



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 127 693**

② Número de solicitud: 9602541

⑤ Int. Cl.⁶: A61N 1/32

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **02.12.96**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.99**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.04.99

⑦ Solicitante/s:
**Universidade de Santiago de Compostela
y en su Nombre y Representación El Rector
Centro de Transferencia de Tecnoloxía
Avda das Ciencias s/n
15706 Santiago de Compostela, Coruña, ES**

⑧ Inventor/es: **Iglesias Vilas, Graciela;
Delgado Charro, María Begoña;
Blanco Méndez, José;
López Quintela, Manuel Arturo y
Guy, Richard Henry**

⑨ Agente: **No consta**

⑮ Título: **Procedimiento de control por iontoforesis del paso a través de membranas de sustancias activas incluidas en microemulsiones.**

⑯ Resumen:
Procedimiento de control por iontoforesis del paso a través de membranas (biológicas, naturales o sintéticas) de sustancias activas incluidas en microemulsiones. La sustancia activa puede estar contenida en la fase interna de la microemulsión, en la fase externa, en la interfase o bien simultáneamente en dos o tres de las fases de la microemulsión. La iontoforesis utiliza corriente eléctrica continua (constante o pulsátil) o alterna. Es de aplicación con fines diagnósticos, terapéuticos o preventivos.

ES 2 127 693 A1

DESCRIPCION

Procedimiento de control por iontoforesis del paso a través de membranas de sustancias activas incluidas en microemulsiones.

El procedimiento permite regular, promover, modular y/o controlar el paso de sustancias (bio)-activas contenidas en microemulsiones a través de membranas biológicas, naturales o sintéticas (monocapas celulares, piel, córnea, tejidos animales o vegetales, etc.) mediante la aplicación de iontoforesis. Este procedimiento se aplica con fines terapéuticos, preventivos o diagnósticos.

La iontoforesis consiste en el movimiento de moléculas e iones a través de una membrana causado por la aplicación de corriente eléctrica continua (constante o pulsátil) o alterna, con distintos valores de intensidad, frecuencia, voltaje, tiempo de aplicación, etc. Estos parámetros permiten modificar el flujo de la(s) sustancia(s) activa(s) a través de la membrana según las necesidades de cada aplicación.

En este procedimiento participan dos sistemas: 1) Sistema microemulsión y 2) Sistema de iontoforesis.

1. *Sistema microemulsión*: Es el vehículo microemulsión que contiene la sustancia activa. Aunque su principal función es la de actuar como reservorio de la sustancia activa, también puede participar en el control y transporte de la misma. Asimismo el sistema puede contener iones necesarios para ser conductor o para las reacciones electroquímicas que tienen lugar en los electrodos.

Las microemulsiones son sistemas formados, como mínimo, por tres componentes: dos de los componentes serán sustancias inmiscibles entre sí (por ejemplo, un disolvente hidrófilo y otro lipófilo) que constituyen las fases acuosa y oleosa; un tercer componente, denominado surfactante o agente tensioactivo que constituye la interfase y que posee propiedades anfífilas y posibilita la estabilización de la mezcla de los otros dos para formar la microemulsión. La mayoría de las microemulsiones requieren para ser estables la presencia de un cuarto componente, denominado cosurfactante que en este caso forma parte de la interfase.

Las microemulsiones son sistemas monofásicos, isotrópicos y termodinámicamente estables. Pueden encontrarse en estado líquido o en estado semisólido (microemulsiones tipo gel). Las microemulsiones son sistemas microheterogéneos que presentan diferentes estructuras: nanogotas W/O (Water/Oil: Agua/Aceite), nanogotas O/W (aceite/agua); estructuras bicontinuas, polimerizadas, cilíndricas, lamelares, hexagonales, etc. (V. De. Degiorgio y M. Corti (Eds.), "Physics of amphiphiles: micelles, vesicles and microemulsions", North-Holland, Amsterdam, 1995).

En el caso de las nanogotas W/O la fase interna es la fase acuosa que se encuentra dispersa en la fase oleosa que es la fase externa. En el caso de las nanogotas O/W la fase interna es la fase oleosa que se encuentra dispersa en la fase acuosa que es la fase externa. En el caso de las microemulsiones bicontinuas no se puede establecer de forma precisa cual de las dos fases oleosa y acuosa constituye la fase interna o la fase externa.

Como componentes de la fase acuosa se pue-

den emplear soluciones acuosas conteniendo sales como cloruro sódico, monosacáridos como glucosa, o también disolventes de carácter hidrofílico o polar como el Transcutol®.

Como componentes de la fase oleosa se pueden emplear alcanos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, hidrocarburos aromáticos y similares. Como disolventes orgánicos se pueden usar: hexano, heptano, decano, isooctano, dodecano, hexadecano, oleato de etilo, ciclohexano, parafina líquida, aceites vegetales, aceites minerales y aceites de origen animal.

Como surfactantes y cosurfactantes en las microemulsiones se pueden considerar aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros, tales como:

- a.- Surfactantes no iónicos: alcoholes grasos superiores de cadena lineal tales como lauril alcohol o cetil alcohol; alcoholes grasos de cadena ramificada; alcoholes estearínicos, como el colesterol; ésteres parciales de ácidos de alcoholes multivalentes, como etilénmonoestearato, glicerín-monoestearato, glicerín-monooleato; ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitano, como sorbitán-monolaurato, sorbitán-monopalmitato, sorbitán-monooleato; ésteres parciales de ácidos grasos con polioxietilén sorbitano como polioxietilén-(20)-sorbitán-monolaurato, polioxietilén-(5)-sorbitán-monooleato; éteres de sorbitol con polioxietileno, como polioxietilén-sorbitán-oleato-laurato, polioxietilén-sorbitán-hexaoleato; ésteres de ácidos grasos con sacarosa, como sacarosa-monolaurato; ésteres de ácidos grasos con poliglicerol; éteres del tipo C_iE_j ($i = 4-16$, $j = 1-4$), como $3 C_4E_2 =$ dietilenglicol monobutil éter, $C_6E_3 =$ trietilenglicol monohehexil éter; y, otros tales como polioxietilén-(8)-nonil-fenol éter, pentaetilenglicol monoisononil-feniléter.
- b.- Surfactantes aniónicos: jabones alcalinos y metálicos como oleato sódico, palmitato cálcico, estearato de aluminio; jabones amidados como trietanolamina-estearato; combinaciones sulfuradas como lauril sulfato sódico, bis-2 -etil -hexil -sulfosuccinato sódico, cetilsulfonato sódico; sales de ácidos biliares como glicolato sódico, goma arábica.
- c.- Surfactantes catiónicos: cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil tributil amonio.
- d.- Surfactantes anfóteros: proteínas, lecitina.

