

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 815 571**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/25</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/19</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/365</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/60</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/73</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 15/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/86</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/GB2015/050410**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121667**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15707170 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2020 EP 3104829**

54 Título: **Composiciones de silicato estabilizado y su uso como composiciones antitranspirantes**

30 Prioridad:

**14.02.2014 GB 201402669**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.03.2021**

73 Titular/es:

**UNITED KINGDOM RESEARCH AND  
INNOVATION (100.0%)  
Polaris House, North Star Avenue  
Swindon SN2 1FL, GB**

72 Inventor/es:

**BASTOS, CARLOS ANDRÉ PASSOS;  
POWELL, JONATHAN, JOSEPH y  
FARIA, NUNO, JORGE, RODRIGUES**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 815 571 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

Composiciones de silicato estabilizado y su uso como composiciones antitranspirantes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a dispositivos para suministrar una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizada, a un proceso cosmético no terapéutico para el tratamiento de olor corporal humano utilizando dicha composición antitranspirante y a una composición antitranspirante para su uso en un método de tratamiento de una afección médica caracterizada por transpiración excesiva que comprende dicha composición de silicato estabilizado.

**Antecedentes de la invención**

15 Los antitranspirantes son compuestos que inhiben la transpiración, normalmente, bloqueando la liberación del sudor fuera del cuerpo o, en algunos casos, inhibiendo la producción de sudor<sup>1</sup>. No debe confundirse los antitranspirantes con los desodorantes, cuyo objeto es reducir o enmascarar el olor corporal causado por la transpiración, en lugar de reducir la propia transpiración. Durante más de 50 años, los compuestos de aluminio han constituido el principio activo principal de los antitranspirantes.

20 Los antitranspirantes a base de aluminio se basan en las propiedades químicas de este metal hidrolítico, que permanece soluble a pH bajos, pero se polimeriza en un mineral sólido cuando se expone a las condiciones neutras o moderadamente ácidas presentes en la piel. Cuando se utiliza como antitranspirante, el agente de aluminio activo se formula a pH bajos, normalmente pH < 4 (algunos agentes requieren un pH tan bajo como pH 2) para asegurar que permanece soluble durante el almacenamiento. Una vez aplicadas a la piel, las especies de aluminio soluble se difunden hacia el conducto sudoríparo ecrino donde encuentran un pH en torno a 6 que induce la polimerización hidrolítica y posteriormente la formación de un tapón de gel que bloquea el poro e impide que se libere el sudor. El aspecto clave de este proceso de obstrucción mecánica es que las especies de aluminio permanecen solubles en la formulación antitranspirante (por ejemplo, presentación roll-on) y se polimerizarán (y gelificarán) únicamente una vez que estén el poro.

35 El documento US 7.303.767 (J.M. Huber Corporation) divulga el uso de silicatos de metal en micropartículas, tales como silicato de calcio, para su uso en composiciones para la higiene personal. Estos materiales consisten en partículas grandes (> 1 µm) que están recubiertas con una película hidrófila para absorber el olor cuando se utilizan, sirviendo el recubrimiento también para proteger la piel de los usuarios del alto nivel de pH de silicato de calcio sin recubrir. En estas composiciones, los silicatos de metal en micropartículas sirven como desodorantes, mientras que los principios activos antitranspirantes son sales de aluminio o circonio tradicionales, tales como haluros de aluminio, hidroxihaluros de aluminio, oxihaluros de circonio y hidroxihaluros de circonio.

40 El documento US 5.468.473 (Mullen) divulga el uso de silicatos como agentes de gelificación para barras antitranspirantes. Los silicatos desempeñan un papel de formulación únicamente y, por tanto, se utilizan en combinación con sales de aluminio o circonio, que son efectivamente los únicos principios activos antitranspirantes en dichas composiciones, a un pH en el intervalo de 5,8 a 6,0.

45 El documento US 2007/148113 (Lemoine *et al.*) utiliza sílice coloidal (SiO<sub>2</sub>) con superficies estabilizadas con cationes, siendo los cationes preferentemente aluminio, circonio o hafnio. El material divulgado es una forma totalmente condensada de ácido silícico, es decir, están prácticamente ausentes los grupos -OH, y es probable por tanto que sea biopersistente, una característica no deseable. Además, los materiales divulgados en el documento US 2007/148113 son estables en su forma coloide a un pH de 4,5 a pH 7 y no forman geles a un pH 6.

50 El documento EP 0 479 218 A se refiere a ácido silícico altamente polimerizado como floculante para tratamiento de agua.

55 El documento EP 0 621 038 A se refiere a polímeros de silicato, incluyendo ácidos polisilícicos, para uso farmacéutico, generalmente, en forma de comprimidos, cápsulas, inyección, pomada o supositorios, para su uso como agente antialérgico, un agente antiinflamatorio, un agente para mejorar la circulación de la sangre periférica, un agente para mejorar la parestesia o un agente analgésico.

60 El documento EP 1 132 095 A se refiere a composiciones que combinan un ácido graso saturado y un polímero de silicato hidrosoluble para su uso como agente antialérgico.

El documento EP 2 151 466 A divulga partículas de ácido silícico altamente condensado que tienen estructuras de tipo cubierta.

65 Ha habido tentativas de uso de otros metales hidrolíticos, con un comportamiento químico similar al del aluminio, como antitranspirantes. Sin embargo, la baja eficacia (es decir, gel con unas propiedades físicas insuficientes), un alto coste

y/o una posible toxicidad han impedido su desarrollo. En la actualidad, el circonio es el único metal hidrolítico, aparte del aluminio, que se utiliza comercialmente como antitranspirante, pero su uso está muy limitado debido a los problemas relativos a su toxicidad.

5 El uso regular de antitranspirantes a base de aluminio conlleva altos niveles de este metal no esencial en la piel, que, de forma preocupante, se sabe que es sistémicamente tóxico. Asimismo, dado que los antitranspirantes se han venido utilizando regularmente y durante décadas, el riesgo percibido asociado con su uso crece constantemente y los estudios han ligado el uso de antitranspirantes a cáncer de mama y enfermedad de Alzheimer<sup>2,3</sup>. Sin embargo, no hay alternativas actuales al aluminio y, por lo tanto, la presión para cambiar a otros agentes antitranspirantes se ha visto hasta ahora muy limitada.

### Sumario de la invención

15 En términos generales, la presente invención se basa en el discernimiento de los autores de la invención de que los silicatos (o composiciones de ácido polisilícico) son altamente biocompatibles y capaces de formar geles fuertes, transparentes, lo cual los hace adecuados para su uso en antitranspirantes, ya que resolverían algunas de las desventajas asociadas con el uso de sales de aluminio y circonio. Sin embargo, para aprovechar las propiedades deseables de los silicatos en la formación de geles biocompatibles estables, la presente invención aborda el problema fundamental de que la química de los silicatos no los hace un material antitranspirante evidente, ya que permanecen solubles únicamente por encima de un pH 10,5 a 11,0, y tales soluciones cáusticas no pueden aplicarse directamente a la piel. Por otro lado, si se reduce el pH de las soluciones de silicato a niveles más tolerable (p.ej., pH 8,0) se observa que se produce la polimerización rápidamente y podría tener lugar dentro del material antitranspirante formulado, en lugar de en los poros sudoríparos. Por otra parte, incluso aunque pudiera extenderse la solubilidad de los silicatos a una menor alcalinidad, existe el reto adicional de que la capacidad tamponante de la piel es bastante menor para soluciones moderadamente alcalinas de lo que lo es para soluciones ácidas, tales como las de antitranspirantes de aluminio, de modo que el cambio de pH necesario para inducir la polimerización en los poros sudoríparos es más difícil de conseguir que el requerido cuando se utilizan sales de aluminio y circonio. En consecuencia, en un aspecto, la presente invención se refiere a una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizado que comprende ácidos polisilícicos, en donde la aplicación de la composición antitranspirante a un sujeto causa un cambio de pH que induce el crecimiento de los ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante.

Los autores de la presente invención han abordado estas cuestiones al darse cuenta de que es posible producir composiciones de silicato en las que el silicato se estabiliza como ácido polisilícico a pH moderadamente ácidos, tales como pH 3,0 a 5,0. Los métodos divulgados en el presente documento significan que es posible reducir la cinética del proceso de crecimiento de los ácidos polisilícicos que lleva a la formación de un gel, de modo que la composición es suficientemente estable para su formulación como composición antitranspirante. Sin embargo, cuando se eleva el pH a aproximadamente pH 6,0 o superior, como ocurre cuando se aplica la composición a la piel, la inhibición del crecimiento se invierte y la composición de silicato forma un gel, tardando la reacción normalmente entre 5 y 30 minutos. Para disipar cualquier duda, los materiales divulgados en el presente documento forman geles *in situ*, es decir, en las condiciones de la piel, y se diferencian de las composiciones en las que se aplican los silicatos como un gel pre-formado. Además, las composiciones antitranspirantes de la presente invención pueden presentar una o más de las siguientes ventajas con respecto a la técnica anterior, en particular, el uso de sales de aluminio y circonio hidrolíticas.

45 En primer lugar, las composiciones de silicato estabilizado de la presente invención son diferentes de la sílice coloidal (SiO<sub>2</sub>) con superficies estabilizadas con cationes divulgadas en el documento US 2007/148113. Este último material está totalmente condensado y, por lo tanto, no puede formar un gel como respuesta a un cambio de pH cuando se aplica en la piel del sujeto a un pH 6. Asimismo, generalmente es preferible que, en contraposición con la sílice coloidal (SiO<sub>2</sub>) con superficies estabilizadas con cationes divulgada en el documento US 2007/148113, los ácidos polisilícicos de la presente invención tengan preferentemente algunos de los grupos hidroxilo de superficie presentes en la superficie, incluso cuando se modifican opcionalmente con cationes. Como ejemplo, preferentemente, estarán presentes al menos 0,01 % de los grupos de oxígeno de superficie como grupos hidroxilo (-OH), más preferentemente al menos 0,1 %, más preferentemente al menos 1 %, más preferentemente al menos 5 % y más preferentemente al menos 10 %.

Las propiedades de las composiciones de silicato estabilizadas de la presente invención se adaptan bien para su uso como antitranspirantes. La seguridad de las composiciones es excelente ya que la piel tolera los ácidos polisilícicos y, a diferencia de las sales de aluminio, no habría cuestiones de seguridad por lo que respecta a la toxicidad sistémica. Por otra parte, el pH de la composición inicial (3,0 a 5,0) y el pH en el que tiene lugar la formación de gel, es decir, pH 6, son condiciones fisiológicamente aceptables. Por otra parte, tiene lugar la reacción de formación de gel en un breve periodo de tiempo, normalmente, entre 5 y 30 minutos. El gel producido mediante el cambio de pH de la composición es inodoro e incoloro y, por tanto, no deja manchas perceptibles sobre la piel o la ropa. Además, se considera que los materiales de silicato amorfo tienen baja toxicidad y los que se absorban sistémicamente se disolverán en ácido silícico, lo cual se considera biológicamente deseable para la salud del tejido conectivo, por ejemplo. El cambio de pH puede ser un pH por encima de 5 y por debajo de 8, preferentemente 5,5 a 6,5 y, más preferentemente, a un pH de

aproximadamente 6,0.

