

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 040**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2015 PCT/EP2015/067763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16020306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2015 E 15745201 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3177329**

54 Título: **Sistema para la liberación inmediata de agentes activos**

30 Prioridad:

**04.08.2014 ES 201431189**

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

**16.07.2020**

73 Titular/es:

**HOSPITAL SANT JOAN DE DEU (50.0%)  
Paseo Sant Joan de Déu 2  
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES y  
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**TORNERO GARCIA, JOSE ANTONIO;  
MONTERO CARCABOSO, ANGEL;  
CANO CASAS, FRANCESC y  
BERTRAN I LLAVINA, JOAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 774 040 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**

Sistema para la liberación inmediata de agentes activos

5 La presente invención se refiere a un sistema de liberación inmediata de agentes activos. En particular, se refiere a una membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel que comprende nanofibras poliméricas y una elevada cantidad de, al menos, un agente activo, y a un procedimiento para la preparación de dicha membrana. También se refiere a productos cosméticos o sanitarios y kits que comprenden dichas membranas y a sus usos terapéuticos y cosméticos.

10 Estado de la técnica

La piel es el mayor órgano del cuerpo humano y animal que consiste de dos capas diferentes, la epidermis y la dermis. La epidermis es la capa externa y consiste fundamentalmente de queratinocitos y de una significativa cantidad de melanocitos, cuya principal función es la producción de melanina que juega un importante papel para fines cosméticos y de protección solar. Adicionalmente, la dermis, o capa interna, consiste de una red de colágeno y fibras elásticas; es más gruesa que la epidermis y le da a la piel su consistencia y elasticidad.

La piel tiene múltiples funciones. Éstas incluyen la función barrera, que previene la entrada de sustancias u organismos del exterior y la pérdida de componentes internos, y ejerce también la función de filtro de la radiación ultravioleta. Otras funciones de la piel son la función inmunológica, para prevenir infecciones fúngicas, bacterianas, víricas, enfermedades autoinmunes y neoplásicas; la función reparadora en la curación de heridas, úlceras cutáneas y del daño celular causado por la radiación ultravioleta; la función vascular que permite la asimilación de nutrientes, la eliminación de desechos metabólicos e interviene en la regulación de la temperatura corporal; la función sensitiva o de comunicación con el medio exterior y la función de relación o atención con otros individuos.

La curación de heridas de la piel es un proceso complejo en el cual la piel se repara a sí misma después de la lesión. En la piel normal, la epidermis y la dermis existen en equilibrio de estado estacionario, formando una barrera protectora contra el ambiente externo. Una vez que la barrera protectora se rompe, el proceso fisiológico de curación de la herida empieza inmediatamente.

Adicionalmente, a pesar de la importante función protectora que ejerce la melanina en nuestra piel frente a los efectos nocivos de la radiación solar, la acumulación irregular de este pigmento y la formación de áreas anormalmente pigmentadas puede suponer no sólo una problemática a nivel de estética sino también un problema de salud cutánea. Se ha demostrado que además de las diferencias étnicas, la radiación ultravioleta (RUV) del sol es la principal causa de las variaciones de la pigmentación en la piel. Muchos de los desórdenes hiperpigmentarios, caracterizados por un oscurecimiento anormal de la piel o aparición de zonas localizadas hiperpigmentadas, son causados o bien por un aumento en los niveles de melanina sintética o bien por un incremento de melanocitos en la epidermis. Este aumento en la producción de melanina es la causa de alteraciones muy comunes tales como por ejemplo las manchas solares, o las máculas, también la enfermedad de Addison o la hiperpigmentación post-inflamatoria.

Tanto en el campo terapéutico, por ejemplo en la curación de heridas, como en el campo cosmético, por ejemplo para mejorar el aspecto de la piel, la aplicación tópica de agentes activos sobre la piel es muy importancia. La administración tópica tiene la ventaja de que permite la reducción de los efectos secundarios sistémicos en comparación con la

administración parenteral u oral de los agentes activos. En la administración tópica se evita el primer paso hepático y las fluctuaciones de los niveles plasmáticos causados por la administración oral repetida de agentes activos que se eliminan rápidamente.

5 Tradicionalmente, los métodos para la aplicación tópica de agentes activos sobre la piel se basan en la disolución del agente activo en un disolvente adecuado y la aplicación de la solución a la piel o bien en la aplicación de emulsiones que contienen el agente activo, aumentando así su absorción a través de la piel. Sin embargo, estos métodos presentan diversas dificultades, como la elección de los disolventes compatibles con los agentes activos que no causen irritación y tengan una sensación táctil agradable. Además, las emulsiones son físicamente y químicamente inestables y se rompen  
10 fácilmente por contaminantes orgánicos o inorgánicos y muchas veces son sensibles a la luz, de manera que su almacenamiento durante largos periodos de tiempo resulta caro y difícil. Adicionalmente, en muchas ocasiones se necesita una gran cantidad de emulsionantes para poder contener una cantidad suficiente de agente activo, los cuales pueden causar irritación en la piel. Y finalmente, en el caso de agentes activos inestables en solución, como por ejemplo la vitamina C, estos métodos no son adecuados ya que el contacto continuo del agente activo con el agua provoca la  
15 oxidación y degradación de los mismos.

Las nanofibras poliméricas son portadores tópicos para la administración de agentes activos por vía tópica y ofrecen ventajas como la baja toxicidad y la alta biocompatibilidad. El documento JP2008179629 describe una red de nanofibras poliméricas que contiene agentes activos cosméticos, como por ejemplo la vitamina C, que se liberan lenta y  
20 gradualmente de la membrana por adición de un disolvente. Las nanofibras poliméricas descritas en este documento se obtienen por un procedimiento de electrohilado de una mezcla que contiene el agente activo cosmético y la solución del polímero que forma las nanofibras. Este procedimiento presenta varios inconvenientes. En primer lugar, el disolvente empleado debe ser adecuado a la vez para el polímero que formará las nanofibras y para el principio activo. Dado que no es posible encontrar un disolvente óptimo para ambos productos, las nanofibras pierden regularidad, siendo este  
25 hecho apreciable a simple vista. Además, puesto que la disolución no es totalmente homogénea, no se puede asegurar la regularidad de dosificación de agente activo en la membrana. Por otro lado, las partículas de principio activo son recubiertas por el polímero de las nanofibras, de manera que dicho sistema de liberación no permite una liberación inmediata del agente activo, ya que para liberar el agente activo contenido en las nanofibras, es necesario que dichas nanofibras se degraden al menos parcialmente. Los inventores han constatado que la lámina de nanofibras descrita en  
30 este documento únicamente es capaz de liberar alrededor de un 12% en peso del agente activo contenido en ella 120 minutos después de su aplicación.

CN101390814 da a conocer una máscara cosmética hecha de tela no tejida que comprende nanofibras electrohiladas hechas de un polímero seleccionado de una lista que comprende, por ejemplo, celulosa, ácido hialurónico, colágeno y  
35 de al menos agente activo, por ejemplo, vitamina C dispuesta externamente a las nanofibras poliméricas. En el ejemplo 2 la cantidad de activo es del 50% en peso. El ingrediente(s) activo(s) está encerrado dentro de las nanofibras electrohiladas. El único proceso descrito en dicho documento es un proceso que comprende el electrohilado de una mezcla de polímero con un agente bioactivo.

40 La liberación inmediata del agente activo permite una rápida absorción y, como consecuencia, una aparición rápida de los efectos cosméticos o terapéuticos de los agentes activos. Además, esta forma de liberación puede ser especialmente adecuada en situaciones agudas, como por ejemplo en la curación de heridas.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar sistemas de liberación de agentes activos tópicos sobre la piel con un efecto rápido que superen los problemas del estado de la técnica, en particular, los problemas de baja absorción o pobre liberación del agente activo, irritación de la piel y/o estabilidad del agente activo.

5 Descripción de la invención

Los inventores han desarrollado un nuevo sistema estable de liberación tópica de agentes activos terapéuticos o cosméticos sobre la piel que contiene una elevada cantidad de al menos un agente activo que se mantiene unido a la membrana hasta su aplicación, lo que permite su almacenamiento, preferiblemente bajo atmósfera inerte y en ausencia de agua. El hecho de que la membrana contenga una elevada cantidad de agente activo, igual o superior al 25% en peso con respecto al peso total de la membrana, permite el aumento de la actividad terapéutica o cosmética sobre la piel.

