



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 299 082**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05782111 .8**

86 Fecha de presentación : **01.09.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1784170**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2007**

54 Título: **Parche para cavidades.**

30 Prioridad: **01.09.2004 DE 10 2004 042 616**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **LABTEC GESELLSCHAFT FÜR
TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND
ENTWICKLUNG mbH
Raiffeisenstrasse 3A
40764 Langenfeld, DE**

72 Inventor/es: **Vollmer, Ulrike**

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

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

Parche para cavidades.

- 5 La invención se refiere a un parche para cavidades, denominado también parche bucal o parche adhesivo para mucosas u Orasan.

La cavidad bucal, con una superficie interna de aproximadamente 100 cm², representa una función especialmente diversa para el organismo humano. Si bien sirve solamente para la ingestión de alimentos, representa con ello un órgano que, por un lado, debe delimitarse frente al entorno externo, pero por otro lado, corresponde ya a un órgano interno. Esto se refleja en las diferentes zonas epidérmicas. Lateralmente se encuentra la mucosa de la mejilla (denominada punto de administración por vía bucal), arriba se encuentra el paladar (denominado punto de administración por vía palatal) y abajo, el espacio debajo de la lengua (punto de administración por vía sublingual). Además, en el espacio bucal se encuentra la lengua (hasta ahora no es punto de administración, una parte importante de la articulación del habla). Al mismo tiempo, la boca contiene las herramientas de masticación (dientes) importantes para la digestión, que se hallan ancladas en las encías (también denominadas punto de administración por vía gingival). Los alimentos introducidos de forma exógena contienen, por un lado, altas cargas microbianas, así como también las condiciones nutritivas ideales para dichos microorganismos en cuanto a fuentes nutritivas, humedad y temperatura. Las cavidades bucales con altas cargas microbianas se caracterizan por inflamaciones dolorosas, falta de dientes o dientes cariados, mal aliento y dificultad en la ingestión de alimentos. Como remedio, la industria ofrece numerosos productos para la higiene bucal que, además de instrumentos como cepillos de dientes, sedas dentales, duchas bucales, etc., constan también de otros recursos como dentífricos, colutorios, chicles y medicamentos sistémicos (por ejemplo antibióticos). Todos los recursos pueden ser aplicados por el paciente mismo o por personal especializado como los dentistas.

Todos los puntos de administración en el espacio bucal mencionados se caracterizan por la presencia de agua, es decir, en el caso de la aplicación de un parche, la adhesión debe llevarse a cabo en estado mojado o húmedo. En estos casos se habla también de mucoadhesión, porque la adhesión del parche tiene lugar con la mucosa que está revestida de moco. En ello, la mucoadhesión se considera como un tipo especial de la bioadhesión, ya que toda adhesión con al menos una fase viva se designa como bioadhesión. El espesor de la mucosa bucal sin queratinizar es de 500 a 800 µm, mientras que las mucosas del denominado paladar duro queratinizado y de las encías tienen un espesor de aproximadamente 100 a 200 µm. La permeabilidad de las mucosas bucales es superior a la de la epidermis de la piel, pero inferior a la del tracto gastrointestinal. Aquí no debe interesar la forma especial de la administración por la vía sublingual, dado que se encuentra ya muy bien estudiada, pero solamente es adecuada para unas pocas aplicaciones. El pequeño espesor de la mucosa y su buen riego sanguíneo permiten una rápida resorción y buena biodisponibilidad. Parece ser distinto con la administración por vía gingival y bucal. En la administración por vía gingival la permeabilidad es mala y el riego sanguíneo moderado, pero el tiempo de permanencia para un parche es bueno. En la administración por vía bucal la permeabilidad es algo mayor y el riego sanguíneo es bueno para un buen tiempo de permanencia. Ambos puntos de administración son adecuados para la aplicación de parches que deben desarrollar un efecto local en la cavidad bucal. Esto es necesario, por ejemplo, en caso de enfermedades en la cavidad bucal. Aquí se incluye la administración de desinfectantes, antibióticos, antimicóticos, viroestáticos, corticoides, etc., en parte también en forma de extractos vegetales, para infecciones que se producen por bacterias, hongos y virus, como candidiasis bucal, herpes, aftas o después de una extracción dental. Además existe la necesidad de prevenir infecciones en caso de lesiones, úlceras que se presentan, por ejemplo, en personas con inmunosupresión. Otra necesidad son anestésicos locales para procesos inflamatorios dolorosos o puntos de presión de prótesis. Pero también pueden suministrarse aromas, sustancias naturales o sales que mejoran el mal aliento o reducen la formación de placa dental como precursora de gingivitis y parodontitis.