En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona un método para producir una composición antitranspirante que comprende ácidos polisilícicos estabilizados, comprendiendo el método:

- 5
- (a) preparación de una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$ ;
  - (b) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento a la solución de silicato alcalina;
  - (c) reducción del pH a  $\leq 4,0$  por adición de un ácido para formar una composición que comprende ácidos polisilícicos;
  - 10 (d) opcionalmente, adición de un catión multivalente y/o un retardante del crecimiento;
  - (e) elevación del pH de la composición a un pH fisiológicamente aceptable por adición de una base, formando así la composición estabilizada que comprende ácidos polisilícicos;
  - (f) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento capaz de aumentar la estabilidad de la composición, en donde el retardante del crecimiento es ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido
  - 15 o un catión de amonio cuaternario; y,
  - (g) opcionalmente, adición de un disolvente no acuoso capaz de aumentar la estabilidad de la composición; y
  - (h) incorporación de la composición de ácido polisilícico a una formulación antitranspirante;

20 en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos y la composición antitranspirante tiene un pH entre 3,0 y 5,0.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un dispositivo para suministrar una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizada que comprende ácidos polisilícicos, en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución

25 de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0 antes de la aplicación a un sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos, y en donde el dispositivo se selecciona entre un dispositivo de aerosol, una botella de dispensador

30 de bomba, una presentación roll-on, un dispositivo equipado con una pared perforada o una varita (barra);

en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o

en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión

35 de amonio cuaternario; y/o

en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso cosmético no terapéutico para tratar el olor corporal humano utilizando una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizado que comprende ácidos polisilícicos, en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0 antes de la aplicación a un sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos;

40

45

en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o

en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y/o

50 en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición antitranspirante para su uso en un método de tratamiento de una afección médica caracterizada por una transpiración excesiva utilizando una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizada que comprende ácidos polisilícicos en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0, antes de la aplicación al sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos;

55

60

en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o

en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el

65

retardante del crecimiento es ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.

5 A continuación, se describirán realizaciones de la presente invención a modo de ejemplo y no de limitación con referencia a las figuras adjuntas. Sin embargo, para los expertos en la materia serán evidentes diversos aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención en vista de la presente divulgación.

10 y/o" cuando se usa en el presente documento debe tomarse como divulgación específica de cada uno de los dos rasgos o componentes especificados con o sin el otro. Por ejemplo, "A y/o B" debe tomarse como una divulgación específica de cada uno de (i) A, (ii) B e (iii) A y B, como si cada uno de ellos se expusiera individualmente en el presente documento.

15 A menos que el contexto indique otra cosa, las descripciones y definiciones de las características expuestas anteriormente no se limitan a ningún aspecto o realización particular de la invención, y se aplican igualmente a todos los aspectos y realizaciones que se describen.

### Breve descripción de las figuras

20 **Figura 1.** Solubilidad de ácido silícico frente a pH a 25 °C.

**Figura 2.** Efecto de pH en soluciones de silicato. Las soluciones de silicato (0,5 M) permanecen solubles indefinidamente a un pH 11,5 pero se gelifican casi inmediatamente después de ajustar las a pH 8,0. Según el examen a simple vista, el gel formado a pH 8,0 fue más fuerte que el gel a base de aluminio.

25 **Figura 3.** Influencia de la velocidad de caída del pH en el crecimiento de ácidos polisilícicos. Se redujo el pH de soluciones de silicato (0,5 M) de pH 12 a pH 4 en menos de 5 s, 1 min o 2 min. El aumento de la viscosidad está correlacionado con el crecimiento gradual de ácidos polisilícicos, lo cual lleva a la formación de un gel.

30 **Figura 4.** Crecimiento de ácidos polisilícicos (0,5 M) a pH 4. Se redujo el pH de la solución de pH 12 a pH 4 en menos de 5 s. El aumento de la viscosidad está correlacionado con el crecimiento gradual de ácidos polisilícicos y una viscosidad por encima de 8 mPa-s corresponde a un gel completamente formado.

35 **Figura 5.** Aumento de la viscosidad en función del tiempo en presencia de diferentes retardadores. No se añadió retardador del crecimiento para el control, en cambio se añadieron ácido glucónico 0,1 M, ácido adípico 0,1 M o ácido succínico 0,05 M a una solución de silicato 0,5 M antes de reducir el pH a 4.

40 **Figura 6.** Formación de un gel después de elevar el pH de 4,0 a 6,0 en una composición de ácido polisilícico estabilizado. Se estabilizó la composición de ácido polisilícico (0,5 M) mediante xilitol (1,5 M) a pH 4 antes del aumento del pH. Debe advertirse que no se añadió etanol, dado que el ensayo pretendía imitar la aplicación mediante un pulverizador, en el que se habría evaporado el 20 % v/v de etanol. No obstante, la gelificación habría tenido lugar a un pH 6 independientemente de que estuviera presente etanol.

45 **Figura 7.** Cambio de tamaño de partícula después de elevar el pH de una suspensión no estabilizada de ácidos polisilícicos (0,5 M) de pH 1,0 a pH 4,0.

**Figura 8.** Estabilidad de tamaño de partícula transitorio a pH 4,0 de una suspensión de ácidos polisilícicos (0,5 M) estabilizados con sacarosa (1,5 M).

50 **Figura 9.** Comparación de las velocidades de disolución de ácidos polisilícicos (triángulos) de silicatos de la presente invención estabilizados con PEG (síntesis: 0,5 M Si más 1,0 M PEG) y condensados comerciales (Ludox SM30®). La velocidad de disolución se determina a través de un ensayo de ácido molíbdico descrito en el presente documento.

55 **Figura 10:** Curvas de crecimiento de *E.coli* a lo largo del tiempo en presencia de diferentes ácidos polisilícicos que contienen Cu estabilizados frente a ácidos polisilícicos que no contienen cobre no estabilizados.

### Descripción detallada

60 *Composiciones de silicato estabilizado*

65 Como es bien sabido en la técnica, existe un equilibrio entre ácido silícico y especies de silicato cada vez más condensadas, concretamente, ácidos di- y tri-silícicos, ácidos polisilícicos y partículas de sílice. El proceso de formación y crecimiento a partir de soluciones de ácido silícico implica el crecimiento cuando la unidad en solitario crece en tamaño y en paralelo y, dependiendo de las condiciones de síntesis, la disposición estructural en más condensada (es decir, menos inestable, soluble y/o disoluble) y, por lo tanto, con menor capacidad para volver a

Si(OH)<sub>4</sub> en ausencia de la adición de álcali. El crecimiento puede incluir polimerización, aglomeración, agregación o un aumento del tamaño debido a la deposición superficial de especies solubles. El crecimiento de ácidos polisilícicos finalmente conduce a la formación de gel en condiciones adecuadas. Por ejemplo, en condiciones de pH ≤ 9,5, si las concentraciones de Si son relativamente altas (~ ≥ 150 mM), las especies de partículas conducirán a una estructura de gel. Estos factores hacen enormemente difícil estabilizar composiciones de silicato por encima de estas concentraciones de silicato acuoso y los pH fisiológicamente correspondientes.

Las composiciones de ácido polisilícico utilizadas en la presente invención comprenden silicato en forma de agregados de ácido polisilícico o nanopartículas o coloides polisilícicos. En algunos casos, las composiciones de ácido polisilícico estarán en forma de aglomerados a escala nanométrica. Los agregados de ácido polisilícico son polímeros de silicato que comprenden dos o más monómeros de silicato (ácido silícico). Preferentemente, el radio de los agregados poliméricos es relativamente pequeño de modo que los silicatos están relativamente sin condensar, por ejemplo, cuando el radio de un agregado polimérico no es superior a 10 Å. Preferentemente, los ácidos polisilícicos utilizados en la presente invención están presentes como un sol, dispersión coloidal o dispersión en la que están presentes los ácidos polisilícicos en partículas como partículas discretas, no agregadas, que tienen preferentemente un diámetro de 10 nm o menos, más preferentemente 5 nm o menos, 4 nm o menos, 3 nm o menos, 2 nm o menos, o 1 nm o menos. Las composiciones de ácido silícico polimérico utilizadas en la presente invención comprenden ácido polisilícico soluble y nanopartículas de ácido silícico polimérico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos y, en algunos casos, diámetros medios que son más preferentemente inferiores a 10 nm, más preferentemente menos de 5 nm, 4 nm, 3 nm, 2 nm o 1 nm. En algunas realizaciones, las partículas pueden oscilar en el intervalo de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 2 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 3 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 4 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 5 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 15 nm, o de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 20 nm, o de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 20 nm, o de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 10 nm, o de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 15 nm, o de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 20 nm, o de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 20 nm. Generalmente, es preferible que las partículas tengan diámetros medios de 5 nm o menos. Los tamaños pequeños de ácidos polisilícicos poliméricos (p.ej., menos de 5 nm) son deseables generalmente ya que facilitan la rápida difusión de ácidos polisilícicos en los conductos sudoríparos aumentando la eficacia antitranspirante. Sin embargo, podría haber tipos de uso en los que fueran más deseables tamaños mayores. Se pueden conseguir mediante un aumento temporal en el pH de ácidos polisilícicos no estabilizados (Figura 7). La estabilidad a largo plazo se consigue posteriormente mediante una caída del pH y/o la adición de un estabilizante.

Las composiciones de ácido polisilícico utilizadas en la presente invención pueden contrastarse con formas de silicatos más condensadas, incluyendo nanopartículas más grandes (p.ej. que tienen preferentemente un tamaño medio superior a 50 nm, y más preferentemente superior a 20 nm), geles de ácido polisilícico y dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>) la forma totalmente condensada de ácido silícico, en la que los grupos -OH están prácticamente ausentes. El tamaño de las partículas de ácidos polisilícicos se puede determinar utilizando dispersión de luz dinámica y es preferible que las mediciones se realicen en muestras recién preparadas. Tal como entenderán los expertos en la materia, los ácidos polisilícicos estarán en equilibrio con otras especies de silicato. Por ejemplo, y dependiendo de las condiciones precisas presentes, esto puede incluir pequeñas cantidades de ácido silícico soluble.

Preferentemente, las composiciones de silicatos poliméricos de la presente invención tienen la propiedad de ser reabsorbibles, es decir, que son silicatos amorfos escasamente condensados, que pueden experimentar disolución, dentro de escalas de tiempo terapéuticamente útiles, tras la administración. Es posible que la naturaleza amorfa de las composiciones de ácido de silicato polimérico y los diferentes niveles de condensación y la correspondiente disposición estructural de la fase sólida que pueden presentar las fases minerales amorfas no se pueda distinguir por análisis de DRX (o equivalente). En consecuencia, en la presente invención, el nivel de condensación puede determinarse mediante análisis de disolución *in vitro* apropiados, según los cuales, los silicatos amorfos escasamente condensados presentan velocidades de disolución más rápidas en comparación con los silicatos amorfos condensados de tamaño de partícula equivalente.

