



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 439**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08762501 .8**  
96 Fecha de presentación : **26.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2170304**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Parche bioerosionable.**

30 Prioridad: **26.06.2007 EP 07252591**  
**26.06.2007 US 929394 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.03.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.03.2011**

73 Titular/es: **DRUG DELIVERY SOLUTIONS LIMITED**  
**Suite H13, The Leatherhead Enterprise Centre**  
**Randalls Road**  
**Leatherhead, Surrey KT22 7RY, GB**

72 Inventor/es: **Crutchley, Nigel;**  
**Sindet-Pedersen, Steen y**  
**Lenon, Stephen**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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 BIOEROSIONABLE

5 La presente invención se refiere a un parche bioerosionable que comprende un agente farmacéuticamente activo. La composición está diseñada para adherirse a superficies de mamíferos y en particular a superficies dérmicas y/o mucosas de mamíferos y permite la administración localizada de un agente farmacéuticamente activo en un sitio diana particular.

Los vehículos bioadhesivos se conocen en la técnica e incluyen geles, pastas, comprimidos y películas. Comúnmente, los dispositivos mucoadhesivos están en forma de una película o un parche diseñado para adherirse después de aplicar a una membrana mucosa.

10 Recientemente, se han desarrollado dispositivos bioerosionables que tienen una capa bioadhesiva y una capa no bioadhesiva. Por ejemplo el documento US 5.800.832 describe un dispositivo de administración farmacéutica hidrosoluble, bioerosionable para aplicar a superficies mucosas. El dispositivo comprende una capa adhesiva y una capa de refuerzo no adhesiva. Sin embargo, el dispositivo de administración del documento US 5.800.832 tienen la desventaja de que el agente farmacéuticamente activo puede ser incompatible con los ingredientes en las capas, lo que pueden dar como resultado la precipitación del agente activo. En este caso el agente activo no puede distribuirse uniformemente dentro de las capas de la composición. Dichas incompatibilidades pueden impedir que dentro del dispositivo mucoadhesivo se incorporen clases enteras de agentes activos.

20 El documento US 2003/0194420 A1 describe un dispositivo vehículo bioerosionable, hidrosoluble que comprende una capa de refuerzo no bioadhesiva, una capa bioadhesiva y una composición que comprende un ingrediente activo, en el que la composición se deposita sobre una superficie de la capa de refuerzo no bioadhesiva o de la capa bioadhesiva después de la formación del dispositivo vehículo bioerosionable, hidrosoluble. A diferencia del documento US 5.800.832, el documento US 2003/0194420 A1 describe un proceso de preparación de un dispositivo mucoadhesivo que se basa en la deposición del agente activo sobre la superficie del dispositivo. Una de las desventajas del documento US 2003/0194420 A1 es que el agente activo no se distribuirá uniformemente en la capa del dispositivo que contiene el agente activo y por tanto no permitirá la liberación controlada.

25 Existe una necesidad de tratar al menos algunos de los problemas de los agentes de administración farmacéutica de la técnica anterior. En particular existe una necesidad de desarrollar un parche bioerosionable que pueda administrar una amplia diversidad de fármacos, incluyendo los que son poco hidrosolubles.

30 Por consiguiente, se proporciona un parche bioerosionable que comprende al menos una capa bioadhesiva y al menos una capa no bioadhesiva, en el que la capa bioadhesiva comprende al menos una dispersión de poliaphron y al menos un polímero bioadhesivo, y en el que la dispersión de poliaphron comprende al menos un agente farmacéuticamente activo.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un parche para el tratamiento de dolencias, infecciones o enfermedades. En particular, de acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un parche, como se describe en este documento, para el tratamiento de depresión, diabetes, drogodependencia, epilepsia, infección fúngica, gota, hipertensión, malaria, migrañas, enfermedad de Parkinson, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, eczema, dolor local o sistémico, colesterol elevado, inflamación, insomnio, infecciones protozoarias, infección por tenia, arritmia, trombosis, angina de pecho, reacción alérgica, desequilibrio tiroideo, psoriasis, retención hídrica o infección gastrointestinal.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso del parche, como se describe en este documento, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, diabetes, drogodependencia, epilepsia, infección fúngica, gota, hipertensión, malaria, migrañas, enfermedad de Parkinson, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, eczema, dolor local o sistémico, colesterol elevado, inflamación, insomnio, infecciones protozoarias, infección por tenia, arritmia, trombosis, angina de pecho, reacción alérgica, desequilibrio tiroideo, psoriasis, retención hídrica o infección gastrointestinal.

45 De acuerdo con otro aspecto se proporciona un método para la fabricación del parche, como se describe en este documento, que comprende formar una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo; mezclar dicha dispersión de poliaphron y un polímero bioadhesivo para formar la capa bioadhesiva y proporcionar sobre dicha capa bioadhesiva una capa no bioadhesiva.

50 De acuerdo con otro aspecto se proporciona un método para la fabricación del parche, como se describe en este documento, que comprende formar una capa no bioadhesiva; y proporcionar sobre dicha capa no bioadhesiva una capa adhesiva, en el que la capa bioadhesiva comprende una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo y polímero bioadhesivo.

55 Como se usa en este documento, dispersión de poliaphron significa un tipo particular de dispersión líquida hidrófoba en líquido hidrófilo o líquida hidrófila en líquido hidrófobo que comprende (a) una fase miscible líquida hidrófila, (b) siendo una segunda fase hidrófoba inmiscible o sustancialmente inmiscible con la primera fase y (c) uno o más

tensioactivos, en el que la fase dispersa o discontinua está en forma de pequeñas gotitas (por ejemplo de micrómetros a submicrómetros de diámetro, pero más normalmente al menos 1 micrómetro de diámetro), y que generalmente tiene las siguientes características, que diferencia a las dispersiones de poliaphron de las emulsiones convencionales o comunes o de otros tipos de dispersión:

- 5 1. Pueden existir en una forma estable en la que la fracción de volumen de la fase dispersada ( $\phi_{ip}$ ) es superior a 0,7 y puede ser tan alta como 0,97 ( $\phi_{ip}$  es la proporción de volumen de la fase discontinua con respecto a la continua expresada como una fracción).
- 10 2. El aspecto microscópico de las dispersiones de poliaphron en las que  $\phi_{ip}$  es superior a 0,7 es la de un agregado de gotitas individuales, estrechamente unidas entre sí en formas poliédricas, asemejando la apariencia de una espuma gaseosa. En esta forma, la dispersión tiene propiedades de tipo gel y se denomina Dispersión de Poliaphron de tipo Gel (DPG).
- 15 3. Las dispersiones de poliaphron estables pueden formarse con una concentración de tensioactivo inferior al 3% y más típicamente inferior al 2% en peso de la composición total.
- 20 4. Las dispersiones de poliaphron de tipo gel (como se ha descrito en el punto 2 anterior) pueden diluirse a cualquier grado añadiendo más fases continuas sin añadir más tensioactivos, cuando las propiedades de tipo gel desaparecen. Una vez que  $\phi_{ip}$  se ha reducido por debajo de 0,7, las gotitas individuales de la fase interna comienzan a separarse para adquirir la forma de gotitas esféricas, que permanecen estables e intactas pero que sin embargo pueden unirse entre sí en asociaciones sueltas y flotan a la superficie o se hunden hacia el fondo de la dispersión diluida (dependiendo de las densidades relativas de las dos fases). En esta forma diluida cada gotita se denomina Aphron Líquido Coloidal (ALC). La agitación simple de la dispersión diluida produce instantáneamente una dispersión homogénea, estable de Aphrones Líquidos Coloidales para reformar.

25 Cada una de las características anteriores y una combinación de las mismas diferencia claramente las dispersiones de poliaphron de la presente invención de las emulsiones convencionales y otros tipos de dispersiones que no presentan todas estas características. Las dispersiones de poliaphron se describen en las siguientes referencias bibliográficas de Sebba: "Biliquid Foams" J. Colloid and interface Science, 40 (1972) 468-474 and "The Behavior of Minute Oil Droplets Encapsulated in a Water Film" Colloid Polymer Science, 257 (1979) 392-396, Hicks "Investigating the Generation Characterisation, and Structure of Biliquid Foams" PhD Thesis, University of Bristol, 2005, Crutchley "The Encapsulation of Oils and Oil Soluble Substances Within Polymer Films", PhD Thesis, The University of Leeds, 2006 and Lye and Stuckey, Colloid and Surfaces, 131 (1998) 119-136. Los aprones también se describen en los documentos US-A-4.486.333 y WO 97/32559.

30 El documento US-A-4.999.198 describe poliaphrones como un sistema de administración farmacológico.

35 Las dispersiones de poliaphron algunas veces se denominan 'espumas bilíquidas', 'emulsiones de alta fase interna (HIPE)', 'emulsiones de alta proporción de fase interna (HIPRE)', y 'Emulsiones en Gel'. Todas estas descripciones que se refieren a dispersiones que tienen las características descritas anteriormente son dispersiones de poliaphron como se usa en la presente invención.

El parche bioerosionable de la presente invención puede usarse en el tratamiento localizado de tejidos corporales, enfermedades o heridas. Este puede aplicarse en la piel para permitir la administración transdérmica del agente activo.

40 El parche puede ser de uso particular cuando se aplica a superficies húmedas de mamíferos que son susceptibles a fluidos corporales, tales como la boca, u otro tipo de superficies mucosas. Las superficies mucosas incluyen, pero sin limitación, superficies corneales, conjuntivales, nasales, bucales, sublinguales, pulmonares, estomacales, intestinales, uterinas, vejigales, rectales y vaginales.

