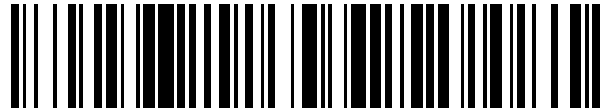


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 974**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 8/87 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

C08G 18/48 (2006.01)

C08G 18/75 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.1999 E 99956517 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1119374**

54 Título: **Poliuretanos como protectores tópicos de la piel**

30 Prioridad:

09.10.1998 US 169208

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

24.06.2014

73 Titular/es:

**MYLAN BERTEK PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
12720 Dairy Ashford Road
Sugarland, TX 77478, US**

72 Inventor/es:

**BUCKS, DANIEL A. W.;
DORSKY, ALBERT M. y
HOU, SUI YUEN EDDIE**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 470 974 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

Poliuretanos como protectores tópicos de la piel

5 Campo técnico

Esta invención se relaciona con la protección de la piel frente a un material que es perjudicial para la piel o sustancias que son capaces de penetrar en la piel. En particular, la invención se relaciona con el uso de poliuretanos para dicha protección.

10

Antecedentes

La capa externa de la piel (epidermis) forma una barrera natural frente a la entrada de sustancias nocivas en el organismo desde el mundo exterior. Sin embargo, sustancias tanto hidrofílicas como hidrofóbicas, incluyendo sustancias nocivas para el organismo, son capaces de penetrar a través de la capa del estrato córneo hacia el interior de los tejidos cutáneos viables. Adicionalmente, cuando la piel se encuentra comprometida por cortes, abrasiones, sarpullidos y similares, agentes infecciosos tales como virus o bacterias pueden entrar más fácilmente en el organismo. Finalmente, la propia piel puede resultar dañada por agentes nocivos comúnmente utilizados, por ejemplo productos químicos tóxicos usados en el laboratorio, en la industria y en el hogar.

15

20

Un método comúnmente utilizado para proteger la piel frente a sustancias perjudiciales es, por supuesto, el uso de guantes de látex o de caucho. Sin embargo, en general, los guantes son incómodos de usar durante períodos prolongados de tiempo debido a la acumulación de transpiración, a que reducen la sensibilidad táctil y a que los propios guantes son bastante susceptibles al desgarrar, a la formación de pequeñas perforaciones, etc., con la consiguiente pérdida de protección.

25

La discusión anterior se dirige mayormente a la protección de las manos, pero puede aplicarse igualmente a otras áreas del cuerpo, en particular la cara, que es otra área para la que se busca protección con frecuencia. El modo convencional de protección para la cara es una máscara, por ejemplo una máscara facial de plástico. Sin embargo, el uso de una máscara es incómodo debido a la acumulación de transpiración y tiende a disminuir la claridad y el alcance de la visión. Hay también ocasiones en las que todo el cuerpo puede necesitar protección frente a la exposición a sustancias nocivas, y en estas situaciones se usan trajes protectores para el cuerpo. Dichos trajes para el cuerpo incorporan todos los inconvenientes de los guantes o de la máscara facial antes mencionados.

30

Sería, por lo tanto, ventajoso disponer de un medio de protección de la piel frente a sustancias nocivas que no requiera el uso de guantes, máscaras faciales o trajes de cuerpo entero. Dicho medio de protección debería proteger frente a sustancias tóxicas nocivas para la propia piel y sustancias capaces de penetrar a través de la barrera cutánea, tales como virus, bacterias, parásitos, gases venenosos, agentes tóxicos tales como pesticidas y herbicidas, agentes utilizados como armas químicas, por ejemplo gases mostaza o agentes neurotóxicos, productos químicos y similares. El protector de la piel debe ser simple y no complicado de aplicar y no debe eliminarse fácilmente por el agua y los ambientes acuosos. Se obtendría una mayor protección de la piel si el agente protector no sólo formara una barrera sobre la superficie de la piel, sino que también se absorbiera en la capa externa de la piel, es decir, el propio estrato córneo. Su presencia en el estrato córneo aumentaría la eficacia, así como la duración de la acción, en parte debido a la mayor resistencia a la eliminación por fricción o enjuagado. De este modo, se formaría una barrera duradera que no se elimina con facilidad involuntariamente o mediante solventes. Claramente, esto sería deseable, ya que de esta forma la función de barrera protectora del propio estrato córneo aumentaría y la barrera no formaría simplemente una fina capa por encima de la superficie de la piel.

35

40

45

Literatura relevante

Se desvelan hidrogeles de poliuretano para usos que incluyen aplicaciones cosméticas, biológicas y médicas, tales como sistemas de transporte y administración para principios farmacológicamente activos, en Chvapil y col., Patente EE.UU. N° 4.913.897, y Gould et al., Patente EE.UU. N° 5.000.955, incluyendo el uso de soluciones de hidrogel para formar películas protectoras hidrofílicas sobre la piel.

50

55

Chess y col., en las Patentes EE.UU. N° 4.971.800, 5.045.317 y 5.051.260, desvelan composiciones que comprenden poliuretanos terminados en hidroxilo que son útiles para aumentar la penetración cutánea de principios farmacológicamente activos administrados tópicamente o transdérmicamente. En Quigley y col., WO 93/21904, asignada al cesionario de la presente solicitud, se desvela que dichos poliuretanos son también capaces de aumentar la deposición de ácido retinoico y de protectores solares sobre y en el interior de la piel.

60

JP 05.339.124 describe ciertos compuestos de uretano terminados en hidroxilo, que son útiles como composiciones de bases de maquillaje y aparentemente pueden ser usados para ayudar a la protección de la piel seca o agrietada.

65

WO 98/08884 describe diversos poliuretanos terminados en hidroxilo, que son aparentemente útiles en composiciones protectoras y revestimientos, por ejemplo, sobre catéteres, productos para el afeitado, válvulas,

venas y arterias sintéticas, stents, puertos de acceso venoso, derivaciones, etc. Aparentemente, las composiciones pueden ser también utilizadas para proteger la piel frágil.

La Patente EE.UU. N° 5.051.260 describe diversos poliuretanos terminados en hidroxilo que aparentemente son útiles como humectantes y potenciadores de la permeación para la piel.

WO 98/17248 describe una formulación limpiadora antimicrobiana, que comprende una ayuda de deposición polimérica, un agente antimicrobiano y un sistema surfactante. La ayuda de deposición polimérica es un determinado uretano terminado en hidroxilo.

Resumen de la invención

Un aspecto de la presente invención se relaciona con una composición tópica para uso en la protección de la piel de un mamífero, como se define en la reivindicación 1 en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método para proteger la piel de un mamífero, consistente en aplicar una cantidad efectiva de un poliuretano de Fórmula (I), eventualmente combinado con un diluyente, a la piel de un mamífero.

También se describe en el presente documento el uso de un poliuretano de Fórmula (I) para la preparación de una composición tópica para proteger la piel de un mamífero, donde se aplica una cantidad efectiva de la composición tópica a la piel de un mamífero.

También se describe en el presente documento un artículo de fabricación, que comprende una composición tópica que contiene un poliuretano de Fórmula (I), y eventualmente un diluyente, en combinación con instrucciones de etiquetado para la aplicación de dicha composición tópica para la protección de la piel.

Descripción de realizaciones específicas

Definiciones

Tal como se utilizan en el presente documento:

"Alquilo" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, butilo, n-hexilo, dodecilo y similares, a menos que se indique algo diferente. "Alquilo inferior" significa un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, butilo, n-hexilo y similares, a menos que se indique algo diferente.

"Alcoxi inferior" significa el grupo -O-(alquilo inferior), donde el alquilo inferior es como se define en el presente documento.

"Alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado o no ramificado que contiene aproximadamente de 1 a 20 átomos de carbono, tal como metileno, trimetileno, dimetiltrimetileno, etileno, 1,2-propileno, 1,4-butileno, 1,3-butileno, 1,5-pentileno, 1,3-pentileno, 1,6-hexileno, 1,12-dodecileno y similares. De forma similar, "cicloalquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado que contiene de aproximadamente 5 a 20 átomos de carbono, tal como ciclopentileno y ciclohexileno.

"Alquenileno" significa un radical hidrocarbonado divalente insaturado ramificado o no ramificado que contiene aproximadamente 1 a 3 dobles enlaces y aproximadamente de 2 a 20 átomos de carbono, tal como eteno, 1-propeno, 1-buteno, 3-metilbut-1-eno, 1-penteno, 2-metilpent-1-eno, 1-hexeno, 1-dodeceno y similares. De forma similar, "cicloalquenileno" significa un radical hidrocarbonado divalente insaturado que contiene de aproximadamente 5 a 20 átomos de carbono, tal como ciclohexenileno.

"Halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "arilo" o "arileno" se refiere a un radical carbocíclico aromático insaturado monovalente que tiene un anillo mononuclear o único (v.g., fenilo) o dos anillos fusionados (v.g., naftilo, bifenilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, benzocicloheptano), que contiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono y que puede estar eventualmente mono-, di- o trisustituido, independientemente, con -OH, -COOH, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y/o ciano.

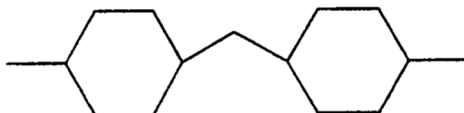
"Eventual" o "eventualmente" significa que el suceso o circunstancia que se describe a continuación puede o no tener lugar, y que la descripción incluye casos en los que se produce dicho suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "fenilo eventualmente sustituido" o "naftilo eventualmente sustituido" significa que el fenilo o naftilo puede o no estar mono-, di- o tri-sustituido, independientemente, con grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, nitro o amino o con átomos de halógeno, y que la descripción incluye tanto fenilo y naftilo sin sustituir como fenilo y naftilo sustituidos.

El término "c.s." es utilizado en el presente documento para querer decir añadir una cantidad suficiente para conseguir una función especificada, por ejemplo para llevar una solución a un volumen deseado (c.s. para 100 ml) o a un pH deseado (c.s. para pH 4).

Se ha descubierto inesperadamente que los poliuretanos descritos en el presente documento son capaces de proteger la piel de un material que es perjudicial para la piel, por ejemplo productos químicos tóxicos utilizados en el laboratorio, en la industria o en el hogar y sustancias que son capaces de penetrar a través de la piel, por ejemplo parásitos, virus, bacterias, gases venenosos, agentes tóxicos tales como pesticidas o herbicidas, agentes utilizados como armas químicas, por ejemplo gases mostaza o agentes neurotóxicos, y similares.

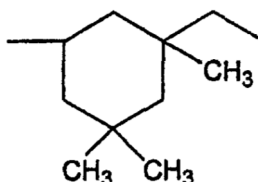
En consecuencia, la presente invención se relaciona con una composición tópica para uso en la protección de la piel de un mamífero, como se describe en la reivindicación 1 en el presente documento.

10 Como grupos X preferidos, se incluyen:



4,4'-dicyclohexilmetano

15 y



Preferiblemente, cuando R es un radical alquileo, contiene aproximadamente de 2 a 6 átomos de carbono, tal como -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂(CH₃)-CH₂- o -CH₂CH₂(CH₃)-.

20

Preferiblemente, cuando R es un radical alqueniilo, contiene aproximadamente de 1 a 2 dobles enlaces.

Preferiblemente, m es un número entero de aproximadamente 1 a 60.

25 Preferiblemente, n y n' son números enteros que guardan correlación con m, para proporcionar un compuesto de poliuretano que tiene un peso molecular de aproximadamente 220 a 200.000, más preferiblemente de aproximadamente 1.000 a 20.000.

30 Los compuestos de poliuretano de Fórmula (I) en los que YR es -SiR²R³- o -CR²R³-NR⁴-CR²R³- son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, la patente EE.UU. 5.286.787 de Padolo y Majolo; la Patente EE.UU. 4.962.178 de Harisiades; Emmons y col., Patente EE.UU. 4.155.892; y "Polyurethanes Chemistry and Technology", de J. H. Saunders y K. C. Frisch, Interscience Publishers, pp. 65-67).

35 También son útiles los poliuretanos desvelados en Emmons y col., Patente EE.UU. 4.079.028. Estas referencias también describen con detalle la síntesis de los compuestos de poliuretano útiles en las composiciones descritas en el presente documento.

40 Un poliuretano acabado en hidroxilo particularmente adecuado de Fórmula (I) pertenece a una clase de compuestos en los que R es un radical alquileo y X es un radical cicloalquileo. En un poliuretano de este tipo, X es 4,4'-dicyclohexilmetano, R es 1,2-propileno, m es 12 y uno de n y n' es 0 y el otro es de 1 a 3, es decir, que es una mezcla en la que uno de n y n' es 0 y el otro de n y n' es 1, 2 y 3. Tiene una denominación comercial de poliolprepolímero-2 ("PP-2") y se prepara por reacción de 2 moles de polipropilenglicol y 1 mol de diisocianato de dicyclohexilmetano en presencia de octoato estannoso, como se detalla en la Patente EE.UU. 4.971.800, Ejemplos 1 y 5. Tiene un CAS# 9042-82-4, un nombre CAS de poli[oxi(metil-1,2-etanodilo)], α-hidro-ω-hidroxi-, polímero con 45 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] y un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 4.000.

En otro de tales poliuretanos, X es 4,4'-dicyclohexilmetano, R es 1,2-propileno, m es 51 y uno de n y n' es 0 y el otro es de 1 a 3. Este poliuretano tiene una denominación comercial de poliolprepolímero-14 ("PP-14"). Tiene el mismo CAS# y nombre que PP-2, pero tiene un peso molecular superior (un peso molecular medio ponderal de 18.000 frente a 4.000 para PP-2).

50

En aún otro de tales poliuretanos, X es 4,4'-d ciclohexilmetano, R es etileno, m es 8 y uno de n y n' es 0 y el otro es de 1 a 3. Este poliuretano tiene una denominación comercial de poli[olprepolímero-15 ("PP-15"). Tiene un CAS# 39444-87-6, un nombre CAS de poli(oxi-1,2-etanodiilo), α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] y un peso molecular medio ponderal de aproximadamente 1.800.

5 Se conocen en la técnica numerosos diluyentes adecuados y se pueden usar para formular la composición tópica de la invención. Éstos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, agua y alcoholes líquidos, glicoles, polietilenglicoles, polipropilenglicoles, ésteres, amidas, hidrolizados de proteínas, hidrolizados de proteínas alquilados, lanolina, derivados de lanolina y similares. Más normalmente, se seleccionan diluyentes adecuados entre
10 una mezcla de solventes, emolientes, humectantes y emulsionantes. Los solventes pueden ser agua, alcoholes líquidos, sulfóxidos tales como el sulfóxido de dimetilo, piridinas, glicoles o polialquilenglicoles, tales como propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicoles y polipropilenglicoles. Los emolientes pueden ser petrolato blanco, aceite mineral, dicaprilato de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos inferiores y éteres de alquilo inferiores
15 de propilenglicol, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico, cera de ésteres cetílicos, cera de esperma de ballena y cera blanca. Los humectantes pueden ser glicerina y sorbitol; y los emulsionantes pueden ser monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, polioxietilén cetil éter, polioxietilén cetoestearil éter, polioxietilén estearil éter y estearato de polietilenglicol. Se ajusta el pH cuando sea necesario a un pH de aproximadamente 3,5-7,0, usando un ácido, v.g., ácido clorhídrico o ácido fosfórico, o una base, v.g., dietanolamina, trietanolamina o hidróxido de sodio, o agentes tamponantes conocidos, v.g., fosfatos, tales como fosfato monobásico de sodio y
20 fosfato dibásico de sodio, y citratos, bien conocidos en la técnica. Generalmente está presente un conservante, por ejemplo alcohol bencílico, benzoato de sodio, parabenes y similares.

