es el 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído.
- 4.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el agente de estabilización es una
15 fenilbutanona.
- 5.- Preparación biológica según la reivindicación 4, en la que la fenilbutanona es la 1-(4-hidroxifenil)-3-butanona.
- 6.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el agente de estabilización es el ácido 2-hidroxibenzoico.
- 7.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 y 2, en la que el agente de estabilización es el ((-)-2-(3,4-dihidroxifenil)-cromano-3,5,7-triol).
- 20 8.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que presenta un pH comprendido entre 2,5 y 3,5.
- 9.- Preparación biológica según la reivindicación 8, caracterizada por que es una solución hidro-alcohólica estable de dicho complejo de silicio.
- 10.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que su contenido de Si está
25 comprendido entre 0,7 ‰ y 0,9 ‰ en peso, por volumen de preparación.
- 11.- Preparación biológica según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que contiene, además, al menos un adyuvante corriente en el campo alimentario, dietético, cosmético o farmacéutico.
- 12.- Procedimiento de producción de una preparación biológica líquida que contiene un complejo de silicio
30 biodisponible, estable, según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que comprende
- una introducción de un agente de estabilización a base de fenol o de polifenol en un disolvente alcohólico, en un volumen necesario y suficiente para obtener una solubilización de este agente de estabilización,
- una dilución en agua de este agente de estabilización solubilizado, con formación de una solución hidro-alcohólica de agente de estabilización,
35 - un primer ajuste del pH de la solución hidro-alcohólica de agente de esterilización en un valor ácido,
- una adición de un precursor hidrolizable de ácido ortosilícico en la solución hidro-alcohólica con hidrólisis completa del precursor de ácido ortosilícico que presenta cuatro grupos hidroxilo libres, y formación de una solución de dicho complejo de silicio biodisponible, donde dichos grupos hidroxilo libres están, por enlace hidrógeno, estabilizados por el agente de estabilización a base de fenol o de polifenol, y
40 - un segundo ajuste del pH de esta solución de dicho complejo en un valor inferior a 4 e igual o superior a 2, comprendido de preferencia entre 2,5 y 3,5,
- teniendo lugar la etapa de dilución en agua en proporciones tales que la razón entre el volumen final de la solución de dicho complejo de silicio biodisponible y el volumen del precursor hidrolizable de ácido ortosilícico introducido, esté comprendida entre 100 y 400.
- 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por que el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico se
45 introduce gota a gota en la solución hidro-alcohólica de agente de estabilización, en proporciones de 3 a 6 moles de precursor por mol de agente de estabilización.
- 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado por que el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico responde a la fórmula general $\text{Si}(\text{OR})_4$ donde R representa un grupo alquilo y todos los enlaces O-R son hidrolizables.
- 50 15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado por que el precursor antedicho es tetraetoxisilano.

16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado por que el precursor hidrolizable de ácido ortosilícico responde a la fórmula general $x\text{SiO}_2:\text{M}_y\text{O}$, donde M representa un átomo de un metal alcalino o alcalinotérreo, con $y = 1$ o 2 , y x es la razón molar de $\text{SiO}_2 / \text{M}_y\text{O}$

5 17.- Procedimiento según la reivindicación 16, caracterizado por que el precursor antedicho es el ortosilicato o metasilicato de sodio, de potasio o de calcio.

18.- Utilización de una preparación biológica líquida según una de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de preparaciones alimentarias, dietéticas, cosméticas y farmacéuticas de uso humano o animal.

