



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 545**

51 Int. Cl.:
A61K 8/899 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06829737 .3**
96 Fecha de presentación : **15.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1971320**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2008**

54 Título: **Composiciones antitranspirantes.**

30 Prioridad: **22.12.2005 GB 0526136**
05.12.2006 PCT/CN2006/003277

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73 Titular/es: **Unilever N.V.**
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es: **Courtois, Jean-Philippe Andre Roger;**
Liu, Weichang;
Smith, Ian Karl;
Wang, Lin;
White, Michael Stephen y
Zhang, Qiqing

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 545 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 antitranspirantes

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de las composiciones antitranspirantes y a procedimientos para reducir la transpiración. En particular, la invención se refiere a reducir la transpiración sobre la superficie del cuerpo humano mediante el uso de tíómeros hidrosolubles o hidrodispersables.

Antecedentes

10 Los compuestos activos antitranspirantes convencionales son sales de metales astringentes, tales como sales de aluminio y/o circonio. Estos materiales pueden actuar de modo extremadamente eficaz; sin embargo, pueden provocar algunos problemas, incluyendo la posibilidad de irritación de la piel.

15 Los tíómeros hidrosolubles o hidrodispersables no han sido reconocidos previamente por su propiedad antitranspirante, pero son muy conocidos en el campo de la administración de fármacos. Se han utilizado, por ejemplo, en la administración de polipéptidos no invasivos y se ha descubierto que tienen propiedades mucoadhesivas (Leitner et al., J. Pharm. Sci., 93(7), 1682, 2004). Se ha sintetizado una amplia gama de dichos materiales, incluyendo poli(ácido acrílico) tiolado utilizando cisteína (Bernkop-Schnurch et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 30(1), 1, 2004). Estos materiales también se describen en el documento WO 00/25823 (Bernkop-Schnürch).

Sumario de la invención

20 Los inventores han descubierto que pueden utilizarse tíómeros hidrosolubles o hidrodispersables como compuestos activos antitranspirantes, y que pueden formularse en composiciones antitranspirantes eficaces.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición antitranspirante según se define en la reivindicación 1, que comprende una sustancia vehículo y un tíómero hidrosoluble o hidrodispersable, que es un producto de la tiolación de la polietilenimina.

25 En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la fabricación de una composición antitranspirante, que comprende la dispersión de un tíómero que es el producto de la tiolación de la polietilenimina, en una sustancia vehículo.

En un tercer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para reducir la transpiración que comprende la administración a la superficie del cuerpo humano de una composición que comprende un tíómero hidrosoluble o hidrodispersable que es el producto de la tiolación de la polietilenimina.

30 En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona el uso de un tíómero hidrosoluble o hidrodispersable que es el producto de la tiolación de la polietilenimina, como compuesto activo antitranspirante.

Descripción detallada

35 Las composiciones de la invención pueden tomar cualquiera de las formas de productos conocidas en la técnica. Por tanto, pueden ser barras, sólidos blandos, geles, aerosoles, o líquidos (para la aplicación con tapón de bola u otros medios de aplicación). Todas las composiciones de la invención comprenden una sustancia vehículo y un tíómero hidrosoluble o hidrodispersable; en general, comprenden una fase continua anhidra y el tíómero hidrosoluble que está dispersado en ella.

40 Se prefiere que las composiciones según la invención sean anhidras. A lo largo de esta memoria descriptiva, debe entenderse que el término "anhidro" significa tener menos del 10% en peso de agua, en particular menos del 5% en peso de agua, y en especial menos del 1% en peso de agua.

Las composiciones de la invención pueden aplicarse a la superficie del cuerpo humano para impartir un beneficio antitranspirante. Son particularmente adecuadas para la aplicación a las regiones axilares del cuerpo humano.

Tíómeros

45 Los tíómeros son polímeros tiolados. Los tíómeros preferidos son polímeros que tienen del 0,5% al 20% de sus unidades repetidas que comprenden un grupo tiol. Estos grupos tiol pueden introducirse mediante copolimerización o mediante tiolación de un polímero de base preformado (ver a continuación).

A lo largo de esta memoria descriptiva, debe entenderse que el término “polímero” incluye los copolímeros que comprenden más de un tipo de unidad repetida.