45 Después de la aplicación y adherencia del parche de la presente invención, a una superficie, y preferiblemente a una superficie mucosa, el ingrediente farmacéuticamente activo se administra al sitio diana, a los tejidos circundantes y a otros fluidos corporales. Preferiblemente, el dispositivo proporciona un tiempo de residencia apropiado para la administración eficaz del fármaco en el sitio de aplicación.

50 De manera sorprendente, los presentes inventores han descubierto que pueden tratarse al menos algunos de los problemas de compatibilidad (y de distribución uniforme) observados en la técnica anterior entre polímeros particulares y agentes farmacéuticamente activos. En particular, estos problemas pueden tratarse formulando una capa bioadhesiva que comprenda un polímero bioadhesivo y una dispersión de poliaphron, en el que la dispersión de poliaphron comprende al menos una agente farmacéuticamente activo. El polímero que comprende la dispersión de poliaphron puede formarse en una masa individual homogénea que puede moldearse en una forma deseada. Dichas capas bioadhesivas se proporcionan para la liberación controlada del agente (o agentes) farmacéuticamente activo durante un periodo de tiempo específico a medida que el polímero se disuelve y/o se disgrega. Como la dispersión de poliaphron puede distribuirse a lo largo, y preferiblemente distribuirse homogéneamente a lo largo de la capa bioadhesiva, puede conseguirse un perfil de liberación sustancialmente constante del agente farmacéuticamente activo. Adicionalmente, el agente farmacéuticamente activo puede distribuirse uniformemente a lo largo de la capa bioadhesiva

en una forma solvatada. Esto es particularmente ventajoso para agentes activos liposolubles, en cuyo caso el agente activo puede disolverse en la fase oleosa de la dispersión de poliaphron.

Una ventaja del parche bioerosionable de la presente invención es que cuando el parche se coloca, por ejemplo, en la cavidad bucal, la presencia de la capa no bioadhesiva ayuda a dirigir la liberación del agente farmacéuticamente activo a través de la mucosa. Esto reduce la pérdida ineficaz del agente activo en la boca, y por lo tanto mejora la eficacia de la administración del fármaco. Adicionalmente, como el agente farmacéuticamente activo puede estar presente en una forma solvatada en la dispersión de poliaphron se consigue una buena difusión hacia el interior de la membrana mucosa o piel u otra superficie corporal. Por lo tanto, el parche bioerosionable de la presente invención permite la administración de un agente farmacéuticamente activo a una elevada concentración, en una localización específica en una forma apropiada para permitir la absorción eficaz por parte del ser humano/animal. Adicionalmente, como el agente farmacéuticamente activo puede disolverse en un disolvente adecuado es posible proporcionar un parche que comprenda el agente farmacéuticamente activo a una concentración apropiada (para el uso específico para el que está diseñado el parche) para mejorar la administración, por ejemplo, en la membrana mucosa.

Las propiedades de las dispersiones de poliaphron proporcionan una ventaja adicional de la presente invención. En la presente invención, la dispersión de poliaphron está comprendida dentro del parche bioerosionable. Cuando el parche bioerosionable se disuelve y/o se dispersa las gotitas de dispersión de poliaphron se liberan y permanecen como gotitas individuales. Por lo tanto, las gotitas de poliaphron liberadas pueden existir como entidades diferenciadas y separadas con riesgos mínimos de coalescencia para producir gotitas más grandes. Por lo tanto las gotitas diferenciadas mantienen su área superficial elevada a través de la cual las moléculas del agente farmacéuticamente activo pueden difundirse hacia el interior o a través de la membrana de la mucosa para la absorción sistémica o local. Esto se diferencia, por ejemplo, de las emulsiones en las que si una emulsión está atrapada dentro de una matriz polimérica, cuando la matriz polimérica se disuelve la emulsión tiende a coalescer.

Una ventaja adicional de la presente invención es que en el parche puede haber más de una dispersión de poliaphron. Cada dispersión de poliaphron puede comprender uno o más agentes farmacéuticamente activos, que pueden estar presentes en la fase continua o discontinua. Esto permite que pueda proporcionarse un parche que pueda incluir agentes farmacéuticamente activos que sean incompatibles con cualquier otro usando métodos de administración tradicionales para administrar a un sitio diana en el mismo parche sin cuestiones de estabilidad perjudiciales.

La expresión "parche bioerosionable" como se usa en este documento significa que, cuando el parche está en uso colocado sobre una superficie de un ser humano/animal, los componentes del parche se dispersan y/o se disuelven en las condiciones reinantes de manera que la dispersión de poliaphron, y por lo tanto el agente farmacéuticamente activo, se libera del parche. Esto permite que el parche se disuelva/disgregue durante un periodo de tiempo, con los fluidos corporales naturales disolviéndose y desgastándose lentamente lejos del parche. Adicionalmente, o de manera alternativa, la abrasión física del parche colocado en una superficie de un ser humano/animal puede ayudar a la dispersión y/o disolución del parche. A diferencia de los apósitos, los dispositivos transdérmicos y otros sistemas peliculares no hidrosolubles, el usuario no tiene que retirar el parche después del tratamiento.

Preferiblemente, el parche se diseña de tal manera que cuando se pone en contacto con el agua o con un medio acuoso (tal como saliva, jugos gástricos, o plasma procedente de heridas abiertas) el parche se disgrega y/o se disuelve, liberando la dispersión de poliaphron y el agente farmacéuticamente activo.

Los polímeros adecuados para su uso en la presente invención pueden ser hidrodispersables y/o hidrosolubles. Como alternativa, o adicionalmente, el polímero podría someterse a disolución ácida. La descomposición del parche bioerosionable puede ser un resultado de la interacción de estados ácidos/básicos y/o acción enzimática con los polímeros que constituyen el parche. Mediante selección cuidadosa del polímero (o polímeros) en las capas bioadhesiva/no bioadhesiva la proporción de dispersión y/o disolución de las capas puede controlarse. Esto también permite variar la proporción de liberación del agente (o agentes) farmacéuticamente activo.

Los periodos de tiempo adecuados para la disgregación/disolución dependerán del uso deseado del parche. Cuando el parche se diseña para uso oral, típicamente al menos el 50%, más preferiblemente al menos el 60%, más preferiblemente aun al menos el 80% de la capa bioadhesiva se disgregará/disolverá a los 20 minutos, más preferiblemente a los 10 minutos, más preferiblemente aún a los 7 minutos de colocarse en la cavidad sublingual. Deberá entenderse que cuando el parche bioerosionable se diseña para la aplicación dérmica, ventajosamente la proporción de disgregación y/o disolución de la capa bioadhesiva será mucho más lenta. Para uso dérmico, la disgregación/disolución de la capa bioadhesiva puede llevar desde minutos a horas o días, dependiendo de la elección de los componentes.

La capa bioadhesiva comprende un polímero bioadhesivo. Como se usa en este documento, la expresión "polímero bioadhesivo" se refiere a un polímero que se adhiere a una superficie biológica, tal como una membrana mucosa o tejido dérmico, preferiblemente durante un periodo de tiempo prolongado.

En la técnica se conocen polímeros bioadhesivos, por ejemplo en el documento US 5.474.768. El ejemplo 2 del documento US 5.474.768 describe un procedimiento para medir la fuerza necesaria para separar dos capas de tejido estomacal de conejo recién extirpado que está adherido entre sí por un polímero bioadhesivo. Usando el procedimiento

definido en este ejemplo, puede definirse un polímero bioadhesivo como un material que necesita una fuerza de al menos 50 dinas/cm<sup>2</sup> para separar dos trozos de tejido estomacal de conejo recién extirpado.

Deberá entenderse que aunque la capa bioadhesiva este diseñada para adherirse a las superficies mucosas o al tejido dérmico, la capa no bioadhesiva está diseñada de manera que no se adhiera significativamente a dichas superficies. Por lo tanto, cuando el parche bioerosionable de la presente invención sea, por ejemplo, para uso sublingual, la capa bioadhesiva se adherirá al tejido mucoso en el área sublingual y evitará el desprendimiento durante el uso normal hasta que se produzca la bioerosión (y administración del fármaco). En este ejemplo, la capa no bioadhesiva será suficientemente no bioadhesiva que no se pegará a la lengua y por lo tanto impedirá la adhesión competitiva que daría como resultado el desprendimiento del parche.

Los polímeros bioadhesivos adecuados incluyen ácido poliacrílico, ácido poliacrílico modificado, carboximetil celulosa sódica, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, polivinilpirrolidona, cetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, alcohol de polivinilo, hidroxietil metil celulosa, metil celulosa, ácido hialurónico, polisacáridos, pectina, quitosán, pululán, tragacanto, hialuronato de sodio, goma arábica, almidones modificados y polímeros Gantrez (copolímeros de metil vinil éter y anhídrido maleico) y mezclas los mismos. Preferiblemente, la capa bioadhesiva comprende alcohol de polivinilo. Esos polímeros pueden reticularse. Se entenderá que, en la presente invención, pueden usarse otros polímeros bioadhesivos siempre que tengan las propiedades mucoadhesivas y/o dermoadhesivas adecuadas.

El grado de bioadhesión mejorará con el peso molecular y con la funcionalidad (y en el caso del alcohol de polivinilo con el grado de hidrólisis). Un experto en la materia conocerá la calidad del polímero para usar con el propósito de bioadhesión.

Se entenderá que la forma del polímero puede influenciar en la bioadhesión del parche. Si el polímero está parcialmente hidratado antes de la aplicación en el punto de uso, típicamente la bioadhesión será peor que si el polímero está deshidratado y posteriormente después, el medio lo hidrata en el punto del uso. La hidratación posterior del polímero puede producirse, por ejemplo, como resultado de la interacción con la membrana mucosa, la saliva y/o la sangre.

