

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 796**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2021** **PCT/ES2021/070294**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2021** **WO21229119**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2021** **E 21729587 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2024** **EP 4151205**

54 Título: **Parches auto-adhesivos de fibras para la liberación controlada de bioactivos**

30 Prioridad:

11.05.2020 ES 202030423

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2025

73 Titular/es:

BIOINICIA, S.L. (70.00%)
C/ Algepser 65 - Nave 3 Parque Empresarial
Tactica
46980 Paterna, Valencia, ES y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (30.00%)

72 Inventor/es:

LAGARON CABELLO, JOSE MARIA;
PRIETO LÓPEZ, CRISTINA;
PARDO FIGUÉREZ, MARÍA DE LAS MERCEDES y
TENO DÍAZ, JORGE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 012 796 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

Parches auto-adhesivos de fibras para la liberación controlada de bioactivos

5 La presente invención se enmarca en el área de los materiales poliméricos basados en fibras ultrafinas aplicadas al sector farmacéutico, nutracéutico y cosmético, refiriéndose éste a su procedimiento y aplicación para fabricar parches auto-adhesivos como plataforma de liberación controlada de bioactivos mediante técnicas de procesamiento electrohidrodinámicas y/o aero-hidrodinámicas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los ingredientes farmacéuticos (Active Pharmaceutical Ingredients, APIs), nutracéuticos y cosméticos, también denominados compuestos bioactivos, son compuestos que incluyen antibióticos, biomoléculas como ADN y ARN, enzimas, liposomas, agentes antiinflamatorios, anticancerígenos, probióticos, prebióticos, simbióticos, antioxidantes, regeneradores celulares, antiarrugas, etc. Dentro de los bioactivos, los APIs son los más relevantes, por su implicación en la salud. Según el Biopharmaceutical Classification System (BSC) hay IV clases de APIs, divididos en categorías por su alta o baja permeabilidad o solubilidad en agua. Del mismo modo, estos APIs tienen varias vías de administración dependiendo de su solubilidad y de la formulación de la forma galénica del fármaco. Normalmente se encuentran dos tipos de vías de administración:

- Las vías de administración "directas", en las que el API se administra en el propio torrente sanguíneo o sus inmediaciones. Las vías directas, o vías parenterales incluyen la vía intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal, intraósea, intraneural, intrapleural, entre otros.
- Las vías de administración "indirecta", en la que el fármaco tiene que atravesar ciertos obstáculos biológicos hasta llegar al torrente sanguíneo. Las vías de administración indirectas incluyen la vía oral, sublingual, rectal, respiratoria, dérmica, conjuntival y genitourinaria.

De todas las vías de administración arriba mencionadas, la forma más popular de administración es la oral, en donde el API y su excipiente viene dado en tabletas, cápsulas, granulados, comprimidos, jarabes, emulsiones, elixires o suspensiones. Ésta suele ser una forma de administración sencilla, barata y cómoda para los pacientes ya que no requiere de intervención de personal cualificado. Sin embargo, presenta muchas desventajas y dista mucho de ser la forma más adecuada de administración de ciertos fármacos debido a diversos factores como el entorno agresivo para el API (el pH ácido en el estómago, las enzimas o las interacciones con otros alimentos puede degradar el ingrediente activo), al efecto del primer paso, donde se reduce la biodisponibilidad del mismo (fármacos como la aspirina, trinitrato de glicerina, lidocaína, metoprolol, morfina, propranolol, salbutamol y verapamil sufren metabolismo hepático importante) y a su lenta distribución. Las formulaciones sólidas también presentan otros inconvenientes en pacientes con dificultad para deglutir, con vómitos o si están inconscientes, mientras que las formas orales líquidas pueden contener una mayor contaminación microbiológica debido a la adición de conservantes, y suele haber una menor estabilidad del principio activo.

Una alternativa que puede evitar la administración vía oral manteniendo todas sus ventajas es administrando las dosis vía sublingual y bucal, ya que su distribución es más directa, no implica reducción de biodisponibilidad por el efecto del primer paso y se evita el ambiente hostil del estómago. No es un tratamiento invasivo, por lo que no es molesto ni requiere de personal cualificado. Además, este tipo de tratamiento puede ser especialmente interesante para pacientes en los que tragar puede suponer un problema.

La formación de fibras ultrafinas preparadas mediante el proceso de electrospinning permite diseñar parches auto-adhesivos tanto de liberación inmediata como de liberación controlada para su administración a través de la mucosa, como por ejemplo la bucal, la sublingual, conjuntival, genitourinaria o incluso por vía dérmica. En la técnica de electrospinning, el efecto del voltaje en la disolución hace que el disolvente se evapore con rapidez, haciendo que las fibras se formen de manera inmediata y atrapen el API en las fibras. Esto resulta en una encapsulación óptima del API dentro de la estructura de fibras, así como una reducción de la capacidad de las moléculas del API para cristalizar, por lo tanto, manteniendo un estado amorfo o cuasiamorfo, que facilita la disolución, difusión y adsorción del API. La estructura micro/nano de estos materiales proporcionan una mayor relación superficie / volumen y mejores propiedades mecánicas en comparación con otro tipo de técnicas para generar parches. Además, estas estructuras fibrosas facilitan especialmente la absorción de APIs con baja solubilidad (Clase II y IV), proporcionando un mayor control en el suministro de medicamentos que con los métodos convencionales.

En relación al perfil de liberación, se pueden diseñar dos tipos distintos de parches:

- Parches de liberación inmediata, donde el parche está diseñado cuidadosamente para disolverse en la boca del paciente sin la necesidad de beber o masticar, liberando fármacos de manera muy rápida en la mucosa para su absorción inmediata.
- Parches de liberación controlada, donde se requiere que el sistema de administración del fármaco se disuelva

en un período de tiempo establecido, permitiendo así la administración de medicamentos farmacéuticos una o dos veces al día, mejorando el tratamiento del paciente y evitando un aumento de dosis en el plasma del paciente por administración múltiple de formulaciones de liberación inmediata.

Se ha encontrado varios diseños patentados de plataformas de liberación controlada, como por ejemplo EP1642579B1, de Ihara *et al.*, y EP1642579 de Tornero-García *et al.* En el primer caso, se comprende un parche de capas laminadas para liberación controlada de un solo tipo de API (Fentanilo) para la cavidad bucal. Aunque tiene ciertas ventajas, este tipo de parches no permite abarcar la liberación controlada de cualquier tipo de API y/o nutracéutico, así como su aplicación en otro tipo de mucosas corporales. Por otro lado, en la patente EP1642579 de Tornero-García *et al.*, el API se encuentra en estado puro enredado entre las fibras nanométricas que componen el parche, pero no está encapsulado en ellas. Este parche también presenta ciertas ventajas, pero se limita a APIs poco solubles en agua. Además, el hecho de que el API no esté encapsulado limita los posibles perfiles de liberación controlada estos, así como posible reacción de éstos con agentes externos.

La presente invención pretende resolver las dificultades que se encuentran en el estado del arte al proponer un parche auto-adhesivo a la mucosa o piel y su procedimiento de obtención, con capacidad para obtener disoluciones o dispersiones sólidas amorfas o cuasiamorfas, llamadas también "solid dispersions", "amorphous solid solutions" or "amorphous solid dispersions", con capacidad de liberación controlada de bioactivos en fibras mediante técnicas de procesado electro-hidrodinámicas y/o aero-hidrodinámicas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención propone una metodología y su aplicación para generar un parche multicapa con capacidad de liberación controlada de bioactivos, utilizando principalmente técnicas de procesado electro-hidrodinámicas y/o aero-hidrodinámicas. El acceso directo al plasma sin necesariamente pasar por el tracto gastrointestinal permite, entre otros aspectos, incrementar la biodisponibilidad, la efectividad a dosis más bajas, reducir efectos secundarios, facilitar la posología a los pacientes y reducir problemas medioambientales de los bioactivos que no se absorben en el organismo. El parche se puede fabricar de manera monoaxial, coaxial, por co-deposición o capa a capa y contiene uno o varios bioactivos encapsulados en su interior. Cada capa se compone de fibras de escala micrométrica y/o submicrométrica. Dicho parche además presenta propiedades auto-adhesivas a cualquier tipo de mucosa corporal humana o animal, como por ejemplo la mucosa sublingual o conjuntival, y también a la piel. El bioactivo se encapsula en la presente invención formando lo que se denomina disoluciones o dispersiones sólidas, llamadas también "amorphous solid solutions" o "amorphous solid dispersions", que facilitan su liberación homogénea y controlada. El parche de la invención tiene aplicación en las áreas de farmacia, nutracéuticos y cosmética.

Las estructuras posibles del parche de la invención se describen a continuación:

- Multicapa fabricada en continuo, que comprende tres bloques definidos de capas de fibras poliméricas. Un primer bloque de una o varias capas de fibras hidrofílicas que se adhieren a la mucosa. Un segundo bloque de una o varias capas de fibras que alberga el bioactivo hecho por mezclado o mediante emulsión, y un último bloque de una o varias capas de fibras que actúan para dar resistencia a la humedad y para ayudar a controlar la liberación. En esta estructura, cada bloque se produce sobre el bloque anterior. Adicionalmente, se puede incluir una capa de bajo punto de fusión entre los bloques descritos en continuo para favorecer su adhesión y/o controlar la difusión del bioactivo. Este proceso puede llevar o no, un paso adicional de tratamiento térmico con o sin presión mediante cualquier técnica disponible a tal efecto, con el objetivo de mejorar el tacto superficial, la adhesión intercapa, incrementar la barrera, direccionar la liberación o reducir el espesor. Preferiblemente, llevará un proceso de calandrado en caliente a baja temperatura para evitar la posible degradación del bioactivo.
- Multicapa fabricada por laminado, que comprende tres bloques definidos de capas de fibras poliméricas. Un primer bloque de una o varias capas de fibras hidrofílicas que se adhieren a la mucosa. Un segundo bloque de una o varias capas de fibras que alberga el bioactivo hecho por mezclado o mediante emulsión, y un último bloque de una o varias capas de fibras que actúan para dar resistencia a la humedad y controlar la liberación. En esta estructura, cada bloque se produce de manera independiente a los anteriores y se unen entre sí mediante un proceso de laminación. La laminación se puede hacer por cualquier método de laminación industrial con o sin presión, preferiblemente por calandrado a baja temperatura para evitar la posible degradación del bioactivo. Adicionalmente, se puede incluir una capa de bajo punto de fusión entre los bloques para favorecer su adhesión.
- Multicapa fabricada en continuo y laminada. Esta posible estructura es la combinación de las dos anteriores. Es decir, se puede realizar un parche multicapa en continuo de varias capas por separado y seguidamente realizar un proceso de laminado de éstas para favorecer la unión entre las capas, proporcionando una textura más lisa, mejorar la adhesión intercapa, incrementar la barrera o direccionar la liberación y/o para reducir el espesor. Del mismo modo, se pueden fabricar varias capas en continuo y laminarlas a capas que han sido preparadas por separado. La laminación se puede hacer por cualquier método de laminación industrial con o sin presión, preferiblemente por calandrado a baja temperatura para evitar la degradación del o los bioactivos.

De manera general, el parche de la invención está compuesto por tres bloques diferenciados de capas, tal y como se

representa en el esquema de la Figura 1.

El primer bloque (A) está en contacto con la mucosa o piel por lo que está hecho con componentes hidrofílicos y tiene propiedades autoadhesivas. El bloque (B) contiene el o los bioactivos, mientras que el tercer bloque (C) actúa como barrera, es decir, permite la liberación de manera controlada hacia el exterior o bloquea la liberación del o los bioactivos en la dirección contraria a la mucosa o piel, a la par que protege al parche de la humedad. Cada bloque puede estar formado por una o varias capas diferentes de micro o submicrofibras.