También se describe en el presente documento un método para proteger la piel de un mamífero, en particular la de un humano, consistente en la aplicación de una cantidad efectiva de un poliuretano de Fórmula (I), eventualmente
25 combinado con un diluyente, a la piel de un mamífero. Otros mamíferos para los que este método y esta composición resultan particularmente adecuados incluyen mascotas domésticas, tales como gatos y perros, ganado doméstico, tal como vacas, ovejas y cerdos, y otros mamíferos, tales como caballos. Por ejemplo, este método puede ser utilizado para proteger la piel de un animal frente a ectoparásitos.

30 También se describe en el presente documento el uso de un poliuretano de Fórmula (I) para la preparación de una composición tópica para proteger la piel de un mamífero, donde se aplica una cantidad efectiva de la composición tópica a la piel de un mamífero.

También se describe en el presente documento un artículo de fabricación consistente en una composición tópica que comprende un poliuretano de Fórmula (I) y eventualmente un diluyente en combinación con instrucciones de etiquetado para la aplicación de dicha composición tópica para la protección de la piel. Dichas instrucciones de etiquetado, tanto si se exponen sobre el envase como si se exponen en forma de un prospecto del envase, incluirán indicaciones sobre la cantidad y frecuencia de aplicación, los métodos de eliminación, las condiciones de almacenamiento sugeridas, el tiempo de caducidad, cualquier precaución o contraindicación que pueda existir, etc..

40 La cantidad de poliuretano presente en la composición tópica de esta invención variará de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 100 por ciento en peso ("% p") basado en el peso total de la composición, preferiblemente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 50 % p.

45 La composición tópica puede ser formulada como una crema, un ungüento, un gel, una loción, una espuma, una pasta, un líquido tal como una solución u otra composición que se aplique tópicamente. La invención también contempla composiciones en forma de champú, que pueden ser aplicadas al cuero cabelludo, o de jabón, que pueden ser aplicadas a las manos u otras partes del cuerpo, enjabonadas y aclaradas, para dejar un revestimiento de poliuretano sobre la piel. También se pueden formular polvos y soluciones líquidas como aerosoles o sprays.
50 Preferiblemente, la formulación es una crema, loción, gel o solución líquida. Normalmente, la composición será de un 10 % p de poliuretano en una solución alcohólica, tal como una solución de agua/alcohol 60/40. Se muestran a continuación ejemplos de dichas formulaciones.

Una formulación de crema según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla A, donde el poliuretano de Fórmula (I) es poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

TABLA A

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Glicerina	2-10	5-10
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	1-10	2-5
Petrolato blanco	1-10	4-8
Propilenglicol	5-20	5-15

Dicaprilato de propilenglicol	5-20	5-15
Alcohol cetílico	1-10	4-8
Ácido esteárico	1-10	3-6
PP-2	0,1-25	15
Polioxietilén cetil éter	1-10 (n=20-24)	2-5 (n=23)
Alcohol bencílico	0,5-3	0,5-1,5
Benzoato de sodio	0-0,5	0,2-0,4

Se usa un ácido, tal como ácido clorhídrico, o una base, tal como dietanolamina, trietanolamina (trolamina), hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, para ajustar el pH a entre 3,5 y 7,0. Alternativamente, se puede usar un agente tamponante, tal como fosfato monobásico o dibásico de sodio con hidróxido de sodio o ácido fosfórico, para el ajuste del pH. El petrolato blanco es una base de crema emoliente y se puede substituir por aceite mineral. El propilenglicol es un solvente y se puede substituir por butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles. El dicaprilato de propilenglicol es un solvente/emoliente y se puede substituir por ésteres de ácidos grasos inferiores o éteres de alquilos inferiores de propilenglicol. La glicerina es un humectante/emoliente y se puede substituir por sorbitol. El monoestearato de glicerilo, de tipo autoemulsionante, es un emulsionante y se puede substituir por monooleato de glicerilo, de tipo autoemulsionante. El polioxietilén cetil éter es un emulsionante y se puede substituir por polioxietilén cetoestearil éter, polioxietilén estearil éter o estearatos de polietilenglicol. El alcohol cetílico es un emoliente y un estabilizador de emulsión/agente incrementador de viscosidad en la crema, y se puede substituir por alcohol cetoestearílico, alcohol estearílico, ceras de ésteres cetílicos, cera de esperma de ballena o cera blanca. El benzoato de sodio es un conservante y se puede substituir por, o utilizarse conjuntamente con, alcohol bencílico o parabenos u otros conservantes comúnmente utilizados. El ácido esteárico está presente como un emulsionante y un incrementador de la viscosidad.

Otra formulación de crema según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla B, donde el poliuretano de Fórmula (I) es PP-2.

TABLA B

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Petrolato blanco	1-20	5-10
Propilenglicol	2-20	3-15
Alcohol cetearílico	1-10	3-8
PP-2	0,1-25	15
Ácido esteárico	0-10	3-6
Aceite mineral	5-20	5-10
Ceteareth-30	1-10	2-8
Alcohol bencílico	0,5-3	0,5-1,5

Se añade un agente tamponante, tal como fosfato monobásico o dibásico de sodio con hidróxido de sodio o ácido fosfórico, para alcanzar un pH final de entre 3,5 y 7,0. El petrolato blanco es una base de crema emoliente y se puede substituir por aceite mineral. El propilenglicol es un solvente y se puede substituir por butilenglicol o hexilenglicol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles. El ceteareth-30 es un agente emulsionante y se puede substituir por ceteareth-20, steareth-20 o steareth-30.

Otra formulación de crema según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla C, donde el poliuretano de Fórmula (I) es PP-2.

TABLA C

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Alcohol cetílico	1-10	2-5
Alcohol estearílico	1-10	2-5
Miristato de isopropilo	1-10	5-10
Palmitato de cetilo	1-20	1-10
Polisorbato 60	1-15	1-10

Monoestearato de sorbitán	1-15	1-10
Ácido esteárico	0-10	1-6
PP-2	0,1-25	15
Alcohol bencílico	0,5-3	0,5-1,5

Se usa un ácido, tal como ácido clorhídrico, o una base, tal como dietanolamina, trietanolamina (trolamina) o hidróxido de sodio, para ajustar el pH a entre 3,5 y 7,0. El miristato de isopropilo es un solvente/emoliente, y se puede usar palmitato de isopropilo en su lugar. El palmitato de cetilo es un emoliente y un estabilizador de emulsión/agente incrementador de viscosidad y se puede substituir por cera de ésteres cetílicos o sus diversos componentes éster, cera de esperma de ballena o una cera blanca. El polisorbato 60 es un surfactante no iónico hidrofílico y se usa como un emulsor. Se pueden usar en su lugar polisorbato 80 u otros polisorbatos adecuados. El monoestearato de sorbitán es un surfactante no iónico lipofílico y se usa como un emulsor. Se pueden usar en su lugar palmitato de sorbitán u otros ésteres de ácidos grasos de sorbitán.

Se preparan las formulaciones de crema de las Tablas A-C usando técnicas estándar para la preparación de cremas de tipo emulsión de aceite en agua.