La capa bioadhesiva comprende preferiblemente del 1 al 99% en peso del polímero bioadhesivo, más preferiblemente del 10 al 70% en peso, más preferiblemente aún del 40 al 60% en peso del total de la capa bioadhesiva.

La capa bioadhesiva y/o la capa no bioadhesiva de la presente invención puede comprender un polímero formador de película. En la técnica se conocen bien polímeros adecuados formadores de películas e incluyen, pero sin limitación, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, alcohol de polivinilo, maltodextrina, pullulán, almidones modificados, ácido poliacrílico (de elevado peso molecular), acetato de almidón, copolímero de polivinilpirrolidona/polivinilacetato, goma de xantano, copolímeros de ácido láctico, caprolactona y ácido glicólico y mezcla de los mismos. Pueden usarse polímeros formadores de películas, reticulados o plastificados, para cambiar la cinética de la disolución de las capas.

La capa no bioadhesiva comprende preferiblemente del 0 al 99% en peso de polímero formador de película, más preferiblemente del 0 al 30% en peso, más preferiblemente aún del 0 al 10% del peso total de la capa no bioadhesiva.

Otros polímeros adecuados, para usar en las capas bioadhesivas y/o no bioadhesivas, pueden someterse a transición sol-gel debido a cambios de temperatura (por ejemplo gelatina), o debido a reticulación (por ejemplo la reticulación de sales de alginato por iones calcio) e incluyen, por ejemplo, gelatina, pectinas, agar agar, carrageninas, alginatos, otros polímeros moldeables hidrodispersables o hidrosolubles conocidos en la técnica. En la presente invención también pueden usarse mezclas de los anteriores. Los polímeros preferidos incluyen gelatina y goma carragenina. Más preferiblemente, el polímero es gelatina.

Para formar el parche o una parte del parche, también puede usarse polvo polimérico seco. Los ejemplos de polímeros en forma de polvo adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido poliacrílico modificado (por ejemplo, Noveon AA-1, Carbopol 974), polímeros gantrez y carboximetil celulosa.

En la presente invención, para fabricar el parche bioerosionable más elástico y flexible, puede usarse un plastificante o una mezcla de los mismos. Los plastificantes pueden seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en ácidos orgánicos de polialcohol, ácidos hidróxilos, aminas, aminas ácidas, sulfóxidos y pirrolidonas. En una realización preferida de la presente invención el plastificante se selecciona del grupo de sorbitol, manitol, glicerol, xilitol, maltitol (maltisorb®), propilenglicol, polietilenglicol, lactitol, trehalosa, esteres de sorbitán y anhídrido de sorbitol y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la capa bioadhesiva comprende del 0 al 30% en peso de un plastificante, más preferiblemente del 5 al 20% en peso, más preferiblemente aún del 10 al 15% en peso, basándose todos los porcentajes en el peso total de la capa bioadhesiva.

Preferiblemente, la capa no-bioadhesiva comprende del 0 al 35% en peso de un plastificante, más

preferiblemente del 5 al 20% en peso, más preferiblemente aún del 10 al 15% en peso, basándose todos los porcentajes en el peso total de la capa no-bioadhesiva.

Deberá entenderse que la consistencia de las capas del parche puede variar desde una consistencia de tipo gel a una consistencia sólida por selección cuidadosa de los ingredientes.

5 Deberá entenderse que la cantidad y elección del plastificante ayudará a determinar la dureza del producto final. También puede efectuarse la disgregación y/o disolución del cuerpo moldeado, así como su estabilidad física y química.

10 Los polímeros usados en las capas de la presente invención pueden seleccionarse de manera que sean sensibles a la acidez o alcalinidad de manera que la liberación del agente (o agentes) farmacéuticamente activo atrapado pueda determinarse por un cambio de pH o por la presencia de otras especies químicas.

El parche bioerosionable de la presente invención comprende preferiblemente del 1 al 95% en peso de la capa bioadhesiva, mas preferiblemente del 10 al 40% en peso, más preferiblemente aún del 15 al 25% en peso del total del parche bioerosionable.

15 El parche bioerosionable de la presente invención comprende preferiblemente del 5 al 99% en peso de la capa no bioadhesiva, más preferiblemente del 60 al 90% en peso, más preferiblemente aún del 75 al 85% en peso del total del parche bioerosionable.

20 Se ha observado, sorprendentemente, que en la capa bioadhesiva, la cantidad de dispersión de poliaphron, puede llegar al 60% en peso del total de la capa bioadhesiva. Preferiblemente, la cantidad de dispersión de poliaphron en la capa bioadhesiva es al menos del 20%, más preferiblemente al menos del 30%, más preferiblemente aun al menos del 40% en peso del total de la capa bioadhesiva.

25 Preferiblemente, la fase discontinua de la dispersión de poliaphron comprende una fase oleosa farmacéuticamente aceptable. En la fase discontinua de los aphrones, pueden usarse, como ejemplo, los siguientes aceites que incluyen aceite de almendras, aceite de babassu, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de pescado, aceite de pepitas de uvas, aceite de mostaza, aceite de oliva, aceite de grano de palma, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, escualeno, escualano, aceite de semilla de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de semilla de soja hidrogenado, aceite de semilla de soja parcialmente hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, triglicéridos modificados, glicéridos caprílico/cáprico, triglicéridos fraccionados, gliceril tricaprato, gliceril tricaproato, gliceril tricaprillato, gliceril tricaprillato/caprato, gliceril tricaprillato/caprato/laurato, gliceril tricaprillato/caprato/linoleato, gliceril tricaprillato/caprato/estearato, gliceril trilaurato, gliceril trilinoleato, gliceril trilinolenato, gliceril trioleato, gliceril triundecanoato, glicéridos linoleicos, glicéridos poliglicolizados saturados, triglicérido sintético de cadena media que contiene principalmente cadenas de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados y mezclas de los mismos.

35 En la presente invención pueden usarse ejemplos de mono y diglicéridos que incluyen monopropilenglicol y diésteres que tienen de 15 a 40 átomos de carbono, incluyendo aceites de coco hidrolizados (por ejemplo Capmul MCM), aceite de maíz hidrolizado (por ejemplo Maisine 35-1).

40 Los monoglicéridos y diglicéridos son mono- o di-ésteres de ácidos grasos saturados de glicerol que tienen una longitud de cadena de ocho a dieciséis átomos de carbono.

En la presente invención también pueden usarse aceites esenciales.

Al aceite puede añadirse un antioxidante adecuado.

45 Preferiblemente la capa bioadhesiva comprende del 1 al 60% en peso del aceite farmacéuticamente aceptable, más preferiblemente del 10 al 50% en peso, más preferiblemente aún del 20 al 40% en peso en base al peso total de la capa bioadhesiva.

50 Preferiblemente, la fase hidrófila continua de la dispersión de poliaphron comprende agua. Adicionalmente, la fase hidrófila continua puede comprender un co-disolvente tal como un alcohol alifático, polietilenglicol, propilenglicol o glicerol, o mezclas de los mismos y/o un agente gelificante, agente espesante, un modificador de la reología y un estabilizador. Los agentes gelificantes adecuados incluyen gomas de alginato o sus sales, goma de guar, goma de algarrobo, goma de xantano, goma arábiga, gelatina, hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa o sus sales, bentonitas, silicatos de aluminio de magnesio, "Carbómeros" (sales de polímeros de ácido acrílico reticulados) o gliceril polimetacrilatos o sus dispersiones en glicoles, o un polímero de polivinilpirrolidona o un copolímero hidrodispersable de los mismos o cualquier mezcla apropiada de cualquiera de estos polímeros y gomas.

Como alternativa, la fase hidrófila puede ser no acuosa o esencialmente no acuosa. La fase hidrófila puede ser,

por ejemplo, un alcohol alifático, polietilenglicol, propilenglicol o glicerol o mezclas de los mismos.

Los tensioactivos usados en la presente invención pueden incorporarse en una o ambas fases de la dispersión (o dispersiones) de poliaphron. El tensioactivo usado en la presente invención es preferiblemente un alquil poliglicol éter, un alquil poliglicol éster, un alcohol etoxilado, un éster de ácidos grasos de polioxietileno de sorbitán, un éster de ácidos grasos de polioxietileno, un tensioactivo iónico o no iónico, un aducto de aceite de ricino /polioxietilenglicol hidrogenado que contienen de 25 a 60 grupos etoxi, un aducto de aceite de ricino/polioxietilenglicol que contiene de 25 a 45 grupos etoxi, un éster de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo Span 20 o Span 80), un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo Pluronic L121 o Pluronic F68) o una mezcla de los mismos.

Se entenderá que pueden usarse otros tensioactivos adecuados.

Preferiblemente el parche bioerosionable de la presente invención comprende menos del 5% en peso de tensioactivo, más preferiblemente menos del 2% en peso, más preferiblemente aún menos del 1% en peso del parche bioerosionable.

El agente farmacéuticamente activo puede estar sustancialmente presente bien sea en la fase continua o discontinua de la dispersión de poliaphron. Como alternativa, el agente farmacéuticamente activo puede estar sustancialmente presente tanto en la fase continua como en la discontinua. Esto se determinará, en parte, por la solubilidad del agente farmacéuticamente activo en una fase específica.

Preferiblemente la capa bioadhesiva comprende del 0,0001 al 60% en peso del agente farmacéuticamente activo, más preferiblemente del 0,1 al 50% en peso, más preferiblemente aún del 1 al 30% en peso en base al peso total del parche bioerosionable. Sin embargo, se entenderá que la cantidad preferida del agente farmacéuticamente activo dependerá de diversos factores. Por ejemplo, dependerá del método propuesto de aplicación del parche, es decir, dermal o sublingual, del agente farmacéuticamente específico usado, de la solubilidad del agente activo y del propósito del tratamiento.

