



356019

P A T E N T E

D E

I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIO MARTÍN CUATRECASAS, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, calle Vizcaya, 417, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE GELES HIDROALCOHOLICOS DERMATOLOGICOS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La utilización de soluciones hidroalcohólicas de variado porcentaje, se ha entendido profusamente en el campo cosmético. Desde la utilización de un agua de colonia, en los tiempos más remotos, hasta el uso de un preparado "after-shave" o de un desodorante, en nuestros días, existe una gran variedad de productos cosméticos cuya base o vehículo es una solución hidroalcohólica.

10. El interés que pueda presentar tal clase de productos, no ya solamente desde el punto de vista del consumidor, sino incluso desde el del cosmetólogo y aún



- del dermatólogo, se debe especialmente a las propiedades mostradas por el alcohol etílico a concentraciones que, normalmente, oscilan entre el 40 y el 90 por ciento. También existen productos cosméticos capilares o dérmicos que utilizan, en lugar de etanol, alcohol isopropílico, pero, tanto
5. en este caso como en el más raro de utilizar metanol, las razones de tal uso se centran principalmente en el orden económico, puesto que, el etanol absoluto o del 96 por ciento, muestra mayores ventajas, tóxicologicamente hablando.
10. El etanol tiene una gran variedad de usos en medicina y es importante en farmacia. Actúa como irritante suave, anestésico débil, germicida característico y es astringente. Se ha dicho que la concentración más eficaz para la antisepsia local se halla entre el 60 y 70 por ciento en peso. Los minuciosos estudios de HATFIELD et al.
15. [Surgery, 13, 931 (1943)], en los que se comparan numerosos antisépticos utilizando una modificación de la técnica de Price, muestran, sin embargo, que el alcohol del 95 por ciento en volumen es el más adecuado para matar las
20. bacterias cutáneas. Las concentraciones citadas son capaces de destruir la mayoría de bacterias patógenas en un tiempo relativamente corto, pero los microorganismos productores de esporas sobreviven aún tras una exposición prolongada.
25. A pesar de ser tan alta la concentración anti-séptica óptima, las soluciones hidroalcohólicas de concentraciones más bajas se han utilizado antiguamente como anti-sépticos y, en la actualidad, se usan aún en casos de emergencia. Un ejemplo de ello es la utilización de apósitos



humedecidos con vino - cuyo contenido en alcohol oscila normalmente entre el 10 y el 15 por ciento - en el tratamiento de heridas.

5. A causa de su rápida evaporación a la temperatura corporal, el alcohol o las soluciones hidroalcohólicas se utilizan como refrescantes, por ejemplo en pacientes febriles y, por su acción irritante suave, para aumentar el flujo sanguíneo del área dérmica tratada, mientras que, siendo el alcohol astringente (precipita las proteínas celulares), es útil en la higiene cutánea, no sólo de 10. personas sanas, sino también en casos de pacientes encamados, en los que evita la formación de úlceras de decúbito.

15. Hasta aquí hemos señalado algunas de las propiedades del alcohol, que presentan interés dermatológico, y por ende de las soluciones hidroalcohólicas de moderado porcentaje, a través de cuyas propiedades es fácil deducir las aplicaciones que tales soluciones pueden tener, y que de hecho tienen, como bases o vehículos apropiados para 20. productos cosméticos de aplicación definida, en los que las soluciones en cuestión se comportan como excelentes coadyuvantes.

25. Sin embargo, las soluciones hidroalcohólicas tienen "per se" algunos inconvenientes cuando se aplican intencional o incidentalmente sobre las mucosas. En efecto, aplicado a las membranas mucosas, el alcohol produce una irritación que se incrementa con la concentración. Ya a bajas concentraciones, por encima del 20 por ciento, la

4 JUN 1954



irritación se hace marcadamente visible, lo que se evidencia por un aumento de la secreción de mucus y por un ligero aumento del flujo sanguíneo de la zona. A concentraciones más elevadas, especialmente por encima del 40 por ciento, hasta es capaz de producir hemorragia.

5.

Se hace pues evidente que, potencialmente, todos los preparados cosméticos cuya base o vehículo sea una solución hidroalcohólica, y cuya aplicación sea de tipo capilar, facial o corporal, tienen tendencia a ser puestos

10.

en contacto, de manera incidental, con membranas mucosas, lo que se traduciría inmediatamente en una serie de molestias, picazón, hinchazón, dolor, hemorragia, etc. , por parte del consumidor. Esto equivale a decir que tales productos cosméticos tienen un campo de acción limitado,

15.

debido a dicha circunstancia. Ejemplo clásico de lo que intentamos decir lo constituye el lloriqueo del bebe o niño, a causa de la penetración de agua de colonia en sus ojos.