5 Sin querer limitarse por la teoría, se cree que los grupos tiol del tiómero permiten o potencian la capacidad del polímero para actuar como mucoadhesivo y que esta capacidad permite o potencia la actividad antitranspirante del tiómero. Los “mucoadhesivos” son materiales que pueden unirse a la mucina en una superficie biológica. Se cree que la actividad antitranspirante resulta, al menos en parte, de la capacidad de los tiómeros para actuar como bloqueantes de poros. Se cree que los tiómeros, cuando están hinchados por el agua, actúan como tapones que pueden, al menos en parte, bloquear la salida del sudor desde las glándulas sudoríparas ecrinas.

10 Resulta fundamental que el tiómero sea hidrosoluble o hidrodispersable para que se disuelva o se disperse en el sudor ecrino. Debe entenderse que los tiómeros hidrodispersables son tiómeros que son dispersables en agua hasta un grado suficiente para que actúen como polímeros autogelificantes mucoadhesivos de la manera descrita en la presente. Los tiómeros preferidos son hidrosolubles, teniendo una solubilidad acuosa de al menos 1 g.dm^{-3} , en particular al menos 10 g.dm^{-3} , y en especial al menos 100 g.dm^{-3} .

15 Cuando el tiómero se ha disuelto o dispersado en el sudor ecrino, es capaz de comenzar a actuar como compuesto activo antitranspirante. Para poder hacer esto de la manera más favorable, resulta muy deseable que el tiómero sea autogelificante cuando se disuelve en agua a $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Cuando se disuelve o se dispersa en agua, este tiómero autogelificante provoca que aumente la viscosidad de la disolución de la que forma parte con el tiempo. Los tiómeros más eficaces, cuando se disuelven o se dispersan en agua a una concentración de 100 g.dm^{-3} , aumentan la viscosidad del agua en al menos 100% a los 30 minutos de ser disueltos a $37 \text{ }^\circ\text{C}$.

20 Puede utilizarse más de un tiómero en las composiciones de la invención. La cantidad total de tiómero incorporada en las composiciones de la invención es preferiblemente del 0,01% al 50%, más preferiblemente del 0,1% al 25%, y lo más preferiblemente del 1% al 25% en peso de la composición total.

25 En una realización de la invención, el tiómero está presente en forma de una dispersión en partículas dentro de la sustancia vehículo (ver a continuación), y la sustancia vehículo comprende generalmente una fase continua anhidra, tal como se definió anteriormente. Por razones de eficacia y/o estabilidad de la composición, la dispersión en partículas del tiómero preferiblemente tiene al menos 90% de las partículas con un tamaño de partícula de 1 a 10 micrómetros.

30 En una segunda realización de la invención, el tiómero se disuelve en uno o más de los componentes de la sustancia vehículo. Esta realización ofrece beneficios de eficiencia y/o estabilidad de la composición, beneficios que pueden potenciarse aún más cuando la composición es homogénea. La sustancia vehículo comprende generalmente una fase continua anhidra con el tiómero disuelto en ella o en una fase líquida dispersada en ella. Cuando el tiómero se disuelve en una fase líquida dispersada en una fase continua anhidra, la emulsión es preferiblemente anhidra, y la fase líquida dispersa comprende preferiblemente un alcohol mono- o polihidroxílico $\text{C}_1\text{-C}_6$.

35 Los tiómeros hidrosolubles o hidrodispersables tiene como su polímero de base no tiolado un polímero que, en sí mismo, es hidrosoluble o hidrodispersable y que es una polietilenimina. El polímero de base no tiolado de un tiómero debe considerarse como el tiómero menos las unidades monoméricas que poseen grupos tiol, si dichos grupos se introdujeron mediante copolimerización, y como el polímero antes de la tiolación, si se empleó la tiolación de un polímero preformado. Preferiblemente, el polímero de base no tiolado es hidrosoluble, y tiene una solubilidad acuosa de al menos 1 g.dm^{-3} , en particular al menos 10 g.dm^{-3} , y en especial al menos 100 g.dm^{-3} . Resulta muy preferible que el polímero de base sea mucoadhesivo, por ejemplo un polímero de vinilpirrolidona.