Una formulación de gel según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla D, donde el poliuretano de Fórmula (I) es poli[oxi(metil-1,2-etanodilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

TABLA D

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Etanol	10-80	20-60
Propilenglicol	3-20	5-10
Glicerina	5-20	5-10
PP-2	0,1-25	15
Hidroxipropilcelulosa	0,5-3	0,5-2

Se usa un ácido, tal como ácido clorhídrico, o una base, tal como dietanolamina, trietanolamina (trolamina) o hidróxido de sodio, para ajustar el pH a entre 3,5 y 7,0. Alternativamente, se pueden usar agentes tamponantes, tales como fosfato monobásico o dibásico de sodio con hidróxido de sodio o ácido fosfórico o ácido cítrico en combinación con fosfato dibásico de sodio, para ajustar el pH. Se puede usar alcohol isopropílico en lugar de etanol. El propilenglicol es un solvente y se puede substituir por butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles. La glicerina es un humectante/emoliente y se puede substituir por sorbitol. El PP-2 puede ser substituido por poliolprepolímero-14 o poliolprepolímero-15.

Se preparan geles por adición de los poliuretanos descritos en el presente documento a los solventes no acuosos. Si es necesario, se añade la base o el tampón (en solución) a la anterior solución con mezcla para alcanzar el pH deseado pH. Se dispersa entonces la hidroxipropilcelulosa en la solución.

Una formulación de ungüento según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla E, donde el poliuretano de Fórmula (I) es PP-2.

TABLA E

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Petrolato blanco	c.s.	c.s.
Etanol	0-20	0-5
Propilenglicol	5-25	10-15
PP-2	0,1-25	15
Estearato de glicerilo	1-8	3-5

El propilenglicol es un solvente y se puede substituir por butilenglicol o hexilenglicol, polietilenglicoles o polipropilenglicoles. Se pueden usar estearato de propilenglicol u oleato de glicerilo en lugar de estearato de glicerilo como emulsor.

Se prepara el ungüento mezclando los solventes, que son entonces añadidos al petrolato fundido y al emulsor con mezcla. Se deja entonces enfriar a la preparación con mezcla continua. Se puede realizar una mayor mezcla con un

homogeneizador.

Una formulación de loción según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla F, donde el poliuretano de Fórmula (I) es poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

TABLA F

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Propilenglicol	3-20	5-10
Glicerina	2-10	3-5
Dicaprilato de propilenglicol	1-15	3-10
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	1-5	2-3
Polioxietilén cetil éter	1-5 (n=20-24)	2-3 (n=23)
Ácido esteárico	1-3	1-2
Alcohol cetílico	0,5-3	0,5-2
Petrolato blanco	0-5	1-2
PP-2	0,1-25	15
Alcohol bencílico	0,5-3	0,5-1,5
Benzoato de sodio	0-0,5	0,2-0,4
Aluminosilicato de magnesio	0,3-1	0,5-0,8
Goma xantana	0,1-0,5	0,2-0,3

10 Se usa un ácido, tal como ácido clorhídrico, o una base, tal como dietanolamina, trietanolamina (trolamina) o hidróxido de sodio, para ajustar el pH a entre 3,5 y 7,0. Alternativamente, se puede usar un agente tamponante, tal como fosfato monobásico o dibásico de sodio con hidróxido de sodio o ácido fosfórico, para el ajuste del pH. Los materiales pueden ser substituidos como se muestra en la formulación de crema de la Tabla A.

15 Se preparan estas lociones usando técnicas estándar para la formulación de una loción de tipo emulsión de aceite en agua. Se añade la fase oleosa fundida a la fase acuosa en la que ya están dispersos los espesantes, el aluminosilicato de magnesio y la goma xantana. Se homogeneiza entonces la mezcla.

20 Una formulación de solución líquida según esta invención puede tener la composición mostrada en la Tabla G, donde el poliuretano de Fórmula (I) es PP-2.

TABLA G

Ingredientes	Concentración % p	
	Operable	Preferido
Agua	c.s.	c.s.
Etanol	10-80	20-60
Polietilenglicol 400	5-30	5-10
Propilenglicol	0,1-20	5-10
Glicerina	0-10	5-8
PP-2	0,1-25	15

25 Se puede usar un ácido, tal como ácido clorhídrico, o una base, tal como dietanolamina, trietanolamina (trolamina) o hidróxido de sodio, para ajustar el pH a entre 3,5 y 7,0. Alternativamente, se pueden usar agentes tamponantes, tales como fosfato monobásico o dibásico de sodio con hidróxido de sodio o ácido fosfórico o una combinación de ácido cítrico con fosfato dibásico de sodio, para ajustar el pH. Se puede usar alcohol isopropílico en lugar de etanol. Se puede usar sorbitol en lugar de glicerina. Se puede substituir el PP-2 por cualquier poliuretano descrito en el presente documento, tal como poliolprepolímero-14 o poliolprepolímero-15.

30 Estas soluciones líquidas son preparadas por adición del poliolprepolímero a los solventes no acuosos, seguida de mezcla. Si es necesario, se añade la base o el tampón (en solución) a la anterior solución con mezcla para alcanzar el pH deseado. Se puede usar la formulación de solución líquida como un spray tal cual o como un aerosol con adición de propulsores adecuados, por ejemplo gases hidrocarbonados o líquidos de bajo punto de ebullición, o gases comprimidos estándar, por ejemplo dióxido de carbono.

35

Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la invención. Son de naturaleza representativa y no se ha de considerar en modo alguno que estrechen o limiten el alcance de la invención.

EJEMPLO 1

5 A. Se prepara una crema que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), v.g., poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2):

Ingredientes	% P
Agua	c.s.
Glicerina	5
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	3
Trietanolamina	0,5
Petrolato blanco	4
Propilenglicol	10
Dicaprilato de propilenglicol	5
Alcohol cetílico	6
Ácido esteárico	5
PP-2	15
Polioxietilén (23) cetil éter	4
Alcohol bencílico	1
Benzoato de sodio	0,2

10 del modo siguiente:

En un recipiente adecuado para mantener la fase acuosa, se añade el agua, seguida de la glicerina, la trietanolamina y el benzoato de sodio, con mezcla mientras se calienta hasta aproximadamente 80°C. En un segundo recipiente adecuado para mantener la fase oleosa, se calienta una mezcla del petrolato blanco, el alcohol cetílico, el ácido esteárico, el polioxietilén (23) cetil éter, el monoestearato de glicerilo AE, el dicaprilato de propilenglicol, el propilenglicol y el poliolprepolímero-2 hasta aproximadamente 80 °C para fundirlos mientras se mezcla continuamente hasta la uniformidad. Mientras se mantiene la temperatura, se añade la fase oleosa a la fase acuosa mezclando al mismo tiempo. Se enfría la mezcla hasta aproximadamente 50 °C con mezcla, se añade luego el alcohol bencílico y se continúa mezclando hasta la uniformidad. Se pone entonces la mezcla bajo un homogeneizador y se mezcla hasta quedar lisa y uniforme. Se continúa mezclando con un agitador a baja velocidad mientras se enfría la mezcla hasta la temperatura ambiente, para obtener la crema deseada.

15 B. De forma similar, se prepara una crema con las proporciones anteriores, excepto por substituir la trietanolamina al 0,5 % por dietanolamina al 0,5 %.

20 Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

25 **EJEMPLO 2**

30 A. Se prepara una crema que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), v.g., poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2):

Ingredientes	% P
Agua	c.s.
Glicerina	5
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	4
Dietanolamina	0,3
Petrolato blanco	5
Propilenglicol	7
Dicaprilato de propilenglicol	7
Alcohol cetílico	3
Ácido esteárico	3
PP-2	15
Polioxietilén (23) cetil éter	2
Alcohol bencílico	1
Benzoato de sodio	0,2

ES 2 470 974 T3

como se muestra en el Ejemplo 1.

B. De forma similar, se prepara una crema con las proporciones anteriores, excepto por substituir la dietanolamina al 0,3 % por trietanolamina al 0,3 %.

