

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 741**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 47/34** (2007.01)  
**A61K 47/36** (2006.01)  
**A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)  
**A61P 1/02** (2006.01)  
**A61P 15/02** (2006.01)  
**A61K 31/573** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2016 PCT/EP2016/078151**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17085264**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2016 E 16797943 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.10.2021 EP 3334412**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende fibras obtenidas electrohidrodinámicamente, teniendo la composición un tiempo de permanencia mejorado en la zona de aplicación**

30 Prioridad:

**19.11.2015 DK 201570745**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2022**

73 Titular/es:

**AFYX THERAPEUTICS A/S (100.0%)**  
**Lergravsvej 57, 2. tv.**  
**2300 København S, DK**

72 Inventor/es:

**HANSEN, JENS y**  
**ROMERO, MARTIN EDUARDO SANTOCILDES**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 900 741 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**

Una composición farmacéutica que comprende fibras obtenidas electrohidrodinámicamente, teniendo la composición un tiempo de permanencia mejorado en la zona de aplicación

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende fibras obtenidas electrohidrodinámicamente que contienen fármaco, en donde el tiempo de permanencia – una vez aplicada a una superficie húmeda o a una cavidad que contiene un líquido corporal – se prolonga a fin de asegurar que la composición no se separe de la zona de aplicación antes de lo deseado. La invención también se refiere a las fibras obtenidas electrohidrodinámicamente que contienen fármaco y a un método para preparar las fibras y la composición farmacéutica.

Las fibras pueden estar en la forma de una capa y pueden estar provistas de una o más capas adicionales, p. ej. una capa de refuerzo que es insoluble en agua o saliva y/o una capa que puede influir en la liberación de la sustancia farmacológica desde la composición final.

Por otra parte, las composiciones son adecuadas para la aplicación local a superficies húmedas internas tales como la vagina, una cuerda vocal o el intestino, p. ej. para el tratamiento de enteropatía inflamatoria. Notablemente, la invención se refiere a composiciones que comprenden fibras obtenidas electrohidrodinámicamente para la aplicación a la cavidad oral para aportar una sustancia farmacológica a la mucosa oral.

**Antecedentes de la invención**

Uno de los principales problemas relativos al tratamiento de enfermedades de la piel o la mucosa es aportar una cantidad correcta de la sustancia farmacológica a la piel o la mucosa enferma. Las composiciones para el uso en el tratamiento de enfermedades de la piel o la mucosa están muy a menudo en la forma de una crema, una pomada o un gel, que es aplicado por el paciente al extender una cantidad variable de la composición sobre una zona enferma de tamaño variable, y la composición se extiende sobre la zona en una capa de grosor variable.

Según esto, normalmente es muy difícil obtener resultados fiables en cuanto a, p. ej., la relación entre la dosis y el efecto, variaciones inter- e intraindividuales, etc.

Sistemas transdérmicos como emplastos se usan normalmente para sustancias farmacológicas que deben penetrar en la piel, es decir no están destinadas para el uso en el tratamiento de enfermedades de la piel o la mucosa, donde las sustancias farmacológicas deben actuar localmente sobre o dentro de la piel o la mucosa. El documento US 4.765.983 se refiere a una cinta médica adhesiva para el uso en la estomatitis. La cinta comprende una capa de soporte que consiste en un polímero soluble en el intestino y al menos dos capas que contienen medicamento que consisten esencialmente en un polímero hidrosoluble que contiene un esteroide.

La variabilidad de la dosificación hace muy difícil controlar el tratamiento de una enfermedad de la piel o la mucosa y tomar una decisión correcta en cuanto a continuar o interrumpir el tratamiento ya que, p. ej., puede ser difícil juzgar el perfil de beneficio/riesgo para el tratamiento. Si, p. ej., se observan efectos secundarios sistémicos, entonces es difícil saber si los efectos secundarios se deben a sobredosificación (el paciente aplica una dosis demasiado grande al, p. ej., extender la composición sobre una zona demasiado grande, o el paciente extiende la composición en una capa demasiado espesa) o si los efectos secundarios solo se pueden evitar mediante la terminación del tratamiento. La subdosificación también puede ser un problema en la terapia tópica, especialmente cuando se usan cremas, pomadas, lociones u otras composiciones líquidas o semilíquidas. En general, 30% de los pacientes que se someten a tratamiento tópico están sujetos a subdosificación.

A fin de tener una composición farmacéutica aprobada por las autoridades sanitarias reguladoras, se requiere una documentación sustancial relativa al efecto terapéutico, la indicación, los efectos secundarios, los efectos tóxicos, las dosificaciones, etc. A este fin, sería ventajoso que se pudieran evitar o reducir sustancialmente los efectos relativos a la variabilidad en las dosificaciones, es decir que fuera posible asegurar que la dosis aplicada esté controlada y no esté sometida al juicio del paciente que aplica la composición (p. ej., la superficie, el grosor, la frecuencia, etc.). De este modo, se podría obtener un perfil de beneficio/riesgo más fiable.

Por otra parte, a fin de que sean eficaces, las composiciones para el uso en el tratamiento de enfermedades de la mucosa oral deben permanecer sobre la zona enferma durante un período específico. A menudo, composiciones como, p. ej., películas no están destinadas a ser usadas en el tratamiento de enfermedades de la cavidad oral, pero se usan para obtener una absorción relativamente rápida en la circulación sistémica. Normalmente, las películas se desintegran de forma relativamente rápida, lo que las hace inadecuadas para el uso o se tendrían que aplicar muchas veces al día.

Otro problema se refiere a la administración a la cavidad oral u otra mucosa situada en un ambiente húmedo tal como la vagina, la mucosa ocular, etc. Muchas enfermedades se sitúan en la cavidad oral y requieren un tratamiento local (p. ej. liquen plano oral). Este tratamiento se produce a menudo mediante el uso de soluciones, cremas, pastas o pomadas, donde se administra al extender la composición sobre la zona enferma con un dedo. Además de las desventajas mencionadas anteriormente, la saliva producida por las glándulas salivares junto con los movimientos de la lengua tienden a retirar la composición de la zona de administración y reducirán el efecto del tratamiento.

Así, existe una necesidad de desarrollar composiciones para el tratamiento de una enfermedad localizada sobre la piel o la mucosa o como las descritas en el Campo de la invención, en donde las composiciones están diseñadas de tal modo que la composición no solo tenga una bioadherencia adecuada a la zona de aplicación, sino que también tenga la capacidad de permanecer sobre la zona de aplicación durante un período deseado, es decir la composición no se debe separar fácilmente de la zona de aplicación. Así, la composición puede permanecer sobre la zona de aplicación durante un período prolongado.

El documento WO 2004/014304 A2 divulga composiciones farmacéuticas amorfas electrohiladas. El documento WO 01/27365 A1 divulga fibras electrohiladas y un aparato para electrohilar un apósito para heridas. El documento EP 2 810 645 A1 divulga un nuevo sistema de aporte de fármacos. El documento WO 2014/066297 A1 divulga materiales fibrosos no tejidos. El documento WO 2015/189212 A1 divulga composiciones que comprenden fibras obtenidas electrohidrodinámicamente para la administración de dosificaciones específicas de una sustancia activa a la piel o la mucosa.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención es un desarrollo adicional de la invención divulgada en el documento PCT/EP2015/062842. Las fibras y las composiciones descritas en la presente se basan en el principio del empleo de un polímero hidrófilo formador de fibras junto con una sustancia bioadhesiva, donde el polímero hidrófilo formador de fibras y la sustancia bioadhesiva tienen una solubilidad muy diferente en el disolvente que se usa en el procedimiento de electrohilado. La solubilidad de la sustancia bioadhesiva en el disolvente debe ser muy baja (poco soluble) de modo que se emplee en la forma de una suspensión, con lo que es posible formar fibras que tengan un contenido relativamente alto de sustancia bioadhesiva en las fibras. La sustancia bioadhesiva estará presente en forma sólida y no se ha sometido a hinchamiento o disolución durante la fabricación, lo que ha demostrado ser importante a fin de asegurar un efecto bioadhesivo muy fuerte.

Sin embargo, durante el desarrollo de fibras o composiciones que comprenden fibras para la aplicación a superficies húmedas en contacto con líquido corporal (p. ej., la mucosa oral que está en contacto con saliva) es importante proveer a las fibras de una capa impermeable al agua a fin de asegurar que una sustancia farmacológica, si está presente, no se libere dentro de la cavidad oral, sino solo a la mucosa oral, es decir solo se debe difundir en la mucosa (p. ej. mucosa enferma) y no en ningún otro lugar. Sin embargo, se ha observado que aunque la bioadherencia puede ser fuerte, puede tener lugar una cierta separación, que se debe hipotéticamente a la hidratación de las fibras provocada por líquido procedente de la superficie mucosa sobre la que se están colocadas las fibras o la composición de fibras. El hinchamiento de las fibras puede tener entonces impacto sobre la capa impermeable al agua de modo que los bordes se suelten y, según esto, p. ej., en la cavidad oral los movimientos de la lengua pueden incrementar el tiempo de separación. Si existe un alto grado de hidratación, un mucílago no adhesivo deslizante debido a grandes cantidades de saliva conducirá a la separación de la fibra o la composición de fibras.

Por incidencia, el documento WO 2015/189212 describe fibras electrohiladas formadas por PVP y Eudragit® RS100, en donde la relación en peso entre Eudragit® y PVP empleada es 0,5. No se añade sustancia farmacológica. En las jurisdicciones en las que sea aplicable, estas fibras electrohiladas no están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención y así se pueden rechazar.

Los presentes inventores han encontrado que el susodicho problema se puede resolver al

i) Incrementar la cantidad de sustancia bioadhesiva

ii) Incrementar el grosor de la capa que contiene la sustancia bioadhesiva

iii) Proteger a las fibras o la composición de fibras contra la sobrehidratación, p. ej., al

a. Controlar el grado de hidratación de la sustancia bioadhesiva al controlar la afluencia de saliva en las fibras o la composición de fibras, y/o

b. Proteger a las fibras o la composición de fibras con una película resistente a la saliva, que es biodegradable.

Los inventores han encontrado que usar dos polímeros hidrófilos con diferentes solubilidades en agua resuelve el problema. Al hacer esto, ha sido posible proteger a las fibras o la composición de fibras de la sobrehidratación y controlar la afluencia de líquido corporal (p. ej. saliva) a las fibras o la composición de fibras.

5 Así, según con la reivindicación 1, la presente invención proporciona fibras electrohiladas que contienen:

- i) un primer y un segundo polímero formador de fibras hidrófilo que es soluble en un disolvente hidrófilo,
- ii) una sustancia bioadhesiva que es poco soluble en dicho disolvente hidrófilo,
- iii) una sustancia farmacológica,

10 en donde el primer polímero formador de fibras hidrófilo tiene una solubilidad en agua a 37°C que es al menos 10 veces mayor que la solubilidad en agua a 37°C del segundo polímero formador de fibras hidrófilo, y en donde la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

Características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

15 Preferiblemente, está presente una sustancia farmacológica, pero puede haber situaciones (p. ej. en úlceras aftosas o estomatitis aftosa o heridas no complicadas, p. ej. en la cavidad oral) donde lo importante es la protección de la zona enferma y no es necesario un tratamiento con una sustancia farmacológica. Todos los detalles mencionados en la presente referentes al polímero hidrófilo formador de fibras, la sustancia bioadhesiva, sus concentraciones, las relaciones entre la sustancia bioadhesiva y el polímero hidrófilo formador de fibras y las composiciones que  
20 comprenden estas fibras se aplican con las modificaciones pertinentes a las fibras o las composiciones con o sin contenido de una sustancia farmacológica.

En el documento PCT/EP2015/062842 se ejemplifica una composición de fibras que contiene 33% de Eudragit® RS100 y 67% de PVP (Kollidone 90K). Para las jurisdicciones en las que pueda ser pertinente, esta composición se  
25 rechaza de la presente invención.