La sustancia activa puede estar incluida en la fase interna de la microemulsión, en la fase externa o en la interfase o bien simultáneamente en dos de ellas o en las tres.

En la microemulsión se pueden incluir simultáneamente sustancias de distinta naturaleza (una o varias sustancias activas, uno o varios aditivos, combinaciones de los anteriores) tales como:

- a.- Una sustancia lipófila que se distribuirá preferentemente a la fase oleosa, pero que puede encontrarse además en la fase acuosa y

en la interfase en diferentes proporciones según la composición y estructura de la microemulsión y las propiedades físico-químicas de la sustancia.

- b.- Una sustancia hidrófila que se distribuirá preferentemente a la fase acuosa, pero que puede encontrarse además en la fase oleosa y en la interfase en diferentes proporciones según la composición y estructura de la microemulsión y las propiedades físico-químicas de la sustancia.
- c.- Mezclas de sustancias hidrófilas y lipófilas, las cuales se distribuirán a cada fase de la microemulsión y a la interfase según su solubilidad y afinidad por cada una de ellas.

La(s) sustancia(s) (bio)activa(s) y los aditivos incluidos en la microemulsión pueden encontrarse en diferentes estados: disueltos, adsorbidos, en estado sólido (cristalino o amorfo) de diversa granulometría, interaccionando con alguno o varios de los otros componentes de la microemulsión mediante interacciones o enlaces de distinta naturaleza.

Las microemulsiones (utilizadas como vehículo de la(s) sustancia(s) activa(s)) tienen una gran variedad de aplicaciones dependiendo del tipo de sustancia activa incorporada dentro de ellas. Las microemulsiones utilizadas en el presente procedimiento son especialmente útiles para la administración de gran variedad de agentes biológicamente activos de interés farmacéutico tales como sustancias antitumorales, antibióticos, anticoagulantes, antihipertensivos, antifúngicos, promedicamentos, antígenos, inmunoestimulantes, vitaminas, antiinflamatorios, hormonas, antagonistas hormonales, antagonistas de metales pesados, hipoglucemiantes, hipolipidémicos, péptidos, proteínas, anticonceptivos, agentes parasimpaticomiméticos, agentes simpaticomiméticos, agentes psicoterapéuticos, agentes tranquilizantes, agentes antialérgicos, agentes relajantes, vacunas, nutrientes, antiparasitarios, agentes vasodilatadores, antiparkinsonianos, antiespasmódicos, anticolinérgicos, enzimas, antitusígenos, broncodilatadores, cardiovasculares, electrolitos, alcaloides, analgésicos, narcóticos, anticonvulsivos, antieméticos, prostaglandinas, anticuerpos, citoquininas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular, nucleótidos, oligonucleótidos antisentido, medicamentos basados en nucleótidos, etc.

2. *Sistema de iontoforesis*: Dispositivo mediante el cual se aplica la iontoforesis sobre el sistema microemulsión. Su función es controlar y/o promover la liberación de la sustancia activa a partir del sistema microemulsión y su transporte a través de la membrana.

Un sistema iontoforético consta de los siguientes elementos: un dispositivo generador de la corriente eléctrica, dos electrodos (ánodo y cátodo) y las cámaras anódicas y catódicas. Los electrodos son del tipo Ag/AgCl. Designaremos electrodo(s) activo(s) y cámara(s) activa(s) a aquellos desde los cuales se produce el paso de la(s) sustancia(s) activa(s). Un sistema iontoforético posee por lo menos un electrodo activo y una cámara activa. El electrodo activo está en contacto (directo

o indirecto) con un sistema microemulsión que se encuentra contenido en la cámara activa, sea ésta la anódica, catódica o ambas. El electrodo no activo está en contacto con un vehículo auxiliar que puede ser una microemulsión, una solución acuosa o un hidrogel que no contienen sustancia activa sino los iones necesarios para el paso de corriente y las reacciones electroquímicas de los electrodos. El sistema microemulsión y el vehículo auxiliar se encuentran contenidos en las cámaras anódica y catódica del sistema iontoforético; pueden ser de igual o diferente composición y se encuentran separados uno del otro, directa o indirectamente, mediante la membrana a través de la cual queremos transportar la(s) sustancia(s) activa(s). El contacto de los sistemas microemulsión, vehículo auxiliar si lo hubiere, y las cámaras con la membrana puede ser directo o a través de membranas, filmes o hidrogeles. Un sistema iontoforético puede poseer dos electrodos activos y dos cámaras activas: en este caso no existe vehículo auxiliar y tanto el ánodo como el cátodo están en contacto con dos sistemas microemulsión a partir de los cuales se controla el transporte de una, dos o más sustancias activas.

El sistema microemulsión puede incluirse en un receptáculo contenedor que puede estar abierto o cerrado. Cuando se encuentre cerrado podrá ser de tipo oclusivo o no. Se entiende por oclusivo que únicamente permita el paso de cualquier compuesto hacia la membrana y no lo permita en ninguna otra dirección. Por ejemplo, que evita el paso de agua hacia el exterior evitando su pérdida por evaporación.

La iontoforesis causa el transporte a través de la membrana de los iones y la(s) sustancia(s) activa(s) por uno o más de los siguientes mecanismos: 1) electro-repulsión, 2) transporte convectivo, y 3) cambios en la permeabilidad de la membrana.