Por lo tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un parche autoadhesivo como plataforma de liberación controlada de bioactivos que comprende al menos:

- a. Un primer bloque A que se encuentra en contacto con la mucosa corporal o piel a la cual se adhiere y que está caracterizado por tener al menos una capa de fibras de uno o varios polímeros hidrofílicos. Al estar hecha de fibras muy finas, la gran relación superficie volumen de estas fibras genera una disolución local y una adhesión fuerte sin necesidad de adicionar otras sustancias adhesivas. Las capas de este bloque, o éste en su totalidad han de presentar una densidad superficial de al menos $0,2 \text{ g/m}^2$, más preferiblemente de entre 1 y 10000 g/m^2 , y aún más preferiblemente de entre 10 y 500 g/m^2 ;
- b. Un segundo bloque B depositado sobre el bloque A, que contiene el o los bioactivos encapsulados, caracterizado por estar conformado de al menos una capa de fibras de uno o varios polímeros hidrofílicos, hidrofóbicos, o mezcla de ambos, y por contener el o los bioactivos encapsulados. Las capas de este bloque, o éste en su totalidad han de presentar una densidad superficial de al menos $0,2 \text{ g/m}^2$; más preferiblemente de entre 1 y 30000 g/m^2 ; y aún más preferiblemente de entre 10 y 500 g/m^2 ;
- c. Un tercer bloque C depositado sobre el bloque B y conformado por al menos una capa de fibras de uno o varios polímeros hidrofóbicos. Las capas de este bloque, o éste en su totalidad han de presentar una densidad superficial de al menos $0,2 \text{ g/m}^2$; más preferiblemente de entre 1 y 30000 g/m^2 ; y aún más preferiblemente de entre 10 y 500 g/m^2 .

En la presente invención, la densidad superficial, típicamente expresada en g/m^2 para cada una de las capas, se calcula pesando una muestra con unas dimensiones conocidas. Seguidamente, se divide dicho peso entre la superficie de la muestra. Este proceso se realiza con al menos 5 muestras de cada capa para poder así obtener un valor de densidad superficial promedio de toda la capa.

En la presente invención, el término "encapsulación" se refiere a la incorporación del bioactivo tanto en el interior de la fibras de los polímeros que componen cada una de las capas del parche que lo contienen, formando una fase separada *core-shell*, como constituyendo una mezcla física con el material polimérico de la fibra, incluyendo lo que se conoce como soluciones o dispersiones sólidas amorfas; pudiendo por tanto encontrarse el bioactivo tanto en el interior como en la superficie de dichas fibras, o incluso en los espacios intersticiales entre las mismas.

En la presente invención, el término "liberación controlada" se refiere a la capacidad que tiene el material, bien por difusión o disolución total o parcial, de liberar de forma controlada el bioactivo desde el parche hacia la mucosa o la piel y/o hacia el exterior. La liberación controlada incluye sin sentido limitativo la liberación inmediata, modificada, retardada, lenta, sostenida y extendida.

En una realización preferida la liberación del bioactivo es extendida y ocurre por difusión, sin disolución de las fibras, con un perfil de liberación a velocidad constante.

En otra realización preferida la liberación del bioactivo es extendida multimodal y ocurre por difusión, sin disolución de las fibras, con un perfil de liberación a diferentes velocidades.

En otra realización preferida la liberación del bioactivo es una combinación de liberación inmediata y extendida y ocurre por difusión, sin disolución de las fibras, con un perfil de liberación que inicialmente libera de forma inmediata (*burst release*) y que con posterioridad ocurre a una velocidad o velocidades constante.

En otra realización preferida, los polímeros hidrofílicos son independientemente polímeros permitidos para la aplicación farmacéutica, nutracéutica o cosmética, solubles en agua, alcoholes y/o mezcla de estos, y que se seleccionan sin sentido limitativo de entre óxido de polietileno (PEO) y derivados de este como resinas solubles en agua no iónicas (poliox WSR), polivinilpirrolidona (PVP) y sus copolímeros, alcoholes polivinílicos (PVOH) y sus copolímeros con etileno (EVOH), poliacrilatos (PAC), ácido poliacrílico (PAA), poliacronitrilos hidrosolubles (PAN), lignina y derivados como la lignina sulfonada (LS), polímeros de ésteres acrílicos/metacrílicos, polisacáridos y derivados, como por ejemplo pululano, ácido hialurónico, alginato, tragacanto, carragenano, quitina y derivados como el quitosano, celulosas como por ejemplo etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa metilcelulosa, o hidroxipropilmetilcelulosa, glucogeno, almidón y polímeros derivados de este como el almidón termoplástico (TPS), pectina, guar, xantano, fructosano o gellan entre otros, proteínas y derivados, como por ejemplo colágeno, gelatina, proteína de soja, proteína de suero de leche, zeína, gluten, caseína, o lectinas entre otras, polímeros tiolados, polianhidridos, y copolímeros

de polietilenglicol PAA (PAA-co-PEG), así como mezclas de cualquiera de los anteriores, o cualquiera de los anteriores mezclados con aditivos como plastificantes, surfactantes, antioxidantes, colorantes, etc.

5 En otra realización más preferida los polímeros hidrofílicos se seleccionan independientemente de entre PVP, PEO, PVOH, poliacrilatos, zeínas, derivados del gluten, materiales celulósicos, o combinaciones de los mismos.

En una realización aún más preferida los polímeros hidrofílicos del bloque A conforman una mezcla emulsionada de PEO y PVP, que opcionalmente contiene acrilatos, zeína, derivados del gluten, etil celulosa, o una mezcla de estos.

10 En una realización aún más preferida el polímero hidrofílico que conforma el bloque A es PEO que opcionalmente contiene acrilatos, zeína, derivados del gluten, etilcelulosa, o una mezcla de estos.

15 En otra realización preferida los polímeros hidrofóbicos son polímeros solubles en disolventes orgánicos permitidos para la aplicación farmacéutica, nutracéutica o cosmética, que se seleccionan sin sentido limitativo de entre proteínas no hidrosolubles como la queratina, ceras o parafinas, polihidroxialcanoatos (PHA) tales como PHB, PHV, polihidroxialcanoatos de cadena de longitud media (mcl-PHA), y todos sus posibles copolímeros como por ejemplo el PHBV entre otros, ácido poliláctico (PLA) y todos sus copolímeros como por ejemplo el PGLA, poli-ε-caprolactona (PCL) y todos sus copolímeros como por ejemplo el PEG-PCL y el PCLA, polifosfacenos, poliortoésteres, poliésteres obtenidos a partir de precursores naturales como succinato de polibutileno (PBS), politrimetilen tereftalato (PTT), tereftalato de polibutileno (PBT), y todos los posibles copolímeros de estos como por ejemplo poli(butilén adipato-co-tereftalato) (PBAT), entre otros, así como otros polímeros no biodegradables como por ejemplo: poliolefinas de las que se pueden destacar los co-polímeros de etileno, como por ejemplo el polietilen-co-vinil acetato (EVA), poliuretanos (PURs), polisulfonas, polietilenotereftalato (PET) y copolímeros de éste, siliconas, poliésteres, polímeros halogenados como por ejemplo el polifluoruro de vinilideno (PVDF) o el policloruro de vinilideno (PVDC), policarbonatos, acrilonitrilo butadieno estireno, látex, y poliamidas como por ejemplo 6 Nylon 6, Nylon 66 o Nylon 69, así como mezclas de cualquiera de los anteriores, o cualquiera de los anteriores mezclados con aditivos como plastificantes, surfactantes, antioxidantes, colorantes, etc.

20 En una realización preferida el bloque B está conformado por una combinación de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos de los anteriormente citados sin sentido limitativo.

En una realización más preferida el bloque B está conformado por un polímero o polímeros hidrofóbicos.

25 En una realización más preferida, el bloque B está conformado por al menos un polímero hidrofóbico que se selecciona de entre poli-ε-caprolactona (PCL), copolímeros de poli-ε-caprolactona, ácido poliláctico (PLA) y sus copolímeros, y polihidroxialcanoatos (PHA), o cualquiera de sus mezclas. En una realización más preferida el polímero que conforma el bloque B es poli-ε-caprolactona, copolímeros de poli-ε-caprolactona o cualquiera de sus mezclas, por su alta biocompatibilidad y bajo punto de fusión.

40 Cuando el polímero que conforma el bloque B no es compatible químicamente con el bioactivo a encapsular o el bioactivo presenta una solubilidad baja o muy baja en el disolvente o disolventes del polímero, entonces se puede utilizar una ruta de emulsión para encapsular el o los bioactivos, en vez de la disolución directa de los componentes.

45 En otra realización preferida el bloque C está compuesto por al menos un polímero hidrofóbico, seleccionado sin sentido limitativo de entre poli-ε-caprolactona (PCL), copolímeros de poli-ε-caprolactona, ácido poliláctico (PLA) y sus copolímeros, y polihidroxialcanoatos (PHA), o cualquiera de sus mezclas. En una realización aún más preferida el polímero que conforma el bloque C es poli-ε-caprolactona, copolímeros de poli-ε-caprolactona o cualquiera de sus mezclas. Esta capa actúa para controlar la liberación hacia el exterior o como barrera de liberación del bioactivo, en este último caso para que éste se libere sólo hacia la dirección de la mucosa o piel en la que estaría adherido el parche.

50 En una realización aún más preferida el polímero de la capa C es poli-ε-caprolactona (PCL) y sus copolímeros o cualquiera de sus mezclas por su alta biocompatibilidad y bajo punto de fusión.

55 En otra realización preferida, al bloque C se le puede añadir el mismo u otro bioactivo que el contenido en el bloque B, para se libere hacia el exterior, es decir en sentido contrario a la mucosa o piel.

60 En la presente invención, el término "polímero" hace referencia a materiales macromoleculares tanto en estado puro exreactor, como aditivados y post-procesados en fórmulas comerciales típicamente usados por las industrias químicas, más comúnmente llamados grados plásticos. A cualquiera de los polímeros o grados plásticos se le puede añadir adicionalmente aditivos de proceso, promotores de la biodegradabilidad o que confieren estabilidad, otro tipo de aditivos del tipo "filler", bien en forma micro, submicro o nanométrica para mejorar sus propiedades fisicoquímicas o de capacidad de retención y liberación controlada del perfume. Tales aditivos pueden ser del tipo *chemicals*, fibras, láminas o partículas.

65 En otra realización preferida se puede añadir a cualquiera de las capas del bloque C, otros componentes como sabores

o potenciadores de sabor en el caso de aplicarse en la cavidad bucal, sustancias aromáticas o potenciadores de aromas. En este bloque también se puede añadir algún tipo de pigmento o impresión tipo de logo, pictografía ya sea multicolor o monocolor, como elemento diferenciador de los lados del parche. En este caso las tintas o pigmentos empleados no son tóxicos, son biocompatibles, con buenas propiedades organolépticas y no afectan a la integridad del parche o del bioactivo encapsulado. Para ello se puede emplear cualquier tipo de impresión o estampado siempre y cuando no afecte a la integridad de los materiales del parche así, como al bioactivo encapsulado.

En otra realización preferida, entre los bloques B y C se incorpora una o varias capas (B') conformadas por al menos un polímero hidrofílico, con el objetivo de evitar la difusión del bioactivo desde el bloque B hacia el bloque C.

En otra realización preferente el bloque A puede estar alternativamente conformado por uno o varios materiales adhesivos comunes y/o comerciales porosos o no porosos pero permeables al bioactivo y preferentemente hipoalergénicos y que no necesariamente se fabrican por técnicas de procesamiento electro-hidrodinámico o aerohidrodinámico. Este bloque, a su vez puede estar conformada por varias películas pelables o no pelables, presentando al menos un adhesivo hipoalergénico en el lado en contacto con la mucosa. Esta capa puede ser un adhesivo de doble cara, en la que exista un adhesivo hipoalergénico o no en contacto con el bloque B y un adhesivo hipoalergénico en contacto con la mucosa. Entre los adhesivos que se pueden seleccionar sin sentido limitativo son todos aquellos ya existentes en la industria de los adhesivos a la mucosa o piel, que sean hipoalergénicos y aún más preferentemente aquellos que sean biocompatibles y biodegradables.

De los posibles adhesivos empleados se pueden seleccionar, sin sentido limitativo, de entre aquellos de origen sintético como los basados en polímeros acrílicos, gomas sintéticas, materiales tipo látex, sistemas epoxi, siliconas, o poliuretanos, y por otro lado adhesivos de origen biobasados o bio-adhesivos los cuales están formados por variaciones de lípidos, proteínas y polisacáridos como por ejemplo la fibrina, hidrogeles, quitosanos, quitinas, carragenatos, alginatos, etc. Esta capa también puede estar formada combinando los adhesivos citados entre sí y/o junto con películas de polímeros, sin sentido limitativo, de la familia de las poliolefinas, celulosas, fluoropolímeros, y/o poliésteres, los cuales puedan servir de soporte del o los adhesivos. Alternativamente, en el caso de que los adhesivos empleados requieran material de soporte, este puede idealmente ser también biocompatibles, biodegradable o oxobiodegradable, pudiendo encontrarse entre los polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos citados anteriormente.

