



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UTBM

DOMANDA NUMERO	101982900001187
Data Deposito	17/12/1982
Data Pubblicazione	17/06/1984

Titolo

POLIMERI REATTIVI PER LA CURA DI AFFEZIONI CUTANEE

Stampa

S.I.B.
N.I.

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"POLIMERI REATTIVI PER LA CURA DI AFFEZIONI CUTANEE"

a nome della ditta italiana SOGIMI .S.r.l. con sede
a FINO MORNASCO, Como - depositata

il 17 DIC. 1982 con No. 24839 A/82

Inventore: Bruno SNIDER

.....

RIASSUNTO

Sono descritti polimeri reattivi per la cura di
affezioni cutanee costituiti da poliuretani reticola-
bili dotati di azione filmogena ed atti ad essere ap-
plicati a lesioni cutanee di qualsiasi natura. Le
formulazioni descritte sono generalmente costituite
da due componenti miscelabili al momento dell'uso,
in modo tale che la reticolazione avvenga in massima
parte per interazione con i componenti proteici dei
tessuti cutanei trattati.

.....

La presente invenzione riguarda polimeri reattivi
per la cura di affezioni cutanee ed in particolare
polimeri uretanici reticolabili dotati di azione fil-
mogena ed applicabili a lesioni cutanee di qualsiasi
natura.

E' noto che la cura delle malattie della pelle
o comunque di manifestazioni patologiche esterne del



corpo umano è stata finora ed è tuttora attuata prevalentemente per via topica mediante l'applicazione di pomate, unguenti o di agenti caustici come l'acido nitrico, l'acido lattico, l'acido cloroacetico, l'acido salicilico ecc.

Da vari anni, tuttavia, sta avendo una certa diffusione l'impiego di polimeri naturali o sintetici aventi una relativa affinità con i tessuti cutanei, con funzione di agenti protettivi o di eccipienti e veicoli per sostanze dermoattive.

Si ricordano in particolare alcuni prodotti ad azione medicante esterna, da classificarsi nella categoria dei cerotti liquidi per applicazione a spruzzo, i quali, per evaporazione del solvente costituito da acqua o da una miscela opportuna di questa con solventi organici compatibili, forniscono pellicole protettive. Altri prodotti simili sono composizioni miste di polimeri e di additivi ad azione più propriamente medicante (emostatici, disinfettanti, antibiotici, dermoprotettivi, ecc.). Si tratta per lo più di copolimeri la cui durata "in situ" dopo l'applicazione è di pochissimi giorni a causa della loro sensibilità all'acqua e al sudore. Il loro uso è peraltro suggerito per la medicazione di ferite di piccola o media entità ed il vantaggio principale

S.I.B.
N.I.

di questi preparati è spesso limitato alla praticità d'uso. Preparati appartenenti a questa famiglia sono stati ottenuti anche con polimeri naturali di tipo cellulosico più o meno modificati chimicamente. Si tratta comunque sempre di prodotti aventi una certa sensibilità all'acqua e che aderiscono alla pelle unicamente mediante legami fisici.

Nella letteratura del ramo, si è anche fatto accenno all'impiego, in casi eccezionali, di sostanze chimiche insature reattive che, applicate su ferite gravi con pericolo di emorragia, facilitano l'arresto del flusso sanguigno delle ferite in virtù di una violenta azione emostatica. Si tratta di sostanze chimiche di sintesi allo stato monomero, più propriamente della famiglia dei cianoacrilati, che a contatto della pelle e con l'ausilio della sua umidità polimerizzano, in quanto prodotti idroreattivi, combinandosi chimicamente con il tessuto animale in corrispondenza delle ferite.

Questi prodotti non risultano tuttavia adatti per la normale terapia della pelle, a causa della assenza assoluta di elasticità e a causa della tossicità chimica, aspetti negativi questi che possono essere accettati solo in situazioni di estrema drasticità (ferite gravi in situazioni belliche, muti-

S.I.B.
MI

lazioni, pericoli di gravi emorragie).

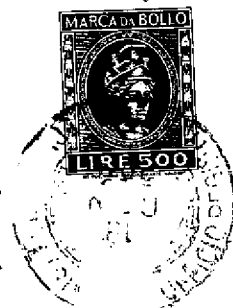
Sono di recente introduzione nel campo farmaceutico polimeri filmogeni dotati di azione idrorepellente, impiegati per isolare ferite recenti o piaghe sensibili all'effetto macerante dell'acqua. Tali sono ad esempio gli alchilpolisilossani ed altri polimeri a base siliconica che si depositano per adesione fisica sulla pelle. Questi ultimi sono stati utilizzati nella cura delle piaghe da decubito degli infermi.

Di più recente sperimentazione è l'uso di un polimero a base di fibre di collagene animale, usato da solo od in combinazione a strati separati con i polimeri siliconici i quali costituiscono sempre lo strato esterno e protettivo.

