



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 264 927**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/03 (2006.01)

A61K 8/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00912570 .9**

86 Fecha de presentación : **09.03.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1161224**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2001**

54 Título: **Dispositivo para la entrega de sustancias activas cosméticas.**

30 Prioridad: **13.03.1999 DE 199 11 262**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2007

73 Titular/es: **SCS Skin Care Systems GmbH**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Roreger, Michael**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Dispositivo para la entrega de sustancias activas cosméticas.

5 En medicina y farmacia se emplean desde hace más de 20 años parches (emplastos) de sustancias activas (sistemas terapéuticos transdérmicos, TTS, de Transdermale Therapeutische Systeme) para el tratamiento, en particular, de enfermedades crónicas de seres humanos. En el caso de dichos parches tales como p. ej. parches cardíacos u hormonales, la sustancia activa entra a través de la piel en el organismo humano. La sustancia activa se entrega de una manera largamente persistente y uniforme a partir de capas de matriz o elementos de reservorio (depósito) del parche, que por
10 regla general se combinan con capas de soporte y protectoras.

El documento de solicitud de patente europea EP-A 651.984 divulga un parche medicinal con adhesivo de contacto, cuya cara trasera es de dos capas, y que consiste en una capa externa, no porosa, y en una capa interna, porosa. En la
15 capa porosa está empotrada o embebida la capa de adhesivo de contacto.

En el documento de solicitud de patente japonesa JP-A 6.056.660 se describe un parche que contiene una solución acuosa de diclofenaco - sodio y ésteres con ácidos grasos de alcoholes polihidroxílicos, que se ha dispersado en un gel que contiene agua.

20 El documento de solicitud de patente internacional WO 98/42303 divulga un parche cosmético, que no es pegajoso en el estado seco y que, por lo tanto, antes de su uso, debe ser humedecido o aplicado sobre un sitio húmedo de la piel.

También para aplicaciones cosméticas existen entretanto parches de sustancias activas, en particular para el cuidado y aseo de la piel, que sin embargo no entregan las sustancias activas a través de la piel a la circulación sanguínea, sino
25 solamente en la piel a tejidos epidérmicos y subcutáneos.

Igual que en el caso de aplicaciones farmacéuticas tales parches se emplean en el caso de que para el tratamiento de la piel sea necesaria una aportación uniforme de sustancias activas durante un prolongado período de tiempo de utilización, y cuando tal aportación de sustancias activas no se pueda conseguir con las habituales formulaciones tales como pomadas, cremas o lociones, que se han de aplicar múltiples veces en cortos intervalos de tiempo.
30

Así, el documento de patente de los EE.UU. US-A-5.723.238 describe un producto cosmético adhesivo para el tratamiento de las arrugas y patas de gallo, que en una capa adhesiva contiene una mezcla de sustancias activas a base de vitamina E, vitamina A y extracto de Aloe vera. El documento EP-A-764.441 describe de una manera enteramente
35 general un parche para la entrega regulada de sustancias activas cosméticas, que comprende un reservorio hidrófobo, en el que están dispersadas partículas de sustancias activas. En un principio similar en cuanto a productos se basa también el documento US-A-5.785.978, en el que se describe un método para el tratamiento de las arrugas, mediante aplicación de un parche, que contiene vitamina C pulverulenta o granulada y eventualmente otras sustancias activas y
40 coadyuvantes.

El ejemplo mencionado precisamente en último término hace más que manifiestas las desventajas de tales parches. Para un experto en la especialidad se conoce de los parches farmacéuticos de sustancias activas, el hecho de que las sustancias activas solamente en una forma disuelta o solubilizada son capaces de difundirse y pueden penetrar en la
45 piel. Los polvos y granulados no están en situación de actuar de esta manera.

Los sistemas terapéuticos transdérmicos contienen, por lo tanto, por regla general sustancias coadyuvantes, que disuelven por lo menos parcialmente a la sustancia activa que se ha de entregar, con el fin de hacer posible generalmente por primera vez la penetración de la sustancia activa en la piel y su distribución en tejidos cutáneos. Por regla general,
50 se emplean también además sustancias coadyuvantes adicionales, que deben favorecer precisamente este proceso, a saber la resorción.

Para parches cosméticos, el documento WO-A-97/48387 describe un paso en esta dirección. Se describe un dispositivo en forma de un parche para la administración por vía tópica de una formulación contra el acné; la formulación
55 contiene por lo menos dos sustancias activas diferentes y puede comprender eventualmente también agentes solubilizantes para las sustancias activas. El documento de patente británica GB-A-2.265.086 describe, por el contrario, un parche para la administración por vía percutánea de una o varias sustancias activas con una actividad inhibidora de la tirosinasa destinadas a aclarar el color de la piel. Este parche puede contener además sustancias coadyuvantes tales como estabilizadores, solubilizantes, agentes sedantes de la piel y fomentadores de la penetración.