Por otro lado, el parche de la invención puede presentar cualquier tamaño y forma o motivo plano, realizado por cualquier método de corte convencional, ya sea manual, empleando un sistema de troquelado, o corte por láser.

En cuanto a la fabricación de cada uno de los bloques que componen el parche de la invención, éstos se llevan a cabo preferentemente mediante cualquiera de las técnicas electro-hidrodinámicas y aerohidrodinámicas de obtención de fibras conocidas, como electroestirado (*electrospinning*), impresión con haz directo mediante procesamiento electrohidrodinámico (*electrohydrodynamic direct writing*), electroestirado desde el fundido (*melt electrospinning*), estirado por soplado (*solution blow spinning*), o combinación y/o variante de ambas. No obstante, también se podrán emplear cualquier otro método de obtención de fibras como por ejemplo el estirado mediante haz centrífugo (*centrifugal jet spinning*) o la combinación entre este y las anteriormente citadas. Las técnicas electro-hidrodinámicas y aerohidrodinámicas, se basan en la formación de micro o submicrofibras poliméricas a temperatura ambiente o inferior, a partir de una disolución polimérica a la cual se le aplica un campo eléctrico o una presión de gas. El hecho de que se emplee en forma de disolución presenta una gran versatilidad, ya que permite incorporar diversas sustancias en la propia disolución. Al mismo tiempo, el hecho de que su procesabilidad sea a temperatura ambiente evita ciertos problemas tales como la degradación del bioactivo.

En una realización preferida los bloques se conforman mediante la técnica de *electrospinning*. En una realización aún más preferida se llevan a cabo por *electrospinning* utilizando inyectores de salida controlada, multisalida o multiemisor, ya sean de agujas o similares o hechos de materiales porosos. La ventaja de estos inyectores frente a los inyectores llamados de superficie libre que no tienen la salida controlada, también llamados *needleless electrospinning* o *free surface electrospinning*, es el mayor control de la dispersión de diámetros de fibra y también de la homogeneidad a lo largo del espesor. El control en la dispersión del diámetro de fibra facilita la reproducibilidad en la cinética de liberación y por tanto la certificación farmacéutica.

En una realización preferida la variación en el diámetro de fibra es inferior al 35%, es decir, que la variación del diámetro de la fibra es inferior a $\pm 17,5\%$ sobre el valor medio.

En otra realización preferida, la variación en el diámetro de fibra para un sistema dado con un inyector multisalida es como mínimo de un 5% menor que la que se produciría con inyectores de salida no controlada.

En otra realización preferida, la variación en el diámetro de fibra para un sistema dado con un inyector multisalida es como mínimo de un 15% menor que la que se produciría con inyectores de salida no controlada.

Con estas técnicas y los polímeros citados anteriormente, en la presente invención se encapsula el o los bioactivos y/o nutraceuticos de tal manera que la liberación se controlada durante el tiempo. Para llevar a cabo esta encapsulación se emplean técnicas entre las que se encuentran sin sentido limitativo: tecnología corazón-superficie (*core-shell*), co-deposición, electroestirado mediante modificación de la superficie (*surface modification*

electrospinning), electroestirado cara contra cara (*electrospinning side-by-side*), para generar estructuras tipo Janus, mezcla directa, técnicas de emulsión, la pre-encapsulación en partículas, o la deposición capa a capa, etc.

En la presente invención, la tecnología *core-shell* se emplea en el caso de *electrospinning* y *solution blow spinning*, haciendo uso de una boquilla concéntrica a través de la cual se suministra el bioactivo y/o nutraceutico en disolución por el tubo interior con o sin polímeros o simplemente polímeros, mientras que el agente encapsulante, en este caso el polímero seleccionado para preparar la capa correspondiente se pasa por el tubo exterior. El uso de boquillas con más de dos tubos concéntricos (triaxiales o similar), puede dar lugar a más combinaciones de bioactivo y polímero. De cualquier modo, esta tecnología da lugar a fibras tubulares en cuya interior queda albergado el o los bioactivo y/o nutraceuticos. En este caso empleando polímeros no hidrosolubles, las moléculas del bioactivo y/o nutraceutico difunden a través de la pared de las fibras o a través de la porosidad interna de éstas, controlando así el proceso de liberación.

En la presente invención, la co-deposición consiste en un método de deposición en la que dos inyectores depositan simultáneamente, por ejemplo, por un lado, la disolución polimérica con el bioactivo y por otro otra disolución polimérica. Esta técnica se emplea cuando el bioactivo no es compatible en disolución con el polímero de interés, o se requiere para controlar la liberación. También se utiliza depositando dos disoluciones con que contienen un bioactivo diferente, o que presentan distintos tipos de polímeros, generando así distintos tamaños y morfologías de fibras dentro de una misma membrana, y por ende un distinto perfil de liberación del o los bioactivos. La co-deposición puede hacerse por tanto del o los bioactivos y de fibras del encapsulante, de partículas y/o de fibras y/o de mezcla de las dos. Además, el electroestirado simultáneo permite la combinación de varias propiedades dentro de la misma membrana.

En la presente invención, la mezcla directa puede ser sin sentido limitativo del encapsulado y el encapsulante o de una suspensión de partículas que contienen el bioactivo pre-encapsulado y el encapsulante, mediante *electrospinning* monoaxial, dando lugar a fibras cilíndricas en las que el bioactivo queda embebido y disperso dentro de la fibra. Dicha mezcla puede ser una disolución homogénea o una suspensión heterogénea.

En la presente invención las técnicas de emulsión se refieren a cualquier emulsión sin sentido limitativo de disolventes o componentes, que den lugar a una encapsulación con varias fases y que se procesan mediante los procesos conocidos como procesado electrohidrodinámico o aero-hidrodinámico en emulsión. Una emulsión es una dispersión de un líquido (fase dispersa) en forma de pequeñísimas gotas en el seno de otro líquido (fase continua) con el que en general no es miscible. Las emulsiones pueden ser directas, inversas o múltiples. Emulsiones directas son aquellas en las que la fase dispersa es una sustancia lipofílica y la fase continua es hidrofílica. Estas emulsiones suelen denominarse L/H o O/W. Emulsiones inversas por el contrario son las que la fase dispersa es una sustancia hidrofílica y la fase continua es lipofílica. Estas emulsiones suelen denominarse con la abreviatura H/L o W/O. También pueden ser emulsiones O/O, con dos fases orgánicas inmiscibles. Emulsiones múltiples son las que, por ejemplo, como fase dispersa contiene una emulsión inversa y la fase continua es un líquido acuoso. Emulsiones múltiples pueden ser H/L/H o W/O/W o O/W/O. También se pueden formular emulsiones mediante las denominadas emulsiones *Pickering* que hacen uso de partículas para separar y estabilizar las fases y mediante cualquier otro tipo de tecnologías de emulsión. De esta manera, el bioactivo queda encapsulado dentro de las fibras en la fase orgánica, y la liberación también se produce de manera controlada.

En la presente invención, la pre-encapsulación en partículas consiste en la obtención de fibras cargadas, o mezcladas en el caso de co-deposición, con micro o nanopartículas en las cuales el bioactivo se ha encapsulado previamente. Para ello se emplea cualquier método de encapsulación que produzca partículas tales como, y sin sentido limitativo, *electrospray*, *electrospray* asistido con aire (EAPG), coacervación, emulsión-evaporación/emulsión-extracción, fusión en caliente, policondensación interfacial, complejación, gelificación, lecho fluido, atomización, liofilización, extrusión, *electrostatic proplet generation*, fluidos supercríticos, *TROMS*, etc., y mezclas de los mismos. Estas partículas con bioactivo y/o nutraceutico son típicamente añadidas, en el caso de mezcla directa, a una disolución del polímero seleccionado, de manera que, tras cualquier proceso de los citados, se obtienen fibras con partículas en su interior. En este caso, el método de liberación controlada del bioactivo se realiza tanto por degradación de las partículas y las fibras, como por difusión a través de las partículas y la fibra, o incluso se puede darse el caso en el que los dos mecanismos de liberación ocurran de manera simultánea.

En la presente invención, el método de deposición capa a capa consiste en el uso de un sistema en el que las capas se depositan secuencialmente dentro del mismo proceso. De este modo, inicialmente una de las capas se electroestira hasta que el grosor es el deseado y a continuación la segunda capa se electroestira encima de la primera, obteniendo un sistema multicapa *in situ*.

Por lo tanto, un segundo aspecto de la invención se refiere a la obtención de un parche que libera de forma controlada un bioactivo que comprende las siguientes etapas:

- a) Preparación del bloque A a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofílico a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01 y 500kV y un voltaje en el colector de entre 0 kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h, a una temperatura de

- entre 1 °C y 100 °C y una humedad relativa de entre 0% y 100%;
- 5 b) Preparación del bloque B a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofílico y/o hidrofóbicos a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, y uno o varios bioactivos en una concentración de entre 0 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01kV y 500kV y el voltaje en el colector es de entre 0kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h a una temperatura de entre 1 °C y 100 °C y una humedad relativa de entre 0% y 100%;
- 10 c) Preparación del bloque C a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofóbicos a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, y opcionalmente de uno o varios bioactivos en una concentración de entre 0 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01kV y 500kV y el voltaje en el colector es de entre 0,01kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h a una temperatura de entre 1 °C y 100 °C y una humedad relativa de entre 0% y 100%;
- d) Procesado de los bloques producidas bien en continuo o por separado en las etapas (a), (b), y (c) mediante laminación.
- 15 Como se ha comentado anteriormente, los parches multicapa se pueden fabricar de manera continua depositando cada capa sobre la anterior, o fabricar por separado unir las mediante cualquier método de laminación, o la combinación de ambas. En cuanto a la laminación, se puede hacer por cualquier método de laminación con o sin presión, preferiblemente por calandrado a baja temperatura.
- 20 El calandrado puede realizarse empleando dos o más rodillos con o sin presión, en el que al menos uno de ellos puede estar a la temperatura requerida, o puede ser el caso en el que todos los rodillos estén a la temperatura solicitada. En este paso los rodillos pueden presentar cierta forma en su superficie, de tal manera que produzca una textura y forma a los parches.
- 25 El calandrado de las capas producidas puede realizarse de tal manera que la primera capa del bloque A esté en contacto con el rodillo que calienta, o, al contrario, que sea la última capa del bloque C, que esté en contacto con el rodillo que está a la temperatura requerida.
- 30 En una realización aún más preferida el calandrado de las capas producidas se llevará a cabo de forma que sea la última capa del bloque C la que esté en contacto con el rodillo que está a la temperatura requerida, para cerrar los poros entre fibras y así evitar la liberación del bioactivo hacia el exterior.
- En una realización preferida el calandrado o proceso similar se realiza en un rango de velocidad de entre 0,001 a 100.000 rpm y en un rango de temperatura de entre 0 y 500 °C.
- 35 En otra realización preferida la temperatura del o de los rodillos de la calandra será inferior a 100 °C, y aún más preferiblemente inferior a 60 °C.
- 40 En otra realización preferida, las diferentes capas se pueden fabricar por separado y seguidamente realizar un proceso de tratamiento con calor con o sin presión, preferiblemente por calandrado a baja temperatura, para asegurar la adhesión entre capas, otorgar una textura más lisa al parche, y poder reducir el espesor.
- 45 En otra realización preferida el bioactivo incorporado se selecciona sin sentido limitativo de entre microorganismos vivos o muertos beneficiosos para la salud, llamados generalmente probióticos, simbióticos, proteínas, minerales, aceites de pescado o algas tales como sin sentido limitativo omega 3 y 6, antioxidantes y/o antiinflamatorios tales como terpenoides (carotenoides, y esteroides), compuestos fenólicos (flavonoides como los fitoestrógenos o la quercetina, el flavonoide más habitual en la dieta), compuestos azufrados y mezclas de todos los anteriores.
- 50 Entre los terpenoides se incluyen sin sentido limitativo: Carotenoides, Licopeno, β -criptoxantina, Luteína y zeaxantina, Fitoesteroides. Entre los compuestos fenólicos se incluyen: Alcoholes y ácidos fenólicos simples, polifenoles como la quercetina, kamferol, miricetina y antocianidinas, Catequinas y proantocianidinas, Hesperidina, naringenina, Apigenina, luteolina, Resveratrol, Fitoestrógenos como isoflavonas (genisteína, daidzeína) y lignanos. Así mismo, entre los compuestos azufrados se incluyen: Alicina, dialilsulfuro, Isotiocianato, sulforafano, y sus derivados.
- 55 En otra realización preferida el bioactivo incorporado se selecciona de entre compuestos anticancerígenos, antimicrobianos, antioxidantes, antitrombóticos, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antihipertensivos, hipocolesterolémiantes, y otros compuestos beneficiosos para el aparato digestivo.
- 60 En otra realización aún más preferida el o los bioactivos incorporados en el bloque B y/o C del parche de la invención se seleccionan sin sentido limitativo de entre antioxidantes como vitamina C, vitamina E, resveratrol terpenoides como carotenoides y esteroides, compuestos fenólicos como flavonoides (la quercetina, el flavonoide más habitual en la dieta), y concentrados o aislados antioxidantes naturales o sintéticos, organismos biológicos como células de valor a biomedicina y probióticos (como Lactobacillus y Bifidobacterium), otros microorganismos como Cyanobacterium, Rhodobacteriales y Saccharomyces, probióticos (lactulosa, galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, malto-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, oligosacáridos funcionales (ácido oleico), ácidos grasos poliinsaturados (omega-3 y omega-6) y otros aceites marinos, fitoesteroides, fitoestrógenos, ingredientes proteicos (AON y sus derivados,
- 65