La permeabilidad de agua en las fibras o la composición de fibras se puede proporcionar o reforzar mediante la reticulación de dicho primer polímero formador de fibras hidrófilo.

30 La Farmacopea Europea usa los siguientes términos para definir la solubilidad de una sustancia en un disolvente particular (Sección 1.4, p. 7):

Término descriptivo	Volumen aproximado de disolvente en ml por g de soluto		
Muy soluble	Menos de	1	
Libremente soluble	De	1	A 10
Soluble	De	10	A 20
Moderadamente soluble	De	30	A 100
Poco soluble	De	100	A 1000
Muy poco soluble	De	1000	A 10000
Prácticamente insoluble	Más de		10000

35 En algunas realizaciones, el primer y el segundo polímero formador de fibras hidrófilo tiene una solubilidad en dicho disolvente hidrófilo de 3 g/100 ml o más a 25°C o 10 g/100 ml o más a 25°C. Un disolvente hidrófilo adecuado se selecciona típicamente de etanol o mezclas de etanol-agua. Sin embargo, el electrohilado también se puede realizar en otros disolventes tales como, p. ej., acetona. Si este es el caso, se aplica la misma solubilidad que se menciona anteriormente.

40 En algunas realizaciones de los casos en los que se usan mezclas de etanol-agua en el procedimiento de electrohilado, el contenido de agua no debe superar 20% v/v de agua. En general, la concentración es menor de 10% v/v de agua o menos.

45 En realizaciones preferidas — y según se observa a partir de los ejemplos, las fibras electrohiladas se obtienen usando mezclas de etanol-agua que tienen un contenido de 5% v/v de agua o menos tal como 3% v/v de agua o menos.

En cuanto a la diferencia en la hidrosolubilidad, el primer polímero hidrófilo puede tener una solubilidad en agua que es al menos 50 veces mayor que la hidrosolubilidad de dicho segundo polímero hidrófilo en agua, ambas medidas a 37°C.

5 Preferiblemente, el primer polímero hidrófilo tiene una solubilidad en agua que es al menos 100 veces mayor o al menos 500 veces mayor que la hidrosolubilidad de dicho segundo polímero hidrófilo en agua, ambas medidas a 37°C. La diferencia también puede ser tal que el primer polímero hidrófilo tenga una solubilidad en agua que sea al menos 1000 veces mayor que la hidrosolubilidad de dicho segundo polímero hidrófilo en agua, ambas medidas a 37°C.

10 Según se menciona anteriormente, a fin de alcanzar una bioadhesión fuerte y suficiente, en algunas realizaciones, la sustancia bioadhesiva es como mucho muy poco soluble en dicho disolvente seleccionado de etanol o mezclas de etanol-agua a una temperatura de 25°C.

15 El disolvente usado en el procedimiento de electrohilado puede ser un alcohól C1-C3 tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, o acetona o sus mezclas. El disolvente o la mezcla de disolventes también puede contener como mucho 20% v/v de un medio acuoso tal como agua.

20 La sustancia bioadhesiva puede tener una solubilidad de como mucho 0,1% p/p en dicho disolvente seleccionado de etanol, mezclas de etanol-agua y a una temperatura de 25°C.

25 Preferiblemente, la sustancia bioadhesiva tiene una solubilidad de como mucho 0,01% p/p en dicho disolvente seleccionado de etanol, mezclas de etanol-agua a una temperatura de 25°C.

30 El disolvente o la mezcla de disolventes (en lo siguiente denominados comúnmente "disolvente") usados en la preparación de la fibras. Así, para preparar las fibras, los ingredientes están contenidos en el disolvente; el polímero hidrófilo está disuelto en el disolvente y la sustancia bioadhesiva está en forma no disuelta o al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está en forma no disuelta. Los ingredientes están disueltos/dispersados en el mismo tipo de disolvente, pero se pueden aplicar en el procedimiento de electrohilado como una, dos o tres mezclas diferentes.

35 Las solubilidades del polímero hidrófilo y la sustancia bioadhesiva en el disolvente usado son importantes a fin de obtener las propiedades deseadas de las fibras de la invención. Así, en algunas realizaciones, el polímero hidrófilo debe tener una solubilidad en un primer disolvente de 3 g/100 ml o más a 25°C o 10 g/100 ml o más a 25°C, y la sustancia bioadhesiva debe tener una solubilidad en dicho primer disolvente de 0,5 g/100 ml o menos a 25°C o 0,1 g/100 ml o menos a 25°C.

40 Debido a la diferencia en solubilidad, la sustancia bioadhesiva puede estar ligada a las fibras como partículas pequeñas. Una pequeña cantidad de la sustancia bioadhesiva se puede disolver en el disolvente y por lo tanto puede ser una parte integral de las fibras, pero, a fin de alcanzar un efecto bioadhesivo máximo, se contempla que la sustancia bioadhesiva esté ligada a las fibras y que la estructura fibrosa se deba esencialmente al electrohilado del polímero hidrófilo formador de fibras. En algunas realizaciones, al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

45 Dependiendo de las propiedades de la sustancia farmacológica, puede ser una parte integral de las fibras o puede estar ligada a o mezclada con las fibras. Así, si la sustancia farmacológica es soluble en el disolvente usado y capaz de formar fibras, entonces puede ser una parte integral de las fibras. Si estas condiciones no están presentes, la sustancia farmacológica estará ligada a las fibras de la presente mezclada con las fibras.

50 En el presente contexto, el término "parte integral de las fibras" significa que la sustancia junto con el polímero hidrófilo formador de fibras forman la estructura fibrosa de las fibras.

55 El polímero hidrófilo es el ingrediente básico en las fibras electrohiladas y es el ingrediente que tiene la capacidad de formar un material fibroso. A fin de evitar cualquier confusión con otros ingredientes presentes bien en las fibras electrohiladas o bien en una composición de las mismas, se usa en lo siguiente el término "polímero hidrófilo formador de fibras". El polímero hidrófilo formador de fibras es adecuadamente un polímero que es soluble en o forma un gel en un alcohól C1-C3 tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, notablemente etanol, propanol o isopropanol. El procedimiento de hilado requiere que el polímero, que es el componente principal de las fibras, esté en forma disuelta para permitir que una corriente estacionaria del polímero disuelto fluya desde una aguja hasta una placa de recogida conectada a tierra en un modo de tipo chorro durante el procedimiento de hilado.

60 Polímeros hidrófilos formadores de fibras adecuados son polivinilpirrolidona (PVP), acrilatos y copolímeros acrílicos (p. ej. Eudragit®), y sus mezclas. También se pueden usar otros polímeros como, p. ej., etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), o sus mezclas. La etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC) o sus mezclas se pueden usar especialmente en combinación con polivinilpirrolidona (PVP) y/o acrilatos incluyendo copolímeros acrílicos (p. ej. Eudragit®). En los ejemplos, se han usado especialmente PVP y copolímeros acrílicos.

65

En algunas realizaciones, el primer polímero formador de fibras hidrófilo se selecciona de polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa (HPC) y sus mezclas. El segundo polímero formador de fibras hidrófilo se puede seleccionar de acrilatos, copolímeros acrílicos, etilcelulosa y sus mezclas. En algunas realizaciones, el primer polímero hidrófilo es PVP y el segundo polímero hidrófilo es un copolímero acrílico tal como Eudragit®.

La concentración del primer polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras está típicamente en un intervalo de 10 a 60% p/p, notablemente de 20 a 50% p/p o de 25 a 45% p/p.

La concentración del segundo polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras está típicamente en un intervalo de 10 a 60% p/p, notablemente de 20 a 50% p/p o de 25 a 45% p/p.

Un incremento en la concentración del segundo polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras conduce a un hidratación retardada o disminuida, y un incremento en la concentración del primer polímero formador de fibras hidrófilo conduce a una hidratación más rápida e incrementada.

En general, una relación en peso entre el primer y el segundo polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 6. En una realización preferida, la relación es de aproximadamente 1 a aproximadamente 6.

El grado de hidratación y la liberación de fármaco se deben equilibrar de modo que tanto se obtenga una liberación adecuada de fármaco como las fibras o la composición de fibras no se separen de la zona de aplicación hasta que se desee y una cantidad eficaz de sustancia farmacológica, si está presente, se haya aportado a la zona de aplicación o a la zona deseada.

La concentración total del primer y el segundo polímero formador de fibras en las fibras es normalmente de aproximadamente 40% a aproximadamente 92% p/p, notablemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% p/p o de aproximadamente 60% a 75% p/p.

La polivinilpirrolidona se puede usar en una clase que tiene un peso molecular aproximado de 2.500 Da a 3.000.000 Da (p. ej. povidona con valores K de 12 a 120). La PVP se puede adquirir como Kollidon®:

Kollidon®	Peso molecular medio en peso $M_w$
12PF	2.000-3.000
17PF	7.000-11.000
25	28.000-34.000
30	44.000-54.000
90F	1.000.000-1.500.000

En el intervalo de PM bajo, se contempla que las clases adecuadas tienen un PM de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 120.000 Da, notablemente de aproximadamente 70.000 a aproximadamente 100.000 Da. En los ejemplos de la presente, se ha usado principalmente Kollidon® 90F y, según esto, una PVP preferida tiene un  $M_w$  de aproximadamente 900.000 — aproximadamente 3.000.000, notablemente de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 1.500.000.

La etilcelulosa se vende bajo la marca comercial ETHOCEL™ (Dow Chemical Company) y está disponible en muchas clases diferentes. Dow Chemical Company produce etilcelulosa en dos tipos etoxilados (denominados Standard y Medium). Dependiendo de su contenido de etoxilo, la etilcelulosa puede tener diferentes temperaturas del punto de reblandecimiento y el punto de fusión. La etilcelulosa también se produce en un número de viscosidades diferentes. En la tabla posterior se da una lista de etilcelulosas disponibles.

Polímeros ETHOCEL

Indicación de la viscosidad del producto	Intervalo de viscosidad mPa*s	Contenido de etoxilo % Standard 48,0 — 49,5	Contenido de etoxilo % Medium 45,0 — 46,5
4	3-5,5	ETHOCEL Std. 4	
7	6-8	ETHOCEL Std. 7	
10	9-11	ETHOCEL Std. 10	
14	12,6-15,4	ETHOCEL Std. 14	
20	18,22	ETHOCEL Std. 20	
45	41,49	ETHOCEL Std. 45	

Indicación de la viscosidad del producto	Intervalo de viscosidad mPa*s	Contenido de etoxilo % Standard 48,0 — 49,5	Contenido de etoxilo % Medium 45,0 — 46,5
50	45-55		ETHOCEL Med. 50
70	63-77		ETHOCEL Med. 70
100	90-110	ETHOCEL Std. 100	ETHOCEL Med. 100
200	180-220	ETHOCEL Std. 200	
300	270-330	ETHOCEL Std. 300	
350	250-385	ETHOCEL Std. 4	

En forma plastificada, tiene excelente termoplaticidad y es útil para composiciones formadas mediante moldeo, extrusión o estratificación. La etilcelulosa también es un excelente peliculígeno y se usa en el revestimiento de, p. ej., comprimidos. Las susodichas calidades de etilcelulosa tienen un contenido de etoxilo de al menos 45% y, según esto, son solubles en etanol y prácticamente insolubles en agua.