60 Por razones legales en cuanto a medicamentos, los parches de sustancias activas farmacéuticas (TTS) contienen por regla general solamente una única sustancia activa. La cantidad de la sustancia activa que se ha de entregar, y por consiguiente también la cantidad de sustancias coadyuvantes solubilizantes y fomentadoras de la resorción, es solamente de unos pocos miligramos en la mayor parte de los productos que se encuentran en el mercado.

65 En las solicitudes de patentes antes mencionadas se describen, por el contrario, unos parches en cuyos casos están incorporadas en una capa adhesiva por lo menos dos diferentes sustancias activas, en unas concentraciones que en parte son relativamente altas. Con el fin de poder entregar a la piel estas sustancias activas persistentemente de una manera

uniforme para conseguir un efecto prolongado, se necesitan por lo tanto por lo menos dos agentes solubilizantes y eventualmente también dos diferentes agentes fomentadores de la penetración, en las concentraciones necesarias.

5 Exactamente aquí se presentan los problemas y las desventajas de los parches con sustancias activas cosméticas de acuerdo con el estado de la técnica. Los agentes solubilizantes y fomentadores de la penetración son, en la mayor parte de los casos, sustancias líquidas, que no solo favorecen el transporte de las sustancias activas, sino que también tienen por lo general la desagradable propiedad de que ellas, a causa de sus propiedades físicas, hacen muy blandas a las capas de adhesivos.

10 Si se intenta realmente incorporar 4 diferentes líquidos solubilizantes y fomentadores de la resorción en una concentración suficiente, p. ej. en una capa con un adhesivo de acrilato tal como se describe en las solicitudes citadas, entonces ésta se vuelve tan blanda que se deshilacha y al retirarse de la piel deja tras de sí unos residuos, que luego se deben de separar por lavado con disolventes orgánicos.

15 Con dispositivos de acuerdo con el estado de la técnica no se puede formular por lo tanto ningún tipo de parches de sustancias activas, que sean aptos para el uso, en los que se pueda incorporar, directamente en una o varias capas de adhesivos la cantidad necesaria para una actividad cosmética de sustancias activas y sustancias coadyuvantes apropiadas. Por lo tanto, fue misión del presente invento encontrar formulaciones para capas de adhesivos de parches, que puedan recibir por lo menos parcialmente disueltas y entregar de manera regulada una o varias sustancias activas en
20 común con las sustancias coadyuvantes apropiadas en una alta concentración, sin tener en este caso las desventajas de los productos de acuerdo con el estado de la técnica.

De manera sorprendente, la solución para el problema planteado por esta misión se pudo encontrar en un parche, que consiste en una capa de soporte, en una capa protectora y en una capa de adhesivo de contacto, sensible a la
25 presión, para la entrega regulada de sustancias activas cosméticas a la piel, que está caracterizado porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene

- a) 20-60% en peso de por lo menos una sustancia, que confiere a la capa propiedades adhesivas por contacto y pertenece al conjunto de los poliacrilatos y/o de los copolímeros de etileno y acetato de vinilo;
- 30 b) 4-40% en peso de por lo menos un polímero estructural, que confiere a la capa coherencia interna y resistencia mecánica y pertenece al conjunto de los poli(metacrilatos), las poli(vinil-pirrolidonas) o los derivados de celulosa;
- 35 c) 1-20% en peso de por lo menos una sustancia, que hace posible la disolución por lo menos parcial de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en una capa adhesiva por contacto con la composición de acuerdo con a) y b), y que pertenece al conjunto de los alcoholes uni- y pluri-valentes así como de sus derivados y/o de las grasas y los aceites vegetales;
- 40 d) 1-20% en peso de por lo menos una sustancia que favorece la absorción de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en la piel y que pertenece al conjunto de los ácidos grasos con una longitud de cadena de C₈ a C₁₈, así como de sus ésteres; y
- 45 e) 0,1-35% en peso, preferiblemente 0,2-30% en peso, en particular 0,3-25% en peso de por lo menos una sustancia activa cosmética o de la formulación de por lo menos una sustancia activa cosmética.

Las capas de adhesivos de contacto, sensibles a la presión, en el sentido de este invento, consisten en adhesivos de contacto con cuya ayuda se pueden unir confiablemente a la temperatura ambiente y bajo una pequeña presión capas de adhesivos con superficies tales como por ejemplo la piel humana, y que tienen una consistencia (cohesión) interna,
50 que hace posible una eliminación sin dejar residuos de la capa de adhesivo de contacto, y por consiguiente del parche, desde la superficie de aplicación mediante un sencillo desprendimiento por arranque.