Además, el sistema para la liberación de agentes activos de la invención permite sustancialmente liberar de manera inmediata la cantidad total del agente activo contenido en la membrana tras poner en contacto dicha membrana con un sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente. Por tanto, la membrana de tela no tejida de la presente invención tiene la ventaja de que proporciona un efecto rápido, que puede aplicarse en función de las necesidades y se mantiene estable química y físicamente mientras no se requiera su aplicación.

Por otro lado, el sistema de liberación de la invención permite controlar la dosificación del agente activo por área de superficie de la piel lo que es una ventaja con respecto a otras formulaciones como, por ejemplo, emulsiones tópicas que pueden dar lugar a una dosificación incorrecta del agente activo, ya sea insuficiente o demasiado elevada. Asimismo, al no ser un sistema oclusivo y contener únicamente componentes biocompatibles no provoca ningún efecto adverso sobre la piel. Además, el sistema de liberación de la invención tiene un tacto agradable sobre la piel y no deja residuos no deseados al retirarse tras su aplicación.

Adicionalmente, el sistema de la invención tiene la ventaja de que cuando el agente activo es inestable en solución, permite que el agente activo se mantenga estable en la membrana siendo la estabilidad del agente activo en la membrana comparable a la estabilidad del agente activo seco en estado sólido. Además, la membrana final se puede almacenar en una atmósfera protectora para el principio activo (por ejemplo, libre de oxígeno y/o humedad).

Así, un primer aspecto de la invención se refiere a una membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel, de acuerdo a la reivindicación 1.

En el contexto de la invención, la expresión "membrana de tela no tejida " se refiere a una lámina (film) porosa de nanofibras poliméricas depositadas de forma arbitraria sobre una superficie sólida (colector) y, opcionalmente, enredadas por uno o más de los métodos siguientes: métodos físicos tales como la adhesión con pegamento biocompatible, fusión o el exceso de solvente y métodos mecánicos, como punzonado con agujas, y el entrelazado por inyectores de agua o neumáticos. Las fibras de la membrana pueden o no estar unidas entre sí, pueden ser fibras cortadas o continuas y pueden comprender un único material o diferentes materiales, ya sea como una combinación de diferentes fibras o como una combinación de fibras similares de diferentes materiales. Estas diferentes configuraciones pueden disponerse en la misma membrana en diferentes capas durante el proceso de producción.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la membrana de la invención tiene un grosor de 0,1 mm a 3 mm, más particularmente de 0,3 mm a 1 mm.

5

La cantidad total del agente activo contenido en la membrana de tela no tejida se dispone externamente a las nanofibras poliméricas de la membrana, tal como se ilustra en la FIG. 2 y la FIG. 3, a diferencia de las membranas obtenidas por electrohilado de una mezcla de ambos, el polímero y el agente activo, donde el agente activo se dispone internamente en las nanofibras poliméricas (ilustrado en la FIG. 4). De esta manera, la membrana de tela no tejida de la invención libera el agente activo en presencia de un sistema disolvente adecuado, es decir, el mecanismo de liberación ocurre a través de la solubilización del agente activo y no por degradación de las nanofibras poliméricas. Además, el agente activo que recubre externamente las nanofibras poliméricas da consistencia y cohesión a la membrana, mejorando, por tanto, su manipulación (ver FIG. 2 y FIG. 3).

10

15

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, las nanofibras poliméricas de la membrana son nanofibras electrohiladas, es decir nanofibras obtenidas por un proceso de electrohilado.

20

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, las nanofibras poliméricas de la membrana tienen un diámetro medio de desde 50 hasta 2000 nm, más particularmente desde 200 hasta 1200 nm, desde 400 hasta 800 nm y un diámetro medio de 500 nm. A efectos de la presente invención, el término "diámetro medio" se refiere al diámetro obtenido realizando la media aritmética de diferentes mediciones, en particular 50 mediciones, sobre una imagen obtenida mediante microscopio de barrido electrónico.

25

Las nanofibras poliméricas de la membrana de tela no tejida de la invención consisten de uno o más polímeros biocompatibles. Ejemplos de polímeros adecuados para formar las nanofibras pueden ser un poliéster, un polianhídrido un polifosfaceno, un poliéter, etc. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, las nanofibras de la invención comprenden uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en ácido poliglicólico (PGA), ácido poli-D,L-láctico (PLA), poli-D,L-lactida-co-glicolida (PLGA), policaprolactona (PCL), polidioxanona, alcohol polivinílico, colágeno, celulosa, ácido hialurónico, poliamida, poliéster, poliuretano, polipropileno, elastanos entre otros polímeros electrohilables y una combinación de los mismos. Más particularmente, las nanofibras de la invención comprenden ácido poli-D,L-láctico (PLA).

30

35

Como se ha indicado anteriormente, la membrana de la invención comprende, además de las nanofibras poliméricas, al menos un agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, el agente activo está comprendido en la membrana en una cantidad desde 30 hasta 70%, más particularmente desde 30% hasta 55% con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida.

40

El agente activo de la membrana puede encontrarse en forma sólida, dispuesto entre las fibras, pudiendo en este caso

formar cristales (con estructura cristalina o amorfa), o en forma líquida, embebido en la superficie de las fibras. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la membrana de tela no tejida de la invención comprende un agente activo terapéutico que puede usarse tanto en el campo farmacéutico como en el campo veterinario. En otra realización particular, 5  
opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la membrana de tela no tejida de la invención comprende un agente activo cosmético. En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en la presente invención, la membrana de tela no tejida de la invención comprende más de un agente activo, más particularmente la membrana comprende un segundo agente activo que es soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado, 10  
donde la membrana es capaz de liberar dicho segundo agente activo de manera inmediata cuando se pone en contacto con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el segundo agente activo se solubiliza completamente.

Para los fines de la presente invención, el término "terapéutico" significa que es terapéuticamente útil, por ejemplo, en el tratamiento, remisión o atenuación de un estado de enfermedad, estado fisiológico, o de sus síntomas o para la evaluación o diagnóstico de los mismos. El término "agente cosmético" se refiere a un uso destinado, principalmente, a proporcionar un efecto estético y/o de confort, en particular, para mejorar la apariencia de la piel, y específicamente las propiedades de la piel. 15

Ejemplos de agentes activos incluyen, sin limitación, el ácido L-ascórbico (vitamina C), resveratrol, quercetina, extracto de *Boswellia serrata*, curcumina, lactoferrina, hidroquinona, ácido kójico, colágeno, ácido cinámico, peróxido de benzoilo, tropolona, catecol, mercaptamina, niacinamida, tocoferol, ácido ferúlico, ácido azelaico, toxina botulínica, urea, así como xantinas, retinoides,  $\alpha$ -hidroxiácidos,  $\beta$ -hidroxiácidos, antibióticos, agentes antiinflamatorios, agentes curativos, 20  
inhibidores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, inhibidores de la aromatasas, antiestrógenos, corticosteroides, mucopolisacáridos, estrógenos, isoflavonas o derivados o sales de los mismos. 25

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la membrana de tela no tejida de la invención comprende como agente activo el ácido L-ascórbico (vitamina C) o resveratrol. 30

Como se ha mencionado anteriormente, la membrana de tela no tejida de la invención es capaz de liberar el agente activo de la misma de manera inmediata para que éste se absorba sobre la piel cuando la membrana se pone en contacto con una cantidad apropiada de un sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente. El agente activo debe ser soluble en dicho sistema disolvente y el sistema disolvente debe proporcionarse en una cantidad apropiada suficiente para disolver completamente el contenido total del agente activo de la membrana. Dicha cantidad dependerá del tipo de agente activo y del tipo de sistema disolvente utilizados. Si la membrana comprende más de un agente activo, cada agente activo debe ser soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado y ser capaz de solubilizarse en el mismo cuando la membrana de tela no tejida se pone en contacto con una cantidad apropiada del mismo. En este caso, el sistema disolvente adecuado puede ser igual o 35  
diferente para cada agente activo. 40

El sistema disolvente que solubiliza el agente activo puede comprender uno o más disolventes que se seleccionan del grupo que consiste en agua, disolventes hidrófilos, disolventes lipófilos y mezclas de los mismos. El término disolvente

“hidrófilo” se refiere a un disolvente que tiene afinidad por el agua y que es capaz de crear enlaces de hidrógeno, de manera que es miscible en agua y otros disolventes polares. El término disolvente “lipófilo” se refiere a un disolvente no polar que no tiene afinidad por el agua y tiene poca o ninguna capacidad de formar puentes de hidrógeno. Así, un disolvente lipófilo es miscible en grasas, aceites, lípidos, y otros disolventes no polares.

