

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 060**

51 Int. Cl.:

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.07.2013 PCT/FR2013/051717**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2013 E 13747451 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2874661**

54 Título: **Utilización de una crema de protección contra los efectos de los agentes químicos agresivos en contacto con la piel**

30 Prioridad:

18.07.2012 FR 1256939

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

19.11.2018

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 2 690 060 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

Utilización de una crema de protección contra los efectos de los agentes químicos agresivos en contacto con la piel

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere al ámbito de los productos de protección contra los agentes químicos agresivos que pueden entrar en contacto con la piel.

10 **Estado de la técnica**

15 Durante la manipulación de productos químicos agresivos, particularmente en fábricas, laboratorios, peluquerías, etc., es frecuente que algunas proyecciones accidentales de estos productos entren en contacto con la piel. Entre el 10 % y el 15 % de las enfermedades profesionales son enfermedades de la piel, siendo el 95 % de éstas, dermatitis de contacto. La dermatitis de contacto profesional concierne principalmente a las manos. Se observan entre 0,7 y 1,5 casos por 1.000 trabajadores por año.

20 La frecuencia de las irritaciones de la piel es función tanto de la susceptibilidad individual como de la frecuencia y de la duración de la exposición a los agentes químicos agresivos. Algunos factores importantes son, por ejemplo, el trabajo en ambientes húmedos, con detergentes, ácidos, bases, oxidantes, disolventes, etc. Además, es necesario subrayar que las dermatitis de irritación crónicas constituyen igualmente un factor de riesgo importante para las sensibilizaciones secundarias.

25 Con el fin de reducir el riesgo de desarrollar dermatosis profesionales, se recomienda encarecidamente el uso de guantes. No obstante, el uso de los guantes recomendados no es siempre eficaz durante el 100 % del tiempo de trabajo. En efecto, muy frecuentemente resulta que el uso de guantes no se respeta totalmente, particularmente en el caso de la manipulación de agentes moderadamente agresivos, ya que se considera demasiado limitante para el usuario. Los manipuladores tienen por lo tanto una tendencia a limitar la duración del uso de guantes. Por otro lado, la eficacia de la protección puede ser únicamente parcial si el material del guante no está perfectamente adaptado para el producto químico contra el cual se quiere proteger y/o si la duración del uso es prolongada, sobrepasando el tiempo de penetración. Además, pueden producirse infiltraciones de los agentes químicos agresivos debido a una rotura en el guante o debido al hecho de que algunas gotas del agente químico agresivo pueden entrar en contacto con la piel a través del puño del guante o antes o después del uso de los guantes. La aplicación de una crema destinada a construir una barrera física contra ciertas sustancias específicas que son ligeramente agresivas por ciertos alérgenos específicos, permite proteger la piel contra estos agentes, particularmente cuando éstos entran en contacto con la piel antes o después del uso de los guantes.

40 En el transcurso de los tres últimos decenios, la preparación de dichas cremas de protección ha pasado de un estado empírico al estado de investigación científica. Las formulaciones protectoras para la piel (crema y gel) son a base de diversos vehículos tópicos (en general, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, e igualmente geles a base de éter de celulosa o de polímero acrílico). No obstante, dichas formulaciones están siempre concebidas para una utilización en unas condiciones medioambientales determinadas, es decir, para proteger contra un tipo específico de agentes irritantes.

45 Así, en el comercio existen dichas cremas/geles. El problema que se presenta es que estas formulaciones están destinadas a la protección de la piel únicamente contra un estrecho espectro de agentes ligeramente agresivos y solubles en agua o en aceite. Esto está relacionado con el hecho de que su modo de funcionamiento se basa en un efecto mecánico: una vez que la crema penetra forma una barrera entre la piel y los agentes agresivos exteriores. Esta barrera es eficaz contra agentes agresivos que no son solubles. Así, la eficacia de dichos productos es reducida, ya que solo se tiene en consideración la solubilidad, y no otros parámetros tales como el peso molecular, el coeficiente de partición, la reactividad química, etc. Dichos productos nunca tienen una utilización universal.

55 El documento US 5,763,486 A describe una composición fisiológica para el tratamiento de las quemaduras térmicas y químicas.

60 El documento WO 01/93858 A2 describe la utilización de un complejo formado entre el ion Al^{3+} y el ligando EDTA para la fabricación de un producto destinado a la prevención y/o al tratamiento de las urticarias provocadas por agentes urticantes elegidos entre el grupo que comprende las medusas, las ortigas, el manzanillo, el zumaque venenoso y las picaduras de insectos.

Actualmente no existe ninguna crema capaz de proteger eficazmente la piel contra un amplio espectro de agentes químicos de cualquier naturaleza, y particularmente contra los alérgenos.

65 De una forma sorprendente e inesperada los presentes inventores han formulado una crema que permite proteger la piel contra cualquier tipo de agentes químicos agresivos.

Objeto de la invención

De una forma general, la presente invención trata sobre la utilización de una crema o de una emulsión para la protección de la piel contra los agentes químicos agresivos, comprendiendo dicha crema un agente quelante anfótero. Igualmente, también trata sobre dicha emulsión. En el sentido de la presente invención, por emulsión se entiende una emulsión elegida entre el grupo que comprende una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, una emulsión múltiple, una microemulsión, una nanoemulsión, y sus mezclas.