En el caso de parches cosméticos, en los que se entregan sustancias activas cosméticas desde capas de adhesivos de contacto, sensibles a la presión, de un modo regulado a la piel, les corresponde una importancia decisiva a la
55 composición de la capa de adhesivo de contacto para los procesos de la liberación de una sustancia activa cosmética y a su penetración en las capas individuales de la piel.

Una de las funciones principales de la piel humana es su cometido como barrera de permeabilidad, estando esta propiedad vinculada estrechamente con la composición de la doble capa de lípidos. Esta capa no es permeable para
60 iones ni para la mayor parte de las sustancias polares. Puesto que, para la penetración, una sustancia debe perder primeramente su envoltura de hidratos, entonces la doble capa de lípidos se debe disolver en el hidrocarburo y a través de éste debe difundirse hacia la otra cara, donde ella es disuelta, o por lo menos solubilizada, de nuevo en agua.

El espectro de sustancias, que tienen las propiedades físicas y químicas necesarias para la penetración, es extraordinariamente limitado. En el caso de sustancias que, a causa de sus propiedades, son más bien inapropiadas para una penetración en la piel, se hace uso, por lo tanto, de determinadas sustancias coadyuvantes y respectivamente de siste-
65 mas auxiliares complejos (p. ej. liposomas, nanosomas, etc.), mediante los cuales la sustancia que entra en cuestión debe ser transportada a través de las capas de barrera. Una condición fundamental para la función de un tal sistema de

ES 2 264 927 T3

transporte es, sin embargo, el hecho de que la o las sustancia(s) activa(s) es (son) liberada(s) primeramente desde el vehículo de aplicación (pomada, crema o también parche) y se debe entregar a la piel junto a la interfase entre vehículo y piel.

Esto, sin embargo, es posible solamente en el caso de que la o las sustancia(s) activa(s) esté(n) contenida(s), es decir disuelta(s) o solubilizada(s), en el vehículo en una forma capaz de difundirse. El sistema de sustancias coadyuvantes para el transporte de una sustancia activa a través de la piel se debe combinar por lo tanto por regla general con un sistema de sustancias coadyuvantes para el transporte de sustancias activas dentro del vehículo de aplicación y para la liberación de una sustancia activa.

Cuáles de las sustancias coadyuvantes conocidas y dermatológicamente probadas para tales sistemas de transporte, han de ser las que entran en consideración, depende en cada caso individual de las propiedades de la respectiva sustancia activa, en particular de la solubilidad. Independientemente de esto, estas sustancias coadyuvantes propiamente dichas, sin embargo, a causa de sus propiedades físicas y químicas, deben ser asociadas a determinados grupos de sustancias, para las que de nuevo tal como se ha mencionado al comienzo, es común el hecho de que han de tener propiedades reductoras de la viscosidad y plastificantes. Ésta es ciertamente, por un lado, una premisa para la solubilización en el vehículo y respectivamente para el transporte a través de membranas biológicas de la piel, pero, por otro lado, también con una concentración creciente de tales sustancias coadyuvantes, conduce a una licuación creciente del respectivo vehículo de aplicación.

El problema principal, al formular una capa de adhesivo de contacto capaz de funcionar para parches destinados a la entrega de sustancias activas cosméticas, consistió por lo tanto en combinar sistemas de disolventes y respectivamente solubilizantes y de transporte para sustancias activas con sustancias coadyuvantes de adhesivos, de tal manera que no se perjudiquen persistentemente ni las propiedades ni la capacidad funcional de la capa de adhesivo de contacto mediante una disminución de la viscosidad.

No se pudo encontrar ninguna solución general para este problema. Una capa de adhesivo de contacto estable y capaz de funcionar se obtiene solamente en el caso de que se combinen determinadas clases de sustancias de disolventes o solubilizantes, en mezcla con una determinada clase de sustancias de agentes de transporte con adhesivos de contacto seleccionados, y se consolide mediante adicionales agentes formadores de estructura para la consistencia interna. Así, el resultado deseado no se puede conseguir por ejemplo con los adhesivos de contacto ampliamente propagados, tomados entre el conjunto de los cauchos naturales y sintéticos y sus derivados.

La capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene por lo tanto 20-60% en peso, preferiblemente 25-55% en peso, en particular 30-50% en peso, de por lo menos una sustancia, que confiere propiedades adhesivas por contacto a la capa, y que pertenece al conjunto de los poliacrilatos y/o de los copolímeros de etileno y acetato de vinilo.

Los poliacrilatos, los polimetacrilatos y sus copolímeros pertenecen preferiblemente al grupo de los polímeros de ésteres alquílicos tales como por ejemplo acrilato de butilo, acrilato de isobutilo, acrilato de hexilo, acrilato de octilo, acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de isooctilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de isobutilo, metacrilato de 2-etil-hexilo o metacrilato de isooctilo.

