

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 188**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

C08J 5/18 (2006.01)

C08G 59/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014** **PCT/FR2014/053318**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.06.2015** **WO15087020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014** **E 14827507 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017** **EP 3079677**

54 Título: **Composición líquida fotopolimerizable**

30 Prioridad:

13.12.2013 FR 1362568

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2018

73 Titular/es:

COMPOSICIÓN LÍQUIDA FOTOPOLIMERIZABLE (33.3%)

Villa Douce 9, boulevard de la Paix

51097 Reims Cedex, FR;

URGO RECHERCHE INNOVATION ET

DÉVELOPPEMENT (33.3%) y

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (33.3%)

72 Inventor/es:

COQUERET, XAVIER;

DAS, SADANANDA y

AUGUSTE, STÉPHANE

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 651 188 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

Composición líquida fotopolimerizable

5 **Sector de la técnica**

La presente invención tiene como objeto una composición líquida fotopolimerizable que comprende al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado, al menos un fotocebador catiónico, y al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona, de preferencia un derivado de tioxantona para su utilización mediante aplicación en los tejidos tales como la piel, crecimientos corporales superficiales (uñas o cabellos) y/o las mucosas.

Estado de la técnica

15 Las composiciones filmogénicas están destinadas a su aplicación, con o sin aplicador, en tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales, mucosas. También se pueden utilizar como apósito líquido y a continuación se aplican a heridas, lesiones, cicatrices, tejidos quemados y/o afecciones cutáneas. Generalmente son líquidos para aplicación y por lo general contienen un polímero filmogénico disuelto en un disolvente volátil, por lo general agua o un alcohol. La evaporación del disolvente permite a continuación la formación de una película sólida protectora.

20 Sin embargo, las composiciones filmogénicas a base de agua tienen el inconveniente de presentar un tiempo de secado bastante largo, y especialmente más largo ya que el grosor deseado de la película es importante. Las composiciones filmogénicas a base de alcohol u otros disolventes orgánicos pueden permitir la obtención de tiempos de secado significativamente reducidos, pero pueden ser dolorosas cuando se aplican sobre heridas o lesiones, y por lo tanto se adaptan poco para un uso de tipo apósito.

Además, las películas solidificadas formadas por medio de estas composiciones a base de polímeros filmogénicos muy a menudo presentan propiedades mecánicas limitadas, en particular en términos de elasticidad y de resistencia a la ruptura.

30 Se formularon composiciones filmogénicas y se sometieron al ensayo en el campo de la electrónica pero su composición o su realización no se adaptan a aplicaciones sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas. Por lo tanto, las composiciones que se describen en las solicitudes de patente JP 2001 040068 y US 5 849 460 forman películas polimerizadas por medio de lámparas de mercurio incompatibles con una aplicación en tejidos, en particular la piel. Las solicitudes JP S61 231022 y JP S61 213217 describen composiciones que comprenden Bisfenol A que se conoce por su toxicidad. Por último, la composición descrita en la solicitud JP 2007 126612 realiza monómeros cuya aplicación sobre tejidos, en particular en una piel lesionada, es dolorosa e inadecuada para su uso como apósito. El documento FR2972928 divulga una composición fluida para su aplicación en la piel, que contiene un derivado de celulosa y un aceite vegetal. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas composiciones filmogénicas no citotóxicas capaces de formar rápidamente películas sólidas *in situ* resistentes a la ruptura, que tengan buenas propiedades de adherencia en tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosa, y buenas propiedades de elasticidad.

45 La Solicitante encontró, de manera sorprendente, que era posible formar películas de este tipo sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas, que presentan excelentes propiedades de resistencia a la ruptura, adherencia, y elasticidad, por medio de una composición líquida fotopolimerizable en particular.

Objeto de la invención

50 Por lo tanto la invención tiene como objeto, de acuerdo con un primer aspecto, una composición líquida fotopolimerizable que comprende al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado, al menos un fotocebador catiónico, y al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona, de preferencia un derivado de tioxantona, para su utilización mediante aplicación en los tejidos tales como la piel, crecimientos corporales superficiales y/o las mucosas.

55 De acuerdo con un segundo aspecto, la invención también tiene como objeto la composición para su utilización en un método de obtención de una película polimerizada sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas a partir de dicha composición líquida fotopolimerizable.

60 A continuación se proporciona una descripción más detallada de ciertos modos de realización preferentes de la invención.

Descripción detallada de la invención

65 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición líquida fotopolimerizable que comprende:

- al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado,
- al menos un fotocebadador catiónico, Y
- al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluoflavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, de preferencia un derivado de tioxantona, para su utilización mediante aplicación en los tejidos tales como la piel, crecimientos corporales superficiales y/o las mucosas.

La invención también tiene como objeto la composición descrita anteriormente para su utilización en un método de obtención de una película polimerizada sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales y/o las mucosas, a partir de la composición líquida fotopolimerizable descrita anteriormente, caracterizada por que:

- i. dicha composición se aplica sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas, para formar una película uniforme,
- ii. la película obtenida en la etapa i. se somete a radiación ultravioleta (UV), de preferencia una radiación UV-visible de longitud de onda comprendida entre 380 y 405 nm, de preferencia entre 385 y 395 nm.

En particular, la composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención es fisiológicamente aceptable, es decir, no tóxica y susceptible de aplicación sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas de seres humanos o animales y permite la formación de una película polimerizada biocompatible.