20.

En vista del inconveniente que supone el contacto de una solución hidroalcohólica cosmética con las mucosas más o menos adyacentes a la zona de aplicación del producto, se creyó interesante hallar la forma de paliar este inconveniente.

25.

En esta línea de conducta, se supuso que la substitución de las clásicas soluciones hidroalcohólicas cosméticas (agua de colonia, after-shave, acondicionador de cabello, desodorantes corporales, etc.) por geles dermatológicamente apropiados, de concentración alcohólica exactamente igual a la de la solución original, y con carac-



terísticas fisicoquímicas agradables, era la solución al problema que se planteaba. Las características que "a priori" deberían reunir estos geles, pueden sintetizarse así: 1. Agente gelificante compatible con la piel y las mucosas. 2. Viscosidad del gel obtenido suficientemente elevada hasta el instante de la aplicación, para permitir su acceso a la zona concreta de aplicación. 3. Viscosidad prácticamente nula (tixotropía) en el momento de ser aplicado el gel, a fin de devolver al preparado las características originales. 4. Compatibilidad del agente gelificante con los restantes componentes del preparado. Además se consideró interesante que el gel obtenido fuese transparente, fácil de colorear, fácil de perfumar, etc.

La elaboración de geles de este tipo presenta numerosas dificultades, debido sobre todo al alto contenido en alcohol (téngase presente que, en el caso de una típica agua de colonia, el porcentaje alcohólico no es normalmente inferior al 70 por ciento, a fin de evitar la precipitación de las esencias). En efecto, la mayoría de los agentes espesantes utilizados en farmacia y cosmética: Goma arábiga, tragacanto, goma guar, alginatos, agar-agar, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, bentonita, silicatos aluminico-magnésicos, etc., o son incompatibles con el alcohol o no toleran concentraciones del mismo superiores al 50 por ciento. Por otro lado, la viscosidad de algunas de estas substancias, disminuye con el tiempo, debido a efectos de hidrólisis: Goma arábiga, tragacanto, de estercu-
lia, metilcelulosa, etc., u otros son susceptibles de ata-

4 JUL



- que microbiano, lo que obliga a la adición de agentes conservadores, los cuales, en muchos casos, pueden actuar como irritantes o sensibilizantes cutáneos. Otros agentes gelificantes o espesantes tienen el problema de que los valores de pH de los geles con ellos obtenidos, no son compatibles con la piel, ya sea por ser demasiado ácidos o por ser excesivamente alcalinos: Arabinogalactano, goma de esterculia, agar-agar, chondrus, alginatos, carboxi metilcelulosa, bentonita, anhídrido silícico, etc., y otros
5. no son utilizables por ser su viscosidad, a baja concentración, insuficiente: Goma arábica, arabinogalactano, chondrus, alginatos, hidroxietilcelulosa, etc. No obstante, el inconveniente casi general de los agentes gelificantes de posible utilidad se centra especialmente en la dificultad, de una parte, de conseguir geles completamente transparentes, y de otra, en que los geles obtenidos sean altamente tixotrópicos.
- 10.
- 15.

- Los agentes ideales por excelencia, para la obtención de geles dermatológicos con elevada proporción de alcohol, totalmente transparentes, estables frente a valores de pH compatibles con la piel, no atacables por microorganismos, con alto poder espesante, tixotrópicos, etc., son del tipo de polímeros carboxivinílicos, de alto peso molecular y con un alto contenido en grupos carboxílicos libres. Estos compuestos gelificables se muestran óptimos para soluciones hidroalcohólicas, siempre que sus grupos carboxilo sean neutralizados por aminas apropiadas, alifáticas o aromáticas, que muestren la característica de ser
- 20.
- 25.



solubles y compatibles, tanto con la solución hidroalcohólica ácida de partida, como con la solución total o parcialmente neutralizada, así como con los restantes componentes de la formulación.

5. Encaminadas nuestras investigaciones a la búsqueda de un agente, dermatológicamente aceptable, que lograra obtener, a partir de soluciones hidroalcohólicas, geles cosméticos hidroalcohólicos, o de aplicación dermatológica, hemos logrado finalmente un método de obtención de tales geles que creemos se hace acreedor de la presente patente de invención. En efecto, un cosmético en forma de gel es de más fácil uso, en especial en cuanto a lo que se refiere extraer la adecuada cantidad del envase que lo contiene. Es posible aplicarlo en el lugar del cuerpo que se desea,
10. sin que se derrame, como ocurre normalmente con los cosméticos líquidos. Un perfume en forma de gel puede ser un ejemplo de lo que acabamos de decir. Por otra parte, los geles de este tipo pueden substituir con ventaja a las cremas emulsión aceite/agua. Estas cremas aceite/agua
15. normalmente son opacas, inestables y forman espuma cuando se aplican al cabello, a la piel, etc. En cambio, un gel transparente es por el contrario estable, forma una película uniforme y no grasa sobre la piel o el cabello, y además, no produce espuma.
20. El éxito que cabe esperar de tales geles transparentes, en el campo concreto de la cosmética, se basa, en el caso de poderlos formular con diversos ingredientes, en la amplitud de su aplicación: Preparados transparentes
- 25.

