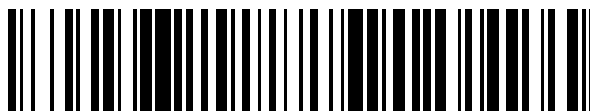


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 071**

51 Int. Cl.:

A61L 15/22 (2006.01)

A61L 15/60 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2003 E 03795957 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1583566**

54 Título: **Matriz polimérica autoadhesiva con un contenido de extracto de algas marinas y glicerina**

30 Prioridad:

23.12.2002 DE 10260873

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

05.06.2013

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG (100.0%)
UNNASTRASSE 48
20245 HAMBURGO, DE**

72 Inventor/es:

**WOELLER, KARL-HEINZ y
BERG, THORSTEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 406 071 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

Matriz polimérica autoadhesiva con un contenido de extracto de algas marinas y glicerina

5 La presente invención se refiere al uso de un polímero gelificante en agua, preferentemente de un polímero de ácido acrílico, de agua, de un extracto de algas marinas que no gelifica con alcoholes y de un alcohol mono- o polivalente para ajustar la pegajosidad, la cohesión, la consistencia y la elasticidad de matrices poliméricas autoadhesivas. La matriz puede dotarse de sustancias activas hidrófilas o también hidrófobas.

10 El mecanismo de acción de los emplastos para administrar sustancias farmacéuticas por vía cutánea está basado en un principio funcional análogo al de los sistemas terapéuticos transdérmicos (STT).

Los sistemas terapéuticos transdérmicos para cesión de sustancias activas a la piel o a través de ella son conocidos desde hace mucho tiempo y consisten en artículos en forma de parches, dotados especialmente de fármacos.

15 La aplicación tópica de medicamentos mediante sistemas de emplasto con contenido de principios activos ofrece dos ventajas fundamentales:

- Primera, con esta forma de administración se realiza una cinética de liberación del principio activo de primer orden, que permite mantener un nivel constante de sustancia activa en el organismo durante un prolongado periodo de tiempo.
- Segunda, la absorción a través de la piel evita el tracto gastrointestinal y el primer paso hepático. Ello permite la administración efectiva de menores dosis de fármacos escogidos, lo cual resulta particularmente ventajoso si se desea que el fármaco solo actúe localmente, evitando un efecto sistémico. Este es el caso, por ejemplo, del tratamiento de las dolencias reumáticas de las articulaciones o de las inflamaciones musculares.

25 La liberación de la sustancia, por ejemplo del fármaco, de un STT en función del tiempo depende de su coeficiente de reparto STT/piel y de su difusión en el ámbito del STT y de la piel.

30 Ambos factores están determinados por la composición de la matriz, que puede influir directamente en la cantidad liberada por unidad de tiempo y en la duración del efecto. Para ello se usan normalmente hidrocoloides, promotores de disolución y potenciadores, que mejoran la solubilidad y la difusión y favorecen una rápida transferencia de la sustancia del STT a la piel.

En caso ideal se consigue una cinética de liberación de primer orden, que permite una liberación de cantidades iguales por unidad de tiempo.

35 Una forma de ejecución de tales sistemas transdérmicos bien descrita en la literatura especializada son los sistemas matriciales o monolíticos que llevan el fármaco directamente incorporado en el adhesivo sensible a la presión. En el producto listo para el uso, esta matriz adherente con contenido de sustancia activa lleva usualmente por una cara un soporte impermeable a la sustancia activa y por la cara opuesta una lámina soporte con una capa separadora que se quita antes de la aplicación sobre la piel (Kleben&dichten, nº 42, 1998, p. 26 hasta 30).

45 Las citadas características de un STT evitan una aplicación frecuentemente repetida y la sobrecarga de la piel con elevadas concentraciones de sustancias activas, y por tanto su irritación, que resulta inevitable con la aplicación reiterada de productos líquidos y semisólidos. No obstante, si surgen efectos no deseados durante la aplicación de un STT, puede evitarse que persistan las molestias retirándolo enseguida.

Las ventajas del STT se resumen en una mejor aceptación por parte del usuario, que cabe atribuir a la fácil y rápida aplicación y a la prolongada eficacia de los sistemas terapéuticos transdérmicos.

50 Un requisito básico de un STT es, por una parte, una buena adherencia a la piel, que debe mantenerse durante todo el periodo de la dosificación de sustancia activa propuesta, y por otra parte la posibilidad de retirarlo sin dejar restos. También suele tenerse en cuenta que el emplasto con sustancia activa se despegue sin dolor al cabo de mucho tiempo de llevarlo. Además de masas adhesivas aplicadas en solución sobre el soporte, también pueden emplearse, entre otros, sistemas exentos de disolvente, como las masas adhesivas termofusibles, las cuales se caracterizan porque al efectuar el recubrimiento se puede prescindir del uso de disolventes y dispersantes orgánicos. Las masas adhesivas termofusibles se transforman por calentamiento en un producto líquido y de esta forma, en estado fundido, se aplican sobre los correspondientes soportes de los emplastos. Aparte de consideraciones técnicas tales como el tratamiento de disolventes, diseño de las instalaciones con protección antiexplosiva y requisitos medioambientales, también hay razones médicas para la elección de adhesivos sin disolvente. En general los sistemas terapéuticos transdérmicos se aplican sobre piel sana e intacta. Precisamente por eso es muy importante que la piel no se irrite o dañe por efecto de un medicamento. Un efecto secundario observado con frecuencia es la aparición de irritaciones cutáneas, sobre todo en caso de aplicación prolongada o repetida de un STT sobre una misma parte del cuerpo, las cuales son causadas principalmente por los componentes de la matriz adherente. En los sistemas que contienen disolventes puede encontrarse un resto de ellos tras su extracción y debido a su potencial alérgico pueden causar irritaciones cutáneas indeseadas. Por consiguiente, para la aplicación sobre la piel hay que dar preferencia a los sistemas sin disolvente, cuyas formulaciones contengan ingredientes especialmente compatibles con la piel.

Los sistemas de matriz adherente para la administración de sustancias activas farmacéuticas y/o cosméticas forman parte en Asia, sobre todo en Japón, de las prácticas tradicionales y en la farmacopea japonesa están definidos bajo el término "cataplasma". Conforme a ello los cataplasmas suelen prepararse mezclando glicerina, agua, u otras sustancias líquidas adecuadas, con principios activos pulverizados y agregando aceites esenciales.

5 En este caso la glicerina actúa como humectante para evitar un resecamiento prematuro al usar los cataplasmas.

Mientras que en los preparados asiáticos tradicionales se emplean espesantes naturales como arcillas, etc., en las últimas décadas se usan cada vez más las materias primas sintéticas modernas para la fabricación, p.ej. poli(ácido acrílico) como gelificante. De este modo los cataplasmas, generalmente pastosos, también se pueden obtener como matrices de hidrogel, con mejor apariencia y comodidad para el usuario. La patente EP 1 136 057 A1 describe un sistema de gel acuoso para uso cosmético, sin soporte ni recubrimiento, con una transparencia de al menos el 70%. En la patente EP 0 507 160 A1 se describen cataplasmas que contienen lidocaína.

15 El inconveniente de los cataplasmas ahí descritos es que para preparar las matrices básicas se necesitan muchos componentes individuales distintos, como gelificantes, espesantes, plastificantes, humectantes, estabilizadores, emulsionantes, reguladores del pH, antioxidantes, etc., y además, para los cataplasmas con sustancias activas, solubilizantes y acelerantes de penetración. Como la adherencia y la consistencia de estas matrices es el resultado de la interacción de todos los componentes individuales, el desarrollo y optimización particular de los productos en base a las especificaciones es difícil y requiere mucho tiempo.

La preparación de matrices poliméricas, en concreto de matrices de gel, a partir de poliacrilatos se conoce desde hace muchos años y se describe p.ej. en las patentes EP 0 507 160 A1, JP 11-228340 y JP 04178323. Las matrices de gel se emplean, entre otras cosas, como base adhesiva y reserva de sustancia activa en sistemas transdérmicos. Estos sistemas tienen suficiente adherencia, sobre todo sobre piel húmeda (emplasto bucal), pero por falta de mayor cohesión no pueden despegarse completamente en caso necesario.

El poli(ácido acrílico) debe reticularse para formar un gel con una estructura definida. La naturaleza del reticulante contribuye decisivamente a la estructura del gel resultante. Los agentes reticulantes habituales puede ser iones metálicos (p.ej. iones Al^{3+}) o compuestos orgánicos. La reticulación con sales de aluminio tiene lugar mediante la coordinación de grupos funcionales de oxígeno a los iones Al^{3+} . Se forma un gel densamente reticulado y muy viscoso, cuya viscosidad solo puede regularse mediante la cantidad de reticulante (Manual de tecnología de los adhesivos sensibles a la presión, página 458 y sigtes., 1999).

35 En la patente JP 11-228340 se revelan geles basados en poli(ácido acrílico) con compuestos de Al^{3+} como agentes reticulantes. El uso del compuesto de aluminio, forzosamente necesario como agente reticulante, está restringido, porque, si no, empeoran las propiedades físicas del gel. Si la proporción de reticulante aluminico es excesiva, el gel resulta demasiado duro.