5

Ejemplos de disolventes apropiados para la liberación de los agentes activos de la membrana incluyen, sin limitación, agua; (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcoholes, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-glicoles, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)glicol (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)éteres; triglicéridos de ácido cáprico/caprílico, aceites vegetales, aceites minerales, grasas animales, etc., sus fracciones y sus mezclas.

10

El término (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcohol se refiere a un compuesto hidrocarbonado que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y uno o más grupos hidroxilo (OH). El término (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)glicol se refiere a un alcohol que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y dos grupos hidroxilo (OH) que están unidos a átomos de carbono adyacentes. El término (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)glicol éter se refiere a un compuesto hidrocarbonado que contiene de 4 a 12 átomos de carbono y al menos dos hidroxilos (OH) y al menos un grupo éter (O), donde cada uno de los grupos hidroxilo (OH) y el grupo éter (O) están unidos independientemente a

15

átomos de carbono adyacentes. Ejemplos no limitantes de alcoholes, glicoles y éteres de glicol incluyen por ejemplo, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, tetraetilenglicol 1,2,3-propanotriol (glicerina) o alcohol bencílico.

20

El término "sistema disolvente biocompatible" se refiere aquí a un sistema de disolvente el cual, en contacto con la piel, no causa una respuesta tóxica o nociva o una respuesta inmunológica indebida.

25

Para que la membrana de tela no tejida libere el agente activo comprendido en la misma, el agente activo debe solubilizarse completamente en un sistema disolvente biocompatible. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la solubilización tiene lugar a una temperatura comprendida entre 25 hasta 36 °C.

El término "solubilizarse completamente" se refiere aquí a que el agente activo formando parte de la membrana, al entrar en contacto con un sistema disolvente en el cual es soluble, pasa a formar una solución con el sistema disolvente.

30

La solubilidad de cada agente activo es diferente para cada disolvente. Asimismo, para un sistema disolvente concreto la solubilidad de cada agente activo es diferente. El experto en la materia podrá determinar fácilmente de manera rutinaria el sistema disolvente biocompatible adecuado para cada agente activo a liberar y la cantidad apropiada del mismo de manera que el agente activo se solubilice completamente en el mismo.

35

Alternativamente, la liberación del agente activo puede tener lugar tras contactar la membrana de tela no tejida previamente definida con una composición tópica que comprende un sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente junto con uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados. En general, cualquier composición tópica puede ser adecuada para los fines de la invención siempre que tenga una viscosidad adecuada y penetre en la membrana en un periodo relativamente corto de tiempo, como por ejemplo un periodo de 30 minutos, más particularmente un periodo de 15 minutos.

40

Ejemplos de composiciones tópicas adecuadas para liberar el agente activo de la membrana incluyen composiciones líquidas, sólidas y semi-sólidas, tales como soluciones o suspensiones acuosas, composiciones anhidras, emulsiones

aceite-en-agua, emulsiones agua-en-aceite, ya sean macroemulsiones, microemulsiones o nanoemulsiones, gotas aceitosas en soluciones, micelas, liposomas, etosomas, y similares. Dichas composiciones pueden estar en forma de un líquido, un gel, una pasta, una crema, una emulsión, una loción, una espuma, un aerosol, un parche, una barra, o cualquier otra forma conocida en la técnica. Además, dichas composiciones pueden prepararse según métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los excipientes y/o portadores adecuados, y sus cantidades, pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia según el tipo de formulación que se está preparando.

Opcionalmente, las composiciones tópicas que comprenden el sistema disolvente biocompatible adecuado para liberar el agente activo de la membrana también pueden contener uno o más agentes activos tales como los que se han definido previamente para la membrana.

Así, dichas composiciones tópicas pueden comprender, además de un sistema disolvente adecuado agentes tonificantes de la piel u otros agentes beneficiosos para la piel.

La expresión "excipientes o portadores tópicos" se refiere a materiales aceptables para el uso sobre la piel. Cada componente debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición tópica. También debe ser adecuado para uso en contacto con la piel humana o animal sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, entre otros.

El término liberación "inmediata" se refiere a que la membrana de tela no tejida de la invención libera sustancialmente la dosis completa del agente activo contenido en ella en un corto periodo de tiempo tras poner en contacto la membrana con un sistema disolvente adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente, en particular a una temperatura comprendida entre 25 – 36 °C. En una realización particular, la membrana de tela no tejida de la invención es capaz de liberar una cantidad igual o superior al 70%, igual o superior al 80%, igual o superior al 90% del peso total del agente activo comprendido en la misma en un periodo de tiempo de 30 minutos después de poner en contacto la membrana con el sistema disolvente adecuado. En una realización particular, la membrana de tela no tejida de la invención es capaz de liberar una cantidad igual o superior al 50%, igual o superior al 60%, igual o superior al 70%, igual o superior al 80%, igual o superior al 90% del peso total del agente activo comprendido en la misma en un periodo de tiempo de 10 minutos después de poner en contacto la membrana con el sistema disolvente adecuado.

La FIG. 6 muestra una realización particular de la aplicación sobre la piel humana de una membrana de tela no tejida de la invención, dicha membrana siendo de 15 mm de diámetro, cargada con 10 mg de vitamina C sobre un gel de carbopol en diferentes estadios de humectación de la membrana: 5 minutos (A), 15 minutos (B) y 25 minutos (C) después de contactar la membrana con el gel.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la invención se refiere a una membrana de tela no tejida que comprende nanofibras poliméricas que consisten de uno o más polímeros seleccionados del grupo de PLA, poliéster, polipropileno y polietileno, particularmente nanofibras constituidas por PLA; y ácido L-ascórbico comprendido en una cantidad desde 25 hasta 80%, más particularmente desde 30 hasta 70%, más particularmente desde 40 hasta 60% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida; donde el sistema disolvente biocompatible adecuado es agua, más particularmente agua como parte de una composición tópica en forma de gel hidrofílico, por ejemplo un gel acuoso de carbopol al 0.5-2% peso/volumen de carbopol, o como parte de una composición tópica tipo aceite en agua (Ac/A) como

por ejemplo una crema, una emulsión o una loción; y la cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible es de 0.05-0.5 mL/cm<sup>2</sup>.

5 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en el presente documento, la invención se refiere a una membrana de tela no tejida que comprende nanofibras poliméricas que consisten de uno o más polímeros seleccionados del grupo de PLA, poliéster, polipropileno y polietileno, particularmente consistente en nanofibras de PLA; y resveratrol en una cantidad desde 25 hasta 80%, más particularmente desde 25 hasta 60%, más particularmente desde 25 hasta 50% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida; donde el sistema disolvente biocompatible adecuado se selecciona entre 10 agua, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcohol, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)glicol y sus mezclas, más particularmente el sistema disolvente biocompatible es una mezcla de agua, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcohol, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)glicol formando parte de un gel hidroalcohólico, por ejemplo un gel hidroalcohólico de carbopol conteniendo agua, 1-2% peso/volumen de carbopol, 10-25% peso/volumen de etanol o propilenglicol; y la cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible es de 0.05-0.5 mL/cm<sup>2</sup>.

15 También forma parte de la invención un producto cosmético o sanitario que comprende la membrana de tela no tejida tal como se ha definido previamente. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, el producto cosmético o sanitario comprende un soporte sobre el cual la membrana de tela no tejida de la invención puede estar o no unida. Ejemplos de productos cosmético o sanitarios incluyen sin limitación, gasas, tiritas, apósitos, vendas, esponjas, toallitas, mascarillas y similares.