Más específicamente, según un primer aspecto, la presente invención trata sobre una emulsión para su utilización para proteger la piel contra los agentes químicos agresivos, y particularmente contra los alérgenos.

Según un segundo aspecto, la presente invención trata sobre dicha emulsión para su utilización para la prevención de las dermatitis de contacto.

Igualmente se describe el procedimiento de preparación de dicha emulsión.

A continuación se proporciona una descripción más detallada de algunos modos de realización preferidos de la invención.

20 Descripción detallada de la invención

La presente invención trata sobre una emulsión para su utilización para la protección de la piel contra los agentes químicos agresivos según se reivindica en la reivindicación 1, comprendiendo dicha emulsión al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y de ácido etilendiaminotetraacético desprotonado, que presenta la fórmula general $[Al(Y)B_n]^{c'}D_c$ con B representando OH^- , BO_2^- , H^+ , representando Y un tetracarboxilato que puede estar protonado cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, representando n un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, siendo D un contraión, preferiblemente Na^+ , siendo c un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y siendo c' un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c.

Este agente quelante anfótero puede estar formado preferiblemente por una combinación cuasi-estequiométrica del ion aluminio Al^{3+} , del ligando Y, y de un agente estabilizante elegido entre OH^- , BO_2^- o H^+ . En consecuencia, su pH permanece neutro, el más pequeño de sus pK ácidos está en el intervalo de entre 6 y 10, mientras que el más grande de sus pK básicos está en el intervalo de entre 5 y 8, y el pK básico más grande es inferior al pK ácido más pequeño.

En el sentido de la presente invención, se entiende por crema una emulsión, es decir, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, una emulsión múltiple, una microemulsión o una nanoemulsión. Estos dos términos "crema" y "emulsión" podrán ser utilizados por lo tanto indiferentemente en la presente descripción.

Según un modo de realización particular, dicho complejo a base de aluminio y de Y es estabilizado con una base débil tal como los aminoácidos elegidos entre el grupo que comprende la glicina, la histidina, la arginina, la lisina, la fenilalanina, la alanina, la isoleucina, la leucina, la metionina, la prolina, la valina, el triptófano, la serina, la glutamina, la cistina y sus mezclas. La glicina es perfectamente apropiada.

La cantidad de agente quelante anfótero presente en dicha emulsión es de entre el 0,01 y el 5 %, preferiblemente de entre el 0,1 y el 2 % y aún más preferiblemente de entre el 0,2 y el 1 % en peso del peso total de la emulsión. Una cantidad inferior al 0,01 % no permite la obtención de un efecto de protección suficiente. Más allá del 5 % no se observa una mejora sensible.

Según la invención, la emulsión es utilizada en una aplicación tópica, más particularmente cutánea.

Sin desear estar ligados a ninguna teoría, los presentes inventores son de la opinión de que la emulsión según la invención permite crear una barrera física y química contra los agentes químicos agresivos. Más particularmente, después de la aplicación y el secado, una capa de barrera desprovista de agua recubre la piel asegurando así una barrera física entre la piel y el entorno exterior, asegurando el agente quelante anfótero por su parte una barrera química quelante o que reacciona químicamente con los agentes químicos que entran en contacto con esta capa de crema.

Mediante esta doble acción, se impide que los agentes agresivos entren en contacto con la piel.

Para ser eficaz, la emulsión debe recubrir la totalidad de la zona de la piel que se quiere proteger, generalmente las manos. Debe ser aplicada regularmente sobre toda la superficie, a razón de entre aproximadamente 0,5 y 5 mg/cm², preferiblemente de entre aproximadamente 1 y 3 mg/cm², y aún más preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm².

Para una eficacia óptima, el producto es aplicado al menos 5 minutos, preferiblemente al menos 10 minutos y aún

más preferiblemente al menos 15 minutos antes del contacto con los agentes químicos agresivos.

En función de la actividad, la capa protectora formada sobre la piel será más o menos duradera. En todo caso, la aplicación de la crema según la invención deberá ser renovada después de cada lavado de las manos. En ausencia de un lavado de manos y de frotamientos mecánicos importantes y/o repetidos, la capa protectora podrá ser eficaz hasta 4 horas. Si la actividad produce numerosos frotamientos, convendrá renovar la aplicación más frecuentemente. Así, se recomienda renovar la aplicación de la emulsión según la invención al menos cada 4 horas o después de cada lavado de las manos.

En el sentido de la presente invención, los agentes químicos agresivos incluyen los productos químicos irritantes y los productos alérgenos. Los productos químicos irritantes comprenden las sustancias y las mezclas que pertenecen a las categorías H311, H312, H314, H315, H317 según se definen en la normativa CLP (normativa (CE) nº 1272/2008 relativa a la clasificación, el etiquetado y el envasado de sustancias y de mezclas). Igualmente incluyen los productos que tengan un pH de entre 2 y 11,5.

Así, en la normativa CE nº 1272/2008, se define que el producto H311 es tóxico por contacto cutáneo. Se define que el producto H312 es nocivo por contacto cutáneo. Se define que el producto H314 provoca graves quemaduras en la piel y lesiones oculares. Se define que el producto H315 provoca una irritación cutánea. Se define que el producto H317 puede provocar una alergia cutánea.