En un ejemplo, un ensayo de disolución puede implicar tomar una muestra de una composición de silicato polimérico y diluirla en tampón. Se puede utilizar un ensayo de ácido molíbdico para determinar la concentración de silicato soluble presente en una parte alícuota del tampón a lo largo del curso del tiempo del ensayo. Como se muestra en los ejemplos, se puede diluir la composición en tampón HEPES 10 mM y ajustar a pH 6,7-7,0. Un ejemplo de ensayo de ácido molíbdico emplea 100 µl de la solución de ensayo o patrón (preparado con patrón Si ICP de Sigma Aldrich, 1000 mg/l) y 200 µl de solución colorante de ácido molíbdico (0,6105 g NH<sub>4</sub>Mo<sub>7</sub> 4H<sub>2</sub>O, 15 ml 0,5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 85 ml H<sub>2</sub>O). Se transfiere la solución de ensayo a una placa de pocillos y se mezcla durante 10 minutos. Después de la incubación, se puede medir la absorbancia (405 nm) y determinar la concentración de ácido silícico soluble utilizando una curva patrón. Como ejemplo, una composición de silicato polimérica "escasamente concentrada" será reabsorbible, por ejemplo, tal como se determina en un ensayo de disolución *in vitro* en el que se disuelve al menos 25 % de la composición y, más preferentemente, al menos 30 %, y más preferentemente al menos 35 %, y más preferentemente al menos 40 % y más preferentemente al menos 50 % de la composición en 24 horas en tampón HEPES.

Los materiales de silicato estabilizados utilizados en la presente invención son metaestables, es decir, las

composiciones poseen una estabilidad que es adecuada para los fines de vida útil o su uso pretendido, p.ej., como antitranspirantes, y no crecen en ningún grado significativo para formar geles hasta que no se aplican a un sujeto. Sin embargo, la aplicación de la composición antitranspirante a un sujeto causa un cambio de pH que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel proporcionando así un principio activo antitranspirante a través de la formación del gel en los poros de sudor del sujeto. A modo de ilustración, es preferible que las composiciones de silicato sean estables durante más de 6 meses, preferentemente 12 meses o más y, más preferentemente, 24 meses o más. De este modo, los ácidos polisilícicos pueden producirse por condensación parcial de moléculas de ácido silícico (o silicato). Estos materiales son metaestables como ácidos polisilícicos no agregados, discretos y experimentan un proceso de crecimiento, llevando a la formación de un gel, cuando se exponen a un accionador fisiológico. Este accionador fisiológico será normalmente un cambio de pH, p.ej., tal como ocurre cuando se aplica la composición de silicato en la piel de un sujeto, pero para los expertos en la materia será evidente que se pueden emplear también otros accionadores tales como, pero sin limitación, cambio de la concentración iónica, aumento de la temperatura o exposición a moléculas producidas de manera exógena (p.ej., ácido láctico).

Convenientemente, el progreso de crecimiento hacia la formación de gel y, por tanto, la estabilidad de las composiciones de silicato, puede determinarse midiendo la viscosidad de las composiciones. En los experimentos descritos en el presente documento, una viscosidad por encima de 8,0 mPa.s a 25 °C corresponde a un gel totalmente formado. Preferentemente, las composiciones de silicato estabilizado utilizadas en la presente invención tienen una viscosidad medida a 25 °C de menos de 4,0 mPa.s, más preferentemente menos de 3,0 mPa.s y más preferentemente aún menos de 2,0 mPa.s. Como es bien sabido en la técnica, la viscosidad puede medirse utilizando un método de vibración de frecuencia, por ejemplo utilizando un viscosímetro SV-10 Vibro (de A&D Ltd, Japón), en el que dos palas laminadas con oro están en una disposición de horquilla vibratoria a 30 Hz. La amplitud de oscilación depende de la viscosidad del material, que se mide en tiempo real. Es preferible que las mediciones se realicen en muestras recién preparadas.

Las composiciones descritas en el presente documento se producen a través de un proceso de policondensación de ácido ortosilícico. Este proceso de condensación es incompleto y produce materiales que son distintos de dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>) y que se pueden definir mediante la siguiente fórmula de composición general: [SiO<sub>x</sub>(OH)<sub>4-2x</sub>]<sub>n</sub> en donde 0 < x < 2.

#### *Métodos de producción de composiciones de silicato estabilizado*

La presente invención se basa en un método para producir ácidos polisilícicos estabilizados, comprendiendo el método:

- (a) preparación de una solución de silicato alcalina que tiene un pH ≥ 9,5;
- (b) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento a la solución de silicato alcalina;
- (c) reducción del pH a ≤ 4,0 por adición de un ácido para formar una composición que comprende ácidos polisilícicos;
- (d) opcionalmente, adición de un catión multivalente y/o un retardante del crecimiento;
- (e) elevación del pH de la composición a un pH fisiológicamente aceptable por adición de una base, formando así la composición estabilizada que comprende ácidos polisilícicos;
- (f) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento capaz de aumentar la estabilidad de la composición, en donde el retardante del crecimiento es ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y,
- (g) opcionalmente, adición de un disolvente no acuoso capaz de aumentar la estabilidad de la composición; y
- (h) incorporación de la composición de ácido polisilícico a una formulación antitranspirante o una formulación cosmética;

en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas o agregados de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos.

Los expertos en la materia apreciarán que puede ser posible reordenar algunas de las etapas del método indicado y/o que algunas de las etapas tengan lugar simultáneamente. Otras etapas son opcionales, tal como se ha indicado y se explica además a continuación.

En el trabajo que ha llevado a la presente invención, los autores de la invención han observado que una serie de factores contribuyen a la estabilidad de las composiciones de silicato incluyendo la velocidad a la que se reduce el pH de la solución de silicato alcalina, la inclusión de los compuestos que tal como se observa funcionan como retardadores del crecimiento, la adición de cationes multivalentes y/o la adición de un disolvente no acuoso. En consecuencia, los métodos de la presente invención pueden emplear estos enfoques, ya sea solos o en cualquier combinación, para producir composiciones de silicato que tienen suficiente estabilidad para su uso, p.ej., como antitranspirantes.

De estos factores, los experimentos expuestos a continuación demuestran que la velocidad a la que se reduce el pH de la solución de silicato alcalino en la etapa (c) tiene un efecto significativo en la estabilidad de las composiciones de ácido polisilícico resultantes. Preferentemente, se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos, más

preferentemente menos de 30 segundos, más preferentemente menos de 10 segundos y lo más preferentemente menos de 5 segundos.

5 Para los expertos en la materia será evidente que es posible que los electrodos de vidrio se contaminen por la presencia de ácidos polisilícicos (es decir, agregados, coloides, etc.) dando así resultados de pH erróneos. Por tanto, debe dedicarse un gran cuidado cuando se realicen estas mediciones y deberán confirmarse los resultados de pH utilizando tiras de pH de alta calidad, tal como se realiza en el trabajo que se describe en el presente documento.

10 En la etapa (a), es preferible que la concentración de la solución de silicato alcalina oscile entre 0,05 M y 1,0 M, y, más preferentemente oscile entre 0,1 M y 1,0 M. El uso de pH que estén por encima de 9,5 también es preferible para mantener la solubilidad de los silicatos y, preferentemente, en la etapa (a), el pH de la solución de silicato alcalina es aproximadamente pH 10,5 o superior y, aun más preferentemente es aproximadamente pH 11,5 o superior.

15 La presente invención se basa también en el hallazgo de que incluir al menos un retardador del crecimiento en la solución de silicato antes de reducir el pH ayuda a promover la estabilidad de las composiciones. Las personas expertas podrán llevar a cabo análisis de rutina para determinar qué retardadores del crecimiento funcionan mejor en cualquier situación dada y es posible emplear combinaciones de más de un retardador del crecimiento diferente, p.ej., dos, tres, cuatro o cinco o más retardadores del crecimiento, p.ej., agregándolos en la etapa (b). Como ejemplo, entre los retardadores del crecimiento se incluyen ácidos carboxílicos, incluyendo ácidos policarboxílicos, como ácido poliacrílico, aminoácidos, aniones inorgánicos, polioles, como polialquilen glicol y/o un ion de amonio cuaternario, como colina. Generalmente, se añaden los retardadores del crecimiento a una concentración entre 0,01 M y 3,0 M, y más preferentemente entre 0,1 M y 1,5 M.

25 En realizaciones de la presente invención en las que se utilizan ácidos carboxílicos como retardadores del crecimiento, el ácido carboxílico puede ser un ácido carboxílico de C<sub>2-10</sub>, por ejemplo ácido dicarboxílico como ácido oxálico, ácido malónico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido adípico o ácido pimélico o formas ionizadas de los mismos (es decir, el correspondiente carboxilato), como adipato. O, por ejemplo, un ácido monocarboxílico, como ácido glucónico. Otros ejemplos de retardadores del crecimiento son ácidos dicarboxílicos, que pueden estar representados por la fórmula HOOC-R<sub>1</sub>-COOH (o una forma ionizada de lo mismos), en donde R<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituido, grupo alqueno C<sub>1-10</sub> o alquino C<sub>1-10</sub>. En general, es preferible el uso de ácidos carboxílicos en los que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> y más preferentemente es un grupo alquilo C<sub>2-6</sub>. Los sustituyentes opcionales preferibles del grupo R<sub>1</sub> incluyen uno o más grupos hidroxilo, por ejemplo, como los presentes en el ácido málico. En realizaciones preferidas, el grupo R<sub>1</sub> es un grupo alquilo de cadena lineal. Un grupo más preferible de ácidos carboxílicos incluye ácido adípico (o adipato), ácido glutárico (o glutarato), ácido pimélico (o pimelato), ácido succínico (o succinato) y ácido málico (o malato). El hecho de que el ácido carboxílico esté presente como el ácido o esté parcial o completamente ionizado y presente en forma de un anión carboxilato dependerá de diversos factores tales como el pH al que se produce y/o recupera el material, el uso de tratamiento posterior a la producción o las etapas de formulación y cómo se incorpora el ácido carboxílico en la composición de ácido polisilícico estabilizado. Para disipar cualquier duda, el uso de retardadores del crecimiento de ácido carboxílico de acuerdo con la presente invención cubre todas estas posibilidades, es decir, el retardador del crecimiento está presente como ácido carboxílico, en una forma no ionizada, en una forma parcialmente ionizada (por ejemplo, si el retardador del crecimiento es un ácido dicarboxílico) o completamente ionizada como un ion carboxilato y mezclas de los mismos.

45 Entre los ejemplos de retardadores del crecimiento de aminoácido se incluye ácido aspártico. Entre los ejemplos de retardadores del crecimiento que son polioles, es decir, alcohol hidroxilado múltiple, se incluye un poliol monomérico, tal como glicerol, etilen glicol, xilitol, propilen glicol o un polialquilen glicol, tales como polietilen glicol y polipropilen glicol. Entre los ejemplos de retardadores del crecimiento que son azúcares (sacáridos) se incluyen unos azúcares diméricos, triméricos y poliméricos, como glucosa, fructosa, manosa, sacarosa, treitol, eritritol, sorbitol, manitol, galactitol o adonitol.

50 En la presente invención, las composiciones de silicato polimérico incluyen un retardador del crecimiento que es un polialquilen glicol. Los polialquilen glicoles constituyen una familia de compuestos poliéter que incluye polietilen glicol (PEG) y polipropilen glicol. En algunas realizaciones, es posible emplear composiciones de más de uno de los diferentes polialquilen glicoles, p.ej., dos, tres, cuatro o cinco o más azúcares o polialquilen glicoles, p.ej., agregándolos en la etapa (a) y/o (b). Los retardadores del crecimiento de polialquilen glicol se agregan generalmente a una concentración entre 0,01 M y 3,0 M y, más preferentemente entre 0,03 y 2,0 M, y lo más preferente entre 0,1 M y 1,5 M. Las personas expertas pueden llevar a cabo análisis de rutina para determinar qué combinaciones de azúcares y/o polialquilen glicoles funcionan mejor para cualquier situación dada.

