

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 705**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2001 E 01986601 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 1333817**

54 Título: **Película para la administración dérmica y transdérmica de principios activos**

30 Prioridad:

13.10.2000 IT MI20002216

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

23.06.2015

73 Titular/es:

**LABORATORIO ITALIANO BIOCHIMICO
FARMACEUTICO LISAPharma S.P.A. (100.0%)
Via Licinio 11
22036 Erba (Como), IT**

72 Inventor/es:

**COLOMBO, PAOLO;
CATELLANI, PIER LUIGI;
PADULA, CRISTINA;
SANTI, PATRIZIA y
COLOMBO, GAIA**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 538 705 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

Película para la administración dérmica y transdérmica de principios activos

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a una película de una sola capa para la administración dérmica y transdérmica de principios activos y a un método para su preparación.

10 **Estado de la técnica**

[0002] En los últimos años, la administración dérmica y transdérmica de principios activos ha experimentado un impulso importante gracias al desarrollo de nuevas disposiciones – en particular esparadrapos adherentes dérmicos y transdérmicos – para la liberación de principios activos en la piel.

15 [0003] Dichos esparadrapos adherentes normalmente consisten en varias capas de diversos materiales, superpuestas en la siguiente secuencia:

- 20 1. la **capa de refuerzo**, que es un elemento esencial de los esparadrapos adherentes disponibles en el mercado. Actúa como "esqueleto" del esparadrappo y proporciona la consistencia adecuada para la manipulación del esparadrappo y su colocación sobre la piel. Se trata de una película plástica delgada transparente u opaca, normalmente oclusiva para favorecer la hidratación de la epidermis. En particular debe presentar buenas cualidades de flexibilidad y resistencia;
- 25 2. el **depósito del fármaco**, que es sólido o semi-sólido o líquido y contiene el principio activo en estado disperso o disuelto;
3. la **membrana para la liberación controlada del principio activo**: una vez aplicado el esparadrappo adherente, se interpone la membrana entre el depósito del fármaco y la piel y sirve para controlar la velocidad de liberación del principio activo;
- 30 4. la **capa adhesiva**, que facilita la adhesión del esparadrappo a la piel. Debe asegurar el contacto del esparadrappo con la superficie de la piel y, al mismo tiempo, ser permeable para el fármaco.

[0004] Además de las capas funcionales anteriormente mencionadas, el esparadrappo adherente incluye una capa protectora que consiste en una lámina de plástico, recubierta con polímeros de silicona o fluoropolímeros, que proporcionan propiedades anti-adherentes. Dicha capa protege el principio activo y previene la adición no deseada durante la manipulación y almacenamiento del esparadrappo. La capa protectora se retira inmediatamente antes del uso del esparadrappo y, por tanto, no tiene función terapéutica.

[0005] Los esparadrapos adherentes disponibles en el mercado constan de todas, o algunas, de las capas mencionadas anteriormente. A modo de ejemplo, los denominados "esparadrapos de depósito" constan de todas las capas mencionadas, mientras que otros esparadrapos, tales como los denominados de "matriz", incluyen todos los elementos excepto la membrana. Los esparadrapos adherentes más simples comercializados hoy en día son los denominados de "fármaco en adhesivos", que consisten en el refuerzo y una mezcla de fármaco/adhesivo que ejerce la doble función de depósito del fármaco y capa adhesiva. En los esparadrapos de "fármaco en adhesivo", el fármaco se encuentra disperso directamente en el adhesivo. Por tanto, hasta donde nosotros sabemos, además de la lámina protectora, en un esparadrappo adherente dérmico o transdérmico se deben acoplar al menos dos capas.

[0006] Una vez aplicados, todos los esparadrapos adherentes presentan una estructura multicapa en la que la capa inferior actúa como adhesivo y la capa superior como soporte.

50 [0007] Los esparadrapos adherentes dérmicos y transdérmicos en general se fabrican por laminación, mediante la cual las capas individuales que ya poseen las propiedades deseadas se superponen una encima de la otra. Este método es bastante complejo y caro puesto que requiere materiales preformados y procedimientos de elaboración para el acoplamiento de capas, y supone unas pérdidas de material considerables.

55 [0008] Por otra parte, puesto que los adhesivos usados habitualmente en la fabricación de esparadrapos consisten en polímeros insolubles en agua, el proceso se debe llevar a cabo en presencia de disolventes orgánicos, por ejemplo, acetato de etilo o tolueno, que plantean problemas de seguridad considerables.

60 [0009] Los esparadrapos adherentes de doble capa, es decir, los de "fármaco en adhesivo", se preparan mediante procedimientos más sencillos, que contemplan la difusión de la solución adhesiva o suspensión viscosa sobre el refuerzo preformado, seguido de secado. No obstante, estos esparadrapos adherentes también adolecen de los inconvenientes provocados por la presencia de adhesivos de base orgánica.