40 De la literatura se conocen otros ejemplos de reticulación con iones metálicos multivalentes, p.ej. US 3900610 (sales de cinc), US 3770780 o US 3790533 (compuestos de titanio). La reticulación iónica con iones metálicos produce geles poliméricos demasiado duros, viscosos y poco adherentes (Manual de tecnología de los adhesivos sensibles a la presión, página 458 y sigtes., 1999).

45 En la patente EP 303 445 A1 se revela un emplasto con una matriz monolítica basada en polímeros hidrosolubles. Como componentes forzosamente necesarios se prevé la cleboprida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como principio activo, agua, agentes absorbentes de agua y polímeros hidrosolubles. Para los polímeros hidrosolubles el especialista puede escoger entre una serie de polímeros conocidos, como poli(alcohol vinílico), gelatinas, poli(ácido acrílico), poliacrilato sódico, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(vinilpirrolidona), gomas y otros polímeros reticulables, así como mezclas de ellos.

La patente EP 976 382 A1 describe un emplasto que contiene una matriz formada por un sistema gelificante en fase acuosa, basado en goma gellan y al menos otro hidrocólido. Se reivindica como ineludible la goma gellan. Por goma gellan entiende el especialista, tal como se define en los diccionarios técnicos, hidrocóloides obtenidos de las siguientes plantas marinas: Agardhiella tenera, Furcellaria fastigiata, Hypnea cervicornis, musciformis, spicifera, Suhria vitata. Los extractos de algas marinas no deben entenderse como pertenecientes a este grupo. Tampoco se mencionan los aspectos básicos de las características autoadhesivas, del ajuste de la fuerza de adherencia y de la elasticidad de las matrices resultantes.

60 Otro problema de la reticulación de poli(ácido acrílico) para obtener una matriz o gel autoadhesivo es que una matriz ya producida, con unas propiedades físicas, viscosidad, pegajosidad, etc., definidas, debe presentar estas mismas propiedades en un proceso de elaboración posterior. Con las tecnologías de reticulación actualmente conocidas esta reproducibilidad es costosa o no puede conseguirse en absoluto.

65 La patente EP 1 158 021 A1 revela microgeles que contienen compuestos aumentadores de la viscosidad, como los copolímeros de ácido acrílico-acrilato de alquilo, y compuestos hidrófilos como agar o carragenano.

La patente EP 1 097 712 A1 revela emplastos que contienen esteroides y la base para el gel comprende agar-agar, glicerina y poli(ácido acrílico).

5 La patente EP 970 707 A1 revela emplastos de gel refrescantes que contienen poliacrilato, glicerina y carragenano, así como principios activos antiinflamatorios.

Por consiguiente el objeto de la presente invención es desarrollar un sistema simple de matriz polimérica para cataplasmas/hidrogeles, que permita preparar selectivamente matrices de determinada consistencia y adherencia con pocas materias primas.

10 Otro objeto de la presente invención es la preparación de una matriz polimérica que permita la incorporación de sustancias activas hidrosolubles o hidrófobas y su cesión a la piel. También es un objetivo de la presente invención proporcionar emplastos que contengan las matrices poliméricas antes citadas y puedan usarse como STT.

15 Estos objetivos se resuelven mediante el uso según la reivindicación 1.

Fue sorprendente y extraordinariamente asombroso para el especialista que se lograra este conjunto de objetivos con una matriz polimérica autoadhesiva formada por un polímero gelificante en agua que preferentemente contiene como mínimo un polímero de ácido acrílico, agua, extracto de algas marinas y alcohol.

20 La matriz está constituida por un polímero gelificante en agua, preferentemente un gel de poli(ácido acrílico), como componente promotor de la adherencia. Como extracto de algas marinas se prefiere el uso de agar-agar. Como alcohol se usan sobre todo alcoholes mono- o polivalentes, preferiblemente glicerina, que actúan como agentes de consistencia. Aunque el uso de los componentes individuales para preparar cataplasmas o hidrogeles ya es conocido, hasta la fecha no se conocía el empleo premeditado de agar-agar junto con, p.ej., glicerina, como agentes de consistencia para matrices de poli(ácido acrílico).

25 Aumentando la proporción de extracto de algas marinas en matrices poliméricas, como cataplasmas/hidrogeles, se incrementa su resistencia. Sin embargo también aumenta la rigidez y disminuye la pegajosidad. Este inconveniente se puede compensar añadiendo alcohol, sobre todo glicerina. Por consiguiente, de esta manera, la matriz polimérica resultante se puede ajustar a la elasticidad deseada, manteniendo constante la proporción del extracto de algas marinas.

30 Por lo tanto se puso de manifiesto una combinación sinérgica de extracto de algas marinas con alcoholes mono- o polivalentes, preferiblemente glicerina, para garantizar la elasticidad deseada de las matrices de gel.

35 El motivo de usarlo como agente de consistencia es que el extracto de algas marinas - al contrario que las gelatinas y otros promotores de la consistencia - no forma ningún gel en combinación con alcoholes como p.ej. la glicerina o el propanodiol. Según la presente invención, como los alcoholes mono- o polivalentes se disuelven homogéneamente en agua, pero no forman geles con el extracto de algas marinas, este tipo de alcoholes sirve de agente elastificante de las matrices.

40 Como extracto de algas marinas, además del agar-agar, también se prefiere el carragenano. El carragenano es un polisacárido hidrófilo de peso molecular elevado que se obtiene de diversas algas rojas, principalmente de Chondrus crispus, por extracción con agua caliente, seguida de enfriamiento y purificación. La estructura del carragenano está formada principalmente por unidades repetidas de galactosa y 3,6-anhidrogactosa, ambas en forma sulfatada y no sulfatada. La diferencia más importante entre kappa, iota y lambda carragenano es el número y la posición de los grupos éster sulfato en las unidades repetidas de galactosa.

45 El carragenano solo puede gelificar en presencia de cationes. Según la presente invención se prefiere el kappa y el iota carragenano, que en presencia de iones calcio (kappa e iota), potasio y amonio (solo kappa) forman geles. Es particularmente ventajoso el uso de hidróxidos de cationes adecuados, porque el poli(ácido acrílico) empleado para preparar los sistemas de matriz de gel de la presente invención debe ser neutralizado para formar geles estables. Industrialmente comercializa carragenano p.ej. Lehmann & Voss & Co. con las marcas Gelcarin, Viscarin y Seaspén.

50 El agar-agar, como extracto de algas marinas especialmente preferido según la presente invención, es un coloide hidrófilo de estructura polisacárida formado por agarosa, gelificante, y agarpectina, no gelificante, que se obtiene de diversas algas marinas de la clase de las rodofíceas por extracción con agua caliente, seguida de enfriamiento y purificación. Industrialmente comercializa agar-agar p.ej. Riedel de Haen AG.

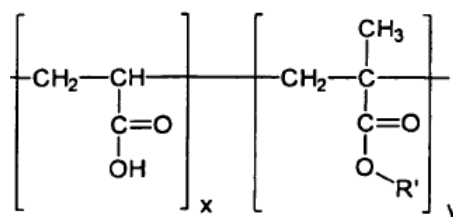
55 El extracto, en concreto agar-agar o carragenano, se emplea preferiblemente en una cantidad de 0,1 – 15% en peso, con especial preferencia de 0,5 – 5% en peso. Todos los datos de porcentaje están referidos a partes en peso de la matriz polimérica, a no ser que se diga lo contrario.

60 Los alcoholes mono- o polivalentes como p.ej. la glicerina (1,2,3-propanotriol), entre otros, se emplean ampliamente como aditivos solubilizantes o humectantes en la industria farmacéutica.

Los alcoholes mono- o polivalentes como p.ej. la glicerina se emplean preferiblemente en una cantidad de 1 – 85% en peso, con especial preferencia de 5 – 45% en peso.

5 El contenido de polímero gelificante en agua, como p.ej. el poli(ácido acrílico), en la matriz regula la adherencia. Al contrario que el agar-agar, el poli(ácido acrílico) forma geles tanto con agua como con alcoholes, por lo cual el poder de adherencia ajustado mediante la proporción de poli(ácido acrílico) permanece constante, independientemente del respectivo porcentaje de alcohol.

10 Los poliacrilatos ventajosos según la presente invención son copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo, sobre todo los del grupo de los llamados carbómeros o Carbopoles (Carbopol® es una marca registrada de la compañía B. F. Goodrich). El o los copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo ventajosos según la presente invención se caracterizan especialmente por la siguiente estructura:



15 Donde R' representa un radical alquilo de cadena especialmente larga y x e y números que simbolizan la proporción estequiométrica de cada comonomero.

20 Según la presente invención se prefieren especialmente los copolímeros de acrilato y/o de acrilato-acrilato de alquilo que vende la firma F. Goodrich con las marcas comerciales Carbopol® 1382, Carbopol® 981 y Carbopol® 5984, sobre todo los poliacrilatos del grupo de los tipo de Carbopol 980, 981, 1382, 2984, 5984 y con especial preferencia el Carbomer 2001.

25 También son ventajosos los copolímeros de acrilatos de alquilo C₁₀₋₃₀ con uno o más monómeros escogidos entre ácido acrílico, ácido metacrílico o sus ésteres, que están reticulados con un aliléter de la sacarosa o con un aliléter de la pentaeritrita.

30 El polímero gelificante en agua, sobre todo el poli(ácido acrílico) y/o sus copolímeros, se emplea preferiblemente en una cantidad del 2 – 55% en peso, especial preferencia del 5 - 30% en peso.