La emulsión según la invención satisface la norma NFS75601. Esta norma concierne a las cremas protectoras que se aplican de forma preventiva sobre la piel para asegurar una protección temporal contra los productos moderadamente agresivos. Se entiende por productos moderadamente agresivos las sustancias o preparaciones que no están clasificadas como muy tóxicas, tóxicas, corrosivas o alergizantes según la norma relativa al etiquetado de sustancias peligrosas. Esta norma fija las características de estas cremas protectoras y sus límites de empleo. Esta no se aplica a las preparaciones destinadas a proteger eventualmente contra los riesgos físicos o microbiológicos.

La emulsión puede ser utilizada de forma eficaz contra los productos químicos irritantes hidrosolubles o no hidrosolubles.

Como ejemplos de productos irritantes hidrosolubles, se pueden mencionar los ácidos, las bases, los productos clorados, etc. Más particularmente, estos productos pueden elegirse entre el grupo que comprende el hidróxido de sodio con un $\text{pH} \leq 11,50$, el ácido clorhídrico con un $\text{pH} \geq 2,00$, el hipoclorito de sodio hasta el 12 %, el laurilsulfato de sodio en solución acuosa a una concentración que puede llegar hasta el 5 %, y sus mezclas. Como ejemplos de productos irritantes no hidrosolubles se pueden mencionar: los disolventes hidrocarbonados de cadena larga, los disolventes clorados y sus mezclas. En particular, dichos productos pueden elegirse entre el grupo que comprende aceite mineral, el White spirit (C9-C16 Alcano/cicloalcano) y sus mezclas. Igualmente se pueden mencionar los productos de uso corriente tales como detergentes, colas, decapantes, los productos para el tratamiento de la madera, los productos para tratamientos agrícolas tales como insecticidas, pesticidas, fertilizantes; los cementos y morteros, los productos de relleno o de solidificación de cavidades rocosas, los tintes. La crema según la invención es eficaz contra los productos que necesitan un etiquetado específico debido a su toxicidad.

Los productos alérgenos comprenden las sustancias, partículas o cuerpos orgánicos (átomos, moléculas, proteínas, glicoproteínas o cualquier otra sustancia macromolecular orgánica de estructura compleja), que, en contacto con la piel, son capaces de provocar una reacción alérgica en un sujeto previamente sensibilizado. Esta reacción alérgica puede implicar un daño en la piel o incluso un fenómeno patológico. Como ejemplos de productos alérgenos, se pueden mencionar los alérgenos elegidos entre el grupo que comprende los metales pesados (por ejemplo: Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr, Te), el disulfuro de tetrametiluram, el 2-mercaptobenzotiazol, el carbamato de bencilo, el bisfenol, el acrilato de etilo, la resina epoxi araldite 506, la heveína, el metanal, los alérgenos de tipo proteínico (tales como las profilinas, las tropomiosinas, las LTP (las proteínas de transferencia de lípidos), las proteínas bet v 1-like PR-10, las polcalcinas, las beta parvalbúminas, las albúminas 2s, las beta expansinas, las poligalacturonasas, los Ag5 (antígenos 5), las albúminas, las caseínas, las lipocalinas, el grupo 5 de las gramíneas, las globulinas 11s, las globulinas 7s vicilina-like, el grupo 4 de las gramíneas, las proteasas papaína-like con cisteína, las fosfolipasas A1, los inhibidores de la proteasa de serina, las hialuronidasas, las quitinasas de la clase 1, las proteínas taumatina-like, etc.) y sus mezclas.

La eficacia de utilización de la emulsión según la invención ha sido ensayada mediante análisis morfológicos.

Para probar la eficacia contra los irritantes se han puesto en práctica dos metodologías: un análisis de la morfología y estudios que permiten el análisis cuantitativo de las interleucinas, y particularmente de la IL-6 y la IL-8.

El análisis de la morfología celular se ha realizado mediante una tinción con tricromo de Masson, variante Goldner. La presencia de modificaciones morfológicas indica que la sustancia ensayada ha suscitado una fuerte irritación que ha modificado por lo tanto la estructura de células. Después de la aplicación de la emulsión de aceite en agua según la invención, no se ha observado ninguna modificación morfológica después de poner en contacto la zona de piel

cubierta por la emulsión con los siguientes agentes químicos agresivos: hidróxido de sodio a un pH de 11,50, ácido clorhídrico a un pH de 2,00, hipoclorito de sodio al 12 %, laurilsulfato de sodio al 5 %, aceite mineral y White spirit (C9-C16 Alcano/cicloalcano).

- 5 La eficacia también ha sido demostrada mediante un experimento con un análisis cuantitativo de las interleucinas. La concentración de interleucina IL-6 (producida en primer lugar) y de IL-8 (producida en segundo lugar) en la dermis es función del proceso de inflamación de la piel. Tras la aplicación de la emulsión sobre la piel, no se ha observado un aumento sensible en la cantidad de interleucina 6 u 8 después de poner en contacto la zona de piel cubierta por la emulsión con los siguientes agentes: hidróxido de sodio a un pH de 11,50, ácido clorhídrico a un pH de 2,00, hipoclorito de sodio al 12 %, laurilsulfato de sodio al 5 %, aceite mineral y White spirit (C9-C16 Alcano/cicloalcano).

