

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 709**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/18** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013 PCT/FR2013/051718**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013 E 13747452 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2018 EP 2874604**

54 Título: **Uso de un agente quelante anfótero para prevenir las alergias de contacto**

30 Prioridad:

**18.07.2012 FR 1256939**

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

**14.05.2018**

73 Titular/es:

**PREVOR INTERNATIONAL (100.0%)  
243, rue de Vaugirard  
75015 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BLOMET, JOËL;  
MATHIEU, LAURENCE y  
MEYER, MARIE-CLAUDE**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 667 709 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

Uso de un agente quelante anfótero para prevenir las alergias de contacto

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al campo de productos de prevención de alergias de contacto.

10 **Estado de la técnica**

El documento WO01/93858 A2 describe el uso de un complejo de aluminio y de un ligando de ácido etilendiaminotetraacético para la prevención y/o el tratamiento de urticarias provocadas por los agentes urticantes seleccionados entre el grupo que comprende medusas, ortigas, manzanillo, hiedra venenosa y picaduras de insectos.

15 Las alergias de contacto, y particularmente la alergia debida al contacto con objetos o dispositivos de caucho han aumentado significativamente en los últimos años. Aunque habitualmente son moderados, los síntomas pueden, en algunos casos, tener consecuencias graves. Las alergias pueden ser de dos tipos:

- 20 - inmediata con urticaria, rinitis, conjuntivitis, asma y riesgo de anafilaxis (estado de shock y/o asfixia);  
- retardada con dermatitis de contacto alérgica (eczema).

Las alergias de contacto se desarrollan por la repetición del contacto con sustancias alergénicas.

25 Las alergias al caucho, y en particular al látex, más particularmente al látex natural, afecta del 1 al 5 % de la población. Afecta más particularmente a las personas expuestas a contactos repetidos con el caucho, como las personas que trabajan en el mundo de la medicina. De este modo, del 5 % al 22 % del personal médico, enfermeras, médicos, cirujanos, fisioterapeutas, podólogos, desarrollan alergias al látex. Los enfermos que se han sometido a muchas operaciones también podrían desarrollar alergias al látex, al igual que el personal de laboratorio, salones de belleza que usan guantes de caucho, las personas que usan los métodos profilácticos de los preservativos y el personal de la industria del caucho.

30 La alergia al caucho representa la 2ª causa principal de choque anafiláctico durante la anestesia. La alergia al caucho natural (LN) ha sido reconocida como un problema de salud pública desde finales de los años 1980.

35 El caucho natural o látex es una emulsión acuosa de gotas esféricas de poliisopreno envueltas en una capa de proteínas hidrosolubles. Puede tener un origen sintético o natural. En forma natural, proviene de la savia de *Hevea brasiliensis*. Está muy presente en los objetos de la vida cotidiana. A modo de ejemplos de objetos de látex o que comprenden látex que pueden por lo tanto provocar reacciones alérgicas se puede citar, guantes de limpieza, neumáticos, globos, tetinas, tubos de buceo, aletas, gafas de natación, gorros de baño, pegamentos, empuñaduras o grips de una raqueta de tenis, preservativos, equipo médico: vendas elásticas, jeringas con juntas de caucho, sondas, sábanas impermeabilizantes, tubuladuras para perfusión, canalones para atención odontológica y guantes de exámenes o de cirujanos, etc.

45 La mejor manera de prevenir las alergias de contacto es evitar el uso y/o el contacto con objetos que contengan sustancias alergénicas. De este modo, para prevenir las alergias al caucho, se recomienda no usar objetos de caucho.

50 Existen productos de sustitución, específicamente de poliuretano, polivinilo, nitrilo, etc. que permiten la sustitución de objetos o dispositivos de caucho, pero éstos son mucho más caros y, en lo que se refiere a los dediles, guantes, preservativos, afectan la sensibilidad al tacto. Por lo tanto, existe una necesidad real de un producto que permita prevenir las alergias de contacto y especialmente las alergias al caucho.

55 Sorprendente e inesperadamente, los presentes inventores han descubierto que un agente quelante anfótero particular permite prevenir las alergias de contacto.