65 [0010] El documento EP 0355536 describe una película de gel que es hinchable, pero no soluble en agua, que comprende al menos un polímero soluble en agua que tiene aniones activos a pH neutro, al menos un polímero soluble en agua que tiene cationes activos a pH neutro, y un aditivo que impide la reacción de polímeros de carga

diferente, y que tiene una temperatura de ebullición de 25 °C a 120 °C. Dicho aditivo puede tener un carácter básico, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen puntos de ebullición entre 25 °C y 120 °C, o puede tener un carácter ácido, por ejemplo, ácido acético glacial que tiene un punto de ebullición de 118-119 °C. Así, dicho aditivo es un disolvente orgánico, tal como ácido acético glacial, un excelente disolvente prótico polar.

5
[0011] El documento JP 58078663 describe una base formadora de película que contiene (a) el 5-25 % en peso de un PVA, (b) el 20-60 % en peso de alcohol monohídrico inferior, (c) el 0,1-3,0 % en peso de goma de éster. La solución obtenida al disolver PVA específico con goma de éster en solución acuosa de EtOH que tiene una alta concentración de EtOA puede mantener una solución homogénea incluso cuando se disuelven componentes medicinales, y al extenderla y secarla sobre la piel se puede obtener una película con una buena elasticidad y una buena adhesión a la piel. Así, la película final se forma directamente *in situ* sobre la piel.

15
[0012] El documento JP 61218517 describe un artículo terapéutico transdérmico en forma de película o lámina preparado por congelación de una solución acuosa de alcohol polivinílico que contiene sustancias farmacológicamente activas y aditivos farmacológicamente aceptables a una temperatura inferior a -5 °C, y a continuación la descongelación de la solución congelada a una temperatura de 0 °C a 10 °C durante al menos 10 horas. Los aditivos son potenciadores de la absorción seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, ésteres, cetonas, y sulfóxidos de alquilo, y/o adherentes seleccionados del grupo que consiste en poli(vinil alcohol) con un bajo grado de saponificación, gelatina, fécula, hidroxipropilcelulosa, poli(óxido de etileno), poli(vinil-N-pirrolidona), copolímeros del ácido acrílico, y alginato sódico.

20
[0013] El documento de Estados Unidos 4.210.633 describe una formulación formadora de película que contiene fluoroandrenólido, que se puede desprender por descamación o lavado. Dicha formulación se extiende manualmente o mediante un aplicador y los disolventes presentes en ella, incluyendo el agua, se evaporan en 20-30 minutos, y de esta forma la película final se forma directamente *in situ* sobre la piel.

[0014] El documento JP 61093112 describe un esparadrapo de fármaco en adhesivo tradicional, que es una película autoadhesiva de dos capas y no requiere agentes formadores de película.

30
[0015] El documento EP 0184470 describe una composición adhesiva de hidrogel sensible a la presión que tiene un contenido de agua del 27 % al 40 %.

[0016] El documento GB 1108837 describe un material anestésico local que se puede aplicar tópicamente que comprende una estructura similar a una lámina de material formador de película soluble en agua que es un anestésico local distribuido uniformemente. De forma opcional, la película puede estar laminada o recubierta con un material de refuerzo insoluble, impermeable o resistente al agua que también puede estar recubierto con un adhesivo (sobre la cara orientada a la película) y también puede portar una capa de cobertura extraíble para proteger la película antes de su uso. No se desvela humedad residual para dichos materiales.

40
[0017] El documento EP 1110546 describe un método de preparación de una película soluble en agua, que comprende (a) la preparación de una solución que comprende un formador de película, un plastificante soluble en agua, un agente farmacéuticamente activo, y un disolvente, preferentemente inferior al 30 % en peso de etanol aproximadamente; (b) el secado de la solución a una temperatura de entre 50 aproximadamente y 100 °C aproximadamente para formar una película; y (c) la curación de la película a una temperatura de entre 15 aproximadamente y 60 °C aproximadamente y a una humedad relativa de al menos el 30 %. Kanikkannan y col. ('Transdermal delivery of indomethacin: I. release profile of drugs from polymeric patches' INDIAN DRUGS, VOL. vol. 30, no. 9, 1993, páginas 441 - 445) describe parches transdérmicos tradicionales que requieren soporte de refuerzo y son autoadhesivos.

50
[0018] Como se puede deducir de la descripción anterior, la tecnología para la fabricación de esparadrapos transdérmicos acarrea desventajas considerables, en particular debido a la complejidad de fabricación y al uso de disolventes orgánicos. Por tanto, se reconoce la necesidad de una disposición para la administración dérmica y transdérmica de los principios activos, fabricados mediante procedimientos simples y poco caros, que además no requieran disolventes orgánicos.

55 Sumario

[0019] El Solicitante de forma sorprendente ha descubierto una nueva disposición, en forma de película delgada, para la administración dérmica y transdérmica de principios activos. Los tres elementos que constituyen los esparadrapos adherentes tradicionales, es decir, el refuerzo, el depósito del fármaco, y la capa adhesiva, se vuelven indistinguibles y forman un único elemento autoportante. Dicha disposición se puede preparar mediante procedimientos simples y poco caros, que pueden usar polímeros solubles en agua. Además, al ser permeables en agua, se pueden tolerar fácilmente y se pueden usar para aplicaciones iontoforéticas.