4 JUL

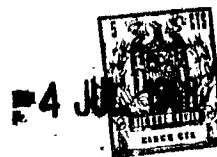


para el cuidado del cabello, limpiadores cutáneos y refrescantes de la piel, preparados corporales emolientes, aceites para baño, after-shave, colonias, desodorantes, etc.

5. El método que preconizamos utiliza polímeros carboxivinílicos de alto peso molecular y que poseen un alto contenido en grupos carboxílicos libres. Se presentan en forma de polvo blanco, de reacción ácida, con un contenido máximo de humedad del 2 por ciento. La solución acuosa al 1 por ciento presenta un pH de 3 aproximadamente. Desde el punto de vista de aplicación, los polímeros en cuestión se neutralizan mediante álcalis fuertes o débiles, para dar lugar a los geles definitivos.

10. Por otra parte, la toxicidad de estos polímeros es despreciable, de tal forma que, tras las pruebas oportunas, se utilizan por vía oral en preparados farmacéuticos. Para dar una idea de la poca toxicidad que presentan, bastará decir que la DL50 para ratones y cobayas se halla, por vía oral, alrededor de los 5 y 2,5 g/kg, respectivamente, y aún en dichos casos, las muertes se producen por obstrucción intestinal, o sea, por efectos físicos más que tóxicos. En el perro no se produjo ninguna muerte a dosis inferiores a 8 g/kg, que fué la dosis más alta que se pudo intubar en la práctica.

15. También se han hecho pruebas de toxicidad oral subaguda, durante 39 días, sin haberse notado ningún trastorno macro, microscópico o de crecimiento. En cuanto a la toxicidad crónica, sólo diremos que, tras 6 meses en ratas y 13 meses en perros, se produjeron un número insignifican



te de muertes, no existiendo evidencia de ningún cambio patológico. Las dosis utilizadas en la dieta (al 5 por ciento) fueron de 1 g/kg en el perro y de 3,36 g/kg en la rata.

5. En cuanto a fenómenos de irritación ocular, se hicieron varias pruebas instilando en los ojos de conejos diversas sales de los polímeros, obtenidas neutralizando el polímero con bases fuertes y débiles, utilizando soluciones acuosas al 0,5 por ciento de las sales y a diversos valores de pH. Se aplicaron 0,01, 0,1 y 1,0 ml. de cada solución problema, y se demostró que el máximo daño producido fué ligeramente más severo que el producido por la glicerina o el queroseno desodorizado, y además debe tenerse en cuenta que la propia base neutralizante tiene, en algunos casos, posibilidad de causar a su vez irritación, así por ejemplo, las sales de dodecilamina sódica fueron las más irritantes. Ahora bien, como ya se comprende, las soluciones de polímero sin neutralizar (pH = 3) sí que producen irritación ocular, pero la experiencia ha demostrado que el polvo de resina introducido inadvertidamente en los ojos causa solamente una ligera irritación si se elimina con solución salina al 1 por ciento.

20. En cuanto a la compatibilidad dermatológica de estos polímeros, se han hecho pruebas con 2000 personas, hombres y mujeres, mediante la técnica del parche, aplicándolo durante 5 o 30 días seguidos y con una nueva aplicación durante 48 horas, al cabo de tres semanas. No se observó irritación al final de las pruebas, no mostrándose el polí-

4 JUL



mero ni como irritante ni como sensibilizante. Las pruebas se realizaron con los polímeros neutralizados con bases fuertes y débiles (aminas).

5. El objeto del presente invento es, esencialmente, la obtención de geles hidroalcohólicos dermatológicos, a partir de polímeros carboxivinílicos de alto peso molecular y con grupos carboxilo libres, cuya función desempeñan tras su oportuna neutralización, mediante determinadas y específicas bases débiles, del tipo de las aminas, todo ello tal como se detalla minuciosamente en los ejemplos que siguen a continuación, los cuales sirven para ilustrar el alcance de la patente, pero no significan ninguna limitación de ella.

E J E M P L O 1.