Los acrilatos y el derivado de ácido acrílico incluyen polimetacrilatos, copolímeros de metacrilato, copolímeros acrílicos y polímeros de metacrilato. Acrilatos preferidos son los vendidos bajo la marca comercial EUDRAGIT®, que son solubles en etanol, o copolímero de acrilatos/octaacrilamida (vendido bajo el nombre DERMACRYL 79). Estos incluyen EUDRAGIT®E 12.5 (copolímero de aminometacrilato), EUDRAGIT® E100 (copolímero de aminometacrilato; copolímero de metacrilato butilado básico), EUDRAGIT®E PO (copolímero de aminometacrilato), EUDRAGIT®L 100-55, EUDRAGIT®L 100 (copolímero de ácido metacrílico — metacrilato de metilo 1:1), EUDRAGIT®S 100 (copolímero de ácido metacrílico - metacrilato de metilo 1:2), EUDRAGIT®RL 100, EUDRAGIT®RL 100 (copolímero de metacrilato amónico tipo A), EUDRAGIT®RL PO, EUDRAGIT®RS 100 (copolímero de metacrilato amónico tipo B), EUDRAGIT®RS PO. EUDRAGIT®E es un polímero catiónico basado en metacrilato de dimetilaminoetilo y otro éster de ácido metacrílico neutro: EUDRAGIT®L y S son copolímeros de ácido metacrílico y son productos de copolimerización catiónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. EUDRAGIT®RL o RS son copolímeros de metacrilato amónico sintetizados a partir de ácido acrílico y ácido metacrílico.

EUDRAGIT® E 100 es soluble hasta pH 5,5 y E 12.5 es soluble por encima de pH 5.

EUDRAGIT® L30 D-55, L-100-55 (copolímero de ácido metacrílico — acrilato de etilo 1:1), L 100, L 12.5 se usan normalmente en formulaciones entéricas, pero se pueden usar a fin de retrasar la liberación de la sustancia farmacológica desde las fibras de la invención. EUDRAGIT® L30 D-55 y L-100-55 se disuelven a un pH de aproximadamente 5,5 y las clases L 100 y L 12.5 se disuelven a pH 6 o superior.

Como el pH en la saliva normalmente es aproximadamente 5-6, estos polímeros son de interés para fibras para uso oral. Si se desea una liberación sostenida o prolongada, los polímeros que sean solubles a pH inferior o superior pueden ser más adecuados para el uso.

Los productos EUDRAGIT® también están disponibles para formulaciones de liberación sostenida y estas clases pueden ser de interés para incorporar en fibras de la invención bien solas o bien junto con otro polímero hidrófilo. Clases pertinentes pertenecen a las series RL, RS, NE y NM tales como RL 100, RL PO, RL 30D y RL 12.5, RS 100, RS PO, RS 30D y RS 12.5, NE 30D y NE 40D y NM 30D.

EUDRAGIT® RL 100 / EUDRAGIT® RS 100

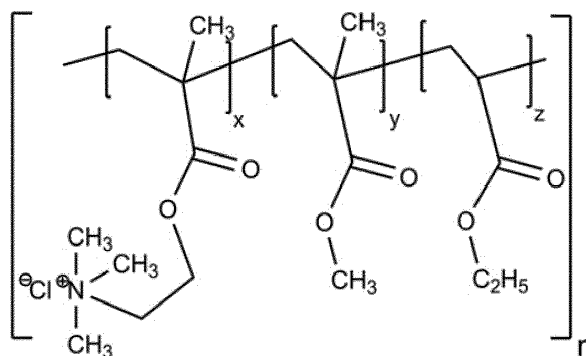
Sustancias sólidas. EUDRAGIT® RL 100 (Tipo A) y EUDRAGIT® RS 100 (Tipo B) se describen en los monográficos apuntados anteriormente. Eudragit® RS 100 es poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de rimetilaminoetilo) 1:2:0.1.

EUDRAGIT® RL PO / EUDRAGIT® RS PO

Sustancias sólidas obtenidas de EUDRAGIT® RL 100 o EUDRAGIT® RS 100. EUDRAGIT® RL PO (Tipo A) y EUDRAGIT® RS PO (Tipo B) se describen en los monográficos apuntados anteriormente.

## Estructura química

EUDRAGIT® RL 100 / RL PO y EUDRAGIT® RS 100 / RS PO son copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y un bajo contenido de un éster de ácido metacrílico con grupos amonio cuaternario (cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo). Los grupos amonio están presentes como sales y hacen a los polímeros permeables. La relación molar de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de trimetilamonioetilo es aprox. 1:2:0,2 en EUDRAGIT® RL y aprox. 1:2:0.1 en EUDRAGIT® RS.



Los monómeros están distribuidos aleatoriamente a lo largo de la cadena del copolímero. Basándose en el método de SEC, la masa molar media en peso (Mw) de EUDRAGIT® RL 100, EUDRAGIT® RL PO, EUDRAGIT® RS 100 y EUDRAGIT® RS PO es aproximadamente 32.000 g/mol.

## Características

EUDRAGIT® RL 100 y EUDRAGIT® RS 100: gránulos de transparentes a turbios incoloros con un tenue olor de tipo amina.

EUDRAGIT® RL PO y EUDRAGIT® RS PO: polvo blanco con un tenue olor de tipo amina.

## Solubilidad

1 g de las sustancias se disuelve en 7 g de metanol, etanol y alcohol isopropílico acuoso (que contiene aprox. 3% de agua), así como en acetona, acetato de etilo y cloruro de metileno para dar soluciones de transparentes a turbias.

Las sustancias son prácticamente insolubles en éter de petróleo, hidróxido sódico 1 N y agua.

## Ensayo

## Farmacopea Europea:

EUDRAGIT® RL 100 y RL PO: 8,9 – 12,3% de unidades de metacrilato amónico basado en la sustancia seca. EUDRAGIT® RS 100 y RS PO: 4,5 – 7,0 % de unidades de metacrilato amónico basado en la sustancia seca. La prueba se realiza según el monográfico de la Farmacopea Europea.

## Viscosidad / Viscosidad aparente

1 - 15 mPa \* s

La viscosidad de la solución de prueba se determina por medio de un viscosímetro de Brookfield (adaptador UL / 30 rpm / 20°C).

La prueba se realiza según Ph. Eur. 2.2.10 o USP <912> método II.



## EUDRAGIT L 100-55

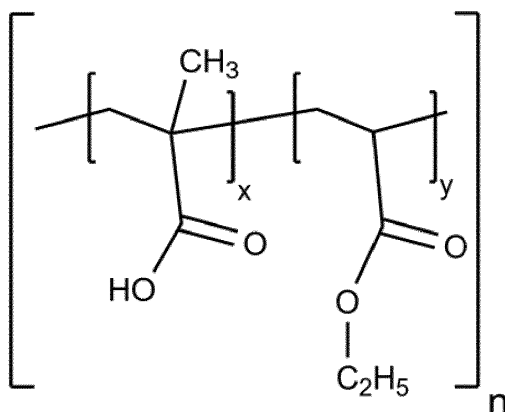
Sustancia sólida. El producto contiene 0,7% de laurilsulfato sódico Ph. Eur. / NF y 2,3% de polisorbato 80 Ph. Eur. / NF basado en la sustancia sólida.

5 EUDRAGIT® L 100-55 se describe en los monográficos apuntados anteriormente.

EUDRAGIT® L 100-55 es la sustancia seca obtenida a partir de EUDRAGIT® L 30 D-55.

### Estructura química

10 EUDRAGIT® L 100-55 contiene un copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo. La relación de los grupos carboxilo libres a los grupos éster es aprox. 1:1.



Los monómeros están distribuidos aleatoriamente a lo largo de la cadena del copolímero. Basándose en el método de SEC, la masa molecular media en peso (Mw) de EUDRAGIT® L 100-55 es aprox. 320.000 g/mol.

## 15 Características

Polvo blanco con un olor tenue característico.

### Solubilidad

1 g de EUDRAGIT® L 100-55 se disuelve en 7 g de metanol, etanol, alcohol isopropílico y acetona, así como en hidróxido sódico 1 N para dar soluciones de transparentes a turbias.

20 EUDRAGIT® L 100-55 es prácticamente insoluble en acetato de etilo, cloruro de metileno, éter de petróleo y agua.

### Viscosidad / Viscosidad aparente

100 - 200 mPa \* s

25 La viscosidad de la solución de prueba se determina por medio de un viscosímetro de Brookfield (Husillo 1 / 30 rpm / 20°C).

La prueba se realiza según Ph. Eur. 2.2.10 o USP <912> método I.

30 La hidroxipropilcelulosa es un éter de celulosa hidrosoluble iniónico. Combina solubilidad en disolventes orgánicos, termoplasticidad y actividad superficial y propiedades espesantes y estabilizantes. Las fibras son flexibles y no adherentes a alta humedad. La hidroxipropilcelulosa se vende bajo el nombre KLUCEL™.

En el presente contexto, los polímeros hidrófilos formadores de fibras preferidos se seleccionan de PVP, hidroxipropilcelulosa (HPC), acrilatos y derivados de ácido acrílico, y sus mezclas.

35

La concentración del polímero o los polímeros hidrófilos formadores de fibras en las fibras según la invención es normalmente de aproximadamente 40% a aproximadamente 92% p/p, notablemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 85% p/p o de aproximadamente 60% a 75% p/p.

5 Las fibras de la invención también contienen una sustancia bioadhesiva. A fin de asegurar una fabricación fácil de las fibras y obtener las propiedades bioadhesivas deseadas *in situ* después de la aplicación a la mucosa, es importante que el bioadhesivo en sí mismo no contribuya significativamente a la viscosidad de una solución que contenga el polímero hidrófilo formador de fibras.

10 En el presente contexto, el término "bioadhesivo" o "bioadherencia" indica la ligazón a una posición biológica especificada tal como a la superficie de la piel, un labio o una superficie mucosa. Una sustancia bioadhesiva imparte bioadherencia a las fibras que contienen fármaco de la invención o, en ciertos casos, se puede incluir en una composición de la invención p. ej., como una capa separada, que — después de la aplicación — es la capa interna que se encuentra frente a la piel o la mucosa, es decir la capa que está en contacto con la piel o la mucosa.

15 La sustancia bioadhesiva para el uso en el presente contexto se puede seleccionar de dextrano, poli(óxidos de etileno) (PEOs), alginato, tragacanto, carragenina, pectina, gelatina, goma guar, xantano, gelano, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), carboximetilcelulosa y sus sales alcalinas, polímeros de ácidos acrílicos (derivados de PAA), quitosano, lectinas, polímeros tiolados, poliox WSRA, PAA-co-PEG (PEG es polietilenglicol), y sus mezclas.

20 En general, se espera que el efecto adhesivo de los polímeros se incremente con un peso molecular creciente. Así, en general, se prefieren polímeros adhesivos que tengan un peso molecular relativamente alto.

25 El poli(óxido de etileno) se puede usar en una clase que tenga un peso molecular aproximado de 100.000 a 7.000.000. Clases preferidas tienen un peso molecular medio de 100.000 a 4.000.000, o de aproximadamente 700.000 a aproximadamente 4.000.000. El poli(óxido de etileno) es vendido bajo el nombre POLYOX™ (Dow Chemical Company) con pesos moleculares que varían de 100.000 a 7.000.000 Da. Como se observa a partir de los ejemplos de la presente, poli(óxidos de etileno) adecuados tienen un peso molecular de 2.000.000 Da o más tal como de 30 1.000.000 — 700.000 Da, o de 2.000.000 — 7.000.000 Da, o de 1.000.000 — 4.000.000 Da, o de 2.000.000-4000.000 Da, o aproximadamente 2.000.000 Da.

El dextrano se puede usar en una clase que tiene un peso molecular aproximado de 400.000 Da a aproximadamente 2.000.000 Da. Dextranos preferidos tienen un peso molecular de aproximadamente 500.000 a aproximadamente 35 2.000.000 Da, notablemente de aproximadamente 700.000 a aproximadamente 800.000 Da; de aproximadamente 1.000.000 a aproximadamente 2.000.000 Da; o aproximadamente 2.000.000 Da.

Los derivados de celulosa incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.