60 Sin desear quedar ligados a ninguna teoría en particular, los autores de la presente invención no creen que estos materiales actúen como ligados en un sentido convencional por tener una fuerte interacción lo que implique la donación de uno o más pares de electrones entre un ligando (donador) y un átomo central (aceptor) para formar un complejo de coordinación, sino que tienen una interacción más débil que no obstante es capaz de estabilizar las composiciones de silicato en la forma de ácidos polisilícicos.

65 En la etapa (c), es preferible reducir el pH de la composición a un pH ≤ 1,5 para inhibir el crecimiento de los ácidos

polisilícicos lo que podría ocurrir de lo contrario a un pH por debajo de aproximadamente 9,0 y llevar a la formación descontrolada de geles de silicato.

5 En algunas realizaciones, se pueden poner en contacto los ácidos polisilícicos con cationes multivalentes, tales como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$  y/o  $\text{Zn}^{2+}$  ya que los autores de la invención han observado que esto ayuda a estabilizar las composiciones. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría en particular, los autores de la presente invención creen que los cationes recubren los ácidos polisilícicos a través de la interacción con grupos silanol libres (-OH) presentes en los materiales. A modo de orientación, es preferible que se añada el catión multivalente para proporcionar una concentración final entre 0,01 M y 1,0 M y más preferentemente, se añade el catión multivalente para proporcionar una concentración final entre 0,05 M y 0,5 M. La adición de  $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Ag}^+$  a las composiciones de ácido polisilícico estabilizado utilizadas en la presente invención presenta la ventaja adicional de limitar el crecimiento bacteriano (en el presente documento ilustrado con un modelo con *E. coli*). La limitación de crecimiento bacteriano es particularmente ventajosa ya que está asociada con la liberación de olor de la axila causado por la acción de bacterias de la flora cutánea que descomponen los componentes lipídicos del sudor. Como se ha señalado anteriormente, la inclusión de  $\text{Al}^{3+}$  no es preferible por lo general.

10 En la etapa (e), una vez que se ha inhibido el crecimiento de ácidos polisilícicos, es preferible elevar el pH de la composición a un pH fisiológico para adaptar la formulación, de modo que se pueda utilizar en composiciones antitranspirantes, preferentemente a un pH entre 3,0 y 5,0, más preferentemente a un pH entre 2,5 y 4,5, más preferentemente a un pH entre 3,0 y 4,5, y más preferentemente a un pH de entre 3,5 y 4,0. Convenientemente, esto puede hacerse añadiendo una base, tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio.

15 Los autores de la presente invención han observado también sorprendentemente que las composiciones de ácido polisilícico utilizadas en la presente invención pueden estabilizarse además por adición de un disolvente no acuoso, tal como un alcohol. Un ejemplo preferible de alcohol es etanol. A modo de ilustración, el disolvente no acuoso puede añadirse a entre 5 y 70 % v/v, o entre 10 y 60 % v/v, o entre 10 y 50 % v/v, o entre 20 y 50 % v/v o entre 10 y 20 % v/v. Además, en algunos casos, los autores de la presente invención han observado que la combinación de polioles (tales como un polialquilen glicol) con alcohol era particularmente eficaz para estabilizar las composiciones.

### 30 *Composiciones antitranspirantes*

La composición antitranspirante de la presente invención puede formularse de acuerdo con cualquier enfoque conocido en la técnica, por ejemplo para suministro mediante un dispositivo de aerosol, una botella de dispensador de bomba, una presentación roll-on, un dispositivo equipado con una pared perforada o una barra. Dado que el principio activo antitranspirante se proporciona mediante silicatos estabilizados, preferentemente, la composición no comprende sales de aluminio o circonio como principios activos antitranspirantes adicionales.

35 Además, las composiciones antitranspirantes utilizadas en la presente invención pueden comprender uno más entre un agente activo antitranspirante adicional, un desodorante, un aceite volátil y no volátil, aceites emolientes a base de hidrocarburo y silicona, un agente de suspensión, un polvo orgánico, una fase líquida orgánica no miscible en agua y al menos un agente para estructurar dicha fase y/o un perfume o fragancia, agente solubilizante de perfume o agente de lavado.

45 Además, una composición que comprende las partículas de ácido polisilícico estabilizado utilizada en la presente invención puede incorporarse en una composición antitranspirante o una formulación cosmética que comprende un polialquilen glicol, tal como PEG. Los polialquilen glicoles, tal como PEG, son especialmente adecuados para suministrar por vía tópica silicato ya que forman enseguida una crema o una pomada muy adecuadas para la formulación en una composición antitranspirante y están disponibles en varios diferentes pesos moleculares, permitiendo la adaptación de la viscosidad y otros parámetros físicos que puedan ser deseables en la formulación final. Será evidente para los expertos que el suministro por aplicación tópica puede conseguirse también utilizando pomadas que no sean a base de PEG. En este caso, tras la estabilización inicial con PEG, tal como se describe en el presente documento, se incorporan los silicatos en una pomada que no es a base de PEG, p.ej., una composición de nanosilicato estabilizado incorporada en otro vehículo diferente, como hidroxietil celulosa.

55 Estas composiciones antitranspirantes o formulaciones cosméticas pueden presentarse en forma de cremas, lociones, geles, suspensiones, dispersiones, microemulsiones, nanodispersiones, microesferas, hidrogeles, emulsiones (aceite en agua y agua en aceite, así como emulsiones múltiples) y geles multilaminares y similares, véase, por ejemplo, *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*, Schlossman *et al.*, 1998. Las composiciones pueden formularse como composiciones acuosas o de silicona o pueden formularse como emulsiones de una o más fases oleosas en una fase acuosa continua (o una fase acuosa en una fase oleosa). El tipo de vehículo utilizado en la presente invención depende del tipo de forma de producto deseada para la composición tópica. El vehículo puede ser sólido, semisólido o líquido. Los vehículos adecuados son líquidos o semisólidos, tales como cremas, lociones, geles, barras, pomadas, pastas, pulverizadores y espumas. Específicamente, el vehículo tiene la forma de una crema, una pomada, una loción o un gel, más específicamente, uno que tenga un espesor o punto de fluencia suficiente para evitar que se sedimenten las partículas. El vehículo puede ser inerte de por sí o puede poseer sus propios beneficios. El vehículo también deberá ser física y químicamente compatible con las composiciones de silicato polimérico estabilizado u otros ingredientes

formulados en el vehículo. Los ejemplos de vehículos incluyen agua, hidroxietilcelulosa, propilenglicol, butilenglicol y polietilenglicol o una combinación de los mismos.

Entre los ejemplos de perfumes se incluyen aceites de perfume, deo-perfumes tal como se divulga en el documento EP 0 545 556 A o los perfumes divulgados en el documento US 2014/179748. Las cantidades de perfume añadidas a composiciones antitranspirantes son preferentemente hasta 5 % en peso, más preferentemente de 0,1 % a 3,5 % en peso y aún más preferentemente de 0,5 % a 2,5 % en peso. La fragancia o perfume puede añadirse también en una forma encapsulada, accionándose la liberación tras la aplicación por hidrólisis o cizalla sobre la superficie del cuerpo humano.

#### *Usos médicos*

Además de las aplicaciones cosméticas de la presente invención, p.ej., en composiciones para la higiene personal, la presente invención tiene usos para el tratamiento de afecciones médicas caracterizadas por una sudoración excesiva. La hiperhidrosis es una afección médica en la que una persona suda excesivamente y de forma impredecible, generalmente sin los accionadores de temperatura o entornos normales para un sudor normal. Los sujetos que padecen hiperhidrosis pueden tener glándulas sudoríparas hiperactivas y las afecciones conllevan un sudor incontrolable, que causa un malestar físico y emocional significativo. Como se conoce en la técnica, la hiperhidrosis primaria o focal se caracteriza por una sudoración excesiva que afecta a las manos, los pies y las axilas. En situaciones en las que la excesiva sudoración es el resultado de otra afección médica, se denomina hiperhidrosis secundaria y en tales casos la sudoración puede afectar a cualquier parte del cuerpo. Las afecciones médicas que llevan a hiperhidrosis secundaria incluyen acromegalia, trastornos de ansiedad, cáncer, incluyendo leucemia y linfoma no Hodgkin, síndrome carcinoide, endocarditis, ataque cardíaco, hipertiroidismo, abuso de sustancias, obesidad, diabetes, cardiopatía, VIH/SIDA, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar, medicaciones, tales como beta bloqueantes y antidepresivos tricíclicos, menopausia, enfermedad de Parkinson, feocromocitoma, lesión de la médula espinal, ictus, estrés, tuberculosis, fiebre o infección.

#### **Parte experimental**

El silicato (o ácido silícico) es muy biocompatible y puede formar geles fuertes y transparentes. Su uso como antitranspirante no ha sido documentado, sin embargo. No resulta sorprendente, ya que la química del silicato no hace que sea un candidato de antitranspirante evidente ya que se comporta de manera opuesta al aluminio, al permanecer soluble solamente por encima de un pH 10,5-11 (Figura 1). Tales soluciones cáusticas no pueden aplicarse directamente en la piel y si se redujese el pH de la solución de silicato a niveles más tolerables (p.ej., a pH 8,0), entonces el crecimiento se produciría rápidamente, es decir dentro del material antitranspirante formulado más que en el poro sudoríporo, como se muestra en la Figura 2. Por otra parte, incluso aunque pudiera extenderse la solubilidad de los silicatos a pH más bajos, sigue existiendo el problema de que la capacidad tamponante de la piel es bastante menor para soluciones moderadamente alcalinas de lo que lo es para soluciones ácidas, como los antitranspirantes de aluminio.

La presente invención se basa en el hallazgo de que es posible producir composiciones de silicato en las que el silicato está presente en la forma de ácidos polisilícicos, en lugar de ácido silícico monomérico, y que las composiciones de silicato son suficientemente estables para emplearlas como antitranspirantes. Una primera observación clave fue que, cuando se reduce el pH de las soluciones de silicato suficientemente, preferentemente por debajo de pH 7,0 (p.ej. pH 2,5 o 3,0 a 5,0, y más preferentemente aproximadamente 4,0), disminuye la velocidad de crecimiento de manera espectacular de segundos a horas. El segundo hallazgo clave es que este fenómeno se ve afectado por la velocidad a la que se reduce el pH (véase figura 3). Estas acciones son suficientes para impedir el crecimiento y la formación de gel durante alrededor de 8 horas (véase Figura 4).

Los autores de la presente invención han observado pues que la velocidad de crecimiento de ácidos polisilícicos puede reducirse más mediante la adición de retardadores del crecimiento adicionales (Tabla 1). Aunque, la adición de estos retardadores del crecimiento no lleva a la prevención de la polimerización, algunos retardadores del crecimiento reducen más la velocidad de crecimiento (Figura 5) en un grado en el que la composición de silicato optimizada puede tener una estabilidad suficiente para su formulación en una composición antitranspirante.

**Tabla 1.** Compuestos analizados como retardadores del crecimiento. Se formó un gel en 24 horas para todas las combinaciones analizadas. Se añadieron los retardadores del crecimiento a una solución de silicato 0,5 M, antes de reducir a pH 4.