40 Para una actuación óptima, el peso molecular del tiómero es preferiblemente de 1 Da a 5.000 kDa, más preferiblemente de 5 kDa a 2.000 kDa, y lo más preferiblemente de 20 kDa a 1.000 kDa.

45 La introducción de los grupos tiol del tiómero puede realizarse mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica; la copolimerización con una fuente de un grupo tiol es uno de estos medios. Esto puede realizarse mediante copolimerización de radicales libres.

La fuente de los grupos tiol puede ser N,N'-bisacriloilcistamina, rompiéndose los enlaces disulfuro después para producir grupos tiol libres, o un N,N'-dialquilditiocarbamato (por ejemplo, vinilbencil-N,N'-ditiocarbamato), siendo hidrolizado el tiocarbamato después para liberar los grupos tiol libres.

50 La introducción de los grupos tiol del tiómero puede realizarse mediante la tiolación de un polímero de base preformado. Para esto puede emplearse una diversidad de técnicas:

i) Polímeros que comprenden grupos ácido carboxílico pueden unirse a cisteína utilizando procedimientos de

amidación conocidos;

ii) Polímeros que comprenden grupos amina (por ejemplo, quitosano) pueden:

a) unirse a un ácido que contiene tiol, tal como cisteína o ácido tioglicólico; o

b) tiolarse mediante el uso de un reactivo heterobifuncional, tal como N-succinimidil-3-(piridilditio)propionato; o

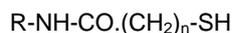
5 c) tiolarse utilizando 2-iminotiolano (reactivo de Traut);

iii) Polímeros que comprenden grupos hidroxilo pueden:

a) derivatizarse con 2-iminotiolano (reactivo de Traut); o

b) activarse mediante una reacción con un éster activo de cloroformiato (por ejemplo, 4-nitrofenilformiato) y después hacerse reaccionar con un tiol bifuncional, tal como 2-aminotioetanol.

10 Se prefieren los tiómeros que son el producto de la tiolación de un polímero de base preformado, en particular tiómeros que se producen mediante tiolación utilizando cisteína. Los tiómeros se derivan de polietilenimina. Los tiómeros especialmente preferidos de este tipo tienen al menos algunos de los grupos amina primaria del PEI original convertidos en grupos amida tiolados de fórmula:



15 en la que R representa el resto del polímero, y n es de 2 a 5, preferiblemente de 3 a 4, y lo más preferiblemente 3. El grado de conversión es tal que se convierten preferiblemente del 1% al 50%, más preferiblemente del 5% al 50%, y lo más preferiblemente del 25-50% de los grupos amina primaria.

Sustancias vehículo

20 La sustancia vehículo puede ser cualquier sustancia en la que el tiómero puede disolverse o dispersarse de otra forma. Para conseguir una composición eficaz, resulta muy deseable que la sustancia vehículo sea químicamente compatible con el tiómero. También resulta muy deseable que la sustancia vehículo sea cosméticamente aceptable, de forma que la composición pueda utilizarse en una aplicación cosmética.

25 La sustancia vehículo puede comprender más de un componente, y debe entenderse que la expresión "sustancia vehículo" incluye todos los componentes de las composiciones de la invención excepto el tiómero. Por tanto, resulta muy deseable que todos los componentes "no tioméricos" de la composición sean químicamente compatibles con el tiómero y que sean todos cosméticamente aceptables, por las razones indicadas en el anterior párrafo.

La elección de la sustancia vehículo dependerá de la forma del producto y de las propiedades deseadas. Se prefiere que la sustancia vehículo comprenda menos del 20% en peso de agua, y se prefiere aún más que la sustancia vehículo sea anhidra, tal como se definió previamente.

30 En productos en barra y en forma de sólido blando normalmente se requiere incorporar un estructurante. En general, la cantidad de estructurante será del 0,1% al 25%, y en particular del 1% al 15% en peso. A menudo dichos estructurantes se utilizan para espesar o estructurar una fase continua anhidra con el tiómero disperso en ella. Los estructurantes adecuados para este objetivo se describen en la presente a continuación.