**Objeto de la invención**

60 En general, la presente invención se refiere al uso de al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^{c'}D_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c, para prevenir las alergias de contacto que son provocadas por el contacto repetido con la piel y/o las mucosas de sustancias alergénicas, siendo dicho agente quelante anfótero estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en glicina, histidina, arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina,

metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo que consta de una parte de material alergénico, particularmente látex, destinado a entrar en contacto con la piel o las mucosas, que está recubierta por una capa que consta de al menos un agente quelante anfótero como se ha mencionado anteriormente.

5 De acuerdo con otro objeto, la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende al menos dicho agente quelante anfótero mencionado previamente y al menos un excipiente, para prevenir las alergias de contacto.

## 10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)B_n]^{c'}D_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c, para prevenir las alergias de contacto, en particular, las alergias al caucho, siendo dicho agente quelante anfótero estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en glicina, histidina, arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas. En la presente invención, por "alergias de contacto" se entiende todas las alergias que son provocadas por el contacto repetido con la piel y/o las mucosas de sustancias alergénicas. A modo de alérgenos presentes en objetos o dispositivos que pueden entrar en contacto con la piel y/o las mucosas y que provocan alergias de contacto, se puede citar, proteínas de látex, metales pesados tales como Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr y Te, disulfuro de tetrametiluram, 2-mercaptobenzotiazol, carbamato de bencilo, bisfenol, acrilato de etilo, resina epoxi Araldite 25 506, metanal, alérgenos de tipo proteico (tales como profilinas, tropomiosinas, PTL (proteínas de transferencia de lípidos), proteínas similares a bet v 1 PR-10, polcalcinas, beta-parvalbúminas, albúminas 2s, beta-expansinas, poligalacturonasas, Ag5 (antígenos 5), albúminas, caseínas, lipocalinas, grupo 5 de las gramíneas, globulinas 11s, globulinas similares a vicilina 7s, grupo 4 de las gramíneas, proteasas similares a papaína con cisteína, fosfolipasas Al, inhibidores de la serina proteasa, hialuronidasas, quitinasas de clase 1, proteínas similares a taumatina, etc.) y 30 mezclas.

La invención es particularmente adecuada para la prevención de alergias al caucho, y especialmente al caucho natural. En la presente invención, por "alergias al caucho" se entiende las alergias provocadas por las proteínas presentes en el caucho natural derivado del árbol *Hevea brasiliensis*, pero también por otras sustancias alergénicas presentes en el caucho. A modo de ejemplo de tales proteínas alergénicas, se puede citar heveína, proheveína, profilina, factor de alargamiento del caucho, endo-1,3-β-glucosidasa, etc. Otros ejemplos de sustancias alergénicas no proteicas presentes en el caucho son los agentes de vulcanización (tiuramos, ditiocarbamatos, benzotiazoles, guanidinas y tioureas), agentes antioxidantes o antiozonantes (derivados de PPD - fenileno paradiamina - y quinolinas), fenoles (hidroquinonas), fosfitos ... u otros aditivos tales como digluconato de clorhexidina, sales de cloruro de didecil dimetil amonio, isotiazolinonas, formaldehído, metales diversos, etc.

Tales alergias de contacto se manifiestan como una dermatitis de contacto, una urticaria de contacto, un eczema, rinitis, conjuntivitis, asma, un choque anafiláctico.

45 En el texto de la presente solicitud, por "alergias de contacto" o "alergias al caucho" se entenderá indistintamente la alergia y sus manifestaciones.

El agente quelante anfótero de fórmula general  $[Al(Y)B_n]^{c'}D_c$  usado de acuerdo con la invención puede formarse preferentemente por una combinación cuasi-estequiométrica del ion aluminio  $Al^{3+}$ , del ligando Y y un agente estabilizante seleccionado entre  $OH^-$ ,  $BO_2^-$  o  $H^+$ . En consecuencia, su pH permanece neutro, el más pequeño de sus ácidos pK está en el intervalo de 6 a 10 mientras que el más grande de sus pK básicos está en el intervalo de 5 a 8, y el pK básico más grande es inferior al ácido pK más pequeño.