20 También forma parte de la invención un kit que comprende la membrana de tela no tejida previamente definida y un sistema disolvente biocompatible adecuado capaz de solubilizar el agente activo cuando la membrana se pone en contacto con el mismo. Opcionalmente, dicho sistema disolvente puede formar parte de una composición tópica.

25 Las realizaciones particulares referidas al sistema disolvente biocompatible indicadas anteriormente, también son realizaciones particulares del kit de la invención.

La membrana de tela no tejida de la invención se prepara mediante un procedimiento de electrohilado/electrospray. El dispositivo empleado consiste de un sistema de electrohilado y un sistema de electrospray funcionando de forma 30 simultánea. El electrohilado genera las nanofibras poliméricas a partir de una solución de uno o más polímeros que son depositados sobre un colector (que puede ser un cilíndrico rotatorio o cualquier otro colector que oscile entre las zonas de deposición del electrohilado y el electrosprayado). El sistema de espray, como por ejemplo electrospray, genera microgotas de una disolución que contiene el agente activo. Dichas gotas se depositan sobre las nanofibras que recubren el colector. Una vez se evapora el disolvente de las gotas, el agente activo queda en estado sólido, formando o 35 bien un recubrimiento para las fibras o partículas sólidas que pueden tener estructura cristalina o amorfa, dependiendo la disposición final de la naturaleza del producto, su viscosidad y la capacidad para formar cristales. En la FIG. 1 se muestra un esquema (A: vista lateral; B: vista frontal) de una realización particular de un sistema para la preparación de las membranas de tela no tejidas de la invención, donde a) es el sistema de electrospray del agente activo, b) la membrana de tela no tejida obtenida, c) el colector rotatorio y d) es el sistema de electrohilado de las nanofibras 40 poliméricas.

El sistema de espray para la deposición del agente activo opera en el rango de caudales y viscosidades fijadas por el propio agente activo, y podría ser por ejemplo, un sistema de electrospray, espray neumático, espray por ultrasonidos o

espray combinados neumático/ultrasonidos. En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, el sistema de espray utilizado es electroespray.

- 5 Así, otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de preparación de la membrana de tela no tejida definida tal como se ha definido anteriormente, que comprende las siguientes etapas:
- a) preparar una solución de uno o más polímeros biocompatibles en un sistema disolvente adecuado;
  - b) preparar una solución del agente activo en un sistema disolvente adecuado, en el cual el polímero o polímeros de la etapa a) son insolubles;
  - 10 c) llevar a cabo el electrohilado de la solución de la etapa a) y simultáneamente el espray de la solución de la etapa b) con un caudal apropiado de la solución de la etapa b) y durante un tiempo apropiado para obtener una membrana de tela no tejida que comprende el agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida; y
  - d) opcionalmente, secar la membrana de tela no tejida obtenida en la etapa c). Esta etapa de secado se puede llevar a cabo dejando evaporar cualquier resto del disolvente que se ha empleado.
- 15

Algunos ejemplos de disolventes adecuados para la solución de uno o más polímeros biocompatibles de la etapa (a) incluyen, sin limitación, diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, dioxano, dimetilsulfóxido (DMSO) o mezclas de los mismos. El disolvente puede incluir aditivos para mejorar el proceso de electrohilado, como agentes tensioactivos o sales.

20

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la concentración de polímero en la solución polimérica de la etapa a) es de entre 7 hasta 18% peso/peso con respecto al peso total de la solución.

25

Para los fines de la invención, en la etapa b) se utiliza un sistema disolvente capaz de disolver el agente activo pero que no es capaz de solubilizar el polímero o polímeros utilizados en la etapa a). Así, el sistema disolvente de la etapa b) es diferente del sistema disolvente de la etapa a). Asimismo, el disolvente de la etapa b) debe ser compatible con el agente activo deseado de manera que no provoque su degradación. Algunos ejemplos de disolventes adecuados para preparar la solución de agente activo incluyen, sin limitación, etanol, agua y similares o mezclas de los mismos.

30

Generalmente, el procedimiento de electrohilado/electroespray se lleva a cabo durante un tiempo necesario, con un flujo de solución polimérica y un caudal de solución de agente activo tales que permitan obtener la membrana de tela no tejida conteniendo agente activo comprendido en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida.

35

Además, el procedimiento se puede llevar a cabo en diferentes etapas en las que se generan capas sucesivas de la membrana con diferentes concentraciones de agente activo.

40 El experto en la materia podrá ajustar de manera rutinaria los disolventes adecuados tanto para preparar la solución polimérica como la solución de agente activo, así como los parámetros adecuados del procedimiento de electrohilado para poder obtener una membrana de tela no tejida con las características adecuadas para la aplicación deseada.

Tras la evaporación de los disolventes de la membrana, dicha membrana puede aplicarse directamente sobre la piel. En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende secar la membrana de tela no tejida obtenida tras el procedimiento de electrohilado/electrospray, más particularmente la etapa de secado se lleva a cabo dejando secar los disolventes empleados en los procedimientos de electrohilado y electrosprayado.

5

Otro aspecto de la invención de refiere a una membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel que comprende nanofibras poliméricas y un agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida, donde el agente activo es capaz de liberarse de manera inmediata al solubilizarse completamente en un sistema disolvente biocompatible, obtenible por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

10

- a) preparar una solución de uno o más polímeros biocompatibles en un sistema disolvente adecuado;
- b) preparar una solución del agente activo en un sistema disolvente adecuado, en el cual el polímero o polímeros de la etapa a) son insolubles;
- c) llevar a cabo el electrohilado de la solución de la etapa a) y simultáneamente el espray de la solución de la etapa b) con un caudal apropiado de la solución de la etapa b) y durante un tiempo apropiado para obtener una membrana de tela no tejida que comprende el agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida; y
- d) opcionalmente, secar la membrana de tela no tejida obtenida en la etapa c).

15

20

La membrana de tela no tejida "obtenible por" el procedimiento de la invención definido anteriormente se utiliza aquí para definir la membrana por el procedimiento de su obtención y se refiere a la membrana obtenible mediante el procedimiento de preparación que comprende las etapas a), b), c) y d) definidas anteriormente. A efectos de la invención, las expresiones "obtenible", "obtenido" y expresiones equivalentes se utilizan indistintamente, y en cualquier caso, la expresión "obtenible" abarca la expresión "obtenido".

25

La membrana de tela no tejida de la invención es útil en diversos tratamientos cutáneos así como en tratamiento de belleza.

30

Cuando la membrana de tela no tejida de la invención comprende un agente terapéutico es útil en el tratamiento de enfermedades o desórdenes de la piel. Así, otro aspecto de la invención se refiere a la membrana de tela no tejida, tal como se ha definido previamente, donde el agente activo es un agente terapéutico, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel. Este aspecto de la invención también puede formularse como un uso de un agente activo para la preparación de una membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel que comprende nanofibras poliméricas y un agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, donde el agente activo es un agente terapéutico que es soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado, y donde la membrana de tela no tejida es capaz de liberar el agente activo de manera inmediata cuando se pone en contacto con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente.

35

40

Otro aspecto de la invención se refiere al producto que comprende la membrana de tela no tejida definido previamente, donde el agente activo es un agente terapéutico, para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel. Este aspecto de la invención también puede formularse como un uso de un agente activo para la

5 preparación de un producto sanitario o cosmético que comprende una membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel que comprende nanofibras poliméricas y un agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida, para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, donde el agente activo es un agente activo terapéutico que es soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado, y donde la membrana de tela no tejida es capaz de liberar el agente activo de manera inmediata cuando se pone en contacto con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el agente activo se solubiliza completamente.

10 La invención también se refiere a un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un humano, que padece una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, comprendiendo dicho método la aplicación tópica sobre la piel de dicho mamífero, incluyendo un humano, de la membrana de tela no tejida o del producto definido anteriormente, donde el agente activo es un agente terapéutico.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un kit según se ha definido anteriormente para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, donde el agente activo es un agente terapéutico.