65 [0020] "La presente invención de esta forma se refiere a una película de una sola capa autoportante no adherente en estado seco que tiene una humedad residual de entre el 4 % y el 20 %, para la administración dérmica o

transdérmica de principios activos, la superficie de dicha película en contacto con la piel que recupera su adhesividad en presencia de agua, dicha película que comprende al menos:

- 5 a) un principio activo,
b) un agente formador de película; y
c) un polímero hidrófilo adhesivo,

en la que la relación de agente formador de película/polímero adhesivo oscila entre 2 y 7, y dicha película que no comprende disolventes orgánicos."

10

Descripción de las figuras

[0021]

15 La Figura 1 es una vista inferior (a) y una vista lateral (b) de una de las posibles realizaciones de la película de la invención (I), soportada por una capa protectora antiadherente (II).

La Figura 2 ilustra de forma esquemática el procedimiento para la aplicación de la película de la presente invención sobre piel humedecida.

20 La Figura 3 muestra la cantidad promedio acumulada de lidocaína (μg) por mg de estrato córneo después de la aplicación de la película de una sola capa sobre piel humedecida (I), de una formulación comercial de lidocaína (II), de la película de una sola capa a piel no humedecida (III) o de la película de una sola capa a piel humedecida con aplicación iontoforética (IV).

25 La Figura 4 muestra la distribución promedio de lidocaína en el estrato córneo frente a la distancia desde la superficie dérmica: las cintas adhesivas 1-5, 6-10 y 11-15 incluyen fragmentos del estrato córneo localizados a una distancia gradualmente mayor desde la superficie.

Descripción detallada de la invención

30 [0022] Un objeto de la presente invención es proporcionar una película de una sola capa para la administración dérmica y transdérmica de principios activos, que comprende al menos un principio activo, un agente formador de película y un polímero hidrófilo adhesivo.

[0023] El principio activo puede estar en estado disuelto o disperso.

35 [0024] La película de la presente invención es útil para la administración dérmica transdérmica de cualquier sustancia hidrófila o lipófila que ejerza una acción farmacológica o cosmética. Las sustancias adecuadas en particular para la administración mediante la película de la presente invención son fármacos de uso dermatológico, por ejemplo, anestésicos tópicos, fármacos antimicóticos, agentes antiinflamatorios, fármacos a base de cortisona, agentes antivíricos, fármacos antineoplásicos, fármacos antihistamínicos, agentes antipsoriáticos y antibióticos; fármacos que se pueden administrar por vía transdérmica, por ejemplo, nitroglicerina, hormonas sexuales y nicotina; principios activos para uso cosmético, por ejemplo, queratolíticos, queratoplásticos, agentes para el tratamiento de la seborrea, acné y despigmentación, desinfectantes, y normalizadores del sebo.

45 [0025] El agente formador de película preferentemente se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, polímeros acrílicos y metacrílicos en una dispersión acuosa, y alcohol polivinílico. De acuerdo con la presente invención, por "polímeros acrílicos y metacrílicos" se quiere decir polímeros acrílicos y metacrílicos neutros, es decir, polímeros acrílicos y metacrílicos que no tienen carga catiónica o aniónica, tal como un copolímero neutro a base de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

50 [0026] Preferentemente, el agente formador de película es alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de 500 a 100.000 Da, en particular de 49.000 a 72.000 Da. Dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila preferentemente entre el 80 % y el 99 %, en particular entre el 85 % y el 89 %. Preferentemente, el polímero adhesivo hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, tragacanto, goma arábiga, karaya, goma de xantano, goma de guar, adhesivos acrílicos y metacrílicos, carragenano y colofonia. Se prefieren en particular los poliaminometacrilatos, preferentemente Eudragit E100, y tragacanto. Hay disponibles soluciones acuosas de Eudragit E100, mezcladas con ácido láurico, ácido adípico y glicerina con el nombre comercial Plastoid E 35 L, M y H en Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania.

60 [0027] En la película de la invención, se prefiere en particular la combinación de alcohol polivinílico que tiene un peso molecular de 500 a 100.000 Da, en especial de 49.000 a 72.000 Da, como agente formador de película, con un poliaminometacrilato, preferentemente Eudragit E100, o tragacanto, como polímero hidrófilo adhesivo. Preferentemente, dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila entre el 80 y el 99 %, en especial entre el 85 y el 89 %.

65 [0028] La película de una sola capa de la invención opcionalmente comprende promotores de la absorción y/o humectantes y/o plastificantes, por ejemplo, glicerina, alcohol etílico, propilenglicol, polietilenglicol que tiene un peso

molecular que oscila entre 400 y 6000, sorbitol, fosfolípidos, lecitina de soja, fosfatidilcolina, colesterol, ciclodextrinas, meristato de isopropilo, ácido oleico, polisorbato 80, monometil éter de dietilenglicol (Transcutol, Gattefossée, Francia).