1) Electro-repulsión: Bajo la influencia del campo eléctrico los iones positivos contenidos en el sistema microemulsión y vehículo auxiliar (si lo hubiera), serán repelidos por el electrodo positivo y atraídos hacia el negativo. Análogamente los iones negativos serán repelidos por el electrodo negativo y atraídos por el positivo. Las mismas atracciones y repulsiones serán experimentadas por la(s) sustancia(s) activa(s) si es(son) iónica(s). A consecuencia de esta electro-repulsión, los iones y la(s) sustancia(s) activa(s) serán transportados a través de la membrana.

2) Transporte convectivo: Si la membrana posee una carga eléctrica neta y en consecuencia, una mayor permeabilidad a cationes (si está cargada negativamente) o a aniones (si está cargada positivamente), se produce un flujo convectivo de solvente (electro-ósmosis). Este flujo de solvente tiene lugar en la dirección ánodo-cátodo o en la dirección cátodo-ánodo según que la membrana sea más permeable a cationes o a aniones. Este flujo convectivo de solvente transporta sustancias neutras a través de la membrana y además aumenta o contrarresta el trans-

porte por electro-repulsión de los compuestos iónicos.

- 3) Cambios en la permeabilidad de la membrana: Si la aplicación de la corriente eléctrica aumenta la permeabilidad de la membrana, este aumento podrá contribuir al transporte de la sustancia activa. Este aumento corresponde a un aumento del transporte por difusión pasiva a través de la membrana.

Por tanto, por efecto combinado de los tres mecanismos citados se podrán transportar por iontoforesis sustancias activas iónicas y no iónicas.

La idea consiste en utilizar las microemulsiones como vehículos (tal como han sido definidas en el sistema microemulsión) sobre los cuales, directamente o a través del dispositivo que las contenga o esté en contacto con ellas se aplica la iontoforesis por medio del sistema de iontoforesis (tal como ha sido definido). Este procedimiento lo podemos utilizar para controlar el transporte de sustancias activas a través de membranas que pueden ser biológicas (piel, córnea, cultivos celulares, tejidos vegetales, etc.), naturales o sintéticas o bien ser parte de un sistema de liberación de una(s) sustancia(s) activa(s).

La modificación del tipo de corriente eléctrica utilizada así como de sus características permite modificar la liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) y su paso a través de la membrana. Aunque el sistema de iontoforesis es el que controla/regula la liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) y su transporte a través de la membrana, el sistema microemulsión así como otras partes del dispositivo que lo contenga, por ejemplo una membrana limitante, un film, etc, pueden cooperar en mayor o menor medida al proceso global de liberación y transporte, ajustándose el procedimiento final a las necesidades de cada aplicación.

Para la preparación del sistema microemulsión se puede proceder de diferentes formas:

- 1.- Preparación de varias (dos o más) microemulsiones conteniendo cada una la misma o distintas sustancias activas y aditivos y que posteriormente se mezclan, por ejemplo:
 - 1.a.- Preparar una microemulsión A con la sustancia activa 1 en la fase oleosa
 - 1.b.- Preparar una microemulsión B con la sustancia activa 1 en la fase acuosa
 - 1.c.- Mezclar las microemulsiones A y B para obtener el sistema microemulsión.

Igualmente, podemos incluir distintas sustancias activas y/o aditivos en la microemulsión A y B; o incorporar en A los aditivos y en B las sustancias activas, o cualquier combinación adecuada a cada caso.

- 2.- Preparar una microemulsión mediante la mezcla de todos los componentes que forman parte del sistema microemulsión, bien puros o bien ya disueltos o mezclados entre ellos. Por ejemplo, disolver o mezclar la sustancia activa y/o aditivos en el solvente

acuoso y luego añadir los otros componentes de la microemulsión. O disolverlos o mezclarlos con el disolvente de la fase oleosa y luego añadir el resto de los componentes, o cualquier combinación y orden de mezcla.

- 3.- Preparar una microemulsión a la que luego se le añaden la(s) sustancia(s) activa(s) y en su caso el/los aditivo(s) para formar el sistema microemulsión.
- 4.- Cualquier combinación de los métodos anteriores.

Para facilitar la aplicación de este procedimiento en ciertos casos (ejemplo para su aplicación sobre piel) se pueden obtener microemulsiones semisólidas, de consistencia más adecuada. Para ello se puede obtener una microemulsión gelificada, añadiendo un polímero como la gelatina que gelifica en la fase interna de la microemulsión. También se puede obtener una microemulsión gel añadiendo, algún polímero a la fase externa o utilizando tensioactivos que originen este tipo de estructura. O también cambiando la composición de la microemulsión o de las proporciones relativas de sus componentes.

A un sistema microemulsión también se le podrán añadir compuestos que sean promotores de absorción: aumentan la difusión pasiva de la(s) sustancia(s) activa(s) a través de la membrana, favoreciendo el reparto de la misma hacia la membrana o aumentando su coeficiente de difusión a través de la misma (aumento en la permeabilidad de la membrana). Por ejemplo, en el caso de que la membrana sea la piel, como promotores de absorción se podrán utilizar tensioactivos no iónicos, ácidos grasos y sus derivados como el ácido oleico, y derivados de las azacicloheptanonas como el Azone[®].

La adición de cualquier compuesto, como por ejemplo la(s) sustancia(s) activa(s) o los aditivos (estabilizantes, correctores, reguladores, promotores de absorción, etc.) a la microemulsión puede desestabilizarla, por lo que en cada caso particular se habrá de realizar un estudio de la estructura y estabilidad del sistema microemulsión así como de las posibles interacciones entre los componentes de la misma. Si el sistema microemulsión se desestabiliza por la adición de una sustancia activa o del aditivo se recurre a su estabilización por los métodos siguientes:

- a.- Modificación de la temperatura de la microemulsión.
- b.- Introducción de sales muy o poco liotrópicas.
- c.- Adición de cosurfactantes.
- d.- Modificación de la proporción surfactante/cosurfactante en los casos en que un cosurfactante se haya incorporado a la formulación de la microemulsión.
- e.- Modificación de la composición de la fase oleosa y/o de la fase acuosa.