Tipo de retardador del crecimiento	Compuesto	Concentración analizada (M)
Ácido carboxílico	Ácido oxálico	0,1
	Ácido malónico	0,1
	Ácido glucónico	0,05, 0,1, 0,5, 1,5
	Ácido tarárico	0,1
	Ácido succínico	0,05, 0,1, 0,5,
	Ácido adípico	0,05, 0,1
	Ácido pimélico	0,1
Aminoácidos	Ácido aspártico	0,1
Colina	Colina	0,05, 0,1, 0,5,
Inorgánicos	Fosfato	0,1
Poliolés	Glicerol	1,5
	Xilitol	0,1

5 De manera sorprendente, los autores de la presente invención observaron que los poliolés eran particularmente eficaces para suprimir el crecimiento cuando se añaden junto con un disolvente no iónico. En los experimentos a continuación, se seleccionó un alcohol (etanol) como disolvente no iónico. la Tabla 2 muestra las combinaciones que fueron más eficaces en la supresión del crecimiento. La combinación de glicerol/etanol reviste un particular interés, ya que permanece estable durante más de siete días.

10 Cabe destacar que, la estabilización observada en estos experimentos tiene lugar a entre aproximadamente un pH 2,5 (o 3,0) y 5,0 (p.ej., a aproximadamente pH 4) y una vez que se eleva el pH de las soluciones de silicato a pH 6,0 (como en el conducto sudoríporo) el proceso de crecimiento lleva la formación relativamente rápida de un gel (Figura 6) adecuado para su uso como principio activo antitranspirante.

15 **Tabla 2.** Combinación de poliolés con etanol que suprimen el crecimiento durante más de cinco días. Se añadieron los poliolés a la solución de silicato antes de reducir a un pH 4 y se añadió el etanol tras el ajuste de pH.

[Si] mol/l	Estabilizante	[Estabilizante] mol/l	% Etanol (V/V)
0,3	Glicerol	1,8	50
0,4	Xilitol	1,2	20

Nota: no fueron posibles las mediciones de viscosidad ya que conducirían a una pérdida de etanol y el consiguiente crecimiento para formar un gel.

20 Además de estas investigaciones, los autores de la presente invención también observaron que poliolés complejos, tales como sacarosa, pueden utilizarse como retardadores del crecimiento y los experimentos iniciales demuestran que son capaces de suprimir el crecimiento durante semanas, incluso en ausencia de etanol. Cabe destacar que, estas soluciones de silicato siguen experimentando crecimiento tras un cambio de pH a pH 6.

25 Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de composiciones de silicato estabilizado de acuerdo con la presente invención.

**Ejemplo 1**

30 Se preparó una solución de silicato 0,5 M a pH ~ 11,5. A continuación, se redujo el pH a pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % todo de una vez. se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0.

**Ejemplo 2**

35 Se preparó una solución de silicato 0,5 M a pH ~ 11,5. A continuación, se redujo el pH a pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % todo de una vez. se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0. Por último, se añadió X % de etanol, donde X= 10, 20, 30 o 50 %.

**Ejemplo 3**

Se preparó una solución de silicato 0,5 M a pH ~ 11,5. A continuación, se añadió sacarosa para obtener una concentración final de 1,5 M. A continuación, se redujo el pH a un pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % de una vez. A continuación, se añadió CaCl<sub>2</sub> para obtener la concentración final de Y. Se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0. Y= 0,05, 0,1 o CaCl<sub>2</sub> 0,25 M.

5

**Ejemplo 4**

Se preparó una solución de silicato 0,5 M a pH ~ 11,5. A continuación, se añadió sacarosa para obtener una concentración final de 1,5 M. A continuación, se redujo el pH a un pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % de una vez. A continuación, se añadió CaCl<sub>2</sub> para obtener una concentración final 0,1 M. se añadió carbonato sódico (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0.

10

**Ejemplo 5**

Se preparó una solución de silicato a pH ~ 11,5. A continuación, se disolvió el retardador del crecimiento (se remite a la tabla a continuación, aplicable a todos los retardadores excepto PEG y ácido poliacrílico) en esta solución. A continuación, se redujo el pH a pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % todo de una vez. Se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0.

15

**Ejemplo 6**

Se preparó una solución de silicato a pH ~ 11,5. A continuación, se redujo el pH a pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % todo de una vez. Se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0. A continuación, se disolvió el retardador del crecimiento en esta solución (véase la tabla más adelante).

20

**Ejemplo 7**

Se incorporó cualquiera de los materiales de los ejemplos 1 a 6 en una crema de PEG de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se fundió PEG 3350 (5,25 g) y se añadió hidróxido sódico para asegurar que el pH de la crema, una vez formada, estuviera por encima de pH 3. Se mezclan ácidos polisilícicos estabilizados con PEG 200 (2,3 g de suspensión) con PEG 400 (6,15 g) a 65-70 °C y se añaden al fundido de PEG. Se homogeneizó la mezcla resultante y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

25

30

**Ejemplo 8**

Se incorporó cualquiera de los materiales de los ejemplos 1 a 6 en una crema de PEG de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se fundió PEG 3350 (5,25 g) y se añadió hidróxido sódico para asegurar que el pH de la crema, una vez formada, estuviera por encima de pH 3. Se mezclan ácidos polisilícicos estabilizados con PEG 200 (2,3 g de suspensión) con PEG 400 (6,15 g) a temperatura ambiente y se añaden al fundido de PEG. Se homogeneizó la mezcla resultante y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

35

40

**Ejemplo 9**

Se comparó la disolución de las composiciones de ácido polisilícico estabilizado de la presente invención con la disolución de una forma totalmente condensada de sílice coloidal disponible en el mercado, tal como se describe en el documento US 2007/148113 utilizando Ludox SM30® (<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/420794?lang=en&region=GB>). La figura 9 muestra que las composiciones de ácido polisilícico estabilizado de la presente invención son inestables y se disuelven sustancialmente de forma completa, mientras que la disolución de la sílice coloidal es menor del 20 %.

45

50

**Ejemplo 10**

Se determinó el tamaño de partícula hidrodinámico de composiciones de ácido polisilícico estabilizado de la presente invención estabilizadas con sacarosa 1,5 M 1 hora después de la síntesis, demostrándose que los tamaños de partícula oscilaban entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 3 nm.

55

**Ejemplo 11**

Aplicando el proceso de polimerización descrito en el presente documento, se determinaron la capacidad de adaptación del tamaño tras la caída del pH de partículas pequeñas (<5 nm, normalmente <3,5 nm). Sin embargo, se pueden conseguir tamaños de partícula mayores elevando el pH. De manera útil, se puede determinar la velocidad de crecimiento seleccionando el pH y las concentraciones apropiados. La Figura 7 demuestra cómo puede conseguirse una velocidad de crecimiento más lenta elevando tan solo el pH a 4. Tal como se ha indicado anteriormente, se puede detener el crecimiento de tamaño añadiendo un estabilizante (p.ej., PEG, Figura 8) o diluyendo la suspensión.

60

65

**Ejemplo 12**

La adición de  $\text{Cu}^{2+}$  a las composiciones de ácido polisilícico estabilizado de la presente invención tiene además la ventaja de limitar el crecimiento bacteriano (ilustrado en el presente documento con un modelo de *E. coli*). La limitación de crecimiento bacteriano es particularmente ventajosa ya que está asociada con la liberación de olor de la axila causado por la acción de bacterias de la flora cutánea que descomponen los componentes lipídicos del sudor. En consecuencia, se sintetizaron ácidos polisilícicos dopados con cobre utilizando solución de silicato 0,5 M a pH ~ 11,5. A continuación, se redujo el pH a pH <1,5 por adición de un volumen apropiado de HCl al 37 % todo de una vez. Se añadió  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  para conseguir una concentración final de Cu 25 mM. Se añadió NaOH (0,1-0,5 M) para ajustar el pH a 3,5-4,0.

Se analizó la acción antimicrobiana de composiciones de ácido polisilícico estabilizado de la presente invención. Los polímeros de silicato cargados con cobre mostraron actividad antimicrobiana, pero los retardadores del crecimiento no tuvieron un impacto negativo en la actividad bacteriana de cobre. No hubo una diferencia notable entre los materiales estabilizados y no estabilizados (Figura 10). En la práctica, la estabilización permitiría concentraciones de silicato cargado con cobre mayores y ningún impacto del estabilizante en la eficacia.

### Ejemplo 13

Se comparó la eficacia antitranspirante de ácidos polisilícicos estabilizados (SiA) con la de clorhidrato de aluminio (ACH). ACH se utiliza como un antitranspirante o desodorante corporal tópico al reducir la transpiración, limitando el sudor disponible para que se descompongan las bacterias de la piel en productos olorosos. Es el antitranspirante "de referencia" actual. Se prepararon ácidos polisilícicos estabilizados según los siguientes análisis. Se diluyeron 8 ml de una solución de silicato de sodio 6,25 M en 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  UHP. A continuación, el pH cayó a <1,5 por adición rápida de 4 ml de HCl al 37 % con agitación constante. Se ajustó el pH final a  $3,5 \pm 0,5$  (tiras indicadoras de pH, pH 0-6, BDH 31505), utilizando primero NaOH 5 M (aprox. 0,5 ml) y después NaOH 0,5 M (aprox. 2 ml). Se añadieron 30 ml de etanol y se ajustó el volumen final a 100 ml añadiendo  $\text{H}_2\text{O}$  UHP.

Ingrediente	"ACH"	"SiA"
Clorhidrato de aluminio	10 %	-
Ácidos polisilícicos (como [Si])	-	0,5 M
Etanol	-	30 % (V/V)
H <sub>2</sub> O	hasta 100 %	hasta 70 %
Lectura de pH final	$4,0 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,5$

### Ejemplo 14

#### Análisis de eficacia de antitranspirante

#### Método:

Se llevó a cabo un análisis del sudor gravimétrico utilizando almohadillas de algodón para recoger el sudor de la axila. En resumen, se incluyeron 24 sujetos (12 mujeres + 12 hombres) que se habían abstenido de utilizar antitranspirantes durante más de dos semanas. Se realizó una única aplicación en la axila de una solución de 500 mg con ocultación y aleatorizada de derecha a izquierda para ambas soluciones de ensayo ("ACH" frente a "SiA"). Seis horas después de la aplicación se colocaron almohadillas de algodón en ambas axilas y se indujo sudoración al entrar en una sauna a 75 °C y 30 % de humedad relativa. Se recogió el sudor durante 15 minutos y se estimó como el aumento de peso de las almohadillas.

#### Resultados:

Se normalizó la cantidad de sudor de la axila con respecto a la tasa de sudor en el momento basal obtenida a partir de un análisis de sauna en condiciones idénticas antes de la aplicación del producto (= 100 %) para calcular la reducción de sudor relativa. Tal como se muestra en la tabla siguiente, la composición de ácido polisilícico de la presente invención fue tan eficaz como ACH en las condiciones de ensayo seleccionadas, sin los riesgos conocidos que se asocian a composiciones de aluminio.

muestra	momento basal[g]	tras el tratamiento [g]	reducción relativa [%]	significancia p
"ACH"	$0,75 \pm 0,45$	$0,35 \pm 0,24$	53,3	<0,001
"SiA"	$0,74 \pm 0,48$	$0,34 \pm 0,29$	54,1	<0,001

**Tabla 3:** A continuación, se proporcionan ejemplos de combinaciones de reactivos utilizados en la producción de las composiciones de la presente invención y las relaciones utilizadas.