15 La eficacia de utilización del agente quelante anfótero según la invención se ha ensayado mediante unos análisis morfológicos basados en la siguiente teoría: las células de Langerhans son células dendríticas que se encuentran en la epidermis y que contienen los gránulos de Birbeck. Normalmente existen en los ganglios linfáticos y en la piel en el nivel del estrato espinoso de la epidermis. Estas células especializadas en la captación de antígenos se activan cuando la piel entra en contacto con un alérgeno. Esto supone un primer signo de inicio de un proceso de sensibilización. Los métodos de inmunomarcaje, particularmente de los receptores de la superficie CD1a de las células de Langerhans, permiten medir el número y observar su migración desde la epidermis hacia la dermis. La composición preventiva de la invención es eficaz si el antígeno es detenido, es decir, no es captado por las células de Langerhans epidérmicas. Por lo tanto, éstas no migrarán hacia la dermis. La eficacia de la composición según la invención se mide por lo tanto por el número de células de Langerhans no migrantes por centímetro de epidermis. No se ha observado una migración sensible en el número de estas células después de poner en contacto la zona de piel cubierta por la emulsión con metales pesados (por ejemplo: Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr, Te), el disulfuro de tetrametiluram, el 2-mercaptobenzotiazol, el carbamato de bencilo, el bisfenol, el acrilato de etilo, la resina epoxi araldite 506, la heveína y el metanal.

20 Según otro aspecto, la presente invención trata sobre una emulsión tal como se reivindica en la reivindicación 5 para una utilización en la prevención de las dermatitis de contacto.

30 La dermatitis de contacto es una reacción cutánea resultante de la exposición prolongada o repetida a sustancias alérgicas o irritantes. Se distinguen las dermatitis de contacto irritativas, o DCI, y las dermatitis de contacto alérgicas, o DCA.

35 Entre las dermatitis de contacto alérgicas se distinguen: las reacciones de tipo inmediato: urticaria de contacto, y las reacciones de tipo retardado: eccema.

Por otro lado, las dermatitis irritativas pueden presentar un carácter agudo o crónico.

40 Por «dermatitis de contacto» en el sentido de la invención se entienden todos estos tipos de reacciones cutáneas.

45 La emulsión según la invención impide el contacto directo de la piel con dichos agentes, y así ayuda a evitar las dermatitis de contacto mediante la construcción de una barrera física al formar una película desprovista de agua, e igualmente una barrera química que utiliza a la vez las propiedades del agente quelante anfótero y las propiedades reactivas de la crema según la invención.

Así, la emulsión permite la prevención de las dermatitis de contacto provocadas por ciertos agentes químicos, o incluso por llevar los guantes de protección.

50 La emulsión según la invención puede ser aplicada diariamente. Las condiciones de utilización son idénticas a las descritas previamente.

Los modos de realización descritos a continuación conciernen a la vez a la emulsión como tal, y a la utilización de dicha emulsión.

55 Según un modo de realización particular, dicha emulsión es una emulsión de aceite en agua.

La emulsión comprende una fase acuosa, una fase oleosa y al menos un agente tensioactivo.

60 El agente tensioactivo puede ser hidrófobo con un HLB de entre 3 y 10 (para las emulsiones que no son de aceite en agua) o hidrófilo con un HLB de entre 11 y 18. Este agente tensioactivo se elige entre el grupo que comprende alcoholes grasos etoxilados, ácidos y esteres grasos (por ejemplo: cetareth-12, cetareth-20, cetareth-33, alcohol estearil cetílico 20-etoxilado, 2-poli-hidroxistearato de poliglicerilo, oleato de glicerilo, éster de sorbitano, éster de glicerol, PEG-mono/dilaurato, PEG-mono/diestearato, isononanoato de cetearilo, estearato de glicerilo, etc.), carboxilatos, etoxicarboxilatos (por ejemplo: estearato de sodio/potasio, ácido alquilcarboxílico, ácido carboxílico éter alquilpoliglicol, ácido carboxílico éter poliglicol alquilfenol, alcohol carboximetilado, etoxicarboxilato, éter carboxilato,

etc.) y sus mezclas.

La cantidad de agente tensioactivo es de entre el 0,1 % y el 10 % en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 5 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 1 y el 3 % en peso del peso total de la emulsión.

5 La fase oleosa comprende ceras o aceites sintéticos o naturales, elegidos entre el grupo que comprende extracto de carnauba, cera de abeja, manteca de carité, triglicéridos, estearinas, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo: alcoholes cetearílicos, éteres dicaprílicos de cetil palmitato, carbonatos dicaprílicos, isononanatos cetearílicos, dímeros de diestearil-tricarbonato, etc.), aceites de silicona, estearatos de cinc, poliisobutenos, octildodecanoles, 10 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, de soja, de almendra, etc.) y sus mezclas.

La fase oleosa representa hasta el 98 % en peso, particularmente hasta el 70 % en peso, preferiblemente del 5 al 50 % en peso, y aún más preferiblemente del 10 al 20 % en peso del peso total de la emulsión.

15 La fase acuosa comprende esencialmente agua, preferiblemente agua purificada. Está presente a razón de entre el 1 y el 90 % en peso, preferiblemente de entre el 30 y el 80 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 50 y el 70 % en peso del peso total de la emulsión.