lactoferrina, ovotransferrina, lactoperoxidasa, lisozima, proteína de soja, inmunoglobulinas, péptidos bioactivos), así como sus posibles combinaciones.

En otra realización preferida el o los bioactivos incorporados en el bloque B y/o C del parche de la invención se seleccionan de entre ingredientes activos farmacéuticos (APIs) clase I, APIs clase II, APIs Clase III y APIs Clase IV según el BCS (Biopharmaceutical Classification System).

En otra realización más preferida el o los APIs se seleccionan de entre API de la clase II, III y IV, ya que su baja solubilidad, permeabilidad, o ambas impiden su biodisponibilidad.

En otra realización más preferida los APIs se seleccionan sin sentido limitativo de entre las siguientes familias según su actividad farmacológica:

- Bioactivos con capacidad antiinflamatoria (Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Diosmina, Ácido Ferúlico, Diclofenaco, Indometacina, Dexketoprofeno, Piroxicam).
- Bioactivos con capacidad antimicrobiana, entre los que se encuentran los antibióticos, los antivirales, los antifúngicos y antiparásitos como Griseofulvina, Indometacina, Ciprofloxacina, Monolaurato de glicerol, Cefoxitina, Tetraciclina hidroclicada, Amoxicilina, Acyclovir, Levofloxacina hemihidrato, Moxifloxacina hidroclicada, Itraconazol, Mupirocina, Lidocaína, Ampicilina, Rifampicina, Metronidazol Benzoato, Ganciclovir, Rivavirina, Zidovudina, Tenofovir, Amikacina, Tobramicina, Norfloxacino, Penicilina, Imipenem, Gentamicina, Colistina, Doxiciclina, Ceftazidina, Ceftriaxona, Cefaclor, Cloxacilina, Bencilpenicilina, Clindamicina, Sulfadiazina, Claritromicina, Ribavirina, Anfotericina, Fluconazol, Ketoconazol, Anfotericina, Clotrimazol, entre otros.
- Bioactivos con capacidad antineoplásica (cisplatino, docetaxel, Paclitaxel, Doxorubicina hidroclicada, Titanoceno diclorado, ácido fólico, Cis-Diamminedihidoplatinum, ácido ferúlico, Carmustina, Estreptozotocina, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Carboplatino, Melfalan, Oxaliplatino, Dacarbazina, Procarbazina, Estramustina, Temozolamida, Bleomicina, Epirubicina, Dactinomicina, Mitomicina C, Mitoxantrona).
- Bioactivos broncodilatadores como adrenalina, Budesonida, Efedrina, Isoprenalina, Salbutamol, Teofilina, Albuterol, Levalbuterol, Metaproterenol, Terbutalina.
- Bioactivos para el tratamiento de la diabetes como insulinas, Glibenclamida, Metformina, Repaglinida.
- Bioactivos usados contra enfermedades cardiovasculares, bien sean antiarrítmicos, cardiotónicos, antianginosos, etc. (Valsartán, Nicorandil, Espironolactona, Efedrina, Fenitoína, Carvedilol, Adenosina, Amiodarona, Amlodipino, Atenolol, Nitroglicerina, Flecaína, Lidocaína, Propafenona, Digoxina, Dobutamina, Dopamina, Milrinona).
- Bioactivos gastrointestinales (Metoclopramida, Cimetidina), Antihistamínicos (Diphenhydramina, Loratadina, Maleato de Clorfeniramina), hormonas de múltiples funcionalidades (estrógeno, progestina, Levonorgestrel, etc.),
- Bioactivos Antitrombóticos: Heparina, Acenocumarol, Warfarina, Enoxaparina, Nadroparina, Bemiparina, Dalteparina, y ciertos corticoides o relajantes musculares como Altracurio, Baclofeno, Cisatracurio, Rocuronio, Suxametonio, Tetrazepam, Toxina Botulínica.
- Bioactivos empleados para tratar desórdenes neurológicos, divididos en antipsicóticos (Amisulpirida, Flufenazina, Aripiprazol), Antiparkinsonianos (biperideno, Levodopa/Carbidopa, Apomorfina Hidroclicada, Ropinirol HCl, Nromocriptina, Rotigotina, Pramipexol dihidroclicado), Antiepiléticos (Carbamazepina, Clonazepam, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Oxcarbamezepina, Pregabalina, Topiramato, Ác. Valpróico), Ansiolíticos (Alprazolam, Diazepam, Clorazepato), Antidepresivos (Amitriptilina, Citalopram, Clomipramida, Fluvoxamina, Paroxetina, Venlafaxina).
- Opioides, comúnmente usados para el dolor: Ramadol, Hidromorfona, Metadona, Morfina, Oxiconona, Hidrocodona, Oximorfona, Fentanilo, Tapentadol, Cannabinoides (ya sean herbarios como el THC, endógenos y/o sintéticos), así como posibles combinaciones de las familias anteriormente citadas. Los fármacos arriba mencionados pueden contener más de una funcionalidad.

En otra realización preferida los bioactivos son aditivos usados por la industria cosmética, tales como, sin sentido limitativo, ácidos hialurónicos, vitaminas, aloe vera, liposomas, antioxidantes, anti-envejecimiento, anti-arrugas, regenerantes celulares, (ej. Retinol), etc. En una realización aún más preferida los agentes bioactivos no tendrán impacto organoléptico y se podrán añadir adicionalmente al bloque A que está en contacto directo con la mucosa o piel.

En la presente invención el término "bioactivo" hace referencia, sin sentido limitativo, a cualquier sustancia natural o sintética, o cualquiera de sus mezclas, beneficiosa para el organismo o la piel, y más preferentemente de uso en farmacia, nutracéutica y cosmética.

Finalmente, un tercer aspecto de la invención se refiere al uso farmacéutico, nutracéutico o cosmético del parche de la invención tal y como se ha definido anteriormente, y particularmente para su uso para la liberación controlada de uno o varios bioactivos.

En una realización preferida del parche de la invención, es la capa B quien controla la liberación del bioactivo.

En una realización preferida del parche de la invención, son las capas B, B' y C quienes controlan la liberación del bioactivo.

En una realización preferida del parche de la invención, son las capas A, B, B' y C quienes controlan la liberación del bioactivo.

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. 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 figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Configuración típica del parche acorde al sistema multicapa.

Fig. 2. Perfil de liberación de Ropinirol Hidroclorado en tres matrices poliméricas diferentes.

Fig. 3. Perfil de liberación de Ropinirol Hidroclorado a diferentes concentraciones en la matriz de PHB.

Fig. 4. Perfil de liberación de Ropinirol Hidroclorado en tres combinaciones matrices de diferentes.

Fig. 5. Perfil de liberación de Carvedilol en tres matrices poliméricas diferentes.

Fig. 6. Perfil de liberación de Carvedilol a diferentes concentraciones en la matriz de PCL.

Fig. 7. Perfil de liberación de Carvedilol en tres combinaciones matrices poliméricas diferentes.

Fig. 8. Comparación de perfil de liberación de Ropinirol Hidroclorado en parche multicapa vs monocapa.

Fig. 9. Comparación de perfil de liberación de Ropinirol Hidroclorado en parche multicapa con adhesivo comercial vs monocapa.

Fig. 10. Comparación de perfil de liberación de Carvedilol en liberación del parche multicapa vs monocapa.

Fig. 11. Comparación de perfil de liberación de Carvedilol en parche multicapa con adhesivo comercial vs parche monocapa.

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante algunos ejemplos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención. Para ello para cada ejemplo, se indica la liberación controlada en saliva artificial de cada fármaco en las diferentes matrices, indicando el grado de liberación controlada de cada sistema.

Ejemplo 1: Preparación del bloque B para un sistema de liberación de Ropinirol hidroclorado (API) soluble en agua en diferentes matrices (PCL, PDL20 y PHB) por electrospinning monoaxial.

Las matrices empleadas fueron polihidroxibutirato (PHB), ácido D,L poliláctico (PDLA) y poli-ε-caprolactona (PCL) conteniendo un encapsulado de Ropinirol hidroclorado en un ratio polímero:API de 80:20. Para ello, se partió de una disolución de PHB al 8% en peso (wt.%) en 2,2,2-Trifluoroetanol (TFE), una disolución de PDLA al 8% wt en TFE, y una disolución de PCL también al 8 % en peso (wt.%) en TFE. Para cada disolución polimérica se añadió un 2% en peso (wt.%) de disolución, para así mantener una ratio polímero: API del 80:20.

Una vez ambos componentes fueron disueltos, se pasó a la fabricación de la lámina de fibras mediante la técnica de electroestirado o *electrospinning* en un inyector multisalida lineal de 24 agujas.

Para producir el mat de fibras de PCL se empleó un voltaje del emisor de 30kV, así como un voltaje en el colector de -30kV. También se empleó un caudal de 5 ml/h. Las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 17 cm. Para el caso del mat de fibras de PDL20 se empleó un voltaje del emisor de 30kV, así como un voltaje en el colector de -10kV. También se empleó un caudal de 5 ml/h. Las fibras se depositaron también sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 20 cm. Finalmente, para producir el mat de fibras de PHB se empleó un voltaje del emisor de 25kV, así como un voltaje en el colector de -5kV y caudal de 20 ml/h. Al igual que en los otros casos las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 25 cm.

Para todos los casos se emplearon una temperatura de 20 °C y una humedad relativa del 35%, en un equipo Fluidnatek LE-100 de Bioinicia SL, Valencia, España.

La cuantificación de la liberación del Ropinirol hidroclorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada matriz, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37°C, durante 8 h.

En este ejemplo el PCL resultó en una liberación rápida y el PHB en una liberación más sostenida (véase Figura 2).

Ejemplo 2: Preparación del bloque B para un sistema de liberación sostenida de diferentes concentraciones de Ropinirol hidrociorado (API) soluble en agua en una matriz de PHB por electrospinning monoaxial.

La matriz empleada para este caso fue polihidroxibutirato (PHB). En este ejemplo, se emplearon la misma disolución y las condiciones de procesa para esta matriz, que las comentadas en el ejemplo anterior. En cambio, en este ejemplo se realiza un comparativo en función de la concentración de Ropinirol hidrociorado añadida en el parche. Para ello se realizaron tres disoluciones con diferente contenido de API siendo las concentraciones del 0,45%, 0,9% y 2% en peso (wt.%) de disolución, lo cual corresponde con una ratio polímero:API de 95:5, 90:10 y 80:20, respectivamente. En cuanto a las condiciones de procesado para cada concentración fueron la mismas que las expuestas en el ejemplo anterior.