Además, la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene 4-40% en peso, preferiblemente 6-35% en peso, en particular 8-30% en peso, de por lo menos un polímero estructural, que confiere a la capa consistencia interna y resistencia mecánica y que pertenece al grupo de los polimetacrilatos, de las poli(vinil-pirrolidonas) o de los derivados de celulosa. Como polímero estructural, tomado entre el conjunto de los polimetacrilatos, se prefiere especialmente un copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo).

Apropiados derivados de celulosa son, por ejemplo, metil-celulosa, etil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa, carboximetil-celulosa de sodio, acetato-ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa, etil-carboxietil-celulosa, acetato-succinato de celulosa o succinato de etil-celulosa.

La capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene, además de esto, 1-20% en peso, preferiblemente 2-18% en peso, en particular 3-15% en peso, de por lo menos una sustancia que hace posible la disolución, por lo menos parcial, de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, y que pertenece al conjunto de los alcoholes uni- y pluri-valentes así como de sus derivados y/o de los aceites y las grasas vegetales.

Apropiados alcoholes uni- y pluri-valentes y sus derivados son, por ejemplo, etanol, propanol, isopropanol, butanol, octanol, decanol, dodecanol, alcohol cetílico, propilen-glicol, 1,3-butilen-glicol, glicerol, poli(etilen-glicoles), poli(propilen-glicoles) o polímeros de bloques de poli(etilen-glicoles) y poli(propilen-glicoles). Grasas y aceites vegetales, que se adecuan para la solubilización de una sustancia activa cosmética, pueden ser, por ejemplo, aceite de almendras, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de linaza, aceite de yoyoba, aceite de aguacate, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de pepita de palma, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de albaricoque, aceite de almendra de melocotón, aceite de germen de trigo, aceite de germen de maíz, aceite de adormidera, aceite de alazor, aceite de girasol o aceite de semilla de algodón.

Además, la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene 1-20% en peso, de manera preferida 2-18% en peso, en particular 3-15% en peso, de por lo menos una sustancia, que favorece la absorción de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en la piel (fomentador de la resorción, intensificador), y que pertenece al conjunto de los ácidos grasos con una longitud de cadena de $C_8 - C_{18}$, así como de sus ésteres.

Apropiados ácidos grasos pueden ser ácidos grasos saturados tales como por ejemplo ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, o ácidos grasos insaturados tales como ácido oleico, ácido linoleico o ácido linolénico. Entre el gran conjunto de los ésteres de ácidos grasos $C_8 - C_{18}$ son apropiados de manera preferida miristato de isopropilo, oleato de etilo, laurato de metilo, un monolaurato de poli(etilen-glicol), monolaurato de glicerol, monocaprilato de glicerol y dicaprilato de propilen-glicol. Los ésteres de ácido caprílico, mencionados en último término, son apropiados en particular para fomentar la resorción de sustancias activas solubles en agua.

La capa de soporte del parche puede ser permeable u oclusiva y puede consistir por ejemplo en una lámina de material sintético, un papel, un tejido o un velo.

Materiales apropiados para la capa trasera flexible son, por ejemplo, poliésteres, poliamidas, polietilenos, polipropilenos, poliuretanos, poli(cloruros de vinilo). y ciertamente tanto como las denominadas láminas "Solo" como también en forma de láminas en emparedado ("Sándwich") en una combinación de láminas a base de diferentes materiales sintéticos, tomados entre éstos. Las láminas pueden además ser revestidas con aluminio por aplicación desde fase vapor, o bien forradas con una lámina de aluminio.

Materiales apropiados para la capa protectora desprendible son, por ejemplo, poliésteres, polietilenos, polipropilenos, así como papeles, que están revestidos con estos materiales y eventualmente revestidos con aluminio por aplicación desde fase vapor o bien forradas con una lámina de aluminio. Además, las láminas, y respectivamente los papeles, se revisten con siliconas con el fin de conferirles las propiedades de renovado desprendimiento.

Las sustancias activas cosméticas, contenidas en la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, sirven preferiblemente

- para el humedecimiento de la piel tales como por ejemplo ácido láctico, ácido glicólico, ácido aspártico, ácido pirrolidona-carboxílico, urea, glicina, serina y extractos de Aloe vera o de algas,
- para el tratamiento de las arrugas tales como por ejemplo ácido hialurónico, quitosana, colágeno o ácido ascórbico,
- para el tratamiento de fenómenos de envejecimiento de la piel tales como por ejemplo las vitaminas A y E,
- para el tratamiento de pústulas tales como por ejemplo ácido salicílico, azufre o peróxido de benzoílo,
- para el aclaramiento del color de la piel tales como por ejemplo hidroquinona o ácido kójico,
- para el atirantamiento de la piel tales como extractos de Gingko biloba, avena, *Centella asiatica* o *Echinacea purpurea*,
- para la regeneración y la revitalización de la piel tales como por ejemplo vitaminas, ceramidas, glicoproteínas o escualenos,
- para la sedación de la piel y la inhibición de las inflamaciones, extractos de *Hypericum perforatum* o *Matricaria chamomilla*.