5 **[0029]** Preferentemente, la película de la presente invención tiene un espesor de 20 a 500 μm .

[0030] Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso para la preparación de la película de una sola capa mencionada anteriormente soportada sobre una lámina protectora antiadherente, que comprende las siguientes etapas:

- 10
- a) preparación de una solución acuosa del agente formador de película;
 - b) adición de la solución de la etapa a) a una solución del polímero adhesivo hidrófilo para tener una relación de agente formador de película/polímero adhesivo que oscila entre 2 y 7;
 - 15 c) adición de un principio activo al menos en forma de solución acuosa o partículas micronizadas o emulsión;
 - d) extensión de la mezcla obtenida en la etapa c) como capa delgada, preferentemente de un espesor de 50 a 1000 μm , sobre una lámina antiadherente de material plástico o aluminio o papel recubierto con silicona o fluoropolímeros (por ejemplo, disponible en 3M, Estados Unidos, o en Rexam Release, EE.UU.);
 - e) secado de la capa obtenida en la etapa d) hasta una humedad residual del 4 % al 20 %.

20 **[0031]** El secado se lleva a cabo por métodos convencionales, por ejemplo, secado al horno o por infra-rojos.

[0032] La película de una sola capa obtenida, soportada por una lámina protectora antiadherente, se puede dividir de forma oportuna en fracciones que tienen la forma y la superficie adecuadas para las diversas aplicaciones terapéuticas y se puede empaquetar de forma conveniente, lista para su uso, en envases herméticos estériles.

25 **[0033]** Preferentemente, la mezcla obtenida en la etapa c) consiste en el 0,1 % al 20 % de principio activo, el 5 % al 40 % (p/p) de agente formador de película, el 1 % al 15 % (p/p) de polímero adhesivo, y del 50 % al 85 % de agua.

30 **[0034]** En la etapa c) a la mezcla adhesivo/formador de película se le añade opcionalmente no sólo el principio activo sino también del 0,5 % al 20 % (p/p) de una o más sustancias que actúan como promotores de la absorción y/o humectantes y/o plastificantes.

35 **[0035]** Preferentemente, la mezcla de la etapa c) – para que se pueda esparcir de forma adecuada – debe tener una viscosidad de 1000 a 50.000 mPa·s, medida en un gradiente de flujo de 10 rpm mediante un viscosímetro rotatorio, Viscostar (Fungilab, Francia) con cabezal TR11.

[0036] Una vez completada la etapa e), se reduce la consistencia del fármaco/adhesivo/agente formador de película; la superficie de la película expuesta al aire pierde la mayor parte de su adhesividad.

40 **[0037]** La presente invención difiere esencialmente de las disposiciones transdérmicas ya conocidas no solamente en el número de capas sino también debido a que la lámina protectora no cubre la superficie adhesiva, sino que cubre la superficie opuesta.

45 **[0038]** Durante su aplicación, la superficie expuesta al aire se mantiene sobre la piel humedecida con agua o saliva al aplicar una ligera presión durante unos pocos segundos. Gracias a la presencia de agua, la superficie en contacto con la piel recupera su adhesividad, y al retirar la lámina protectora, la capa de fármaco/adhesivo/formadora de película se transfiere sobre la piel en forma de película transparente con una superficie no adherente (Figura 2), que se adhiere firme e integralmente a la piel durante al menos 24 horas. La adhesividad se garantiza por medio de la micro-humedad que se forma, como consecuencia de la transpiración, entre la piel y la película. Por el contrario, la

50 humedad de la capa superior presente inicialmente después de la extracción de la capa protectora se seca tras su exposición al aire.

[0039] Puesto que la película de la presente invención conduce la electricidad, se puede usar de forma ventajosa para la administración transdérmica de principios activos mediante aplicaciones iontoforéticas, con lo que se incrementa la cantidad de principio activo que atraviesa la piel y alcanza la circulación sistémica.

55

[0040] La película de la presente invención ofrece muchas ventajas sobre las formulaciones semisólidas o esparadrapos adherentes usados actualmente para la administración dérmica y transdérmica de principios activos.