35 Un estructurante adecuado puede ser un polímero orgánico que sea soluble en la fase continua anhidra, aunque habitualmente a una temperatura elevada mayor que 60 °C. Estos polímeros son particularmente adecuados para producir composiciones en forma de sólidos blandos o firmes. Estos polímeros pueden seleccionarse de polisacáridos esterificados con un ácido graso, por ejemplo palmitato de dextrina; poliamidas, tal como se divulga en el documento US 5.500.209, por ejemplo Versamid 950™; copolímeros en bloque de alquileo/arileno, por ejemplo etileno/estireno, copolímeros en bloque de propileno y/o butileno, tales como copolímeros en bloque SEBS; galactomanano sustituido con alquilo, por ejemplo N-HANCE™; o copolímeros de vinilpirrolidona y etileno que contengan al menos 25 unidades de metileno. La concentración de dichos polímeros en la fase continua anhidra es en general del 1% al 20%.

45 Un estructurante adecuado puede ser una cera. Las ceras adecuadas incluyen cera de abejas, cera de candelilla, cera de carnauba, y otras ceras que tengan propiedades similares. Estas otras ceras incluyen ceras de hidrocarburos, por ejemplo cera de parafina, cera mineral y cera microcristalina; ceras sintéticas, tales como polietileno de 2000 a 10000 daltons; derivados cerosos o componentes cerosos de ceras naturales, tales como componentes de éster, extraídos o sintetizados, derivados de ésteres sólidos del glicerol o del glicol, generalmente con ácidos grasos saturados lineales, que habitualmente contienen una fracción significativa de restos ácidos C₁₆₋₂₂,

que pueden sintetizarse u obtenerse mediante la hidrogenación del correspondiente aceite natural; ceras de petróleo, polímeros de silicona cerosos que contienen sustituyentes alquilo con una longitud de la cadena de al menos C₁₀; y alcoholes grasos cerosos, que normalmente son lineales y a menudo contienen de 14 a 24 carbonos, tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico y/o alcohol behenílico.

5 Un estructurante adecuado puede ser una poliamida o copolímero de amida/silicona solubles en aceite; un ácido hidroxisteárico, por ejemplo ácido 12-hidroxisteárico, o un derivado de éster o amida de éste; una amida y un éster de N-acilaminoácido, tal como se divulga en el documento US 3.969.087, tal como, en particular, di-n-butilamida del ácido N-lauroil-L-glutámico; un derivado de amida tal como se divulga en el documento WO 98/27954, de forma notable una alquil-N,N'-dialquilsuccinamida; treitol o gelificantes de amido similares, tal como se divulga en el documento US-A-6410001; lanosterol, tal como se divulga en el documento US 6.251.377; un derivado de amido del ciclohexano, tal como se divulga en el documento US 6.410.003; una combinación de un esteroil y un éster de esteroil, tal como se divulga en el documento WO 00/61096, por ejemplo γ -orizanol y β -sitosterol; o un éster de ácido graso de celobiosa, por ejemplo octanonanoato de celobiosa que comprende una fracción pequeña de heptanonanoato de celobiosa.

15 En los productos en aerosol, en general se requiere incorporar un propelente volátil o un gas comprimido. Cuando se emplea un propelente volátil, está presente generalmente del 30% al 99%, y en particular del 3-5% al 87% en peso de la composición total. El propelente volátil puede seleccionarse de hidrocarburos licuados o gases de hidrocarburos halogenados (en particular hidrocarburos fluorados, tales como 1,1-difluoroetano y/o 1-trifluoro-2-fluoroetano) que tienen un punto de ebullición por debajo de 10 °C, y en especial los que tienen un punto de ebullición por debajo de 0 °C. Se prefiere emplear propelentes volátiles no clorados. Se prefiere en especial emplear gases de hidrocarburos licuados, y en especial hidrocarburos C₃ a C₆, incluyendo propano, isopropano, butano, isobutano, pentano e isopentano, y mezclas de dos o más de éstos. Los propelentes preferidos son isobutano, isobutano/isopropano, isobutano/propano, y mezclas de isopropano, isobutano y butano. En algunas realizaciones, puede emplearse el éter dimetílico como propelente volátil.

25 Cuando se emplea un gas comprimidos, generalmente es un gas no reactivo, tal como aire, nitrógeno o dióxido de carbono.