Las sustancias activas se pueden incorporar en la capa de adhesivo de contacto a solas o en mezclas entre sí, pero también se pueden incorporar en forma de formulaciones prestas para el uso, preferiblemente soluciones, extractos, lociones, pomadas, cremas o geles.

Las sustancias cosméticas, contenidas en la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, sirven preferiblemente para el humedecimiento de la piel, el tratamiento de las arrugas, el tratamiento de fenómenos de envejecimiento de la piel, el tratamiento de pústulas, el aclaramiento del color de la piel, el atirantamiento de la piel, o la regeneración y la revitalización de la piel.

Para el ajuste planificado de determinadas propiedades de liberación o también de propiedades especiales del parche propiamente dicho tales como por ejemplo intensidad de la fuerza adhesiva o duración de la adhesión sobre la piel, la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, puede comprender otras sustancias coadyuvantes tales como sustancias elevadoras de la viscosidad, reductoras de la irritación y agentes sedantes de la piel, agentes retenedores de la humedad, plastificantes, agentes de conservación, agentes desinfectantes, reguladores del pH, antioxidantes, perfumes, colorantes, materiales de carga y relleno, o resinas adhesivas.

A las sustancias elevadoras de la viscosidad pertenecen de manera preferida gelatinas, polisacáridos vegetales tales como alginatos, pectinas, carragenanos o xantano, derivados de celulosa tales como metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-metil-celulosa o carboximetil-celulosa de sodio, almidones y derivados de almidones, galactomanano y derivados de galactomanano, poli(alcoholes vinílicos), copolímeros de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo, poli(etilen-glicoles) y poli(propilen-glicoles).

Sustancias reductoras de la irritación y agentes sedantes de la piel son, por ejemplo, rutina, escualeno, un extracto de manzanilla, bisabolol, camazuleno, guayazuleno, farnesol, sitosterina, un glicósido de sitosterol, ácido glicirretínico y sus ésteres.

Como agentes retenedores de la humedad, la capa de adhesivo de contacto puede comprender por ejemplo glicerol, propilen-glicol, sorbitol, manitol, poli(etilen-glicoles) o poli(propilen-glicoles).

Como plastificantes, la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, puede contener ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo o acetil-citrato de trietilo, ésteres de ácido tartárico tales como tartrato de dibutilo, ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol o triacetato de glicerol, ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo o ftalato de dietilo y/o agentes tensioactivos hidrófilos, de manera preferida agentes tensioactivos no iónicos e hidrófilos tales como p. ej. ésteres parciales con ácidos grasos de azúcares, ésteres con ácidos grasos de poli(etilen-glicoles), ésteres con alcoholes grasos de poli(etilen-glicoles) o ésteres con ácidos grasos de sorbitán y poli(etilen-glicoles).

Como agentes de conservación se pueden utilizar p. ej. p-Cl-m-cresol, alcohol fenil-etílico, alcohol fenoxi-etílico, cloro-butanol, éster metílico de ácido 4-hidroxi-benzoico, éster propílico de ácido 4-hidroxi-benzoico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetil-piridinio, diacetato o gluconato de clorhexidina, etanol o propilen-glicol.

Como agentes desinfectantes se pueden utilizar p. ej. halógenos tales como polividona-yodo, compuestos halogenados tales como hipoclorito de sodio o cloruro de tosilo y sodio, agentes oxidantes tales como peróxido de hidrógeno o permanganato de potasio, compuestos de aril-mercurio tales como mercuriborato de fenilo o merbromina, compuestos de alquil-mercurio tales como tiomersal, compuestos orgánicos de estaño tales como benzoato de tri-n-butil-estaño, compuestos de plata y proteínas tales como acetil-tanato de plata y proteínas, alcoholes tales como etanol, n-propanol o isopropanol, fenoles tales como timol, o-fenil-fenol, 2-bencil-4-cloro-fenol, hexaclorofeno o hexilresorcinol, o compuestos nitrogenados orgánicos tales como 8-hidroxi-quinolina, cloroquinaldol, clioquinol, etacridina, hexetidina, clorhexidina o ambazona.

Se pueden utilizar como reguladores del pH, por ejemplo, un tampón de glicerol, un tampón de citrato, un tampón de borato o un tampón de ácido cítrico y fosfato.

Como antioxidantes se pueden utilizar por ejemplo ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, acetato de tocoferol, galato de propilo, butil-hidroxi-anisol o butil-hidroxi-tolueno.