E' stato ora sorprendentemente scoperto, e ciò forma oggetto della presente invenzione, che certi polimeri uretanici, oltre a possedere caratteristiche meccaniche e chimiche superiori rispetto ai polimeri finora noti per impieghi analoghi, presentano la proprietà di legarsi chimicamente alle proteine cutanee e più generalmente alle proteine corporee, esplicando una vera e propria azione terapeutica sulle alterazioni della cute animale ed in particolare umana. Le caratteristiche principali dei poliuretani se-

S.I.B.
M.I.

condo la presente invenzione sono la dermoreattività, cioè la capacità di legarsi intimamente con i tessuti cutanei attraverso reazioni chimiche, l'elasticità molto simile a quella della pelle, una buona resistenza all'abrasione, nonché una buona resistenza ed impermeabilità all'acqua. Tali polimeri, una volta applicati alla pelle sotto forma di sottile pellicola, risultano completamente reagiti e restano ancorati alla pelle fino al momento del ricambio dello strato corneo, proteggendo nella fase ricostruttiva il derma sottostante ed accelerando per stimolazione la rigenerazione dei tessuti lesi. La pellicola polimerica risultante possiede pertanto caratteristiche di elasticità simili a quelle della pelle, seguendone ed assecondandone, senza provocare traumi, le deformazioni e gli spostamenti, nonché caratteristiche meccaniche superiori, una buona resistenza all'azione macerante dell'acqua ed all'attacco delle sostanze di ordinario occasionale impiego che possono arrecare disturbi ^{alla pelle}, specie se malata, come i detersivi, alcuni cosmetici ed altri. Essa è di solito impermeabile all'aria, ma è possibile modificare le formulazioni polimeriche in modo opportuno, sì da consentire un certo grado di penetrazione dell'ossigeno e migliorare di conseguenza l'ossigenazione degli strati



S.I.B.
MI

cutanei più profondi.

I polimeri dermoreattivi secondo la presente invenzione sono solitamente costituiti da due componenti che vengono combinati mescolandoli immediatamente prima dell'applicazione sulla superficie cutanea da curare e lasciando reagire per il tempo determinato specificamente per l'intervento. I polimeri risultanti presentano peso molecolare elevatissimo, sono reticolati con struttura tridimensionale e perciò molto resistenti anche ai più comuni solventi organici; essi si ancorano saldamente all'epidermide e rimangono sulla parte malata per un tempo variabile fra pochi giorni e circa tre settimane, cioè fino a quando si ricostituiscono integralmente tutti gli strati funzionali della pelle. Soltanto allora, con il distacco dello stato corneo a seguito della rigenerazione, ha luogo anche il distacco della pellicola di polimero lasciando la superficie cutanea perfettamente guarita.

Il primo componente, o componente A, è un oligomero dotato di funzioni chimiche ossidriliche, amminiche o ammidiche. Il secondo componente, o componente B, è costituito da un monomero, o più comunemente un oligomero, avente funzioni chimiche isocianiche reattive. La reazione che avviene fra i due componenti

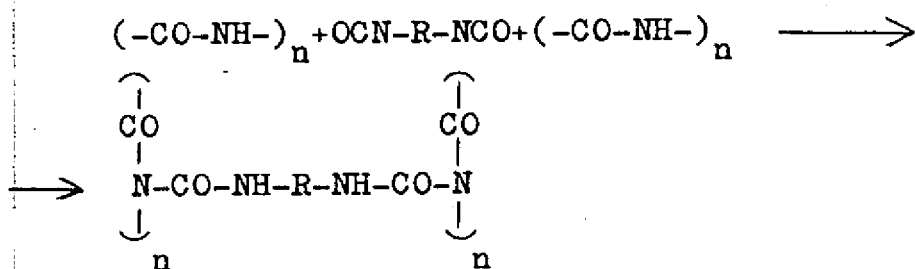
interessa prin-

S.I.B.
N.I.

cipalmente i gruppi ossidrilici, amminici od ammidici ed i gruppi isocianici secondo le equazioni schematiche ben note nella tecnica.

Un altro tipo di reazione è quello che ha luogo tra i gruppi isocianici e l'acqua presente come umidità atmosferica o nell'essudato cutaneo, con la formazione di nuovi gruppi amminici e la liberazione di anidride carbonica e con la successiva reazione dei nuovi gruppi amminici con i gruppi isocianici ancora presenti, contribuendo altresì alle reazioni di reticolazione.

Le funzioni-NCO degli isocianati reagiscono d'altra parte con gli idrogeni ammidici delle catene polipeptidiche costituenti il tessuto organico epidermico (cheratina), secondo la seguente equazione schematica:



Quest'ultima reazione è di fondamentale importanza dal punto di vista della presente invenzione poichè determina l'intima adesione del polimero alla pelle. La reazione del polimero con gli strati epidermici o comunque con i tessuti superficiali determina

S.I.B.
M.I.

una graduale devitalizzazione delle cellule della parte malata, in modo ^{da} favorire il meccanismo di rigetto di questa, stimolando la rigenerazione di cellule sane.