Prepolímero de polibutadieno epoxidado

La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención comprende al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado. El prepolímero de polibutadieno epoxidado es un polibutadieno líquido de bajo peso molecular, funcionalizado con al menos un grupo epóxido polimerizable por vía catiónica.

De hecho, la Solicitante ha puesto de manifiesto que utilizando un prepolímero de polibutadieno epoxidado en lugar de los monómeros epóxidos convencionales de bajo peso molecular, la composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención se podría utilizar sobre heridas abiertas sin generar sensación dolorosa no deseable (ardor, picores ...) durante su aplicación. La utilización de este prepolímero permite además evitar la difusión de monómeros en las heridas durante la aplicación de la composición sobre lesiones, tejidos quemados y/o afecciones cutáneas.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el prepolímero de polibutadieno epoxidado presenta al menos una de las siguientes propiedades:

- una masa molecular comprendida entre 500 y 10000 g/mol comprendida preferentemente entre 1000 y 5000 g/mol, y comprendida más preferentemente entre 1200 y 2500 g/mol,
- una viscosidad dinámica a 25 °C (298 K) comprendida entre 0,1 y 100 Pa.s, comprendida preferentemente entre 2,5 y 50 Pa.s, y comprendida más preferentemente entre 5 y 25 Pa.s, y
- un índice de epóxido comprendido entre 0,05 y 1 mol/100 g, comprendido preferentemente entre 0,1 y 0,5 mol/100 g, y comprendido más preferentemente entre 0,15 y 0,45 mol/100 g.

El índice de epóxido Es el número de moles de grupos epóxido por 100 gramos de prepolímero. El índice de epóxido se puede medir en particular de acuerdo con la norma NF EN ISO 3001 (mayo de 1999, Plásticos - Composiciones epoxídicas - Determinación del equivalente epoxi).

Los prepolímeros de polibutadienos epoxidados que pueden ser adecuados en el contexto de la presente solicitud son en particular los productos comercializados por la compañía Cray Valley con la denominación Poly BD605E y Poly BD600E.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el prepolímero de polibutadieno epoxidado está presente con un contenido comprendido entre un 5 % y un 99,8 % en peso, comprendido preferentemente entre un 10 % y un 90 % en peso, incluso más preferentemente entre un 15 % y un 80 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

Fotocebadador catiónico

La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención también comprende al menos un fotocebadador catiónico.

De acuerdo con un modo preferente de realización, el fotocebadador catiónico es una sal de onio sensible a una radiación UV o UV-visible y permite cebar la reacción de fotopolimerización.

En particular se puede elegir entre el grupo que comprende las sales de diazonio, de halonio y en particular de yodonio, de sulfonio, de sulfoxonio y de selenonio.

Los fotocebadores catiónicos que pueden ser adecuados en el contexto de la presente solicitud son en particular las sales de arildiazonio, las sales de arilyodonio, las sales de diarilyodonio, las sales de alquilarilyodonio, las sales de arilsulfonio, las sales de triarilsulfonio, las sales de diarilbromonio, las sales de triarilselenonio, las sales de tioxantonio, las sales de triarilsulfoxonio, las sales de ariloxisulfoxonio, las sales de dialquilacilsulfoxonio, las sales de dialquilfenacilsulfonio y las sales de dialquil-4-hidroxifenilsulfonio.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el fotocebador catiónico se elige entre perfluoro-1-butanosulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, p-toluenosulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de boc-metoxifenildifenilsulfonio, triflato de (4-bromofenil)difenilsulfonio, triflato de (terc-butoxicarbonilmetoxinaftil)-difenilsulfonio, triflato de (4-terc-butilfenil)difenilsulfonio, 9,10-dimetoxiantraceno-2-sulfonato de difenilyodonio, tetraquis(pentafluorofenil)borato de(p-isopropilfenil)(m-metilfenil)yodonio, hexafluorofosfato de difenilyodonio, nitrato de difenilyodonio, perfluoro-1-butanosulfonato de difenilyodonio, p-toluenosulfonato de difenilyodonio, triflato de difenilyodonio, triflato de (4-fluorofenil)difenilsulfonio, triflato de N-hidroxinaftalimida, perfluoro-1-butanosulfonato de N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, (4-yodofenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metoxifenil)difenilsulfonio, 2-(4-metoxiestiril)-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina, (4-metilfenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metiltiofenil)metil fenil sulfonio, triflato de 1-naftil difenilsulfonio, triflato de (4-fenoxifenil)difenilsulfonio, triflato de (4-feniltiofenil)difenilsulfonio, las sales de hexafluoroantimonato de triarilsulfonio, las sales de hexafluorofosfato de triarilsulfonio, perfluoro-1-butanosulfonato de trifenilsulfonio, triflato de trifenilsulfonio, perfluoro-1-butanosulfonato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio, triflato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio, tetraquis(pentafluorofenil) borato de 4-(1-metiletil) fenil 4-metilfenilyodonio (o tetrafluoroborato de diaril yodonio), hexafluoroarsenatos y sus mezclas.

De acuerdo con un modo de realización preferente, el fotocebador catiónico se elige entre las sales de diarilyodonio, y es de preferencia tetraquis(pentafluorofenil) borato de 4-(1-metiletil) fenil 4-metilfenilyodonio (o tetrafluoroborato de diaril yodonio).