5 Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 3

10 A. Se prepara una crema que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), v.g., poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2):

Ingredientes	% P
Agua	c.s.
Glicerina	7
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	4
Trietanolamina	0,3
Petrolato blanco	3
Propilenglicol	5
Dicaprilato de propilenglicol	7
Alcohol cetílico	5
Ácido esteárico	4
PP-2	15
Polioxietilén (23) cetil éter	3
Alcohol bencílico	1
Benzoato de sodio	0,2

como se muestra en el Ejemplo 1.

15 B. De forma similar, se prepara una crema con las proporciones anteriores, excepto por substituir la trietanolamina al 0,3 % por dietanolamina al 0,3 %.

Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 4

20 Se prepara una crema que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), v.g., poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

Ingredientes	% P
Agua	c.s. hasta 100 %
Petrolato blanco	8
Propilenglicol	3
Alcohol cetearílico	6
PP-2	15
Ácido esteárico	4
Aceite mineral	8
Ceteareth-30	8
Fosfato dibásico de sodio	0,5
Ácido fosfórico	0,02
Alcohol bencílico	1

25 Se disuelve el fosfato dibásico de sodio en el agua y se añade ácido fosfórico. Se calientan el petrolato blanco, el alcohol cetearílico, el ácido esteárico, el ceteareth-30, el aceite mineral, el poliolprepolímero-2 y el propilenglicol para fundirlos con mezcla hasta la uniformidad. Se añade entonces la fase oleosa a la fase acuosa con mezcla. Se deja enfriar al lote hasta aproximadamente 50 °C y se añade alcohol bencílico. Se homogeneiza el lote hasta quedar liso y uniforme y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente con mezcla.

30 Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 5

Se prepara un gel que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), *v.g.*, poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

5

Ingredientes	% P
Agua	c.s. hasta 100 %
Etanol	48
Propilenglicol	10
Glicerina	5
PP-2	15
Hidroxipropilcelulosa	1,8

Se añaden el polietilenglicol 400, el propilenglicol, la glicerina y el poliolprepolímero-2 al etanol y se mezclan hasta la uniformidad. Se añade entonces agua y se mezcla hasta la uniformidad. Si es necesario, se añade la base o el tampón (en solución) a la anterior solución con mezcla para alcanzar el pH deseado. Se dispersa luego la hidroxipropilcelulosa en la solución.

10

Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 6

15

Se prepara una loción que tiene la siguiente composición y que contiene un poliuretano de Fórmula (I), *v.g.*, poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2).

Ingredientes	% P
Agua	c.s. hasta 100 %
Propilenglicol	3
Glicerina	5
Dicaprilato de propilenglicol	3
Monoestearato de glicerilo, tipo autoemulsionante	2
Polioxietilén cetil éter	2
Ácido esteárico	2
Alcohol cetílico	0,5
Petrolato blanco	1
PP-2	15
Alcohol bencílico	1
Benzoato de sodio	0,2
Aluminosilicato de magnesio	0,4
Goma xantana	0,25
Trietanolamina	0,3

20 Se mezclan el aluminosilicato de magnesio y la goma xantana y se dispersan en el agua usando un homogeneizador. Se añade la glicerina a la fase acuosa anterior y se calienta hasta una temperatura de 70 a 80 °C con mezcla. En otro recipiente para mantener la fase oleosa, se añaden el dicaprilato de propilenglicol, el propilenglicol, el monoestearato de glicerilo AE, el alcohol cetílico, el petrolato blanco, el ácido esteárico, el polioxietilén (23) cetil éter y el poliolprepolímero-2. Se calienta hasta una temperatura de 70 a 80 °C con mezcla hasta fundirse y quedar uniforme. Se añade la fase oleosa a la fase acuosa con mezcla. Se disuelve la trietanolamina y el benzoato de sodio en el agua restante y se añaden al lote con mezcla. Se enfría el lote hasta aproximadamente 50 °C y se añade el alcohol bencílico. Se homogeneiza el lote y se deja luego enfriar hasta la temperatura ambiente con mezcla.

25

30 Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 7

Se prepara una solución líquida que contiene un poliuretano de Fórmula (I), *v.g.*, poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] (PP-2), y que tiene la siguiente composición.

35

Ingredientes	% P
Agua	c.s. hasta 100 %
Etanol	48
Polietilenglicol 400	5
Propilenglicol	10
Glicerina	5
PP-2	15

Se añaden el polietilenglicol 400, el propilenglicol, la glicerina y el poliolprepolímero-2 al etanol y se mezclan hasta disolverse y quedar uniformes. Se añade agua y se mezcla hasta la uniformidad. El pH de la solución es de 4,4. Se puede añadir trietanolamina (TEA) para aumentar aún más el pH si es necesario. Por ejemplo, 0,05 g de TEA en 100 g de solución llevarían el pH a 5,1, mientras que 0,1 g de TEA darían un pH de 5,6.

Se pueden usar otros poliuretanos de Fórmula (I) en la preparación de las formulaciones tópicas de este ejemplo.

EJEMPLO 8

Prevención de la irritación cutánea

Se midió la prevención de la irritación cutánea en un experimento ciego para determinar si los poliuretanos descritos en el presente documento podrían reducir la irritación cutánea causada por alisadores para el cabello de alto contenido alcalino (NaOH). El alisador para el cabello utilizado en el estudio era el Bone Strength Relaxer System, concentración regular, fabricado por Alberto-Culver. Se estudió el alisador para el cabello solo ("control") o en combinación con un 10 % (v/v) de poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] ("PP-2") o un 10 % (v/v) de poli(oxi-1,2-etanodiilo), α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] ("PP-15").

Se delimitaron tres áreas de dosis de la piel de 1 cm² sobre la piel ventral del antebrazo previamente no expuesta de cada uno de tres voluntarios humanos (Sujetos 1, 2 y 3, respectivamente). Se marcó cada sitio como A, B o C y se aplicaron 5 μ l de la formulación respectiva al sitio usando una jeringa de desplazamiento positivo. Después de aproximadamente 5 minutos ("tiempo de exposición"), se lavó cada sitio con agua fría y jabón líquido y se aclaró luego con agua corriente fría. Se registraron los cambios en la irritación de la piel a lo largo de un período de 24 horas usando una escala de 0-7, siendo 0 ausencia de evidencia de irritación e indicando 7 una fuerte reacción que se propaga más allá del sitio de ensayo. Se repitió posteriormente el experimento con un tiempo de exposición de 10 minutos y un tiempo de exposición de 15 minutos.

En general, no se observaron reacciones en dos sujetos, mientras que un sujeto tuvo una ligera reacción en el sitio B, sin reacción en los sitios A y C. Se desenmascaró el experimento para mostrar lo siguiente:

Sitio	Formulación
A	alisador para el cabello (concentración regular) + 10 % (v/v) PP-15
B	alisador para el cabello (concentración regular)
C	alisador para el cabello (concentración regular) + 10 % (v/v) PP-2

Se repitió este experimento usando la formulación de concentración súper del Bone Strength Relaxer System. En general, los sujetos no observaron reacciones, excepto por una ligera reacción en el sitio C. Se desenmascaró el experimento para mostrar lo siguiente:

Sitio	Formulación
A	alisador para el cabello (concentración súper) + 10 % (v/v) PP-15
B	alisador para el cabello (concentración súper) + 10 % (v/v) PP-2
C	alisador para el cabello (concentración súper)

Estos experimentos muestran que PP-2 y PP-15 tienen la capacidad de reducir la irritación cutánea inducida por NaOH.

EJEMPLO 9

Determinación de las propiedades de barrera de la piel frente a parásitos

La infección por cercarias de esquistosomas se produce por penetración a través de la piel intacta de cercarias

acuáticas. La penetración cutánea de estos parásitos está facilitada por una serina proteasa segregada por las cercarias en respuesta a los lípidos de la piel. Véanse Stirewalt y col., Exp. Parasitol. 35: 1-15 (1974), y McKerrow y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 197: 119-124 (1991).