20 La emulsión según la invención puede incluir diversos agentes que confieren propiedades ventajosas para la piel. Estos agentes, según su solubilidad, están presentes bien en la fase acuosa o bien en la fase oleosa.

Estos agentes son particularmente agentes hidratantes y emolientes, agentes antitranspirantes, etc.

25 Los agentes hidratantes y emolientes pueden elegirse entre el grupo que comprende alantoína, poliol (por ejemplo, glicerol, polímeros de glicerol, propilenglicol, sorbitol etc.), extractos vegetales (por ejemplo, extractos de aloe vera, de camomila, de pepino, de caléndula, etc.), ácido hialurónico, ácido pirrolidón carboxílico, urea, quitosano, tocoferol, pantenol, butilenglicol, fosfolípido, ácido linoleico, ácido γ -linoleico, alfa-bisabolol, y sus mezclas.

30 La concentración de agentes hidratantes y emolientes es de entre el 0,1 y el 20 % en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 10 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 1 y el 5 % en peso del peso total de la emulsión.

Los agentes antitranspirantes pueden elegirse entre el grupo que comprende sales de aluminio, preferiblemente el sesquiclorhidrato de aluminio, sales de aluminio y de circonio, complejos de aluminio-circonio octaclorohidrex glicina y sus mezclas. La concentración del agente antitranspirante es de entre el 0,1 y el 50 % en peso, preferiblemente de 35 entre el 10 y el 30 % en peso, y aún más preferiblemente del 15 % en peso del peso total de la emulsión.

La emulsión puede comprender igualmente aditivos que mejoran la textura, tales como acondicionadores y 40 espesantes.

Los acondicionadores pueden elegirse entre el grupo que comprende polímeros policatiónicos denominados según la nomenclatura INCI policuaterniums, gomas cuaternizadas, fosfolípidos cuaternizados, y sus mezclas. La 45 concentración de acondicionador es de entre el 0,1 y el 20 % en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 10 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 0,5 y el 5 % en peso del peso total de la emulsión.

Los espesantes pueden elegirse entre el grupo que comprende: polímeros y copolímeros del ácido acrílico, polímeros reticulados de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀/acrilato, poliacrilamida, poloxámero, derivados de celulosa (ésteres y éteres), sílices, sílice fumante, silicatos, tales como silicatos de magnesio-aluminio, quitina y sus derivados, 50 gelatina, xantana, dextrano, gelano, carragenanos, alginatos, agar-agar, gelosa, pectina, goma de acacia, goma karaya, goma adragante, goma arábica, goma de guar, goma de algarroba, almidón y sus derivados, escleroglucano y sus mezclas. La concentración de espesante es de entre el 0,01 y el 10 % en peso, preferiblemente de entre el 0,1 y el 5 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 0,5 y el 3 % en peso del peso total de la emulsión.

La emulsión puede comprender igualmente conservantes. Estos pueden elegirse entre el grupo que comprende: 55 éster parahidroxibenzoico, isotiazolinona, imidazolidinil urea, diazolidinil urea, bromo-nitro-propanediol, fenoxietanol, ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, fenoxietanol, alcohol bencílico, y sus mezclas. La concentración es la autorizada en cosmética.

Finalmente, la formulación puede comprender colorantes cosméticos y alimentarios, perfumes, aromas, agentes de 60 regulación del pH (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, hidróxido de sodio, potasa, amino-metil-propanol, trietanolamina, etc.) y sus mezclas. Su concentración puede ser de entre el 0,1 y el 50 % en peso, preferiblemente de entre el 10 y el 30 % en peso, y aún más preferiblemente del 15 % en peso del peso total de la emulsión.

65 Igualmente se describe el procedimiento de preparación de dicha emulsión.

Dicha emulsión puede ser preparada según cualquier técnica conocida por el experto en la materia. No obstante, con el fin de optimizar su estabilidad, conviene preparar en un primer momento la fase acuosa incorporando el agente quelante anfótero mediante una mezcla en frío después de incorporar esta preparación en la fase oleosa antes de mezclarla para realizar la emulsificación.

5 En un segundo modo de realización, conviene preparar la fase acuosa incorporando el agente quelante anfótero mediante una mezcla en caliente, después de incorporar esta preparación en la fase oleosa antes de mezclarla para realizar la emulsificación.

10 La mezcla en caliente puede realizarse a 50-90 °C, preferiblemente a 60-80 °C y aún más preferiblemente a 70 °C.

En el sentido de la presente invención, se considera que la estabilidad es satisfactoria si no se observa una separación de fases después del almacenamiento de la emulsión a la temperatura ambiente durante 6 meses, preferiblemente durante 1 año.

15 La presente invención se describirá de una forma más detallada con la ayuda de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

20 Los siguientes ejemplos describen algunos modos de realización de la presente invención. No obstante, se entiende que los ejemplos se presentan únicamente a título ilustrativo y no limitan en ningún caso el ámbito de la invención.