15. En una mezcladora-amasadora, de acero inoxidable, de unos 5 litros de capacidad, provista de una pala agitadora de velocidad regulable, se disponen 1.590 g de agua destilada, a la que se le añaden 1.350 g de alcohol absoluto, a los que previamente se han adicionado y disuelto 6 g de mentol. Se pone en marcha la agitación y se dispersa en la solución hidroalcohólica 30 g de polímero carboxivinílico, hasta la desaparición total de grumos. Se para la agitación el tiempo necesario para que desaparezcan todas las burbujas y entonces, reduciendo oportunamente la velocidad de agitación, se adiciona a la dispersión 24 g de diisopropilamina, en forma de chorro fino. Tras la homogenización oportuna se forma un gel transparente, cuya viscosidad es de unos 31000 cps, medida con un viscosímetro Brookfield a 20 rpm. El gel, que puede utilizarse como "after-shave",



queda listo para ser envasado.

E J E M P L O 2.

- En una mezcladora-amasadora, de acero inoxidable, de unos 5 litros de capacidad, provista de un sistema agitador de velocidad regulable, se disponen 1.440 g de alcohol absoluto, en los que se dispersan 30 g de polímero carboxivinílico. Conseguida la dispersión, con la total desaparición de grumos, se disuelven en ella 90 g de para-aminobenzoato de glicerilo. Una vez disuelto este componente, se
5. adicionan, poco a poco, 2,7 g de monoisopropanolamina. Se obtiene una solución muy turbia, a la que se adicionan 1.437,3g de agua destilada, bajo agitación cuidadosa para evitar la formación de burbujas. La solución se vuelve transparente y espesa. En este momento, si se desea, se puede
10. adicionar un perfume y el colorante apropiado. Se obtiene así un gel antisolar con una viscosidad de unos 19500 cps (Brookfield, 20 rpm) y con un pH aproximado de 5,7.
- 15.

E J E M P L O 3.

- En una mezcladora-amasadora, de acero inoxidable, de unos 5 litros de capacidad, provista de un sistema agitador de velocidad variable, se disponen 1.905 g de alcohol absoluto, en los cuales se dispersan 60 g de polímero carboxivinílico. Se continúa la agitación hasta la desaparición de grumos y se para el tiempo preciso para eliminar las
20. burbujas que se han producido. A la dispersión obtenida se le adicionan 270 g de un derivado no iónico de lanolina y 540 g de palmitato de isopropilo. Se forma poco a poco un precipitado, el cual bajo agitación y adicionando a la sus
- 25.

4 JUL



5. pensión 60 g de di(2-etilhexil)amina se redisuelve, obteniéndose una solución turbia y espesa, la cual se deja nuevamente en reposo para eliminar las burbujas. Se adicionan ahora 165 g de agua destilada, bajo agitación controlada para evitar la formación de nuevas burbujas. La solución se vuelve transparente y se obtiene un gel acondicionador del cabello, con una viscosidad de unos 19500 cps (Brookfield, 20 rpm). Puede adicionarse al gel obtenido perfume y colorantes.

10. La adición del agua en último término evita las complicaciones derivadas de los componentes de la fórmula que son insolubles en agua.

15. De la misma o análoga forma pueden conseguirse geles de idénticas características, y hasta con aplicaciones medicamentosas, tales como "agua de colonia", desodorantes, depilatorios, refrescantes cutáneos, etc., mediante procesos iguales o muy parecidos a los que acabamos de describir en los ejemplos precedentes.

20. Serán, pues, independientes del alcance de la invención las características accesorias, tales como los medios y aparatos empleados en la puesta en práctica de la misma, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



74 JUL

N O T A

Se reivindica como objeto de esta patente de invención :

5. 1. Procedimiento para la obtención de geles hidroalcohólicos dermatológicos, de aplicación cosmética o medicamentosa, que se caracteriza esencialmente por el hecho de hacer reaccionar polímeros carboxivinílicos de alto peso molecular y con grupos carboxílicos libres, dermatológicamente compatibles, con una base débil, asimismo dermatológicamente aceptable, de manera que se produce la neutralización de dichos grupos carboxílicos libres.
10. 2. Procedimiento para la obtención de geles hidroalcohólicos dermatológicos, según la reivindicación 1, que se caracteriza esencialmente por el hecho de utilizar, como agentes neutralizantes, aminas dermatológicamente aceptables, que producen la transparencia y consistencia adecuadas de los geles en cuestión.
15. 3. Procedimiento para la obtención de geles hidroalcohólicos dermatológicos.

Todo ello según queda escrito y reivindicado en



- 4 JUL 1968

la presente memoria descriptiva que consta de catorce hojas
foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 4 de julio de 1968.

LABORATORIO MARTÍN CUARRECASAS, S. A.

p.a.