30 En productos líquidos se requiere incorporar una sustancia vehículo líquida. Un tipo de producto preferido es una dispersión en partículas del tíomero en la sustancia vehículo líquida. La sustancia vehículo líquida puede seleccionarse de los materiales líquidos descritos como modificadores sensoriales y que se describen en la presente a continuación. Una sustancia vehículo líquida preferida es una silicona volátil, porque un líquido de este tipo puede impartir una sensación más seca a la película aplicada después de aplicar la composición sobre la piel. La sustancia vehículo puede contener del 0,1% al 50%, y en particular del 10% al 40% en peso de silicona volátil. Para clasificar como "volátil" dicho material, éste debe tener una presión de vapor mensurable a 20 °C o 35 °C. Generalmente, la presión de vapor de una silicona volátil se encuentra en el intervalo de 1 ó 10 Pa a 2 kPa a 25 °C.

35 Una silicona volátil también puede incluirse en un producto en barra, en forma de sólido blando o en aerosol. Las siliconas volátiles pueden ser lineales o cíclicas o mezclas de ambas. Las siliconas cíclicas preferidas incluyen polidimetilsiloxanos y, en particular, los que contienen de 3 a 9 átomos de silicio, preferiblemente no más de 7 átomos de silicio, y lo más preferiblemente de 4 a 6 átomos de silicio, que también se denominan a menudo ciclometiconas. Los siloxanos lineales preferidos incluyen polidimetilsiloxanos que contienen de 3 a 9 átomos de silicio. Los siloxanos volátiles normalmente muestran ellos mismos unas viscosidades por debajo de 10⁻⁵ m²/sg (10 centistokes), y en particular por encima de 10⁻⁷ m²/sg (0,1 centistokes), y los siloxanos lineales normalmente muestran una viscosidad por debajo de 5 x 10⁻⁶ m²/sg (5 centistokes). Las siliconas volátiles también pueden comprender siloxanos ramificados, lineales o cíclicos, tales como los siloxanos lineales o cíclicos mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos colgantes -O-Si(CH₃)₃. Los ejemplos de aceites de silicona disponibles en el mercado tienen denominaciones de calidad 344, 345, 244, 245 y 246 de Dow Corning Corporation; Silicone 7207 y Silicone 7158 de Union Carbide Corporation; y SF1202 de General Electric.

45 Los espesantes son componentes opcionales preferidos en los productos líquidos. Estos materiales incluyen sustancias inorgánicas en partículas, tales como arcillas o sílice finamente dividido. Estos materiales también son componentes opcionales preferidos en los productos en aerosol, en los que a menudo se denominan agentes suspensores. El carbonato de propileno también puede utilizarse en productos en aerosol para actuar como agente suspensor.

50 En todas las formas de los productos puede resultar deseable incorporar un compuesto activo antitranspirante convencional para aumentar el efecto antitranspirante del tíomero y para que actúe como compuesto activo antimicrobiano y desodorante. Debe entenderse que un compuesto activo antitranspirante convencional es una sal metálica astringente, tal como una sal de aluminio y/o circonio. Los ejemplos de sales antitranspirantes convencionales adecuadas incluyen sales halohidrato y haluros de aluminio, circonio y aluminio/circonio, tales como

clorhidratos. Cuando se incluyen, los niveles preferidos de incorporación son del 0,1% al 50%, en particular del 1% al 25%, y en especial del 5% al 15% en peso de la composición. Las sales halohidrato de aluminio especialmente preferidas, conocidas como clorhidratos de aluminio activados, se divulga en el documento EP 6.139 (Unilever PLC y NV). Los compuestos activos de clorhidratos de aluminio y circonio también son materiales preferidos, como los denominados complejos ZAG (circonio-aluminio-glicina), por ejemplo los divulgados en el documento US 3.792.068 (Procter and Gamble Co.). También puede utilizarse el sulfonato de fenol cinc, preferiblemente hasta 3% en peso de la composición.

En todas las formas de los productos, y en particular las que comprenden sales antitranspirantes convencionales, puede resultar deseable incorporar un modificador sensorial para mejorar la sensación sobre la piel. Los emulgentes, humectantes, aceites volátiles y aceites no volátiles son todas clases adecuadas de modificadores sensoriales. Los ejemplos de dichos materiales incluyen ciclometicona, dimeticona, dimeticonol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, benzoato de alcohol C₁₂-C₁₅, PPG-3 miristil éter, octildodecanol, alcohol isoestearílico, isoparafinas C₇-C₁₄, adipato de diisopropilo, laurato de isosorbida, PPG-14 butil éter, glicerol, poliisobuteno hidrogenado, polideceno, feniltrimeticona, adipato de dioctilo, y hexametildisiloxano. Cuando se emplea, la cantidad total de modificador sensorial es preferiblemente del 0,5% al 50%, más preferiblemente del 1% al 30%, y lo más preferiblemente del 3% al 20% en peso de la composición total.