De acuerdo con un modo de realización particular, dicho complejo a base de aluminio e Y se estabiliza por una base débil de manera que los aminoácidos se seleccionan entre el grupo que comprende glicina, histidina, arginina, lisina, fenilalanina alanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y mezclas de los mismos. La glicina es bastante apropiada.

De acuerdo con la invención, el uso de dicho agente quelante anfótero se lleva a cabo de modo que esté en contacto con la piel y/o las mucosas.

La eficacia del uso del agente quelante anfótero acorde con la invención se ha sometido a ensayo por análisis morfológicos basados en la siguiente teoría: las células de Langerhans son células dendríticas que se encuentran en la epidermis y contienen gránulos de Birbeck. Normalmente existen en los ganglios linfáticos y en la piel en el estrato espinoso de la epidermis. Estas células especializadas en la captura de antígenos se activan cuando la piel se pone en contacto con un alérgeno. Esto presenta un primer signo del comienzo de un proceso de sensibilización. Los

- métodos de inmunomarcaje, especialmente los receptores de superficie CD1a de las células de Langerhans permiten medir su número y observar su migración de la epidermis a la dermis. La composición preventiva de la invención es eficaz si el antígeno se detiene, es decir, no es capturado por las células de Langerhans epidérmicas. Estas no van a migrar a la dermis. La eficacia de la composición de acuerdo con la invención se mide por lo tanto
- 5 por el número de células de Langerhans no migratorias por centímetro de epidermis. No se ha observado una migración significativa del número de estas células después de poner en contacto la zona cutánea recubierta por la composición de acuerdo con la invención con agentes alergénicos y especialmente con las proteínas alergénicas de caucho natural tales como heveína.
- 10 La invención también se refiere a un dispositivo que consta de una parte de material capaz de contener alérgenos destinada a entrar en contacto con la piel o las mucosas, que está recubierta por una capa que contiene al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^cD_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c.
- 15 La invención es particularmente adecuada para dispositivos de caucho o que constan de una parte de caucho destinada a entrar en contacto con la piel y/o las mucosas.
- 20 Los ejemplos de dispositivos de acuerdo con la invención son preservativos, guantes, dediles, apósitos y compresas, dispositivos médicos tales como sondas, tubuladuras, dispositivos de drenaje, para perfusión, dispositivos médicos útiles en urología, dispositivos médicos para acceso respiratorio, etc.
- 25 De acuerdo con un modo de realización particular, al menos la parte del dispositivo destinada a entrar en contacto con la piel y/o las mucosas, está recubierta con una película que comprende dicho agente quelante anfótero.
- Dicha película es preferentemente una preparación lubricante.
- 30 En el caso de los preservativos, tanto la superficie externa como la superficie interna pueden recubrirse con una preparación lubricante que consta de dicho agente quelante anfótero para prevenir las dos parejas de alergias al látex.
- La invención también se refiere al uso de una composición que comprende al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^cD_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c, y al menos un excipiente, para un uso para prevenir las alergias de contacto y,
- 35 en particular, las alergias al caucho, caracterizada por que dicho agente quelante anfótero está estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en glicina, histidina, arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas. La composición puede presentarse en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, en forma de gel, en particular de gel hidrófilo o gel de silicona.
- 40 Dicho excipiente presente en la composición es un excipiente de calidad farmacéutica o cosmética.
- 45 Los ejemplos de excipientes que pueden estar presentes en la composición de acuerdo con la invención se seleccionan entre un agente gelificante, tensioactivos, ceras o aceites sintéticos o naturales, agentes hidratantes y emolientes, agentes anti-transpirantes, aditivos que mejoran la textura tales como acondicionadores y espesantes, agentes conservantes, colorantes cosméticos y alimentarios, perfumes, aromatizantes, agentes de regulación del pH y sus mezclas.
- 50 El agente gelificante o espesante puede ser hidrófilo o puede ser de tipo silicona. Los gelificantes hidrófilos pueden ser gelificantes sintéticos, semisintéticos o naturales de origen vegetal, microbiano, animal o mineral. Los gelificantes hidrófilos pueden ser por ejemplo polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros reticulados de acrilato de alquilo  $C_{10-30}$ /acrilato, poliacrilamida, poloxámero, derivados de celulosa (ésteres y éteres), sílices, humo de sílice, silicatos, tales como silicatos de magnesio y aluminio, quitina y sus derivados, gelatina, xantano, dextrano, gellan, carragenanos, alginatos, agar-agar, gelosa, pectina, goma acacia, goma karaya, goma tragacanto, goma arábica,
- 55 goma de guar, goma de algarrobo, almidón y sus derivados, escleroglucano. La concentración de gelificante o espesante es de 0,01 a 10 % en peso, preferentemente de 0,1 a 5 % en peso, y más preferentemente de 0,5 a 3 % en peso del peso total de la composición.
- 60 El agente gelificante de tipo silicona es por ejemplo un polisiloxano.
- 65