40 La metilcelulosa es vendida bajo el nombre METHOCEL™ (Dow Chemical Company) y está disponible en una amplia gama de clases de viscosidad (de menos de 3 a más de 100.000 mPa\*s).

La HPMC es vendida en diversas calidades dependiendo de la viscosidad. La HPMC es vendida bajo los nombres Metocel® y Klucel®. Una HPMC adecuada tiene un peso molecular medio de aproximadamente 80.000 a 45 aproximadamente 140.000.

La carboximetilcelulosa está disponible en una amplia selección de clases. La viscosidad varía de 10 a 100.000 mPa\*s. También está disponible como su sal sódica con una amplia gama de niveles de sustitución. Dow Chemical Company vende carboximetilcelulosa sódica bajo el nombre WALOCEL™.

50 El poli(alcohol vinílico) se puede usar en una clase que tiene un peso molecular aproximado de 20.000 Da a 200.000 Da.

55 Sustancias bioadhesivas preferidas son poli(óxidos de etileno), dextranos o sus combinaciones.

La inclusión de una sustancia bioadhesiva en las fibras según la invención hace posible obtener una formulación final que sea bioadhesiva y pueda permanecer sobre la superficie de la piel o la mucosa durante un período prolongado sin desprenderse.

60 La cantidad de la sustancia bioadhesiva en las fibras por superficie es importante a fin de asegurar una bioadherencia adecuada.

La concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras puede ser de aproximadamente 5% a aproximadamente 60% p/p, notablemente de aproximadamente 8% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 10% a 65 aproximadamente 60%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 60% o de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% p/p, basado en la suma del peso seco total.

Los presentes inventores han encontrado que la relación en peso entre la sustancia bioadhesiva y los polímeros formadores de fibras hidrófilos en las fibras debe estar preferiblemente en un intervalo de 0,1 a 10, tal como de 0,2 a 10. Puede depender del polímero hidrófilo particular y la sustancia bioadhesiva particular usados, pero el susodicho intervalo normalmente es aplicable. La relación dependerá en un cierto grado de la sustancia bioadhesiva elegida de modo que cuanto más potencial bioadhesivo tenga la sustancia bioadhesiva, menor relación se requiere y viceversa. Sin embargo, los números dados se consideran una guía general. En los ejemplos de la presente se dan ejemplos adicionales. En particular, se han obtenido resultados adecuados cuando la relación en peso entre la sustancia bioadhesiva y el polímero hidrófilo es de 0,1 a 4 o de 0,1 a 2.

Las fibras según la invención también contienen una sustancia farmacológica. La sustancia farmacológica se selecciona de sustancias farmacológicas que están indicadas para el tratamiento de una enfermedad de la piel, los labios o la mucosa, o en el caso en el que las fibras están incluidas en composiciones para la aplicación sobre una superficie interna según se describe en la presente, la sustancia farmacológica puede ser cualquier sustancia farmacológica que esté indicada para el tratamiento específico. En el presente contexto, la sustancia farmacológica se puede seleccionar de sustancias farmacológicas que estén indicadas para el tratamiento de una enfermedad de la cavidad oral o vaginal, tal como una sustancia farmacológica que esté indicada para el tratamiento local de una enfermedad de la cavidad oral. Sustancias farmacológicas de particular interés se mencionan en la presente. La sustancia farmacológica puede estar presente en forma disuelta, no disuelta o parcialmente disuelta dependiendo de la solubilidad del fármaco en el polímero hidrófilo y la sustancia bioadhesiva usados.

Las fibras según la invención también pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo los mencionados en la presente. Además de los excipientes mencionados en la presente posteriormente, las fibras pueden contener un plastificante. El plastificante imparte una cierta plasticidad a las fibras, puede facilitar el procedimiento de fabricación y/o mejorar la flexibilidad y la capacidad de procesamiento del polímero o los polímeros hidrófilos. Ejemplos de plastificantes adecuados son ésteres de ácido cítrico como citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilo o citrato de trietilo, aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, sorbitol, glicerol o derivados de glicerol como triacetina o tributirina, un derivado de celulosa como nitrato de celulosa, glicoles como polietilenglicoles, notablemente polietilenglicoles con un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500, éter monometílico de polietilenglicol, propilenglicol, o sus mezclas.

Un plastificante puede afectar a la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica. Según esto, un plastificante también se puede considerar un modificador de la velocidad de liberación. Normalmente, un cambio en la concentración de plastificante afectará a la velocidad de liberación. Normalmente, y si está presente, la concentración de un plastificante en las fibras está en un intervalo de 0 a aproximadamente 10% p/p tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% p/p.

Las fibras electrohiladas también pueden contener un agente mejorador de la solubilidad a fin de ajustar o manipular la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica desde las fibras electrohiladas. Si está presente, la sustancia farmacológica está disuelta en el agente mejorador de la solubilidad y, opcionalmente, en uno o más disolventes volátiles, notablemente un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, antes de alimentarse al aparato que forma las fibras electrohiladas. De este modo, se asegura que el agente mejorador de la solubilidad que contiene sustancia farmacológica esté situado dentro de las fibras electrohiladas. Agentes mejoradores de la solubilidad adecuados incluyen un éster alquílico graso de polioxietileno, un éster isopropílico de un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado, un mono- o diéster propilenglicólico de un alcohol o alqueno C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub>, un alcohol o alqueno C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado, un acilglicérido C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>, N-alquilpirrolidona o N-alquilpiperidona, y un aceite mineral tal como una parafina.

El éster alquílico graso de polioxietileno se selecciona adecuadamente del grupo que consiste en polioxietilen-15-estearil-éter, polioxietilen-11-estearil-éter, polioxietilen-14-butil-éter, polioxietilen-10-cetil-éter y polioxietilen-3-miristil-éter.

El éster isopropílico de un ácido graso C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado es miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, linoleato de isopropilo o monooleato de isopropilo.

El mono- o diéster propilenglicólico de un alcohol o alqueno C<sub>8</sub>-C<sub>14</sub> es monolaurato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol o dipelargonato de propilenglicol.

El alcohol o alqueno C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> lineal o ramificado puede ser alcohol caprílico, laurílico, cetílico, estearílico, oleílico, linoílico o miristílico o 2-octildodecanol.

El acilglicérido C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> es un aceite vegetal, p. ej. aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de almendra de palma, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de aguacate, aceite de jojoba, aceite de pepitas de uva, aceite de colza, aceite de germen de trigo, aceite de almendra, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de nuez o aceite de soja, un aceite vegetal altamente purificado, p. ej. triglicéridos de cadena media (triglicéridos caprílicos/cápricos), triglicéridos de cadena larga, aceite de ricino, monoglicérido caprílico, mono- y diglicéridos caprílicos/cápricos o mono-, di- o triglicéridos caprílicos/cápricos.

La N-alquilpirrolidona es típicamente N-metilpirrolidona y la N-alquilpiperidona es típicamente N-metilpiperidona.

5 El agente mejorador de la solubilidad también puede ser un ácido graso tal como un ácido graso de cadena media, larga o muy larga incluyendo ácido oleico y ácido linoleico.

La concentración del agente mejorador de la solubilidad en las fibras electrohiladas está — si está presente — en un intervalo de 0 a aproximadamente 10% p/p tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5% p/p.

10 En algunas realizaciones, el contenido de agua de las fibras es como mucho aproximadamente 5% p/p.

El grosor de las fibras (se preparan como una capa) se puede variar dependiendo del uso pretendido. A fin de asegurar una resistencia adecuada de las fibras, el grosor normalmente está en un intervalo de 10 micrómetros a aproximadamente 3 mm o a aproximadamente 3-5 mm. El grosor es como el grosor del papel.

15 El grosor de las fibras electrohiladas (que aparece como una lámina) es igual a través de la longitud y la anchura de la lámina. En el presente contexto, el término "igual" significa que la diferencia en el grosor a lo largo de una longitud de 1 m y una anchura de 1 m es como mucho 10%.

20 La sustancia bioadhesiva y la sustancia farmacológica están distribuidas homogéneamente en el material fibroso, lo que significa que la concentración de las sustancias soportadas por las fibras (sustancia bioadhesiva, sustancia farmacológica y opcionalmente las sustancias/los aditivos mencionados en la presente) es igual por superficie, en donde la superficie se mide como longitud x anchura de una parte dada de la lámina de fibras

25 Cada fibra contiene una cantidad de la sustancia bioadhesiva y la sustancia farmacológica y, si se han empleado otros aditivos o ingredientes, esta sustancia también será parte de las fibras.

30 La liberación de la sustancia farmacológica desde las fibras puede ser una liberación inmediata o una liberación modificada dependiendo de la sustancia farmacológica específica y el uso pretendido. La velocidad de liberación se puede ajustar, p. ej., para obtener una liberación más lenta mediante

i) el uso de un polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras con un peso molecular medio incrementado,

ii) el uso de un polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras normalmente destinados al uso en composiciones de liberación sostenida o composiciones revestidas entéricas,

35 iii) el uso de una mezcla de polímeros hidrófilos formadores de fibras, en donde al menos uno de los polímeros es insoluble en agua o saliva

iv) el incremento en la concentración de sustancia bioadhesiva para obtener una fibra más compacta tras la aplicación a, p. ej., la cavidad oral, donde la sustancia bioadhesiva puede provocar hinchamiento,

v) el incremento en la compacidad de la estructura reticular en las fibras (alternativamente reticulación de las fibras electrohiladas,

40 vi) el incremento en el grosor,

vii) el incremento en el diámetro de la fibra,

viii) el cambio en el método de fabricación (p. ej. desde una tobera de una sola aguja para inyección coaxial),

45 ix) la aplicación de una capa adicional, p. ej. de material hidrófobo, sobre la capa fibrosa, capa hidrófoba que está destinada a ser aplicada lo más próximamente a la mucosa oral y que retarda así la liberación de sustancia farmacológica desde las fibras.

Un material hidrófobo adecuado que se puede usar como una capa de refuerzo es poli(caprolactona).

Análogamente, la velocidad de liberación se puede ajustar, p. ej., para obtener una liberación más rápida mediante

i) el uso de un polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras con un peso molecular medio reducido,

ii) la reducción en la cantidad de sustancia bioadhesiva para reducir la compacidad de las fibras,

iii) el incremento en la concentración de una sustancia mejoradora de la solubilidad

iv) el incremento en la porosidad de las fibras,

5 v) la reducción en el grosor de la capa de fibras,

vi) la reducción en la compacidad de la estructura reticular en las fibras,

vii) el incremento en la concentración de sustancia mejoradora de la solubilidad,

viii) la reducción en el diámetro de las fibras,

ix) el cambio en el método de fabricación (p. ej. de inyección coaxial a tobera de aguja simple).

10 Las fibras según la invención se pueden usar en medicina, notablemente para el tratamiento de una enfermedad situada en la piel o la mucosa.

En un aspecto específico, las fibras según la invención son para el uso en el tratamiento de enfermedades de la cavidad oral o vaginal, notablemente para el tratamiento local de la mucosa oral.

15 Estas fibras son adecuadas para el uso en composiciones farmacéuticas para la aplicación sobre la piel o la mucosa para el tratamiento de enfermedades localizadas en estas zonas. En el presente contexto, el término "mucosa" incluye mucosa de la cavidad oral, de la vagina, del recto, del ojo, del oído, así como los labios. Las fibras también son útiles en composiciones para aplicación sobre superficies internas tales como p. ej. órganos (p. ej. el hígado, el bazo, el corazón, etc.), tejidos tales como una cuerda vocal, mucosa tal como la mucosa gastrointestinal, etc. Debido a la naturaleza de las fibras electrohiladas, las composiciones de la invención se pueden proporcionar para la liberación inmediata de la sustancia farmacológica o para la liberación controlada de la sustancia farmacológica al variar los ingredientes empleados en la composición o en las fibras electrohiladas. Típicamente, las fibras electrohiladas se vuelven invisibles después de la aplicación o aparecen como un emplasto/parche, lo que hace posible aplicar las composiciones sobre cualquier parte de la piel o la mucosa tal como en la cara. También es posible aplicar, p. ej., cosméticos sobre la composición aplicada. Esto permite un buen cumplimiento terapéutico del paciente ya que el tratamiento no deja signos visibles.