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

25 Ejemplo 1: emulsión para uso externo

Se ha preparado una emulsión que comprende los siguientes productos:

Estearato de glicerol / Alcohol cetearílico / palmitato de cetilo / Glicéridos de coco (proporción 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
C18-caprilato / Caprato	0,09 g
Caprílico / cáprico triglicérido	0,03 g
Parafina líquida	0,02 g
Propilparabeno / benzoato de parabeno (50/50 p/p)	0,004 g
Agua purificada	csp 1 g
Glicerina	0,03 g
Agente quelante anfótero	0,002 g

Esta emulsión de aceite en agua presenta las siguientes características:

30 - viscosidad de Brookfield de 18000 cP, medida a una temperatura de 20 (+/-1) °C y con una velocidad móvil de 3/20 rpm

- pH de 6,45,

35 - no se ha producido ninguna separación de fases después de su almacenamiento durante 6 meses a la temperatura ambiente.

Ejemplo 2: Emulsión Para Uso Externo

De la misma forma que en el ejemplo 1, se ha preparado una emulsión que contiene:

40

Estearato de glicerol / Alcohol cetearílico / palmitato de cetilo / Glicéridos de coco (proporción en peso del 60 % / 20 % / 10 % / 10 %)	0,12 g
Alcohol cetearílico etoxilado (12 moles)	0,011 g
Alcohol cetearílico etoxilado (20 moles)	0,022 g
C18- caprilato/ Caprato	0,08 g
Caprílico / cáprico triglicérido	0,04 g

ES 2 690 060 T3

Dicaprilil éter	0,03 g
Parafina líquida	0,025 g
Óxido de cinc	0,01 g
Propilparabeno, benzoato parabeno (50/50 p/p)	0,004 g
Agua purificada	csp 1 g
Glicerina	0,03 g
Ácido cítrico	0,001 g
Silicato de aluminio y de magnesio	0,007 g
Agente quelante anfótero	0,002 g

Esta emulsión de aceite en agua presenta las siguientes características:

- 5 - viscosidad de Brookfield de 21000 cP, medida a una temperatura de 20 (+/-1) °C y con una velocidad móvil de 3/20 rpm
- pH de 6,55
- 10 - no se ha producido ninguna separación de fases después de su almacenamiento durante 6 meses a la temperatura ambiente.

Ejemplo 3: emulsión para uso externo

De la misma forma que en el ejemplo 1, se ha preparado una emulsión que contiene:

15

Alcohol cetearílico / cetearílico sulfato de sodio / Laurilsulfato de sodio (proporción en peso: 60 % / 35 % / 5 %)	0,05 g
Carbonato de dicaprililo	0,011 g
Propilparabeno / benzoato parabeno (50 % / 50 % p/p)	0,004 g
Agua purificada	csp 1 g
Glicerina	0,01 g
Caolinita	0,1 g
Goma xántica	0,01 g
Agente quelante anfótero	0,002 g

Esta emulsión de aceite en agua presenta las siguientes características:

- 20 - viscosidad de Brookfield de 14500 cP, medida a una temperatura de 20 (+/-1) °C y con una velocidad móvil de 3/20 rpm
- pH de 6,80
- 25 - no se ha producido ninguna separación de fases después de su almacenamiento durante 6 meses a la temperatura ambiente.

Ejemplo 4: emulsión para uso externo

De la misma forma que en el ejemplo 1, se ha preparado una emulsión que contiene:

30

Agua purificada	csp 1 g
Isononanoato de isononilo	0,045 g
Octil dodecanol y octildodecil xilósido y PEG-30 dipolihiidroxiestearato	0,025 g
Poliacrilato-13 y poliisobutileno y polisorbato-20	0,01 g
Glicerina	0,03 g
Sesquiclorhidrato de aluminio	0,15 g
Benzoato de sodio (y) sorbato de potasio	0,0045 g

Agente quelante anfótero	0,002 g
--------------------------	---------

Esta emulsión de aceite en agua presenta las siguientes características:

- 5 - viscosidad de Brookfield de 12000 cP, medida a una temperatura de 20 (+/-1) °C y con una velocidad móvil de 3/20 rpm
- pH de 4,30
- 10 - no se ha producido ninguna separación de fases después de su almacenamiento durante 6 meses a la temperatura ambiente.

Ejemplo 5: ensayo de eficacia contra agentes irritantes

15 Se preparan explantes de piel con un diámetro medio de 10 mm, procedentes de una abdominoplastia de una mujer caucasiana 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 un 5 % de CO₂.

Se ensaya la eficacia de la crema contra los siguientes irritantes:

20 Irritantes en solución acuosa:

- hidróxido de sodio a un pH de 11,50 - Ref: S/4945/PB15 Fisher Chemical;
- 25 • ácido clorhídrico a un pH de 2,00 - Ref: H/1000/PB18 Fisher Chemical;
- hipoclorito de sodio al 12 % - Ref: 27895 Prolabo;
- laurilsulfato de sodio al 5 % w/w - Cognis

30 Irritantes solubles en aceite:

- aceite mineral - Parafina Líquida Codex Interchimie;
- 35 • White spirit (C9-C16 Alcano/cicloalcano) - Shellsol D60, Shell.

En el T₀, se aplica la crema del ejemplo 1 de más arriba sobre los explantes de piel en una cantidad de 3 mg/cm². Se dejan secar durante 15 min. A continuación, se aplican 25 µl de una solución de un irritante elegido entre la lista de más arriba sobre los explantes de piel protegidos (prueba) e igualmente se aplican sobre los explantes de piel no protegidos (blanco). Se deja reposar hasta el T_{4h}, lo que representa 4 horas de exposición a los irritantes.