Las matrices poliméricas se preparan sin usar disolventes orgánicos, preferiblemente a 40 – 95°C, en mezcladoras/ amasadoras comerciales corrientes o continuamente en extrusoras apropiadas.

35 Como polímero gelificante en agua también es adecuada, entre otros, la harina de baobab.
Por consiguiente, empleando solo agua, polímero gelificante en agua, extracto de algas marinas y alcohol mono- o polivalente como materiales de partida, se pueden preparar selectivamente matrices de hidrogel blandas, flexibles y autoadhesivas como base para la elaboración y aplicación de emplastos, STT, cataplasmas o parches.

40 Para conseguir características técnicas de aplicación especiales, las matrices poliméricas se pueden mezclar con plastificantes adecuados, solubilizantes, promotores de penetración, neutralizantes como p.ej. trometamol (2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol), trietanolamina ((2,2',2"-nitritotrietanol) o NaOH, cargas y/u otros aditivos conocidos, aunque su incorporación no es obligatoria.

45 Por consiguiente la matriz de gel se puede dotar con sustancias activas hidrófilas - o incluso hidrófobas mediante un solubilizante adecuado - para curar heridas o cuidar la piel. Para incorporar sustancias activas hidrófobas puede ser útil el empleo de ciclodextrina como encapsulador.

Las ciclodextrinas (cicloamilosas, cicloglucanos) son conocidas en los preparados cosméticos y farmacéuticos.

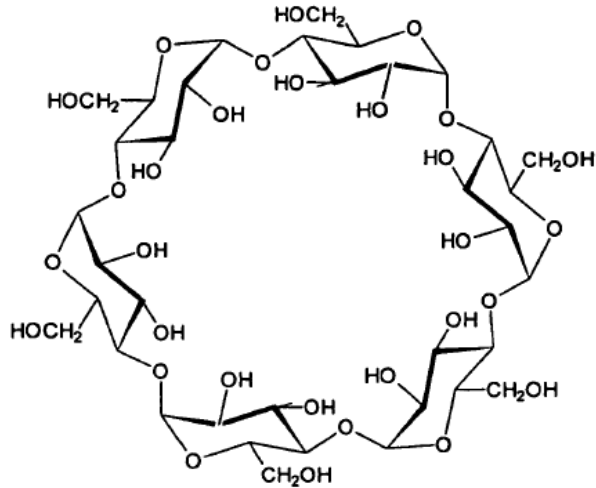
50 La mejora de la solubilidad en medio acuoso con la presencia de ciclodextrinas ha sido descrita para sustancias individuales difícilmente solubles en agua. Pueden ser ventajosos los compuestos de inclusión de una sustancia, también llamada huésped, con una especie de ciclodextrina, tanto en forma de complejos 1:1 o 1:2 como de otras relaciones molares (huésped : ciclodextrina) y también sus mezclas.

55 Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por restos de glucosa unidos mediante enlaces α-1,4. En general comprenden seis hasta ocho restos de glucosa (α-, β- o γ-ciclodextrina) unidos entre sí. Las ciclodextrinas se obtienen por acción del *Bacillus macerans* sobre almidón. Poseen un interior hidrófobo y un exterior hidrófilo. Las ciclodextrinas y sus derivados pueden formar complejos de inclusión gracias a su estructura. Son adecuadas para el

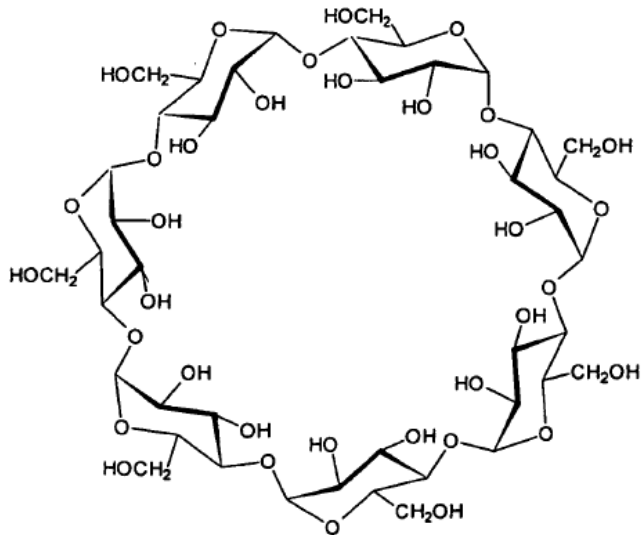
“encapsulamiento molecular” de principios activos (p.ej. como envoltura protectora de moléculas sensibles en las formulaciones cosméticas y farmacéuticas).

5 Estas aplicaciones también están descritas en una serie de patentes (p.ej. WO 98/55148, EP 0 579 435, EP 0 392 608). Sin embargo en estos documentos se describe predominantemente solo un principio activo complejoado con ciclodextrina (o con un derivado de ciclodextrina). En la patente EP 0756 493 se describen complejos de inclusión de componentes múltiples, pero visto más exactamente se trata de una sal y no de una mezcla de componentes ácido-base.

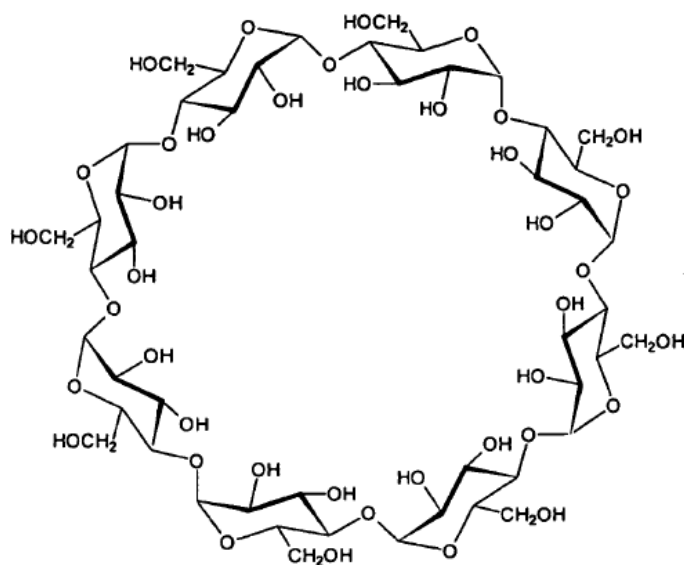
10 De aquí en adelante “ciclodextrina y/o un derivado de ciclodextrina” se refiere a ciclodextrinas con distinto número de unidades de glucosa en la molécula anular y también a derivados de estos compuestos.



α -Ciclodextrina



β -Ciclodextrina

 **γ -Ciclodextrina**

- 5 La o las ciclodextrinas se emplean preferiblemente a una concentración de 0,0005 hasta 20,0% en peso, sobre todo de 0,01 hasta 10% en peso y con especial preferencia a una concentración de 0,1 hasta 5,0% en peso.

Según la presente invención es ventajoso el uso de ciclodextrinas naturales sustituidas con grupos polares y/o apolares. Aquí cabe mencionar de manera preferente, pero no exclusiva, metil-, especialmente metil- β -ciclodextrina aleatoria, etil- e hidroxipropilciclodextrina, por ejemplo HP- β -ciclodextrina o HP- γ -ciclodextrina.

10 Las especies de ciclodextrina especialmente preferidas en la presente invención son γ -ciclodextrina e hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Otro estado técnico se encuentra en las siguientes publicaciones:

- 15 K. Uekama y otros, Chemical Reviews, 1998, 98, 2045-2076, "Cyclodextrin drug carrier systems".
 T. Loftsson, Int. J. Dermatology, 1998, 37, 241-246, "Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology".
 J. Zatz y otros Cosmetics & Toiletries, 1997, 112, julio, p. 39 y sigtes., "Applications of cyclodextrins in skin products".
 U. Citernesi, Cosmetics & Toiletries, 1995, 110, marzo, p. 53 y sigtes., "Cyclodextrins in functional dermocosmetics".

- 20 Las ciclodextrinas y los complejos de inclusión ciclodextrina-huésped o las mezclas de ciclodextrina-sustancia empleadas según la presente invención pueden incorporarse sin dificultades en la matriz polimérica.

En una forma de ejecución especialmente preferida de la presente invención, la matriz polimérica o matriz de gel contiene principios activos farmacéuticos para su cesión local controlada o bien sistémica a/en la piel, en cantidades del 0 - 35% en peso, preferiblemente del 0 - 15% en peso.

30 Como principios activos se pueden emplear, por ejemplo, aceites etéricos. Los aceites etéricos son concentrados obtenidos de plantas, que se usan como materias primas naturales, principalmente en la industria de perfumería y alimentación, y que constan más o menos de compuestos volátiles. Como ejemplos de estos compuestos cabe citar 1,8-cineol, limoneno, mentol, borneol y alcanfor. El término aceites etéricos se usa a menudo para los componentes volátiles aún contenidos en las plantas, pero en sentido estricto se refiere a los componentes volátiles obtenidos de materias primas vegetales mediante destilación por arrastre de vapor.

35 Los aceites etéricos constan exclusivamente de componentes volátiles cuyos puntos de ebullición están en general comprendidos entre 150 y 300°C. Contienen predominantemente hidrocarburos o compuestos monofuncionales como aldehídos, alcoholes, ésteres, éteres y cetonas. Los compuestos originarios son mono- y sesquiterpenos, derivados de fenilpropano y compuestos alifáticos de cadena larga.