Existen también otros puntos del cuerpo con unos requisitos muy similares a los del espacio bucal, aquí se habla de una abertura corporal (orificio, cavidad) como la de la nariz, la vagina y el ano, así como la piel circundante como los labios, genitales, etc. En todas estas puertas existe una conexión del interior y el exterior del organismo con el entorno, en forma de un intercambio de sustancias y como consecuencia, estos puntos del cuerpo tienen un revestimiento mucoso de la epidermis y la necesidad de una terapia adecuada al órgano con sistemas mucoadhesivos.

Todos los sistemas mucoadhesivos, como el parche para cavidades aquí mencionado, tienen en común que contienen coadyuvantes en la cara por la que se fijan al moco, que pueden establecer una adhesión en este medio. La publicación de J. D. Smart y col., J. Pharm. Pharmacol. 1984, 36:295-299, entre otras, contiene materiales de este tipo. Se trata sin excepción de polímeros que aumentan la viscosidad, que pueden ser tanto de origen natural como gelatina, pectina, goma tragacanto, goma arábiga, quitosano, ácido hialurónico, alginato, agar, etc., como también semisintéticos como derivados de celulosa, entre otros, éteres de celulosa, así como polímeros totalmente sintéticos como derivados del ácido poliacrílico en distintos grados de reticulación, o alcoholes polivinílicos, polivinilpirrolidonas. La elección entre estas sustancias debe realizarse bajo distintos puntos de vista. Por un lado, las sustancias para la preparación de un parche deben ser capaces de formar una película. Además debe garantizarse la pureza microbiológica y la compatibilidad con la mucosa, así como la compatibilidad con los principios activos y coadyuvantes empleados.

En la administración de un sistema mucoadhesivo, la otra cara debe cubrirse por una capa que no es mucoadhesiva, para evitar que la abertura corporal se cierre por pegado (inflado). De este modo resultan varias posibilidades de concepción para el parche para cavidades: un sistema local suministra el principio activo a partir de la capa mucoadhesiva directamente a la mucosa sobre la que se halla pegada o un sistema local suministra el principio activo a partir de la capa que no es mucoadhesiva directamente en la cavidad bucal. Por el contrario, un sistema sistémico suministra el

principio activo a partir de la capa mucoadhesiva directamente a la mucosa sobre la que se halla pegada, para alcanzar allí la circulación sanguínea y desarrollar en ésta un efecto central. En lo que sigue se alude más especialmente, pero sin limitarse, a los sistemas locales.

5 Tales sistemas de dos capas están ya suficientemente descritos en el documento DE 198561001 A1.

De este modo, para la capa adhesiva se emplean derivados sintéticos de ácido poliacrílico con la designación carbomer (carbómero) según el código INCI, en lo que ninguno de los homopolímeros de distinto grado de reticulación cruzada, Carbomer 971 y Carbomer 974, así como tampoco Carbomer 1342 (todos de BF Goodrich), han mostrado
10 grandes diferencias en cuanto a hinchamiento y adhesión y de forma equivalente puede emplearse también policarbofilo (BF Goodrich). La capa posterior se formó a partir de derivados de celulosa como hidroxipropilcelulosa (HPMC), conocida también con el nombre comercial Pharmacoat (empresa Synthapharm), aunque HPMC por sí solo apenas posee mucoadhesividad y normalmente la mezcla con los derivados de celulosa (por ejemplo, en el documento EP 275550 B1) empeora la capacidad de adhesión del carbómero.