Como materiales de carga y relleno se pueden utilizar p. ej. celulosa microcristalina, óxido de aluminio, óxido de zinc, óxido de titanio, talco, dióxido de silicio, silicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, caolín, almidones hidrófobos, estearato de calcio o fosfato de calcio.

Como resinas se pueden utilizar p. ej. resinas epoxídicas, resinas de melamina, resinas de fenol y formaldehído, y resinas de resorcinol y formaldehído, pudiéndose emplear también, entre otras, las resinas modificadas seguidamente mencionadas: colofonia hidrogenada, colofonia polimerizada, ácidos resínicos dimerizados, colofonia desproporcionada, ésteres metílicos de colofonia, ésteres de glicerol de colofonia hidrogenada, ésteres metílicos de colofonia hidrogenada, ésteres de pentaes, ésteres de trietilen-glicoles de colofonia hidrogenada, alcohol hidroabietílico y sus derivados, ésteres de glicerol, diésteres de trioles y ésteres de pentaes de ácidos resínicos, ésteres de pentaes de colofonia polimerizada, ésteres de pentaes de colofonia dimerizada, ésteres de glicerol de colofonia dimerizada, ésteres de colofonia modificada con ácido maleico o con fenoles, resinas hidrocarbonadas aromáticas y alifáticas, resinas hidrogenadas, resinas politerpénicas y resinas terpénicas modificadas.

La capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, del parche conforme al invento, se formula preferiblemente de una sola capa, pero puede estar constituida también por capas múltiples, estando contenida, por lo menos en una capa, una sustancia activa cosmética.

Una constitución de capas múltiples puede ser necesaria, por ejemplo, cuando con el fin de conseguir un determinado perfil de liberación, con liberación persistente de una sustancia activa cosmética a lo largo de un período de tiempo prolongado, se reúnen capas con diferentes concentraciones de sustancias activas, de acuerdo con procedimientos conocidos, para formar un cuerpo compuesto. Por la misma razón, se puede combinar una capa de adhesivo de contacto, que contiene sustancias activas, con una que esté libre de sustancias activas, que entonces actúa como elemento de regulación para la liberación. También en el caso de que diferentes sustancias activas se tengan que liberar de una manera diferente, se aconseja una constitución de capas múltiples de la capa de adhesivo de contacto del parche conforme al invento.

Para la producción de la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, la masa adhesiva, necesaria para

ES 2 264 927 T3

esto, se puede formular en forma de una solución orgánica, en forma de una dispersión acuosa o, como lo muestran también los Ejemplos, en el caso de sustancias activas sensibles térmicamente, como una masa fundida exenta de disolventes y dispersantes. Las masas adhesivas se pueden elaborar, de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la especialidad, mediante extrusión, colada, aplicación por proyección, aplicación por impresión o

5 estampación, aplicación con rodillos o aplicación con rasquetas, a partir de una solución, dispersión o masa fundida sobre un sustrato apropiado, que es preferiblemente la capa protectora del parche conforme al invento. Después de la desecación o del enfriamiento, la resultante capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, se combina preferiblemente de manera directa con la capa de soporte del parche.

10 Posibles formulaciones y procedimientos para la producción del parche conforme al invento destinado a la entrega regulada de una sustancia activa cosmética a la piel, de un modo correspondiente a las características de la reivindicación principal, se explican a continuación a modo de ejemplo, sin que el invento esté limitado a ellas.

Ejemplo 1

15 En 44,5 g de acetato de etilo se disuelven 31,5 g del polímero estructural copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo). La solución se introduce con agitación en 111 g de una solución al 50% del polímero adhesivo por contacto poli(acrilato de etil-hexilo) en acetato de etilo. En la solución del polímero estructural y del polímero adhesivo por contacto se introducen con agitación de manera consecutiva 1 g del polímero estructural poli(vinil-pirrolidona), 2 g

20 de dicaprilato de propilen-glicol (fomentador de la resorción para una sustancia activa cosmética hidrófila), 2 g de glicerol y 3 g de propilen-glicol, así como 2 g de un extracto de Aloe vera y 2,5 g de un extracto de algas.

La masa homogénea se aplica como revestimiento con un peso por unidad de superficie (= gramaje) de 200 g/m² mediante aplicación con rodillos sobre una lámina siliconizada de poliéster, y se seca a una temperatura de 60°C en un

25 canal de desecación con aire circulante. Después de haber secado, una lámina de soporte de polietileno se aplica por forrado sobre la capa secada de adhesivo de contacto, sensible a la presión.

A partir del estratificado se troquelan parches en forma de bananas. Pegados a lo largo de una noche por debajo de los ojos, los parches liberan continuamente, a lo largo de por lo menos 10 horas, las sustancias activas hidrófilas

30 destinadas a disminuir la profundidad de las arrugas de la piel.