Per effettuare in modo corretto l'applicazione dei polimeri secondo la presente invenzione, è necessario accertarsi che la parte da curare sia pulita per quanto possibile da sostanze grasse ed asciutta, onde favorire la perfetta adesione e l'azione sigillante di superficie della pellicola polimerica.

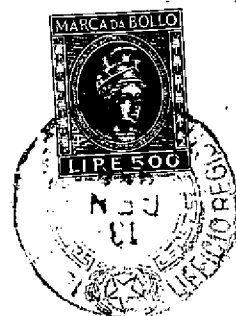
Per tale motivo, nei casi di patologie con presenza di fasi umide di superficie, è necessario asciugare con tamponi assorbenti a rapido e forte assorbimento. Per i casi più difficili sarà utile in questo senso impiegare una combinazione di componenti a rapida reazione, in modo che il polimero in formazione si leghi velocemente al tessuto superficiale fungendo così da barriera e bloccando l'efflusso degli umori.

Le forme patologiche in cui il prodotto secondo la presente invenzione ha reso i risultati più evidenti sono le varie forme di eczema o di dermatosi di natura allergico-tossinica, funginica, batterica o chimica, le disfunzioni quali le ragadi, i geloni e le piaghe da decubito.

S. I. B.
MI

Non sono ancora state chiarite le ragioni per cui le suddette reazioni fra la pellicola poliuretanica e la cute arrestano i fenomeni patologici a carico della pelle, ma ancora più sorprendente è il fatto che trattamenti ripetuti due o tre volte conferiscono una resistenza progressivamente crescente alle recidive, come hanno dimostrato le esperienze eseguite.

L'esperienza più volte ripetuta su soggetti diversi affetti da varie malattie cutanee ha dimostrato che si verifica una rapida cessazione dei sintomi infiammatori come prurito, eruzioni essudative, ecc. nel giro di pochissimi minuti (circa 5-10 minuti). In alcune forme di dermatite di natura prevalentemente allergica, provocate da cause chimiche (cemento, detersivi, anticrittogamici, erbicidi, ecc.), dopo una prima applicazione di una composizione secondo la presente invenzione, si è fatta attenzione di rimuovere la causa una volta conseguita la guarigione per evitare delle recidive; laddove non potè essere rispettata questa attenzione, è stato necessario ripetere la terapia fino a conferire una resistenza aumentata, con la completa risoluzione della malattia, nonostante il ripetersi del contatto con la sostanza che ne fu la causa generatrice. Una esperienza diretta fatta dall'inventore lo dimostra



S.I.B.
M.I.

con efficacia: avendo contratto dermatite a causa di contatto con monomeri epossidici, il cui effetto dannoso sulla pelle è ben noto, ha potuto conseguire l'immunità contro le ricadute mediante tre trattamenti successivi, pur essendo posteriormente ancora entrato in contatto diretto con queste sostanze.

La maggior parte dei casi esaminati nelle sperimentazioni pratiche effettuate riguardano affezioni di carattere cronico, laddove le terapie della moderna medicina e farmacologia non erano riuscite a guarire il male; si trattava di casi in cui si era spesso costretti ad effettuare trattamenti con cortisonici per lenire temporaneamente il disagio della malattia, i quali cortisonici riducono come è noto l'efficienza del sistema immunitario ed in ogni caso non riescono a portare alla guarigione. L'applicazione di questo tipo di polimeri riuscì invece a guarire perfettamente il male conferendo resistenza alle ricadute.

Nella scelta delle sostanze impiegate per le formulazioni terapeutiche secondo la presente invenzione si è preferito seguire, nel limite del possibile, la via dei prodotti naturali; tuttavia allo scopo di impartire al prodotto finito caratteristiche più sofisticate e flessibili sono state prese in considera-

S I B
M I

zione anche sostanze sintetiche.

Così, una formulazione tipica è a base di olio di ricino, costituito chimicamente in prevalenza dal trigliceride dell'acido ricinoleico, il quale reagisce, attraverso i suoi gruppi ossidrilici, con i gruppi isocianici del prepolimero.

Anche in questo caso, come nella maggior parte dei casi considerati, la formulazione è costituita da due componenti da mescolare al momento dell'uso, e precisamente componente A quando sono presenti funzioni ossidriliche, amminiche od ammidiche, e componente B quando sono presenti funzioni isocianiche.

Il componente A può essere formulato con prodotti di sintesi ottenuti per reazione di alcoli polivalenti con acidi mono- o policarbossilici, preferibilmente della serie alifatica o cicloalifatica. Il prodotto sintetizzato per policondensazione ha un peso molecolare compreso preferibilmente fra 500 e 1000 ed una viscosità medio-bassa allo scopo di consentire un impiego minimo di solventi organici.