En todas las formas de los productos, y en particular las que carecen de una sal antitranspirante convencional, resulta muy deseable incorporar un agente antimicrobiano orgánico para actuar como conservante y/o como desodorante cuando el producto se aplica a la superficie del cuerpo humano. La mayoría de las clases de agentes que habitualmente se emplean en la técnica pueden incorporarse en las composiciones de la invención. Los niveles de incorporación son preferiblemente del 0,01% al 3%, y más preferiblemente del 0,03% al 1% en peso de la composición total. Las composiciones preferidas de la invención comprenden un agente antimicrobiano orgánico que tiene una concentración inhibidora mínima (MIC) de 1 mg.ml⁻¹ o menor, en particular 200 µg.ml⁻¹ o menor, y en especial 100 µg.ml⁻¹ o menor. La MIC de un agente antimicrobiano es la concentración mínima de agente requerida para inhibir significativamente el crecimiento microbiano. La inhibición se considera "significativa" si se observa una reducción del 80% o mayor en el crecimiento de un inóculo del microorganismo pertinente, con relación a un medio control sin agente antimicrobiano, a lo largo de un periodo de 16 a 24 horas a 37 °C. El "microorganismo pertinente" utilizado para el ensayo debe ser representativo de los microorganismos asociados al sustrato que se va a tratar. Cuando el sustrato que se va a tratar es la piel humana, un microorganismo pertinente es *Staphylococcus epidermidis*. Los detalles de procedimientos adecuados para determinar las MIC pueden encontrarse en "Antimicrobial Agents and Susceptibility Testing", C.Thornsberry (en "Manual of Clinical Microbiology", 5ª edición, ed. A. Balows et al., American Society for Microbiology, Washington D.C., 1991). Un procedimiento particularmente adecuado es el procedimiento de dilución Macrobroth, según se describe en el capítulo 110 de la anterior publicación (pp. 1101-1111) de D.F. Sahn y J.A. Washington II. Las MIC de un compuesto antimicrobiano orgánico adecuado para su inclusión en la composición de la invención son triclosano: 0,01-10 µg.ml⁻¹ (J. Regos et al., Dermatologica (1979), 158:72-79) y farnesol: aproximadamente 25 µg.ml⁻¹ (K. Sawano, T. Sato, y R. Hattori, Proceedings of the 17th IFSCC International Conference, Yokahama (1992), p.210-232). En contraste, el etanol y alcoholes similares tienen unas MIC mayores que 1 mg.ml⁻¹. Los compuestos antimicrobianos orgánicos preferidos son los bactericidas, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, tales como sales de cetiltrimetilamonio; clorhexidina y sus sales; y monocaprato de diglicerol, monolaurato de diglicerol, monolaurato de glicerol, y materiales similares, según se describe en "Deodorant Ingredients", S.A. Makin y M.R.Lowry, en "Antiperspirants and Deodorants", ed. K. Laden (1999, Marcel Dekker, Nueva York). Los compuestos antimicrobianos orgánicos más preferidos para su uso en las composiciones de la invención son las sales de polihexametilenbiguanida (también conocidas como sales de poliaminopropilbiguanida), siendo un ejemplo Cosmocil CQ™, disponible en Zeneca PLC, utilizada preferiblemente hasta 1% y más preferiblemente desde 0,03% al 0,3% en peso; 2',4,4'-tricloro-2-hidroxidifenil éter (triclosano), utilizado preferiblemente hasta 1% en peso de la composición y más preferiblemente al 0,05-0,3%; y 3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienol (farnesol), utilizado preferiblemente hasta 1% y más preferiblemente hasta 0,5% en peso de la composición. Pueden emplearse compuestos antimicrobianos orgánicos que son quelantes de hierro(III), solos o en combinación con otro agente antimicrobiano orgánico. Se prefieren los quelantes que tienen una constante de unión al hierro(III) de 10²⁶ o mayor, siendo particularmente preferidos los quelantes que tienen una constante de unión al hierro(III) de 10²⁸ o mayor. Los quelantes de hierro(II) especialmente preferidos son N,N'-etilenbis[2-(2-hidroxifenil)glicina] (EDDHA), ácido trietilentetraaminahexaacético (TTHA), y ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA).