Ejemplo 2

35 En 47 g de acetato de etilo se disuelven 31 g del polímero estructural copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo). La solución se introduce con agitación en 106 g de una solución al 50% del polímero adhesivo por contacto poli(acrilato de etil-hexilo) en acetato de etilo. En la solución del polímero estructural y del polímero adhesivo por contacto se introducen con agitación de manera consecutiva 3 g del polímero estructural etil-celulosa, 5 g de aceite de soja, 2 g de ácido oleico, 2 g de miristato de isopropilo, 2 g de palmitato de retinilo y 2 g de acetato de α -tocoferol.

40 La masa homogénea se aplica como revestimiento con un peso por unidad de superficie (gramaje) de 200 g/m² mediante aplicación con rodillos sobre una lámina siliconizada de poliéster, y se seca a una temperatura de 60°C en un canal de desecación con aire circulante. Después de haber secado, una lámina de soporte de polietileno se aplica por forrado sobre la capa secada de adhesivo de contacto, sensible a la presión.

45 A partir del estratificado se troquelan parches en unas formas destinadas a partes específicas de la cara, p. ej. la zona de la frente o la zona de la barbilla. Aplicados durante una noche, los parches liberan de una manera continua a lo largo de por lo menos 10 horas las sustancias activas lipófilas para el tratamiento de fenómenos de envejecimiento de la piel.

Ejemplo 3

Juntamente con 15 g de un éster metílico de colofonia parcialmente hidrogenada y con 35 g de colofonia hidrogenada, se funden hasta transparencia a 120°C 25 g de un copolímero de etileno y acetato de vinilo con un contenido de acetato de vinilo de 28% y 10 g de un copolímero de etileno y acetato de vinilo con un contenido de acetato de vinilo

55 de 40%, y luego se enfrían a 90°C.

En la masa fundida se introducen con agitación lentamente de manera consecutiva 2 g de etil-celulosa, 2,5 g de propilen-glicol, 2 g de glicerol, 1 g de un aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, 2 g de un monolaurato de poli(etilen-glicol), 2 g de monocaprilato de glicerilo, 1 g de ácido láctico, 0,5 g de urea, 1 g de un extracto de Ginkgo y 1 g

60 de un extracto de avena, hasta que se haya alcanzado una distribución uniforme. La masa homogénea se aplica como revestimiento sobre una lámina siliconizada de poliéster con un peso por unidad de superficie de 250 g/m², mediante aplicación con rasqueta. Después de la obtención de la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, se aplica por estratificación una lámina de soporte de polietileno, y a partir del estratificado se troquelan parches con el área de superficie deseada.

65 Después de la aplicación por pegamiento sobre la piel, se liberan de una manera continua, a partir de la capa de adhesivo de contacto, las sustancias activas con un efecto humedecedor de la piel y atirantador de la piel.

ES 2 264 927 T3

Ejemplo 4

Juntamente con 50 g de alcohol hidroabietílico y 8 g de un éster de pentaeritrito de colofonia parcialmente hidrogenada, se funden hasta transparencia a 120°C 23 g de un copolímero de etileno y acetato de vinilo con un contenido de acetato de vinilo de 28%, y luego se enfrían a 90°C. En la masa fundida se incorporan con agitación lentamente de manera consecutiva 3 g de etil-celulosa, 3 g de aceite de sésamo, 2 g de dodecanol, 2 g de un extracto de manzanilla, 1 g de un extracto de hipericón y 0,2 g de rutina, hasta que se haya conseguido una distribución uniforme.

La masa homogénea se aplica como revestimiento sobre una lámina siliconizada de poliéster con un peso por unidad de superficie de 200 g/m², mediante aplicación con rasqueta. Después de haber enfriado la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, se aplica por estratificación una lámina de soporte de polietileno, y a partir del estratificado se troquelan parches con el área de superficie deseada.

Los parches se pegan sobre partes fatigadas de la piel, y liberan a partir de la capa de adhesivo de contacto, de una manera continua, las sustancias activas sedantes de la piel, inhibidoras de las inflamaciones y revitalizantes.

Ejemplo 5

En 51,89 g de acetato de etilo se disuelven 29 g del polímero estructural copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo). La solución se incorpora con agitación en 111,7 g de una solución al 50% del polímero adhesivo por contacto poli(acrilato de hexilo) en acetato de etilo. En la solución del polímero estructural y del polímero adhesivo por contacto se incorporan con agitación de manera consecutiva 1 g de ácido salicílico, 6 g de glicerol (fomentador de la resorción para sustancias activas cosméticas hidrófilas), 1,5 g de un extracto de salvia, 1,3 g de un extracto de hamamelis, 1,2 g de un extracto de consuelda, 1,1 g de un extracto de hiedra, 1 g de un extracto de manzanilla y 0,9 g de un extracto de Aloe.