- El agente tensioactivo puede ser hidrófobo con un BHL de 3 a 10 o hidrófilo con un BHL de 11 a 18. Este agente tensioactivo se selecciona entre el grupo que comprende alcoholes grasos etoxilados, ácidos y ésteres grasos (por ejemplo: cetearth-12, cetearth-20, cetearth-33, alcohol cetilestearílico 20 etoxilado, 2-polihidroxistearato poligliceril, gliceril oleato, éster de sorbitán, éster de glicerol, PEG-mono/di-laurato, PEG-mono/di-estearato, cetearil isononanoato, gliceril estearato, etc.), carboxilatos, etoxicarboxilatos (por ejemplo: estearato de sodio/potasio, ácido alquilcarboxílico, ácido carboxílico de éter de alquilpoliglicol, ácido carboxílico de éter de poliglicol alquilfenol, alcohol carboximetílico, etoxicarboxilato, éter carboxilato, etc.) y sus mezclas. La cantidad de agente tensioactivo cuando está presente es de 0,1 % a 10 % en peso, preferentemente de 0,5 a 5 % en peso, y más preferentemente de 1 a 3 % en peso del peso total de la composición.
- Las ceras o aceites sintéticos o naturales, seleccionados entre el grupo que comprende extracto de carnauba, cera de abejas, manteca de karité, triglicéridos, estearinas, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo: alcoholes cetearílicos, ésteres dicaprílicos de cetil palmitato, carbonatos dicaprílicos, isononatos cetearílicos, dímeros de diestearil-tricarboxinato, etc.), aceites de silicona, estearatos de cinc, poliisobutenos, octildodecanoles, octildecilxilósidos, alcoholes grasos, ácidos grasos (por ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, etc.), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de girasol, de jojoba, de coco nucifera, de soja, de almendras, etc.), vaselina, lanolina y sus mezclas.
- Los agentes hidratantes y emolientes se pueden seleccionar entre el grupo que comprende alantoína, poliol (por ejemplo, glicerol, polímeros de glicerol, propilenglicol, sorbitol, etc.), extractos vegetales (por ejemplo, extractos de aloe vera, manzanilla, pepino, caléndula, etc.), ácido hialurónico, ácido pirrolidón carboxílico, urea, quitosano, tocoferol, pantenol, butilenglicol, fosfolípido, ácido linoleico, ácido  $\gamma$ -linoleico, alfa-bisabolol y sus mezclas.
- La concentración de agentes hidratantes y emolientes es de 0,1 a 20 % en peso, preferentemente de 0,5 a 10 % en peso, y más preferentemente de 1 a 5 % en peso del peso total de la composición.
- Los agentes anti-transpirantes se pueden seleccionar entre el grupo que comprende sales de aluminio, preferentemente sesquiclorhidrato de aluminio, sales de aluminio y circonio, complejos de aluminio-circonio octaclorohidrex glicina y sus mezclas. La concentración de agente anti-transpirante es de 0,1 a 50 % en peso, preferentemente de 10 a 30 % en peso, y más preferentemente de 15 % en peso del peso total de la composición.
- Los acondicionadores pueden seleccionarse entre el grupo que comprende polímeros policatiónicos designados de acuerdo con la nomenclatura NIIC, policuaternios, gomas cuaternizadas, fosfolípidos cuaternizados y sus mezclas. La concentración de acondicionador es de 0,1 a 20 % en peso, preferentemente de 0,5 a 10 % en peso, y más preferentemente de 0,5 a 5 % en peso del peso total de la composición.
- Los agentes conservantes pueden seleccionarse entre el grupo que comprende: éster para-hidroxibenzoico de alquilo, isotiazolinona, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, bromo-nitro-propanodiol, fenoxietanol, ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, fenoxietanol, alcohol bencílico, y sus mezclas. La concentración es la autorizada en cosmética.
- La concentración de colorantes cosméticos y alimentarios, perfumes, aromatizantes, agentes de regulación del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, potasio, amino-metil-propanol, trietanolamina, etc.) y sus mezclas, es de 0,1 a 50 % en peso, preferentemente de 10 a 30 % en peso, y más preferentemente de 15 % en peso del peso total de la composición.
- De una manera particularmente interesante, la composición es una preparación gelificante, específicamente una preparación lubricante.
- La preparación lubricante es una preparación hidrófila, una preparación de silicona o una preparación lubricante a base de vaselina que contiene dicho agente quelante anfótero o bien se encuentra en forma líquida o en forma sólida.
- La cantidad de agente quelante anfótero presente en dicha composición es de 0,01 a 5 %, preferentemente de 0,02 a 4,4 % y más preferentemente de aproximadamente 2 % en peso del peso total de la composición. Para algunas aplicaciones, en las que las cantidades de alérgenos son muy bajas, especialmente cuando se usa látex desproteinizado, de cantidades muy pequeñas, incluso inferiores a 0,01 %, podrían ser suficientes. Sin embargo, en la mayoría de los casos, una cantidad inferior a 0,01 % no permite obtener un efecto preventivo suficiente. Más allá del 5 %, no se observa una mejora apreciable.
- De acuerdo con la invención, la composición se usa para aplicación tópica, más particularmente cutánea. También se puede usar por aplicación en la superficie del dispositivo que está destinado a entrar en contacto con la piel y/o las mucosas.
- Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los presentes inventores consideran que la composición de acuerdo con la invención permite realizar una barrera física y química contra los alérgenos. Más particularmente, después de la