[Silicio], M	Retardador	[retardador], M	Otros componentes
0,5	Ácido glutámico	0,1	
0,5	Ácido adípico	0,1	
0,5	Ácido adípico	0,1	+ etanol al 20 %
0,5	Ácido pimérico	0,1	
0,5	Ácido oxálico	0,1	
0,5	Ácido malónico	0,1	
0,5	Ácido succínico	0,05, -0,5	
0,5	Ácido glucónico	0,05, -1,5	
0,5	Xilitol	0,1, -3,0	
0,5	Xilitol	1,5	+ etanol al 20 %
0,3	Xilitol	0,9, -1,2	+ etanol al 50 %
0,5	Glicerol	1,5, -3,0	
0,5	Glicerol	1,5, -3,0	
0,5	Sacarosa	0,5, -3,0	
0,5	Glucosa	1,5	
0,5	Fructosa	1,5	
0,5	Maltosa	0,5, -1,5	
0,5	Ácido poliacrílico	0,5-1,0 *	
0,5	Polietilenglicol	0,5-1,0 *	

\* se refiere a la concentración del grupo monómero dentro del polímero

**5 Bibliografía:**

1. Markey, Botulinum A exotoxin in cosmetic dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology*, 25(3): 173-175, 2000.
- 10 2. Tomljenovic, Aluminum and Alzheimer's Disease: After a Century of Controversy, Is there a Plausible Link? *Journal of Alzheimers Disease*, 23(4): 567-598, 2011.
3. Darbre, Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(9): 1912-1919, 2005.
- 15 4. Jugdaohsingh et al, Is there a biochemical role for silicon?, in *Metal Ions in Biology and Medicine*, Vol. 10, P. Collery, *et al.*, Editors. 2008, John Libbey Eurotext: Montrouge. páginas 45-55.  
Documento US 7.303.767.  
Documento US 5.468.473.
- 20 Documento US 2007/148113

## REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para suministrar una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizado que comprende ácidos polisilícicos, en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0 antes de la aplicación a un sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos, y en donde el dispositivo se selecciona entre un dispositivo de aerosol, una botella de dispensador de bomba, una presentación roll-on, un dispositivo equipado con una pared perforada o una varita (barra); en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.
2. Un proceso cosmético no terapéutico para tratar el olor corporal humano utilizando una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizado que comprende ácidos polisilícicos, en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0 antes de la aplicación a un sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos; en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.
3. Una composición antitranspirante para su uso en un método de tratamiento de una afección médica **caracterizada por** una transpiración excesiva utilizando una composición antitranspirante que comprende una composición de silicato estabilizado que comprende ácidos polisilícicos en donde la composición antitranspirante se puede obtener a través de un método que comprende proporcionar una solución de silicato alcalino que tiene un pH  $\geq 9,5$  y reducir el pH a entre 3,0 y 5,0, antes de la aplicación a un sujeto, en donde la aplicación de la composición antitranspirante al sujeto causa un cambio de pH en la composición que induce el crecimiento de ácidos polisilícicos para formar un gel, proporcionando así un principio activo antitranspirante, en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos; en donde se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y/o en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un catión multivalente y/o mediante un disolvente no acuoso.
4. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición de ácido polisilícico se estabiliza mediante un retardante del crecimiento, en donde el retardante del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario.
5. El dispositivo, proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el cambio de pH es a un pH por encima de 5 y por debajo de 8, preferentemente 5,5 a 6,5 y, más preferentemente, a un pH de aproximadamente 6,0.
6. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cambio de pH tiene lugar en los poros de la piel y causa la producción del gel de silicato en los poros.
7. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el pH de la composición se encuentra antes de la aplicación al sujeto u, opcionalmente, entre pH 3,0 a 4,5, u opcionalmente entre pH 3,0 y 4,5, u opcionalmente entre pH 3,5 y 4,0.
8. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el silicato estabilizado se estabiliza mediante al menos un

retardador del crecimiento y, opcionalmente, mediante dos, tres, cuatro o cinco o retardadores del crecimiento, el(los) retardador(es) del crecimiento se seleccionan entre un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido y un catión de amonio cuaternario.

5 9. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico C<sub>2-10</sub>, y preferentemente un ácido dicarboxílico tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido adípico o ácido pimélico, el aminoácido es ácido aspártico, un poliol como poliol monomérico, tal como glicerol, etilen glicol, xilitol, propilen glicol o un polialquilen glicol, tal como polietilen glicol o polipropilen glicol, o el poliol es un sacárido, tal como glucosa, fructosa, manosa, sacarosa, treitol, eritritol, sorbitol, dextrano, manitol, dextrano, galactitol o adonitol, o el catión de amonio cuaternario es colina.

10 10. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde:

- 15 (a) la composición antitranspirante comprende uno o más polialquilen glicoles; o  
(b) la composición antitranspirante comprende polietilen glicol (PEG).

20 11. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde las partículas de ácido polisilícico están escasamente condensadas según se determina en un ensayo de disolución *in vitro* en el que al menos el 25 %, o al menos el 30 %, o al menos el 35 %, o al menos el 40 %, o al menos el 50 % de la composición se disuelve en 24 horas en tampón HEPES.

25 12. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de la reivindicación 10, en donde el ensayo de disolución *in vitro* es un ensayo de ácido molíbdico para determinar la fracción de ácido silícico soluble.

30 13. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la composición de silicato estabilizada comprende un catión multivalente tal como Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> y/o Zn<sup>2+</sup>, opcionalmente, en donde el catión multivalente se añade para proporcionar una concentración final entre 0,01 M y 1,0 M y, preferentemente, una concentración final entre 0,05 M y 0,5 M.

35 14. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la composición de silicato estabilizado se estabiliza mediante un disolvente no acuoso, tal como un alcohol, opcionalmente, en donde el alcohol es etanol y/o el disolvente no acuoso se añade entre el 10 y el 70 % v/v.

40 15. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la composición comprende uno o más entre un agente activo antitranspirante adicional, un desodorante, un aceite volátil o no volátil, aceites emolientes a base de hidrocarburo y silicona, un agente de suspensión, un perfume o una fragancia, un polvo orgánico y/o una fase líquida orgánica no miscible en agua y al menos un agente para estructurar dicha fase.

45 16. El dispositivo, el proceso cosmético no terapéutico o la composición para su uso en un método de tratamiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde la composición no comprende sales de aluminio y circonio.

50 17. La composición antitranspirante para su uso en un método de tratamiento de las reivindicaciones 3 a 16, en donde la afección médica es hiperhidrosis, opcionalmente, en donde la hiperhidrosis es hiperhidrosis primaria o focal o hiperhidrosis secundaria.

55 18. La composición antitranspirante para su uso en un método de tratamiento de las reivindicaciones 3 a 17, en donde la transpiración excesiva es causada por acromegalia, trastornos de ansiedad, cáncer, incluyendo leucemia y linfoma no Hodgkin, síndrome carcinoide, endocarditis, ataque cardíaco, hipertiroidismo, abuso de sustancias, obesidad, diabetes, cardiopatía, VIH/SIDA, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar, medicaciones, tales como beta bloqueantes y antidepresivos tricíclicos, menopausia, enfermedad de Parkinson, feocromocitoma, lesión de la médula espinal, ictus, estrés, tuberculosis, fiebre o infección.

60 19. Un método para producir una composición antitranspirante que comprende ácidos polisilícicos estabilizados, comprendiendo el método:

- 65 (a) preparación de una solución de silicato alcalina que tiene un pH  $\geq 9,5$ ;  
(b) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento a la solución de silicato alcalina;  
(c) reducción del pH a  $\leq 4,0$  por adición de un ácido para formar una composición que comprende ácidos polisilícicos;

- (d) opcionalmente, adición de un catión multivalente y/o un retardante del crecimiento;
- (e) elevación del pH de la composición a un pH fisiológicamente aceptable por adición de una base, formando así la composición estabilizada que comprende ácidos polisilícicos;
- 5 (f) opcionalmente, adición de un retardante del crecimiento capaz de aumentar la estabilidad de la composición, en donde el retardante del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol, sacárido o un catión de amonio cuaternario; y,
- (g) opcionalmente, adición de un disolvente no acuoso capaz de aumentar la estabilidad de la composición; y
- (h) incorporación de la composición de ácido polisilícico a una formulación antitranspirante;
- 10 en donde el ácido polisilícico está presente en forma de nanopartículas de ácido polisilícico que tienen diámetros medios de 20 nm o menos y la composición antitranspirante tiene un pH de entre 3,0 y 5,0.
20. El método de la reivindicación 19, en donde:
- 15 (i) en la etapa (c) se reduce el pH durante un periodo de menos de 60 segundos, menos de 30 segundos, menos de 10 segundos, o menos de 5 segundos; y/o
- (ii) en la etapa (c) se reduce el pH a un  $\text{pH} \leq 3,0$ ; y/o
- (iii) la concentración de la solución de silicato está entre 0,05 M y 3,0 M, opcionalmente, en donde la concentración de la solución de silicato está entre 0,1 M y 1,5 M; y/o
- 20 (iv) la composición de silicato es estable durante 6 meses o más, 12 meses o más o más de 24 meses o más; y/o
- (v) las partículas de ácido polisilícico tienen un diámetro medio de menos de 20 nm, opcionalmente, 10 nm o menos, opcionalmente, 5 nm o menos y, opcionalmente, entre 1 y 3 nm; y/o
- (vi) la composición de silicato estabilizada tiene una viscosidad medida a 25 °C de menos de 4,0 mPa.s; y/o
- 25 (vii) en la etapa (a) el pH de la solución de silicato alcalina es aproximadamente 11,5; y/o
- (viii) se añade al menos un retardador del crecimiento en la etapa (b) y, opcionalmente en donde se añaden dos, tres, cuatro o cinco retardadores del crecimiento en la etapa(b); y/o
- (ix) el retardador del crecimiento es un ácido carboxílico, un aminoácido, un anión inorgánico, un poliol (tal como polialquilen glicol), sacárido y/o catión de amonio cuaternario y, opcionalmente, en donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico  $\text{C}_{2-10}$ , y preferentemente un ácido dicarboxílico tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido glucónico, ácido glutárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido adípico o ácido pimélico, el aminoácido es ácido aspártico, un poliol tal como poliol monomérico, tal como glicerol, etilen glicol, xilitol, propilen glicol o un polialquilen glicol, tal como polietilen glicol o polipropilen glicol, o el poliol es un sacárido, tal como glucosa, fructosa, manosa, sacarosa, treitol, eritritol, sorbitol, dextrano, manitol, galactitol o adonitol, o el catión de amonio cuaternario es colina; y/o
- 30 (x) en la etapa (c) se reduce el pH de la composición a un  $\text{pH} \leq 1,5$ ; y/o
- (xi) el catión multivalente es  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y/o  $\text{Zn}^{2+}$ ; y/o
- (xii) el catión multivalente se añade para proporcionar una concentración final entre 0,01 M y 1,0 M y, opcionalmente, en donde el catión multivalente se añade para proporcionar una concentración final entre 0,05 M y 0,5 M; y/o
- 35 (xiii) en la etapa (e) se eleva el pH de la composición a un pH entre 3,0 y 5,0 y, opcionalmente, en donde en la etapa (e) se eleva el pH de la composición a un pH de entre 3,5 y 4,0, opcionalmente, en donde se eleva el pH utilizando una base que es hidróxido de sodio o carbonato de sodio; y/o
- (xiv) el disolvente no acuoso es un alcohol y, opcionalmente, en donde el alcohol es etanol y/o el disolvente no acuoso se añade a entre el 10 y el 70 % v/v.
- 45 21. El método de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en donde el método comprende la etapa adicional de formular la composición de silicato estabilizado con uno o más componentes adicionales para producir una composición antitranspirante.
- 50 22. El método de la reivindicación 21, en donde se incorporan partículas de ácido polisilícico estabilizado en una composición antitranspirante o una formulación cosmética que comprenden uno o más polialquilen glicoles y, opcionalmente, en donde se incorporan las partículas de ácido polisilícico en una composición antitranspirante o una formulación cosmética que comprende polietilen glicol (PEG).
- 55 23. El método de la reivindicación 21 o la reivindicación 22, en donde los componentes adicionales comprenden uno o más entre un agente activo antitranspirante adicional, un desodorante, un aceite seleccionado entre volátil y no volátil, aceites emolientes a base de hidrocarburo y silicona, un agente de suspensión, un polvo orgánico y/o una fase líquida orgánica no miscible en agua y al menos un agente para estructurar dicha fase.