Questo componente A può anche essere ottenuto da olii naturali che vengono fatti prereagire con alcoli polivalenti, con conseguente formazione di gliceridi ossidrilati fatti reagire successivamente con acidi carbossilici. Gli olii naturali comunemente

S.I.B.
MI.

presi in considerazione a questo scopo sono l'olio di ricino, di lino, di soia, di vinaccioli, di mais, di cartamo, di girasole, di arachide, di pesce, di oiticica, di legno cinese, di perilla, di semi di cotone, di oliva, di mandorla, di noce, di nocciola, di cocco, di palma ed altri ancora di origine vegetale od animale, tutti ascrivibili alla famiglia dei trigliceridi di acidi grassi saturi ed insaturi.

Quali alcoli polivalenti possono essere usati i glicoli come glicol etilenico, glicol propilenico ecc. e i loro derivati polioossilchilenici, i polioli come la glicerina, il trimetiloletano e il trimetilolpropano, la pentaeritrite, il sorbitolo, l'esantriolo, gli esosi, il saccarosio, ecc. Possono essere anche usati quali modificanti gli alcoli monovalenti

Come acidi carbossilici possono essere usati i monocarbossilici alifatici sintetici o di origine naturale, quali gli acidi grassi, gli acidi bi- e policarbossilici come il succinico, adipico, ecc. ftalico, isoftalico, tereftalico, tetraidroftalico e esaidroftalico, endometilentraidroftalico. Possono rientrare nella formulazione del componente A anche idrossiacidi, amminoacidi o lattoni.

Il componente A può pure essere costituito da un prepolimero uretanico ossidrilato ottenuto per

S.I.B.
M.I.

reazione di un alcool polivalente, eventualmente modificato per esterificazione o copolimerizzazione con un poliisocianato.

Quale componente A può essere anche utilizzato un copolimero ottenuto da monomeri insaturi, avente come funzioni residue reattive dei gruppi OH alcoolici o fenolici, gruppi amminici od ammidici.

Analogamente, il componente A può anche essere una poliammide o una poliestereammide a peso molecolare preferibilmente basso, oppure un polietere ottenuto per condensazione di un alcool polivalente con ossidi alchilenici o con cloridrina, od ancora una poliammina con idrogeni amminici secondari, preferibilmente con impedimento sterico. Il componente A può inoltre essere costituito da un polimero di lattoni.

Per quanto riguarda la formulazione del componente B, essa è essenzialmente caratterizzata dalla presenza di radicali isocianici (-NCO). Fra le sostanze che presentano questi requisiti sono compresi gli oligomeri isocianici ottenuti per addizione di un poliole con isocianati come l'isoforondiisocianato, il trimetilesametilendiisocianato, l'esametilendiisocianato, il dicitcloesilmetandiisocianato. Altre sostanze di questo genere, seppure meno idonee, sono i



S.I.B.
MI

prodotti di addizione o gli oligomeri a base di isocianti aromatici come il toluendiisocianato, il difenilmetandiisocianato. Come componente B, possono anche essere utilizzati i trimeri allofanati degli isocianati alifatici o cicloalifatici sopra menzionati, come pure devono essere compresi i trimeri isocianurati di questi ultimi ed i copolimeri allofanati o isocianurati degli isocianati o anche le miscele di trimeri puri o di copolimeri tra loro. Il componente B può pure essere costituito da un prodotto di addizione ottenuto per reazione di diisocianati con una diammina o poliammina secondaria o con una monoammina primaria in rapporti stechiometrici opportuni.

Poichè la caratteristica essenziale per l'esplinarsi delle proprietà terapeutiche dei prodotti secondo la presente invenzione è la presenza di gruppi isocianici, ai quali è attribuita la capacità di legarsi chimicamente con le proteine cutanee, il componente B può anche essere l'unico componente, purchè possieda le caratteristiche chimico-fisico-meccaniche idonee al compito di protezione della pelle.

La formulazione del prodotto sulla base di due componenti da miscelare al momento della applicazione offre comunque maggiori possibilità di modificare le caratteristiche, in quanto consente l'aggiunta al

S.I.B.
M.I.

componente A, che è quello chimicamente più stabile, di additivi modificanti come catalizzatori, solventi, regolatori di viscosità, opacizzanti, coloranti, agenti di permeabilità, farmaci ausiliari ad azione percutanea.

Gli additivi che entrano a far parte della formulazione del componente A sono importanti perchè possono contribuire a migliorare le prestazioni del prodotto. Così, per adeguare l'aspetto della pellicola applicata a quello naturale della pelle, onde soddisfare esigenze di carattere estetico, possono essere impiegate cere naturali o sintetiche microdisperse in opportuni solventi allo stato di micropolvere, paraffine a punto di fusione selezionato, opacizzanti organici in polvere come polietilene, polipropilene, politetrafluoro-etilene o copolimeri affini, opacizzanti inorganici di natura silicica oppure a base di carbonati, preferibilmente di calcio e magnesio, o a base di idrossidi od ossidi di alluminio.