60 **[0041]** En particular, comparado con esparadrapos adherentes dérmicos y transdérmicos tradicionales, la película de una sola capa ofrece las ventajas enumeradas a continuación:

- 1. se puede preparar mediante un procedimiento simple y no caro, que además no requiere disolventes orgánicos;
- 65 2. es delgada y muy flexible y por tanto se adapta perfectamente a las arrugas y líneas de la piel; así, la superficie de la película en contacto con la piel y, en consecuencia, la liberación de principio activo se

incrementan de forma considerable;

3. se puede manipular fácilmente puesto que no es adherente en estado seco;
4. es permeable al agua con el resultado de que no provoca el efecto oclusivo típico de los esparadrapos;
5. conduce la electricidad y por tanto se puede usar para aplicaciones iontoforéticas. En lo que respecta a la iontoforesis, la película de la invención ofrece las siguientes ventajas:

1. el principio activo se mantiene en contacto con la piel incluso una vez completada la aplicación iontoforética;
2. permite una mayor adherencia a la piel durante y después de la aplicación iontoforética;
3. simplifica los procedimientos de iontoforesis y los hace aptos para uso ambulatorio. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de una película de una sola capa que contiene clorhidrato de lidocaína

[0042] Se dispersó en agua (49 ml) calentada previamente a 80 °C alcohol polivinílico (13,02 g) que tiene un peso molecular de 72.000 Da y un grado de hidrólisis del 86 % al 89 %. La mezcla resultante se agitó hasta su disolución completa. Por separado, para la preparación adhesiva, se añadió agua (18,15 ml) calentada previamente de 78 °C a 82 °C a Eudragit E100 (4,3 g), ácido laúrico (2,48 g) y ácido adípico (0,48 g). La mezcla se agitó a una temperatura constante durante 30 minutos aproximadamente, se enfrió a 60 °C, y se añadió glicerina (1,57 g). En un recipiente separado, se disolvió clorhidrato de lidocaína (2 g) en agua (5 ml). A continuación se añadió la solución de alcohol polivinílico, en orden, con la solución adhesiva, la solución de lidocaína y glicerina (4 g).

[0043] La masa obtenida se extendió en forma de película delgada (250 µm de espesor) sobre una lámina de papel recubierta de silicona ("revestimiento") con una rasqueta (BYK-Gardner, Silver Spring, EE.UU.). El producto resultante se introdujo en un horno de circulación de aire a 60 °C durante un periodo de 30 minutos. Una vez que el tratamiento se hubo completado, se cortaron fracciones redondas (7 cm² cada una aproximadamente) de la tira recubierta.

[0044] La película de una sola capa obtenida tenía 40 µm de espesor y un contenido de lidocaína de 2 mg/fracción, es decir, 0,3 mg/cm² o 74 mg/cm³/fracción.

Ejemplo 2

Preparación de una película de una sola capa que contiene aciclovir

[0045] Se dispersó en agua (44 ml) calentada previamente a 80 °C alcohol polivinílico (18,6 g) que tiene un peso molecular de 49.000 Da y un grado de hidrólisis del 86 % al 89 %. La mezcla resultante se agitó hasta su disolución completa. Por separado, para la preparación adhesiva, se añadió agua (18,2 ml) calentada previamente de 78 °C-82 °C a Eudragit E100 (4,3 g), ácido laúrico (2,48 g) y ácido adípico (0,48 g). La mezcla se agitó a una temperatura constante durante 30 minutos aproximadamente, se enfrió a 60 °C, y se añadió glicerina (0,27 g). En un recipiente separado, se dispersó aciclovir (1,5 g) en glicerina (4 ml). A continuación se añadió la solución de alcohol polivinílico, en orden, con la solución adhesiva, una dispersión de aciclovir y 6,17 g de una solución de sorbitol al 70 %.

[0046] En este caso, el principio activo (aciclovir) se dispersó en forma de partículas en la mezcla adhesivo/formador de película.

[0047] La masa obtenida se extendió en forma de película delgada (250 µm de espesor) sobre una lámina recubierta de silicona de material polimérico ("revestimiento") con una rasqueta (BYK-Gardner, Silver Spring, EE.UU.). El producto resultante se introdujo en un horno de circulación de aire a 60 °C durante un periodo de 30 minutos. Una vez que el tratamiento se hubo completado, se cortaron fracciones redondas (7 cm² cada una aproximadamente) de la tira recubierta.

[0048] La película de una sola capa obtenida tenía 40 µm de espesor.

Ejemplo 3

Preparación de una película de una sola capa que contiene 5-metoxipsoraleno

[0049] Se dispersó en agua (44 ml) alcohol polivinílico (18,6 g) que tiene un peso molecular de 49.000 Da y un grado de hidrólisis del 86 % al 89 %. La mezcla resultante se agitó hasta su disolución completa. Por separado, para la preparación adhesiva, se añadió agua (19,33 ml) calentada previamente de 78 °C-82 °C a Eudragit E100 (4,3 g), ácido laúrico (2,48 g) y ácido adípico (0,48 g). La mezcla se agitó a una temperatura constante durante 30 minutos aproximadamente, se enfrió a 60 °C, y se añadió glicerina (0,27 g). En un recipiente separado, se disolvió 5-metoxipsoraleno (0,01 g), colesterol (0,08 g) y lecitina (0,07 g) en etanol (2,72 g) y miristato de isopropilo (0,93 g). Se añadió agua (3 g) a la solución para formar una emulsión. A continuación se añadió la solución de alcohol

polivinílico, en orden, con la solución adhesiva, la emulsión que contiene el fármaco y glicerina (3,73 g).