De acuerdo con un modo de realización en particular, el fotocebador catiónico está presente con un contenido comprendido entre un 0,1 % y un 10 % en peso, preferentemente entre un 0,25 % y un 5 % en peso, incluso más preferentemente entre un 0,5 % y un 1,5 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

Fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona

La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención también comprende al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona.

Por fotosensibilizador, en el sentido de la presente solicitud, se hace referencia a un compuesto que pasa al estado excitado por exposición a una radiación UV, visible, o UV-visible, de preferencia UV-visible o visible, y que interactúa directamente con el fotocebador catiónico por transferencia de energía o de electrones, o incluso por vía indirecta generando *in situ* entidades radicalarias que conducen a una reducción del fotocebador catiónico. Con el conjunto de este proceso liberando entidades cationicas o protones responsables del cebado de la polimerización catiónica de los epóxidos.

Cuando se introduce en las composiciones líquidas fotopolimerizables de acuerdo con la invención, el fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona transmite a la composición una propiedad de fotoblanqueado, es decir, permite que la radiación UV, visible o UV-visible penetre en todo el grosor de la composición líquida a polimerizar, favoreciendo de ese modo el cebado rápido de la fotopolimerización en profundidad de la composición de acuerdo con la invención. Por lo tanto, la película obtenida sobre todo su grosor de manera uniforme lo que le transmite excelentes propiedades de resistencia a la ruptura, adherencia y elasticidad.

De acuerdo con un modo particularmente precedente de realización, el fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona es sensible a una radiación UV-visible cuya longitud de onda está comprendida entre 200 y 500 nm, de preferencia entre 300 y 450 nm, e incluso más preferentemente entre 380 y 405 nm.

Este intervalo preferente de longitudes de onda permite de forma ventajosa no dañar los tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas sobre las que se aplica la composición líquida fotopolimerizable, durante la fotopolimerización.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona está presente con un contenido comprendido entre un 0,1 % y un 10 % en peso, preferentemente entre un 0,25 % y un 5 % en peso, más preferentemente entre un 0,5 % y un 1,5 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida

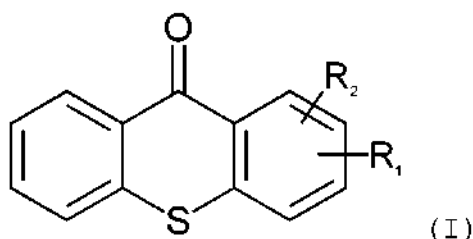
fotopolimerizable.

De acuerdo con otro modo de realización en particular, la proporción entre el contenido de fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona y el contenido de fotocebador catiónico en la composición líquida fotopolimerizable de la invención está comprendida entre 0,1 y 1, preferentemente entre 0,5 y 0,75, más preferentemente entre 0,6 y 0,7.

En la presente invención se puede usar una amplia gama de colorantes a base de xanteno o fluorona. Algunos ejemplos incluyen azul de metileno, rodamina B, Rosa de Bengala, 3-hidroxi-2,4,5,7-tetrayodo-6-fluorona, 5,7-diiodo-3-butoxi-6-fluorona, eritrosina B, eosina B, eritrosina de etilo, naranja de acridina, 6'-acetil-4,5,6,7-tetracloro-2',4',5',6',7'-tetrayodofluoresceína (RBAX).

El fotosensibilizador es de preferencia un derivado de tioxantona.

El fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona es un compuesto de fórmula (I):



en la que R₁ y R₂ se eligen, independientemente el uno del otro, entre el grupo constituido por un hidrógeno, un halógeno, y una cadena de carbono lineal o ramificada, sustituida o no, que comprende de dos a veintidós átomos de carbono, que puede estar interrumpida por uno o varios átomos de oxígeno, y puede incluir enlaces de carbono saturados o insaturados.

Los grupos R₁ y R₂ pueden incluir, por ejemplo, los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio y grupos similares, lineales o ramificados, que se pueden refuncionalizar con grupos heteroatómicos o radicales de hidrocarburo portadores de grupos funcionales heteroatómicos que incluyen los grupos hidroxilo, nitro, tioéter u Otros grupos funcionales farmacéutica o cosméticamente aceptables.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona se elige entre 1-cloro-4-propoxitioxantona, 2-clorotioxantona, la 2,4-dietiltioxantona, isopropiltioxantona, tioxantona, y sus mezclas.

De acuerdo con un modo de realización preferente, el fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona es la isopropiltioxantona.

Segundo prepolímero diferente al polibutadieno epoxidado

La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención también puede comprender un segundo prepolímero, diferente al polibutadieno epoxidado.

La adición de un segundo prepolímero permite en particular ajustar la viscosidad de la composición a base de polibutadieno epoxidado y/o las propiedades fisicoquímicas de la película una vez polimerizada, por ejemplo, sus propiedades de elasticidad y adherencia sobre los tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas.

El segundo prepolímero es de preferencia un aceite vegetal de origen natural funcionalizado con al menos un grupo epóxido polimerizable por vía catiónica.

De acuerdo con un modo de realización en particular, el segundo prepolímero se elige entre aceite de almendra epoxidado, aceite de cacahuete epoxidado, aceite de argán epoxidado, aceite de colza epoxidado, aceite de coco, epoxidado, aceite de linaza epoxidado, aceite de maíz epoxidado, aceite de mostaza epoxidado, aceite de oliva epoxidado, aceite de palma epoxidado, aceite de pepitas de uva epoxidado, aceite de ricino epoxidado, aceite de sésamo epoxidado, aceite de soja epoxidado, aceite de girasol epoxidado y sus mezclas.