20 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las fibras electrohiladas, a métodos para obtener las fibras electrohiladas y al uso de las fibras electrohiladas y la composición farmacéutica en medicina.

El uso de fibras electrohiladas en medicina ofrece una o más de las siguientes ventajas:

35 i) Es posible mejorar el efecto terapéutico, p. ej., diseñando las composiciones como una composición de liberación controlada. De este modo, la sustancia farmacológica se libera de la composición a lo largo de un período prolongado y se evita una concentración máxima de la sustancia farmacológica en la zona de aplicación; estas concentraciones máximas son responsables muy a menudo de efectos no deseados tales como irritación.

40 ii) Las fibras electrohiladas están secas, es decir no hay agua o solo hay pequeñas cantidades de agua presentes en la composición. Por otra parte, las composiciones semisólidas que se usan normalmente para el tratamiento de una enfermedad de la piel o la mucosa pueden contener excipientes como aceites vegetales, ceras, tensioactivos que se pueden someter a degradación. La degradación es normalmente más rápida si la composición contiene un disolvente líquido; así, desde una perspectiva de estabilidad, es una ventaja desarrollar composiciones sin o solo con una pequeña cantidad de un disolvente presente. Según esto, se prevén vidas útiles prolongadas de las fibras electrohiladas y las composiciones de la invención.

45 iii) El método por el que las fibras se electrohilan permite que se obtengan fibras con un contenido de más de una sustancia farmacológica. Las diferentes sustancias farmacológicas se pueden añadir al procedimiento de hilado al inyectar una composición que contenga todas las sustancias farmacológicas disueltas o dispersadas en un disolvente en las concentraciones deseadas a través de una válvula, o al usar diferentes válvulas para una sustancia farmacológica diferente (o una mezcla de estos dos ejemplos ilustrativos). Otra posibilidad es proporcionar una capa de fibras que contienen una sustancia farmacológica y a continuación proporcionar sobre

esta capa otra capa de fibras que contienen una segunda sustancia farmacológica. Así, se pueden obtener fácilmente productos de combinación con dos o más sustancias farmacológicas.

iv) La sustancia farmacológica estará homogéneamente distribuida en las fibras electrohiladas; así, se asegura una dosificación correcta y se puede expresar, p. ej., como cantidad de sustancia farmacológica por superficie.

5 v) Las fibras electrohiladas y las composiciones son muy poco agresivas para la piel o la mucosa; las fibras se vuelven transparentes o aparecen como un emplasto/parche tras la aplicación y se pueden aplicar cosméticos sobre las fibras/composiciones.

10 vi) Las fibras electrohiladas/las composiciones son fáciles de aplicar. Normalmente, la composición contiene tres capas: una capa de recubrimiento para liberación, una capa que contiene las fibras electrohiladas y, opcionalmente, una capa de refuerzo. La capa de recubrimiento para liberación sirve como una capa protectora para la capa que contiene fármaco y se ha de retirar antes de la aplicación. La capa de refuerzo se puede considerar un revestimiento que protege la composición de ser retirada de la zona de aplicación (p. ej. en la cavidad oral por movimientos de la lengua o la presencia de saliva) o como una capa oclusiva que conduce la liberación de la sustancia activa a la piel o la mucosa.

15 vii) En contraste con composiciones normalmente usadas para tratar enfermedades de la piel o la mucosa, las fibras electrohiladas y las composiciones de la invención no huelen.

viii) Las fibras electrohiladas y las composiciones de la invención no contienen nada o ninguna cantidad sustancial de alcohol o tensioactivos. La presencia de estas sustancias en composiciones tópicas o mucosas a menudo conduce a irritación de la piel o la mucosa.

20 ix) Las fibras electrohiladas y las composiciones de la invención no contienen conservantes.

Sin embargo, se contempla que se pueden usar otros métodos que impliquen fuerzas electrostáticas para obtener resultados iguales. El término global para estos métodos es métodos electrohidrodinámicos (EHD) e incluye electrohilado, electropulverización, electrohilado coaxial, electropulverización coaxial, electrohilado en emulsión, etc. Estos métodos están indicados para ser parte de la presente invención en relación con la preparación de las fibras según la invención.

#### *Composición farmacéuticas*

Según se menciona en la presente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden las fibras electrohiladas descritas en la presente. En algunas realizaciones, la concentración de las fibras electrohiladas en la composición es de 70 a 100% p/p.

30 Las composiciones farmacéuticas están destinadas para el uso sobre la piel o sobre una superficie mucosa, notablemente una superficie mucosa de la cavidad oral. Una composición de la invención está típicamente en la forma de una lámina que contiene una o más capas, donde al menos una capa contiene las fibras electrohiladas y en donde las fibras electrohiladas contienen la sustancia farmacológica. La composición se puede proporcionar en la forma de una lámina. Puede tener una conformación redonda, alargada o poligonal. La composición o la invención es una forma de dosificación, que podría denominarse lámina, composición en capas, membrana o parche.

40 En una forma simple, la composición solo contiene una capa, a saber la capa de fibras electrohiladas que contienen fármaco. Esta composición es adecuada para el uso sobre la piel. Después de la aplicación, la composición permanece sobre la zona de aplicación debido a su carácter bioadhesivo y se vuelve transparente.

45 La composición también puede contener más de una capa tal como dos o tres o más capas. Si la composición, por ejemplo, contiene dos capas, cada capa puede ser una capa de fibras electrohiladas que contienen fármaco, donde la sustancia farmacológica en las dos capas puede ser igual o diferente. Las dos capas también pueden tener diferente composición con respecto a la naturaleza y el contenido de polímeros hidrófilos formadores de fibras y/o sustancias bioadhesivas a fin de facilitar un patrón de liberación diferente de la sustancia farmacológica desde las dos capas diferentes. Otro ejemplo es que la composición contenga una o más capas de fibras electrohiladas que contienen fármaco y otra capa terapéuticamente inerte, que funciona como una capa de refuerzo para proteger la capa o las capas que contienen fármaco de la humedad o la saliva o para funcionar como una capa oclusiva, que puede dirigir la penetración de la sustancia farmacológica en la piel o la mucosa. En caso de que esta composición se aplique a la mucosa oral, una capa de refuerzo protege la capa de fármaco de ser eliminada por lavado de la zona de aplicación, lo que daría como resultado el tragado de la composición, con lo que el efecto terapéutico local deseado se reduce o elimina.

Alternativamente, la composición puede contener una capa, en donde una superficie específica está constituida por un tipo de fibras electrohiladas y otra superficie específica está constituida por otro tipo de fibras electrohiladas.

En algún caso, se puede desear tener una o más capas de fibras electrohiladas sin ningún contenido de una sustancia farmacológica entre la capa o las capas de fibras electrohiladas que contienen fármaco y/o una capa de refuerzo. Estas capas de fibras electrohiladas pueden tener la misma composición que la capa de fibras electrohiladas que contienen fármaco, pero sin ningún contenido de sustancia farmacológica, o la composición puede ser diferente, conteniendo, p. ej., un polímero hidrófobo formador de fibras o una mezcla de un polímero hidrófobo y uno hidrófilo formador de fibras. Se prevé que esta capa se pueda usar para ajustar la liberación de la sustancia farmacológica desde la composición. Así, esta composición es de particular interés en caso de que se desee una composición de liberación controlada. De este modo, se contempla que se pueda obtener una relación mejorada entre efectos secundarios y efecto clínico, es decir, es posible reducir los efectos no deseados y al mismo tiempo alcanzar una respuesta terapéuticamente eficaz.

Típicamente, la capa de refuerzo bien se cohila con la capa que contiene fármaco o bien se proporciona como una capa de revestimiento sobre una capa que contiene fármaco. Típicamente, la capa de refuerzo es impermeable al agua para permitir un efecto oclusivo y/o un efecto protector contra, p. ej., la saliva. Materiales adecuados para la capa de refuerzo incluyen polietileno-co-acetato de vinilo, etilcelulosa, poli(caprolactona), carbotano o polisulfano. Por otra parte, se pueden usar o añadir materiales tales como copolímero de acrilatos/octilacrilamida (vendido bajo el nombre DERMACRL® 79), copolímero de aminometacrilato (EUDRAGIT®), metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato, metacrilato de metilo (p. ej. EUDRAGIT®E 100) y otros acrilatos. También se pueden añadir plastificantes como los mencionados en la presente anteriormente (p. ej. citrato de tributilo).

La capa de refuerzo, si está presente, tiene normalmente un grosor en el mismo orden de magnitud que la composición. La capa de refuerzo, si está presente, constituye normalmente hasta aproximadamente 30-60% p/p de la composición.

La composición se puede someter a tratamiento térmico a fin de fundir la sustancia contenida en la capa de refuerzo. Su efecto es obtener una estructura más cerrada de la capa de refuerzo a fin de evitar la penetración de agua (o saliva u otro líquido corporal pertinente) en la composición y de ese modo evitar el riesgo de liberar la sustancia farmacológica demasiado rápidamente o evitar el riesgo de una separación no deseada de la capa de refuerzo de la capa que contiene fármaco. La temperatura empleada debe ser un equilibrio entre la obtención de la fusión de la sustancia en la capa de refuerzo y la evitación de una degradación no deseada de la sustancia farmacológica. La poli(caprolactona) se funde a aproximadamente 65°C.

Una composición de la invención se puede proveer de una capa de recubrimiento para liberación. Esta capa no es parte de la composición y es una capa inerte, que se debe retirar antes de la aplicación sobre la piel o la mucosa. La capa de recubrimiento para liberación solo sirve para un propósito práctico ya que es difícil manejar y empaquetar una lámina de fibras electrohiladas sin proteger la composición del ambiente. Así, si la composición solo contiene una capa, es decir la capa de fibras electrohiladas que contienen fármaco, se puede proveer de una capa de recubrimiento para liberación sobre las dos superficies externas de la capa.

Las fibras electrohiladas y/o las composiciones que contienen las fibras también pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, algunos de los cuales ya se han analizado en la presente, y también se pueden añadir a una composición de la invención de modo que sean parte de la composición, pero no estén contenidos dentro de las fibras electrohiladas.

Estos excipientes (que también se pueden usar en la preparación de las fibras electrohiladas) incluyen agentes enmascarantes del sabor tales como aromas o agentes edulcorantes; agentes de ajuste del pH tales como sustancias tamponadoras como citratos, acetato o fosfato; modificadores de la liberación; agentes porógenos, agentes estabilizantes; antioxidantes; pigmentos; agentes acondicionadores de la piel incluyendo urea, glicerol, etc., agentes antiirritantes tales como glicerol, mentol, eucaliptol o nicotinamida; agentes antinucleantes tales como glicerol; mejoradores de la penetración tales como azona, N-metilpirrolidona, propilenglicol, etc.

La liberación de la sustancia farmacológica desde la composición puede ser inmediata o modificada dependiendo de la sustancia farmacológica particular empleada y el uso pretendido. La velocidad de liberación se puede ajustar según se describe en la presente antes del encabezamiento "Fibras electrohiladas" y/o se puede ajustar mediante el uso de un excipiente farmacéuticamente aceptable específico.

Una liberación más rápida se puede obtener mediante el uso de un mejorador de la penetración y/o mediante la inclusión de un plastificante.

Una composición de la invención adecuada para el uso sobre la piel o la mucosa está compuesta típicamente por

- i) de aproximadamente 75-100% p/p de las fibras electrohiladas que contienen fármaco

ii) de aproximadamente 0-25% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (según se describen en la presente).