15 Sorprendentemente se ha encontrado ahora que la unión de ambas capas puede mejorarse considerablemente mediante la adición de goma arábiga, pero este polímero debe añadirse a la capa posterior y no a la capa adhesiva, porque de lo contrario ya no se da el sistema del parche para cavidades.

20 Como éter de celulosa no iónico insoluble en agua se usa etilcelulosa (empresa Hercules, contenido de grupos etoxilo del 48-49,5%, grado de sustitución 2,41-2,51, baja viscosidad) y como éter de celulosa no iónico soluble en agua se emplea hidroxipropilcelulosa (empresa Synthapharm, Pharmacoat 606, PM 11.000), es decir un derivado comparable como en la capa adhesiva.

25 Como coloide aniónico insoluble en agua se emplea Carbopol 971 (empresa Goodrich; Carbomer 971 CP), como coloide aniónico soluble en agua se emplea la sal de ácido arábico (goma arábiga, empresa Caelo). Sorprendentemente se ha descubierto que la mejor unión de las dos capas tiene lugar cuando la capa adhesiva para la mucosa contiene el coloide aniónico insoluble en agua con el éter de celulosa no iónico soluble en agua, y la capa posterior contiene el coloide aniónico soluble en agua con el éter de celulosa insoluble en agua. Es evidente para el experto que es posible
30 mezclar tipos de gomas aniónicas y no iónicas, pero no aniónicas y catiónicas. Por el contrario, no era evidente para el experto que precisamente las proporciones de hidrocoloides aniónicos y no iónicos deben hallarse en las dos capas en una relación proporcional inversa determinada, para alcanzar adhesiones óptimas a las capas epidérmicas mucosas de las aberturas corporales.

35 Como principios activos pueden emplearse distintas cantidades, bien disueltas o como suspensión, de, por ejemplo pero no exclusivamente, antisépticos como clorhexidina, hexetidina, cetilpiridinio, etc. o antimicóticos como miconazol, clotrimazol, econazol, nistatina, tolnaftato, sulbentina, itraconazol, etc. o viroestáticos como amantadina, aciclovir, zidovudina, etc. o antibióticos como tetraciclina, metronidazol, clindamicina, etc. o anestésicos locales como tetracaína, benzocaína, lidocaína, etc. o corticoides como triamcinolona, hidrocortisona, etc. o sales de fluoruro, potasio, cinc,
40 etc. o vitaminas como ácido ascórbico, tocoferol, vitamina K, β -caroteno, coenzima Q10, etc.

También pueden emplearse extractos acuosos o alcohólicos de plantas como *Echinacea*, *Sambucus*, *Matricaria*, *Thymus*, *Camiphora*, *Salix*, *Camelia*, *Salvia*, *Melissa*, *Myrtillum*, *Allium* y otras.

45 La preparación ha de realizarse de modo que tenga lugar una unión inseparable entre la capa adhesiva y la capa de principio activo. Dado que ninguna de las dos capas contiene aglutinante alguno y que debe emplearse la tecnología de laminado de los parches de matriz convencionales y para ello no se dispone de ninguna presión de compresión, sorprendentemente esta unión solamente puede conseguirse con la deposición de las capas una sobre la otra, mediante sobrecubrimiento. Debido a las proporciones especiales de los hidrocoloides elegidos y empleados, ya no es necesario
50 el empleo de fases iguales (las dos acuosas o las dos orgánicas). No obstante, las dos capas no se mezclan entre sí, aún así se unen y en estado seco no son adhesivas, de modo que no se requieren láminas de protección siliconizadas durante la preparación ni en el embalado como en los parches de matriz usuales.

55 Primeramente se deposita una capa adhesiva etanólica, lo que puede tener lugar sobre láminas de poliéster, vidrio u otras superficies lisas. Después del secado se deposita por encima la capa de principio activo en una suspensión etanólica. Después del secado definitivo, el sistema puede separarse sin problemas de la base de soporte (poliéster, vidrio, etc.). Mediante troquelado se realiza la separación en dosis individuales de 0,5 a 2,5 cm², preferentemente de 0,8 a 1,25 cm², así como el envasado en envases despegables impermeables al aire y a la luz.