I solventi eventualmente impiegati sono scelti fra quelli che presentano la migliore compatibilità chimico-fisica per la pelle e devono presentare una volatilità il più possibile elevata, in modo da restare in contatto con la parte trattata per il tempo

S.I.B.
M.I.

più breve possibile. I farmaci ausiliari che possono essere impiegati devono essere scelti fra quelli inerti rispetto ai gruppi isocianici, allo scopo di non subire una disattivazione.

Quali agenti che favoriscono la permeabilità all'aria delle pellicole applicate possono essere considerate le cariche idrofile di natura fibrosa o più semplicemente polimeri idrosolubili sciolti in un solvente organico inerte verso gli isocianati.

Poichè gli isocianati più facilmente disponibili in commercio sono caratterizzati da una certa volatilità residua che li rende irritanti per le vie respiratorie, quali costituenti essenziali del componente B possono essere usati composti di addizione o derivati polimerici di questi isocianati, oppure di- o poliisocianati puri a peso molecolare relativamente alto ottenuti per via sintetica, in modo da ovviare al problema della volatilità.

La presente invenzione sarà ora illustrata più in particolare sulla base di alcuni esempi realizzativi riportati a puro titolo indicativo e non limitativo.

Componente A

ESEMPIO 1

876 parti di acido adipico, 540 parti di 1,4-

S.I.B.
M.I.

-butandiolo e 174 parti di 1,10-decandiolo sono fatte reagire a 200°C in condizioni di reazione controllata, in modo da eliminare l'acqua di condensazione (13,5% del totale), evitando perdite di reagenti, fino ad ottenere un poliestere avente un indice di acidità (mg di KOH per g di prodotto) inferiore ad 1 ed un numero di ossidrile di 89.

ESEMPIO 2

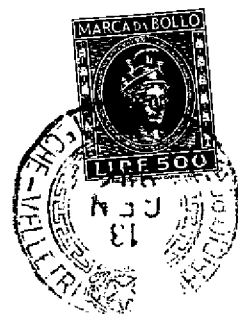
523 parti di decandiolo, 404 parti di acido sebacico e 0,4 parti di dibutildilaurato di stagno sono fatte reagire nelle condizioni dell'esempio 1 fino ad ottenere un poliestere avente un indice di acidità uguale a 0,5 e un numero di ossidile di 135.

ESEMPIO 3

536 parti di glicerina polietossilata (peso molecolare 268), 116 parti di acido fumarico, 138 parti di acido salicilico e 1,5 parti di dibutildilaurato di stagno sono fatte reagire nelle condizioni dell'esempio 1 ottenendo un poliestere avente un grado di condensazione del 99,9%.

ESEMPIO 4

890 parti di olio di soia, 140 parti di pentaeritrite e 0,3 parti di cloruro stannoso sono fatte reagire a 235°C con la formazione di un monogliceride. Il monogliceride ottenuto è fatto reagire successi-



S.I.B.
M.I.

vamente con 146 parti di acido adipico a 200°C fino ad ottenere un poliestere avente un indice di acidità uguale ad 1 e un numero di ossidrile uguale a 98.

ESEMPIO 5

Si procede come nell'esempio 4, con la differenza che l'olio di soia è sostituito con un'uguale quantità di olio di ricino disidratato. Si ottiene un poliestere avente caratteristiche analoghe.

ESEMPIO 6

900 parti di olio di pesce (olio di sardine), 184 parti di glicerina e 1 parte di dibutildilaurato di stagno sono fatte reagire a 235°C in modo da ottenere il monogliceride dell'olio. Questo viene raffreddato a 50°C e fatto reagire con 420 parti di trimetilesametilendiisocianato fino ad ottenere un polimero avente un numero isocianico uguale a zero e un numero di ossidrile uguale a 75.

ESEMPIO 7

174 parti di 1,10-decandiolo, 938 parti di olio di ricino e 222 parti di isoforondiisocianato sono fatti reagire secondo la procedura dell'esempio 6 ottenendo un polimero avente un numero isocianico uguale a zero e un numero di ossidrile pari a 114.

ESEMPIO 8

158 parti di trimetilesametilendiammina, 280 par-

ti di acido oleico e 300 parti di acido idrossi-
stearico sono fatte reagire a 200°C in modo da otte-
nere una poliammide avente indice di acidità uguale
ad 1, numero di ossidrile uguale a 80 ed equivalente
idrogenoammidico uguale a 350.

ESEMPIO 9

Si fanno reagire 134 parti di trimetilolpropano
e 1068 parti di ossido di propilene in presenza di
0,03 parti di sodio metallico ad una pressione di
5 ATE alla temperatura di 140°C, fino ad ottenere un
poliestere avente numero di ossidrile pari a 140.
Al termine della reazione, il polietere è neutraliz-
zato con 0,3 parti di fosfato acido di magnesio,
 $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ e filtrato in modo da ottenere un prodotto
limpido.