40 En algunos aceites etéricos predomina un componente (por ejemplo más de 85% de eugenol en el aceite de clavo de especia), en cambio otros aceites etéricos son mezclas de composición compleja de componentes individuales. A menudo las propiedades organolépticas no están marcadas por los componentes principales, sino por componentes secundarios o por trazas de compuestos, como por ejemplo el 1,3,5-undecatrieno y las pirazinas en el aceite de gálbano. En muchos aceites etéricos de importancia comercial el número de componentes identificados llega al centenar. Muchos de ellos son quirales y es muy frecuente que predomine o solo exista un enantiómero, como por ejemplo el (-)-mentol en el aceite de menta o el (-)-acetato de linalilo en el aceite de lavanda.

45

Como aceites etéricos preferidos se pueden citar: Oleum Eucalypti, Oleum Menthae piperitae, Oleum camphoratum, Oleum Rosmarini, Oleum Thymi, Oleum Pini sibiricum y Oleum Pini silverstris (*aceite de eucalipto, aceite de menta piperita, aceite alcanforado, aceite de romero, aceite de tomillo, aceite de pino de Siberia y aceite de pino silvestre*), así como los terpenos 1,8-cineol y levometanol.

Otros aceites etéricos que dignos de mención son: Oleum Abietis albae, Oleum Anisi, Oleum Aurantii Floris, Oleum Bergamottae, Oleum Calendulae infusum, Oleum camphoratum, Oleum Caryophylli, Oleum Chamomillae, Oleum Cinnamomi ceylanici, Oleum Citri, Oleum Citronellae, Oleum Cupressi, Oleum Cymbopogonis, Oleum Jecoris, Oleum Lavendulae, Oleum Macidis, Oleum Majoranae, Oleum Melaleuca viridiflorae, Oleum Melissa, Oleum Menthae arvensis, Oleum Menthae piperatae, Oleum Millefolium, Oleum Myrrhae, Oleum Myrte, Oleum Oregani, Oleum Pini sibiricum, Oleum Pinisilvestris, Oleum Salviae, Oleum Santali, Oleum Terebinthinae rectificat., Oleum Thymi Oleum Valerianae, Oleum Zingiberis y/o Teebaumöl (*aceites de abeto blanco, anís, flor de naranjo, bergamota, infusión de caléndula, alcanforado, clavo, manzanilla, canela de Ceilán, limón, citronela, ciprés, limoncillo, hígado de bacalao, lavanda, macis, mejorana, niaulí, melisa, hierbabuena, menta piperita, milenrama, mirra, mirto, orégano, pino de Siberia, pino silvestre, salvia, sándalo, trementina rectificado, tomillo, valeriana, jengibre y/o melaleuca*).

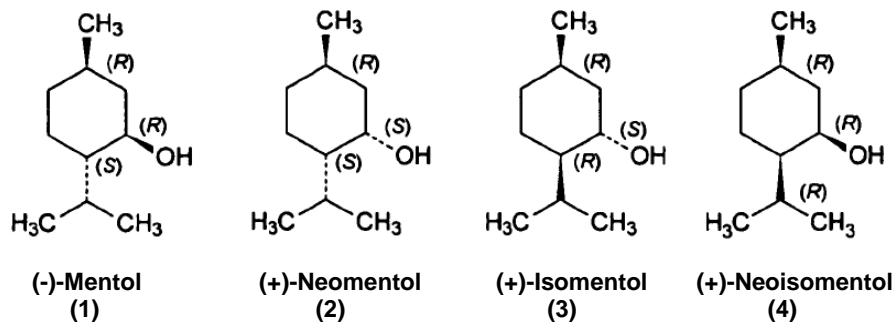
Los aceites de menta son aceites etéricos que se obtienen mediante destilación por arrastre de vapor de las hojas e inflorescencias de distintas clases de menta, ocasionalmente también de la hierbabuena.

Los aceites cítricos son aceites etéricos que se obtienen de las cáscaras de frutos cítricos (bergamota, pomelo, lima, mandarina, naranja, limón).

Los aceites cítricos constan en gran parte de hidrocarburos monoterpénicos, principalmente limoneno (excepto el aceite de bergamota, que solo contiene un 40%).

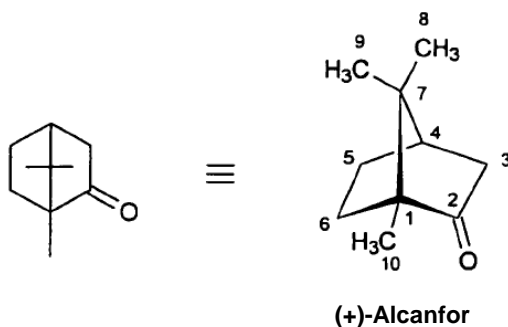
Por ejemplo, se puede usar mentol como anestésico superficial en caso de irritaciones cutáneas por quemaduras ligeras. Los productos preparados para ello proporcionan una agradable sensación de frescura y se pueden emplear para enfriar pequeñas quemaduras que no requieren tratamiento médico especializado.

El mentol tiene tres átomos de C asimétricos y por tanto existe en cuatro pares de enantiómeros diastereoisómeros (véanse las fórmulas representadas; los otros cuatro enantiómeros son las respectivas imágenes especulares).



Los diastereoisómeros, que pueden separarse por destilación, se denominan neoisomentol, isomentol, neomentol [(+)-forma: componente del aceite de menta japonés] y mentol. El más importante de los isómeros es el (-)-mentol (levomentol), en forma de prismas brillantes que huelen fuertemente a menta.

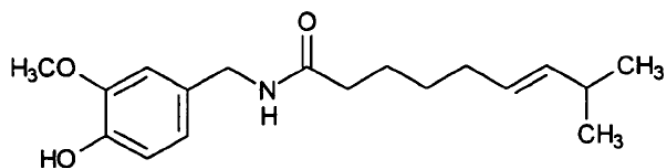
Otros principios activos que pueden añadirse a la matriz son, por ejemplo, alcanfor para tratar dolores reumáticos, neuralgias e inflamaciones. Como alcanfor se entiende la 2-bornanona, 1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptan-2-ona; véase la siguiente ilustración



La matriz polimérica de la presente invención también se puede usar en combinación con sustancias curativas como aceite de jojoba o aloe vera. Según el uso definido para estas combinaciones, de un medicamento se puede hacer un cosmético y por tanto reducir drásticamente el tiempo hasta su comercialización, gracias a los menores tiempos de aprobación.

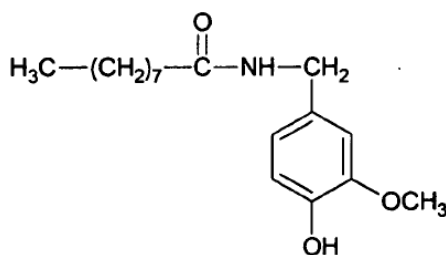
Además, para formas de ejecución ventajosas de los hidrogeles/cataplasmas también cabe citar sustancias activas hiperemizantes, como los principios activos naturales de la pimienta de cayena o principios activos sintéticos como nonivamida, derivados del ácido nicotínico, preferentemente nicotinato de bencilo o nicotinato de propilo, o bien antiflogísticos y/o analgésicos.

Como ejemplos cabe mencionar la capsaicina

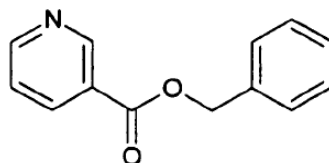


[8-Metil-trans-6-nonen-(4-hidroxi-3-metoxibencilamida)

La nonivamida

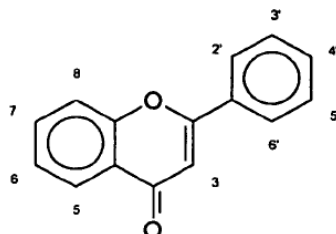


El nicotinato de bencilo



Nicotinato de bencilo

La flavona y sus derivados (con frecuencia también denominados colectivamente "flavonas") son asimismo aditivos ventajosos según la presente invención. Se caracterizan por la siguiente estructura básica (con indicación de las posiciones de sustitución):

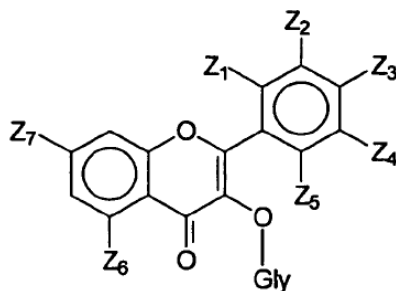


En la tabla siguiente se indican algunas de las flavonas más importantes, que también pueden usarse de modo preferente en los preparados de la presente invención:

	Posiciones sustituidas con OH							
	3	5	7	8	2'	3'	4'	5'
Flavona	-	-	-	-	-	-	-	-
Flavonol	+	-	-	-	-	-	-	-
Crisina	-	+	+	-	-	-	-	-
Galangina	+	+	+	-	-	-	-	-
Apigenina	-	+	+	-	-	-	+	-
Fisetina	+	-	+	-	-	+	+	-
Luteolina	-	+	+	-	-	+	+	-
Canferol	+	+	+	-	-	-	+	-
Quercetina	+	+	+	-	-	+	+	-
Morina	+	+	+	-	+	-	+	-
Robinetina	+	-	+	-	-	+	+	+
Gosipetina	+	+	+	+	-	+	+	-
Miricetina	+	+	+	-	-	+	+	+

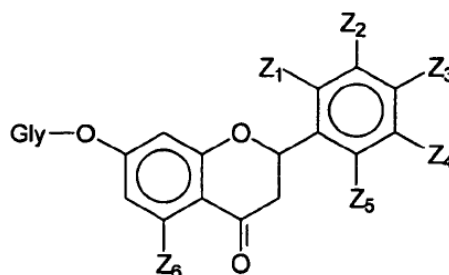
En la naturaleza las flavonas suelen hallarse en forma glicosidada.