Cuando el agente farmacéuticamente activo es un "fármaco poco hidrosoluble", éste se disuelve preferiblemente en la fase oleosa de la dispersión de poliaphron. Como se usa en este documento, la expresión poco hidrosoluble significa un fármaco que se disolverá el agua en una cantidad inferior al 1% en peso. En esta realización puede ser ventajoso usar un co- emulsionante en la formación de la dispersión de poliaphron en una cantidad suficiente para completar la solubilización del fármaco poco hidrosoluble. Un co-emulsionante adecuado es un fosfoglicérido, un fosfolípido, por ejemplo lecitina, o un ácido graso libre que es líquido a temperatura ambiente, por ejemplo ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico o ácido linolenico.

El agente farmacéuticamente activo puede seleccionarse, por ejemplo, de un agente analgésico o antiinflamatorio, un antihelmíntico, un agente antiarrítmico, un anticoagulante, un antidepresivo, un agente anti-diabético, un agente anti-epiléptico, un agente anti-fúngico, un agente anti gota, un agente anti-hipertensión, un agente anti-malaria, un agente anti-migraña, un agente anti-muscarínico, un agente anti-neoplásico, un agente anti-protozario, un agente anti-tiroideo, un ansiolítico, sedante, agente hipnótico o neuroléptico, un corticosteroide, un diurético, un agente antiparkinsoniano, un agente gastrointestinal, un antagonista del receptor de histamina H1, un agente regulador lipídico, un agente antianginal, un agente tiroideo, un agente nutricional, un agente antipirético, un agente antibacteriano, un inmunosupresor, un agente antiviral, hormonas hipotálamicas o pituitarias, hormonas sexuales, prostaglandinas, vacunas, antitusivos, anestésicos locales, inmunoglobulinas y antisueros, un analgésico opioide, un estimulante, un vector viral para terapia génica o una mezcla terapéutica de los mismos.

Preferiblemente el estimulante es nicotina.

En la presente invención, los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos que pueden usarse incluyen los siguientes:

Agentes analgésicos y antiinflamatorios: aceclofenaco, aloxiprina, auranofina, azapropazona, buprenorfina, benorilato, capsaicina, celecoxib, diflunisal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno de calcio, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, quetoprofeno, lornoxicam, meclofamato, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, refocoxib, sulindac, suxibuzona, tolmetin, zileuton.

Agentes antihelmínticos: albendazol, hidroxinaftoato de befenio, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxfendazol, oxantel, prazicuantel, pirantel, triabendazol.

Agentes antiarrítmicos: amiodarona, disopiramida, sulfato de quinidina.

Agentes antibacterianos: penicilina benetamina, cinoxacina, ciprofloxacina, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, ácido nalidíxico, nitrofurantoina, rifampicina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiacina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim, cefrozil, ácido fusídico, muciprocina, nifuroxácida, oxacilina, esparfloxacina, sulfadoxina, telitromicina, trovafloxacina.

Anticoagulantes: dicoumarol, dipiridamol, nicoumalona, fenindiona, clopidogrel, tirofibrán.

Antidepresivos: amoxapina, maprotilina, trimipramina, paroxetina, sertralina.

Antidiabéticos: acetohexamina, clorpropamida, glibenclamida, glicazida, tolazamida, insulina, tolbutamida, rasiglitzona, pioglitazona y glimepirida.

5 Antiepilépticos: beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, metoína, metsuximida, metilfenobarbitona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiam, ácido valproico y tiagabina.

Agentes antifúngicos: azitromicina, oxiconazol, tolnaftato, voriconazol, anfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, quetoconazol, miconazol, natamicina, nitrato de sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico.

10 Agentes antigota: alopurinol, probenecid, sulfpirazona.

Agentes antihipertensivos: amlodipina, benidipina, candesartan cilexetil, clonidina, darodipina, diazoxida, eprosartan, felodipina, irbesartan, irinotecan, isradipina, losartan, minoxidil, nicardipina, nifedipina, nimodipina, prazosin, raubasina, reserpina, tamsulosina, telmisartan, valsartan.

15 Agentes antimalaria: amodiaquina, cloroquina, halofrantina, mefloquina, proguanil, pirimetamina, sulfato de quinina.

Agentes antimigraña: dihidroergotamina mesilato, ergotamina, metisergida, pizotifen, alpioprida, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan.

Agentes antimuscarínicos: atropina, benzexol, biperiden, hiosciamina, bromuro de mepenzolato, tropicamida.

20 Agentes antineoplásicos e inmunosupresores: aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, azatioprina, bicalutamida, busulfan, clorambucil, clobetasol, ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etopóxido, exemestano, gefitinib, letrozol, lomustina, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, mofetil micofelonato, nilutanida, paclitaxel, procarbazona, sirolimus, tacrolimus, tamoxifen, testolactona, toremifina.

Agentes antiprotozoarios: clioquinol, diiodohidroxiquinolina, diloxanida, diniltomida, furzolidona, metronidazol, nitrofurazona, tinidazol, atovacuona, ornidazol.

25 Agentes antitiroideos: carbimazol, propiltiouracilo.

Agentes antivirales: adefovir dipovoxil, amprenavir, efavirenz, lopinavir, nelfinavir, penciclovir, ritonavir, saquinavir, tipranavir.

30 Ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y neurolépticos: aripiprazol, eszopaclona, paroxetina, sertindol, zaleplon, zolpidem, alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiacepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clobazam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, fluanisona, flunitrazepam, fluopromazina, flupentisol decanoato, flufezacina decanoato, flurazepam, haloperidol, lorazepam, lormetazepam, medazepam, meprobamato, metacualona, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbitona, perfenacina pimozida, proclorperazina, sulpirida, temazepam, tioridazina, triazolam, zopiclona.

β-bloqueantes: nadolol, pindolol.

35 Agentes broncodilatadores y anti-asmáticos: zafirlukast, zileuton.

Agentes inotrópicos cardíacos: digitoxina, digoxina, lanatosida C, medigoxina.

40 Corticoesteroides: beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona acetato, desoximetasona, dexametasona, fludrocortisona acetato, flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, clobetasol, clobetasona, desonida, mometasona, rimexocona.

Diuréticos: acetazolamida, amilorida, bendrofluazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, frusemida, metolazona, espironolactona, triamterena.

Agentes antiparkinsonianos: bromocriptina, apomorfina, selegilina.

Agentes para la disfunción eréctil: sildenafil, vardenafil, tadalafil.

45 Agentes gastrointestinales: bisacodil, cimetidina, difenoxilato, domperidona, famotidina, loperamida, droperidol, dronabinol, nabilona, palonosetrona, granisetrona, ondansetrona, pizotifen, mesalazina, omeprazol, sulfasalazina.

Antihistaminas: cinnarizina, ciclizina, ciproheptadina, dimenhidrinato, meclozina, oxatomida, terfenadina,



- 5 acrivastina, antazolina, azatadina, azelastina, bramazina (bromodifenhidramina), bromfeniramina, buclizina, carbinoxamina, cabastina, carebastina, cetirizina, clorclizina, clorfenamina (clorfeniramina), clorfenoxamina, cloropirileno, cinnarizina, clemastina, clocinizina, ciclizina, ciproheptadina, dectropina, desloratidina, difenilhidramina, dimenhidrinato, difenilpiralina, doxilamina, ebastina, embramina, emedastina, epinastina, fexofenadina, flunarizina, halopiramina, histapirrodina, homoclorclizina, hidroxizina, isotependilo, levocabastina, loratadina, mebhidrolina, meclozina, mefenidramium, mepiramina, mequitazina, metdilazina, mizolastina, oloptadina, oxatomida, oxomemazina, fenindamina, feniramina, feniltoloxamina, pimetixeno, prometazina, propiomazina, pirrobutamina, rupatadina, setastina, talastina, temelastina, terfenadina, tieliperazina, trimetobenzamida, tripelenamina, triprolidina, tritocualina.
- 10 Agentes reguladores de lípidos: bezafibrato, clofibrato, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastina, fenofibrato, gemfibrozil, probucol.
- Nitratos y otros agentes anti-anginales: amil nitrato, gliceril trinitrato, dinitrato isosórbido, tetranitrato de pentaeritritol.
- Agentes nutricionales: betacaroteno, vitamina A, vitamina B2, vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B12.
- 15 Analgésicos opioides: codeína, dextropropoxifeno, diamorfina, dihidrocodeína, meptazinol, morfina, pentazocina, fentanilo.
- Hormonas sexuales: clomifeno, danazol, etinil estradiol medroxiprogesterona acetato, mestranol, metiltestosterona, noretisterona, norgestrel, estradiol, estrógenos conjugados, progesterona, estanozol, estibestrol, testosterona, tibolona.
- Estimulantes: dexamfetamina, dexfenfluramina, mazindol, nicotina.
- 20 El vector viral puede ser un retrovirus (tal como el virus de la leucemia murina de Moloney), un lentivirus, un adenovirus, un virus adeno-asociado (AAV) o una sustancia nano-modificada por ingeniería genética tal como Ormosil.
- El agente activo puede ser un anticuerpo monoclonal.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables, isómeros y derivados de las mismas pueden sustituirse por estos fármacos. Las sales farmacéuticamente adecuadas incluyen, por ejemplo, hidrocloreto, maleato, tartrato, embonato. Pueden usarse mezclas de agentes farmacéuticamente activos que son terapéuticamente eficaces.
- El parche bioerosionable de la presente invención se presenta preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. Cada dosificación del parche puede comprender de 0,05 mg a 500 mg, y en particular de 0,1mg a 20 mg del agente farmacéuticamente activo. Se entenderá que la dosis unitaria preferida dependerá del agente particular farmacéuticamente activo usado y del método deseado de aplicación del parche.
- 30 Cuando el parche es un parche bucal o sublingual, también pueden añadirse una diversidad de agentes saporíferos. Puede usarse cualquier cantidad y tipo de agentes saporíferos artificiales y/o naturales adecuados de cualquier modo sensorialmente aceptables. Por ejemplo, el saporífero puede constituir del 0,1% al 20% en peso del peso total del parche, preferiblemente del 0,5% al 5% en peso. Los agentes saporíferos pueden incluir, por ejemplo, aceites esenciales, saporíferos sintéticos o mezclas, que incluyen, pero sin limitación, aceites derivados de plantas y frutas tales como aceites cítricos, esencias frutales, aceite de menta, aceite de hierbabuena, otros aceites mentolados, aceites de clavo, aceite de gaulteria, anís y similares, componentes saporíferos con propiedades germicidas, tales como, mentol, eucaliptol, timol y combinaciones de los mismos.
- 35 En el parche pueden incluirse agentes colorantes. Estos pueden incluir, por ejemplo, colorantes alimentarios y tintes naturales adecuados para aplicaciones farmacológicas y pueden estar presentes en cantidades del 0,01% al 1,5% en peso del total del parche.
- 40 En una realización preferida la capa no bioadhesiva comprende un agente saporífero y/o un agente colorante.
- En otra realización la capa no bioadhesiva comprende al menos una dispersión de poliaphron. La dispersión de poliaphron puede comprender un agente saporífero, un agente colorante, una composición enmascarante del sabor y/o una fragancia o un componente neutralizante/enmascarante odorífero.
- 45 El parche de la presente invención puede comprender un opacificante, o una mezcla de opacificantes. El opacificante puede añadirse para obtener un parche opaco o para proteger a los agentes farmacéuticamente activos, sensibles a la luz, dispersos dentro de dicho parche. Los opacificantes pueden estar presentes en una cantidad del 0,01% al 5% en peso, preferiblemente del 0,1% al 3% en peso del peso total del parche y puede seleccionarse del grupo de dióxido de titanio, carbonato cálcico, óxido de hierro y arcilla de bentonita y talco. Preferiblemente el
- 50 opacificante es dióxido de titanio.
- El parche puede comprender disgregantes, cargas y materiales formadores de volumen. Para ayudar a la disolución también pueden incluirse sales y otros materiales muy solubles de bajo peso molecular. Adicionalmente y/o como alternativa, la presencia de sales puede influir en el proceso osmótico y en la estabilización del parche. La