aplicación y secado, una capa de barrera recubre la piel que garantiza así una barrera física entre la piel y el entorno exterior, el agente quelante anfótero asegura una barrera química por quelación o reacción química con los alérgenos que entran en contacto con esta composición.

5 Por esta doble acción, se evita que los alérgenos entren en contacto con la piel.

Para que sea eficaz, la composición debe recubrir completamente la zona de la piel y/o la mucosa que puede entrar en contacto con el dispositivo de látex, generalmente las manos para los guantes de látex o el sexo para los preservativos. Debe aplicarse en toda la superficie de contacto. La cantidad de aplicación de la composición de acuerdo con la invención está a razón de aproximadamente 0,5 a 5 mg/cm<sup>2</sup>, preferentemente de aproximadamente 1 a 3 mg/cm<sup>2</sup>, y más preferentemente incluso de aproximadamente 1,5 mg/cm<sup>2</sup>.

### Ejemplos

15 Los siguientes ejemplos describen algunos modos de realización de la presente invención. Sin embargo, se entiende que los ejemplos sólo se presentan con fines ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención.

En los ejemplos presentes, el agente quelante anfótero usado presenta la siguiente fórmula:  $[AlYBO_2]^{2-}Na^{+}_2$ .

#### 20 EJEMPLO 1- COMPOSICIÓN LUBRICANTE

Se prepara una composición lubricante que contiene:

Aloe vera	0,1 mg
Vaselina	100 mg
Lanolina	35 mg
Agua	15 mg
Agente quelante anfótero	0,08 mg

#### 25 EJEMPLO 2 Gel

- \*49,5 ml de agua
- \*0,5 g de goma xantana
- \*0,2 mg de agente quelante anfótero

30 El gel se prepara de la siguiente manera: el agua se vierte en un recipiente. Se agita mientras se añade la goma y el agente quelante anfótero. Se deja reposar 10 min.