[0050] La masa obtenida se extendió en forma de película delgada (300 µm de espesor) sobre una lámina recubierta de silicona ("revestimiento") con una rasqueta (BYK-Gardner, Silver Spring, EE.UU.). El producto resultante se introdujo en un horno de circulación de aire a 60 °C durante un periodo de 30 minutos. Una vez que el tratamiento se hubo completado, se cortaron fracciones redondas (7 cm² cada una aproximadamente) de la tira recubierta.

[0051] La película de una sola capa obtenida tenía 40 µm de espesor que tenía un contenido de principio activo de 10 µg/fracción.

Ejemplo 4

Preparación de una película de una sola capa que contiene ibuprofeno lisina

[0052] Se dispersó en agua (49 ml) calentada previamente a 80 °C alcohol polivinílico (13,02 g) que tiene un peso molecular de 72.000 Da y un grado de hidrólisis del 86 % al 89 %. La mezcla resultante se agitó hasta su disolución completa. Por separado, para la preparación adhesiva, se añadió agua (25 ml) calentada previamente a 80 °C a tragacanto (2,08 g). La mezcla se agitó hasta su disolución completa. En un recipiente separado, se disolvió ibuprofeno lisina (3 g) en agua (2 ml). A continuación se añadió la solución de alcohol polivinílico, en orden, con la solución adhesiva, una solución de ibuprofeno lisina y 5,9 g de una solución de sorbitol al 70 %.

[0053] La masa obtenida se extendió en forma de película delgada (300 µm de espesor) sobre una lámina recubierta de silicona de material polimérico ("revestimiento") con una rasqueta (BYK-Gardner, Silver Spring, EE.UU.). El producto resultante se introdujo en un horno de circulación de aire a 60 °C durante un periodo de 30 minutos. Una vez que el tratamiento se hubo completado, se cortaron fracciones redondas (7 cm² cada una aproximadamente) de la tira recubierta.

[0054] La película de una sola capa obtenida tenía 40 µm de espesor.

Ejemplo 5

Evaluación de la liberación de los principios activos *in vivo*

[0055] La liberación de los principios activos *in vivo* de la película preparada como para el Ejemplo 1 se evaluó sobre voluntarios de 24 a 26 años de edad usando la técnica de separación de cintas propuesta por la FDA de Estados Unidos para la determinación de la biodisponibilidad/bioequivalencia de formulaciones tópicas (US FDA, Topical dermatological drug products, NDAs and ANDAs - *In vivo* bioavailability, bioequivalence, *in vitro* release and associated studies, CDAR, 1998).

[0056] Esta técnica se basa en la extracción de pequeñas fracciones del estrato córneo mediante aplicaciones repetidas de la cinta adhesiva sobre la piel y la posterior extracción y análisis del principio activo contenido en ellas.

[0057] En detalle, partes de una película de una sola capa obtenida como para el Ejemplo 1 se aplicaron en la piel humedecida del antebrazo de voluntarios y se mantuvo allí, con o sin aplicaciones iontoforéticas, durante un periodo de 30 minutos. Después de dicho periodo, se extrajeron y se llevó a cabo la separación de cintas. En caso de aplicación en presencia de iontoforesis, se conectó a la película un electrodo electrocardiográfico unido al polo positivo de un generador de corriente continua de intensidad constante. Se aplicó una densidad de corriente de 0,5 mA/cm² durante 30 minutos.

[0058] Para fines comparativos, se aplicó una formulación comercial que consiste en el 2,5 % de gel de clorhidrato de lidocaína en una cantidad de 15 mg/cm² (correspondiente a 0,3 mg/cm² de lidocaína) a una parte diferente del mismo antebrazo durante 30 minutos. Después de dicho periodo, la formulación se extrajo con lana de algodón humedecida. Aún con fines comparativos, se aplicó la película como para el Ejemplo 1 a piel no humedecida durante 30 minutos. En ambos casos, se llevó a cabo la separación de la cinta. En detalle, se aplicó la cinta adhesiva 15 veces de forma consecutiva sobre la misma zona de la piel que había estado en contacto con la película o con el gel que contiene lidocaína. Cada cinta adhesiva se pesó antes y después de la aplicación: la cantidad de estrato córneo extraído se determinó cada vez. Las cintas adhesivas tomadas de un único voluntario se recogieron, de forma secuencial, cinco de una vez, en un tubo de ensayo. Por tanto, se obtuvieron tres muestras por voluntario para cada tipo de aplicación, es decir, la primera consistía en las cintas adhesivas 1-5, la segunda en las cintas adhesivas 6-10, y la tercera en las cintas adhesivas 11-15, que incluyen fragmentos de estrato córneo localizados a una distancia diferente de la superficie. La lidocaína presente en cada muestra se extrajo a continuación con un eluyente (3 ml) y se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento, usando una columna 300 x 3,9 mm µ-Bondapak C-18 (Waters) (Millipore, Milford, Estados Unidos). El eluyente usado era una mezcla de acetonitrilo (14 partes) y fosfato de potasio 0,05 M (86 partes), bombeado a un caudal de 1 mililitro por minuto y controlado mediante un espectrofotómetro a 216 nm. La cantidad detectada de lidocaína se normalizó con respecto a la cantidad de estrato

córneo contenida en cada muestra de cinta adhesiva.