Componente B

ESEMPIO 10

510 parti di 1,6-esametilendiisocianato sono
fatte reagire con 18 parti di acqua in condizioni
controllate, in modo da ottenere, al termine della
reazione, un polimero allofanato con un contenuto
in NCO pari al 24% ed un contenuto di esametilendiiso-
cianato monomerico inferiore a 0,2%.

ESEMPIO 11

168 parti di 1,6-esametilendiisocianato, 222 parti

S.I.B.
MI

di isofofondiisocianato, 210 parti di trimetilesametilendiisocianato e 18 parti di acqua sono fatte reagire in condizioni controllate, in modo da avere, al termine della reazione, un polimero allofanato con un contenuto in funzioni NCO pari al 20% ed un contenuto di diisocianati monomerici inferiore a 0,3%.

ESEMPIO 12

Si fanno reagire 440 parti di isofofondiisocianato e 210 parti di trimetilesametilendiisocianato in presenza di 0,2 parti di sodio metilato in condizioni controllate, in modo da ottenere un polimero isocianurato avente un contenuto in NCO pari al 16,8% ed un contenuto in diisocianato monomerico inferiore a 0,3%. Il polimero ottenuto viene diluito con acetato di etile anidro e lo ione sodio viene eliminato trattando il tutto con 1,2 parti di cloruro di ortoclorobenzoile e filtrando quindi su filtro di carta ultraanidra.

ESEMPIO 13

Per reazione di addizione di 174 parti di 1,10-decandiolo con 420 parti di trimetilesametilendiisocianato in condizioni opportune, si ottiene un prodotto avente un contenuto in funzioni-NCO pari a 13,8% e un contenuto di isocianato monomerico libero inferiore a 0,3%.

S.I.B.
MI

ESEMPIO 14

212 parti di miristilammina sono fatte reagire in condizioni particolarmente controllate con 420 parti di trimetilesametilen-diisocianato e al termine della reazione si ottiene un prodotto avente una percentuale di funzioni-NCO uguale a 12,6% ed un contenuto di isocianato monomerico libero inferiore a 3,0%.

ESEMPIO 15

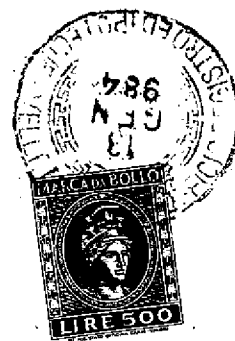
Facendo reagire 420 parti di trimetilesametilen-diisocianato e 228 parti di diisobutilesametilen-diammina in condizioni particolarmente controllate, si ottiene, al termine della reazione, un prodotto avente una percentuale di funzioni NCO pari a 12,3 ed un contenuto di isocianato monomerico libero inferiore a 0,2%.

Il prodotto così ottenuto è stato utilizzato quale componente unico nella cura di affezioni cutanee secondo la presente invenzione.

Combinazioni di componente A e di componente B.

ESEMPIO 16

A 90 parti del poliestere ottenuto secondo l'esempio 1 vengono aggiunte 9,8 parti di acetato di etile, 0,1 parti di paraffina avente punto di fusione di 96°C e 0,1 parti di ottoato di stagno in



modo da ottenere un prodotto finito corrispondente al componente A secondo la presente invenzione.

Questo componente A viene miscelato al momento dell'impiego con il polimero allofanato ottenuto nell'esempio 10 in un rapporto ponderale compreso fra 3:1 e 5:1 per la cura delle affezioni cutanee.

ESEMPIO 17

99 parti del polimero ottenuto secondo l'esempio 9 e una parte di dibutildilaurato di stagno vengono combinate, al momento dell'applicazione, con il polimero isocianurato ottenuto nell'esempio 12 in un rapporto ponderale variabile fra 1:1 e 3:1.

Le formulazioni così ottenute sono state impiegate per curare forme di eczema cronico in atto da 2-5 anni e giudicate inguaribili poichè le cure praticate in precedenza, a base di pomate e preparati secondo la farmacologia moderna, non diedero alcun risultato tangibile, mentre i farmaci cortisonici usati saltuariamente diedero in qualche caso un certo miglioramento, ma successivamente la patologia si era ripresentata in modo recrudescente.

L'applicazione del prodotto secondo il presente esempio ha dato luogo alla formazione di pellicole morbide che si mantengono integre per un tempo

S.I.B.
M.I.

variabile da circa 7 a circa 20 giorni, a seconda dei casi, mostrando una notevole resistenza all'acqua ed all'usura, in particolare quando l'applicazione riguarda le mani. Con il distacco della pellicola, a causa del rinnovamento dello strato corneo della pelle, si è ottenuta, nella maggior parte dei casi, la completa guarigione. Nei pochi casi in cui l'esito non era ancora risolutivo, un secondo ed eventualmente un terzo trattamento per i casi più difficili ha determinato la guarigione completa.