- 5 En la presente invención los flavonoides se eligen preferentemente del grupo de sustancias de la fórmula estructural genérica



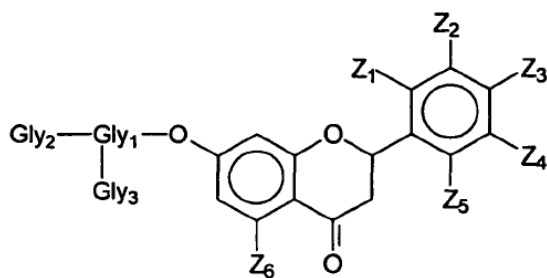
- 10 donde Z₁ hasta Z₇ se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, OH, alcoxi e hidroxialcoxi, de forma que los grupos alcoxi e hidroxialcoxi pueden ser ramificados y lineales y poseer 1 hasta 18 átomos de C, y Gly se escoge del grupo de restos de mono- y oligoglicósidos.

- 15 Según la presente invención los flavonoides también se pueden elegir ventajosamente del grupo de sustancias de la fórmula estructural genérica



- 20 donde Z₁ hasta Z₆ se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por H, OH, alcoxi e hidroxialcoxi, de forma que los grupos alcoxi e hidroxialcoxi pueden ser ramificados y lineales y poseer 1 hasta 18 átomos de C, y Gly se escoge del grupo de los radicales mono- y oligoglicósidos.

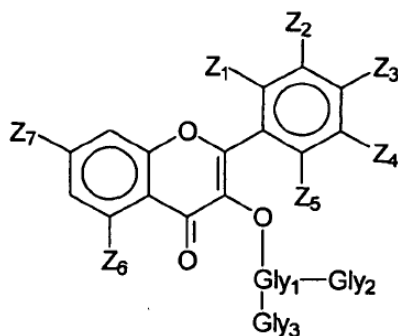
Estas estructuras se eligen preferentemente del grupo de sustancias de la fórmula estructural genérica



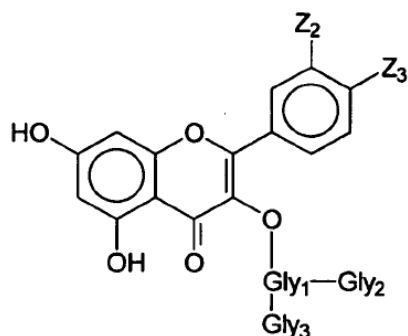
donde Gly₁, Gly₂ y Gly₃ representan radicales monoglicósidos independientemente entre sí. Gly₂ y Gly₃ también pueden representar individual o conjuntamente saturaciones con átomos de hidrógeno.

De manera preferente Gly₁, Gly₂ y Gly₃ se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por radicales hexosilo, sobre todo de los radicales ramnosilo y glucosilo. Pero también pueden emplearse ventajosamente otros radicales hexosilo, por ejemplo alosilo, altrósilo, galactosilo, gulosilo, idosilo, manosilo y talosilo. Según la presente invención también puede resultar ventajoso el uso de radicales pentosilo.

De modo ventajoso, Z₁ hasta Z₅ se seleccionan, independientemente entre sí, del grupo formado por H, OH, metoxi, etoxi y 2-hidroxietoxi, y los flavonglicósidos tienen la estructura:



De modo especialmente ventajoso los flavonglicósidos de la presente invención se escogen del grupo representado por la siguiente estructura:



donde Gly₁, Gly₂ y Gly₃, independientemente entre sí, representan radicales monoglicósidos u oligoglicósidos. Gly₂ y Gly₃, individual o conjuntamente, también pueden representar saturaciones con átomos de hidrógeno.

De manera preferente Gly₁, Gly₂ y Gly₃ se escogen, independientemente entre sí, del grupo formado por radicales hexosilo, sobre todo de los radicales ramnosilo y glucosilo. Pero también pueden emplearse ventajosamente otros radicales hexosilo, por ejemplo alosilo, altrósilo, galactosilo, gulosilo, idosilo, manosilo y talosilo. Según la presente invención también puede resultar ventajoso el uso de radicales pentosilo.

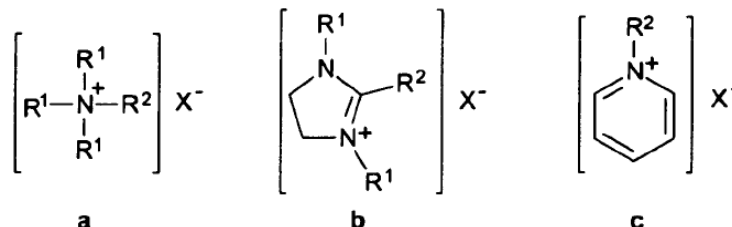
Según la presente invención resulta especialmente ventajoso escoger el o los flavonglicósidos del grupo formado por α-glucosilrutina, α-glucosilmiricetina, α-glucosilisoquercitrina, α-glucosilisoquercetina y α-glucosilquercitrina.

Según la presente invención se prefiere especialmente la α-glucosilrutina.

- De acuerdo con la presente invención también son ventajosas: naringina (aurantiina, naringenin-7-ramnoglucósido), hesperidina (3',5,7-trihidroxí-4'-metoxiflavanon-7-rutinósido, hesperidósido, hesperetin-7-O-rutinósido), rutina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavanon-3-rutinósido, quercetin-3-rutinósido, soforina, birután, rutabión, tauritina, fitomelina, melina), troxerrutina (3,5-dihidroxí-3',4',7-tris(2-hidroxietoxi)-flavon-3-(6-O-(6-desoxi- α -L-manopiranosil)- β -D-glucopiranosido)), monoxerrutina (3,3',4',5-tetrahidroxí-7-((2-hidroxietoxi)-flavon-3-(6-O-(6-desoxi- α -L-manopiranosil)- β -D-glucopiranosido)), dihidrorrobinetina (3,3',4',5',7-pentahidroxiflavanona), taxifolina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavanona), eriodictiol-7-glucósido (3',4',5,7-tetrahidroxiflavanon-7-glucósido), flavanomareína (3',4',7,8-tetrahidroxiflavanon-7-glucósido) e isoquercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxiflavanon-3-(β -D-glucopiranosido)).
- 5
- 10 Otras clases preferidas de principios activos farmacéuticos para una matriz de gel son, sin pretender ser exhaustivos en el marco de la presente invención:
- Antimicóticos, como p.ej. nafitina, amorrolfina, tolnaftato, ciclopirox
- 15 Antirreumáticos no esteroideos, como p.ej. salicilato de glicol, ácido flufenamínico, ibuprofeno, etofenamato, ketoprofeno, piroxicam, indometacina
- Antipruriginosos, como p.ej. polidocanol, isoprenalina, crotamitón
- 20 Anestésicos locales, como p.ej. lidocaína, benzocaína
- Antipsoriáticos, como p.ej. bitumen-sulfonato amónico
- 25 Queratolíticos, como p.ej. urea
- Entre los principios activos para matrices poliméricas, hidrogeles/cataplasmas o parches cabe destacar la especial importancia de los agentes desinfectantes y antisépticos.
- 30 Se designan como agentes desinfectantes aquellos que son adecuados para combatir microorganismos patógenos, por ejemplo bacterias, virus, esporas, hongos y mohos. En general se aplican sobre la superficie de la piel, ropa, aparatos, recintos, y también del agua potable, alimentos, semillas (desinfección) y como desinfectante de suelos.
- Los agentes desinfectantes de aplicación local, por ejemplo para desinfectar heridas, también se designan como antisépticos.
- 35 Los agentes desinfectantes se definen como sustancias o mezclas de sustancias que, aplicados sobre objetos o superficies, los dejan en un estado incapaz de causar infecciones. Su efecto debe ser bactericida, fungicida, virucida y esporicida, es decir globalmente microbicida. Que los agentes desinfectantes tengan un efecto bacteriostático es insuficiente. Por tanto son en general pantóxicos, es decir despliegan su acción contra todas las células vivientes.
- 40 Según el uso a que vayan destinados, los agentes desinfectantes se distinguen entre los que sirven para desinfectar la colada, superficies, instrumentos, la piel y las manos, así como heces y esputos. Por limpiadores desinfectantes se entienden aquellos artículos que adicionalmente actúan como detergentes y ocasionalmente como productos de mantenimiento.
- 45 Teniendo en cuenta los múltiples requisitos de los agentes desinfectantes, como por ejemplo amplio espectro de acción, breve tiempo de actuación, compatibilidad cutánea, baja toxicidad, compatibilidad material, etc., solo entran en consideración algunos tipos de principios activos para la aplicación deseada.
- 50 1. El grupo más importante de principios activos son los aldehídos (formaldehído, glioxal, glutaraldehído). Poseen un amplio espectro de acción, incluyendo eficacia contra los virus y efecto esporicida en caso del formaldehído y del glutaraldehído.
- 55 2. Los derivados fenólicos tienen un buen efecto bactericida, pero no son esporicidas. Frente a casi todos los demás principios activos desinfectantes tienen la ventaja de ser relativamente poco afectados por la suciedad. Por tanto son adecuados para desinfectar heces. Como representantes típicos cabe mencionar el 2-bifenilol y el p-cloro-m-cresol (4-cloro-3-metilfenol).
- 60 3. Los alcoholes se caracterizan por un rápido efecto, sin embargo solo a concentraciones bastante elevadas, de un 40-80% aproximadamente.
- 65 4. Los compuestos de amonio cuaternario, tensioactivos catiónicos (jabones invertidos) y anfotensioactivos pertenecen a la clase de los detergentes. Se caracterizan por una compatibilidad cutánea y material muy buena y por un olor neutro. En cambio su espectro de acción es limitado. A este grupo pertenecen por ejemplo el cloruro de benzalconio, el bromuro de cetrimonio, el cloruro de cetilpiridinio (cloruro de hexadecilpiridinio) y otros.