Se mezcla para obtener una textura suave.

#### 35 EJEMPLO 3: EMULSIÓN PARA USO EXTERNO

Se preparó una emulsión que comprende los productos

Estearato de glicerol/alcohol cetearílico/cetil palmitato/glicéridos de coco (relación en peso: 60 %/20 %/10 %/10 %)	0,12 g
Alcohol cetearílico etoxilado (12 moles)	0,01 g
Alcohol cetearílico etoxilado (20 moles)	0,02 g
Caprilato/caprato C18	0,09 g
Triglicérido caprílico/cáprico	0,03 g
Parafina líquida	0,02 g
Propilparabeno/benzoato parabeno (50/50 p/p)	0,004 g
Agua purificada	csp 1 g
Glicerina	0,03 g
Agente quelante anfótero	0,002 g

40 Esta emulsión de aceite en agua presenta las siguientes características:

- viscosidad Brookfield 18.000 cP, medida a una temperatura de 20 (+/-1)°C y con una velocidad móvil a 3/20 rpm,
- pH de 6,45,
- 45 - no se produjo desfase después del almacenamiento durante 6 meses a temperatura ambiente.

**EJEMPLO 4: ensayo de eficacia contra alérgenos**

5 Se preparan los explantes de piel con un diámetro medio de 10 mm, procedentes de una abdoplastia de una mujer caucásica de 49 años. Estos explantes se mantienen vivos en un medio de cultivo BEM (medio de explante BIO-EC) a 37 °C en una atmósfera húmeda y enriquecida con 5 % de CO<sub>2</sub>.

Se somete a ensayo la composición del ejemplo 3 contra los siguientes alérgenos:

- 10 • metales pesados (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr, Te) - estándar de elementos múltiples ECP V Ref. 0C467028 Merck;
- disulfuro de tetrametiluram - T2 420;
- mercaptobenzotiazol - M3301;
- carbamato de bencilo - B18200;
- bisfenol - 13302;
- 15 • acrilato de etilo - W241806;
- resina epoxi Araldite 506 - A3183;
- heveína - látex 4335932;
- metanol al 30 % en p/p - 116 99031.

20 En T<sub>0</sub>, se aplica la composición del ejemplo 3 anterior en los explantes de piel a una dosificación de 3 mg/cm<sup>2</sup>. Se deja secar durante 15 min. A continuación, 25 µl de una solución de uno de los alérgenos seleccionados en la lista anterior se aplican a los explantes de piel protegidos por la emulsión del ejemplo 3 (prueba) y también se aplican a explantes de piel no protegidos (testigo). Se deja reposar hasta T<sub>4h</sub>, que representa 4 horas de exposición al alérgeno sin lavado ni fricción abrasiva.

25 Al mismo tiempo, se preparan de la misma manera los explantes protegidos por la emulsión, pero no se ponen en contacto con una sustancia a ensayar (control).

30 La eficacia de protección contra los alérgenos se mide por el análisis de inmunotinción de CD1a. En primer lugar, las secciones de parafina de las células de Langerhans se inmunotiñen con anticuerpos monoclonales anti-CD1a (ref. IM1590, clon O10, Beckman Coulter) durante 1 hora a temperatura ambiente. Esta inmunotinción está reforzada por un sistema de estreptavidina/biotina (Vector, PK-7200) y se revela empleando VIP (Vector, SK-4600). Los núcleos se inmunotiñen por hemalum de Masson. Las células de Langerhans se cuentan en cada sección a lo largo de la epidermis. La longitud de cada sección se mide con el software Olympus Cell y se calcula el número medio de células de Langerhans por centímetro de epidermis.

La eficacia de protección contra el alérgeno se mide por la cantidad de células de Langerhans que no han migrado.

40 Las muestras se toman para todos los explantes en T<sub>0</sub> y T<sub>4h</sub> y se fotografían.

Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2. La figura 1 representa los explantes en T<sub>0</sub> y la figura 2 en T<sub>4h</sub> para heveína.