40 Paralelamente se preparan de la misma forma explantes protegidos por la crema pero que no se ponen en contacto con una sustancia que se va a probar (control).

45 La eficacia de protección contra los irritantes se mide mediante el análisis de la morfología celular después de una tinción con tricromo de Masson, variante Goldner. La presencia de modificaciones morfológicas indica que la sustancia probada ha suscitado una irritación importante que por lo tanto ha modificado la estructura de las células.

Se recogen muestras de todos los explantes en el T₀ y en el T_{4h} y se les toman fotografías.

50 Los resultados están representados en las Figuras 1 y 2 para la solución de hidróxido de sodio a un pH de 11,5 (+/- 0,1). La figura 1 representa los explantes en el T₀ y la figura 2 en el T_{4h}.

En el T₀, el estrato córneo es delgado, moderadamente compacto y está moderadamente queratinizado en la superficie, un poco más en profundidad.

55 • La epidermis presenta entre 4 y 5 capas de células con una buena morfología y una esponjosidad ligera en las capas basales. El relieve de la unión entre la dermis y la epidermis es nítido. La dermis papilar presenta una densa red de fibras de colágeno bastante espesa. Está bien celularizada sin ninguna zona de lisis histológica aparente.

60 En el T_{4h} la epidermis de los explantes no protegidos presenta 4-5 capas de células con unos nítidos cambios morfológicos. Estos cambios están caracterizados por una importante desnaturalización citoplasmática, una picnosis nuclear y una clara esponjosidad en el estrato germinativo.

Por el contrario, los explantes protegidos ("prueba") y de "control" no muestran ningún cambio histológico significativo.

Se observan unos resultados totalmente análogos con los otros irritantes probados.

La ausencia o el bajo nivel de cambio celular, así como la baja concentración de interleucinas, han demostrado que la emulsión de aceite en agua del ejemplo 1 protege la piel eficazmente contra los irritantes probados.

5

Ejemplo 6: ensayo de eficacia contra alérgenos

Se preparan explantes como se ha descrito más arriba en el ejemplo 5.

10 Se ensaya la eficacia de la crema contra los siguientes alérgenos:

- metales pesados (Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr, Te) - ECP patrón multielemento V Ref 0C467028 Merck;
- disulfuro de tetrametiluram - T2 420;
- 2-mercaptobenzotiazol - M3301;
- 15 • carbamato de bencilo - B18200;
- bisfenol - 13302;
- acrilato de etilo - W241806;
- resina epoxi Araldite 506 - A3183;
- heveína - latex 4335932;
- 20 • metanal al 30 % w/w - 116 99031.

25 En el T₀, se aplica la crema del ejemplo 2 de más arriba sobre los explantes de piel en una cantidad de 3 mg/cm². Se deja secar durante 15 min. A continuación, se aplican 25 µl de una solución de uno de los alérgenos elegidos de la lista de más arriba sobre los explantes de piel protegidos por la crema (prueba) e igualmente se aplican sobre los explantes de piel no protegidos (blanco). Se deja reposar hasta el T_{4h}, lo que representa 4 horas de exposición a los alérgenos sin lavado ni una fricción abrasiva.

30 Paralelamente se preparan de la misma forma explantes protegidos por la crema pero que no se ponen en contacto con una sustancia que se va a probar (control).

35 La eficacia de protección contra los alérgenos se mide mediante el análisis de la inmunotinción de los receptores CD1a de las células de Langerhans. Para empezar, las secciones incluidas en parafina de las células de Langerhans son inmunocoloreadas con anticuerpos monoclonales anti-CD1a (ref. IM1590, clon 010, Beckman Coulter) durante 1 hora a la temperatura ambiente. Esta inmunotinción es reforzada por un sistema de estreptavidina/biotina (Vector, PK-7200) y revelada mediante el empleo de VIP (Vector, SK-4600). Los núcleos son contracolorados con 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 mediante el programa informático Olympus Cell y se calcula el número medio de células de Langerhans por centímetro de epidermis.

40 La eficacia de protección contra los alérgenos se mide mediante el análisis de la inmunotinción de los CD1a. Para empezar, las secciones incluidas en parafina de las células de Langerhans son inmunocoloreadas con anticuerpos monoclonales anti-CD1a (ref. IM1590, clon O10, Beckman Coulter) durante 1 hora a la temperatura ambiente. Esta inmunotinción es reforzada por un sistema de estreptavidina/biotina (Vector, PK-7200) y revelada mediante el empleo de VIP (Vector, SK-4600). Los núcleos son contracolorados con 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 mediante el programa informático Olympus Cell y se calcula el número medio de células de Langerhans por centímetro de epidermis.

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

Se recogen muestras de todos los explantes en el T₀ y en el T_{4h} y se les toman microfotografías.

55 Los resultados se presentan en las figuras 3 y 4. La figura 3 representa los explantes en el T₀ y la figura 4 en el T_{4h} para la heveína.