20 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, se selecciona del grupo que consiste en celulitis, acné (incluyendo acné vulgar y acné quístico), envejecimiento de la piel, hiperpigmentación (incluyendo hiperpigmentación discreta y moteada), queratosis (incluyendo queratosis actínica, queratosis solar y queratosis seborreica), caspa, verrugas, piel fotodañada, enfermedades crónicas de la piel (tales como la psoriasis, la dermatitis, incluyendo la dermatitis atópica y la dermatitis seborreica), sequedad, ictiosis, curación de heridas, e infecciones de la piel causadas por virus, hongos o bacterias. A efectos de la presente descripción, el término "tratamiento" significa compensación por una disfunción fisiológica y más generalmente una reducción o  
25 eliminación de un trastorno indeseable, la manifestación del cual es especialmente una consecuencia de esta disfunción.

30 Además, como se ha mencionado anteriormente, la membrana de tela no tejida de la invención también puede utilizarse para fines cosméticos, cuando el agente activo es un agente cosmético. Así, la presente invención se refiere también a un uso cosmético de la membrana de tela no tejida definida previamente, o bien del producto que comprende la membrana definidos previamente definido, donde el agente activo es un agente cosmético, como agente de cuidado de la piel.

35 También forma parte de la invención, un método cosmético para el cuidado de la piel de un mamífero, incluyendo un humano, comprendiendo dicho método la aplicación tópica sobre la piel de dicho mamífero, incluyendo un humano, de la membrana de tela no tejida o producto definidos anteriormente, donde el agente activo es un agente cosmético.

40 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en el presente documento, el cuidado de la piel comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: envejecimiento, acné, arrugas, manchas de la piel, celulitis, imperfecciones de la piel, aspereza, descamación, deshidratación, tirantez, agrietamiento y falta de elasticidad, entre otras.

Adicionalmente, la membrana de tela no tejida de la invención o el producto cosmético o sanitario tal como se han definido anteriormente también pueden ser útiles en el blanqueamiento de la piel o en la eliminación de tatuajes.

5 Así, la presente invención se refiere también a un uso cosmético de la membrana de tela no tejida o del producto definidos anteriormente, donde el agente activo es un agente cosmético, como agente de blanqueamiento de la piel. La invención también se refiere a un método cosmético para el blanqueamiento de la piel de un mamífero, incluyendo un humano, comprendiendo dicho método la aplicación tópica sobre la piel de dicho mamífero, incluyendo un humano, de la membrana de tela no tejida o del producto definidos anteriormente, donde el agente activo es un agente cosmético.

10 La invención también se refiere a un uso cosmético de la membrana de tela no tejida o del producto definidos anteriormente, donde el agente activo es un agente cosmético, para la eliminación de tatuajes. La invención también se refiere a un método cosmético para la eliminación de tatuajes de la piel de un mamífero, incluyendo un humano, comprendiendo dicho método la aplicación tópica sobre la piel de dicho mamífero, incluyendo un humano, de la membrana de tela no tejida o del producto definidos anteriormente, donde el agente activo es un agente cosmético.

15 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas en esta invención, la membrana se retira de la piel tras su aplicación sobre la piel.

20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

25 Breve descripción de los dibujos

30 La FIG. 1 muestra un esquema (A: vista lateral; B: vista frontal) de una realización particular de un sistema para preparar de las membranas de tela no tejidas de la invención, donde a) es el sistema de electro spray del agente activo, b) la membrana de tela no tejida obtenida, c) el colector rotatorio y d) es el sistema de electrohilado de las nanofibras poliméricas.

35 La FIG. 2 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana de la invención del ejemplo 1 a diferentes aumentos.

La FIG. 3 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana de la invención del ejemplo 2 a diferentes aumentos.

40 La FIG. 4 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana del ejemplo comparativo 1, preparada según el procedimiento del estado de la técnica, a diferentes aumentos.

La FIG. 5 muestra la cantidad de ácido L-ascórbico liberada como fracción (%) con respecto a la cantidad teórica total de una membrana de nanofibras preparada según del ejemplo 1 (A) y de una membrana de nanofibras preparada según el ejemplo comparativo 1 (B) a lo largo del tiempo.

5 La FIG. 6 muestra una realización particular de la aplicación sobre la piel humana de una membrana de tela no tejida de la invención, dicha membrana teniendo 15 mm de diámetro, cargada con 10 mg de vitamina C sobre un gel de carbopol en diferentes estadios de humectación de la membrana: 5 minutos (A), 15 minutos (B) y 25 minutos (C) después de contactar la membrana con el gel.

## 10 Ejemplos

### Técnica de Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) para cuantificación de ácido L-ascórbico.

Las condiciones seleccionadas para la técnica HPLC de detección de ácido L-ascórbico fueron las siguientes:

- Equipo HPLC Shimadzu consistente de bomba isocrática LC 20 AD, autoinyector SIL HT 20A, detector UV SPD 20A.
- 15 - Columna HPLC Tracer Excel 120 ODSA, tamaño partícula 5  $\mu\text{m}$ , 15 x 0,4 cm.
- Fase móvil 65% metanol, 35% agua, flujo 0,75 mL/min.
- Volumen de muestra 10  $\mu\text{L}$ .
- Concentraciones estándar: 50, 100, 250 y 500  $\mu\text{g/mL}$  (preparadas en tampón fosfato salino, PBS).
- Concentración control de calidad: 150 ng/mL (preparado en PBS).

20 En estas condiciones, el pico del ácido L-ascórbico aparece a tiempo de retención = 2,1 min. La recta de calibrado es lineal en el rango de concentraciones estudiado.

### Ejemplo 1: Preparación de una membrana de tela no tejida con ácido L-ascórbico

25 Se preparó una disolución de 17% (en masa) de PLA en una mezcla de 40% dioxano y 60% acetona. La disolución se agitó durante 24 h para asegurar su regularidad. Esta disolución se empleó para hacer el electrohilado (creación de las fibras) sobre un colector cilíndrico rotativo, a una distancia de 100 mm y una diferencia de tensión de 15 kV (positivo en la aguja). El caudal de inyección de la disolución de polímero fue de 15,5 mL/h. Simultáneamente, sobre el mismo cilindro y en una disposición a 180 ° (como se muestra en la FIG.1) se realizó el electro spray de la disolución de agente activo. Esta disolución se preparó disolviendo un 2,6% (en masa) de vitamina C en etanol y agitando durante 6 horas. El electro spray se realizó a una distancia de 25 mm del colector y con una tensión de 10 kV (positivo en la aguja). El cilindro, de 80 mm de diámetro, rotó a una velocidad angular de 16  $\text{min}^{-1}$ . El procedimiento simultáneo de electrohilado y electro spray se mantuvo durante 56 min obteniéndose unas membranas con un grosor medio de 0,352 mm y una proporción de agente activo en la membrana de un 51% (p/p). La FIG. 2 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana obtenida a diferentes aumentos.

35

### Ejemplo 2: Preparación de una membrana de tela no tejida con resveratrol

40 Se preparó una disolución de 15,8% (en masa) de PLA en una mezcla de 40% dioxano y 60% acetona. La disolución se agitó durante 24 h para asegurar su regularidad. Esta disolución se empleó para hacer el electrohilado (creación de las fibras) sobre un colector cilíndrico rotativo, a una distancia de 100 mm y una diferencia de tensión de 15 kV (positivo en la aguja). El caudal de inyección de la disolución de polímero fue de 15,5 mL/h. Simultáneamente, sobre el mismo cilindro y en una disposición a 180 ° (como se muestra en la FIG.1) se realizó el electro spray de la disolución de agente activo. Esta disolución se preparó disolviendo un 1,47% (en masa) de resveratrol en etanol y agitando durante 6 horas. El electro spray se realizó a una distancia de 25 mm del colector y con una tensión de 10 kV (positivo en la aguja). El

cilindro, de 80 mm de diámetro, rotó a una velocidad angular de  $16 \text{ min}^{-1}$ . El procedimiento simultáneo de electrohilado y electrospray se mantuvo durante 60 min obteniéndose unas membranas con un grosor medio de 0,326 mm y una proporción de agente activo en la membrana de un 30% (p/p). La FIG. 3 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana obtenida a diferentes aumentos.