De acuerdo con un modo de realización preferente, el segundo prepolímero es aceite de soja epoxidado.

El segundo prepolímero se puede introducir en particular con un contenido comprendido entre un 20 % y un 80 % en peso, preferentemente entre un 25 % y un 60 % en peso, más preferentemente entre un 30 % y un 50 % en peso,

con respecto al peso total del prepolímero de polibutadieno epoxidado y del segundo prepolímero.

Compuesto dador de hidrógeno

5 La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención también puede comprender un compuesto dador de hidrógeno. De forma ventajosa, el compuesto dador de hidrógeno puede permitir en particular aumentar la cinética de la reacción de fotopolimerización.

El compuesto dador de hidrógeno puede ser un alcohol primario, secundario o terciario, elegido en particular entre n-propanol, isopropanol, alcohol bencílico, t-butanol y sus mezclas.

10 La cantidad del compuesto dador de hidrógeno puede estar comprendida entre un 1 % y un 10 % en peso, preferentemente entre un 2 % y un 8 % en peso, y más preferentemente entre un 3 % y un 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

Aditivos

La composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención puede comprender, además, uno o varios aditivos, de preferencia no básicos. De hecho, los aditivos básicos susceptibles de alterar la fotopolimerización de la composición de acuerdo con la invención al interactuar con los centros activos que aseguran la propagación de la polimerización catiónica.

Los aditivos que se pueden introducir en la composición líquida fotopolimerizable de acuerdo con la invención se pueden elegir en particular entre perfumes, aromas, colorantes, pigmentos, agentes matificantes, agentes reológicos, conservantes, vitaminas, aceites esenciales y agentes activos, elegidos en particular entre agentes antibacterianos, antisépticos, antivirales, agentes antifúngicos, agentes analgésicos, antiinflamatorios, agentes que favorecen la cicatrización, agentes hidratantes, agentes despigmentantes, agentes queratolíticos, agentes activos reestructurantes, anestésicos y sus mezclas.

En particular, los agentes activos que se pueden introducir en la composición de acuerdo con la invención se pueden elegir entre:

- les agentes antibacterianos tales como la Polimixina B, penicilinas (Amoxicilina), ácido clavulánico, tetraciclinas, Minociclina, clorotetraciclina, aminoglucósidos, Amikacina, Gentamicina, Neomicina, plata y sus sales (Sulfadiazina de plata), probióticos;
- 35 - agentes antisépticos tales como mercuriotiolato de sodio, eosina, clorhexidina, borato de fenilmercurio, agua oxigenada, licor de Dakin, triclosán, biguanida, hexamidina, timol, Lugol, Povidona yodada, Merbromina, Cloruro de Benzalconio y de Benzetonio, etanol, isopropanol;
- agentes antivirales tales como [Gamma] Aciclovir, Famciclovir, Ritonavir;
- agentes antifúngicos tales como polienos, Nistatina, Anfotericina B, Natamicina, imidazoles (Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol, Bifonazol, Butoconazol, Fenticonazol, Isoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tiabendazol, Tioconazol), triazoles (Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol, Posaconazol, Voriconazol), alilaminas, Terbinafina, [Gamma] Amorolfina, Naftifina, Butenafina;
- 40 - Flucitosina (antimetabolito), Griseofulvina, Caspofungina, Micafungina; agentes analgésicos tales como Paracetamol, Codeína, Dextropropoxifeno, Tramadol, Morfina y sus derivados, Corticosteroides y derivados;
- 45 - agentes antiinflamatorios tales como Glucocorticoides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, Aspirina, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Diclofenaco, Aceclofenaco, Ketorolaco, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Naproxeno, Indometacina, Naproxinol, Nimesulida, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Fenilbutazona, ácido niflúmico, ácido mefenámico;
- agentes activos que favorece la cicatrización tales como Retinol, Vitamina A, Vitamina E, N-acetil-hidroxirolina, de extractos de *Centella Asiatica*, papaína, siliconas, aceites esenciales de tomillo, niaulí, romero y salvia, ácido hialurónico, oligosacáridos polisulfatados sintéticos que tengan unidades de 1 a 4 unidades osas tales como sal de potasio de octasulfato de sacarosa, sal de plata de octasulfato o sucralfato de sacarosa, metformina, aspirina, Alantoína; agentes hidratantes tales como ácido hialurónico, urea, glicerol, ácidos grasos, moduladores de acuaporinas, aceites vegetales, quitosano, ciertos azúcares entre los cuales sorbitol, mantecas y ceras;
- 55 - agentes despigmentantes tales como ácido kójico (Kojic Acid SL(R) - Quimasso (Sino Lion)), Arbutina (Olevatin(R) - Quimasso (Sino Lion)), la mezcla de palmitoilpropil de sodio y extracto de nenúfar blanco (Sepicalm(R) - Seppic), undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite(R) - Seppic), extracto de regaliz obtenido por fermentación de *Aspergillus* y etoxidiglicol (Gatuline Whitening(R) - Gattefossé), ácido octadecenodioico (ODA White(R) - Sederma), alfa-arbutina (Alpha- arbutin(R), SACI-CFPA (Pentapharm)), extracto acuoso de hojas de *Arctophilos Uva*, Ursi (Melfade-J(R) - SACI-CFPA (Pentapharm)), la mezcla compleja de plantas Gigawhite(R) (SACI-CFPA (Alpaflor)), diacetil boldina (Lumiskin(R)-Sederma), extracto mandarina de Japón (Melaslow(R)-Sederma), mezcla de extracto de limón enriquecido con ácido cítrico y extracto de pepino (Uninontan(R)U-34-Unipex), mezcla de extracto de *Rumex occidentalis* y de vitamina C (Tyrostat(R) 11 - Unipex), oligopéptidos (Mélanostatine 5(R) Unipex), dipalmitato kójico (KAD-15(R) - Quimasso (Sino Lion)), el complejo de origen natural Vegewhite(R) de LCW, extractos de germen de trigo (Clariskin(R) II - Silab), triacetato de Petildiamina (EDTA); agentes queratolíticos tales como ácido salicílico, salicilato de cinc, ácido ascórbico, ácidos alfa
- 60
- 65