Los quelantes de hierro(III) son, en general, ácidos. Pueden utilizarse como tales en las composiciones de la invención, aunque en composiciones que tienen una fase continua anhidra se emplean preferiblemente como una sal o una sal de ácido de una amina protonada o cuaternizada. Las aminas preferidas para la neutralización del quelante son 2-amino-2-metil-1-propanol, diisopropanolamina, y 2-aminobutan-1-olciclohexilamina.

Otros agentes antimicrobianos que pueden utilizarse en las composiciones de la invención, en particular los que

comprenden también un quelante de hierro(III), son promotores de la disociación transferente, tales como BHT (hidroxitolueno butilado), según se divulga en el documento US 6.503.490 (Unilever, 2003).

5 En todas las formas de los productos resulta muy deseable incorporar un perfume. Los materiales adecuados incluyen perfumes convencionales, tales como aceites de perfumes, y también incluyen los denominados deoperfumes, según se divulga en el documento EP 545.556 y otras publicaciones. Los niveles de incorporación son preferiblemente hasta 4% en peso, en particular del 0,1% al 2% en peso, y en especial del 0,7% al 1,7% en peso.

10 En todas las formas de los productos puede resultar deseable incluir uno o más adyuvantes del limpiado, a menudo en una proporción de hasta aproximadamente 10% en peso, en especial hasta aproximadamente 5% en peso, y en particular del 0,5% al 3% en peso. Estos adyuvantes del limpiado habitualmente comprenden tensioactivos no iónicos, y en especial tensioactivos no iónicos que contienen un resto de poli(óxido de alquileno), un resto de un ácido graso o un alcohol graso, y opcionalmente un resto de un grupo conector de alcohol polihidroxílico alifático. Aunque los tensioactivos pueden comprender un único resto graso, preferiblemente contienen dos restos. 15 Preferiblemente, el tensioactivo es un tensioactivo de éster, y en especial un tensioactivo de diéster. El poli(óxido de alquileno) a menudo es poli(óxido de etileno) o poli(óxido de propileno) o poli(óxido de etileno/óxido de propileno) mixto, conteniendo el polímero de 3 a 50, y en especial de 5 a 20 unidades de óxido de alquileno. El resto graso a menudo se deriva de un ácido o alcohol graso que contiene de 12 a 24 carbonos, que en muchos casos es lineal, incluyendo los ejemplos 16, 18 ó 22 carbonos lineales. Los adyuvantes del limpiado especialmente preferidos en la presente comprenden diésteres de poli(óxido de etileno) de alcoholes grasos que contienen de 16 a 22 carbonos lineales, tales como diestearato de PEG-8. 20

Procedimientos de fabricación

Las composiciones de la invención pueden fabricarse mediante cualquier medio que permita la dispersión de un tiómero en partículas en una fase continua anhidra. En una primera realización, un tiómero en partículas se dispersa en una fase continua anhidra.

25 En una segunda realización, un tiómero se disuelve en uno o más de los componentes de la sustancia vehículo. Esto puede implicar disolver el tiómero en una fase continua anhidra. Como alternativa, puede implicar disolver el tiómero en un disolvente adecuado y después dispersar la disolución del tiómero formada de esta manera en una fase continua anhidra. Un disolvente adecuado es aquel que es capaz de disolver el tiómero.

Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos no limitantes pueden prepararse y utilizarse según la invención. Los tiómeros empleados en los ejemplos de formulación pueden seleccionarse de los de la anterior descripción. Las cantidades indicadas son porcentajes en peso de la composición total, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos 6 a 17: Preparación de polietilenimina (PEI) tiolada

35 Muestras de polímero de PEI de peso molecular 25, 70-90 y 750 kDa (Lupasol P) se tiolaron utilizando γ -tiobutirrolactona, utilizando procedimientos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, T. Takagishi et al., Biopolymers, 1972, 11, 483). Se obtuvieron los productos indicados en la tabla 2.