60 Lo especial en esta invención consiste en que la unión de las dos capas es siempre especialmente buena cuando la proporción de los hidrocoloides empleados es tal que polímeros no iónicos, como los éteres de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y etilcelulosa, y polímeros aniónicos como carbómero (ácido poliacrílico como polianión) y goma arábiga (sal de ácido arábico) se hallan en la proporción de 1:1 a 1:2, preferentemente de 1:1,2. Por otro lado, es importante que la proporción entre el hidrocoloide no iónico y el hidrocoloide polianiónico en la capa adhesiva sea de
65 1:2 a 1:5, preferentemente de 1:3, pero a la inversa en la capa posterior, es decir de 2:1 a 5:1, preferentemente de 3:1.

Los hidrocoloides mencionados son únicamente ejemplos de realización. El experto conoce naturalmente otros polímeros no iónicos diferentes de los que aquí se mencionan, como éteres de celulosa, por ejemplo goma guar,

harina de semillas de algarrobo, polivinilpirrolidona, almidón, etc. o también otros polímeros aniónicos distintos de los carbómeros y goma arábica aquí mencionados, como por ejemplo, agar-agar, ácido alginico, carboximetilcelulosa, carrageno, gelatina de tipo B, goma karaya, pectina, goma tragacanto, copolímero de éter polimetilvinílico y anhídrido maleico (Gantrez), etc.

5

Ejemplos

Ejemplo según la invención 1

10 Para preparar 3.500 cm² de un parche laminado según la invención a escala de laboratorio se disuelven, para la capa adhesiva, 4,2 g de Pharmacoat 606 y 2,8 g de glicerina anhidra en 280 g de etanol al 96% y, a continuación, se suspenden homogéneamente 0,42 g de dióxido de titanio en la disolución anterior. Se espolvorean 14 g de Carbomer 971 sobre la disolución etanólica en un agitador ajustado a 300 rpm y 150°C, el sistema se cierra y, a continuación, se homogeniza durante 60 minutos a temperatura ambiente en el mezclador de gran velocidad. Una lenta agitación posterior elimina el aire incorporado. Se añaden 1,4 g de aroma de fresa (por ejemplo, de Dragoco) y 238,185 g de un extracto vegetal acuoso compuesto de extracto seco de *Sambuccus nigra*, *Centella asiatica*, *Echinacea purpurea* (9:0,8:0,2 en peso, contenido de residuo seco 5,3%), se agita y se obtiene un gel pardo homogéneo, sin grumos ni burbujas, que se extiende sobre poliéster (empresa Hoechst, Hostaphan RN 100) con un espesor de capa húmeda de 2.000 µm. El secado tiene lugar durante 30 minutos a una temperatura creciente de 40°C a 60°C. Para la capa posterior se espolvorean 18 g de etilcelulosa sobre 153 g de etanol al 96% y se agitan a 700 ppm hasta que todo se ha disuelto. Se disuelven 0,36 g de colorante E172 rojo en 2 ml de agua. Se muelen 0,45 g de dióxido de titanio en 9 g de aceite de ricino y se añaden 0,45 g en agitación. Finalmente se añaden 6,75 g de goma arábica y se agita todo a 300 rpm hasta obtener una suspensión líquida homogénea turbia de color rojo claro. Esta suspensión se deposita sobre la capa adhesiva con un espesor de capa húmeda de 1.000 µm y se seca igualmente durante 30 minutos a una temperatura creciente de 40°C a 60°C. Mediante troquelado resultan parches mucoadhesivos elípticos de un tamaño de 1,25 cm², que contienen 4,5 mg de extracto seco y que sirven para la terapia de gingivitis y periodontitis.

La proporción entre los polímeros no ionógenos y los polímeros aniónicos en el caso citado es de 1:1,2; la proporción dentro de la capa adhesiva es de 1:3,3; la de la capa posterior es de 2,7:1.