Los compuestos de amonio cuaternario son compuestos orgánicos de amonio con átomos de nitrógeno cuaternario. Los compuestos de amonio cuaternario con un radical alquilo hidrófobo son biocidas, pero su uso está en retroceso por motivos toxicológicos.

- 5 Los compuestos de amonio cuaternario se preparan por reacción de aminas terciarias con agentes de alquilación, como por ejemplo cloruro de metilo, cloruro de bencilo, sulfato de dimetilo, bromuro de dodecilo, y también óxido de etileno. En función de la amina terciaria empleada se distinguen tres grupos:



- 10 a) Compuestos de alquilamonio lineales
 b) Compuestos de imidazolinio
 c) Compuestos de piridinio. $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_{8-18}$, $X = \text{halógeno}$.

- 15 La alquilación de aminas terciarias con un radical alquilo largo y dos grupos metilo resulta especialmente fácil; la cuaternización de aminas terciarias con dos radicales alquilo largos y un grupo metilo se puede realizar con cloruro de metilo en condiciones suaves. Las aminas que tienen tres radicales alquilo largos o radicales alquilo hidroxilados son poco reactivas y se cuaternizan preferiblemente con sulfato de dimetilo.

- 20 5. Entre los halógenos el cloro y el yodo tienen cierta importancia como agentes desinfectantes. El cloro es conocido en el tratamiento de agua y en la desinfección de piscinas y por sus propiedades desagradables como olor y corrosividad. A pesar de su efecto excelente contra bacterias, hongos, esporas y virus, los desinfectantes clorados no han tenido una gran difusión en el ámbito humano debido a los motivos arriba mencionados y al fuerte consumo de cloro por las sustancias orgánicas. En cambio los hipocloritos, la cal clorada y los ácidos cloroisocianúricos aún se usan ampliamente como desinfectantes industriales. La tintura de yodo se utiliza en el ámbito médico como antiséptico.

- 25 6. Los desinfectantes basados en oxígeno activo (por ejemplo peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético) han recobrado últimamente cierta importancia.

- 30 7. La plata, también en forma combinada, tiene gran efecto antiséptico, porque los iones Ag contenidos en la capa de óxido de la superficie metálica bloquean los enzimas tiol en los microorganismos. Los iones Ag tienen un fuerte efecto fungicida y bactericida. Por eso se emplean láminas delgadas bactericidas de plata como material de apósito para heridas; igualmente aerosoles y soluciones de plata; pomadas, tabletas y similares con contenido de plata, como antisépticos y antimicóticos.

En estos productos los iones de plata pueden emplearse en forma de sales, zeolitas, p.ej. silicatos aluminicos, o preferiblemente vidrios de plata.

- 40 Aparte de los citados principios activos microbicidas hay en el mercado una serie de sustancias microbistáticas y conservantes (difeniléter, carbanilidas, acetanilidas de ácidos aromáticos y sus sales) para uso específico, que en sentido amplio se designan como agentes desinfectantes.

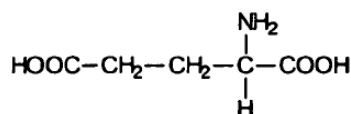
- 45 No se conoce un mecanismo de acción uniforme de los desinfectantes. Mientras que algunos preparados actúan destruyendo las membranas citoplasmáticas de las bacterias, otros se supone que bloquean irreversiblemente compuestos de sulfuro importantes en los enzimas o trazas de elementos por formación de complejos.

- 50 Por tanto también es objeto de la presente invención el uso de agentes desinfectantes en matrices poliméricas que contienen al menos un tensioactivo no iónico y al menos un aminoácido y/o un derivado de aminoácido, así como al menos un agente desinfectante y/o un principio activo microbicida.

- 55 El o los tensioactivos no iónicos se escogen ventajosamente del grupo de los etoxilatos de alquilo y/o propoxilatos de alquilo cuyos grupos alquilo son saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada y tienen 10 hasta 18, preferiblemente 12 hasta 14 átomos de carbono, y cuya molécula comprende preferiblemente 2 hasta 15, sobre todo 5 hasta 9, concretamente 7, unidades de óxido de etileno. Se prefiere especialmente el isotridecanoletoxilato y/o el poliglicoléter de ácido graso.

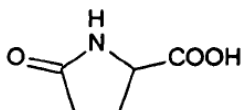
La cantidad total de tensioactivos no iónicos (uno o más compuestos) se elige ventajosamente en el intervalo de 1,0 hasta 20,0% en peso, preferiblemente 5,0 hasta 15,0% en peso, referido respectivamente al peso total de la matriz.

Son aminoácidos ventajosos, por ejemplo, el ácido glutámico, que se caracteriza por la siguiente fórmula estructural:



5

y/o el ácido pirrolidoncarboxílico (ácido piroglutámico), que se caracteriza por la siguiente fórmula estructural:



10 La cantidad total de aminoácidos (uno o más compuestos) se elige ventajosamente en el intervalo de 0,1 hasta 10,0% en peso, preferiblemente 0,5 hasta 2,0% en peso, referido respectivamente al peso total de la matriz.

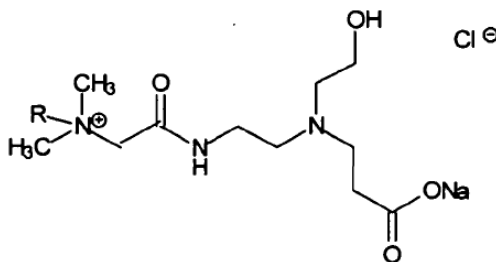
15 El o los agentes desinfectantes (sustancias activas microbicidas) se escogen preferiblemente del grupo formado por los aldehídos (por ejemplo formaldehído, glioxal, glutaraldehído), los derivados fenólicos (por ejemplo 2-bifenilol y p-cloro-m-cresol (4-cloro-3-metilfenol)), los alcoholes, los compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo cloruro de benzalconio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de hexadecilpiridinio)). Se prefieren sobre todo los aldehídos y los compuestos de amonio cuaternario.

20 En una forma de ejecución especialmente ventajosa los sistemas desinfectantes pueden contener adicionalmente anfotensioactivos. Los anfotensioactivos son tensioactivos que poseen grupos hidrófilos tanto ácidos como básicos y por tanto tienen un comportamiento ácido o básico según las condiciones. Resultan ventajosos, por ejemplo, los anfotensioactivos basados en poliaminas alifáticas con cadenas laterales de ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico, como por ejemplo R-NH-(CH₂)_n-COOH.

25 Se prefieren por ejemplo los anfotensioactivos cuyo grupo alquilo es una cadena saturada o insaturada, lineal o ramificada de 10 hasta 18, preferiblemente 12 hasta 14 átomos de carbono.

30 También son especialmente ventajosos los anfotensioactivos del grupo de los anfopropionatos, como por ejemplo el cocobetaínamido anfopropionato, que se caracteriza por la siguiente estructura:

30



35 La cantidad total de anfotensioactivos (uno o más compuestos) se elige ventajosamente en el intervalo de 1,0 hasta 10,0% en peso, preferiblemente 2,0 hasta 5,0% en peso, referido respectivamente al peso total de la matriz.

Es ventajoso realizar la dilución de manera que el contenido de cada sustancia en la solución lista para el uso sea el siguiente:

40	tensioactivos no iónicos:	entre 0,005 y 1% en peso
	aminoácidos:	entre 0,0005 y 0,5% en peso
	ocasionalmente anfotensioactivos:	entre 0,005 y 0,5% en peso
	agentes desinfectantes:	entre 0,01 y 2,0% en peso

45 Además de los componentes ya mencionados, los sistemas desinfectantes para tales preparados pueden contener conservantes, colorantes, perfumes y/u otras sustancias auxiliares comunes. También se pueden usar componentes que simultáneamente ejercen un efecto conservante, higiénico, y proporcionan un determinado color y/o un aroma agradable.

50 El especialista puede determinar fácilmente mediante ensayos las respectivas cantidades de estos soportes y de perfume, en función de cada tipo de producto.

También es ventajoso el uso de sistemas desinfectantes que contienen al menos un principio activo microbicida escogido del grupo de las alquilaminas, al menos un aminoácido y/o un derivado de aminoácido y al menos un compuesto de amonio cuaternario.