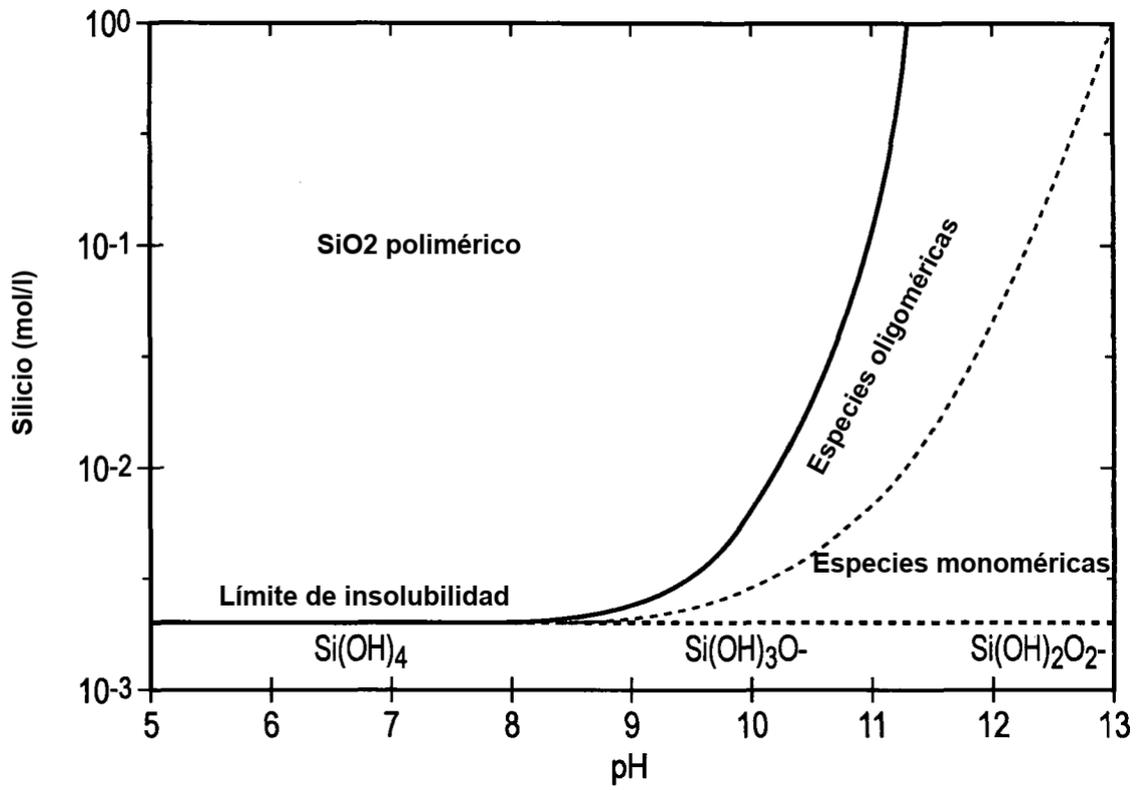


FIG. 1

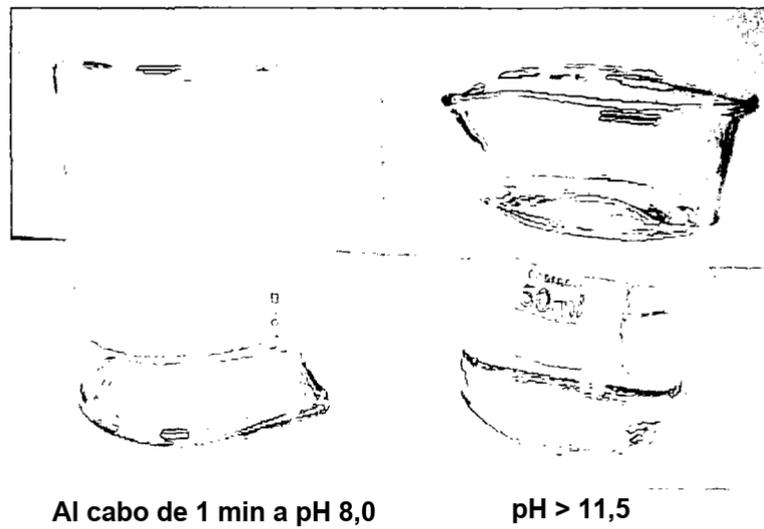


FIG. 2

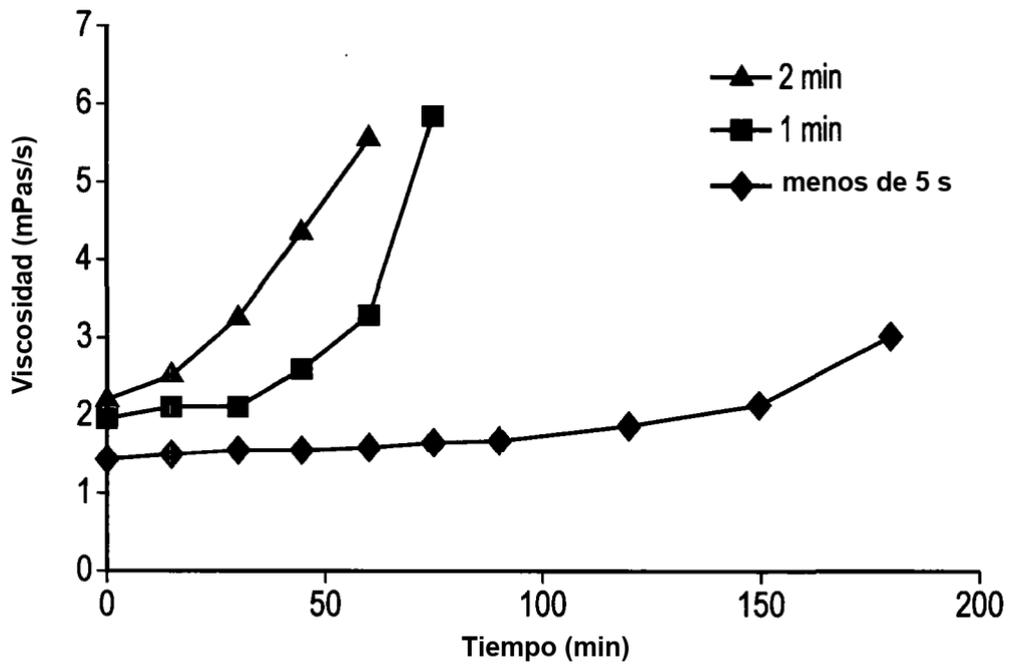


FIG. 3

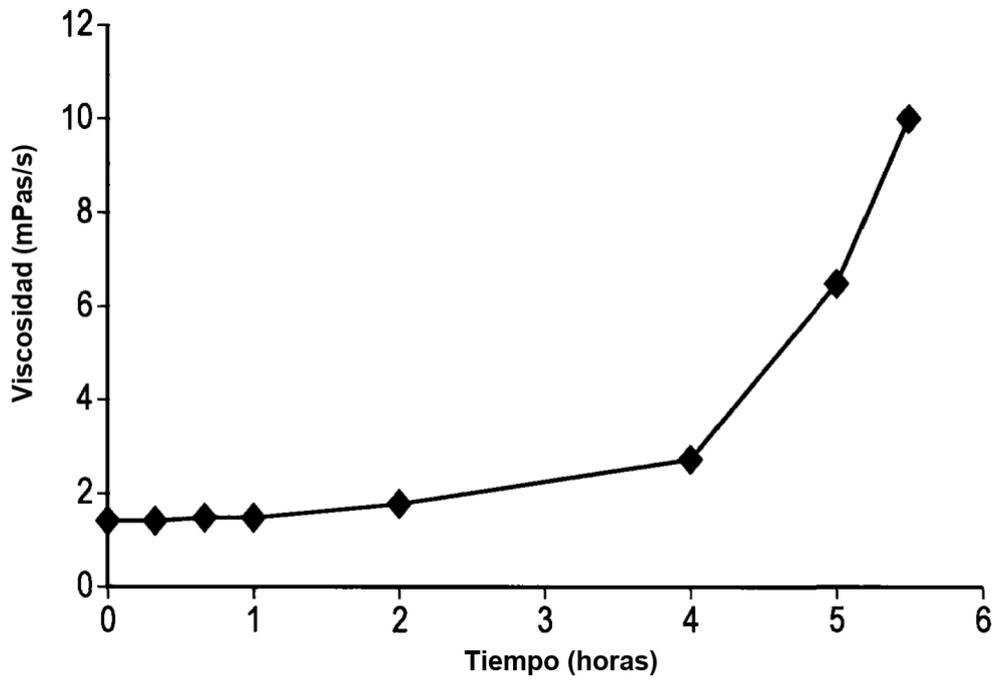


FIG. 4

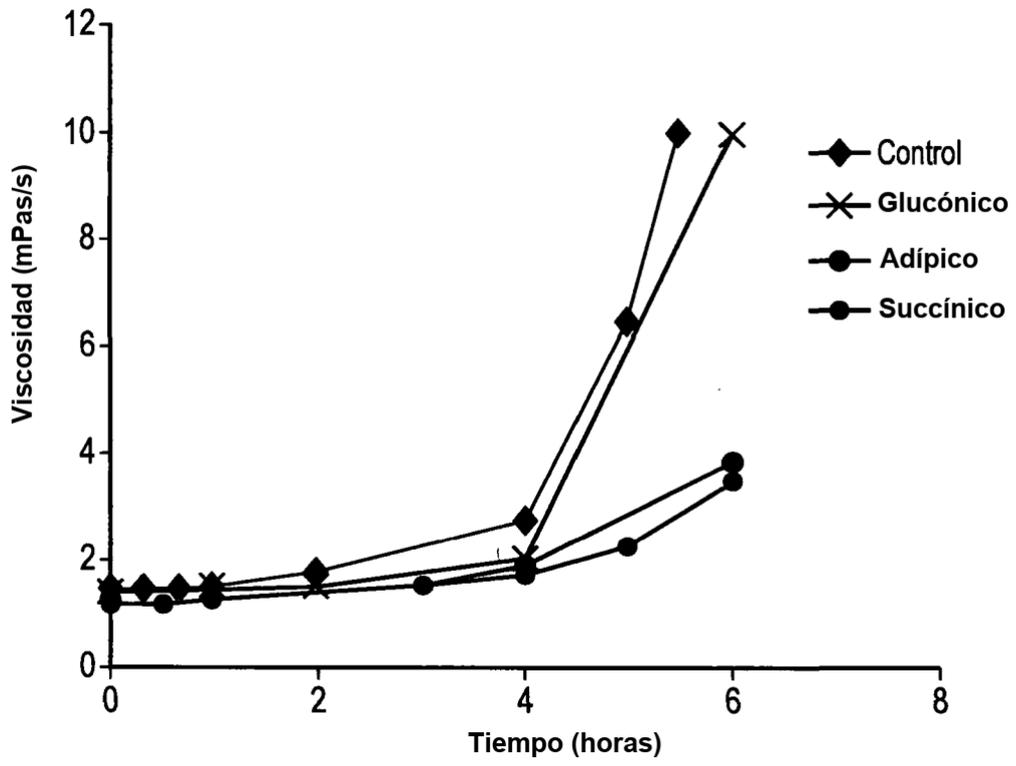


FIG. 5