También, al igual que en el ejemplo anterior, las medidas por espectrofotometría-UV se realizaron midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada matriz, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Ropinirol hidrociorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada concentración, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h.

En el ejemplo se puede ver que concentraciones menores del API conducen a un perfil de liberación más sostenido (véase Figura 3).

Ejemplo 3: Preparación del bloque B para un sistema de liberación sostenida de Ropinirol hidrociorado (API) soluble en agua en matrices de mezclas de PHB con PCL por electrospinning monoaxial.

En este ejemplo se muestra cómo afecta la mezcla de matrices en la liberación de un API soluble en agua como es Ropinirol hidrociorado. Para ello se han seleccionado tres combinaciones diferentes de poli-ε-caprolactona (PCL) y polihidroxibutirato (PHB). Las combinaciones estudiadas fueron las siguientes: 50/50 PCL/PHB, 80/20 PCL/PHB y 20/80 PCL/PHB. En este ejemplo se encapsuló Ropinirol hidrociorado en una ratio polímero:API de 80:20.

Para ello, se partió de una disolución de al 4% en peso (wt.%) de PCL, 4% en peso (wt.%) de PHB en una TFE para la combinación 50/50 PCL/PHB. Por otro lado para la combinación 80/20 PCL/PHB se empleó una disolución con el mismo disolvente, pero con 6,4% en peso (wt.%) de PCL y 1,6% en peso (wt.%) de PHB. Para la para la combinación 20/80 PCL/PHB, también se empleó el mismo disolvente pero con 1,6% en peso (wt.%) de PCL y 6,4% en peso (wt.%) de PHB. Para todas las combinaciones se añadió un 8% en peso (wt.%) de Ropinirol hidrociorado, para mantener el ratio polímero:API de 80:20.

Para producir los mats de fibras de cada combinación se empleó un voltaje del emisor de 25kV, así como un voltaje en el colector de -5kV. También se empleó un caudal de 20 ml/h. Las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 20 cm. Para todos los casos se emplearon una temperatura de 20 °C y una humedad relativa del 35%, en un equipo Fluidnatek LE-100.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Ropinirol hidrociorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada mezcla, en saliva artificial (pH=6.8), en agitación continua y a 37 °C, durante 1 h.

En este ejemplo se muestra que combinando materiales que conducen a liberación rápida con otros de liberación lenta se consigue regular la liberación del API (véase Figura 4).

Ejemplo 4: Preparación del bloque B para un sistema de liberación de Carvedilol (API) insoluble en agua en diferentes matrices (PCL, PDLA y PHB) por electrospinning monoaxial.

Las matrices empleadas fueron polihidroxibutirato (PHB), ácido D, L poliláctico (PDLA) y poli-ε-caprolactona (PCL). En este ejemplo se encapsuló Carvedilol en un ratio polímero:API de 90:10. Para ello, se partió de una disolución de PHB al 8% en peso (wt.%) en TFE, una disolución de PDLA al 8% wt. en una mezcla 80:20 Acetona/DMF, y una disolución de PCL también al 8% en peso (wt.%) en una mezcla Cloroformo:Acetona al 70:30. Para cada disolución polimérica se añadió un 0,9% en peso (wt.%) de API, para así mantener una ratio polímero droga del 90:10. Una vez ambos componentes fueron disueltos, se pasó a la fabricación de la lámina de fibras mediante la técnica de electroestirado o electrospinning en un inyector multisalida lineal.

Para producir el mat de fibras de PCL se empleó un voltaje del emisor de 20kV, así como un voltaje en el colector de -20kV. También se empleó un caudal de 20 ml/h. Las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm)

recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 30 cm. Para el caso del mat de fibras de PDLA se empleó un voltaje del emisor de 20kV, así como un voltaje en el colector de -20kV, empleando un caudal de 15 ml/h. Las fibras se depositaron también sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 30 cm. Finalmente, para producir el mat de fibras de PHB se empleó un voltaje del emisor de 25kV, así como un voltaje en el colector de -5kV. y caudal de 20 ml/h. AL igual que en los otros casos las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 25 cm.

Para todos los casos se emplearon una temperatura de 20 °C y una humedad relativa del 35%, en un equipo Fluidnatek LE-100.

La cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada matriz, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h.

En este ejemplo se observa como el PDLA conduce a una liberación muy lenta y el PHB a la liberación más rápida (véase Figura 5).

Ejemplo 5: Preparación del bloque B para un sistema de liberación sostenida de diferentes concentraciones de Carvedilol (API) insoluble en agua en una matriz de PCL por *electrospinning* monoaxial.

La matriz empleada para este caso fue poli-ε-caprolactona (PCL). En este ejemplo, se emplearon la misma disolución y las condiciones de procesa para esta matriz, que las comentadas en el ejemplo anterior. En cambio, en este ejemplo se realiza un comparativo en función de la concentración de Carvedilol añadida en el parche. Para ello se realizaron tres disoluciones con diferente contenido de API siendo las concentraciones de 0,45%, 0,9% y 2% en peso (wt.%) de disolución, lo cual corresponde con una ratio polímero:API 95:5, 90:10 y 80:20, respectivamente.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada concentración, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h.

En este ejemplo se observa de nuevo que concentraciones más bajas del API conducen a una liberación más sostenida (véase Figura 6).

Ejemplo 6: Preparación del bloque B para un sistema de liberación sostenida de Carvedilol (API) insoluble en agua en matrices de mezclas de PCL con PDLA por *electrospinning* monoaxial.

En este ejemplo se muestra cómo afecta la mezcla de matrices en la liberación de una diga insoluble como e Carvedilol. Para ello se han seleccionado tres combinaciones diferentes de poli-ε-caprolactona (PCL) y ácido D, L poliláctico (PDLA). Las combinaciones estudiadas fueron las siguientes: 50/50 PCL/PDLA, 80/20 PCL/PDLA, y 20/80 PCL/PDLA. En este ejemplo se encapsuló Carvedilol en una ratio polímero:API de 90:10.

Para ello, se partió de una disolución de al 4% en peso (wt.%) de PCL, 4% en peso (wt.%) de PDLA en una mezcla Cloroformo :Acetona al 70:30 para la combinación 50/50 PCL/PDLA. Por otro lado para la combinación 80/20 PCL/PDLA se empleó una disolución con la misma mezcla de disolventes, pero con 6,4% en peso (wt.%) de PCL y 1,6% en peso (wt.%) de PDLA. Para la para la combinación 20/80 PCL/PDLA, también se emplearon la misma mezcla de disolventes pero con 1,6% en peso (wt.%) de PCL y 6,4% en peso (wt.%) de PDLA.

Para producir los mats de fibras de cada combinación se empleó un voltaje del emisor de 20kV, así como un voltaje en el colector de -5kV. También se empleó un caudal de 20 ml/h. Las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato encerado grado farmacéutico a una distancia de 30 cm. Para todos los casos se emplearon una temperatura de 20 °C y una humedad relativa del 35%, en un equipo Fluidnatek LE-100

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches de cada de forma circular con una superficie de 2 cm² para cada mezcla, en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h.

En la Figura 7 se observa de nuevo como la mezcla con el contenido más alto del PDLA conduce a una liberación más lenta.

Ejemplo 7: Sistema de liberación en formato de parche tricapa de un API soluble en agua (Ropinirol). Capa interior (bloque A) hidrosoluble de PEO/PVP/EC, intercapa de PHB con API y capa exterior (bloque C) protectora de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación desde un parche tricapa.

Preparación de la primera capa hidrofílica interior (bloque A)

Se empleó una disolución de 8% en peso de óxido de polietileno (PEO), 4% en peso de polivinilpirrolidona (PVP) y 1% en peso de étil celulosa (EC) en una mezcla de etanol/agua en un ratio 5:5. Las condiciones de fabricación empleadas fueron, un voltaje del emisor de 30V y un voltaje en el colector de -20kV, también se empleó un caudal de 26ml/h, a través de un inyector lineal multisalida. Las fibras se depositaron sobre un colector rotatorio (200 rpm) recubierto por un sustrato de papel encerado y a una distancia de 28 cm. Dicha fabricación se realizó a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa del 30%. En este caso la densidad superficial es de 20 g/m².

Preparación de la segunda capa hidrofóbica con API encapsulado (bloque B)

Esta capa se realizó siguiendo las condiciones del ejemplo 1 para PHB. Esta capa presenta una densidad superficial de 10 g/m².

Preparación de la tercera capa hidrofóbica externa (bloque C)

Se realiza una disolución de Poli-ε-caprolactona (PCL) al 12% en peso, en 79% en peso de Cloroformo y 9% Metanol. Para la producción de esta capa sobre la capa de PVP/Perfume, se empleó un voltaje del emisor de 23kV y un voltaje en el colector de -1kV, también se empleó un caudal de 10 ml/h, a través de inyector lineal multisalida. Esta última capa ha de presentar una densidad superficial entre 12 g/m², ya que su función principal es de protección y barrera hacia la salida del API.

Una vez fabricadas cada capa de manera independiente, se unen entre si mediante la técnica de calandrado a una velocidad de 2,56 rpm y calentando solo el rodillo que está en contacto con la capa externa a 40 °C. De esta manera se asegura la adhesión entre capas, y se realiza una coalescencia de las fibras, reducción de la porosidad, de la capa externa de PCL para que el efecto barrera sea más eficaz.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Ropinirol hidroclicorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 6 h.

La Figura 8 muestra como la liberación del API se regula de una forma más sostenida que en el ejemplo 1 del monocapa, alcanzando una velocidad constante de liberación.

Ejemplo 8: Sistema de liberación en formato de parche tricapa de un API soluble en agua (Ropinirol). Capa interna (bloque A) adhesiva comercial porosa, capa intermedia (bloque B) de PHB con API y capa protectora (bloque C) externa de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche tricapa a modo sándwich.

Este caso es similar al anterior, pero la primera capa está basada en una cinta adhesiva de doble cara comercial de 3M (Ref No. 9917), hipoalergénica y porosa especial para el contacto con la mucosa. El resto de las capas se produjeron como se describe en el ejemplo anterior.

Una vez fabricadas cada capa de manera independiente, se unen entre si mediante la técnica de calandrado a una velocidad de 2,56 rpm y calentando solo el rodillo que está en contacto con la capa externa a 40 °C. De esta manera se asegura la adhesión entre capas, y se realiza una coalescencia de las fibras, reducción de la porosidad, de la capa externa de PCL para que el efecto barrera sea más eficaz.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Ropinirol hidroclicorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 6 h.

La Figura 9 muestra como la liberación del API se regula de una forma mucho más sostenida que en el ejemplo 1 del monocapa, mostrando dos velocidades constantes de liberación.

Ejemplo 9: Sistema de liberación en formato de parche cuatricapa de un API insoluble en agua (Carvedilol). Capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC, capa intermedia (bloque B) de PHB con API, capa protectora (B') PEO/PVP/EC y capa protectora externa (bloque C) de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche cuatricapa a modo sándwich. La primera capa hidrosoluble de PEO/PVP/EC y la última capa protectora de PCL se produjeron en condiciones similares a las del ejemplo 7.

En este caso la capa intermedia hidrofóbica se realizó siguiendo las condiciones del ejemplo 5 para PHB. Esta capa presenta una densidad superficial de 10 g/m².

Además, se añadió una capa hidrofílica entre la capa intermedia contenedora el API y la capa protectora externa. Para ello se emplearon las mismas condiciones que la primera capa hidrofílica. La función de esta capa es limitar que la salida del API en el sentido contrario a la mucosa o piel.

La cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 de forma circular con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 6 h.

La Figura 10 muestra como la liberación del API se regula de una forma más sostenida que en el monocapa, mostrando dos velocidades constantes de liberación.

Ejemplo 10: Sistema de liberación en formato de parche cuatricapa de un API insoluble en agua (Carvedilol). Capa interna (bloque A) con adhesivo comercial poroso, capa intermedia (bloque B) de PHB con API, capa protectora (B') de PEO/PVP/EC y capa protectora (bloque C) externa de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche cuatricapa a modo sándwich. Este caso es similar al anterior, pero la primera capa está basada en una cinta adhesiva de doble cara comercial, hipoalergénica y porosa especial para el contacto con la mucosa. El resto de las capas se produjeron como se describe en el ejemplo anterior.

La cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 de forma circular con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 6 h.

La Figura 11 muestra como la liberación del API se regula mucho más lentamente que en el monocapa, tendiendo desde el inicio a velocidad constante.

Ejemplo 11: Sistema de liberación tricapa de un API insoluble en agua (Carvedilol) donde la capa intermedia (bloque B) se hace por *co-electrospinning* monoaxial de matrices de PCL y PDLA.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche tricapa a modo sándwich.

La primera capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC y la última capa protectora (bloque C) de PCL se produjeron en condiciones similares a las del ejemplo 7.

En este caso para la capa intermedia que contiene el API se depositan dos matrices diferentes de manera simultánea por codeposición. Para ello se parte de las mismas disoluciones citadas en el ejemplo 5 para las matrices de PCL y PDLA. Las condiciones de procesamiento también fueron las mismas a las expuestas en el ejemplo 5. Esta capa de combinación de fibras de PCL/Carvedilol y PDLA/Carvedilol, tiene una densidad superficial de 20 g/m².

El uso de un sistema *roll to roll* permite que el sustrato pase por debajo de ambos inyectores de manera continua, es decir se van realizando deposiciones de PCL/Carvedilol y PDLA/Carvedilol simultáneamente. Dicha fabricación se realizó a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa del 30%, en un equipo Fluidnatek LE-500 de Bioinicia S.L.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h. Los resultados mostraron, un comportamiento similar a la mezcla 50PCL/50PDLA, pero en este caso la liberación total (100%) del Carvedilol fue a las 8 h.

Ejemplo 12: Sistema de liberación en formato de parche tricapa de un bioactivo insoluble en agua (ketoprofeno). Capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC, capa intermedia (bloque B) de PCL/gelatina en emulsión con bioactivo, y capa externa (bloque C) protectora de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche tricapa a modo sándwich.

La primera capa hidrosoluble de PEO/PVP/EC y la última capa protectora de PCL se produjeron en condiciones similares a las del ejemplo 7.

La capa de PCL/gelatina con ketoprofeno se fabricó manteniendo un ratio bioactivo-polímero fue 5:95. Para ello, se partió de una disolución de PCL al 8% en peso (wt.%) en cloroformo/metanol en un ratio 4:1 (vol/vol), con una concentración de ketoprofeno del 5% en peso (wt.%) en relación a la cantidad de polímeros y una concentración de Span80 del 1% en peso (wt.%). Se preparó también una disolución de gelatina en ácido acético al 25% en peso (wt.%). La concentración de gelatina fue del 32,5% en peso (wt.%). Para producir la emulsión, la disolución de PCL se agregó sobre la de gelatina en ratio 3:7 (wt./wt.). La mezcla resultante se agitó mediante un Ultra-Turrax para generar la emulsión.

Una vez preparada la emulsión se procedió a la fabricación de la lámina de fibras mediante la técnica de *electrospinning*. Para producir el mat de fibras se empleó un voltaje de 18 kV, un caudal de 1,1 mL/h y una distancia

entre el inyector y el colector rotatorio (200 rpm) situado a 13 cm. Para todos los casos se emplearon una temperatura de 30 °C y una humedad relativa del 30%.

Para evitar que la capa de gelatina se disolviese en el agua durante los ensayos de liberación, se realizó un *cross-linking* colocando el mat de fibras en contacto con la fase gaseosa de una disolución de glutaraldehído en agua al 25% durante 1 h.

La cuantificación de la liberación del ketoprofeno se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 260 nm, midiendo 3 parches circulares de cada muestra con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6.8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h. Los ensayos demostraron una liberación sostenida con una constante de difusión de $5,4 \cdot 10^{-15}$ m²/s.

Ejemplo 13: Parche tricapa de un bioactivo insoluble en agua (aceite de algas enriquecido en DHA). Capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC, capa intermedia (bloque B) de proteína de suero de leche con bioactivo, y capa externa (bloque C) protectora de PCL.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche tricapa a modo sándwich.

La primera capa hidrosoluble de PEO/PVP/EC y la última capa protectora de PCL se produjeron en condiciones similares a las del ejemplo 7.

La capa compuesta por una dispersión sólida amorfa de PDLA con aceite de algas enriquecido en DHA se fabricó manteniendo un ratio bioactivo-polímero de 33:67. Para ello, se partió de una disolución de PDLA al 8% wt. en una mezcla 80:20 Acetona/DMF, con una concentración de aceite de algas rico enriquecido en DHA del 33% en peso (wt.%) en relación a la PDLA. La mezcla resultante se agitó de forma exhaustiva para generar una disolución homogénea.

Para producir el mat de fibras se empleó un voltaje de 15 kV, un caudal de 0,6 mL/h y una distancia entre el inyector y el colector plano de 12 cm. Para todos los casos se emplearon una temperatura de 30 °C y una humedad relativa del 30%.

La cuantificación de la liberación del aceite de algas enriquecido en DHA se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 285 nm, midiendo 3 parches circulares de cada muestra con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6.8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h. Los ensayos demostraron que la liberación total se produjo de forma sostenida durante 6 horas.

Ejemplo 14: Sistema tricapa en continuo de fibras *core-shell* de PCL con API soluble (Ropinirol hidroclorado).

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche tricapa a modo sándwich.

La primera capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC y la última capa protectora (bloque C) de PCL se produjeron en condiciones similares a las del ejemplo 7.

En este caso la capa que alberga el API, se produce mediante un dispositivo formado por boquillas coaxiales. Por la boquilla externa (Shell) se inyecta una disolución de PCL en una mezcla 70:30 Cloroformo/Metanol al 8% en peso (wt.%), empleando un voltaje del emisor de 20kV y un voltaje en el colector de -10kV, también se empleó un caudal de 10 ml/h. Esto da lugar a la formación de fibras tubulares. Por la boquilla interna (Core) se inyecta una disolución del API al 2% en peso (wt.%) en Metanol de tal manera que el API queda encapsulado en las fibras tubulares. El caudal introducido es de 10 ml/h, obviamente el resto de los parámetros son los mismo ya que se trata del mismo soporte de boquilla. Esta capa presenta una densidad superficial de 25 g/m².

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Ropinirol hidroclorado se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 249 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6.8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h. En este caso, el proceso de liberación es más lento que el reflejado en el ejemplo 1, de hecho, la liberación total (100%) del Ropinirol hidroclorado se completó a las 8 h.

Ejemplo 15: Sistema de liberación en formato de parche cuatricapa de un API insoluble en agua (Carvedilol) mediante *solution blow spinning*. Capa hidrosoluble (bloque A) de PEO/PVP/EC, capa intermedia (bloque B) de PHB con API, capa protectora (B') PEO/PVP/EC y capa externa (bloque C) protectora de PCL. Producido por *Solution Blow Spinning*.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche cuatricapa a modo sándwich. En este ejemplo se fabricó mediante la técnica de *solution blow spinning*.

Preparación de la primera capa hidrofílica interior (bloque A)

Al igual que en los ejemplos anteriores, por una primera capa de PEO la cual es la que se adhiere a la piel. Esta se fabrica empleando una disolución al 10% en peso de PEO en una mezcla de Cloroformo/Acetona en una relación 8:2 en peso. Para ello se empleó un inyector coaxial, por donde la boquilla externa (1 mm de diámetro) circula un flujo de aire a una presión de 0,5 bar, mientras que por la boquilla interna (0,5 mm de diámetro) circula la disolución polimérica con un caudal de 15 ml/h. Estas fibras se depositan en sobre un colector rotatorio (120 rpm) situado a 20 cm de la boquilla. Esta capa presenta una densidad superficial de 50 g/m².

Preparación de la segunda capa hidrofóbica con API (bloque B)

Para ello se parte de una disolución de PCL al 8% en peso (wt.%) en una mezcla Cloroformo /Acetona al 70:30. En esta disolución polimérica se añadió un 0.9% en peso (wt.%) de Carvedilol, para así mantener una ratio polímero droga del 90:10. Para la producción de esta capa se empleó una presión de 0,5 bar y un caudal de 0,25 ml/h, a través de inyector coaxial. Esta capa se depositó a una distancia de 10 cm sobre la capa anterior. Esta capa ha de presentar una densidad superficial entre 10 g/m².

Preparación de la tercera capa barrera hidrofílica (B')

Esta capa produzco de manera similar a la primera capa hidrofílica sobre la capa de PCL con Carvedilol. En cambio, esta capa esta capa ha de presentar una superficial de 30 g/m².

Preparación de la última capa hidrofóbica protectora (bloque C)

Finalmente, se depositó una cuarta capa de PCL. Para ello se empleó, una disolución de PCL al 12% en peso, en 79% en peso de Cloroformo y 9% Metanol. Para la producción de esta capa sobre la capa de anterior se empleó una presión de 1 bar y un caudal de 10 ml/h, a través de inyector coaxial. Esta capa se depositó a una distancia de 10 cm. Esta última muy capa ha de presentar una densidad superficial entre 12 g/m² ya que su función principal es de protección y barrera.

Dicha fabricación se realizó a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa del 30%, en un equipo Fluidnatek LE-100.

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, tardando 8 h en liberarse completamente a velocidad cercana a constante.

Ejemplo 16: Sistema cuatricapa en continuo de fibras de PCL rellenas con partículas de PVP con API insoluble en agua (Carvedilol) encapsulado.

En este ejemplo se muestra como es la liberación del parche cuatricapa a modo sándwich como similar al mostrado en el ejemplo 9. Pero en este caso la capa hidrofóbica (bloque B) que contiene el API es de fibras de PCL rellenas de partículas de PVP con Carvedilol.

Se parte de una disolución de 1% en peso (wt.%) de Carvedilol y un 0.25% en peso (wt.%) de PVP, en una mezcla de Acetona/Agua en un ratio de 70:30 en volumen. Además, se le añadió un surfactante como el Span20 a una concentración de 0,15 en peso. Las partículas se procesaron en un equipo Capsultek de Bioinicia S.L. a 25 °C y 30% RH la disolución a una velocidad de 1 mL/min con un voltaje de 10 kV y un flujo de gas de arrastre de 10 l/min.

Estas partículas se añaden en una disolución de PCL al 15% en peso en una mezcla de Cloroformo/Metanol en una ratio de 90:10. Partiendo de esta disolución, se deposita la segunda capa de fibras sobre la primera capa hidrofílica, empleando un voltaje de, caudal 25 ml/h, a una altura de 20 cm. La deposición se realizó a una temperatura de 25 °C y una humedad relativa de 30%. Esta capa presenta una densidad superficial de 60 g/m².

También, al igual que en el ejemplo anterior, la cuantificación de la liberación del Carvedilol se realizó mediante espectrofotometría-UV a una longitud de onda de 240 nm, midiendo 3 parches con una superficie de 2 cm², en saliva artificial (pH=6,8), en agitación continua y a 37 °C, durante 8 h. Los resultados mostraron, una liberación total (100%) del Carvedilol a las 12 h.