60 En el T₀, el estrato córneo es delgado, compacto y está moderadamente lleno de queratina en la superficie y notablemente en la parte inferior. La epidermis presenta entre 4 y 5 capas de células con una buena morfología y una esponjosidad ligera en el estrato germinativo. El relieve de la unión entre la dermis y la epidermis está marcado. La dermis papilar presenta fibras bastante espesas que construyen una red densa y está bien celularizada sin ninguna zona de lisis histológica aparente.

65 La epidermis de los explantes no protegidos presenta 4-5 capas y capas de células con unos cambios morfológicos notables. Estos cambios están caracterizados por una desnaturalización citoplasmática notable (alteración proteica), una picnosis notable y una esponjosidad notable en el estrato germinativo.

Por el contrario, los explantes protegidos y de "control" no muestran ningún cambio histológico significativo.

Se han obtenido unos resultados análogos con cada uno de los otros alérgenos probados.

- 5 La ausencia o el bajo nivel de cambio celular, así como la baja concentración de interleucinas, han demostrado que la crema del ejemplo 2 protege la piel eficazmente contra los alérgenos probados.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión que comprende al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y de ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general $[Al(Y)B_n]^{c'}D_c$ con B representando OH^- , BO_2^- , H^+ , representando Y un tetracarboxilato que puede estar protonado cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, representando n un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, siendo D un contraión, preferiblemente Na^+ , siendo c un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y siendo c' un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c; **caracterizada por el hecho de que** dicho agente quelante anfótero es estabilizado mediante un aminoácido elegido entre el grupo que comprende la glicina, la histidina, la arginina, la lisina, la fenilalanina, la alanina, la isoleucina, la leucina, la metionina, la prolina, la valina, el triptófano, la serina, la glutamina, la cistina y sus mezclas, para su utilización para proteger la piel contra agentes químicos agresivos, siendo dicha emulsión aplicada al menos 5 minutos, preferiblemente al menos 10 minutos y aún más preferiblemente al menos 15 minutos antes del contacto con dicho agente químico agresivo.
2. Emulsión para su utilización según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** el agente químico agresivo se elige entre las categorías H311, H312, H314, H315, H317 de la normativa CLP (normativa (CE) nº 1272/2008), teniendo los productos un pH de entre 2 y 11,5 y sus mezclas.
3. Emulsión para su utilización según la reivindicación 1 o 2, para proteger la piel contra alérgenos.
4. Emulsión para su utilización según la reivindicación 3, **caracterizada por el hecho de que** el alérgeno se elige entre el grupo que comprende metales pesados tales como Al, As, Cd, Cr, Hg, Ni, Pb, Sr y Te, el disulfuro de tetrametiluram, el 2-mercaptobenzotiazol, el carbamato de bencilo, el bisfenol, el acrilato de etilo, la resina epoxi araldite 506, la heveína, el metanal y sus mezclas.
5. Emulsión que comprende al menos un agente quelante anfótero que comprende un complejo a base de aluminio y de ácido etilendiaminotetraacético o su sal trisódica que presenta la fórmula general $[Al(Y)B_n]^{c'}D_c$ con B representando OH^- , BO_2^- , H^+ , representando Y un tetracarboxilato que puede estar protonado cuatro veces para formar el ácido etilendiaminotetraacético, representando n un número entero igual a 0, 1, 2 o 3, siendo D un contraión, preferiblemente Na^+ , siendo c un número entero igual a 0, 1, 2 o 3 y siendo c' un número relativo que tiene el mismo valor absoluto que c; estando dicho agente quelante anfótero estabilizado mediante un aminoácido elegido entre el grupo que comprende la glicina, la histidina, la arginina, la lisina, la fenilalanina, la alanina, la isoleucina, la leucina, la metionina, la prolina, la valina, el triptófano, la serina, la glutamina, la cistina y sus mezclas, para una utilización en la prevención de las dermatitis de contacto irritativas y de las dermatitis de contacto alérgicas, en las que las dermatitis de contacto alérgicas son reacciones de tipo retardado.
6. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada por el hecho de que** la emulsión es aplicada regularmente en toda la superficie, a razón de entre aproximadamente 0,5 y 5 mg/cm², preferiblemente de entre aproximadamente 1 y 3 mg/cm², y aún más preferiblemente de aproximadamente 2 mg/cm².
7. Emulsión para una utilización según la reivindicación 5 o 6, **caracterizada por el hecho de que** la emulsión es aplicada al menos 5 minutos, preferiblemente al menos 10 minutos y aún más preferiblemente al menos 15 minutos antes del contacto con un alérgeno.
8. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada por el hecho de que** la aplicación de la emulsión se renueva como mucho cada 4 horas, preferiblemente con cada lavado de manos.
9. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada por el hecho de que** la concentración de agente quelante anfótero es de entre el 0,01 y el 5 % en peso del peso total de la emulsión.
10. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada por el hecho de que** la emulsión comprende al menos un agente tensioactivo que puede ser hidrófobo con un HLB de 3 a 10 o hidrófilo con un HLB de 11 a 18.
11. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada por el hecho de que** la concentración de agente tensioactivo es de entre el 0,1 % y el 10 % en peso, preferiblemente de entre el 0,5 y el 5 % en peso, y aún más preferiblemente de entre el 1 y el 3 % en peso del peso total de la emulsión.
12. Emulsión para una utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada por el hecho de que** dicha emulsión es una emulsión de aceite en agua.