- 5 Los compuestos de amonio cuaternario se escogen preferiblemente del grupo formado por cloruro de benzalconio, cloruro de dodecildimetilamonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de hexadecilpiridinio). La alquilamina es ventajosamente dodecilbispropilentriamina.

10 Según la presente invención se añaden ventajosamente tensioactivos no iónicos, escogidos de modo especialmente ventajoso del grupo de los etoxilatos de alquilo, cuyo grupo alquilo es una cadena saturada o insaturada, lineal o ramificada con 10 hasta 18, preferiblemente 12 hasta 14 átomos de carbono, y cuya molécula lleva preferiblemente 2 hasta 15, sobre todo 5 hasta 9, concretamente 7, unidades de óxido de etileno. Se prefiere especialmente el isotridecanoletoxilato y/o el poliglicoléter de ácido graso.

- 15 La cantidad total de tensioactivos no iónicos (uno o más compuestos) se elige ventajosamente en el intervalo de 1,0 hasta 20,0% en peso, preferiblemente 5,0 hasta 15,0% en peso, referido respectivamente al peso total de la matriz.

20 Como agentes desinfectantes, conservantes y antisépticos ya se conocen también muchas sustancias químicas de efecto microbicida y mezclas de ellas. En general las sustancias microbicidas son más o menos eficaces contra el espectro habitual de gérmenes, como, por ejemplo, contra bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas, micobacterias, levaduras, hongos, virus y similares, de manera que usando combinaciones adecuadas de sustancias activas se puede conseguir normalmente una suficiente desinfección, conservación o antiseptia.

25 Para la desinfección, conservación y antiseptia se conoce una serie de sustancias activas, sobre todo aldehídos como por ejemplo formaldehído o glutaraldehído, compuestos de amonio cuaternario y aminas de cadena larga, fenoles o alcoholes.

30 Los aldehídos fijan restos de sangre y albúmina por reacción química sobre los objetos que deben desinfectarse, de manera que tras la desinfección son difíciles de limpiar. Además tienen comparativamente un elevado potencial alérgico, por lo cual solo pueden aplicarse sobre la piel y las manos a bajas concentraciones o bien combinados con otras sustancias activas, para no sobrepasar el umbral de sensibilización exigido. Las concentraciones altas de aldehídos también son indeseadas a causa del olor y por ello su concentración se rebaja combinándolos con otras sustancias activas.

35 Los compuestos de amonio cuaternario y las aminas de cadena larga se usan frecuentemente en la desinfección de superficies y para la desinfección manual de instrumentos, y también a pequeña escala como antiséptico para las manos. En comparación con los aldehídos, estos compuestos tienen un olor mucho menos desagradable. No hay ninguna reacción química con albúminas, pero tiene lugar una precipitación física de albúminas que se puede compensar en parte por combinación apropiada con tensioactivos. Los compuestos de amonio cuaternario no son adecuados para la desinfección mecánica de instrumentos, porque las turbulencias en la lavadora producen una fuerte formación de espuma, no deseada. En la desinfección de superficies los compuestos de amonio cuaternario muestran una gran tendencia a "acumularse" sobre las superficies, es decir, se forman capas de estos compuestos sobre las superficies. Otro inconveniente decisivo es el espectro de acción reducido de los compuestos de amonio cuaternario, porque estos ni son esporicidas ni eficaces contra virus sin envoltura.

45 Los fenoles están en retroceso, sobre todo a causa de su olor, su poca eficacia contra el polivirus, su parcialmente mala degradabilidad, su gran liposolubilidad unida a una fuerte penetración en la piel, así como los riesgos tóxicos y mutágenos en casi todos los sectores de aplicación de los agentes desinfectantes.

50 Los alcoholes alifáticos etanol, 1-propanol y 2-propanol son conocidos desde hace tiempo como sustancias activas para la desinfección y antiseptia de la piel y las manos. Con desinfectantes y antisépticos basados en alcoholes se pueden alcanzar reducciones de la cantidad de gérmenes de hasta el 99,9% con breves tiempos de actuación de 30 a 60 segundos. En el libro de K.H. Wallhäußer "Praxis der Sterilisation, Desinfektion und Konservierung" [*Práctica de la esterilización, desinfección y conservación*], editorial G. Thieme, Stuttgart, Nueva York, 5ª, p. 469 - 474.

55 Los alcoholes tienen un poder bactericida que aumenta de metanol a propanol. Sobre todo se usa etanol, n-propanol e isopropanol, y en general el contenido de alcohol de los preparados está comprendido entre 50 y 80%. La ventaja fundamental de los alcoholes es que empiezan a actuar muy rápidamente. La desventaja es que no son eficaces contra las esporas y que el efecto termina al cabo de muy poco tiempo porque los alcoholes se evaporan enseguida. Se discute el efecto antiviral de los alcoholes, pero más allá de un límite de concentración elevado, que en el caso del etanol se supone alrededor de un 80%.

60 En la práctica se ha demostrado que los desinfectantes y antisépticos alcohólicos no pueden eliminar del todo o en suficiente medida los virus y trazas de bacilos y clostridios. Aunque se puede conseguir mediante filtración que las soluciones alcohólicas queden libres de esporas, en la práctica no puede excluirse totalmente que lleguen esporas de gérmenes (a posteriori) a los preparados, por ejemplo al abrir brevemente los recipientes de almacenamiento o al

envasar los productos en recipientes que ya contienen esporas. Por este motivo el uso de antisépticos alcohólicos para piel y manos siempre comporta cierto riesgo de infección causada por esporas.

5 Los antisépticos son especialmente adecuados para tratar la piel. Los antisépticos muestran una eficacia muy buena contra los dermatofitos y en concreto se caracterizan sorprendentemente por tener un buen efecto contra los virus.

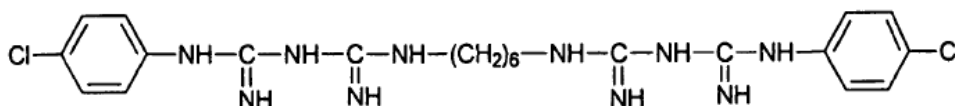
Los componentes de los antisépticos actúan sinérgicamente, es decir de manera significativamente sobreaditiva, en cuanto a sus propiedades antimicrobianas y antivirales.

10 Por consiguiente también es ventajoso el uso de un preparado constituido por

- | | | |
|----|------------------------------------|---|
| | (a) 42 - 47% en peso de | 1-propanol |
| | (b) 22 - 27% en peso de | 2-propanol |
| | (c) 4 - 6% en peso de | etanol |
| 15 | (d) como mínimo 20% en peso de | agua |
| | (e) como máximo 0,0001% en peso de | sustancias sólidas en condiciones normales |
| | (f) ningún contenido efectivo de | otras sustancias caracterizadas por sus propiedades virucidas |

como antiséptico, en particular para combatir o inactivar el virus VIH o el virus de la hepatitis B.

20 Por otra parte también es especialmente adecuada como antiséptico la clorhexidina



25 denominación común internacional de la 1,1'-hexameten-bis[5-(4-clorofenil)-biguanida], cuyo dihidrocloruro, diacetato y digluconato se usa como antiséptico.

30 Para su uso como emplasto, las matrices de gel se aplican con una prensa, laminadora o similar, formando una capa sobre un medio separador de papel, lámina o análogo y por la cara posterior se pega cualquier material soporte, p.ej. una lámina polimérica, una tela o similar. Preferentemente las matrices de gel se aplican en caliente sobre un material soporte con una bomba dosificadora y, con especial preferencia, en forma tridimensional mediante unas cavidades apropiadas en la prensa o laminadora. La forma de los emplastos resultantes está determinada por la forma y no está sujeta a ninguna limitación; p.ej. puede ser elipsoidal, con bordes aplanados, o rectangular.

35 De manera especialmente ventajosa la matriz de gel se aplica sobre una capa superior flexible, sobre todo para su uso como emplasto. Un emplasto adecuado está formado por un soporte, como láminas, fieltros, tejidos, espumas, etc., la matriz adherente y la lámina o papel separador para proteger la matriz adherente antes del uso del emplasto.

40 En otra forma de ejecución preferida se usan como soporte láminas poliméricas, fieltros, tejidos y combinaciones de los mismos. Como materiales de soporte se puede elegir entre polímeros como polietileno, polipropileno, poliéster, poliéter, copolímeros poliéster-poliéter y poliuretano o también fibras naturales y otros.

45 En resumen puede afirmarse que todos los tejidos rígidos y elásticos de materias primas sintéticas y naturales son adecuados como materiales soporte. Se prefieren los materiales soporte que pueden emplearse de manera que satisfagan las propiedades de un vendaje funcional. Como ejemplo cabe mencionar productos textiles tales como tejidos, mallas, velos, fieltros, laminados, redes, hojas, espumas y papeles. Además estos materiales pueden llevar un tratamiento previo o posterior. Los pretratamientos usuales son los de corona e hidrofobación; los tratamientos corrientes a posteriori son los de calandrado, atemperación, laminación, troquelado y recubrimiento.