5

Ejemplo comparativo 1: Preparación de una membrana de tela no tejida con ácido L-ascórbico según el procedimiento correspondiente al descrito en el estado de la técnica (JP2008179629)

Se preparó una disolución de 11,3% (en masa) de PLA en una mezcla de 40% dioxano y 60% acetona. Se añadió a la disolución un 5,7% (en masa) de vitamina C. La disolución se agitó durante 24 h para asegurar su regularidad. Esta disolución se empleó para hacer el electrohilado (creación de las fibras con vitamina C en ellas) sobre un colector cilíndrico rotativo, a una distancia de 100mm y una diferencia de tensión de 15 kV (positivo en la aguja). El caudal de inyección de la disolución de polímero fue de 15,5 mL/h. El cilindro de 80 mm de diámetro, rotó a una velocidad angular de  $16 \text{ min}^{-1}$ . El procedimiento de electrohilado se mantuvo durante 117 min obteniéndose unas membranas con un grosor medio de 0,306 mm y una proporción de agente activo en la membrana de un 33% (p/p). La FIG. 4 muestra imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) de la membrana del ejemplo comparativo 1 a diferentes aumentos.

10

15

### Ejemplo 3: Ensayo de liberación

En placas de cultivo de material plástico, de 6 pocillos, se depositaron 0,50 gramos de gel de carbopol (gel de carbopol 940 al 1% p/v en agua destilada) por pocillo y a continuación sobre el gel una membrana de nanofibras (de 15 mm de diámetro) cargada con 10 mg de ácido L-ascórbico (carga teórica) preparada según el Ejemplo 1 o bien una membrana de nanofibras (de 15 mm de diámetro) cargada con 12 mg de ácido L-ascórbico (carga teórica) preparada según el Ejemplo Comparativo 1. En el caso de la membrana de la invención se ensayó por la técnica de HPLC que la carga teórica y la carga total real (calculada como la suma de la cantidad de ácido L-ascórbico liberada y la cantidad de ácido L-ascórbico remanente en la membrana) eran equivalentes. Las placas se incubaron, tapadas desde ese momento, a  $37^\circ\text{C}$ . Para medir la cantidad de ácido L-ascórbico liberada a tiempos determinados (30 minutos en el caso de la membrana preparada según el Ejemplo 1) y 30, 60, 90 y 120 minutos en el caso de la membrana preparada según el Ejemplo Comparativo 1) se retiraron las membranas, se añadieron 9,5 mL de tampón fosfato salino (PBS) a cada pocillo y se mezclaron por pipeteo del gel en el mismo pocillo. De ahí, se tomó una muestra de 1 mL y se diluyó con 1 mL de PBS en un vial ámbar de 12 mL. Con una jeringa desechable de 1 mL, se aspiró parte del contenido del vial y dicho contenido se filtró a un vial de HPLC con un filtro desechable de  $0,45 \mu\text{m}$  para retirar los compuestos insolubles. La muestra en el vial se inyectó al aparato de HPLC en las condiciones descritas previamente. La cantidad de ácido ascórbico liberado a cada tiempo se representó como fracción (%) con respecto a la cantidad total (carga teórica del procedimiento de fabricación). Los estudios se realizaron por triplicado.

20

30

35

La FIG. 4 muestra la cantidad de ácido L-ascórbico liberado a cada tiempo representada como fracción (%) con respecto a la cantidad teórica total. Se ha observado que la liberación de ácido L-ascórbico de las membranas de nanofibras de la invención (preparadas según el Ejemplo 1) fue del  $87 \pm 24\%$  a los 30 minutos. Además, por HPLC se comprobó que el agente activo se liberó en forma inalterada. Adicionalmente, la liberación de ácido L-ascórbico de las membranas de nanofibras del estado de la técnica (preparadas según el Ejemplo Comparativo 1) fue inferior al 5% tras 30 minutos,  $10,2 \pm 0,7\%$  tras 60 minutos,  $11,0 \pm 0,7\%$  tras 90 minutos, y  $12,7 \pm 7,0\%$  tras 120 minutos.

40

### Análisis de los resultados

5 Mientras que las membranas de la invención son capaces de liberar rápidamente prácticamente la cantidad total del agente activo contenido en la membrana una vez puestas en contacto con el gel base, las membranas del estado de la técnica con una carga comparable de agente activo sólo son capaces de liberar fracciones pequeñas (inferiores al 5%) de manera inmediata e incluso con incubaciones prolongadas (120 minutos) sólo se consigue una liberación muy moderada del 13%.

Referencias citadas en la solicitud

JP2008179629

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Membrana de tela no tejida para uso tópico sobre la piel, que comprende nanofibras poliméricas y un agente activo comprendido en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida, en la que
- a) el agente activo es soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado,
  - b) la membrana es capaz de liberar el agente activo de manera inmediata cuando se pone en contacto con una cantidad igual o superior al 70% del peso total del agente activo en un periodo de 30 minutos tras contactar la membrana con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible en el cual el agente activo se solubiliza completamente, y
  - 10 c) el contenido total del agente activo se dispone externamente a las nanofibras poliméricas de la membrana.
- 15 2. La membrana de tela no tejida según la reivindicación 1, que además comprende un segundo agente activo, que es soluble en un sistema disolvente biocompatible adecuado, en la que la membrana es capaz de liberar dicho segundo agente activo de manera inmediata cuando se contacta con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible adecuado en el cual el segundo agente activo se solubiliza completamente.
- 20 3. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que las nanofibras poliméricas son nanofibras electrohiladas.
4. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que las nanofibras poliméricas de la membrana tienen un diámetro medio desde 50 hasta 2000 nm.
- 25 5. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que las nanofibras poliméricas comprenden uno o más polímeros seleccionados entre ácido poliglicólico, ácido poli-D,L-láctico, poli-D,L-lactida-co-glicolida, policaprolactona, polidioxanona, alcohol polivinílico, colágeno, celulosa, ácido hialurónico, poliamida, poliéster, poliuretano, polipropileno, elastanos, y una combinación de los mismos.
- 30 6. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el agente activo comprende una cantidad desde 30 hasta 70% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida.
7. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el agente activo es un agente terapéutico y/o cosmético.
- 35 8. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el agente activo es resveratrol o vitamina C.
- 40 9. La membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que es capaz de liberar es capaz de liberar una cantidad que es igual o superior al 70% del peso total del agente activo contenido en la membrana durante un periodo de 30 minutos al contactar la membrana con una cantidad apropiada del sistema disolvente biocompatible en el cual el agente activo se solubiliza completamente.
10. Procedimiento de preparación de la membrana de tela no tejida definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-9,

que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una solución de uno o más polímeros biocompatibles en un sistema disolvente adecuado;
- b) preparar una solución del agente activo en un sistema disolvente adecuado, en el que el polímero o polímeros de la etapa a) son insolubles;
- 5 c) llevar a cabo el electrohilado de la solución de la etapa a) y, simultáneamente, el spray de la solución de la etapa b) con un caudal de la solución de la etapa b) y durante un tiempo apropiado para obtener una membrana de tela no tejida que comprende el agente activo en una cantidad desde 25 hasta 80% en peso con respecto al peso total de la membrana de tela no tejida; y
- d) opcionalmente, secar la membrana de tela no tejida obtenida en la etapa c).

10

11. Kit que comprende la membrana de tela no tejida definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un sistema disolvente biocompatible adecuado capaz de solubilizar el agente activo de la membrana cuando se pone en contacto con la misma.

15

12. El kit según la reivindicación 11, en el que el sistema disolvente biocompatible comprende uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en agua, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, dietilenglicol, tetraetilenglicol o 1,2,3-propanotriol (glicerina), alcohol bencílico, triglicéridos de ácido cáprico/caprílico, aceite vegetal, aceite mineral, grasa animal, sus fracciones y sus mezclas.

20

13. El kit según cualquiera de las reivindicaciones 11-12, en el que el sistema disolvente biocompatible forma parte de una composición tópica, que además comprende uno o más excipientes o portadores tópicos apropiados.

14. El kit según la reivindicación 13, en el que la composición tópica se selecciona del grupo que consiste en un líquido, un gel, una pasta, una crema, una emulsión, una loción, una espuma, un aerosol, un parche y una barra.

25

15. Producto cosmético o sanitario que comprende la membrana de tela no tejida definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

30

16. Membrana de tela no tejida tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, en la que el agente activo es un agente terapéutico.