REIVINDICACIONES

1. Un parche autoadhesivo como plataforma de liberación controlada de bioactivos que comprende al menos:
 - i) un primer bloque A que se encuentra en contacto con la mucosa corporal o piel a la cual se adhiere caracterizado por estar conformado por al menos una capa hecha de polímeros hidrofílicos, y por presentar una densidad superficial de al menos 0,2 g/m², donde los polímeros hidrofílicos del bloque A forman una mezcla emulsionada de óxido de polietileno y polivinilpirrolidona;
 - ii) un segundo bloque B depositado sobre el bloque A, obtenido mediante procesado electrohidrodinámico, aerodinámico o la combinación de ambos, que contiene el o los bioactivos encapsulados, caracterizado por estar conformado por al menos una capa de fibras de al menos un polímero hidrofóbico, y por presentar una densidad superficial de al menos 0,2 g/m², preferiblemente el bloque B está conformado por una combinación de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos;
 - iii) un tercer bloque C depositado sobre el bloque B, donde el bloque C está conformado por al menos una capa, caracterizado por que se obtiene mediante procesado electrohidrodinámico, aerodinámico o la combinación de ambos, y está hecho de uno o varios polímeros hidrofóbicos seleccionados de entre poli-ε-caprolactona y todos sus copolímeros, ácido poliláctico y todos sus copolímeros, y polihidroxialcanoatos y todos sus posibles copolímeros, así como sus mezclas, y por que presenta una densidad superficial de al menos 0,2 g/m².
2. Parche según la reivindicación anterior, donde los polímeros hidrofílicos se seleccionan independientemente de entre óxido de polietileno y derivados de este como resinas solubles en agua no iónicas, polivinilpirrolidona y sus copolímeros, alcoholes polivinílicos y sus copolímeros con etileno, poliacrilatos, ácido poliacrílico, poliácronitrilos hidrosolubles, lignina y derivados, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polisacáridos y derivados, ácido hialurónico, pululano, alginato, tragacanto, carragenano, quitina y derivados, celulosas, gluocogeno, almidón y polímeros derivados de éste, pectina, guar, xantano, fructosano, gellan, colágeno, gelatina, proteína de soja, proteína de suero de leche, zeína, gluten, caseína, lectinas, polímeros tiolados, polianhidridos, y copolímeros de polietilenglicol PAA, así como sus mezclas y/o donde los polímeros hidrofóbicos se seleccionan independientemente de entre proteínas no hidrosolubles, polihidroxialcanoatos, polihidroxialcanoatos de cadena de longitud media, y todos sus posibles copolímeros, poli-ε-caprolactona y todos sus copolímeros, ácido poliláctico y todos sus copolímeros, polifosfacenos, poliortoesteres, poliésteres obtenidos a partir de precursores naturales, siliconas, poliésteres, poliuretanos, polisulfonas, polímeros halogenados, policarbonatos, acrilonitrilo butadieno estireno, látex, y poliamidas, así como sus mezclas, preferiblemente los polímeros hidrofílicos siendo independientemente seleccionados de entre polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, alcoholes polivinílicos, poliacrilatos, zeínas, derivados de gluten, materiales celulósicos, o sus combinaciones y/o el polímero hidrofílico es óxido de polietileno.
3. Parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el bloque A además contiene al menos otro polímero que se selecciona de entre acrilatos, zeína, derivados del gluten, etilcelulosa, o una mezcla de estos.
4. Parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el bloque C también contiene el mismo u otro bioactivo que el contenido en el bloque B, y/o el bloque C además contiene otros componentes como sabores o potenciadores de sabor en el caso de aplicarse en la cavidad bucal, o sustancias aromáticas o potenciadores de aromas.
5. Parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde entre los bloques B y C se incorpora al menos una capa (B') conformada por al menos un polímero hidrofílico
6. Parche según cualquier de las reivindicaciones anteriores donde el bloque A contiene al menos un material adhesivo, preferiblemente el material adhesivo siendo hipoalergénico y/o poroso.
7. Parche según la reivindicación 6 donde el material adhesivo es permeable al bioactivo.
8. Parche según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el bioactivo es un ingrediente activo farmacéutico.
9. Procedimiento para la obtención de un parche autoadhesivo obtenido mediante electrospinning como plataforma de liberación controlada de bioactivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende las siguientes etapas:
 - a) Preparación del bloque A a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofílicos a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01 y 500kV y un voltaje en el colector de entre 0 kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h, a una temperatura de entre 1 °C y 100 °C y una humedad relativa de entre 0% y 100%;
 - b) Preparación del bloque B a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofóbicos a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, y al menos un bioactivo en una concentración de entre 0 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01kV y 500kV y el voltaje en el colector es de entre 0kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h a una temperatura de entre 1 °C y 100 °C y una

- humedad relativa de entre 0% y 100%;
- 5 c) Preparación del bloque C a partir de una disolución del polímero o polímeros hidrofóbicos a una concentración de entre 0,01 y 98% en peso, y opcionalmente de uno o varios bioactivos en una concentración de entre 0 y 98% en peso, donde el voltaje del emisor empleado es de entre 0,01kV y 500kV y el voltaje en el colector es de entre 0,01kV y -500kV, con un caudal de entre 0,0001 a 1.000.000 ml/h a una temperatura de entre 1 °C y 100 °C y una humedad relativa de entre 0% y 100%;
- 10 d) Procesado de los bloques producidos bien en continuo o por separado en las etapas (a), (b), y (c) mediante laminación, preferiblemente la laminación se lleva a cabo por calandrado a baja temperatura, preferiblemente el calandrado de las capas producidas se lleva a cabo de forma que sea la última capa del bloque C la que esté en contacto con el rodillo a baja temperatura.
10. Procedimiento según la reivindicación 9 donde se emplean inyectores de salida controlada, multisalida o multiemisor.
- 15 11. Procedimiento según las reivindicaciones 9 o 10 donde la variación del diámetro de fibra resultante es inferior al 35%.
- 20 12. Parche según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 donde la variación en el diámetro de fibra para un sistema dado con un inyector multisalida es como mínimo de un 5% menor, preferiblemente como mínimo de un 15% menor que la que se produciría con inyectores de salida no controlada.
- 25 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 para la obtención de un parche autoadhesivo como plataforma de liberación controlada de bioactivos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el material adhesivo del bloque A no se fabrica por técnicas de procesado electro-hidrodinámico o aero-hidrodinámico.
14. Uso farmacéutico del parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la liberación controlada de uno o varios bioactivos.
- 30 15. Uso nutracéutico o cosmético del parche según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la liberación controlada de uno o varios bioactivos.