[0059] Los resultados obtenidos se muestran en las Figuras 3 y 4.

5 **[0060]** La Figura 3 muestra la cantidad promedio acumulada de lidocaína por mg de estrato córneo detectada
después de la aplicación de la película de una sola capa a piel humedecida (I); de una formulación comercial de
clorhidrato de lidocaína (Luan®) (II); de la película de una sola capa a piel no humedecida (III); de película de una
10 sola capa sobre piel humedecida con aplicación iontoforética (IV). Los datos obtenidos demuestran que la película
de una sola capa de la invención proporciona concentraciones tisulares de principio activo muy superiores a las
formulaciones tradicionales y que dichas concentraciones se pueden incrementar aún más mediante aplicación
iontoforética. Además, para adherirse a la piel y liberar el fármaco de forma adecuada, la película se debe aplicar
sobre piel humedecida.

15 **[0061]** La Figura 4 muestra la distribución promedio de lidocaína en estrato córneo frente a la distancia a la piel.
Como se puede observar en la Figura, aunque la lidocaína está presente especialmente en las capas superiores del
estrato córneo, cantidades no despreciables también atraviesan hacia las capas más profundas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una película de una sola capa autoportante no adherente en estado seco que tiene una humedad residual de entre el 4 % y el 20 %, para la administración dérmica o transdérmica de principios activos, la superficie de dicha película en contacto con la piel que recupera su adhesividad en presencia de agua, dicha película que comprende al menos:
- 10 a) un principio activo,
b) un agente formador de película; y
c) un polímero hidrófilo adhesivo,
- en la que la relación de agente formador de película/polímero adhesivo oscila entre 2 y 7, y dicha película que no comprende disolventes orgánicos.
- 15 2. La película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho principio activo se encuentra en estado disuelto o disperso.
- 20 3. La película de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicho agente formador de película se selecciona del grupo que consiste en etilcelulosa, polímeros acrílicos y metacrílicos en una dispersión acuosa, y alcohol polivinílico.
- 25 4. La película de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho agente formador de película es alcohol polivinílico que tiene un peso molecular que oscila entre 500 y 100.000 Da.
- 30 5. La película de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un peso molecular que oscila entre 49.000 y 72.000 Da.
- 35 6. La película de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila entre el 80 y el 99 %.
- 40 7. La película de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila entre el 85 y 89 %.
- 45 8. La película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicho polímero adhesivo hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, tragacanto, goma arábica, karaya, goma de xantano, goma de guar, adhesivos acrílicos y metacrílicos, carragenano y colofonia.
- 50 9. La película de acuerdo con la reivindicación 8, en la que dicho polímero adhesivo hidrófilo es un poliaminometacrilato o tragacanto.
- 55 10. La película de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho poliaminometacrilato es Eudragit E100.
- 60 11. La película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho agente formador de película es alcohol polivinílico que tiene un peso molecular que oscila entre 500 y 100.000 Da y dicho polímero adhesivo hidrófilo es un poliaminometacrilato o tragacanto.
- 65 12. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho poliaminometacrilato es Eudragit E100.
13. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un peso molecular que oscila entre 49.000 y 72.000 Da.
14. La película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila entre el 80 % y el 99 %.
15. La película de acuerdo con la reivindicación 14, en la que dicho alcohol polivinílico tiene un grado de hidrólisis que oscila entre el 85 % y el 89 %.
16. La película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 que comprende al menos una sustancia que actúa como promotor de la absorción y/o humectante y/o plastificante.
17. La película de acuerdo con la reivindicación 16, en la que dicha sustancia se selecciona del grupo que consiste en glicerina, alcohol etílico, propilenglicol, polietilenglicol que tiene un peso molecular que oscila entre 400 y 6000, sorbitol, fosfolípidos, lecitina de soja, fosfatidilcolina, colesterol, ciclodextrinas, meristato de isopropilo, ácido oleico, polisorbato 80, y monometil éter de dietilenglicol.