hidroxilados (ácido glicólico, láctico, málico, cítrico, tartárico), extractos de Arce plateado, Guindo, Tamarindo, , urea, retinoide tópico Kératoline(R) (Sederma), proteasas que se obtienen por fermentación de *Bacillus subtilis*, el producto Linked-Papain(R) (SACI-CFPA), papaína (enzima proteolítica obtenida a partir del fruto de la papaya);

- 5 - agentes activos reestructurantes (por ejemplo reestructurantes de crecimientos corporales superficiales) tales como derivados de sílice, vitamina E, camomila, calcio, extracto de cola de caballo, Lipester de seda; anestésicos tales como benzocaína, lidocaína, dibucaína, clorhidrato de pramoxina, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína.

10 De acuerdo con un modo de realización en particular, la composición líquida fotopolimerizable se presenta en forma de un apósito líquido.

De hecho, la composición de acuerdo con la invención permite obtener una película polimerizada que presenta propiedades particularmente interesantes para un uso como apósito líquido, es decir, una película que se adhiere a la piel durante varias horas, que no presenta adhesivo superficial y que resiste al agua, en particular a varios lavados de manos.

La presente invención también tiene como objeto una composición líquida fotopolimerizable tal como se ha descrito anteriormente que comprende:

- al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado,
- al menos un fotocebador catiónico, y
- Al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, de preferencia un derivado de tioxantona,

para su aplicación sobre una herida y/o piel lesionada.

De acuerdo con otro aspecto, la invención tiene como objeto la composición descrita anteriormente para su utilización en un método de obtención de una película polimerizada sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales y/o las mucosas, a partir de la composición líquida fotopolimerizable descrita anteriormente, caracterizada por que:

- i. dicha composición se aplica sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas para formar una película líquida uniforme,
- ii. la película obtenida en la etapa i. se somete a una radiación UV, de preferencia una radiación UV-visible de longitud de onda comprendida entre 380 nm y 405 nm, de preferencia entre 385 nm y 395 nm.

De acuerdo con un modo de realización en particular, la radiación UV se realiza a una longitud de onda fija cuyo valor se elige entre 385 nm y 395 nm.

De forma ventajosa, el método permite la obtención fácil y rápida de una película polimerizada que presenta excelentes propiedades de resistencia a la ruptura, adherencia y elasticidad. En particular, la elección de un prepolímero de polibutadieno epoxidado permite la obtención rápida de una película polimerizada ya que no se experimenta ningún efecto inhibidor de la fotopolimerización por el oxígeno.

Además, el intervalo de longitudes de onda elegido permite de forma ventajosa no dañar los tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas sobre los que se aplica la composición líquida fotopolimerizable, durante la fotopolimerización.

De acuerdo con un modo preferente de realización, la película un informe formada en la etapa i. presenta un grosor superior a 500 nm, de preferencia comprendido entre 1 y 300 µm, comprendido más preferentemente entre 2 y 200 µm.

De acuerdo con un modo de realización en particular, la película obtenida en la etapa i. se somete a una radiación UV, de preferencia UV-visible durante un período de tiempo suficiente para obtener una conversión de los grupos epóxido de al menos un 50 %, de preferencia de al menos un 75 %. De hecho, las películas polimerizadas obtenidas a partir de las composiciones de acuerdo con la invención presentan las propiedades fisicoquímicas deseadas durante la conversión de los grupos epóxido que es de al menos un 50 % y de preferencia de al menos un 75 %. La conversión de los grupos epóxido se establece a partir de la experiencia en espectroscopía de IRTF. Se calcula midiendo la altura inicial (h_0) y la altura en cada momento (h_t) de los picos de absorción característicos de los grupos epóxido y aplicando la fórmula que sigue a continuación:

$$\text{conversión} = 1 - (h_t/h_0)$$

La película obtenida en la etapa i. se somete por lo tanto a una radiación UV, de preferencia UV-visible Durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 segundos y 60 minutos, preferentemente entre 5 segundos y 30 minutos, más preferentemente entre 5 segundos y 10 minutos. Estos intervalos de tiempo de exposición permiten de forma ventajosa no dañar los tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas sobre los que se aplica la composición líquida fotopolimerizable.

De acuerdo con un modo de realización en particular, la exposición a la radiación UV, de preferencia UV-visible se realiza de forma continua.

De acuerdo con un modo de realización en particular, la exposición a la radiación UV, de preferencia UV-visible se realiza de forma discontinua.