Una composición de la invención adecuada para el uso sobre la piel o la mucosa está compuesta típicamente por

i) de aproximadamente 50-70% p/p de las fibras electrohiladas que contienen fármaco

5 ii) de aproximadamente 0-10% p/p de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (según se describen en la presente), y

iii) de aproximadamente 30 a 50 % p/p de una capa de refuerzo.

*Método para preparar fibras según la invención*

La presente invención también proporciona métodos para preparar fibras electrohiladas.

10

Un primer método que comprende

i) disolver el primer y el segundo polímero hidrófilo en un disolvente seleccionado de etanol o mezclas de etanol-agua,

ii) suspender la sustancia bioadhesiva en la solución resultante procedente de la etapa i)

15 iii) si es pertinente, añadir una sustancia farmacológica a la dispersión resultante procedente de la etapa ii)

iv) electrohilar la mezcla resultante procedente de la etapa ii) o iii),

en donde dicho primer y segundo polímero hidrófilo es soluble en dicho disolvente, y dicha sustancia bioadhesiva es poco soluble o menos en dicho disolvente,

20 para obtener fibras electrohiladas, en donde al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

Un método alternativo para preparar fibras electrohiladas según la invención comprende las etapas de

25 i) disolver el primer y el segundo polímero hidrófilo en un disolvente seleccionado de etanol, agua o sus mezclas para obtener una primera solución,

ii) si es pertinente, disolver o suspender una sustancia farmacológica en dicha primera solución para obtener una primera mezcla,

iii) suspender la sustancia bioadhesiva en el disolvente para obtener una dispersión,

30 iv) electrohilar doblemente la mezcla procedente de la etapa i) o si es pertinente la etapa ii) y la dispersión procedente de la etapa iii),

en donde el primer y el segundo polímero hidrófilo es soluble en un primer disolvente, y dicha sustancia bioadhesiva es poco soluble en dicho disolvente,

35 para obtener fibras electrohiladas, en donde al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

En los susodichos métodos, el primer y el segundo polímeros formadores de fibras hidrófilos se pueden disolver en la misma etapa i). Alternativamente, se pueden disolver separadamente y bien mezclarse antes del hilado o bien electrohilarse a través de diferentes toberas.

40

Según se menciona anteriormente, un disolvente adecuado es uno o más disolventes volátiles, notablemente un etanol o mezclas de etanol-agua. El agua puede estar presente hasta aproximadamente 20% v/v, notablemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% v/v. En los casos en los que el polímero hidrófilo formador de fibras y la sustancia bioadhesiva se hilan mediante electrohilado doble, es decir desde dos jeringas separadas, el agua se puede



usar en concentraciones hasta aproximadamente 60% v/v, notablemente hasta aproximadamente 50% v/v o hasta aproximadamente 40% v/v. En estos casos, el disolvente para el polímero hidrófilo formador de fibras y la sustancia bioadhesiva no es igual ya que el disolvente usado para la sustancia bioadhesiva debe ser un disolvente en el que la sustancia bioadhesiva sea solo poco soluble o menos que poco soluble. Un disolvente adecuado en el que no es soluble la sustancia bioadhesiva es notablemente etanol o mezclas de etanol-agua con un contenido de agua de hasta aproximadamente 20% v/v, notablemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% v/v.

La concentración del polímero hidrófilo formador de fibras en el primer disolvente está típicamente en un intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 40% p/p, notablemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 30% p/p.

La concentración de la sustancia bioadhesiva en el primer disolvente o en la segunda dispersión es típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% p/p, notablemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% p/p.

Los métodos mencionados anteriormente pueden incluir una etapa final de revestimiento de una superficie externa de las fibras con un polímero hidrófobo.

El revestimiento puede estar en forma de pulverización, colada de película, electrohilado, etc.

Después del revestimiento, las fibras revestidas se pueden someter a calentamiento para fundir o reblandecer el polímero hidrófobo a fin de obtener una estructura más cerrada del polímero hidrófobo.

La presente invención también se refiere a un estuche como el descrito en las reivindicaciones.

#### *Uso en medicina*

Las fibras electrohiladas que contienen fármaco y las composiciones que contienen las fibras electrohiladas que contienen fármaco son adecuadas para uso en medicina.

Según se menciona anteriormente, las fibras electrohiladas que contienen fármaco y las composiciones están destinadas principalmente para la administración local a una zona enferma sobre la piel o sobre una mucosa. Sin embargo, se prevé que un experto en la técnica y basándose en la presente divulgación sea capaz de utilizar el concepto de la presente invención para obtener composiciones que permitan el aporte a la circulación sistémica después de la administración a la piel o la mucosa o composiciones que permitan el aporte de la sustancia farmacológica a una cavidad corporal tal como la cavidad oral. Sin embargo, el objetivo de la presente invención es proporcionar fibras electrohiladas y composiciones que permanezcan sobre el tejido enfermo para obtener un efecto local.

Sustancias farmacológicas adecuadas para el uso en relación con la presente invención pueden ser sustancias farmacológicas que sean moléculas pequeñas o pueden ser péptidos, proteínas, sustancias biológicas incluyendo anticuerpos mono- o policlonales.

#### *Enfermedades cutáneas*

Ejemplos de enfermedades cutáneas son queratosis actínica, cánceres cutáneos (carcinoma de células basales, enfermedad de Bowen, carcinoma de células escamosas y melanomas malignos), verrugas genitales, acné, dermatitis, psoriasis, rosácea, ictioisis, eccema, dermatitis atópica, prurito, pustolitis palmoplantar, dolor, infecciones, enfermedades virales tales como herpes.

Actualmente, algunas de estas enfermedades cutáneas (queratosis actínica, cánceres cutáneos (carcinoma de células basales, enfermedad de Bowen, carcinoma de células escamosas y melanomas malignos), verrugas genitales) se pueden tratar con imiquimod, que es un medicamento de venta con receta que actúa como un modificador de la respuesta inmunitaria. También se ha sugerido para ser usado en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar, la neoplasia intraepitelial vaginal y las verrugas comunes. Sin embargo, existen varios efectos adversos del tratamiento tales como ampollas, escaras secas sangrantes, dolor e incomodidad general. Por otra parte, muchos de los pacientes no pueden tolerar el tratamiento.

Otro tratamiento de la queratosis actínica es ingenol.

Un gel que contiene mebutato de ingenol está en el mercado actualmente en dos concentraciones diferentes para el uso bien en la cara y el cuero cabelludo (0,015%) o bien en el tronco y las extremidades (0,05%), respectivamente. Estudios clínicos han mostrado que el gel de mebutato de ingenol aplicado tópicamente durante de 2 a 3 días es eficaz para el tratamiento sobre el terreno de la queratosis actínica.

El mebutato de ingenol es vendido bajo el nombre Picato®. La sustancia es un éster del diterpeno ingenol y ácido angélico. El mebutato de ingenol prácticamente no se absorbe a través de la piel.

5 Sin embargo, la aplicación del gel conduce muy a menudo a irritaciones de la zona de aplicación. Esto incluye enrojecimiento, descamación, formación de costras y a veces infección. Otros efectos secundarios incluyen irritación ocular tal como edema periorbital, cefalea y nasofaringitis.

10 Debido al efecto secundario común de irritación de la zona de aplicación, existe una necesidad de desarrollar una composición que contenga mebutato de ingenol u otro derivado de ingenol que tras la aplicación a la piel sea menos irritante que la composición conocida. Por otra parte, una composición de la invención que contiene, p. ej., mebutato de ingenol o imiquimod y que está en la forma de una lámina con una superficie bien definida (es decir, contiene la dosis deseada de la sustancia farmacológica) puede tener una recurrencia a largo plazo mejorada y menor debido a una dosificación correcta en cada aplicación.

15 Una composición adecuada para el uso comprende típicamente fibras electrohiladas, en donde las fibras se basan en PVP, y adicionalmente contiene un agente formador de fibras, un plastificante, un agente antiirritante y la sustancia farmacológica. Cuando la sustancia farmacológica es imiquimod, puede estar presente en las fibras como una dispersión o una solución, donde, p. ej., se usa ácido oleico como disolvente. Un ejemplo típico de un agente formador de fibras hidrófilo es un acrilato (p. ej. según se describe en la presente) o PVP. El plastificante puede ser citrato de tributilo y el agente antiirritante puede ser glicerol.

20 Otras sustancias farmacológicas usadas en el tratamiento de enfermedades cutáneas y adecuadas para el uso según la presente invención son derivados o análogos de vitamina D, corticosteroides, inhibidores de fosfodiesterasa 4, derivados de ingenol, un retinol tal como adapleno, inhibidores de JAK, antagonistas del receptor de NK-1, inhibidores de calcineurina tales como tacrolimus o picrolimus, agentes queratolíticos tales como ácido salicílico o ácido láctico, antibióticos tales como ácido fúcido, bactoban o clindamicina, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, quetoprofeno, agentes antineoplásicos tales como 5-fluoracilo, anestésicos locales tales como lidocaína, xilocaína, prilocaína, etc.

#### *Enfermedades de la mucosa, notablemente los labios y la cavidad oral*

30 Enfermedades de la cavidad oral que se pueden tratar con las fibras electrohiladas o las composiciones de la invención incluyen:

35 Afecciones inflamatorias tales como liquen plano oral y úlceras bucales. Estas afecciones se tratan normalmente con corticosteroides. El corticosteroide se puede seleccionar del grupo que consiste en amcinonida, betametasona, budenosida, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonida, desoxicortisona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolona, diflorasona, flucortisona, flumetasona, flunisolida, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisona, mometasona, parametasona, prednicarbate, prednisona, prednisolona y triamcinolona o uno de sus ésteres o acetónidos farmacéuticamente aceptables. El corticosteroide se puede seleccionar preferiblemente de betametasona, 40 budenosida, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, mometasona y triamcinolona o uno de sus ésteres farmacéuticamente aceptables. El éster de corticosteroide puede ser, a modo de ejemplo, acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de elobetasol, acetato de dexametasona, pivalato de flumetasona, propionato de fluticasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona o furoato de mometasona. 45 El acetónido se puede seleccionar de acetónido de fluocinolona o acetónido de triamcinolona. El corticosteroide es preferiblemente dipropionato de betametasona o valerato de betametasona.

Afecciones dolorosas (tratamiento con analgésicos tales como NSAIDs - ibuprofeno, quetoprofeno, diclofenaco, etc.).

50 Enfermedades fúngicas (tratamiento con metronidazol, ketoconazol, etc.).

Enfermedades virales tales como herpes simple (tratamiento con aciclovir).

55 Diversas afecciones displásicas (tratamiento con 5-fluoruracilo, diclofenaco, retinoides, mebutato de ingenol) .

En lo siguiente, se da una descripción más específica de las aplicaciones clínicas para el tratamiento de enfermedades orales.

*Uso como apósitos simples para heridas (con o sin fármacos incorporados)*

## (a) Ulceración oral

La mucosa oral sufre frecuentemente traumatismos durante la masticación y como resultado de una lesión química y física normal. Esto conduce habitualmente a ulceración de la mucosa oral. La zona ulcerada es dolorosa, muy sensible al tacto, alimentos y bebidas calientes, alcohol y sabores fuertes y especiados. Esto puede ser muy incómodo y hacer muy difíciles la comida, la bebida y el habla. Además, alrededor del 25% de la población experimenta episodios recurrentes de ulceración oral (conocida como ulceración aftosa) en algún momento durante sus vidas. Experimentan una o varias úlceras bucales a la vez que se desarrollan espontáneamente, duran de unos pocos días a unas pocas semanas y a continuación se curan por sí mismas. Estos grupos de úlceras se repiten frecuentemente.