La masa homogénea se aplica como revestimiento sobre una lámina siliconizada de poliéster con un peso por unidad de superficie de 200 g/m² mediante aplicación con rodillos, y se seca a una temperatura de 60°C en un canal de desecación con aire circulante. Después de haber secado, una lámina de soporte de poliuretano se aplica por forrado sobre la capa secada de adhesivo de contacto, sensible a la presión. A partir del estratificado se troquelan pequeños parches circulares.

Pegados durante una noche sobre pústulas o comedones, los parches liberan de una manera continua a lo largo de por lo menos 10 horas las sustancias activas limpiadoras, antibacterianas y sedantes de la piel.

Ejemplo 6

En 54,05 g de acetato de etilo se disuelven 30 g del polímero estructural copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo). La solución se incorpora con agitación en 110,78 g de una solución al 50% del polímero adhesivo por contacto poli(acrilato de hexilo) en acetato de etilo. En la solución del polímero estructural y del polímero adhesivo por contacto se incorporan por agitación de manera consecutiva 5 g de agua, 5 g de glicerol (fomentador de la resorción para sustancias activas cosméticas hidrófilas), 1 g de fosfato de magnesio y ascorbilo, 0,5 g de ácido kójico y 0,2 g de arbutina.

La masa homogénea se aplica como revestimiento sobre una lámina siliconizada de poliéster con un peso por unidad de superficie de 200 g/m² mediante aplicación con rodillos y se seca a una temperatura de 60°C en un canal de desecación con aire circulante. Después de haber secado, una capa de soporte de poliuretano se aplica por forrado sobre la capa secada de adhesivo de contacto, sensible a la presión. A partir del estratificado se troquelan pequeños parches circulares.

Pegados sobre la noche sobre superficies pigmentadas o sobre descoloraciones de la piel, los parches liberan de manera continua a lo largo de por lo menos 10 horas las sustancias activas que blanquean a la piel.

REIVINDICACIONES

1. Parche, que consiste en una capa de soporte, una capa protectora y una capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, para la entrega regulada de sustancias activas cosméticas a la piel, **caracterizado** porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, comprende

- a) 20-60% en peso de por lo menos una sustancia, que confiere a la capa propiedades adhesivas por contacto y pertenece al conjunto de los poliacrilatos y/o de los copolímeros de etileno y acetato de vinilo;
- b) 4-40% en peso de por lo menos un polímero estructural, que confiere a la capa coherencia interna y resistencia mecánica y pertenece al conjunto de los poli(metacrilatos), las poli(vinil-pirrolidonas) o los derivados de celulosa;
- c) 1-20% en peso de por lo menos una sustancia, que hace posible la disolución por lo menos parcial de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en una capa adhesiva por contacto con la composición de acuerdo con a) y b), y que pertenece al conjunto de los alcoholes uni- y pluri-valentes así como de sus derivados y/o de las grasas y los aceites vegetales;
- d) 1-20% en peso de por lo menos una sustancia que favorece la absorción de una sustancia activa cosmética hidrófila y/o lipófila en la piel y que pertenece al conjunto de los ácidos grasos con una longitud de cadena de C₈ a C₁₈, así como de sus ésteres; y
- e) 0,1-35% en peso, preferiblemente 0,2-30% en peso, en particular 0,3-25% en peso de por lo menos una sustancia activa cosmética o de la formulación de por lo menos una sustancia activa cosmética.

2. Parche de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque las sustancias activas cosméticas contenidas en la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, sirven preferiblemente para el humedecimiento de la piel, el tratamiento de las arrugas, el tratamiento de los fenómenos de envejecimiento de la piel, el tratamiento del color de la piel, el atirantamiento de la piel o la regeneración y la revitalización de la piel.

3. Parche de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, contiene la formulación de una sustancia activa cosmética, que es de manera preferida una solución, un extracto, una loción, una pomada, una crema o un gel.

4. Parche de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, comprende otras sustancias coadyuvantes tales como sustancias elevadoras de la viscosidad, agentes reductores de la irritación y sedantes de la piel, agentes retenedores de la humedad, plastificantes, agentes de conservación, agentes desinfectantes, reguladores del pH, antioxidantes, perfumes, colorantes, materiales de carga y relleno o resinas adhesivas.

5. Parche de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, es un estratificado a base de varias capas, estando contenida una sustancia activa cosmética por lo menos en una capa.

6. Parche de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la capa de adhesivo de contacto, sensible a la presión, se produce a partir de una solución, dispersión o masa fundida, mediante extrusión, colada, aplicación por proyección, aplicación por impresión o estampación, aplicación con rasqueta o aplicación con rodillos.

7. Parche de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque el polímero estructural es un copoli(metacrilato de butilo y metacrilato de metilo).