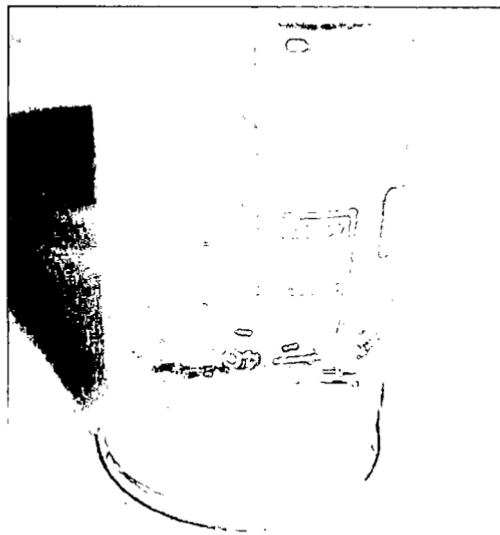


FIG. 6

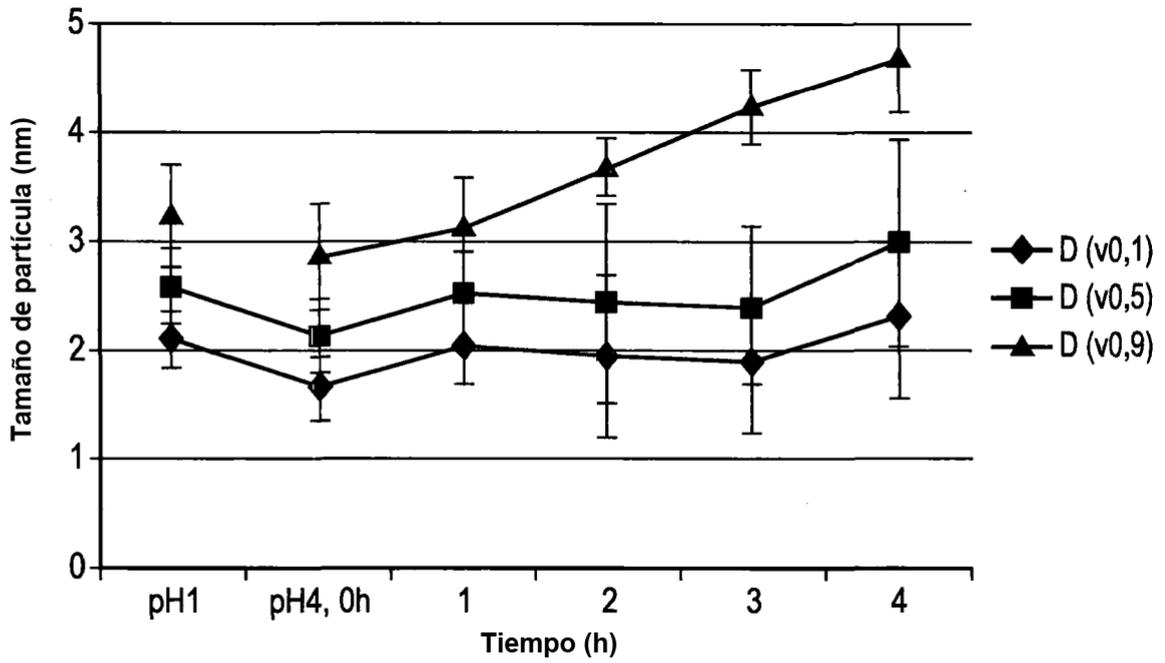


FIG. 7

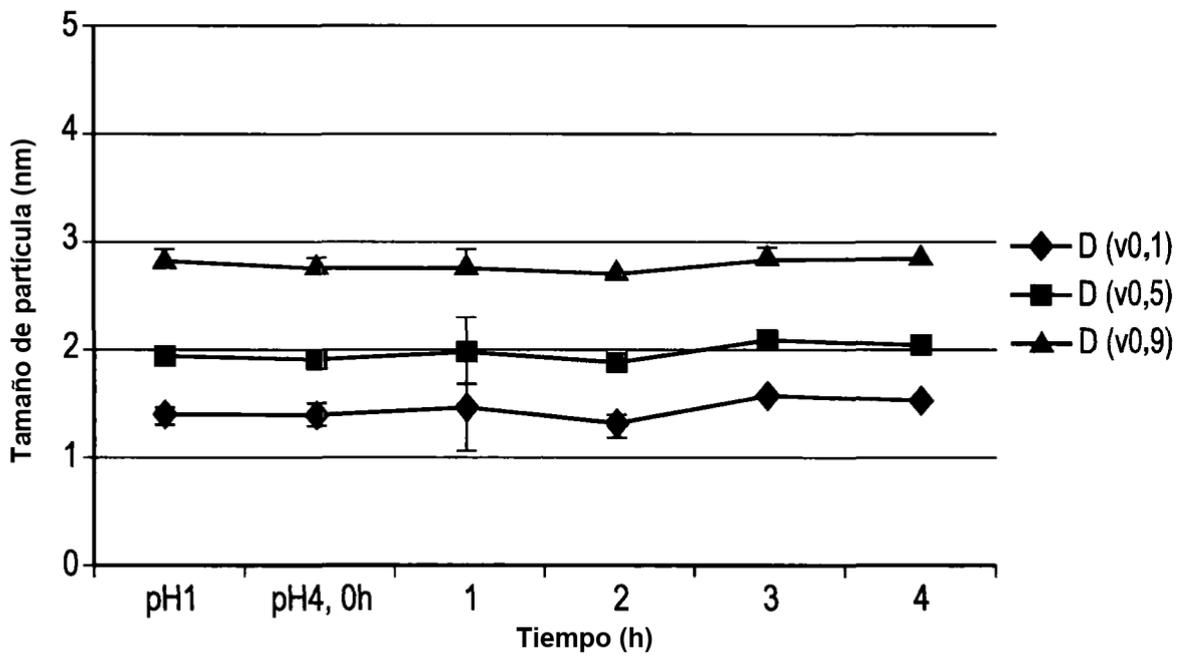


FIG. 8

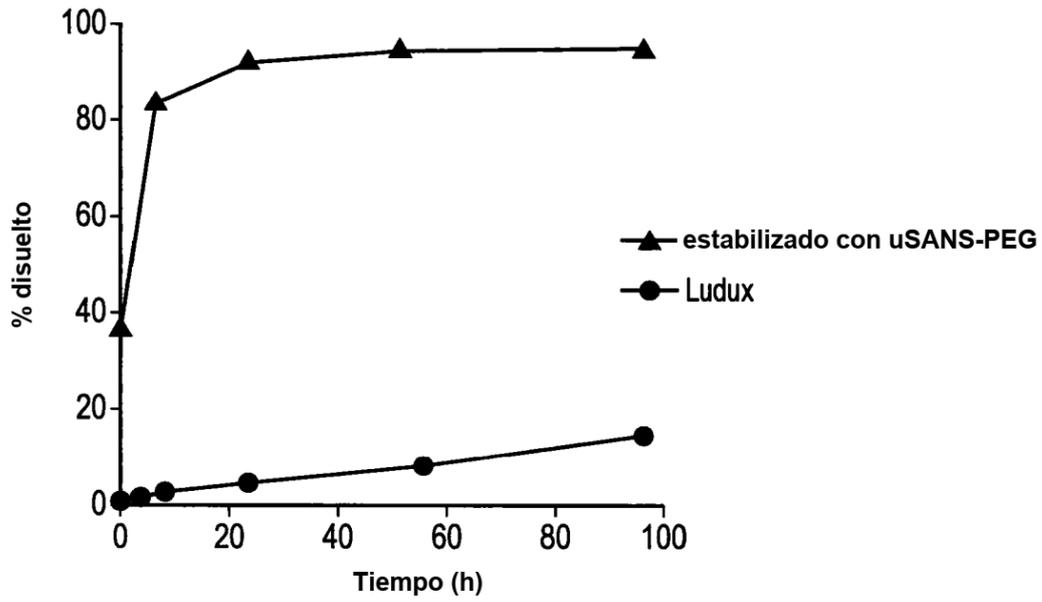


FIG. 9

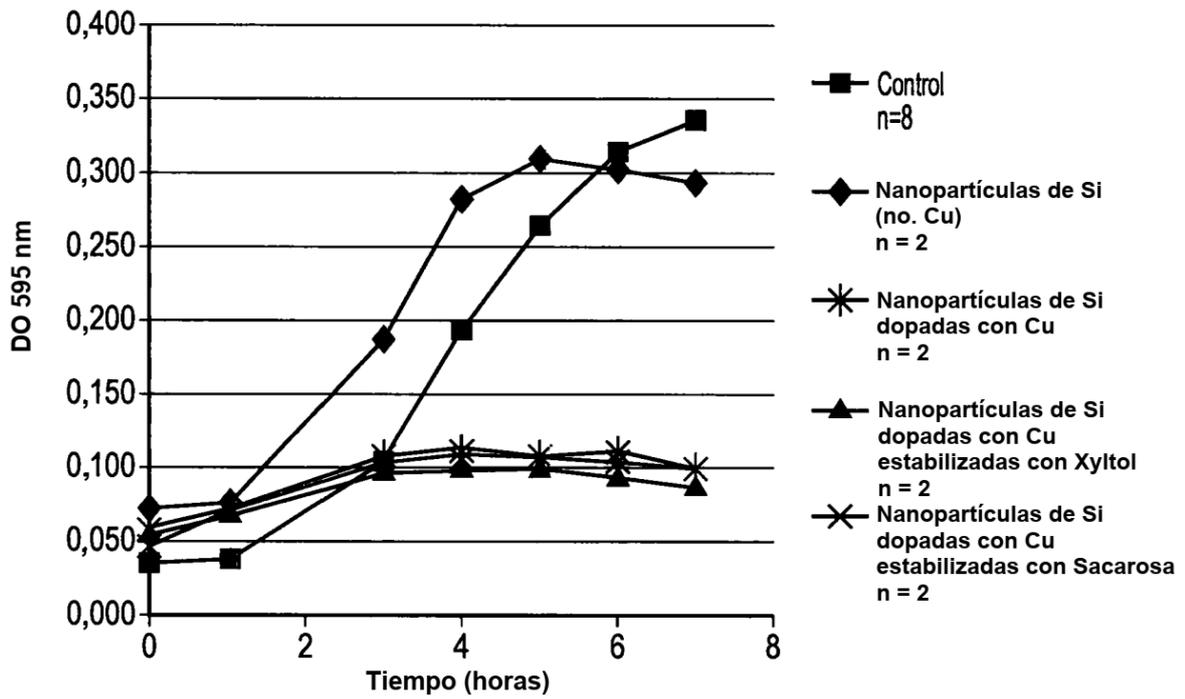


FIG. 10