Como con una herida en la piel, existe un instinto natural de cubrir estas heridas en la boca. Desgraciadamente, todavía no existe el equivalente a una tirita para cubrir estas heridas de la boca. Composiciones electrohiladas delgadas y flexibles que se adhieran a la mucosa oral y proporcionen un grado de protección a la herida de alimentos especiados, sabores fuertes, etc. que pasan a través de la boca así como proporcionen un grado de protección de la contaminación bacteriana y un traumatismo físico acelerarían la curación de la herida y proporcionarían alivio de la incomodidad asociada con úlceras orales. Idealmente, estas composiciones se deben reabsorber lentamente a lo largo de unos pocos días de modo que la retirada no sea necesaria. La curación de heridas protegidas de la boca es generalmente muy rápida.

En algunos casos, es pertinente usar fibras electrohiladas sin ningún contenido de sustancia farmacológica y, así, la presente invención también se refiere a estas fibras electrohiladas (según se describen con detalle en la presente, pero sin ningún contenido de sustancia farmacológica), a composiciones que comprenden las fibras electrohiladas y al uso de las fibras y composiciones en medicina, es decir no solo a la susodicha aplicación.

## (b) Apósito para heridas después de cirugía

Las intervenciones quirúrgicas en la boca, particularmente las extracciones, son más comunes que cualquier otra forma de intervención quirúrgica. Actualmente, después de una extracción dental simple, la bolsa abierta se deja desprotegida para formar un coágulo de sangre y que se cure por sí misma. Afortunadamente, la curación en la boca es muy eficaz. Sin embargo, la hemorragia posterior a la extracción es común — a menudo debido a que el coágulo de sangre se separa, también es común la infección de la bolsa dental — conduciendo a un retraso en la curación de la herida o la afección muy dolorosa de 'bolsa seca'. A los pacientes tampoco les gusta la sensación de una bolsa abierta en la boca y el sabor de la sangre asociado. La cobertura de la bolsa de extracción con una composición electrohilada adhesiva, p. ej. en la forma de un apósito, ayudaría a mantener en su lugar el coágulo sanguíneo en formación y así reduciría la hemorragia posterior a la extracción y mejoraría la curación de la herida. También reduciría la infección y la entrada de residuos de alimento en la bolsa facilitando de nuevo la curación de la herida y reduciendo la infección en la herida. Además, cubrir físicamente la bolsa abierta proporciona comodidad y alivio al paciente. Estas composiciones requerirían buena adherencia, necesitarían tener buena resistencia, baja permeabilidad e idealmente permanecer en su lugar durante las primeras 24 horas mientras se establece el coágulo de sangre.

Además de las extracciones, se realizan muchas otras intervenciones quirúrgicas en la boca, incluyendo biopsias, cirugía gingival, extracciones quirúrgicas, cirugía implantaria, cirugía ortodóntica, etc. Todas conducen a heridas abiertas o zonas de sutura en las que apósitos para heridas adecuados ayudarían a reducir la infección en la herida y la hemorragia secundaria así como a proporcionar protección física y comodidad para el paciente.

## (c) Apósitos activos para heridas

Aunque solo la protección física tendría un beneficio considerable, la incorporación de fármacos y otros agentes activos en algunos apósitos para heridas tendría un valor particular en situaciones específicas:

(i) Antisépticos. Como la infección secundaria es un problema común en las heridas orales, la incorporación y la liberación lenta de un agente antiséptico bien tolerado tal como gluconato de clorhexidina o cloruro de cetilpiridinio (usados como colutorios antisépticos) podrían ser valiosos en una situación en la que una infección secundaria sea un problema particular.

(ii) Analgésicos. La mayoría de las úlceras orales están asociadas a dolor e inflamación, de modo que la incorporación y la liberación lenta de un agente analgésico/antiinflamatorio tópico bien establecido tal como hidrocloruro de bencidamina podrían proporcionar alivio del dolor y un efecto calmante así como cobertura física.

(iii) Hemostático. La hemorragia posterior a la extracción es un problema común que preocupa a dentistas y pacientes. Cuando la hemorragia es difícil de controlar con medidas simples tales como presión directa. En estas

situaciones, los dentistas y los cirujanos orales usan a menudo ácido tranexámico — que inhibe la fibrinólisis. Sin embargo, debido a que viene en forma de comprimido, es difícil de aplicar localmente a la bolsa dental y así su principal efecto es sistémico. La liberación de ácido tranexámico desde una composición de cobertura de la bolsa, p. ej. en la forma de una lámina o parche, prevendría/reduciría físicamente la hemorragia así como prevendría la fibrinólisis localmente en la bolsa mientras que minimizaría la probabilidad de cualquier efecto sistémico. La composición amplificaría el efecto local del ácido tranexámico al evitar su pérdida desde la bolsa.

#### *Queratosis actínica y leucoplaquia oral*

La queratosis actínica (queratosis solar) es una lesión premaligna del labio inducida por luz UV que tiene un riesgo significativo de desarrollarse en un cáncer labial. A menudo, estas lesiones son extirpadas quirúrgicamente o tratadas con crioterapia pero recientemente se ha mostrado que la aplicación de cremas de imiquimod (Aldara), diclofenaco (Solaraze) y fluorouracilo (Efudix) es beneficiosa para tratar algunos casos de queratosis actínica. Sin embargo, son necesarios mejores métodos para retener, localizar y liberar lentamente los agentes activos que los conseguidos con las cremas. Así, existe un interés en la incorporación de estos fármacos en composiciones electrohiladas que puedan cubrir la superficie de queratosis actínica y liberar lentamente el agente activo para un tratamiento mejorado.

La leucoplaquia oral es una lesión potencialmente maligna de la mucosa oral y tiene un riesgo significativo de convertirse en cáncer oral. Las leucoplaquias orales son más comunes que la queratosis actínica y se producen más frecuentemente en fumadores. Su potencial para el cambio maligno se determina habitualmente al tomar una biopsia de la lesión. A continuación, un histopatólogo clasifica el grado de displasia en la lesión. Las lesiones que exhiban displasia moderada o grave se consideran de alto riesgo para progresar hasta cáncer. El tratamiento actual de la lesión oral displásica implica reducción del riesgo, p. ej. dejar de fumar, y, si la lesión se considera de alto riesgo, entonces la extirpación quirúrgica. Puesto que las leucoplaquias orales pueden ser extensas y es difícil acceder a regiones de la boca, el tratamiento quirúrgico puede ser difícil y puede ser mutilador y desagradable para el paciente dejando a menudo morbilidad residual. Por otra parte, la eliminación quirúrgica puede no reducir el riesgo de desarrollar cáncer oral. Se han realizado intentos de usar cremas de imiquimod (Aldara), diclofenaco (Solaraze) y fluorouracilo (Efudix) para tratar leucoplaquias. Sin embargo, la presencia de saliva hace difíciles la aplicación y la retención de las cremas y el gran tamaño de muchas leucoplaquias orales y el riesgo de tragar el compuesto farmacológico las dificultades así como incrementa significativamente el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los fármacos. El aporte de liberación lenta localizado a través de una composición electrohilada bioadhesiva de la invención directamente a la lesión resolvería muchos de estos problemas, particularmente si la composición tiene un refuerzo impermeable para asegurar el aporte unidireccional del fármaco a la lesión y no a la cavidad oral donde se podría tragar.

#### *'Calenturas'*

Entre 40% y 70% de la población (dependiendo de la zona geográfica y el grupo socioeconómico) está infectado latentemente con el virus del herpes simple tipo 1. De estos, 20-40% experimentan períodos de reactivación del virus que se presentan lo más comúnmente como calenturas. En muchos individuos, las calenturas son un problema común y recurrente. Lo más a menudo, están presentes como un conjunto de vesículas (ampollas pequeñas) en la unión del labio y la piel circundante. A continuación, estas se rompen para formar pequeñas úlceras que exudan líquido y a continuación forman costras antes de sanar espontáneamente a lo largo de 7 a 10 días. Provocan dolor, incomodidad y vergüenza considerables. Si se tratan con agentes antivirales tópicos tales como crema de aciclovir (Zovirax) o penciclovir (Vectavir) en las fases tempranas del desarrollo de las lesiones, la duración y la intensidad de los episodios se pueden reducir. Sin embargo, la crema necesita ser aplicada muy frecuentemente (respectivamente, 5 × al día y cada 2 horas) para que sea eficaz y no hace nada para proporcionar cobertura para prevenir una infección secundaria u ocultar la apariencia de las lesiones. Composiciones adhesivas cutáneas electrohiladas pequeñas que aportaran aciclovir de liberación lenta o un agente antiviral similar tendrían más efecto y también proporcionarían cobertura para ocultar las lesiones y prevenir una infección secundaria.

Menos comúnmente, las calenturas forman pequeños grupos localizados de ampollas y úlceras sobre la mucosa de revestimiento de la boca, lo más a menudo el paladar. De nuevo, estas son muy dolorosas pero es mucho más difícil aplicarlas una crema antiviral. Con una formulación apropiada según la presente invención, una composición de la invención que se puede usar para tratar calenturas en los labios también se podría usar para tratar lesiones dentro de la boca.

*Tratamiento de una enfermedad de la mucosa oral mediada inmunológicamente*

Existen varias enfermedades de la mucosa oral mediadas inmunológicamente comunes que dan como resultado superficies extensas de erosión (adelgazamiento) y ulceración de la mucosa oral. Siempre que exista un adelgazamiento y una ulceración de la mucosa oral, es doloroso, muy sensible al tacto, los alimentos y las bebidas calientes, el alcohol y los sabores fuertes y especiados. Esto puede ser extremadamente incómodo y hacer difíciles la comida, la bebida y el habla. Según se analiza previamente, la simple cobertura de estas superficies puede proporcionar un alivio considerable. Sin embargo, estas afecciones bien son recurrentes — tales como estomatitis aftosa recurrente, o bien son crónicas. Por lo tanto, la supresión del proceso patológico subyacente es esencial si no se produce una mejoría de la lesión con mejorías a largo plazo para el paciente.

Muchas de estas afecciones son sensibles a fármacos inmunomoduladores tales como esteroides, ciclosporina y micofenolato de mofetilo. Generalmente, los esteroides son la primera línea de terapia, pero virtualmente ninguno se formula para el aporte tópico de fármacos a lesiones de la boca, particularmente como cremas y pomadas no se adherirá a la mucosa oral y por lo tanto serán fácilmente tragados y virtualmente no tendrán duración de acción cuando sean necesarios. Como resultado, los comprimidos con esteroides (prednisolona y valerato de betametasona) se disuelven en agua para formar colutorios o inhaladores de esteroides se dirigen a las superficies afectadas de la mucosa oral. Sin embargo, el tiempo de contacto de los fármacos aportados de este modo a las lesiones orales es extremadamente corto y de ese modo se requieren dosis altas, esteroides de alta potencia y una aplicación frecuente para compensar esto. A su vez, esto incrementa el riesgo de efectos secundarios tanto orales como sistémicos. En efecto, para las lesiones más graves y difíciles de tratar, a menudo es necesario recurrir al uso de esteroides sistémicos para tratar una enfermedad localizada. Incluso entonces, muchos pacientes son resistentes al tratamiento y a menudo es necesario cambiar a fármacos inmunomoduladores alternativos más potentes o ahorradores de esteroides tales como azatioprina, ciclosporina y micofenolato de mofetilo. De nuevo, no existen preparaciones orales tópicas de estos fármacos de modo que frecuentemente se tienen que usar sistémicamente.

Debido a que las lesiones orales son superficiales y fácilmente accesibles, agentes biológicos modernos tales como anticuerpos e inhibidores de cinasa que a menudo se tienen que suministrar parenteralmente (mediante inyección) se podrían aplicar directamente a la lesión y tener un efecto si estuvieran disponibles en un sistema de aporte adecuado.