ESEMPIO 18

95,65 parti di olio di ricino anidro, 0,05 parti di laurilamina, 0,2 parti di dibutildilaurato di stagno, 0,1 parti di paraffina a punto di fusione di 48°C, due parti di betacarotene e due parti di polietilene in polvere avente una granulometria massima di 50 micron, vengono combinate al momento dell'applicazione, con un prodotto ottenuto per trimerizzazione del trimetilesametilendiisocianato (trimero allofanato) secondo rapporti ponderali rispettivi compresi fra 1:1 e 2,5:1 per la cura delle affezioni cutanee.

ESEMPIO 19

91 parti del polimero ottenuto secondo l'esempio 7, 10 parti di N-vinilpirrolidone, 1 parte di ben-

S.I.B.
MI

zoinoetiletere e una parte di dibutildilaurato di stagno vengono intimamente miscelate al momento dell'applicazione con il polimero allofanato secondo l'esempio 10 in rapporti ponderali rispettivi compresi fra 2:1 e 4:1 per la cura di affezioni cutanee.

ESEMPIO 20

99 parti del prodotto ottenuto secondo l'esempio 6, 0,5 parti di ottoato di cobalto e 0,5 parti di ottoato di calcio vengono combinate al momento dell'applicazione con il polimero isocianurato secondo l'esempio 12, preferibilmente nel rapporto in peso di 2:1 rispettivamente, per la cura di affezioni cutanee,

ESEMPIO 21

Combinazioni di prodotti secondo gli esempi da 1 a 9 con prodotti secondo gli esempi da 10 a 15 sono impiegate per la cura di eczemi, dermatiti, affezioni fungine, piaghe da decubito con esito positivo risolutivo dopo 20 giorni dal trattamento.

ESEMPIO 22

Una combinazione di prodotti secondo l'esempio 16 è stata impiegata per curare una forma di micosi manifestatasi con placche biancastre sulle gambe di una paziente.

S.I.B.
MI

La combinazione è stata applicata subito dopo la miscelazione dei componenti A e B mediante un pennello, in modo da ricoprire completamente le zone infestate (circa 150 cm² complessivi). Dopo circa 4-5 giorni ha avuto luogo la rimozione spontanea della pellicola di polimero applicato con l'esposizione di una superficie cutanea leggermente arrossata. L'applicazione del polimero è stata successivamente ripetuta e la pellicola risultante ha questa volta conservato l'adesione alla pelle per un periodo di tempo più lungo, staccandosi dopo circa 15 giorni. La parte curata si è presentata alla fine perfettamente guarita e non è più stata soggetta a ricadute.

ESEMPIO 23

Una combinazione di componenti secondo quanto indicato nell'esempio 18 fu applicata alla regione zigomo-temporale sinistra di un paziente affetto da una alterazione cutanea di diagnosi incerta (psoriasi o lupus). Già 20 minuti dopo l'applicazione, il paziente avvertì una benefica sensazione di moderato calore alla parte ammalata, che si sostituiva al bruciore.

Dopo 40 minuti, la pellicola reticolata si presentava asciutta, dotata di elasticità ideale che



non dava alcuna sensazione molesta di stiramenti superficiali. Nel frattempo scomparivano le fitte momentanee di dolore conseguenti a contrazioni nervose superficiali, le quali prima del trattamento causavano locali microlacerazioni. Il distacco della pellicola del polimero ebbe luogo dopo 20 giorni circa. Si notò subito l'arresto del diffondersi del male ed una notevole diminuzione della colorazione rosso-livido. Si fece una seconda applicazione e, dopo altri 15 giorni, si ebbe il distacco dello strato di polimero. La superficie si presentò allora di colore roseo, tipico dell'epidermide in fase di guarigione. Fu fatta infine una terza applicazione a cui seguì la fase ricostitutiva della pelle. Il medico giudicò che la pelle ricostituita presentava un aspetto notevolmente migliore di quella osservabile in casi analoghi di guarigioni ottenute con trattamenti radioterapici combinati con applicazioni di farmaci specifici.

Si deve notare a questo proposito che l'azione lenitiva nei confronti delle manifestazioni infiammatorie esplicata dai polimeri reattivi secondo la presente invenzione è da ricondursi ^{anche} alle proprietà antiistaminiche che essi presentano. I radicali isocianici bloccano infatti e neutralizzano chimicamente le

molecole di istamina, che si liberano dai tessuti in concomitanza con i fenomeni morbosi, legandosi ai gruppi amminici da esse posseduti.