presencia de materiales formadores de volumen y cargas en el parche puede ser útil ya que ayudan a procesar y fabricar el parche (por ejemplo acelerando el secado). Adicionalmente, estos pueden ayudar a la disolución final y al rendimiento del parche. El parche puede comprender del 0,1 al 40% en peso de los materiales formadores de volumen y/o cargas, en base al peso total en seco del parche, preferiblemente del 5% al 30% y más preferiblemente del 15 al 25% en peso.

Son ejemplos de materiales formadores de volumen y cargas adecuados el carbonato cálcico, pigmentos, sílices ahumados, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, silicato de magnesio de aluminio y arcillas de bentonita y caolín.

En una realización de la presente invención el agente farmacéuticamente activo es nicotina y la capa no bioadhesiva comprende un agente saporífero.

En una realización de la presente invención el parche bioerosionable es un parche sublingual, que comprende una capa bioadhesiva y una capa no bioadhesiva, en la que la capa bioadhesiva comprende una dispersión de poliaphron y un polímero bioadhesivo y en la que la dispersión de poliaphron comprende un agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente el agente farmacéuticamente activo es nicotina. En esta realización, preferiblemente el polímero no bioadhesivo comprende gelatina y un agente saporífero. Preferiblemente la capa bioadhesiva comprende alcohol de polivinilo y/o polivinilpirrolidona. Puesto en la boca, la capa bioadhesiva se adhiere a la base de la cavidad sublingual de manera que la capa no bioadhesiva pueda ponerse en contacto con la parte inferior de la lengua del usuario. Esta realización tiene diversas ventajas. En particular, la formulación de esta invención proporciona un parche fuerte flexible y cómodo. Adicionalmente, el agente saporífero presente en la capa no bioadhesiva proporciona una función enmascarante del sabor. Este puede ser de particular uso cuando el agente farmacéuticamente activo tiene un sabor desagradable, por ejemplo, nicotina.

Se entenderá que mediante una cuidadosa elección de los polímeros usados en las capas bioadhesiva y no bioadhesiva, el parche bioerosionable puede diseñarse de tal manera que la capa bioadhesiva o la capa no bioadhesiva se disuelva y/o disperse a una mayor velocidad que la otra capa. Por ejemplo, esto se prefiere cuando el parche es un parche sublingual, donde la capa no bioadhesiva comprende un agente enmascarante del sabor o saporífero, para que la capa no bioadhesiva se disuelva y/o se disperse a una menor velocidad que la capa bioadhesiva.

El parche bioerosionable puede comprender más de una capa bioadhesiva y/o no bioadhesiva.

El tamaño y forma del parche bioerosionable se determinara por el uso deseado de dicho parche, por ejemplo, para disolver en la boca o para aplicar en una herida abierta o insertar en el recto o en la vagina según se requiera. Las formas adecuadas incluyen discos, elipses, cuadrados, rectángulos y paralelepípedos. El área superficial de la capa no bioadhesiva es preferiblemente mayor que el área superficial de la capa bioadhesiva.

Cuando las capas bioadhesiva y no bioadhesiva son películas, el grosor del dispositivo puede variar, dependiendo del grosor de cada una de las capas. Preferiblemente el grosor de la doble capa varía de 0,05 a 3 mm y más preferiblemente de 0,2 a 2 mm e incluso más preferiblemente entre 0,3 y 1,5. El grosor de cada capa puede variar del 10 al 99% del grosor total del dispositivo y preferiblemente varía del 30 al 60%.

El parche bioerosionable, como se describe en este documento, puede comprender adicionalmente al menos una lámina desplegable que puede proporcionarse en una o en ambas capas bioadhesiva y/o no bioadhesiva. Para facilitar la manipulación y por comodidad, se proporciona, preferiblemente una lámina desplegable al menos en la capa bioadhesiva. En la técnica se conocen bien materiales adecuados para dicha lámina desplegable e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, polietileno, tereftalato de polietileno, polipropileno, poliestireno, cloruro de polivinilo, y acetato de polivinilo.

El parche bioerosionable de la presente invención puede proporcionarse en un sistema de envasado hermético al aire con objeto de impedir el deterioro. En la técnica se conocen sistemas adecuados.

Una ventaja del parche bioerosionable para su uso en el administración bucal o sublingual es que, a diferencia de la absorción desde el intestino, el agente farmacéuticamente activo se introduce en la circulación sistémica desde la cavidad bucal hasta un punto en el que la sangre no va inmediatamente hacia el hígado (donde la mayoría se metaboliza antes de que pueda realizar su efecto deseado). Al evitar el metabolismo hepático se mejora drásticamente la biodisponibilidad del agente farmacéuticamente activo. A diferencia de otras formas de dosificación de administración bucal, tales como películas secas, comprimidos de rápida disolución, pastillas para chupar y similares, el parche de la presente invención tiene la ventaja de que las capas bioadhesiva y no bioadhesiva pueden formularse para ser blandas, flexibles y cómodas para usar a la vez que tienen una concentración relativamente alta del agente farmacéuticamente activo y en particular un agente farmacéuticamente activo liposoluble para liberar de una forma rápidamente absorbida. La mayoría de las formas de dosificación de administración bucal conocidas en la técnica no son adecuadas para administrar fármacos poco hidrosolubles. Dado que la capa bioadhesiva puede mantener en su sitio al parche de la presente invención, ventajosamente el agente farmacéuticamente activo generalmente no se perderá por deglución, por lo que se proporciona una dosis más coherente.

En una realización de la presente invención el parche bioerosionable comprende una capa bioadhesiva, en el

5 que la capa bioadhesiva comprende una primera dispersión de poliaphron que comprende un primer agente farmacéuticamente activo y una segunda dispersión de poliaphron adicional que comprende un segundo agente farmacéuticamente activo. El primer y segundo agente farmacéuticamente activo puede idéntico o diferente. En esta realización el agente farmacéuticamente activo puede ser, por ejemplo, nadolol y lorazepam (para la ansiedad), azelastina y quetoprofeno (como antihistamínico y para el dolor), simvastatina y ezetimiba (estatina en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol).

En una realización de la presente invención se proporciona un apósito que comprende el parche bioerosionable como se describe en este documento.

10 En otra realización de la presente invención se proporciona una cápsula bioerosionable que comprende el parche bioerosionable como se describe en este documento. En la técnica se conocen bien materiales adecuados para fabricar cápsulas bioerosionables e incluyen, por ejemplo, HPMC (hidroxipropil metil celulosa) con un recubrimiento entérico tal como acetato ftalato de celulosa. Como la cápsula viaja a través del sistema intestinal de un paciente, la cápsula actuará como un recubrimiento protector para el parche, hasta que la cápsula se sitúe en la posición deseada. Después la cápsula se diseña para disolver, degradar o disgregar para permitir que el parche se adhiera a la membrana mucosa y administrar el agente farmacéuticamente activo a medida que se disuelve, se degrada o se disgrega.

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para fabricar el parche, como se define en este documento, que comprende la formación de una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo; mezclar dicha dispersión de poliaphron y un polímero bioadhesivo para formar una capa bioadhesiva y proporcionar sobre dicha capa bioadhesiva una capa no bioadhesiva.