30

Ejemplo según la invención 2

Para preparar 2.000 cm² de un parche laminado según la invención a escala de laboratorio se disuelven, para la capa adhesiva, 3,1 g de Durotak 387-2353 (contenido de sustancia sólida seca 37,3%), así como 3,85 g de Gantrez AN-139, así como 3,5 g de aciclovir en 17,7 g de etanol al 96% en agitación. Se muelen 0,12 g de dióxido de titanio en 2 ml de etanol al 96% y 8 g de glicerina anhidra, se añaden 0,39 g de aroma de fresa y se homogeniza. Una lenta agitación elimina el aire incorporado y se obtiene un gel blanco homogéneo, sin grumos ni burbujas, que se extiende sobre poliéster (empresa Hoechst, Hostaphan RN 100) con un espesor de capa húmeda de 2.000 µm. El secado tiene lugar durante 30 minutos a una temperatura creciente de 40°C a 60°C.

40

Para la capa posterior se disuelven 6,154 g de etilcelulosa en 52,3 g de etanol al 96% y se muelen 0,154 g de dióxido de titanio en 3 g de aceite de ricino. Estos últimos y 2,3 g de goma arábica se añaden a la etilcelulosa etanólica y se homogeniza por agitación. Dado el caso se añade un colorante y/o aroma. Esta disolución se deposita sobre la capa adhesiva con un espesor de capa húmeda de 600 µm y se seca igualmente durante 20 minutos a 50°C. Mediante troquelado resultan parches mucoadhesivos elípticos de un tamaño de 1,25 cm², que contienen 5 mg de aciclovir y que sirven para la terapia del herpes labial y el herpes genital.

45

Ejemplo según la invención 3

50 El parche preparado según el ejemplo 2 pero sin principio activo se estudió en un ensayo interno de la empresa en cuanto a sus propiedades de aplicación, duración de la adhesividad y comodidad general. Todos los participantes fueron voluntarios. En el momento del ensayo ninguno de los participantes de ambos sexos presentaba una lesión de herpes labial, solamente un participante de ocho es paciente de herpes. La evaluación tuvo lugar después de la entrega de un parche de ensayo mediante un cuestionario del tipo de respuesta múltiple. El ensayo tuvo lugar en el espacio de una semana. La aplicación le pareció sencilla al 77% de los participantes. Dicha aplicación presupone que los labios carentes de grasa se humedecen con la lengua y el parche se presiona durante 30 segundos con la cara blanca sobre el labio húmedo, hasta que se produce una adhesión firme. El 77% de los pacientes apreció una sensación de cuerpo extraño en el labio. El 62,5% de los participantes valoró la adhesividad del parche como buena y apreció en éste un sabor neutro. La duración de utilización del parche fue de 5,6 horas en promedio; la duración mínima fue de 1,3 horas, la duración máxima de 19 horas. En todos los casos, el parche fue retirado activamente por el participante, nunca se desprendió casualmente. El 50% de los participantes preferirían un parche aún más delgado y/o más flexible, así como de color más neutro. Es posible satisfacer fácilmente estas demandas mediante un recubrimiento más delgado de la capa posterior así como también mediante el cambio de los colorantes.

60

Ejemplo según la invención 4

Para preparar 3.500 cm² de un parche laminado según la invención a escala de laboratorio se disuelven, para la capa adhesiva, 4,2 g de Pharmacoat 606 y 2,8 g de glicerina anhidra en 280 g de etanol al 96% y, a continuación, se