Una microemulsión que contenga la(s) sustancia(s) activa(s), estable o estabilizada por los anteriores procedimientos, puede inestabilizarse durante la aplicación de la corriente eléctrica. En este caso habrá que mejorar y corregir la compatibilidad del sistema microemulsión como vehículo y la aplicación de la iontoforesis por procedimientos como:

- a.- Utilización de otro tipo de electrodos distintos a los Ag/AgCl que no inestabilicen la microemulsión, por ejemplo electrodos inertes.
- b.- Utilización de un puente salino, un gel, o de una membrana selectiva a determinados iones de forma que se evite el contacto directo de los electrodos con el sistema microemulsión y por tanto se evite la reacción electroquímica (oxidación, reducción) de sus componentes en el ánodo o cátodo; o bien se evite el contacto de los productos generados en las reacciones electroquímicas que tienen lugar en los electrodos (por ejemplo, plata, cloruros...) que inestabilicen el sistema microemulsión o alguno de sus componentes.
- c.- Modificación de la composición de la microemulsión, bien de la proporción de sus componentes, de su estructura, o bien eliminando y/o sustituyendo el componente inestable por otro estable.

Una sustancia activa puede ser inestable en medios acuosos habituales o durante la aplicación de la iontoforesis, por lo que su inclusión en la fase interna de la microemulsión puede protegerla y corregir el problema de inestabilidad (evitando su contacto o reacción directa con el electrodo, o evitando su precipitación o degradación en el medio acuoso). Una sustancia activa puede ser muy insoluble en una fase acuosa por lo que la fase oleosa puede actuar de reservorio de la sustancia activa.

El procedimiento descrito tiene aplicación terapéutica y farmacéutica en la administración de medicamentos, por ejemplo en la administración de sustancias activas a través de la piel. También puede tener aplicación en otras áreas como la agricultura para la liberación programada de feromonas, insecticidas, nutrientes o productos fitosanitarios en general; en la ganadería/acuicultura para la liberación de nutrientes o de sustancias (bio)activas.

Se describe a continuación un ejemplo específico que sirve para ilustración de la forma de proceder y que no pretende en ningún caso ser limitativo a no ser que se especifique lo contrario. Ejemplo

Se prepara una microemulsión formada por un 67 % de fase acuosa (disolución 154 mM de NaCl), 7.5% de fase oleosa (oleato, de etilo) y 25 % de una mezcla (3:1) de surfactante:cosurfactante (Labrasol®:Plurol Isosteárico®). La preparación se realiza mezclando los componentes y agitando de forma manual o bien dejando en reposo a temperatura ambiente hasta que se forme la microemulsión. Así se obtiene una microemulsión aceite/agua estable.

A esta microemulsión se le incorporaron como sustancias activas:

- a.- Diclofenaco sódico: Se preparan tres sistemas microemulsión conteniendo diclofenaco sódico en tres concentraciones (8 mg/mL, 4 mg/mL y 0.5 mg/mL).
- b.- Metoclopramida clorhidrato: Se preparan tres sistemas microemulsión conteniendo metoclopramida en dos concentraciones (4 mg/mL y 0.5 mg/mL).

Para la aplicación de la iontoforesis se utilizaron células de difusión lado a lado (side-Biside™). Las células de difusión constan de dos cámaras de vidrio que se comunican por una membrana de celulosa. Una es la cámara donante (donde se incluye el sistema microemulsión) y la otra es la cámara receptora (a donde llega la sustancia activa tras atravesar la membrana).

La iontoforesis se aplica mediante electrodos Ag/AgCl. Se aplica corriente continua y constante. Las densidades de corriente aplicadas son 0.25 mA/cm² y 1.27 mA/cm² en el caso del diclofenaco y de 0.25 mA/cm² en el caso de sistemas microemulsión conteniendo metoclopramida.

Los sistemas microemulsión conteniendo metoclopramida se colocan en la cámara donante que es en este caso la cámara anódica y en contacto a través de un puente salino (3% agarosa + 1 M NaCl en agua) con el ánodo. La cámara receptora contiene el cátodo y una solución 154 mM de NaCl en agua que es el vehículo auxiliar.

Los sistemas microemulsión conteniendo diclofenaco sódico se colocan en la cámara donante que es en este caso la cámara catódica y en contacto a través de un puente salino (3% agarosa + 1M NaCl en agua) con el cátodo. La cámara receptora contiene el ánodo y una solución 154 mM de NaCl en agua, que es el vehículo auxiliar.

Los resultados obtenidos en cada condición experimental y sustancia activa se recogen en las figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

La figura 1 representa las cantidades acumuladas de metoclopramida ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de metoclopramida en la microemulsión fue de 0.5 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 0.25 mA/cm².

La figura 2 representa las cantidades acumuladas de metoclopramida ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de metoclopramida en la microemulsión fue de 4 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 0.25 mA/cm².

La figura 3 representa las cantidades acumuladas de diclofenaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de diclofenaco en la microemulsión fue de 0.5 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 0.25 mA/cm².

La figura 4 representa las cantidades acumuladas de diclofenaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de diclofenaco en la microemulsión fue de 4 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 0.25 mA/cm².

La figura 5 representa las cantidades acumuladas de diclofenaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de diclofenaco en la microemulsión fue de 8 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 0.25 mA/cm².

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

La figura 6 representa las cantidades acumuladas de diclofenaco ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) frente al tiempo de experimento (minutos). La concentración de diclofenaco en la microemulsión fue de 8 mg/mL y la densidad de corriente aplicada fue de 1.27 mA/cm².

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de control por iontoforesis del paso a través de membranas de sustancias activas incluidas en microemulsiones, **caracterizado** por el uso de membranas biológicas, naturales o sintéticas y por aplicación de corriente eléctrica sobre la microemulsión, directamente o sobre receptáculos que la contengan; para su aplicación terapéutica, preventiva o en diagnóstico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la microemulsión utilizada contiene una fase acuosa, una fase oleosa, y un surfactante que constituye la interfase.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la microemulsión utilizada contiene una fase acuosa, una fase oleosa; un surfactante y un cosurfactante que constituyen la interfase.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 a 3, **caracterizado** porque la(s) sustancia(s) activa(s) pueden encontrarse en la fase oleosa, en la fase acuosa, en la interfase, en dos de ellas, o en la tres.

5. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque una fase de la microemulsión es un reservorio de la(s) sustancia(s) activa(s) y la otra fase está saturada de las mismas.

6. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque la interfase es un reservorio de la(s) sustancia(s) activa(s).

7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la iontoforesis se realiza mediante la aplicación de corriente eléctrica continua (constante o pulsátil) o alterna.

8. Procedimiento según la reivindicación 1 a 7, **caracterizado** porque la aplicación de la iontoforesis a las microemulsiones se realiza directamente o bien sobre el receptáculo que las contenga o que esté en contacto con ellas.

9. Procedimiento según la reivindicación 1 y 7, **caracterizado** porque se modifican las características de la corriente eléctrica aplicada: intensidad, tiempos de aplicación, voltaje, ciclos, frecuencia o pulsos.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la microemulsión se aplica sobre la membrana directamente o se incluye en un receptáculo contenedor, oclusivo o no.

11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la iontoforesis se aplica directamente sobre la microemulsión o sobre un receptáculo contenedor, oclusivo o no, que la contenga o que esté en comunicación o contacto con ella.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sistema microemulsión se extiende sobre la membrana y posteriormente se aplica la iontoforesis sobre la microemulsión aplicada o extendida sobre la membrana.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la microemulsión contiene un componente o más que es un promotor de absorción de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o que

modifique la permeabilidad de la membrana a la(s) sustancia(s) activa(s) que se escoge preferentemente del grupo de los ácidos grasos como el ácido oleico y sus derivados, tensioactivos no iónicos y derivados de las azacicloheptanonas tipo Azone®.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el sistema microemulsión puede prepararse a partir de la mezcla de dos microemulsiones que pueden tener los mismos componentes y sustancia(s) activa(s), o bien una de ellas puede no tener alguno de los componentes y sustancia(s) activa(s).

15. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque cuando el sistema microemulsión contiene diferentes sustancias activas, cada una de éstas se incorpora a una microemulsión de composición idéntica o diferente que se mezclan posteriormente para obtener el sistema microemulsión.

16. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la(s) sustancia(s) activa(s) se incorporan inicialmente al preparar la microemulsión o posteriormente.

17. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque como componente de la fase acuosa se escoge preferentemente un disolvente del tipo del agua, polietilenglicol, formamida, glicerol.

18. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque como fase oleosa se escoge preferentemente un compuesto del grupo de los hidrocarburos saturados, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, hidrocarburos cicloalifáticos, hidrocarburos aromáticos, aceites vegetales, aceites minerales, y aceites de origen animal.

19. Procedimiento según la reivindicación 1 a 4, **caracterizado** porque como surfactantes y cosurfactantes se eligen preferentemente compuestos del grupo consistente en aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros.

20. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque como sustancias activas se eligen preferentemente del grupo consistente en sustancias antitumorales, antibióticos, anticoagulantes, antihipertensivos, antifúngicos, promedicamentos, antígenos, inmunoestimulantes, vitaminas, antiinflamatorios, hormonas, antagonistas hormonales, antagonistas de metales pesados, hipoglucemiantes, hipolipidémicos, péptidos, proteínas, anticonceptivos, agentes parasimpaticomiméticos, agentes simpaticomiméticos, agentes sicoterapéuticos, agentes tranquilizantes, agentes antialérgicos, agentes relajantes, vacunas, nutrientes, antiparasitarios, agentes vasodilatadores, antiparkinsonianos, antiespasmódicos, anticolinérgicos, enzimas, antitusígenos, broncodilatadores, cardiovasculares, electrolitos, alcaloides, analgésicos, narcóticos, anticonvulsionantes, antiheméticos, prostaglandinas, anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular, nucleótidos, oligonucleótidos antisentido, medicamentos basados en nucleótidos.