20 La capa bioadhesiva puede formarse imprimiendo el polímero bioadhesivo sobre una superficie temporal o sobre una capa preexistente.

25 En otro aspecto se proporciona un método para fabricar el parche bioerosionable, como se describe en este documento, que comprende formar una capa no bioadhesiva y proporcionar sobre dicha capa no bioadhesiva una capa bioadhesiva, en el que la capa bioadhesiva comprende una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo y un polímero bioadhesivo.

La capa no bioadhesiva puede formarse imprimiendo el polímero no bioadhesivo sobre una superficie temporal o sobre una capa preexistente.

30 En una realización cuando la capa bioadhesiva comprende un polímero formador de película bioadhesiva que comprende una dispersión de poliaphron, la capa bioadhesiva puede formarse fundiendo el polímero formador de película y dejando que se seque. Cuando la película está seca la capa no bioadhesiva puede proporcionarse sobre la capa bioadhesiva y dejar que se seque (si la capa no bioadhesiva comprende un polímero formador de película), o dejar que atraviese una transición sol gel (por ejemplo, si se usa gelatina).

Antes de aplicar la segunda capa, las capas pueden estar secas, parcialmente secas o pueden estar húmedas.

35 La capa bioadhesiva y/o no bioadhesiva puede formarse por técnicas bien conocidas en el campo técnico tales como por impresión, inmersión pelicular, recubrimiento pelicular, fundición pelicular, recubrimiento por centrifugado o por pulverización seguido de secado. La solución de recubrimiento puede aplicarse usando una diversidad de métodos que incluyen cuchilla rascadora, extrusión, rodillo, pulverización, pintado o enjuagado con cepillo. La capa puede fabricarse sobre un soporte apropiado tal como una superficie temporal o sobre una capa preexistente. La solución puede aplicarse del grosor deseado y secarse (si se requiere) usando un horno o preferiblemente un flujo de gas calentado (tal como aire). La superficie temporal puede ser un papel recubierto con polímero, Mylar o cualquier otro sustrato apropiado no deformable e impermeable. Preferiblemente, la superficie mantiene a la película estable dimensionalmente durante los procesos de recubrimiento y regulación/secado aunque permite que la capa/parche resultante se libere (por ejemplo desplegándose) cuando se necesite. Puede preferirse cortar la película sobre este sustrato con la geometría apropiada deseada y después despegar el producto resultante. El contenido en sólidos de la solución de recubrimiento, la viscosidad de la solución resultante y el grosor del recubrimiento aplicado determina la cantidad de película de recubrimiento a depositar sobre la superficie de fundición.

45 En el método de fabricación del parche bioerosionable, como se define en este documento, pueden realizarse etapas apropiadas para evitar o reducir cualquier degradación o pérdida del agente farmacéutico. Un experto en la materia sabrá que etapas pueden realizarse. Estas pueden incluir control de temperatura, atmósfera, contaminantes y luz. Por ejemplo el método para fabricar el parche puede requerir secado a baja temperatura en un gas fluido inerte con filtración apropiada y en un medio oscuro para evitar la descomposición o contaminación del agente farmacéutico. También puede ser necesario considerar otros factores específicos que serían obvios para un experto en la materia.

55 En el parche pueden incorporarse polímeros en polvo por adición sobre otra capa polimérica húmeda (o parcialmente húmeda) o sobre una capa adhesiva completamente seca. En el caso del formato "húmedo" el exceso de agua ayuda a hidratar el polímero haciendo que se fije sobre la capa polimérica existente. Habitualmente, el nivel de agua presente no es suficiente para hidratar/disolver completamente el polímero en polvo, sólo es suficiente para hacerlo adherente. Después, el sistema se seca adicionalmente. En el caso del sistema "adhesivo" se funde una capa

base muy plastificada y se seca completamente. Después se aplica el polvo sobrante sobre esta capa y se adhiere una determinada proporción sobre la capa base debido a esta adherencia inherente de las capas.

Entre la capa bioadhesiva y la no bioadhesiva puede proporcionarse un polímero adicional compatibilizante (formador de puentes). El polímero adicional compatibilizante (formador de puentes) une la capa bioadhesiva y la no bioadhesiva entre sí para impedir o impedir sustancialmente la separación durante el uso.

En una realización de la presente invención se proporciona un método para administrar el parche bioerosionable, como se describe en este documento, a un ser humano o a un animal, que comprende aplicar el parche bioerosionable, como se describe en este documento, a una superficie mucosa del ser humano o del animal. Las superficies mucosas incluyen, pero sin limitación, superficies corneales, conjuntivales, nasales, bucales, sublinguales, pulmonares, gástricas, intestinales, uterinas, en la vejiga, en el recto y vaginales. Este método puede usarse para el tratamiento de depresión, drogodependencia, diabetes, epilepsia, infección fúngica, gota, hipertensión, malaria, migrañas, enfermedad de Parkinson, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, eczema, dolor local o sistémico, colesterol elevado, inflamación, insomnio, infecciones protozoarias, infección por tenia, arritmia, trombosis, angina de pecho, reacción alérgica, desequilibrio tiroideo, psoriasis, retención hídrica o infección gastrointestinal. El parche bioerosionable puede colocarse localmente sobre una superficie mucosa de un paciente/mamífero por ejemplo, manualmente o durante cirugía. Como alternativa o adicionalmente, el parche bioerosionable puede colocarse sobre una superficie mucosa de un paciente/mamífero indirectamente, por ejemplo, incluyendo el parche de la presente invención, en una cápsula adecuada para la administración oral.

En otra realización de la presente invención se proporciona un kit de partes que comprende:

(i) al menos una capa bioadhesiva que comprende al menos una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo y al menos un polímero bioadhesivo; y

(ii) al menos una capa no bioadhesiva.

La presente invención se ilustra, adicionalmente, mediante los siguientes ejemplos.

#### Preparación de Poliaphron

En un recipiente adecuado se introdujo la fase acuosa de la dispersión de poliaphron. La fase oleosa se añadió a una velocidad constante con agitación, usando un agitador de barrido o un mezclador orbital. Después de finalizar la adición de aceite, la agitación continuó hasta que el tamaño de las gotas oleosas se estabilizó o alcanzaron un tamaño deseado.

#### Dispersión de poliaphron 1 % (p/p) Peso (g.)

##### Fase Oleosa

|                           |      |       |
|---------------------------|------|-------|
| Aceite de semilla de soja | 71,7 | 21,51 |
| Cremophor RH 40 (BASF)    | 1,0  | 0,3   |
| Nicotina                  | 17,3 | 5,19  |

##### Fase acuosa

|                                |     |      |
|--------------------------------|-----|------|
| Poloxamer 188 (10% p/p) (BASF) | 8,2 | 2,46 |
| en agua desmineralizada        | 1,8 | 0,54 |
| Nicotina                       | 100 | 30   |

% (p/p)

Peso (g)

#### Dispersión de poliaphron 2

##### Fase oleosa

|                           |      |       |
|---------------------------|------|-------|
| Aceite de semilla de soja | 79,9 | 23,97 |
| Cremophor RH 40 (BASF)    | 1,0  | 0,3   |
| Nicotina                  | 9,1  | 2,73  |

##### Fase acuosa

|                                                        |     |      |
|--------------------------------------------------------|-----|------|
| Poloxamer 188 (10% p/p) (BASF) en agua desmineralizada | 9,1 | 2,73 |
| Nicotina                                               | 100 | 30   |
|                                                        | 100 | 30   |

|                                                 |         |          |
|-------------------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 3                      | % (p/p) | Peso (g) |
| <i>Fase oleosa</i>                              |         |          |
| Aceite de semilla de soja                       | 88,5    | 53,4     |
| Vitamina E Acetato                              | 0,5     | 0,3      |
| Span 80                                         | 1,0     | 0,6      |
| <i>Fase acuosa</i>                              |         |          |
| Poloxamer 188 (10% p/p) en agua desmineralizada | 10,0    | 6,0      |
|                                                 | 100     | 60,0     |

  

|                                                 |         |          |
|-------------------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 4                      | % (p/p) | Peso (g) |
| <i>Fase oleosa</i>                              |         |          |
| Waglinol 3/9280                                 | 78,5    | 23,55    |
| Sabor Lima 051.182/T                            | 10,0    | 3,0      |
| Oleth 10                                        | 0,75    | 0,225    |
| Etocas 29                                       | 0,75    | 0,225    |
| <i>Fase acuosa</i>                              |         |          |
| Poloxamer 188 (10% p/p) en agua desmineralizada | 10,0    | 3,0      |
|                                                 | 100     | 30       |

  

|                                                 |         |          |
|-------------------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 5                      | % (p/p) | Peso (g) |
| <i>Fase oleosa</i>                              |         |          |
| Aceite de semilla de soja                       | 83,55   | 25,06    |
| Nicotina                                        | 5,55    | 1,67     |
| Monooleato de sorbitán                          | 0,90    | 0,27     |
| <i>Fase acuosa</i>                              |         |          |
| Poloxamer 188 (10% p/p) en agua desmineralizada | 10,0    | 3,0      |
|                                                 | 100     | 30       |

  

|                                                 |         |          |
|-------------------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 6                      | % (p/p) | Peso (g) |
| <i>Fase oleosa</i>                              |         |          |
| Ibuprofeno                                      | 6,6     | 0,66     |
| (-) Mentol                                      | 2,2     | 0,22     |
| Sabor a menta 501500T                           | 8,90    | 0,89     |
| Cremophor RH 40                                 | 0,90    | 0,09     |
| Span 80                                         | 0,60    | 0,06     |
| Aceite de oliva                                 | 80,80   | 8,08     |
| <i>Fase acuosa</i>                              |         |          |
| Poloxamer 188 (10% p/p) en agua desmineralizada | 10,0    | 1,00     |
|                                                 | 100     | 10,00    |

## Preparación de la capa bioadhesiva

Usando un recipiente adecuado, los componentes de las capas bioadhesivas se mezclaron en condiciones de

baja cizalla. Las soluciones bioadhesivas 4 y 5 se calentaron a 80 grados centígrados para facilitar la disolución del poli(alcohol vinílico). La capa bioadhesiva 4 se expuso a alta cizalla (2000 rpm) mezclando para asegurar la distribución adecuada de las partículas de pigmento.