suspenden homogéneamente 0,42 g de dióxido de titanio en la disolución anterior. Se espolvorean 14 g de Carbomer 971 sobre la disolución etanólica en un agitador ajustado a 300 rpm y 150°C, el sistema se cierra y, a continuación, se homogeniza durante 60 minutos a temperatura ambiente en el mezclador de gran velocidad. Una lenta agitación posterior elimina el aire incorporado. Se añaden 1,4 g de aroma de fresa (por ejemplo, de Dragoco) y 238,185 g de un extracto vegetal acuoso compuesto de extracto seco de *Sambucus nigra*, *Centella asiatica*, *Echinacea purpurea* (9:0,8:0,2 en peso, contenido de residuo seco 5,3%), se agita y se obtiene un gel pardo homogéneo, sin grumos ni burbujas, que se extiende sobre poliéster (empresa Hoechst, Hostaphan RN 100) con un espesor de capa húmeda de 2.000 μm . El secado tiene lugar durante 30 minutos a una temperatura creciente de 40°C a 60°C. Para la capa posterior se espolvorean 18 g de etilcelulosa en 153 g de etanol al 96% y se agitan a 700 ppm hasta que todo se ha disuelto. Se disuelven 0,36 g de colorante E172 rojo en 2 ml de agua. Se muelen 0,45 g de dióxido de titanio en 9 g de aceite de ricino y se añaden 0,45 g en agitación. Se agita todo a 300 rpm hasta obtener una suspensión líquida homogénea turbia de color rojo claro. Esta suspensión se deposita sobre la capa adhesiva con un espesor de capa húmeda de 1.000 μm y se seca igualmente durante 30 minutos a una temperatura creciente de 40°C a 60°C. Mediante troquelado resultan parches mucoadhesivos elípticos de un tamaño de 1,25 cm^2 , que contienen 4,5 mg de extracto seco y que sirven para la terapia de gingivitis y periodontitis. Estos parches, después de su envasado en una bolsa de material compuesto de embalado, al sacarlos de dicha bolsa o al aplicarlos sobre las mucosas sufrirán un deslaminado entre la capa adhesiva y la capa posterior.

Para ilustración de la liberación *in vitro* del ejemplo 1:

La liberación se comparó *in vitro* para aclarar que debido a la proporción correcta de polímeros aniónicos y cationicos no se produce una fijación en la capa del principio activo. La liberación tuvo lugar en un aparato agitador de paletas planas según Ph. Eur. en 200 ml de tampón fosfato a 59 rpm y 37°C, en lo que los parches se fijaron por la capa posterior sobre la cinta adhesiva del disco. Las muestras se analizaron por HPLC (temperatura 40°C, columna Interchrom (Interchim) Uptisphere UP5TF\$15QS, 150 mm x 3,0 mm. Eluyente A: 6,8 g $\pm$ 0,05 g de hidrogenofosfato de potasio se disuelven en 1.000 ml de agua y el pH se ajusta a 4,6 con KOH 5 M. Eluyente B: 100 ml de agua Milli-Q + 400 ml de acetonitrilo + 500 ml de metanol se mezclan bien entre sí y se sonicán al menos durante 10 minutos; gradiente: 25% de eluyente B, aumento lineal hasta el 60% de eluyente B al aumentar de 0 a 15 minutos, a partir de 15 minutos disminución de nuevo hasta el 25% de eluyente B; detección de isoquercitrina a 254 nm, tasa de flujo 0,8 ml/min, volumen de inyección 20 μl , parada a 15 minutos).

Todos los datos en mg/1,25 cm^2 ; promedio de 6 muestras:

tiempo [h]	Ejemplo 1
0	0
1	0,041 mg de isoquercitrina = 91%

Como puede observarse en la tabla, la liberación en el ejemplo según la invención es prácticamente completa después de 1 hora. Esto también puede caracterizarse bien analíticamente, a pesar de las bajas cantidades cuantificadas de la sustancia marcadora isoquercetina (isoquercitrina).

Como parámetros determinantes de la calidad se estudiaron los siguientes:

Peso superficial: de 20 parches por pesada como promedio, dato en mg/ cm^2 .

Pérdida por secado: en 3 parches según Ph. Eur. 2.2.32, 24 h en un desecador al vacío a temperatura ambiente, promedio en %.

Fuerza adhesiva: *in vitro* en 3 parches, 2 horas para una hidratación del 70%, aparato Frank, despegue, placa de acero, en N.

Liberación *in vitro*: según Ph. Eur. 2.9.4, como se ha descrito anteriormente.