5 En este experimento, cuyos detalles se describen con mayor amplitud en Lim y col., Amer. Jour. Tropical Medicine & Hygiene 60(3): 487-492 (1999), se evaluaron varios soportes tópicos en cuanto a su capacidad para bloquear la invasión por las cercarias. Se evaluaron también formulaciones que contienen poliuretano y que no contienen poliuretano con y sin adición de un inhibidor de proteasas peptídicas.

10 Se utilizó la cepa portorriqueña de *Schistosoma mansoni*. Se exponen los detalles del mantenimiento y la recogida de cercarias de caracoles infectados en Lim y col., Adv. Parasitol. 10: 191-268 (1972), y en McKerrow y col., J. Biol. Chem. 260: 3703-3707 (1985). Se usaron las cercarias para los experimentos de penetración cutánea inmediatamente después de su eliminación por los caracoles. Se obtuvo el inhibidor de tetrapéptido proteasa Suc-Ala-Ala-pro-Phe-CK de Enzyme Systems Products (Dublin, CA).

15 Se prepararon primeramente las formulaciones tópicas como inhibidor en una solución madre de sulfóxido de dimetilo 50 % ("DMSO")/agua (v/v), seguido de adición de poliolprepolímero al 10 % (v/v).

20 Ensayo de invasión *in vitro* usando piel humana

Se recogieron muestras de piel humana de las extremidades inferiores o del abdomen de especímenes de autopsia o de patología quirúrgica. Tras la eliminación de la grasa subcutánea, se puso la piel entre dos cámaras de plástico o en tiras sobre los pocillos de una placa de cultivo de tejidos de 24 pocillos. Se añadió medio de cultivo de tejidos (RPMI-1640) a los pocillos por debajo de la piel y se calentó hasta 37 °C para crear un gradiente térmico. Se introdujeron 3.000 cercarias en agua en la cámara superior. Se pusieron las formulaciones que habían de ser evaluadas sobre la superficie de la piel. Se dejó que el DMSO solvente se evaporara durante 30 min. antes de la aplicación de las cercarias.

30 Tras la introducción de las cercarias, se incubaron las placas durante 2 h., se retiraron las cercarias y se cortó la piel en tiras de 1 mm y se fijó en formalina tamponada con el 10 % de fosfato. Después de la inclusión rutinaria en parafina, se prepararon las secciones histológicas y se tiñeron con hematoxilina y eosina para identificar los organismos que habían penetrado a través de la piel.

Tabla 3

Formulación	# Larvas que penetran en la piel (media ± SD)
Agua	56 ± 17
PP-14	18 ± 16
PP-14 + inhibidor	3 ± 3
PP-15	2 ± 2
PP-15 + inhibidor	1 ± 2
PP-2	0 ± 0
PP-2 + inhibidor	0 ± 0

35

Ensayo de la carga de gusanos y la carga de huevos en ratones expuestos a cercarias con o sin inhibidores

40 Se aplicó PP-2, con y sin inhibidor, a las colas de ratones balb/c de siete semanas de edad. Se expuso entonces a los ratones a 120 cercarias por inmersión de la cola durante 30 min. Siete semanas después, se sacrificó a los ratones y se determinó la carga de gusanos y la carga de huevos como describen Amiri y col., Nature 356: 604-607 (1992). Se extrajeron los gusanos adultos del hígado por perfusión y se contaron, y se digirió el tejido hepático con tripsina 0,7 %/solución salina tamponada con fosfatos para liberar los huevos, que se contaron en un hemocitómetro. Se calculó la carga de huevos por gramo de tejido hepático.

45

Tabla 4

Formulación	Número de gusanos por ratón	Media ± SD
Sin tratamiento (control)	8-29	15 ± 7
PP-2	1-21	8 ± 8
PP-2 + inhibidor	0-11	4 ± 4

Tabla 5

Formulación	Número de huevos por gramo de tejido hepático (media ± SD)
Sin tratamiento (control)	1.224 ± 796
PP-2	425 ± 429
PP-2 + inhibidor	91 ± 131

Como puede verse en las Tablas 4 y 5, el número de gusanos por ratón disminuyó de 8-29 en los animales no

tratados a 1-21 en el caso de las formulaciones que contenían PP-2 solo. De forma similar, la carga de huevos disminuyó de una media de 1.224 en los controles a 425 en los tratados con PP- 2 solo.

EJEMPLO 10

5

Método de determinación de la profundidad de deposición cutánea del poliuretano

El uso de espectrómetros de Infrarrojos por Transformada de Fourier equipados con la reflectancia total atenuada ("FTIR-ATR") ha mostrado ser un método no invasivo útil de estudio de las propiedades biofísicas de la piel. Esta técnica ha sido recientemente utilizada para estudiar la función de barrera del estrato córneo (Bommannan y col., en Jour. of Investigative Dermatology 95: 403-408 (1990), y en Jour. of Investigative Dermatology 92: 405 (1989)), el contenido acuoso del estrato córneo (Edwardson y col., Jour. of Pharmaceutical & Biomedical Analysis 9: 1089-1094 (1991), y Potts y col., Archives of Dermatological Research 277: 489-495 (1985)), el efecto del potenciador de la permeación ácido oleico sobre el estrato córneo (Mak y col., Jour. of Controlled Release 12: 67-75 (1990)) y la distribución de cianofenol en el estrato córneo (Higo y col., Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 17: 413 (1990)). En este ejemplo, se usó la técnica FTIR-ATR para valorar la presencia y la cantidad de poliisocianato-2 ("PP-2") en el estrato córneo de dos sujetos humanos *in vivo*. La viabilidad de FTIR-ATR en la cuantificación de la cantidad de PP-2 en el estrato córneo quedó confirmada por los resultados de los estudios de captación *in vitro* y de los estudios oclusivos y no oclusivos *in vivo* realizados con PP-2 radiomarcado.

20

FTIR-ATR (*in vivo*)

La solución de ensayo contenía un 10 % p de PP-2 disuelto en etanol/agua (60:40 v/v). La solución control consistía sólo en etanol/agua (60:40 v/v). Se saturaron tampones Webtril™ (12 cm x 2,5 cm) con solución de ensayo o solución control y se aplicaron a los antebrazos izquierdo y derecho de dos sujetos, respectivamente. Se aseguraron los tampones en su lugar con un vendaje transparente oclusivo Tegaderm 1626™ durante todo el período de exposición de 3 horas. Se enjugó ligeramente la superficie de la piel de los sitios de dosificación con dos torundas con puntas de algodón después del período de exposición. Se realizaron un total de 8 denudaciones con cinta adhesiva: 6 fueron realizadas inmediatamente y 2 fueron realizadas 2 horas después. Se obtuvieron los espectros FTIR de los sitios de dosificación antes de la denudación con la cinta adhesiva y luego después de cada denudación con la cinta adhesiva usando el FTIR-ATR (Nicolet 520) equipado con un cristal de ZnSe de 7,2 cm². Se obtuvo el espectro FTIR de PP-2 a una concentración superficial conocida con 30 µl de solución de ensayo (peso específico de 0,902 g/ml).

Se midieron los espectros FTIR del estrato córneo del sitio de dosificación y se compararon con los espectros FTIR de PP-2. Se determinó la razón de absorción de PP-2 a 1.095 cm⁻¹ con respecto a la absorción del estrato córneo a 675 cm⁻¹ (R 1.095/675) para explicar diferencias potenciales en el grado de contacto entre la muestra (antebrazo) y el cristal ATR. Además, se obtuvo la diferencia en las razones entre los sitios tratados y control (R 1.095/675 tratados y R 1.095/675 control) para determinar la concentración en la superficie de la piel de PP-2.

40

Se determinó la razón de absorbancia, R 1.095/675, de PP-2. Se calculó la cantidad ϵb , basada en la concentración superficial conocida de PP-2 y utilizando la Ley de Beer ($A=\epsilon bC$). Finalmente, se estimó la concentración en la superficie de la piel de PP-2 usando R 1.095/675 y los valores ϵb . Se vio que PP-2 estaba en el rango de 13-17 µg/cm² de estrato córneo.