La capa bioadhesiva 6 se fabricó calentando a 55 grados centígrados con agitación a baja cizalla. El sistema se mantuvo a esa temperatura hasta su uso.

| Capa bioadhesiva 1                                                 | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Solución de alcohol polivinílico en agua desmineralizada (20% p/p) | 87,3    | 10       |
| Dispersión de poliaphron 1                                         | 8,4     | 0,96     |
| Glicerina                                                          | 4,3     | 0,50     |
|                                                                    | 100     | 11,46    |

| Capa bioadhesiva 2                                                 | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Solución de alcohol polivinílico en agua desmineralizada (20% p/p) | 87,3    | 10       |
| Dispersión de Poliaphron 2                                         | 8,4     | 0,96     |
| Glicerina                                                          | 4,3     | 0,50     |
|                                                                    | 100     | 11,46    |

| Capa bioadhesiva 3                                                 | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Solución de alcohol polivinílico en agua desmineralizada (20% p/p) | 91,30   | 91,30    |
| Dispersión de poliaphron 3                                         | 8,70    | 8,70     |
|                                                                    | 100     | 100      |

| Capa bioadhesiva 4                                        | % (p/p) | Peso (g) |
|-----------------------------------------------------------|---------|----------|
| Agua                                                      | 50,83   | 15,25    |
| Poli(alcohol vinílico)<br>(Gohsenol EG-05, Nippon Gohsei) | 15,73   | 4,72     |
| Dióxido de titanio<br>(C47-060, Suncroma)                 | 3,48    | 1,04     |
| Sorbitol                                                  | 9,43    | 2,83     |
| Cloruro de sodio                                          | 4,71    | 1,41     |
| Dispersión de poliaphron 5                                | 15,82   | 4,75     |
|                                                           | 100,00  | 30,00    |

| Capa bioadhesiva 5                                | % (p/p) | Peso (g) |
|---------------------------------------------------|---------|----------|
| Poli(vinilpirrolidona)<br>(Polyplasdone K32, ISP) | 32,35   | 9,71     |
| Cloruro de sodio                                  | 1,80    | 0,54     |
| Sorbitol                                          | 13,88   | 4,16     |
| Poli(alcohol vinílico) (Gohsenol EG-05)           | 5,32    | 1,60     |
| Agua                                              | 21,24   | 6,37     |
| Dispersión de poliaphron 6                        | 25,41   | 7,62     |
|                                                   | 100,00  | 30,00    |

Capa bioadhesiva 6

|                            |       |       |
|----------------------------|-------|-------|
| Poli(vinilpirrolidona) K90 | 10,0  | 5,0   |
| Xilitol                    | 5,0   | 2,5   |
| Gelatina                   | 20,0  | 10,0  |
| Agua                       | 56,00 | 28,00 |
| Colorante alimentario      | 0,25  | 0,12  |
| Dispersión de poliaphron 6 | 8,75  | 4,38  |
|                            | 100   | 50,0  |

Preparación de soluciones poliméricas no bioadhesivas

5 Las soluciones poliméricas no bioadhesivas 1 a 5 se disolvieron y se mezclaron con agitación a baja cizalla a 50 grados centígrados hasta producir una mezcla homogénea.

La solución polimérica 6 no bioadhesiva, se mezcló con agitación a baja cizalla a 85 grados centígrados hasta producir una mezcla homogénea. Todas las soluciones se mantuvieron a temperaturas elevadas hasta su uso.

Solución polimérica no bioadhesiva 1

|                        | % (p/p) | Peso (g) |
|------------------------|---------|----------|
| Calidad de gelatina GP | 30      | 30       |
| Agua desmineralizada   | 55      | 55       |
| Glicerina              | 15      | 15       |
|                        | 100     | 100      |

Solución polimérica no bioadhesiva 2

|                                      | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 3           | 10      | 1        |
| Solución polimérica no bioadhesiva 1 | 90      | 9        |
|                                      | 100     | 100      |

Solución polimérica no bioadhesiva 3

|                                      | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------------------|---------|----------|
| Dispersión de poliaphron 4           | 10      | 1        |
| Solución polimérica no bioadhesiva 1 | 90      | 9        |
|                                      | 100     | 100      |

Solución polimérica no bioadhesiva 4

|          | % (p/p) | Peso (g) |
|----------|---------|----------|
| Gelatina | 28,24   | 3,53     |
| Sorbitol | 20      | 2,5      |
| Agua     | 51,76   | 6,47     |
|          | 100     | 12,5     |

## Solución polimérica no bioadhesiva 5

|                                             | % (p/p) | Peso (g) |
|---------------------------------------------|---------|----------|
| Gelatina                                    | 24,53   | 21,18    |
| Sorbitol                                    | 24,53   | 21,18    |
| Celulosa microcristalina (Chemfields PH101) | 5,79    | 5,00     |
| Colorante alimentario azul                  | 0,17    | 0,15     |
| Metabisulfito de sodio                      | 0,03    | 0,03     |
| Agua                                        | 44,95   | 38,82    |
|                                             | 100     | 86,36    |

## Solución polimérica no bioadhesiva 6

|                          | % (p/p) | Peso (g) |
|--------------------------|---------|----------|
| k-carragenina            | 2,0     | 0,8      |
| Celulosa microcristalina | 15,0    | 6,0      |
| Xilitol                  | 5,0     | 2,0      |
| Agua                     | 78,0    | 31,2     |
|                          | 100     | 40,0     |

## Capas complementarias

Todas las capas complementarias se mezclaron manualmente.

| Capa complementaria 1                                                                   | % (p/p) | Peso (g) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Solución de poli(alcohol vinílico) (Gohsenol EG-05) en agua desmineralizada (25.5% p/p) | 87,76   | 8,78     |
| Sorbitol                                                                                | 1,73    | 0,17     |
| Sacarosa                                                                                | 10,51   | 1,05     |
|                                                                                         | 100,00  | 10,00    |

## Capa complementaria 2

Polvo Noveon AA-1 (poli(acido acrílico) modificado, Noveon)

| Capa complementaria 3                                                                                | % (p/p) | Peso (g) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------|
| Sorbitol                                                                                             | 11,84   | 4,50     |
| Xilitol                                                                                              | 11,84   | 4,50     |
| Solución de poli(vinilpirrolidona) (Polyplasdon K90) en agua desmineralizada al 13,8% p/p (ISP Corp) | 76,32   | 29,0     |
|                                                                                                      | 100,00  | 38,0     |

| Capa complementaria 4              | % (p/p) | Peso (g) |
|------------------------------------|---------|----------|
| Pectina (Kelco)                    | 25,0    | 2,00     |
| Gantrez MS-955                     | 25,0    | 2,00     |
| Alginato de sodio (Keltone LVCR)   | 25,0    | 2,00     |
| Almidón modificado (Cargill 03302) | 25,0    | 2,00     |
|                                    | 100,00  | 8,00     |



## Preparación de los parches bioerosionables

## Parche bioerosionable Ejemplo 1

5 Se colocó una parte del bioadhesivo 1 en un vaso de precipitado de teflón para formar una película fina homogénea que se dejó secar en condiciones ambientales durante 2 días para formar una película seca (aprox. 0,3 g). Se cortó un disco circular (aprox. 1,5 cm de diámetro) de la película seca generada a partir de la capa bioadhesiva 1 secada. Esta tenía un total de nicotina calculado de 2,69 mg. El disco se colocó sobre un bloque metálico acanalado y se cubrió con una pequeña cantidad de una solución de alcohol de polivinilo (20% p/p) como un aglutinante para la siguiente capa. La solución de gelatina (solución polimérica no bioadhesiva 1) a 50 grados centígrados se aplicó sobre este disco y se dejó enfriar. Cuando se enfrió la muestra se separó del bloque metálico y se colocó en un tarro para impedir que la película se secase. La muestra era un parche bioerosionable con la capa bioadhesiva unida a la capa no bioadhesiva.

## Parche bioerosionable Ejemplo 2

15 Usando el mismo método que el del Ejemplo 1, se obtuvo una película seca a partir del secado de una capa bioadhesiva 2. Se cortó un disco circular de la película seca. Esta tenía un total de nicotina calculado de 1,80 mg. El disco se cubrió como se ha descrito en el Ejemplo 1. La muestra de gelatina usada era una solución polimérica no bioadhesiva 2. La muestra era un parche bioerosionable con la capa bioadhesiva unida a la capa no bioadhesiva.

## Parche bioerosionable Ejemplo 3

## Generación húmedo sobre húmedo del parche bioerosionable.

20 Una estrategia alternativa con respecto a la anterior usando una capa bioadhesiva húmeda y después antes de secar aplicando una capa no bioadhesiva y dejando secar la película al aire. El procedimiento fue el siguiente:

25 1. Sobre un bloque metálico adecuado con una anchura de 25 mm, un surco de 2 mm de profundidad, se empujó la capa bioadhesiva 3 cargada con el fármaco de manera que la película tuviese aproximadamente 100 µm de espesor. Para conseguir esto se usó una cuchilla tangencial adecuada colocada por debajo del nivel superior del surco. La película bioadhesiva se colocó de manera que aproximadamente 300 mm del surco no se cubriesen por la película completada.