Contenido: n=10 para una forma idéntica; el análisis tiene lugar después de 4 horas de extracción en el agitador giratorio a temperatura ambiente en 20 ml de tampón fosfato por HPC frente a un estándar externo, como se ha descrito para la liberación. Se recurre al contenido de 45 μg por parche de la sustancia marcadora isoquercetina.

Documentos citados en la descripción

Esta lista de documentos citados por el solicitante se ha incluido solamente para información del lector y no forma parte del documento de patente europea. Dicha lista se ha elaborado con el mayor cuidado; sin embargo, la OEP no asume ninguna responsabilidad por errores u omisiones eventuales.

Documentos de patente citados en la descripción

DE 198561001 A1

EP 275550 B1

5 Bibliografía citada en la descripción que no corresponde a patentes

J.D. **SMART** y col., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1984, vol. 36, 295-299.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Preparación de parche para la administración de principios activos dentro y sobre aberturas corporales, como, por ejemplo, la cavidad bucal, los labios, los genitales, etc., que consta de una capa adhesiva y una capa posterior, en que la última de las cuales contiene una matriz compuesta de un hidrocoloide no iónico y un hidrocoloide aniónico en la proporción de 2:1 a 5:1, y en contraste, la capa adhesiva contiene un hidrocoloide no iónico y un hidrocoloide aniónico en la relación proporcional inversa de 1:2 a 1:5.

2. Preparación de parche según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la capa adhesiva es una matriz compuesta de un hidrocoloide no iónico y un hidrocoloide aniónico en la proporción de 3:1, en contraste, la capa adhesiva contiene un hidrocoloide no iónico y un hidrocoloide aniónico en la relación proporcional inversa de 3:1.

3. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los hidrocoloides no iónicos son polímeros como hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa.

4. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los hidrocoloides no iónicos son polímeros como goma guar, harina de semillas de algarrobo, polivinilpirrolidona, almidón, etc.

5. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los hidrocoloides aniónicos son polímeros como carbómero (ácido poliacrílico) y goma arábiga (sal de ácido arábico).

6. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los hidrocoloides aniónicos son polímeros como agar-agar, ácido algínico, carboximetilcelulosa, carrageno, gelatina de tipo B, goma karaya, pectina, goma tragacanto, copolímero de éter polimetilvinílico y anhídrido maleico, etc.

7. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque la proporción entre los hidrocoloides no iónicos y aniónicos en todo el parche es de 1:1 a 1:5.

8. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque la proporción entre los hidrocoloides no iónicos y aniónicos en todo el parche es de 1:1 a 1:2.

9. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque la capa adhesiva y la capa posterior se hallan unidas inseparablemente entre sí, lo que resulta de la proporcionalidad descrita entre los polímeros no iónicos y aniónicos.

10. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los principios activos son, por ejemplo pero no exclusivamente, antisépticos como clorhexidina, hexetidina, cetilpiridinio, etc. y/o antimicóticos como miconazol, clotrimazol, econazol, nistatina, tolnaftato, sulbentina, itraconazol, etc. y/o viroestáticos como amantadina, aciclovir, zidovudina, imiquimod, etc. y/o antibióticos como tetraciclina, metronidazol, clindamicina, etc. y/o anestésicos locales como tetracaína, benzocaína, lidocaína, etc. y/o corticoides como triamcinolona, hidrocortisona, etc. o sales de fluoruro, potasio, cinc, etc. y/o vitaminas como ácido ascórbico, tocoferol, vitamina K, β -caroteno, coenzima Q10.

11. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque los principios activos son, por ejemplo pero no exclusivamente, extractos acuosos y/o alcohólicos de plantas como *Echinacea*, *Sambucus*, *Matricaria*, *Thymus*, *Camphora*, *Salix*, *Camelia*, *Salvia*, *Melissa*, *Myrtillum*, *Allium*, etc.

12. Preparación de parche según las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque tanto en la capa adhesiva como en la parte posterior pueden añadirse coadyuvantes usuales como aromas, edulcorantes, colorantes, estabilizantes, antioxidantes, conservantes, sustancias tensioactivas, cargas y otras sustancias auxiliares.