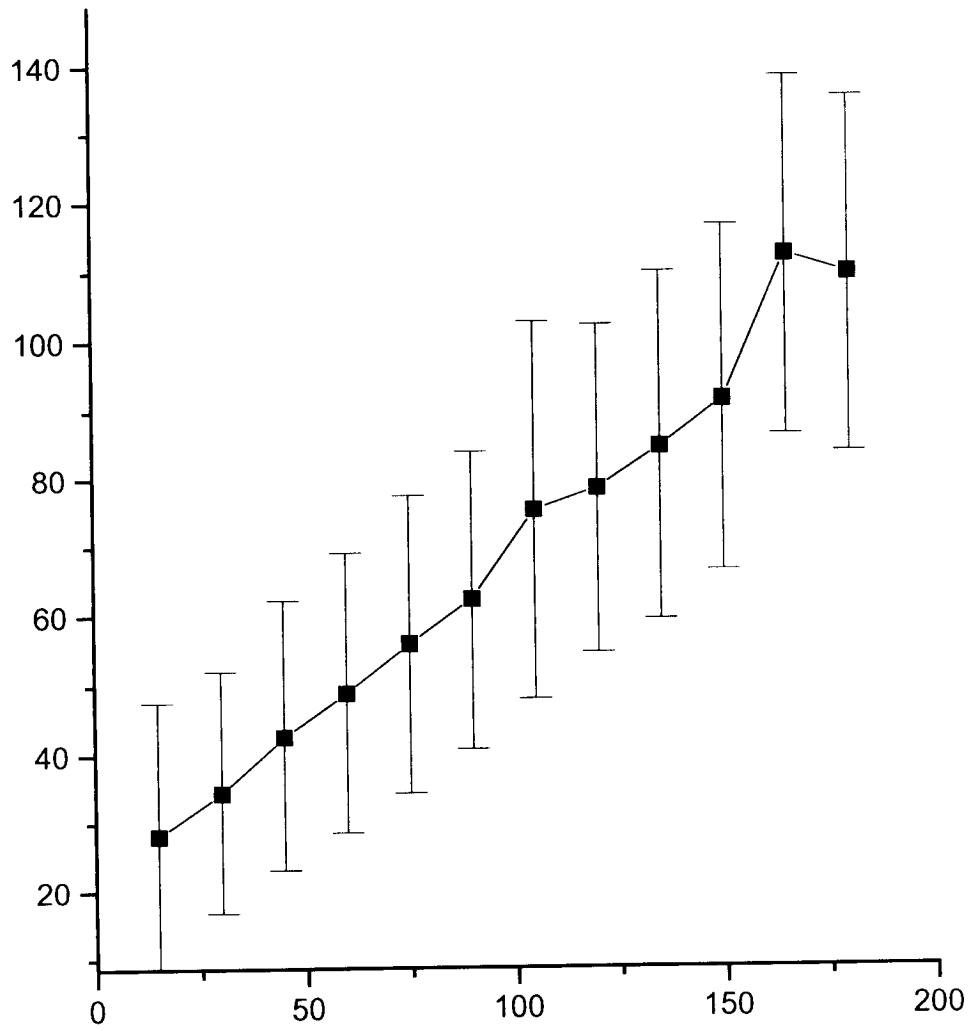


FIGURA 1

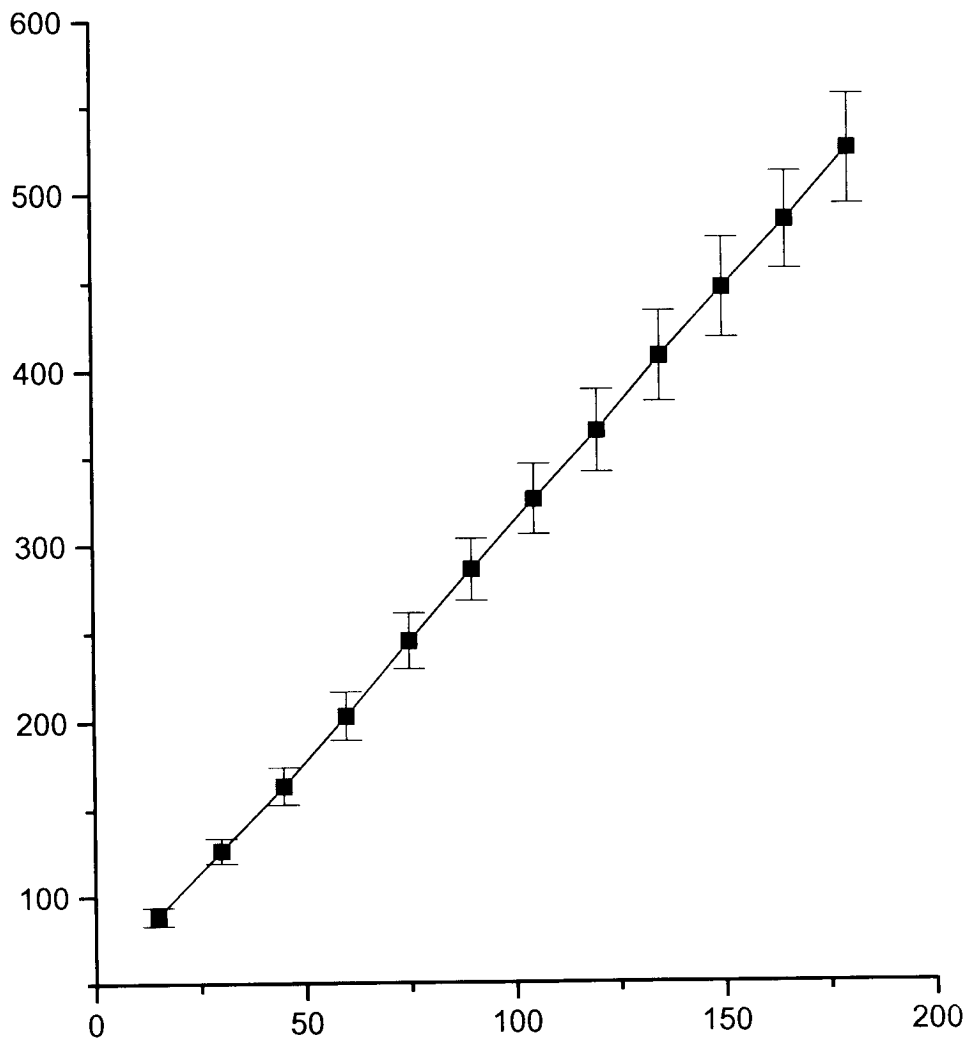


FIGURA 2

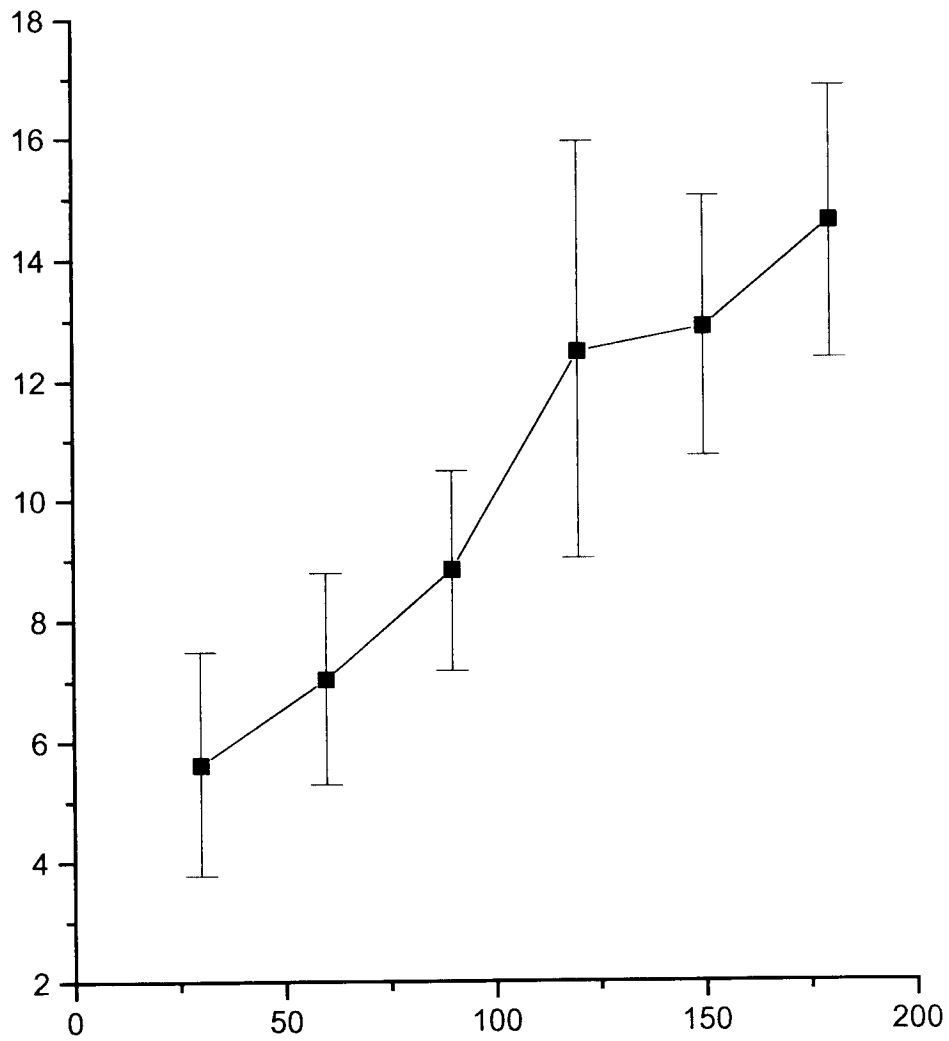


FIGURA 3

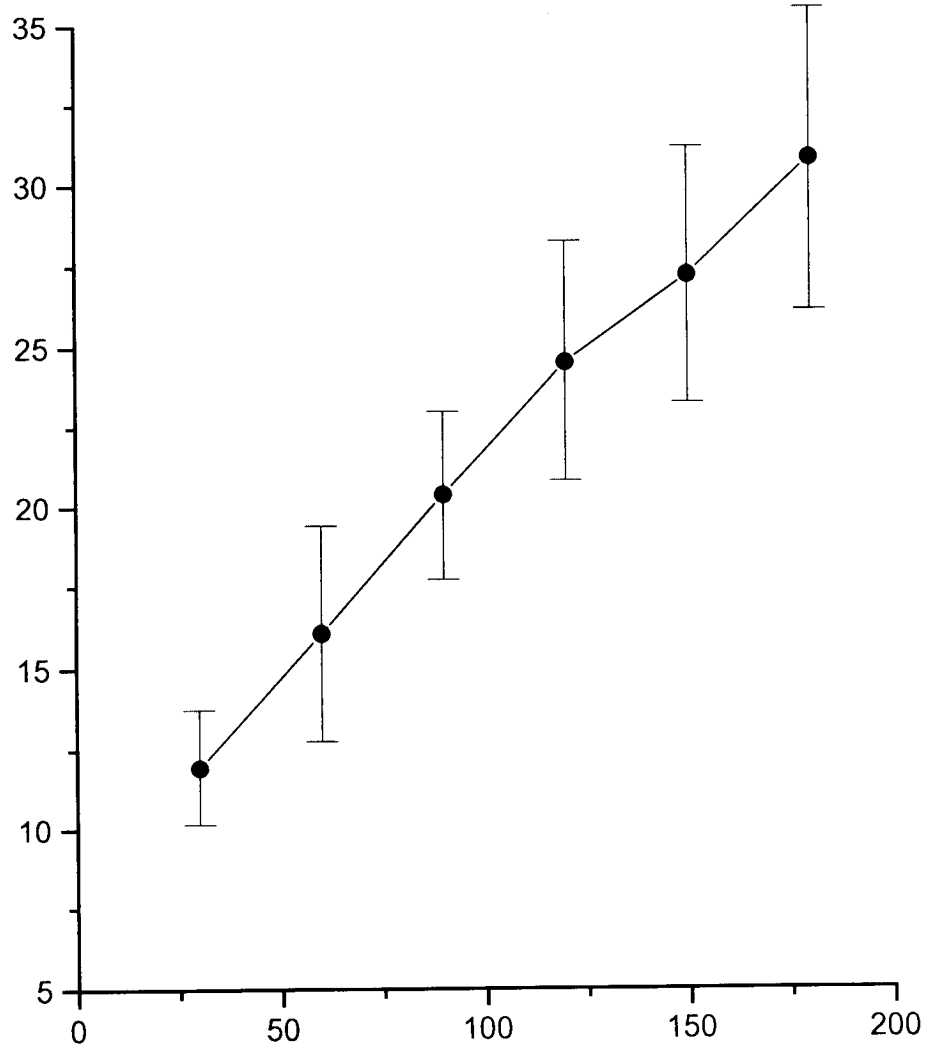


FIGURA 4

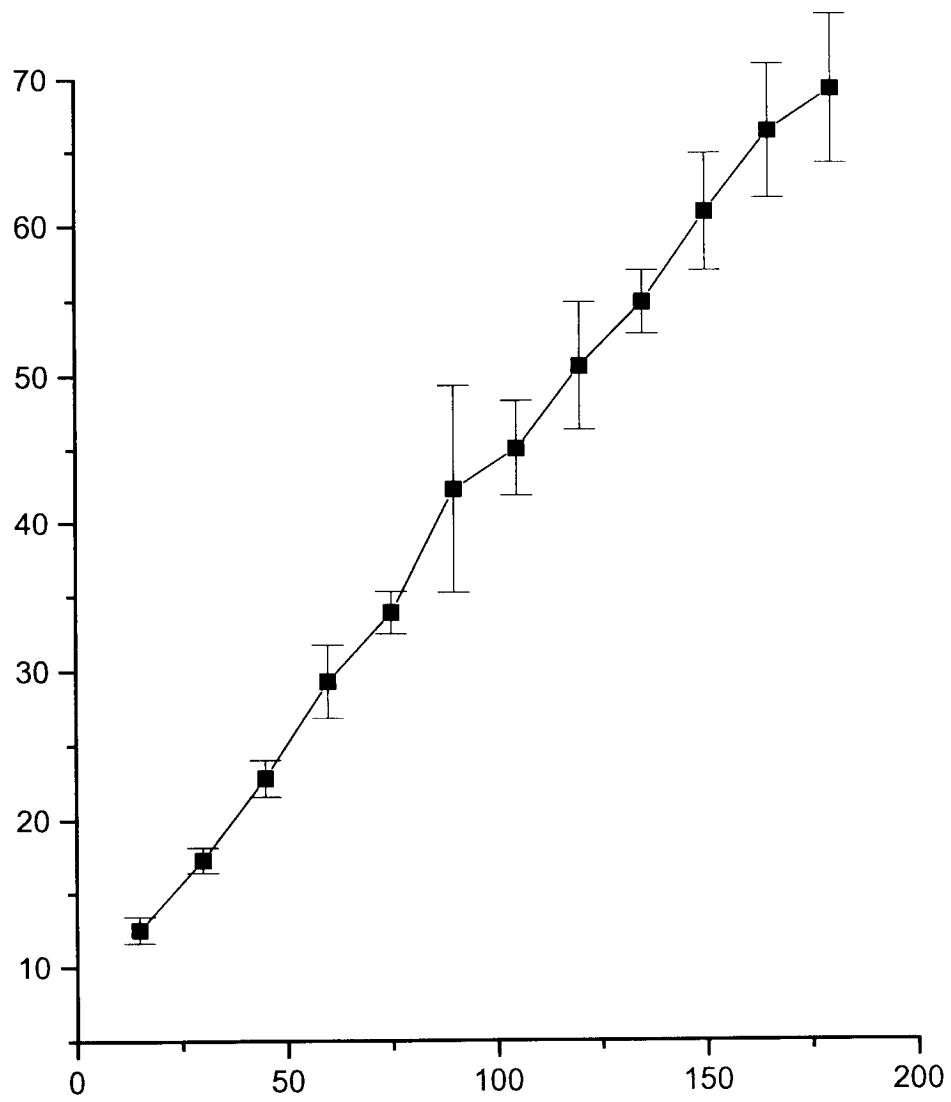


FIGURA 5

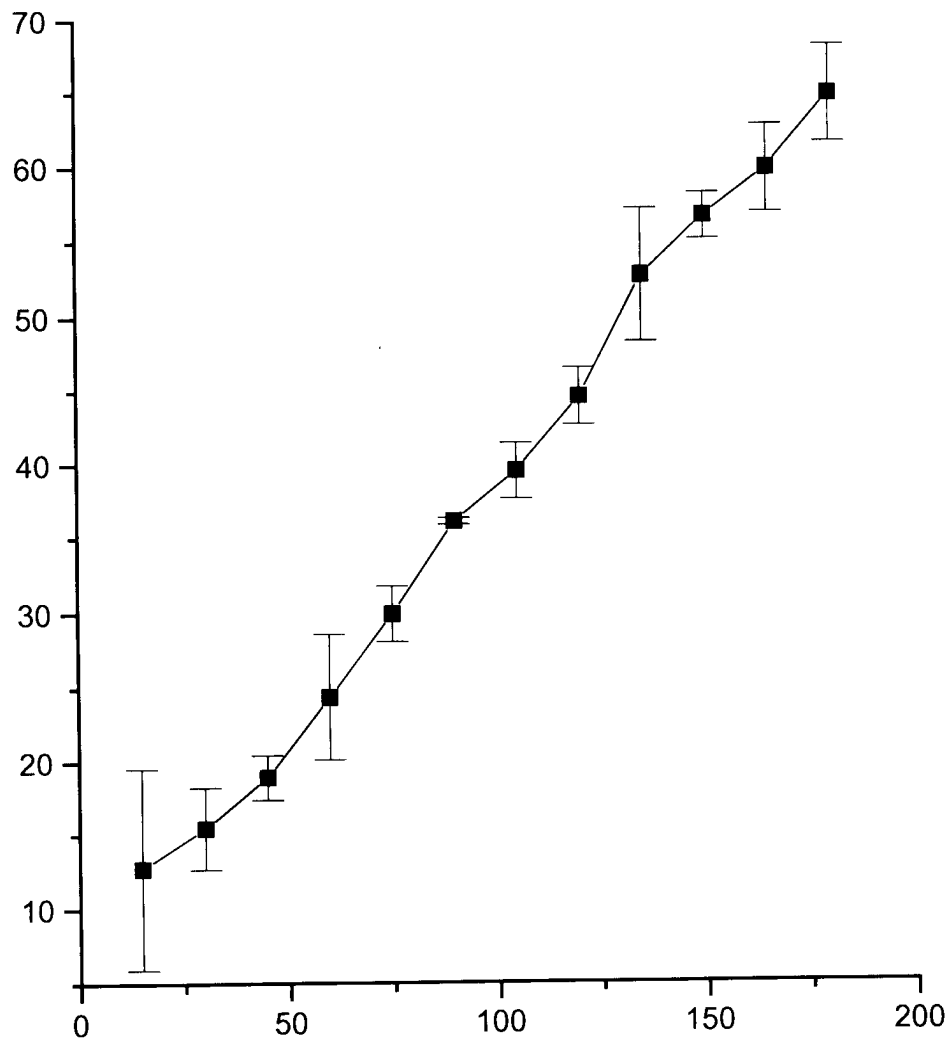


FIGURA 6



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤ Int. Cl.⁶: A61N 1/32

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 5224927 A (TAPPER, R.) 06.07.1993, todo el documento.	1,7-12, 19,20
X	DE 4400714 A1 (FOSS, P.N.) 20.07.1995, todo el documento, en especial: columna 3, líneas 7-10; reivindicación 6.	1,7-12, 16
X	US 5462520 A (HOFMANN, G.A.) 31.10.1995, todo el documento.	1,7-12, 20
P,X	WO 9713548 A1 (THE PENNSYLVANIA STATE RESEARCH FOUNDATION) 17.04.1997, todo el documento, en especial: página 9, líneas 14-17; reivindicación 15.	1,7-12, 16,20
A	US 5120544 A (HENLEY, E.J.) 09.06.1992, todo el documento.	1-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe

12.03.99

Examinador

A. Maquedano Herrero

Página

1/1