18. La película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que tiene un espesor de 20 a 500 μm .
19. La película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 soportada por una lámina protectora antiadherente desprendible.
- 5 20. La película de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para aplicaciones iontoforéticas transdérmicas.
- 10 21. Proceso para la preparación de una película de una sola capa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende las siguientes etapas:
- a) preparación de una solución acuosa del agente formador de película;
 - b) adición de la solución de la etapa a) a una solución del polímero adhesivo hidrófilo para tener una relación de agente formador de película/polímero adhesivo que oscila entre 2 y 7;
 - 15 c) adición de al menos un principio activo;
 - d) extensión de la mezcla obtenida en la etapa c) como capa delgada, sobre una lámina antiadherente de material plástico o aluminio o papel recubierto con silicona o fluoropolímeros;
 - e) secado de la capa obtenida en la etapa d) hasta una humedad residual del 4 % al 20 %.
- 20 22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la capa obtenida en la etapa d) tiene un espesor de 50 μm a 1000 μm .
23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21 o 22, en el que la mezcla obtenida en la etapa c) tiene una viscosidad que oscila entre 1000 y 50.000 mPa·s.
- 25 24. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que la mezcla obtenida en la etapa c) consiste en el 0,1 % al 20 % de principio activo, el 5 % al 40 % (p/p) de agente formador de película, el 1 % al 15 % (p/p) de polímero adhesivo, y del 50 % al 85 % de agua.
- 30 25. El proceso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la relación de agente formador de película/polímero adhesivo en dicha mezcla oscila entre 2 y 7.
26. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en el que en dicha etapa c) dicho principio activo se disuelve en la solución que comprende el agente formador de película y el polímero adhesivo.
- 35 27. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en el que en dicha etapa c) dicho principio activo se dispersa en la solución que comprende el agente formador de película y el polímero adhesivo en forma de partículas micronizadas o de emulsión.
- 40 28. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, en el que en dicha etapa c) la solución que comprende el agente formador de película y el polímero adhesivo se añade con al menos el 0,5 % al 20 % (p/p) de una sustancia que actúa como promotor de la absorción y/o humectante y/o plastificante.

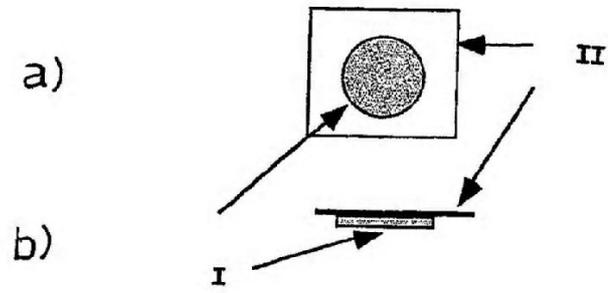


FIGURA 1



FIGURA 2

Cantidad promedio acumulada de lidocaína (µg/mg)

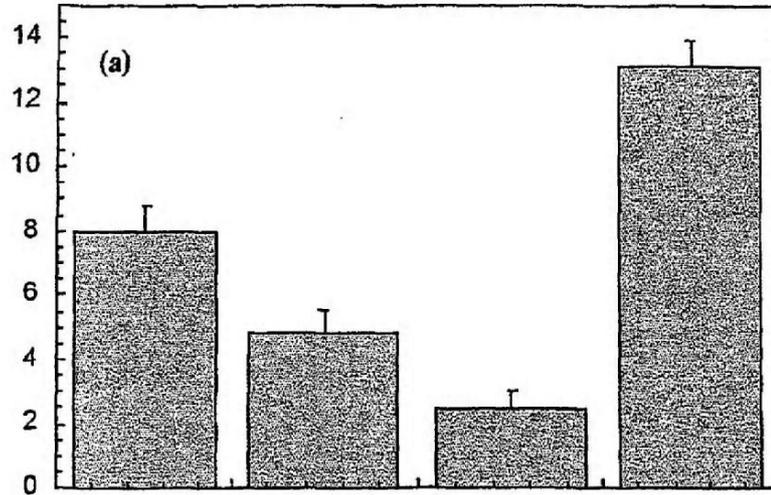


FIGURA 3

µg de lidocaína en el estrato córneo

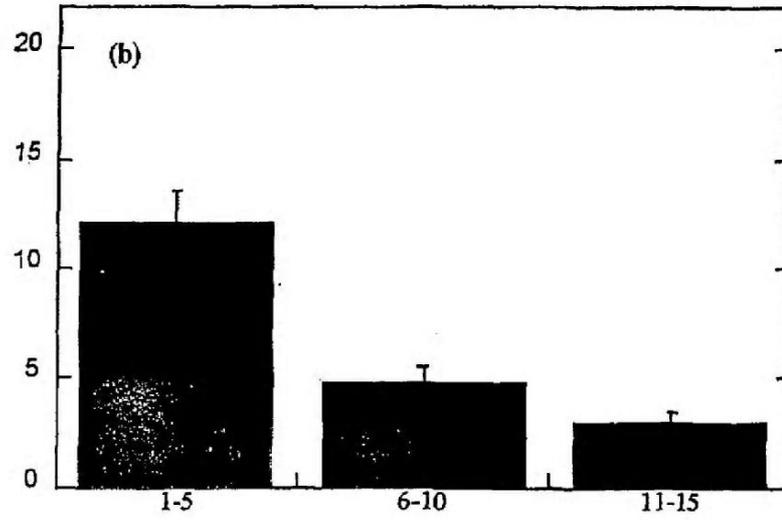


FIGURA 4