ESEMPIO 24

Un caso di patologia cutanea in cui si ebbe la formazione di screpolature superficiali, più propriamente di ragadi, sulla superficie palmare ed interdigitale delle mani e della zona plantare dei piedi fu trattato con una combinazione di prodotti secondo quanto descritto nell'esempio 18 e guarì in breve tempo. Subito dopo l'applicazione del preparato scomparve il bruciore classico delle ragadi; le mani furono tenute distese con le dita divaricate ed i piedi furono tenuti liberi dal contatto con corpi estranei per 30 minuti primi fino ad ottenere un discreto grado di essiccamento. Dopo tre giorni, attraverso la pellicola trasparente di polimero, si poteva osservare già la perfetta cicatrizzazione delle ferite.

ESEMPIO 25

Delle combinazioni di prodotti secondo quanto indicato negli esempi 15, 16, 17, 18, e 20 furono impiegate per curare casi di geloni (eritema pernio) alle mani ed ai piedi, con ottimi risultati dimostrati dalla neutralizzazione dell'irritazione cu-

S.I.B.
N.I.

tanea conseguente alla particolare patologia. Dopo 15 - 20 giorni, la cura si concludeva positivamente con la perfetta guarigione.

ESEMPIO 26

Una combinazione di componenti come riportato nell'esempio 20 è stata impiegata per curare delle piaghe da decubito alla regione sacrale di una anziana donna inferma.

In precedenza la donna era stata curata con applicazioni frequenti di prodotti siliconici senza risultati positivi, ma anzi con una estensione progressiva della zona piagata.

L'applicazione del prodotto secondo la presente invenzione fu eseguita dopo aver ben asciugato la parte; la paziente avvertì immediatamente un grande beneficio, tanto che poté appoggiare con più agio la parte senza avvertire gran dolore. Dato che le precedenti applicazioni siliconiche avevano compromesso parzialmente l'adesione della pellicola secondo l'invenzione, fu necessario ripetere l'applicazione 5 giorni dopo.

Il miglioramento fu notevole, ma data la compromissione della parte conseguente ai trattamenti precedenti, fu necessario un terzo trattamento con i prodotti della presente invenzione, effettuato 15 gior-

S.I.B.
MI

ni dopo il distacco della seconda pellicola di polimero. Alla fine si ottenne la completa guarigione della parte piagata.

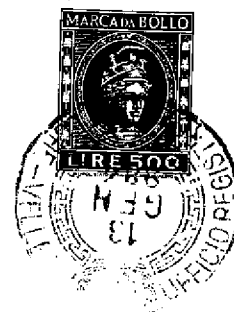
Sebbene la presente invenzione sia stata illustrata sulla base di alcuni esempi realizzativi, è ovvio che variazioni e/o modifiche potranno essere apportate sia alla descrizione sia agli esempi, senza per questo allontanarsi dallo spirito ed uscire dall'ambito di protezione dell'invenzione stessa.

RIVENDICAZIONI

1. Formulazioni terapeutiche per la cura di affezioni cutanee, caratterizzate dal fatto di essere sostanzialmente costituite da prepolimeri isocianici reattivi comprendenti radicali-NCO liberi.

2. Formulazione terapeutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto di comprendere, oltre al prepolimero isocianico reattivo con radicali-NCO liberi, anche un componente coreattivo.

3. Formulazione terapeutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che il detto polimero isocianico reattivo è scelto dal gruppo comprendente oligomeri isocianici ottenuti per addizione di polioli con isocianati alifatici, cicloalifatici o aromatici, trimeri o copolimeri allofanati o isocianurati di isocianati alifatici o cicloalifatici, op-



S.I.B.
M.I.

pure prodotti di addizione ottenuti per reazione di diisocianati con diammine o poliammine secondarie.

4. Formulazione terapeutica secondo la rivendicazione 2, caratterizzata dal fatto che il detto componente coreattivo è scelto dal gruppo comprendente prodotti di reazione di polialcoli con acidi policarbossilici alifatici o cicloalifatici, prodotti di reazione di olii naturali con polialcooli e con acidi carbossilici, prepolimeri uretanici ossidriliati, copolimeri di monomeri insaturi aventi radicali ossidrilici, amminici od ammidici; poliesteri, poliammidi, polieteri, poliammine o polilattoni.

5. Formulazione terapeutica secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzata dal fatto di contenere anche una quantità minore di solventi organici.

6. Formulazione terapeutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzata dal fatto di comprendere i comuni ausiliari e/o additivi per polimeri.

7. Formulazione terapeutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzata dal fatto di comprendere farmaci dermatotropi.

8. Formulazione terapeutica per la cura di affezioni cutanee secondo una qualsiasi delle precedenti

S.I.B.
M.

rivendicazioni, caratterizzata dal fatto di essere applicabile alla cute malata mediante pennellatura, spruzzamento o in qualsiasi altro modo opportuno.

9. Formulazione terapeutica a base di prepolimeri reattivi per la cura di affezioni cutanee sostanzialmente come descritta ed esemplificata.

pp. SOCIIMI S.r.l.
SOCIETÀ ITALIANA BREVETTI 1944

S. Ammi

BI-4962 LA/vr



l'Ufficiale Rogante
(Idillio Russo)

[Signature]