17. Producto tal como se define en la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición anómala de la piel, en el que el agente activo es un agente terapéutico.

35

18. La membrana de tela no tejida tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y o el producto definido en la reivindicación 15, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 16-17, en el que la enfermedad, trastorno de la piel o condición anómala se selecciona del grupo que consiste de celulitis, acné, envejecimiento de la piel, hiperpigmentación, queratosis, caspa, verrugas, piel fotodañada, dermatosis crónicas, sequedad, ictiosis, curación de heridas, e infecciones de la piel causadas por virus, hongos o bacterias.

40

19. Uso cosmético de la membrana de tela no tejida según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o del producto según la reivindicación 15, en el que el agente activo es un agente cosmético, como un agente de cuidado de la piel, donde el

cuidado de la piel comprende mejorar al menos uno de los siguientes síntomas: envejecimiento, arrugas, manchas de la piel, celulitis, imperfecciones de la piel, aspereza, descamación, deshidratación, tirantez, agrietamiento y falta de elasticidad.

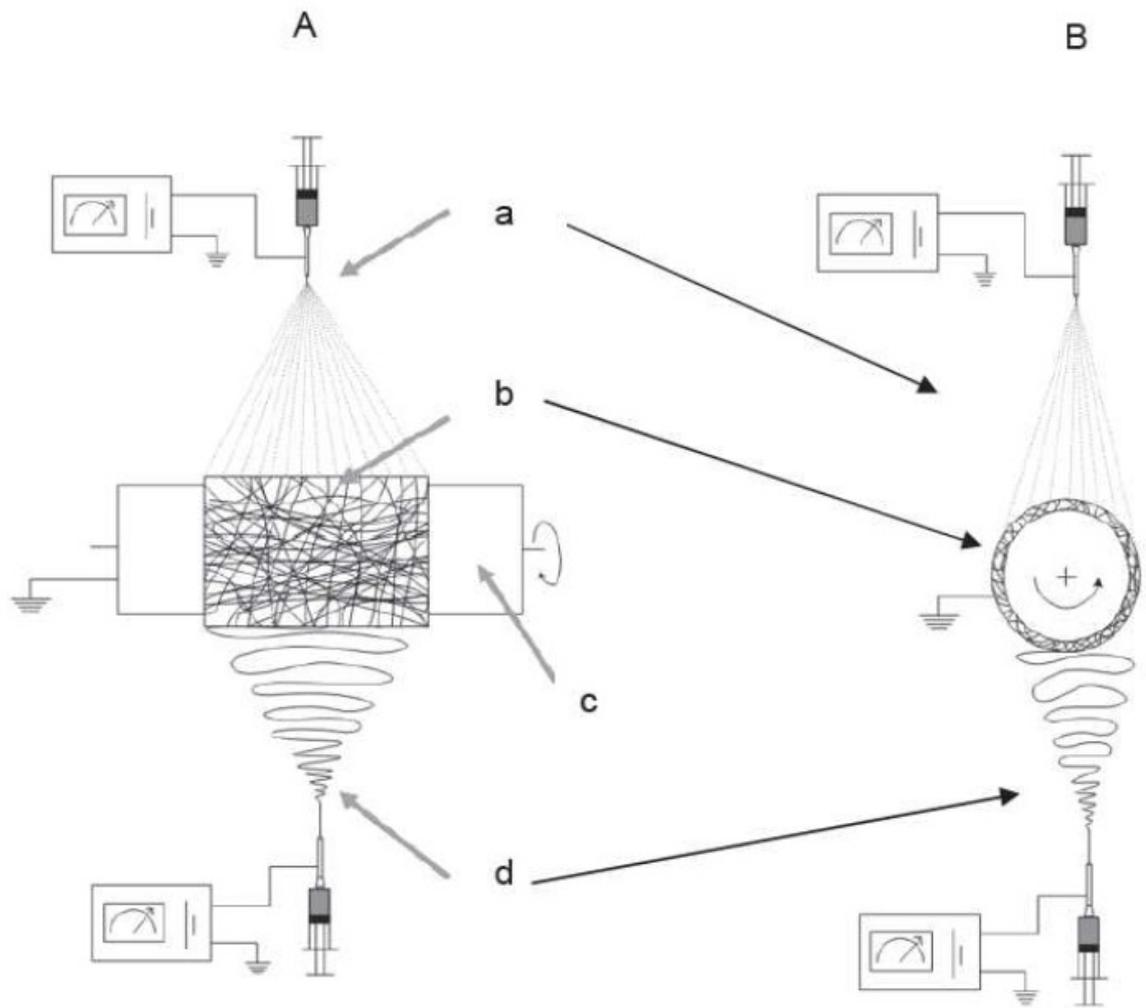


FIG. 1

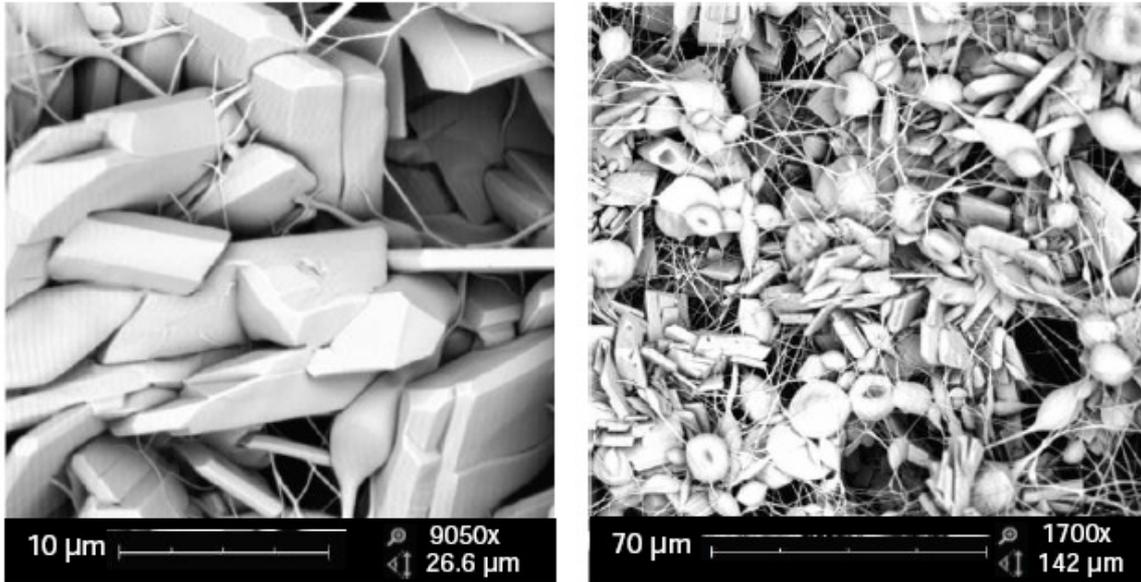


FIG. 2

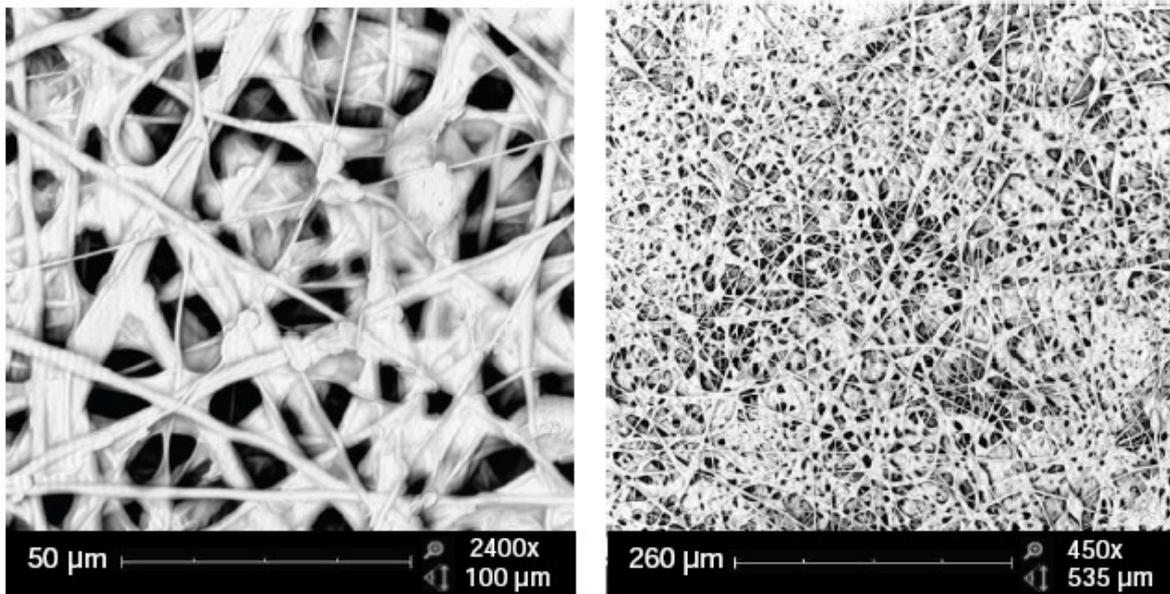


FIG. 3

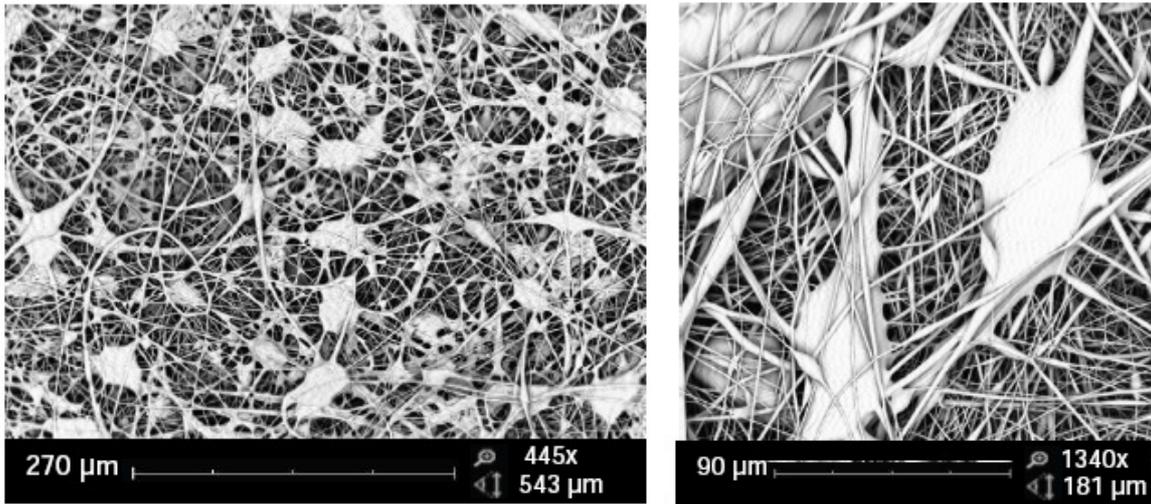


FIG. 4

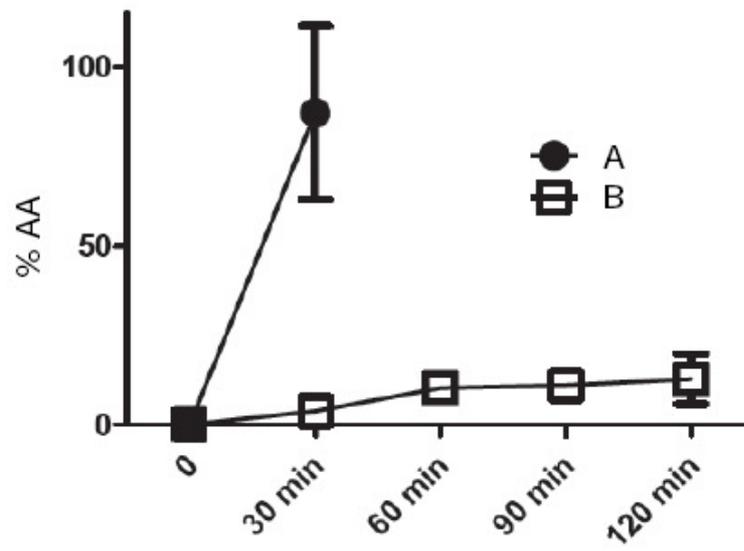


FIG. 5

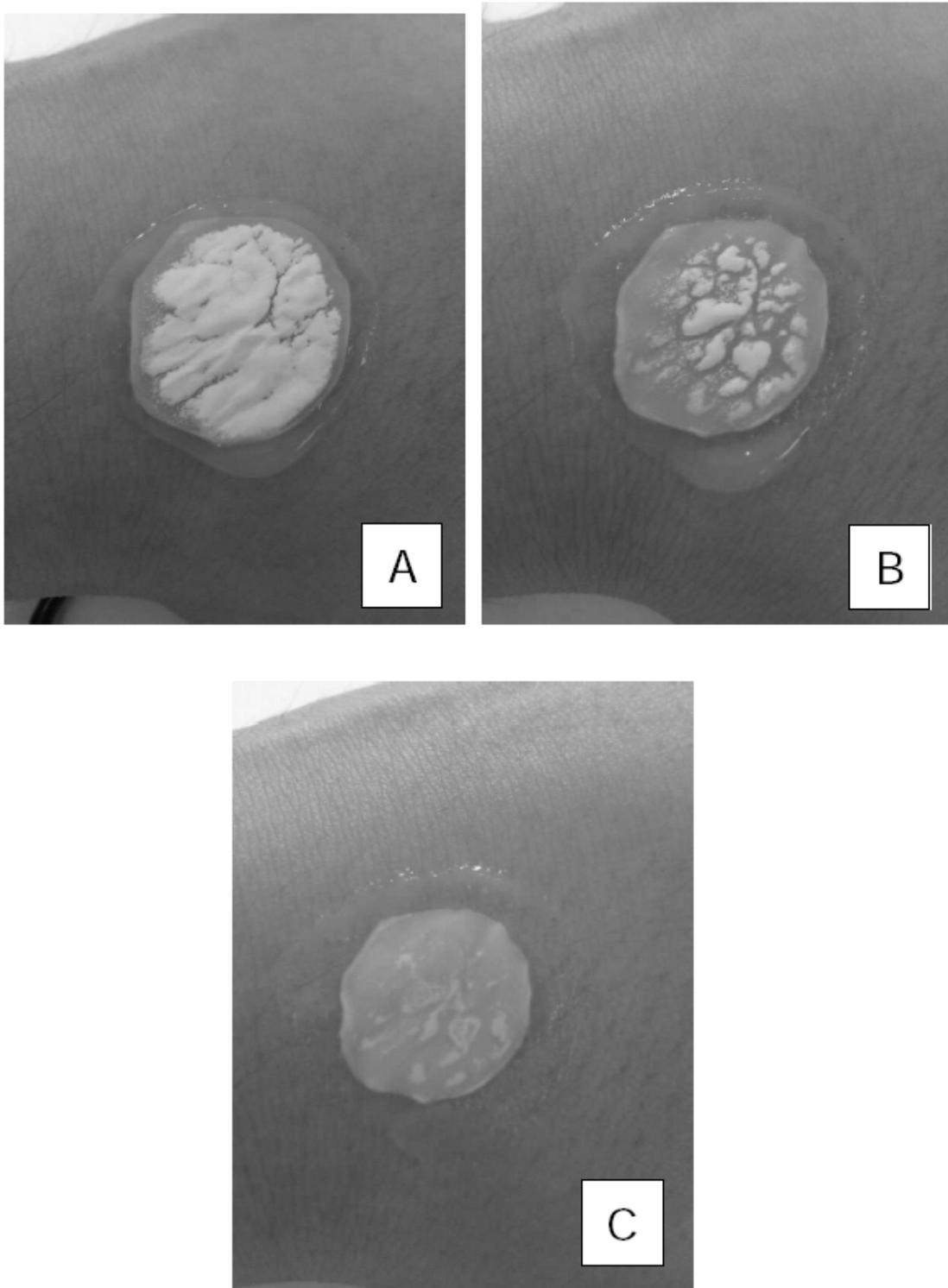


FIG. 6