45

Oclusivo y no oclusivo (*in vivo*)

La solución de ensayo contenía ~0,1 µCi de oligómeros de ³H-poliuretano/mg de PP-2. Se aplicaron aproximadamente 15 mg de la solución de ensayo a la parte ventral de los antebrazos izquierdos de dos sujetos. A continuación, se colocó la cámara oclusiva (tampón de Webtril™ ausente) o no oclusiva (Bucks y col., Pharm. Res. 5: 313-315 (1988)) sobre el sitio de la aplicación durante todo el período de exposición de 24 horas. Se valoró la responsabilidad de la dosis de radiomarcaje a partir del lavado de la cámara, del lavado de la piel, de las denudaciones con cinta adhesiva y de muestras de orina por recuento de centelleo líquido (Packard 1900CA).

De las dosis aplicadas, el radiomarcaje medio (oligómeros de ³H-poliuretano) recuperado fue del 95 % en el estudio oclusivo y del 93 % en el estudio no oclusivo. En masa, se recuperaron 3-7 y 4-7 µg de oligómeros de poliuretano/cm² de estrato córneo en los estudios oclusivo y no oclusivo, respectivamente.

Estudios de captación (*in vitro*)

60

La solución de ensayo contenía ~0,9 µCi de ³H-PP-2/mg de PP-2 disueltas en 2,5 ml de etanol al 40 % en agua para la medición de la captación de ³H-PP-2 a partir de una solución de PP-2 al 1 % en etanol al 40 % en agua, así como la medición de la captación de PP-2 no marcado, en peso. Se prepararon láminas de estrato córneo humano (~0,3 mg para el marcado y ~50 mg para el no marcado) como se describe en Golden y col., Jour. of Investigative Dermatology 86: 255-259 (1986), y se trataron con la solución de ensayo durante 2 horas. Después del tratamiento,

65

se trataron las láminas con PP-2 marcado, se aclararon con etanol frío, se digirieron con KOH, se neutralizaron con HCl y se estudiaron en cuanto a radiactividad por recuento de centelleo líquido. Se aclararon las láminas que fueron tratadas con PP-2 no marcado con etanol frío y se expusieron a las condiciones del ambiente durante 3 días, seguido de almacenamiento a humedad relativa constante en un desecador. Se registraron los pesos antes y después del período de tratamiento. Basándose en la actividad de ^3H -PP-2 en el estrato córneo y al cambio de peso del estrato córneo tras el tratamiento con PP-2, se determinó que la captación de PP-2 era de entre 30-48 y 10-26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de estrato córneo, respectivamente.

Tabla 6

Estudio	Concentración ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Rango	Media \pm SD
FTIR-ATR (<i>in vivo</i>)	13-17	2	
Oclusivo (<i>in vivo</i>)	4-9*	2	
No oclusivo (<i>in vivo</i>)	5-9*	2	
Captación por cambio de peso (<i>in vitro</i>)	10-26	2	
Captación por radiactividad (<i>in vitro</i>)	30-48	3	41 \pm 10

* Se estimaron estos valores basándose en un 20 % de polipropilenglicol en PP-2. Los estudios oclusivos y no oclusivos utilizan un lavado vigoroso de la piel que disminuiría los valores en la piel de PP-2, más que el ligero enjugado del estudio de FTIR-ATR y la ausencia de enjugado en los estudios de captación.

Este ejemplo muestra que PP-2 se localiza en el estrato córneo. Además, dado que los resultados de los estudios de FTIR están dentro de la magnitud de los resultados de los estudios oclusivo, no oclusivo y de captación, se establece que FTIR-ATR es viable en la detección y cuantificación de PP-2 en el estrato córneo humano *in vivo*.

Se requirieron un total de 5 denudaciones con cinta adhesiva sucesivas para extraer lípidos sebáceos del estrato córneo utilizando el FTIR-ATR como describen Bommannan y col., antes citado (1990). PP-2 se localiza quizá en el estrato córneo por un mecanismo similar al de la localización de los lípidos sebáceos.

EJEMPLO 11

Determinación de las propiedades de barrera de la piel frente a los herbicidas

Se estudiaron las propiedades de barrera de dos diferentes poliuretanos en cuanto a su capacidad para inhibir la penetración del herbicida comercial AAtrex 4L (Novartis), que contiene un 41 % de atrazina. Se escogieron para la evaluación el poliuretano hidrofóbico poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] o poliolprepolímero-2 ("PP-2"), y el poliuretano hidrofílico poli(oxi-1,2-etanodiilo), α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] o poliolprepolímero-15 ("PP-15").

Se puso piel extirpada de ratón desnudo (CRL:SKH1) en un sistema de difusión en célula de flujo a través. Se diluyeron los poliuretanos al 10, 20 y 30 % (v/v) de concentración con etanol. Se pusieron entonces 10 μl de cada solución de poliuretano sobre la epidermis y se equilibraron durante una hora. Se diluyó AAtrex 4L a 1:40 (v/v) con agua, para obtener una concentración similar a la normalmente utilizada en la industria agrícola. Se pusieron luego 100 μl de esta solución, a la que se añadió atrazina marcada con ^{14}C , sobre piel pretratada. Se determinó la penetración de la atrazina (sin ocluir) en incrementos de 90 minutos a lo largo de un período de exposición de 24 horas.

La cantidad de atrazina que penetraba a través de la piel se redujo en un 70, 64 y 40 por ciento para las formulaciones de PP-2 al 30, 20 y 10 por ciento (v/v), respectivamente. PP-15, aun siendo menos efectivo, aún redujo significativamente la penetración de atrazina, exhibiendo un 53, 39 y 21 por ciento de reducción para las formulaciones al 30, 20 y 10 por ciento (v/v), respectivamente.

Este trabajo mostró que los poliuretanos descritos en el presente documento son efectivos en la reducción de la cantidad del herbicida que contiene atrazina AAtrex 4L que puede penetrar a través de la piel.

EJEMPLO 12

Determinación de las propiedades de barrera de la piel frente a 5-fluorouracilo

Se estudiaron las propiedades de barrera de dos diferentes poliuretanos en cuanto a su capacidad para inhibir la penetración de 5-fluorouracilo ("5-FU"). Se escogieron para el estudio el poliuretano hidrofóbico, PP-2, y el poliuretano hidrofílico, PP-15.

Se pretrató piel de cadáveres humanos cortada con dermatomo (n=6) montada en células de difusión de flujo a través sobre una superficie de 0,64 cm^2 con 10,0 μl de solvente solo o de polímero al 10 % (v/v) en solvente usando un micropipeteador. Se perfundió la dermis durante la noche (aproximadamente 20 horas) con solución salina tamponada con fosfatos a pH 7,4 que contenía un 0,1 % de azida sódica y un 1,5 % de oleth 20 a razón de 1 ml/hora

a 37°C. Al final del pretratamiento, se enjugó la piel dos veces consecutivas con torundas empapadas en solución de lavado (laurilsulfato de sodio al 1 %, laurilsulfato de aluminio al 1 % en agua), seguido de dos torundas con agua repetitivas, y se secó enjugándola con una sola torunda. Se desecharon las torundas. Se dosificó entonces la piel con 150 µl de 5-FU acuoso saturado (10,2 mg/ml a 32 ± 1°C) a una concentración suficiente como para conseguir una dosis de ³H-5-FU de aproximadamente 2,0 µCi.

Se recogió entonces la fase del receptor cada 6 horas durante 24 horas.