La presente invención se ilustra con más detalles en los ejemplos no limitantes que se describen a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una composición líquida fotopolimerizable

Se preparó una composición líquida fotopolimerizable que comprende los compuestos que se describen en la tabla que sigue a continuación:

Compuesto	(% en peso)
Prepolímero de polibutadieno epoxidado (Poly BD605E)	97,5
Tetraquis(pentafluorofenil)borato de diaril yodonio (Bluesil PI2074)	1
Isopropiltioxantona (ITX)	1,5

El prepolímero de polibutadieno epoxidado (Poly BD605E) lo comercializa Sartomer.

El borato de diaril yodonio (Bluesil PI2074) es tetraquis(pentafluorofenil) borato de 4-(1-metiletil) fenil 4-metilfenilyodonio comercializado por BlueStar.

La isopropiltioxantona (ITX) utilizada la comercializa Aldrich.

Todos los compuestos se mezclaron hasta obtener una solución homogénea. La solución obtenida de este modo se conservó a continuación a temperatura ambiente y se protegió de la luz hasta su utilización.

Estudio de la conversión de los grupos epóxido de la composición líquida fotopolimerizable preparada

La conversión de los grupos epóxido de la composición líquida fotopolimerizable se sigue mediante espectroscopía de IFTR (Espectrómetro Vertex 70, Bruker). Su evolución se sigue de forma continua controlando la desaparición del pico de absorción característico del grupo epóxido del Poly BD605E a 890 cm^{-1} .

La conversión de los grupos epóxido de la composición se calcula como se ha descrito anteriormente.

La composición líquida fotopolimerizable se prepara de acuerdo con el protocolo que sigue a continuación. Un depósito de dicha composición se realiza sobre una placa de silicio, fijada a un soporte de aluminio. El grosor de la película líquida depositada es de $20\text{ }\mu\text{m}$.

La composición se expone a continuación, al aire y a temperatura ambiente, a una radiación UV, de preferencia UV-visible, de longitud de onda de 385 nm emitida por una LED-LC3 (Hamamatsu Photonics K.K.) colocada a una distancia de $7,5\text{ cm}$ de la composición y con una densidad de potencia superficial de $0,1603\text{ W.cm}^{-2}$. La exposición se realiza de forma continua durante un periodo de tiempo de 50 segundos.

La Figura presenta la evolución de la conversión de los grupos epóxido de la composición (en %) en función del tiempo de exposición.

En las condiciones del experimento, después de 50 segundos de exposición, la conversión de los grupos epóxido es superior a un 81 %. La película obtenida de este modo es elástica, se adhiere a la piel, no presenta adhesivo superficial, resiste al agua, y presenta una buena resistencia a la ruptura.

Ejemplo 2*Estudio de la adición de un segundo prepolímero a una composición líquida fotopolimerizable*

- 5 Al igual que en el ejemplo 1, se preparó una composición líquida fotopolimerizable que comprende los compuestos que se describen en la tabla que sigue a continuación.

Compuesto	% de masa
Poly BD605E	58,5
Aceite de soja epoxidado (ESO)	39
Bluesil PI2074	1
ITX	1,5

El aceite de soja epoxidado (ESO) es un segundo prepolímero comercializado por Ackross.

- 10 La conversión de los grupos epóxido de esta composición se estudió de acuerdo con un protocolo equivalente al que se ha descrito en el ejemplo 1.

- 15 Sin embargo, la desaparición del pico de absorción característico del grupo epóxido del aceite de soja epoxidado se sigue a 823 cm⁻¹. Además, la duración de la exposición es de 600 segundos.

En las condiciones del experimento, después de 600 segundos de exposición, la conversión de los grupos epóxido es superior a un 80 %.

- 20 Parece que la adición de aceite de soja epoxidado permite obtener una película que tiene propiedades de elasticidad y de adherencia a la piel incluso mejoradas con respecto a las de la composición del ejemplo 1.

- 25 Además, al igual que para la película obtenida con la composición del ejemplo 1, la película obtenida con la composición del ejemplo 2 no presenta adhesivo superficial, resiste al agua, y presenta una buena resistencia a la ruptura.

Ejemplo 3*Estudio de la adición de un compuesto dador de hidrógeno a una composición líquida fotopolimerizable.*

- 30 Al igual que en el ejemplo 1, se preparó una composición líquida fotopolimerizable que comprende los compuestos que se describen en la tabla que sigue a continuación.

Compuesto	% de masa
Poly BD605E	92,5
Bluesil PI2074	1
ITX	1,5
Alcohol Bencílico	5

- 35 El alcohol bencílico aquí se utiliza como un compuesto dador de hidrógeno, lo comercializa Aldrich. Antes de su utilización, se conserva sobre tamiz molecular para reducir el contenido de humedad.

La conversión de los grupos epóxido de esta composición se estudió de acuerdo con un protocolo idéntico al que se ha descrito en el ejemplo 1.

- 40 En las condiciones del experimento, después de 50 segundos de exposición, la conversión de los grupos epóxido es superior a un 84 %. Por lo tanto, la polimerización se acelera mediante la adición de alcohol bencílico. Además, al igual que para el ejemplo 1, la película obtenida con la composición del ejemplo 3 es elástica, se adhiere a la piel, no presenta adhesivo superficial, resiste al agua, y presenta una buena resistencia a la ruptura.

- 45 **Ejemplo 4**

Estudio del efecto del fotosensibilizador obtenido a partir de tioxantona sobre el fenómeno de fotoblanqueado, con diferentes grosores de películas fotopolimerizables

- 5 Se preparó una composición líquida fotopolimerizable idéntica a la del ejemplo 1.