Tabla 2: PEI tiolados

	Ejemplo		
	25 k	70-90 k	750 k
PM del PEI:			
Tiolación:			
25%	6	7	8
50%	9	10	11
75%	12	13	14
100%	15	16	17

Los porcentajes de tiolación indicados se refieren al grado teórico hasta el cual los grupos amina primaria del PEI

original se convierten en grupos amida tiolados, basándose en la cantidad de γ -tiobutírolactona utilizada en la reacción. La estructura de los grupos amida tiolados puede representarse como $-\text{NH}-\text{CO}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$.

5 Se prepararon disoluciones acuosas de cada uno de los ejemplos 6 a 17 al 10% en peso y pH 7. A diferencia de las disoluciones análogas de los correspondientes polímeros de base de PEI, se descubrió que estas disoluciones de tiómeros formaban geles a los 5 minutos (en presencia de un exceso de peróxido de hidrógeno, utilizado para acelerar la reticulación oxidativa de los grupos tiol). Esto es una indicación de la mejora esperada en la autogelificación con los polímeros tiolados.

Tabla 4: Formulaciones en barra

Componentes	Ejemplos		
	24	25	26
Tiómero	20	20	10
AZAG (1)	-	-	10
Talco Suprafino	3,2	3,2	3,2
Alcohol estearílico	14,0	14,0	14,0
Aceite de ricino hidrogenado	4,0	4,0	4,0
Diesterato de PEG-8	1,0	1,0	1,0
PHMBS (2)	-	0,1	-
DC245 (3)	hasta 100	hasta 100	hasta 100

(1) Complejo de aluminio-circonio-glicina activado.

10 (2) Estearato de polihexametilenbiguanida, de Arch Chemicals.

(3) Silicona volátil, de Dow Corning.

Tabla 5: Formulaciones en aerosol

Componentes	Ejemplos		
	27	28	29
Tiómero	3	5	2,5
AACH (1)	-	-	2,5
DC245 (2)	7,3	7,3	7,3
Bentona 38V (3)	0,5	0,5	0,5
Carbonato de propileno	0,2	0,2	0,2
PHMBS (4)	-	0,1	-
CAP40 (5)	hasta 100	hasta 100	hasta 100

(1) Clorhidrato de aluminio activado.

(2) Silicona volátil, de Dow Corning.

15 (3) Hectorita-18-cuaternario, de Rheox.

(4) Estearato de polihexametilenbiguanida, de Arch Chemicals.

(5) Propelente volátil, mezcla patentada de butano, isobutano y propano, de Calor.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición antitranspirante que comprende una sustancia vehículo y un tiómero hidrosoluble o hidrodispersable, y que tiene una fase continua anhidra con el tiómero dispersado en ella, **que se caracteriza porque** el tiómero es el producto de la tiolación de la polietilenimina.
- 5 2.- Una composición antitranspirante según la reivindicación 1, en la que el tiómero es un mucoadhesivo.
- 3.- Una composición antitranspirante según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el tiómero es autogelificante cuando se disuelve en agua a 37 °C.
- 4.- Una composición antitranspirante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el tiómero es hidrosoluble, teniendo una solubilidad acuosa de al menos 1 g.dm⁻³.
- 10 5.- Una composición antitranspirante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un compuesto activo antitranspirante convencional.
- 6.- Una composición antitranspirante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un modificador sensorial.
- 15 7.- Una composición antitranspirante según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un agente antimicrobiano orgánico.
- 8.- Un procedimiento para fabricar una composición antitranspirante, que comprende la dispersión de un tiómero en una sustancia vehículo que tiene una fase continua anhidra, **que se caracteriza porque** el tiómero es el producto de la tiolación de la polietilenimina.
- 20 9.- Un procedimiento no terapéutico para reducir la transpiración, que comprende la administración a la superficie del cuerpo humano de una composición que comprende un tiómero hidrosoluble o hidrodispersable, **que se caracteriza porque** el tiómero es el producto de la tiolación de la polietilenimina.
- 10.- El uso de un tiómero hidrosoluble o hidrodispersable como compuesto activo antitranspirante, **que se caracteriza porque** el tiómero es el producto de la tiolación de la polietilenimina.