50 Es particularmente ventajoso que el material soporte sea esterilizable, sobre todo por radiación γ (gamma).

55 Se prefieren especialmente materiales soporte con buena permeabilidad al oxígeno, al aire y al vapor de agua, que van revestidos con la matriz polimérica adherente aplicada por puntos mediante serigrafía o procesos análogos y que en la periferia sobrepasan hacia fuera la matriz de gel aplicada. Las matrices según la presente invención así elaboradas pueden fijarse por autoadhesión en partes del cuerpo muy tensionadas mecánicamente, como codos y rodillas, donde el poder de adherencia propio de los hidrogeles/cataplasmas ya no es suficiente para una aplicación duradera.

60 Las citadas propiedades de la matriz adherente sugieren especialmente su uso para productos médicos, sobre todo para emplastos, fijaciones médicas, recubrimientos de heridas, vendajes ortopédicos o flebológicos y vendas.

El uso de la matriz polimérica autoadhesiva formada por un polímero de ácido acrílico, agar-agar, glicerina y agua en emplastos, tiras, recubrimientos de heridas y/o vendajes es un medio extraordinariamente simple y compatible con la

piel para curar heridas y cuidar la piel. Los emplastos, recubrimientos de heridas o vendajes así configurados tienen una consistencia y adherencia que puede ajustarse individualmente y en comparación con los materiales médicos conocidos son sumamente económicos. La matriz polimérica puede usarse sola o combinada con materiales soporte adecuadamente revestidos. Con ella se pueden elaborar productos que también pueden aplicarse sobre partes del cuerpo móviles, como por ejemplo dedos o codos.

Además el empleo de las matrices poliméricas con sustancias activas hidrosolubles o hidrófobas incorporadas es especialmente apropiado como sistema de emplasto o STT, para la cesión de principios activos a la piel. El empleo de la matriz polimérica autoadhesiva debe considerarse ventajosamente, sobre todo, como una forma de administración tópica o bucal de principios activos o como componente de un STT, concretamente monolítico.

Por ejemplo, con la matriz polimérica y el uso de mentol sobre un fieltro recubierto por serigrafía se puede preparar un emplasto que por la evaporación y cesión de mentol y/o de agua produce un efecto refrescante para pequeñas quemaduras. Por tanto la aplicación de la matriz polimérica autoadhesiva con contenido de mentol como sustancia activa se prefiere para las pequeñas quemaduras.

Si se usan fármacos antiirreumáticos como principios activos, la matriz polimérica sirve ventajosamente para tratar este tipo de dolencias.

El uso de aceites etéricos como sustancias activas también permite emplear la matriz polimérica para los catarrros y la aromaterapia.

Por su estructura simple la matriz es adecuada para preparar sistemas de emplasto o STT de modo rápido, sencillo y económico. Además, con la posibilidad de integrar sustancias activas se amplía mucho el campo de aplicación de tales emplastos y aumenta la rentabilidad de su producción.

Por último, la matriz de gel puede cubrirse con un material soporte antiadherente, como papel siliconado, o con un apósito o parche. Luego, por la cara autoadhesiva, dirigida a la piel, el emplasto de la presente invención se cubre normalmente en toda su anchura con un material soporte antiadherente, hasta el momento del uso. Este material protege una capa de masa autoadhesiva bien compatible con la piel, aplicada preferentemente mediante un proceso de transferencia, y además estabiliza todo el producto. Este recubrimiento puede ser, como ya es sabido, de una sola pieza o, preferiblemente estar dividido en dos partes.

Puede haber otras formas de ejecución que lleven una segunda matriz con mayor solubilidad del principio activo, como reserva, intercalada entre el dorso de la primera matriz y el soporte de cobertura. En lugar de una segunda matriz y un soporte también podría ser una lámina embutida con principio activo puro. Sobre la cara adhesiva de la matriz hay en parte (p.ej. en la periferia) una segunda matriz con mayor fuerza de adherencia, para incrementar la fijación, pero menor solubilidad del principio activo.

La matriz exenta de principio activo se encuentra entre dos láminas no ancladas y se usa para la fijación. La matriz exenta de principio activo también podría (con o sin apósito) servir de capa adhesiva para tiritas sencillas.

El empleo de la matriz polimérica como sistema de emplasto medicinal, parche, almohadilla, apósito o vendaje es especialmente adecuado en formas de ejecución planas con una superficie total de 0,2 hasta 1000 cm². De este modo se cubren, por ejemplo, pequeñas quemaduras (0,2 - 2 cm²) de la piel o áreas más grandes (hasta 1000 cm²), para refrescarlas, o zonas afectadas de reumatismo.

No obstante también se prefiere el uso de la matriz polimérica autoadhesiva de forma plana o tridimensional, con un contenido en peso de matriz polimérica de 0,1 hasta 1000 g, sobre todo de 500 g. La forma puede ser redonda, oval, rectangular o adaptada a la respectiva parte del cuerpo.

Los siguientes ejemplos ilustran las matrices de gel. Los datos de porcentajes de masa se refieren a la masa total de la matriz.

Ejemplos I - III

Componente	I	II	III
Agua	69,90%	59,90%	49,90%
Agar agar	2,00%	2,00%	2,00%
Glicerina	20,00%	30,00%	40,00%
Carbopol 980	8,00%	8,00%	8,00%
NaOH	0,10%	0,10%	0,10%

Los ejemplos I – III muestran un poder de adherencia análogo para un contenido constante de poli(ácido acrílico) y también de agar agar, pero mayor cohesión/elasticidad a medida que aumenta el contenido de glicerina.

Ejemplos IV - VI

Componente	IV	V	VI
Agua	59,90%	55,90%	51,90%
Agar agar	2,00%	2,00%	2,00%
Glicerina	30,00%	30,00%	30,00%
Carbopol 980	8,00%	12,00%	16,00%
NaOH	0,10%	0,10%	0,10%

- 5 Los ejemplos IV – VI muestran análoga cohesión/elasticidad para un contenido constante de agar agar y glicerina, y al mismo tiempo mayor poder de adherencia a medida que aumenta el contenido de poli(ácido acrílico).

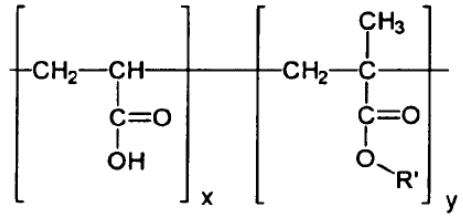
Ejemplos VII - IX

Componente	VII	VIII	IX
Agua	52,1997%	56,1997%	58,2000%
Sorbitol	15,7000%	15,7000%	15,7000%
Agar agar	2,0000%	2,0000%	2,0000%
Glicerina	15,0000%	15,0000%	15,0000%
Carbopol 980	8,0000%	8,0000%	8,0000%
NaOH	0,1000%	0,1000%	0,1000%
Propanodiol	5,0000%	----	----
FA azul nº 1	0,0003%	0,0003%	----
Mentol	1,0000%	----	----
Dexpantenol	1,0000%	----	----
Extracto de capsicum	----	3,0000%	----
Digluconato de clorhexidina	----	----	1,0000%

- 10 Las formulaciones son preparados satisfactorios en cualquier aspecto y se distinguen por una eficacia excelente. La aplicación de las matrices con un contenido efectivo de las sustancias activas empleadas conforme a la presente invención constituye un tratamiento eficaz y también una profilaxis de los estados inflamatorios de la piel, incluyendo el eccema atópico, y/o una protección de la piel seca considerada sensible. El principio activo según la presente invención y los preparados tópicos con un contenido efectivo de principio activo según la presente invención sirven también sorprendentemente para calmar la piel sensible o irritada.
- 15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de un polímero gelificante en agua, agua, un extracto de algas marinas que no gelifica con alcoholes y un alcohol mono- o polivalente para ajustar la pegajosidad, la cohesión, la consistencia y la elasticidad de matrices poliméricas autoadhesivas.
2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero gelificante en agua consta de al menos un polímero de ácido acrílico.
- 10 3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque como polímeros de ácido acrílico se eligen copolímeros de acrilato-acrilato de alquilo con la siguiente estructura:



- 15 donde R' es un radical alquilo y x e y la proporción estequiométrica del respectivo comonomero.
4. Uso según la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque como polímeros de ácido acrílico se emplean copolímeros de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ y uno o más monómeros escogidos entre ácido acrílico, ácido metacrílico o sus ésteres, que están reticulados con un aliléter de la sacarosa o con un aliléter de la pentaeritrita.
- 20 5. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polímero gelificante en agua se emplea en una cantidad del 2 - 55% en peso respecto a la masa total de la matriz.
6. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como extracto de algas marinas se emplea agar-agar y/o carragenano.
- 25 7. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el extracto de algas marinas se emplea en una cantidad del 0,1 – 15% en peso respecto a la masa total de la matriz.
- 30 8. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como alcohol mono- o polivalente se emplea glicerina (1,2,3-propanotriol).
9. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el alcohol se emplea en una cantidad del 1 – 85% en peso respecto a la masa total de la matriz.
- 35 10. Uso según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque adicionalmente contiene al menos una sustancia activa.
- 40 11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque la sustancia activa se escoge del grupo formado por dexpanthenol, capsaicina, lidocaína y/o sus sales, mentol, alcanfor, ibuprofeno y/o sus sales, como el lisinato, ketoprofeno, aceite de eucalipto, aceite de menta, clorhexidina y/o sus sales, plata o compuestos de plata, aceite de jojoba, aloe vera, agentes desinfectantes y/o antisépticos.