Tabla 7

Formulación	% Dosis que penetra en la piel	
	(media ± SD)	% Inhibición
Cloruro de metileno	0,27 ± 0,20	---
Cloruro de metileno + 10 % PP-2	0,21 ± 0,05	22 %
Cloruro de metileno + 10 % PP-15	0,15 ± 0,10	44 %
Etanol	0,15 ± 0,08	---
Etanol + 10 % PP-2	0,11 ± 0,05	27 %
Etanol + 10 % PP-15	0,09 ± 0,04	40 %

Este estudio mostró que el pretratamiento de la piel con los poliuretanos descritos en el presente documento es efectivo en la reducción de la cantidad de 5-FU que puede penetrar en la piel.

EJEMPLO 13

Determinación de las propiedades de barrera de la piel frente a productos químicos tóxicos

Se estudiaron las propiedades de barrera de tres diferentes poliuretanos en cuanto a su capacidad para inhibir la penetración de dos agentes altamente tóxicos para la guerra química, radiomarcados con fines de evaluación. Se obtuvo fluorofosfato de [1,3-¹⁴C]-diisopropilo ("DFP"), actividad específica de 160 mCi/mmol y una pureza radioquímica reconocida del 99 %, de DuPont-NEN (Wilmington, DE) y se diluyó con fluorofosfato de diisopropilo (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) a una actividad específica de aproximadamente 0,07 µCi/µl. Se obtuvo 2-cloroetilsulfuro de n-butilo-[1,2-¹⁴C] ("NBCS"), actividad específica de 10,97 mCi/mmol y una pureza radioquímica del 92 %, de ICN (Irvine, CA) y se diluyó con 2-cloroetilsulfuro de n-butilo (Columbia Organic Chemical Co., Columbia, SC) a una actividad específica de aproximadamente 1 µCi/µl. Se escogieron los poliuretanos PP-2, PP-14 y PP-15 para el estudio. Las formulaciones eran todas c.s. hasta 5,0 ml con etanol al 75 % (p/p). La formulación control era una mezcla de etanol, propilenglicol y agua.

Se cortó la membrana silástica (0,1 mm de espesor) en círculos y se montó en células de difusión. Se mantuvieron las células a 37°C. Se dosificó cada membrana con 10 µl de formulación de ensayo o control, extendidos sobre la membrana con una varilla de vidrio o puestos como una gotita sobre la superficie de la membrana. Se impulsaron los tratamientos con 1 µl (0,00573 mmol) de DFP marcado con C¹⁴ o NBCS marcado con C¹⁴. Se cerró la cámara donante y una bomba peristáltica hizo que fluyera medio de cultivo de tejidos (Roswell Park Memorial Institute fórmula 1640, Sigma) por debajo de las membranas silásticas durante 4 horas a 1 ml/h. Se fraccionó el flujo en muestras a cada hora, las cuales fueron pesadas y cuya radiactividad fue contada. Después del período de cuatro horas, se desmontó la célula de difusión y se retiró la membrana silástica y se puso en un vial y se midió su radiactividad.

Tabla 8

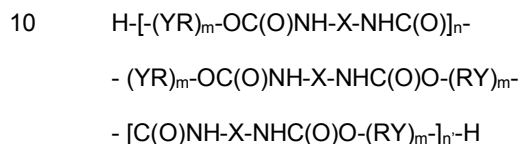
Formulación	% Dosis que penetra en la membrana silástica (media ± SD)	
	DFP	NBCS
Control	60 ± 5	26 ± 3
PP-2	60 ± 5	20,6 ± 0,5
PP-14	60 ± 8	20 ± 2
PP-15	58 ± 3	22,3 ± 0,5

La penetración de DFP resultó ligeramente inhibida por PP-15. PP-2, PP-14 y PP-15 eran todos ellos capaces de inhibir la penetración de NBCS.

Este estudio mostró que el pretratamiento de la membrana de ensayo con los poliuretanos descritos en el presente documento dio como resultado una reducción en la penetración por parte de los agentes tóxicos.

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica que contiene poliuretano para uso en la protección de la piel de un mamífero frente a sustancias tóxicas nocivas para la piel y frente a la penetración a través de la piel de virus, bacterias, parásitos, gases venenosos, agentes tóxicos y armas químicas, mediante la aplicación de una cantidad efectiva de la composición tópica, en ausencia de un agente farmacológicamente activo, a la piel de un mamífero, de tal modo que forma una barrera sobre la superficie de la piel y se absorbe en la capa externa de la piel; donde dicho poliuretano tiene la fórmula:



donde:

X es un radical alquileo o alquenilo de 1 a 20 átomos de carbono, o un radical cicloalquileo o cicloalquenilo que contiene de 5 a 20 átomos de carbono, o un radical arileno de anillo mononuclear o fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, no sustituido o sustituido con uno o más radicales hidrocarbonados monovalentes saturados ramificados o no ramificados que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, el grupo -O-Z, donde Z es un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con el grupo -O-Z, grupos nitro o amino o átomos de halógeno;

Y es oxígeno;

R es el mismo o diferente y es seleccionado entre alquileo, alquenilo, $-\text{SiR}^2\text{R}^3-$ y $-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{NR}^4-\text{CR}^2\text{R}^3-$, donde R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

m es un número entero seleccionado para proporcionar un resto (YR) que tiene un peso molecular de 40 a 10.000; y

n y n' son números enteros iguales o diferentes de 0 a 30 inclusive, que guardan correlación con m para obtener un compuesto de poliuretano que un peso molecular de hasta aproximadamente 200.000.

2. Composición para uso según la reivindicación 1, donde dicho poliuretano está combinado con un diluyente.

3. Composición para uso según la reivindicación 2, donde dicho diluyente es un solvente, emoliente, humectante o emulsionante.

4. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición es una crema, un ungüento, un gel, una loción, una espuma, un aerosol, un spray o un líquido.

5. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la composición es un líquido.

6. Composición para uso según la reivindicación 5, donde la composición comprende además un alcohol.

7. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde X es un radical cicloalquileo y R es alquileo.

8. Composición para uso según la reivindicación 7, donde X es 4,4'-diclohexilmetano y R es 1,2-propileno.

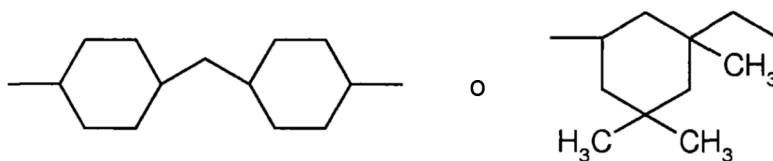
9. Composición para uso según la reivindicación 8, donde m es 12 y uno de n y n' es 0 y el otro de n y n' es de 1 a 3.

10. Composición para uso según la reivindicación 8, donde m es 51 y uno de n y n' es 0 y el otro de n y n' es de 1 a 3.

11. Composición para uso según la reivindicación 7, donde X es 4,4'-diclohexilmetano y R es etileno.

12. Composición para uso según la reivindicación 11, donde m es 8 y uno de n y n' es 0 y el otro de n y n' es de 1 a 3.

13. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde X es



14. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R es un radical alquileo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono.
- 5
15. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R es -CH₂CH₂- o -CH₂CH₂CH₂-.
16. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R es un radical alquenileno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces.
- 10
17. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el poliuretano es seleccionado entre el grupo consistente en:
- 15
- poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] y que tiene un peso molecular de 4.000;
- poli[oxi(metil-1,2-etanodiilo)], α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano] y que tiene un peso molecular de 14.000; y
- poli(oxi-1,2-etanodiilo), α -hidro- ω -hidroxi-, polímero con 1,1'-metilen-bis[4-isocianatociclohexano].
- 20
18. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde m es un número entero de 1 a 60.
19. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde n y n' se correlacionan con m para proporcionar un compuesto de poliuretano con un peso molecular de 220 a 200.000.
- 25
20. Composición para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde n y n' se correlacionan con m para proporcionar un compuesto de poliuretano con un peso molecular de 1.000 a 20.000.