45 En T<sub>0</sub>, el estrato córneo es fino, compacto y moderadamente lleno de queratina en la superficie y notablemente abajo. La epidermis presenta 4-5 capas de células con buena morfología y espongiosis ligera en el estrato germinativo. El alivio de la unión entre la dermis y la epidermis está marcado. La dermis papilar presenta fibras bastante gruesas que forman una red densa y está bien celularizada sin ninguna zona de lisis histológica aparente.

50 La epidermis de los explantes no protegidos presenta 4-5 capas celulares con notables cambios morfológicos. Estos cambios se caracterizan por una marcada desnaturalización citoplásmica (alteración proteica), una marcada picnosis y una marcada espongiosis en el estrato germinativo.

Por el contrario, los explantes protegidos y el "control" no muestran cambios histológicos significativos.

55 Se obtuvieron resultados similares con cada uno de los otros alérgenos ensayados.

La ausencia o el bajo nivel de cambio celular, así como la baja concentración de interleucinas, han demostrado que la composición del ejemplo 3 protege la piel de forma eficaz contra la heveína.

60 **EJEMPLO 5: composición para un preservativo**

Se preparan de la siguiente manera 100 ml de gel lubricante que comprende:

- 65 - 99 ml de agua purificada
- 0,5 g de escleroglucano

## ES 2 667 709 T3

- 0,4 mg de agente quelante anfótero

Este gel se aplica por recubrimiento en las caras internas y externas de un preservativo de caucho natural en una cantidad de  $2,0 \pm 0,5$  mg/cm<sup>2</sup>.

5

## REIVINDICACIONES

1. Agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^{c'}D_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c, para un uso para prevenir las alergias de contacto que son provocadas por el contacto repetido con la piel y/o las mucosas de sustancias alergénicas, en particular, las alergias al caucho, siendo dicho agente quelante anfótero estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en glicina, histidina, arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas.
2. Agente quelante anfótero para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** la alergia de contacto es una alergia a una sustancia alergénica, una dermatitis de contacto, una urticaria de contacto, un eccema, una rinitis, una conjuntivitis, asma, un choque anafiláctico.
3. Agente quelante anfótero para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho agente quelante está en contacto con la piel y/o las mucosas.
4. Agente quelante anfótero para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto anfótero se incorpora en un dispositivo y/o en una composición.
5. Dispositivo que consta de una parte de material que contiene agentes alergénicos que está destinada a entrar en contacto con la piel o las mucosas, estando dicha parte recubierta por una capa que contiene al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^{c'}D_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c.
6. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado entre preservativos, guantes, dediles, apósitos y compresas, dispositivos médicos tales como sondas, tubuladuras, dispositivos de drenaje, para perfusión, dispositivos médicos útiles en urología, dispositivos médicos para acceso respiratorio.
7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el agente quelante anfótero está presente en una película depositada al menos sobre la superficie destinada a entrar en contacto con la piel y/o las mucosas.
8. Composición que comprende al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general  $[Al(Y)Bn]^{c'}D_c$  con B que representa  $OH^-$ ,  $BO_2^-$ ,  $H^+$ , Y representa un tetracarboxilato que puede protonarse cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, n representa un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, D es un contraión, preferentemente  $Na^+$ , c es un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y c' es un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c, y al menos un excipiente, para un uso para prevenir las alergias de contacto que son provocadas por el contacto repetido con la piel y/o las mucosas de sustancias alergénicas, en particular, las alergias al caucho, **caracterizada por que** dicho agente quelante anfótero está estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que consiste en glicina, histidina, arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas.
9. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada por el hecho de que** dicho excipiente se selecciona entre un agente gelificante, tensioactivos, ceras o aceites sintéticos o naturales, agentes hidratantes y emolientes, agentes anti-transpirantes, aditivos que mejoran la textura tales como acondicionadores, agentes conservantes, colorantes cosméticos y alimentarios, perfumes, aromatizantes, agentes de regulación del pH y sus mezclas.
10. Composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por el hecho de que** el agente gelificante se selecciona entre gelificantes hidrófilos tales como polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros reticulados de acrilato de alquilo  $C_{10-30}$ /acrilato, poli(acrilamida), poloxámero, derivados de celulosa (ésteres y éteres), sílices, silicatos tales como silicatos de magnesio y aluminio, quitina y sus derivados, gelatina, xantano, dextrano, gellan, carragenanos, alginatos, agar-agar, gelosa, pectina, goma acacia, goma karaya, goma tragacanto, goma arábiga, goma de guar, goma de algarrobo, almidón y sus derivados, escleroglucano; los agentes gelificantes de tipo silicona, tales como un polisiloxano.
11. Composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada por el hecho de que** la composición es una preparación lubricante seleccionada entre una preparación lubricante hidrófila, una preparación lubricante de silicona o una preparación lubricante a base de vaselina.

12. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, **caracterizado por el hecho de que** el agente quelante anfótero está estabilizado por un aminoácido seleccionado entre el grupo que comprende glicina, histidina, arginina, lisina, fenilalanina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, valina, triptófano, serina, glutamina, cistina y sus mezclas.

5

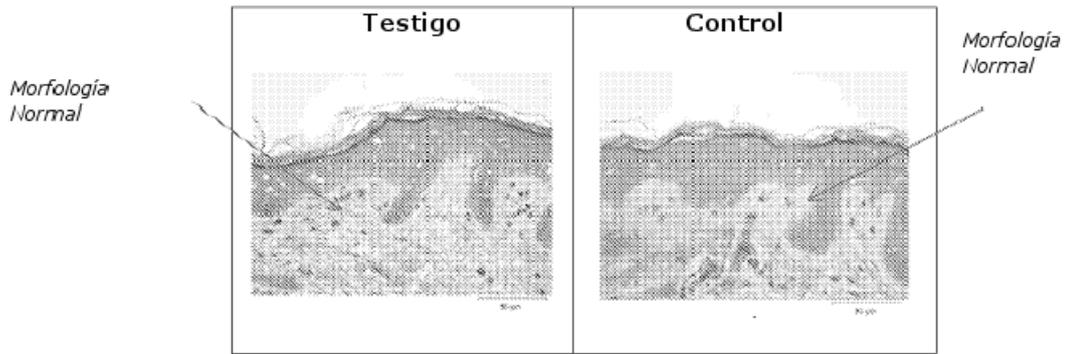


Fig. 1

5

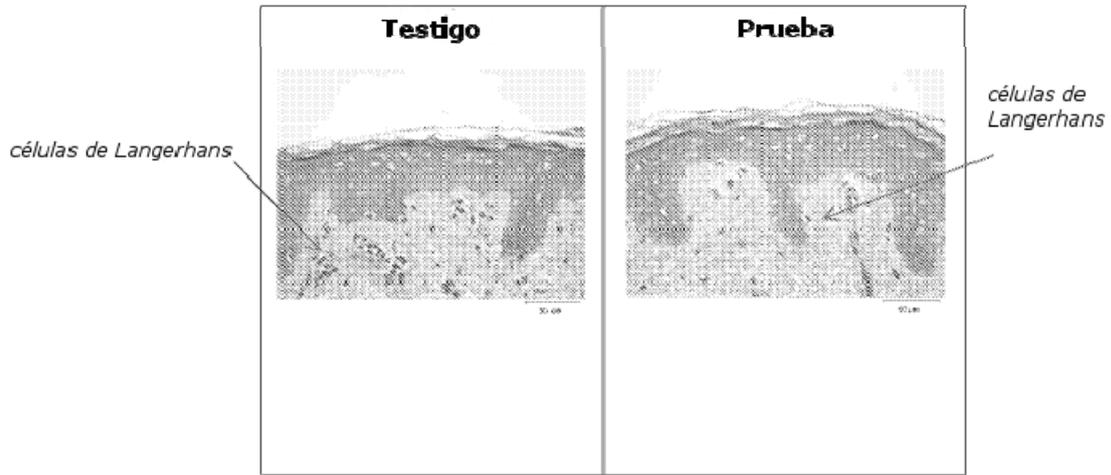


Fig. 2