2. Se colocó la cantidad necesaria de solución no bioadhesiva 3 en la parte del surco descubierta. Usando una cuchilla tangencial, se empujó la película no bioadhesiva sobre la película bioadhesiva húmeda de manera que la cuchilla estuviese a ras de la parte superior del bloque metálico.

30 3. Se dejó secar al aire, se eliminó la película de doble capa y se cortó al tamaño necesario.

## Parche bioerosionable Ejemplo 4

35 La capa no bioadhesiva 3 se fundió sobre una lámina de policarbonato usando un aplicador de película de 1 mm y se dejó endurecer y secar al aire. Una vez seca, se aplicó la capa complementaria 1 sobre la capa no bioadhesiva. Antes de que la capa estuviese completamente seca, la capa complementaria 2 se espolvoreó encima. La solvatación parcial del polvo ayuda a la compatibilidad entre las capas.

Por separado, la capa bioadhesiva 3 se aplicó a una base de policarbonato usando un aplicador de película de 300 µm y se secó. El aceite que se cargó en la película seca era del 29,9 % p/p. Una vez seca, se cortaron círculos de 1 cm de diámetro usando un taladrador.

40 Los pequeños círculos de la capa bioadhesiva se aplicaron después a la capa de polvo con una gotita de agua para promover la adhesión. Después se cortó un círculo de 1,5 mm de diámetro usando un taladrador centrado sobre la película bioadhesiva para formar discos concéntricos.

## Parche bioerosionable Ejemplo 5

El mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 excepto que se usó la capa bioadhesiva 4 y la capa no bioadhesiva 4.

## 45 Parche bioerosionable Ejemplo 6

Consistió en una capa de gelatina no bioadhesiva una capa complementaria hidratada que consistía en polvos bioadhesivos y un poliaphron que contenía una capa bioadhesiva. La capa bioadhesiva 3 se aplicó a una base de policarbonato usando un aplicador de película de 300 µm y se secó.

50 La capa no bioadhesiva 3 se fundió usando un aplicador de película de 700 µm sobre una lámina de policarbonato y se dejó endurecer pero no secar. Después, se aplicó una mezcla en polvo de Methocel 40-100 (Dow

Chemicals) y Gantrez MS-955 (ISP) en una combinación 80:20. El polvo se dejó hidratar de la capa de gelatina y se secó. Se aplicó una gotita de solución de poli(alcohol vinílico) (Gohsenol EG-05) al 30% a la capa Methocel/Gantrez para actuar como una capa formadora de puentes y después se fijó la capa bioadhesiva preformada.

#### Parche bioerosionable Ejemplo 7

5 La capa bioadhesiva 5 se aplicó a una base de policarbonato usando un aplicador de película de 600  $\mu\text{m}$  y se secó. Una vez seca, se cortaron círculos de 1 cm de diámetro usando un taladrador.

10 Por separado, la capa no bioadhesiva 5 se fundió sobre una lámina de policarbonato usando un aplicador de película de 0,8 mm y se dejó endurecer y secar al aire. Una vez seca se aplicó la capa complementaria 3 sobre la capa no bioadhesiva (<50  $\mu\text{m}$ ). Después, inmediatamente se aplicaron los pequeños círculos de la capa bioadhesiva seguido inmediatamente de la capa complementaria 4 espolvoreándose en exceso y se dejó secar al aire.

Una vez seco el exceso de polvo se cepilló. Después se cortó un círculo de 1,5 cm de diámetro usando un taladrador centrado sobre la película bioadhesiva para formar discos concéntricos.

15 Dos de los inventores ensayaron el sistema. Un parque que contenía aproximadamente 1,5 mg de nicotina se colocó con la capa activa/bioadhesiva bajo el área sublingual de la boca y se mantuvo colocado durante diez segundos para dejar que la capa bioadhesiva se pegase. Después de aproximadamente 4 minutos de control los dos experimentaron un aumento en su frecuencia cardíaca en reposo y describieron un efecto sensorial similar al que se siente al fumar un cigarro. En ensayos posteriores con un sistema de placebo no se produjeron efectos fisiológicos significativos. Los dos describieron que el parche se disolvió completamente después de aproximadamente 7 minutos con tan solo un mínimo sabor a nicotina apreciable durante el experimento.

#### 20 Parche bioerosionable Ejemplo 8

La capa no bioadhesiva 6 se aplicó a una base de policarbonato usando un aplicador de película de 700  $\mu\text{m}$  y se dejó enfriar durante 20 minutos.

25 Después una película de capa bioadhesiva de 700  $\mu\text{m}$  se fundió sobre la parte superior de la capa no bioadhesiva y se dejó enfriar. Después se cortaron discos de 1,5 cm de diámetro a través de ambas capas usando un taladro. Después la capa bioadhesiva se aplicó a una lámina preformada de poli(vinil acetato) para facilitar el almacenaje. Después, el parche podría desprenderse de la capa de refuerzo según se requiera para su uso.

## REIVINDICACIONES

1. Un parche bioerosionable que comprende al menos una capa bioadhesiva y al menos una capa no bioadhesiva, en el que la capa bioadhesiva comprende al menos una dispersión de poliaphron y al menos un polímero bioadhesivo, y en el que la dispersión de poliaphron comprende al menos un agente farmacéuticamente activo.
- 5 2. El parche de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la capa bioadhesiva y/o no bioadhesiva comprende un polímero formador de película.
3. El parche de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el polímero formador de película se selecciona de ácido poliacrílico, pululán, polivinipirrolidona, alcohol de polivinilo y mezclas de los mismos.
- 10 4. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que polímero bioadhesivo se selecciona de un ácido poliacrílico, carboximetilcelulosa sódica, almidón modificado, carboximetilcelulosa, pectina, pululán, tragacanto, y hialunorato de sodio, alcohol de polivinilo y mezclas de los mismos.
5. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la capa no bioadhesiva comprende gelatina, acetato de celulosa, butirato acetato de celulosa y/o goma de carragenina.
- 15 6. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la capa bioadhesiva y/o no bioadhesiva comprende un polímero que puede someterse a transición sol-gel como un resultado del cambio de temperatura o reticulación del polímero.
7. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la capa no bioadhesiva comprende al menos una dispersión de poliaphron.
- 20 8. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la capa no bioadhesiva comprende un agente saporífero y/o un agente colorante y/o un agente enmascarante del sabor y/o un disgregante y/o un agente plastificante y/o un agente oclusivo.
9. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la capa bioadhesiva comprende un agente saporífero y/o un agente colorante y/o un agente enmascarante del sabor y/o un disgregante y/o un agente plastificante y/o un agente oclusivo y/o un potenciador de penetración y/o un sialagogo.
- 25 10. El parche de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona de un analgésico o un agente antiinflamatorio, un antihelmíntico, un agente antiarrítmico, un anticoagulante, un antidepresivo, un agente antidiabético, un agente antiepiléptico, un agente antifúngico, un agente antigota, un agente antihipertensión, un agente antimalaria, un agente antimigraña, un agente antimuscarínico, un agente antineoplásico, un agente antiprotazoario, un agente antitiroideo, un ansiolítico, un sedante, un agente hipnótico, un agente neuroléptico, un corticosteroide, un diurético, un antiparkinsoniano, un agente gastrointestinal, un antagonista del receptor de histamina H1, un agente regulador lipídico, un agente antianginal, un agente tiroideo, un agente nutricional, un agente antipirético, un agente antibacteriano, un inmunosupresor, un agente antiviral, una hormona hipotalámica o pituitaria, una hormona sexual, una prostaglandina, una vacuna, un antitusivo, un anestésico local, una inmunoglobulina, un antisuero, un analgésico opioide, un estimulante, un vector viral para terapia génica, o una mezcla terapéutica de los mismos.
- 30 11. El parche como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento mediante terapia del cuerpo de un ser humano o de un animal.
12. El parche como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de depresión, drogodependencia, diabetes, epilepsia, infección fúngica, gota, hipertensión, malaria, migrañas, enfermedad de Parkinson, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, eczema, dolor local o sistémico, colesterol elevado, inflamación, insomnio, infecciones protozoarias, infección por tenia, arritmia, trombosis, angina de pecho, reacción alérgica, desequilibrio tiroideo, soriasis, retención hídrica o infección gastrointestinal.
- 40 13. El uso del parche como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión, diabetes, drogodependencia, epilepsia, infección fúngica, gota, hipertensión, malaria, migrañas, enfermedad de Parkinson, cáncer, infecciones virales, infecciones bacterianas, eczema, dolor local o sistémico, colesterol elevado, inflamación, insomnio, infecciones protozoarias, infección por tenia, arritmia, trombosis, angina de pecho, reacción alérgica, desequilibrio tiroideo, soriasis, retención hídrica o infección gastrointestinal.
- 45 14. Un método para fabricar el parche como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende formar una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo, mezclar dicha dispersión de poliaphron en un polímero bioadhesivo para formar la capa bioadhesiva y proporcionar sobre dicha capa bioadhesiva una capa no bioadhesiva.
- 50 15. Un método para fabricar el parche como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende formar una capa no bioadhesiva; y proporcionar sobre dicha capa no bioadhesiva una capa bioadhesiva, en

el que la capa bioadhesiva comprende una dispersión de poliaphron que comprende un agente farmacéuticamente activo y un polímero bioadhesivo.

- 5 16. El método de la reivindicación 14 o 15 en el que la capa bioadhesiva y/o la capa no bioadhesiva se forma por impresión, inmersión pelicular, recubrimiento pelicular, fundición pelicular, recubrimiento por centrifugado o por pulverización del polímero bioadhesivo y/o polímero no bioadhesivo respectivamente sobre una superficie temporal o sobre una capa preexistente.