El fotoblanqueado de la isopropiltioxantona se estudió por medición continua de la absorbancia a 385 nm de la composición preparada en un espectrofotómetro UV-Visible.

- 10 El protocolo seguido es el que sigue a continuación. En primer lugar, las muestras de ensayo, de grosores diferentes (entre 15 y 200 μm), de la composición preparada se colocaron entre dos vidrios finos (150 μm). A continuación se expusieron a una radiación UV-visible de longitud de onda de 385 nm emitida por una LED-LC3 (Hamamatsu Photonics K.K.) colocadas a una distancia de 6 cm y con una densidad de potencia superficial de 0,1807 $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$. La exposición se realiza de forma continua durante un periodo de tiempo de 20 segundos.

- 15 Las condiciones del experimento, y después de los 20 segundos de exposición, la tasa de avance del fotoblanqueado está comprendida entre 0,95 y 1 para el conjunto de las muestras de ensayo. El fenómeno de fotoblanqueado permite el cebado en profundidad de la fotopolimerización. Una tasa de avance del fotoblanqueado comprendida entre 0,95 y 1 contenida en las presentes condiciones permite por lo tanto una polimerización de la película de manera uniforme sobre todo su grosor.

Ejemplo 5

- 25 Al igual que en el ejemplo 1, se preparó una composición líquida fotopolimerizable que comprende los compuestos que se describen en la tabla que sigue a continuación (*sustitución de ITX por DETX y aceite de soja epoxidado por aceite de linaza epoxidado*).

Compuesto	% de masa
Poly BD605E	58,5
Bluesil PI2074	1
2,4-dietil-9H-tioxanten-9-ona (Genocure DETX de Rahn)	1,5
Aceite de linaza epoxidado	39

Ejemplo 6

- 30 Al igual que en el ejemplo 1, se preparó una composición líquida fotopolimerizable que comprende los compuestos que se describen en la tabla que sigue a continuación (*sustitución de ITX por curcumina y aceite de soja epoxidado por aceite de linaza epoxidado*).

Compuesto	% de masa
Poly BD605E	58,5
Bluesil PI2074	1
Curcumina	1,5
Aceite de linaza epoxidado	39

Ejemplo 7

Ensayo de resistencia a la ruptura de las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3

- 40 Las composiciones de los ejemplos 1, 2 y 3 se reparten para presentar un grosor de 55 μm sobre una película de poliéster que presenta una cara con silicona. Estas composiciones se someten a continuación una reticulación de UV-A (longitudes de onda comprendidas entre 320 y 400 nm) con una potencia de 3,166 W/cm^2 durante 15 segundos.

- 45 Se recortan muestras de ensayo de 70 mm de longitud, 15 mm de anchura de película.

Las muestras de ensayo se liberan del soporte sobre el que se prepararon.

Estas películas se someten a continuación a una tracción con ayuda de un dinamómetro. Las películas se colocan entre las mordazas del dinamómetro para conseguir 50 mm entre cada mordaza. Se somete a una fuerza de 100 N a una velocidad de 300 mm/min hasta la ruptura.

Los resultados de estos ensayos figuran en la tabla que sigue a continuación:

	Ruptura media por alargamiento (%)	Fuerza de ruptura media (N/cm)
Formulación de acuerdo con el ejemplo 1	11,6	13,57
Formulación de acuerdo con el ejemplo 2	22,9	2,79
Formulación de acuerdo con el ejemplo 3	50, 6	8,09

10 Ejemplo 8

Aplicación de la composición líquida fotopolimerizable sobre la piel

15 Sobre una superficie de piel limpia y seca de 3 cm², se aplicó la composición líquida fotopolimerizable del ejemplo 1 con un pincel en una sola capa de 150 µm.

20 La superficie de piel revestida se expone a continuación, de forma continua, al aire y a temperatura ambiente, a una radiación UV-visible de longitud de onda de 385 nm emitida por una LED-LC3 (Hamamatsu Photonics K.K.) colocada a una distancia de 7,5 cm de la superficie de piel y con una densidad de potencia superficial de 0,1603 W.cm⁻².

Después de 10 minutos de exposición, la piel se reviste con una película polimerizada que es elástica, que se adhiere a la piel durante varias horas, que no presenta adhesivo superficial, que resiste al agua, en particular a varios lavados de manos y que presenta una buena resistencia a la ruptura.

25 Además, sobre una superficie de piel limpia y seca de 3 cm², se aplicó la composición líquida fotopolimerizable de los ejemplos 1, 2 y 3 con un pincel en una sola capa.

30 La superficie de piel revestida se expone a continuación, de forma continua, al aire y a temperatura ambiente, con una lámpara LED LZ1 que presenta una longitud de onda de 385 nm y una intensidad de 200 mA a 2 cm de la piel durante 2 minutos.

El contenido en el tiempo de la fórmula de acuerdo con el ejemplo 1 era como media de 18 horas, el del ejemplo 2 de 6 horas y el del ejemplo 3 de 28 horas.

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida fotopolimerizable que comprende:

- 5 - al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado,
 - al menos un fotocebador catiónico, y
 - al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona, de preferencia un derivado de tioxantona,

10 para su utilización mediante aplicación en tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales y/o mucosas.

2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el prepolímero de polibutadieno epoxidado presenta una masa molecular comprendida entre 500 y 10000 g/mol, comprendida preferentemente entre 1000 y 5000 g/mol, y comprendida más preferentemente entre 1200 y 2500 g/mol y/o un índice de epóxido comprendido entre 0,05 y 1 mol/100 g, comprendido preferentemente entre 0,1 y 0,5 mol/100 g, y comprendido más preferentemente entre 0,15 y 0,45 mol/100 g.

3. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el prepolímero de polibutadieno epoxidado está presente con un contenido comprendido entre un 5 y un 99,8 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el fotocebador catiónico es una sal de onio sensible a la radiación UV o UV-visible, elegido en particular entre perfluoro-1-butanosulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, p-toluenosulfonato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de bis(4-terc-butilfenil)yodonio, triflato de boc-metoxifenildifenilsulfonio, triflato de (4-bromofenil)difenilsulfonio, triflato de (terc-butoxicarbonilmetoxinaftil)-difenilsulfonio, triflato de (4-terc-butilfenil)difenilsulfonio, 9,10-dimetoxiantraceno-2-sulfonato de difenilyodonio, tetraquis(pentafluorofenil)borato de (p-isopropilfenil)(m-metilfenil)yodonio, hexafluorofosfato de difenilyodonio, nitrato de difenilyodonio, perfluoro-1-butanosulfonato de difenilyodonio, p-toluenosulfonato de difenilyodonio, triflato de difenilyodonio, triflato de (4-fluorofenil)difenilsulfonio, triflato de N-hidroxinaftalimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida perfluoro-1-butanosulfonato, (4-yodofenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metoxifenil)difenilsulfonio, 2-(4-metoxiestiril)-4,6-bis(triclorometil)-1,3,5-triazina, (4-metilfenil)difenilsulfonio, triflato de (4-metiltiofenil)metil fenil sulfonio, triflato de 1-naftil difenilsulfonio, triflato de (4-fenoxi-fenil)difenilsulfonio, triflato de (4-feniltiofenil)difenilsulfonio, sales de hexafluoroantimonato de triarilsulfonio, sales de hexafluorofosfato de triarilsulfonio, perfluoro-1-butanosulfonato de trifenilsulfonio, triflato de trifenilsulfonio, perfluoro-1-butanosulfonato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio, triflato de tris(4-terc-butilfenil)sulfonio, tetraquis(pentafluorofenil) borato de 4-(1-metiletil) fenil 4-metilfenilyodonio (o tetrafluoroborato de diaril yodonio), hexafluoroarsenatos y sus mezclas, de preferencia el fotocebador catiónico se elige entre las sales de diarilyodonio, y de preferencia es tetraquis(pentafluorofenil) borato de 4-(1-metiletil) fenil 4-metil-fenilyodonio (o tetrafluoroborato de diaril yodonio).

5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el fotocebador catiónico está presente con un contenido comprendido entre un 0,1 y un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el fotosensibilizador está presente con un contenido comprendido entre un 0,1 y un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición líquida fotopolimerizable.

7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el fotosensibilizador es un derivado de tioxantona elegido entre 1-cloro-4-propoxitioxantona, 2-clorotioxantona, 2,4-dietiltioxantona, isopropiltioxantona, tioxantona, y sus mezclas, y de preferencia es isopropiltioxantona.

8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende un segundo prepolímero, diferente al polibutadieno epoxidado.

9. Composición de acuerdo con la reivindicación precedente, **caracterizada por que** el segundo prepolímero se elige entre aceite de almendra epoxidado, aceite de cacahuete epoxidado, aceite de argán epoxidado, aceite de colza epoxidado, aceite de coco, epoxidado, aceite de linaza epoxidado, aceite de maíz epoxidado, aceite de mostaza epoxidado, aceite de oliva epoxidado, aceite de palma epoxidado, aceite de pepitas de uva epoxidado, aceite de ricino epoxidado, aceite de sésamo epoxidado, aceite de soja epoxidado, aceite de girasol epoxidado y sus mezclas, de preferencia el segundo prepolímero es aceite de soja epoxidado.

10. Composición de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, **caracterizada por que** el segundo prepolímero se introduce con un contenido comprendido entre un 20 y un 80 % en peso, con respecto al peso total del prepolímero de polibutadieno epoxidado y del segundo prepolímero.

11. Composición líquida fotopolimerizable que comprende:

- al menos un prepolímero de polibutadieno epoxidado,
- al menos un fotocebadador catiónico, y

5 - al menos un fotosensibilizador derivado de tioxantona, fenotiazina, fluo flavina, antraceno, curcumina, ditienotiofeno, colorantes a base de xanteno o fluorona, de preferencia un derivado de tioxantona, para su utilización en un método de obtención de una película polimerizada sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales y/o mucosas, estando dicho método caracterizado por que:

10 i. dicha composición se aplica sobre tejidos tales como piel, crecimientos corporales superficiales o mucosas para formar una película líquida uniforme,
 ii. la película obtenida en la etapa i. se somete a una radiación UV, de preferencia una radiación UV-visible de longitud de onda comprendida entre 380 y 405 nm, de preferencia entre 385 y 395 nm.

15 12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizada por que** el grosor de la película líquida uniforme es superior a 500 nm, de preferencia está comprendido entre 1 y 300 μm , comprendido más preferentemente entre 2 y 200 μm .

20 13. Composición de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, **caracterizada por que** la película obtenida en la etapa i. se somete a una radiación UV, de preferencia UV-visible durante un periodo de tiempo comprendido entre 5 segundos y 60 minutos, preferentemente, entre 5 segundos y 30 minutos, más preferentemente entre 5 segundos y 10 minutos.

FIGURA