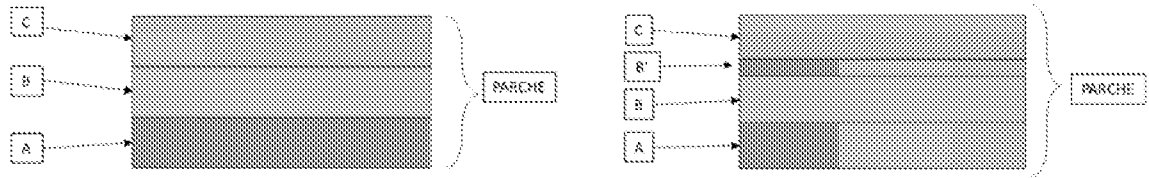


FIG. 1

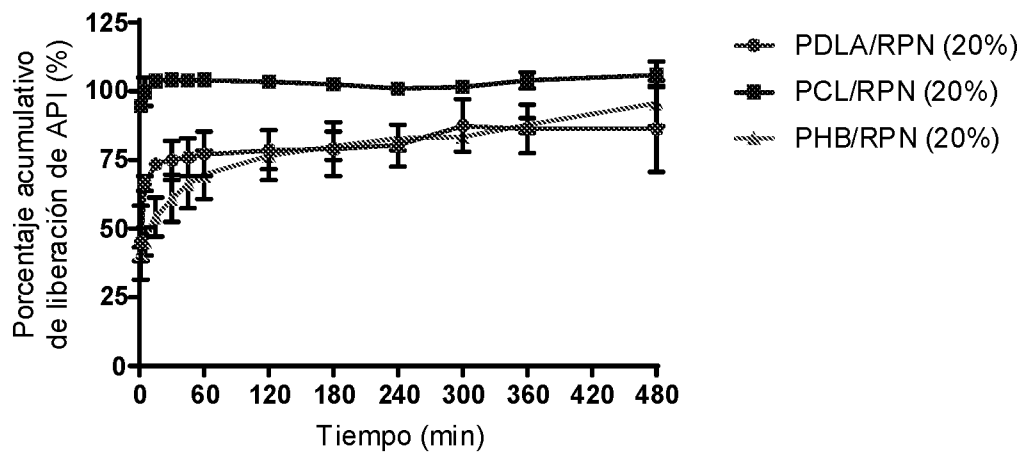


FIG. 2

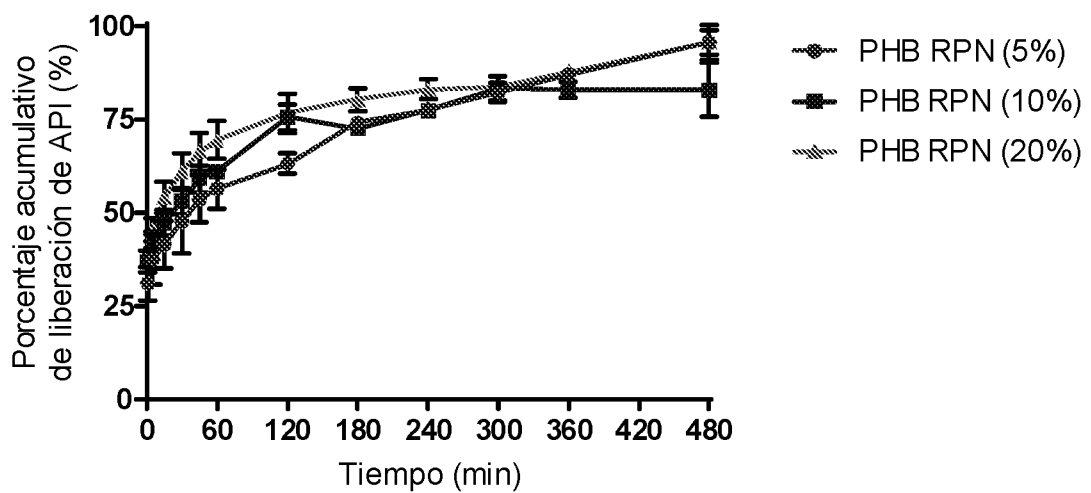


FIG. 3

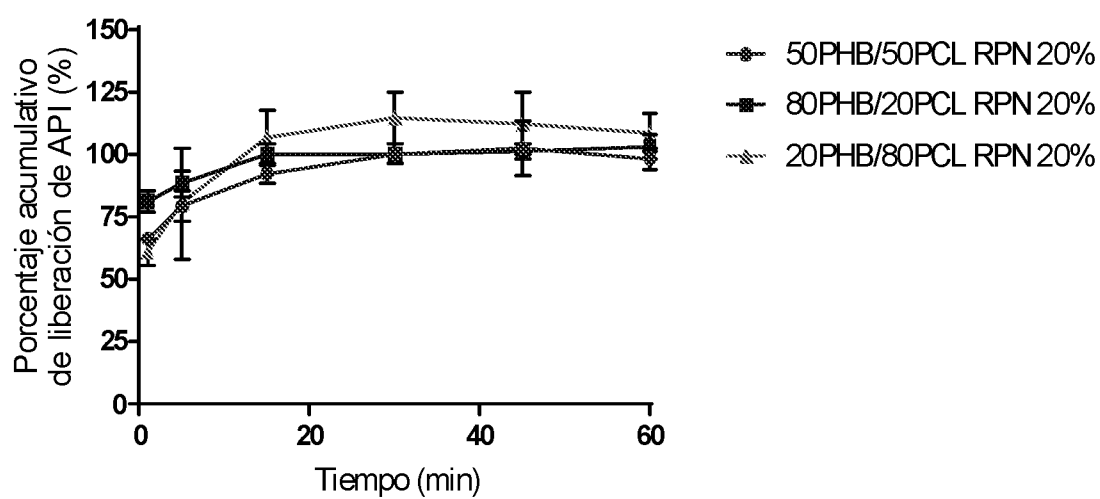


FIG. 4

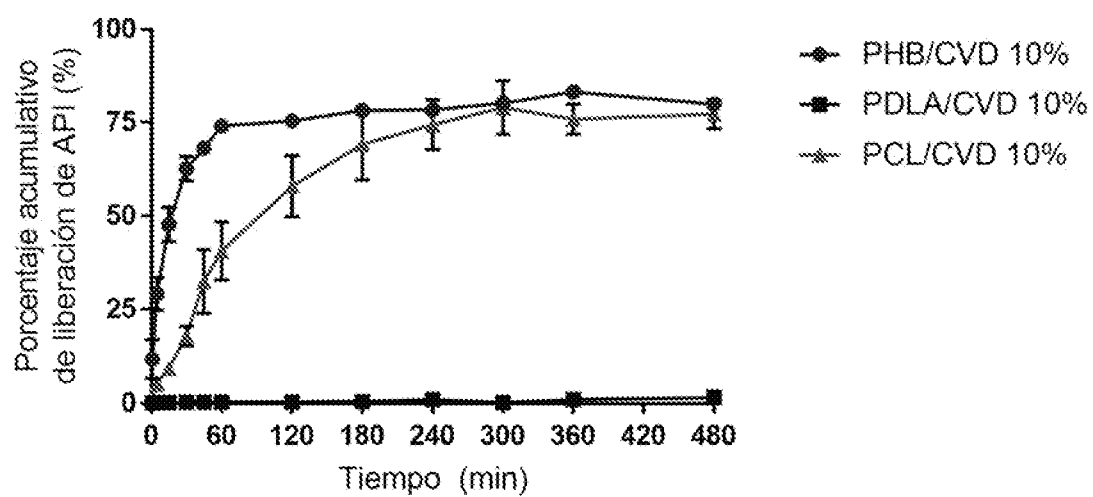


FIG. 5

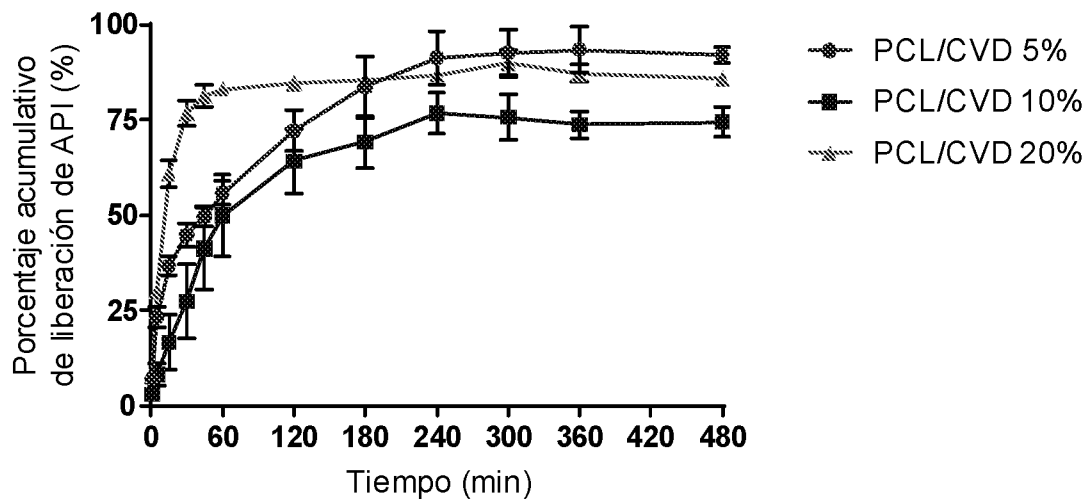


FIG. 6

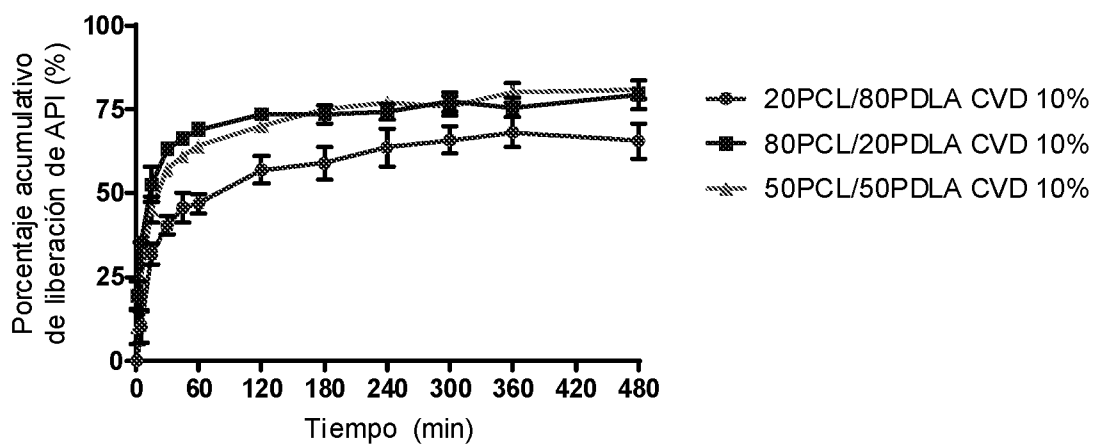


FIG. 7

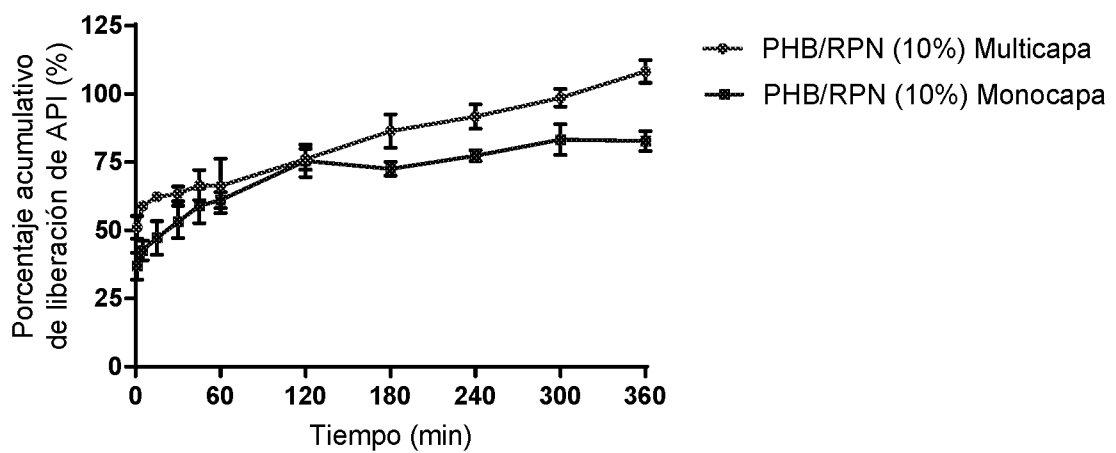


FIG. 8

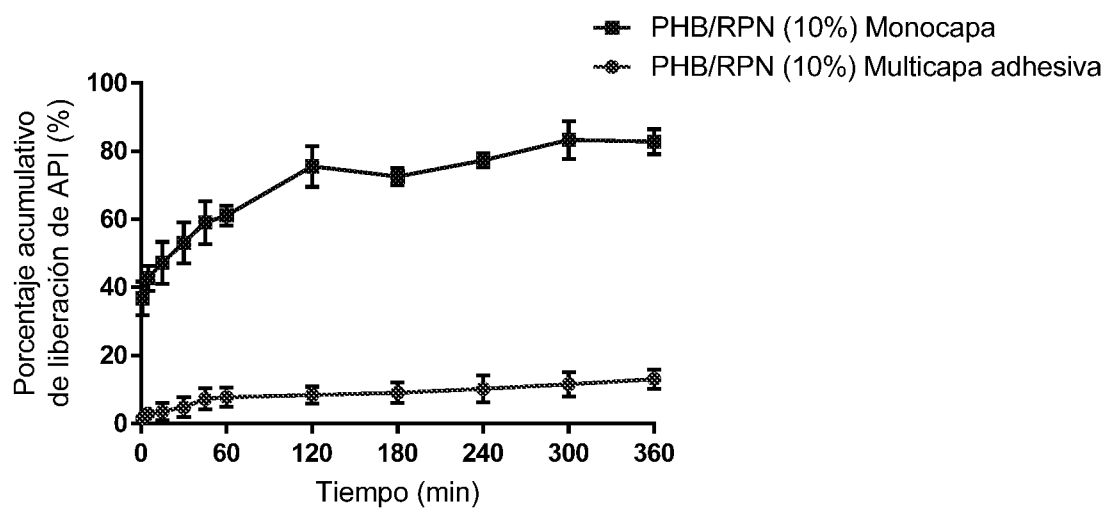


FIG. 9

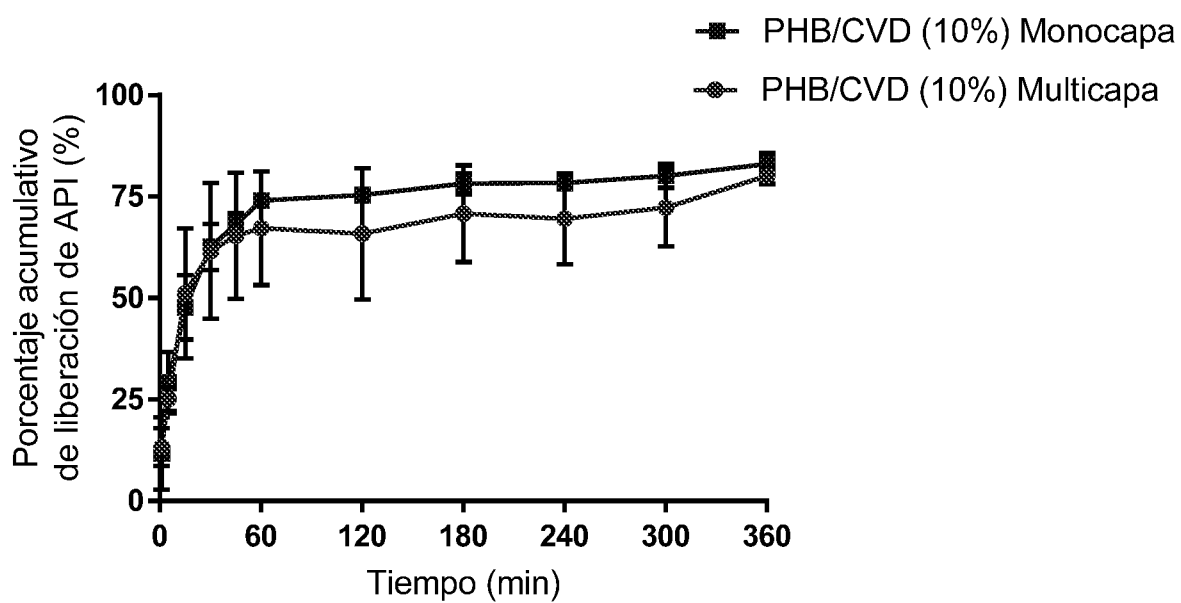


FIG. 10

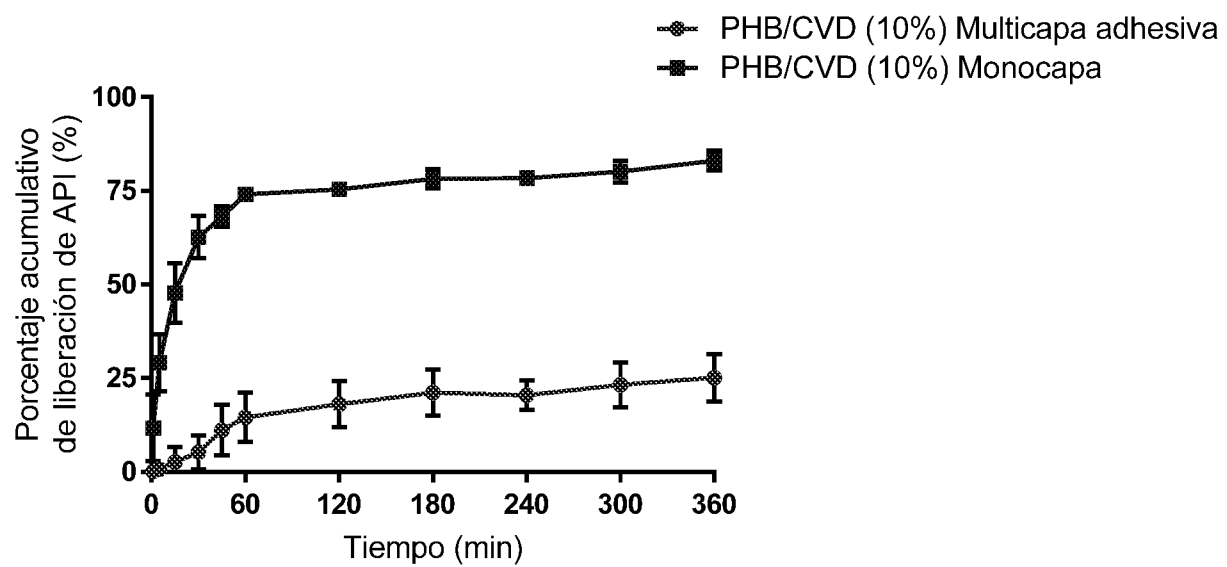


FIG. 11