Así, las composiciones bioadhesivas electrohiladas según la presente invención que proporcionaran un aporte de fármacos unidireccional a la lesión proporcionarían un tratamiento muy necesario y eficaz de una amplia gama de enfermedades de la mucosa. En cuanto al fármaco más ampliamente aplicable para incorporar en una lámina, una preparación de esteroide sería el mejor punto de partida. La hidrocortisona tiene el beneficio de falta de absorción significativa desde el intestino. En general, es de una potencia demasiado baja para ser eficaz para enfermedades de la mucosa oral, pero con tiempos de retención más prolongados y baja liberación puede resultar muy eficaz cuando se aporte desde un parche unidireccional. Sin embargo, se usan ampliamente preparaciones de esteroides más fuertes incluyendo acetónido de triamcinolona — que tiene un historial probado como un esteroide de potencia media aportado tópicamente (usado para estar disponible como triamcinolona en OROBASE® para el aporte tópico a lesiones orales — pero ya no está disponible). De otro modo, la betametasona o fluocinolona tienen una potencia creciente y se usan ampliamente para tratar actualmente una enfermedad de la mucosa oral. Aunque los esteroides y otros fármacos inmunomoduladores suprimen el proceso patológico subyacentes, no son eficaces para proporcionar un alivio sintomático inmediato del dolor. Por lo tanto, una membrana de aporte de esteroides y fármacos analgésicos/antiinflamatorios tópicos (hidrocloruro de bencidamida) podría ser particularmente valiosa.

Enfermedades de la mucosa oral específicas adecuadas para ser tratadas con una composición según la presente invención incluyen:

(i) Estomatitis aftosa recurrente — según se describe previamente

(ii) Liquen plano oral (OLP) — Esta afección afecta a 1,5 — 2% de la población. A diferencia de la forma cutánea del liquen plano, el liquen plano oral una vez establecido dura muchos años, provoca muchas más lesiones dolorosas y es mucho más resistente al tratamiento. Los pacientes presentan erosiones amplias y ulceración que afecta principalmente a la mucosa bucal (dentro de las mejillas), los lados de la lengua y las encías, que a menudo son dolorosas y extremadamente sensibles a alimentos, etc.

(iii) Penfigoide — este es un grupo de afecciones ampollas que pueden afectar a la piel y las membranas mucosas. Está provocado por autoanticuerpos que dañan la unión entre el epitelio y el tejido conectivo subyacente, de modo que el epitelio se separa del tejido subyacente. La mucosa oral está invariablemente afectada produciendo ampollas grandes que se rompen para formar superficies extensas de ulceración oral. Las encías son ampliamente afectadas pero también se pueden desarrollar úlceras sobre el paladar la lengua y el interior de las mejillas. Es algo menos común que el OLP.

(iv) Pénfigo — esta es otra afección ampollosa que afecta a la piel y las membranas mucosas. Es ligeramente diferente del penfigoide en que los autoanticuerpos dañan las uniones que unen las células epiteliales entre sí. De nuevo, la mucosa oral es invariablemente afectada. Aunque es ligeramente menos común que el pénfigo, generalmente es más grave y difícil de tratar necesitando a menudo el uso de esteroides y fármacos inmunomoduladores sistémicos. Sin embargo, el uso de membranas mucoadhesivas electrohiladas que aporten unidireccionalmente esteroides potentes en un modo de liberación lenta evitaría la necesidad de aportar estos fármacos sistémicamente.

#### *Aporte de anestésicos locales*

Los anestésicos locales se usan ampliamente, p. ej. dentro de la odontología. A fin de aportar suficiente anestesia local para la extracción de un diente, habitualmente es necesario aportarla mediante inyección de bloqueo nervioso o inyección de infiltración local. Debido a que la propia inyección es dolorosa, no es poco común aplicar en primer lugar un gel anestésico local tópico en el punto de inyección pretendido. Esto se realiza frecuentemente para niños y pacientes aprensivos. Desgraciadamente, el gel a menudo hace poco contacto con la mucosa de modo que la penetración de anestésico local es pobre y la mayoría del gel se disipa en la boca. Esto provoca un entumecimiento desagradable alrededor de la boca y también tiene un sabor muy amargo y desagradable. Como resultado, el procedimiento a menudo tiene un efecto limitado. El aporte tópico de anestésico local a través de una composición electrohilada bioadhesiva unidireccional (p. ej. un parche de aporte de fármaco) daría como resultado una mejor localización y penetración del anestésico local, y así una mejor eficacia, así como limitaría los efectos adversos de un entumecimiento amplio y mal sabor. La composición solo necesitaría un tiempo de unión corto o, si es estéril, se podría dejar en su lugar y la inyección administrarse a través de la composición.

Una composición de anestésico local bioadhesiva eficaz, p. ej. en la forma de un parche de aporte de fármaco, podría proporcionar potencialmente suficiente analgesia para muchos tipos de odontología habitual en los dientes superiores — donde habitualmente se administra anestesia local por infiltración, o cuando las intervenciones sean relativamente menores.

El anestésico local también se usa extensamente en la boca para cirugía de tejidos blandos incluyendo cirugía gingival, biopsias, etc. De nuevo, en estas situaciones se administra habitualmente anestesia por infiltración y es probable que en estas situaciones se pudiera obtener anestesia local eficaz, debido a que no se requiere la penetración en el hueso del agente anestésico local, simplemente al usar una composición de fármaco anestésico local electrohilada, bioadhesiva, unidireccional.

El anestésico local más obvio para usar en esta situación sería el hidrocloreto de lignocaína (lidocaína) aunque la articaína sería una posible alternativa. La incorporación de adrenalina que se produce en muchas soluciones para inyección de anestésicos locales puede ser beneficiosa al provocar una vasoconstricción local y de ese modo potenciar y prolongar el efecto del agente anestésico local.

#### *Tratamiento de la mucositis oral*

La radioterapia y la quimioterapia para cánceres están asociadas con efectos secundarios graves. Uno de los peores es que se presente la mucositis oral. Esto da como resultado desprendimiento y ulceración extensos de la mucosa oral. El dolor y la incomodidad resultantes a menudo hacen imposible comer y beber y se requiere el uso de analgésicos narcóticos. Frecuentemente, el tratamiento del cáncer tiene que abandonarse o reducirse debido a la gravedad y la angustia provocada por la mucositis oral. Actualmente, no existen medidas preventivas o curativas eficaces. Sin embargo, el uso de vendajes bioadhesivos para heridas según la presente invención que se analizan anteriormente sería de ayuda por sí mismo, pero la inclusión de un analgésico local, p. ej. hidrocloreto de bencidamina, podría ser aún más eficaz para aliviar el dolor. Los colutorios con hidrocloreto de bencidamina proporcionan un alivio sintomático pero su efecto es muy corto. Esto se podría ampliar y mejorar mediante una composición de la invención, que proporcione aporte unidireccional a la mucosa afectada desde la composición, p. ej. en la forma de un parche para aporte de fármaco.

Además, una investigación reciente ha mostrado que el uso de un colutorio con adrenalina antes de las sesiones de tratamiento de radio- o quimioterapia puede ayudar a prevenir la mucositis oral. Esto parece deberse a que la vasoconstricción inducida en los vasos sanguíneos subepiteliales por la adrenalina reduce los efectos de espectador tóxicos del tratamiento de la mucosa oral. Desgraciadamente, el corto tiempo de contacto con la mucosa que se produce con el aporte de colutorio y la aplicación indiscriminada a todas las zonas mucosas significa que el aporte de fármaco es ineficaz y es más probable que se produzcan efectos secundarios sistémicos de la adrenalina. La liberación prolongada y sostenida más directa de la adrenalina en zonas de la mucosa oral sensibles usando una composición según la presente invención, p. ej., un sistema de aporte de parche o membrana para aporte de fármacos, electrohilado, bioadhesivo, unidireccional, sería mucho más eficaz y efectiva.

*Aporte de fármacos a la cavidad oral*

En lugar de usar composiciones electrohiladas (p. ej. en la forma de membranas o parches) para aportar fármacos unidireccionalmente en la mucosa oral a la que están unidas como un apósito para heridas, también es posible diseñar una composición que se adhiera a la mucosa oral pero aporte fármacos a la cavidad oral. Estas se pueden usar para tratar problemas más generalizados de la boca, p. ej., candidiasis oral, o para aportar lentamente fármacos a la garganta, el esófago y el tracto GI superior.

La principal ventaja de estos sistemas es la capacidad de la composición (p. ej. en la forma de una membrana o un parche) para actuar como un depósito de fármaco y liberar lentamente pero continuamente el fármaco a la boca.

(i) Candidiasis oral. Esta es una infección fúngica común de la boca. Es particularmente común en los usuarios de dentaduras postizas, los fumadores o los que toman mucho azúcar, los diabéticos o los inmunocomprometidos y los que toman antibióticos o tratamientos inmunosupresores incluyendo esteroides. Existen varios fármacos antifúngicos que serían eficaces y seguros para tratar infecciones fúngicas orales (aunque varios ya no están disponibles como preparaciones orales). Sin embargo, todos necesitan una aplicación frecuente debido a que se pierden rápidamente de la cavidad oral debido al tragado. La principal ventaja de una composición según la presente invención (p. ej. en la forma de una membrana o un sistema de aporte de tipo parche) sería la posibilidad de proporcionar una liberación lenta y continua de fármaco a la cavidad oral. Probablemente, los fármacos más eficaces y seguros serían la nistatina y la anfotericina. Aunque los antifúngicos azólicos son muy eficaces, el riesgo de absorción sistémica y el potencial de interacción con otros fármacos significan que es probable que tengan un perfil de seguridad peor.

(ii) También se pueden aportar fármacos a la garganta, p. ej. antisépticos, analgésicos y anestésicos locales, para tratar dolor de garganta, etc., o al esófago y el estómago, p. ej. antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, etc., o incluso sistémicamente a través del tracto GI. La principal ventaja es la posibilidad de un aporte de fármaco lento y continuo.

*Aporte sistémico de fármacos a través de la mucosa oral*

Aunque las fibras electrohiladas y las composiciones según la invención están destinadas principalmente al tratamiento local de la piel o la mucosa, se contempla que las fibras electrohiladas o las composiciones elaboradas según la presente invención pero que comprenden una sustancia farmacológica que está destinada al aporte a la circulación sistémica puedan ser adecuadas para la aplicación a la mucosa oral, pero para la administración sistémica a través de la mucosa oral.

La mucosa oral es fácilmente accesible es más permeable que la piel y mejor alimentada con vasos sanguíneos. También tiene la ventaja de que los fármacos aportados a través de la mucosa oral y a la circulación evitan el problema del metabolismo de primer paso en el hígado. Esto significa que los fármacos que necesitan una administración rápida, incluyendo algunos fármacos de emergencia, y algunos fármacos que de otro modo necesitarían ser aportados mediante inyección o serían inactivados en el hígado pueden ser administrados más eficazmente a través de la mucosa oral. Las composiciones de aporte de fármacos adhesivas electrohiladas que aportan unidireccionalmente estos fármacos a través de la mucosa oral pueden ser muy eficaces. Se pueden usar para aportar fármacos de emergencia en los pacientes inconscientes o cuando no son posibles las inyecciones, p. ej. cuando no hay personal adecuadamente entrenado disponible.

(i) Administración de fármacos de emergencia: Fármacos comúnmente aportados a través de la mucosa oral incluyen:

a. Trinitrato de glicerilo – Este se suministra habitualmente en la forma de un aerosol sublingual (bajo la lengua) o disolviendo rápidamente un comprimido para tratar episodios de angina (dolores en el pecho). Sin embargo, la velocidad de aporte es tal que a menudo provoca una cefalea muy intensa debido a la dilatación demasiado rápida de vasos sanguíneos cerebrales así como cardíacos y puede necesitar ser repetido varias veces. El aporte transmucoso de trinitrato de glicerilo de un modo más controlado desde una composición bioadhesiva, p. ej. en la forma de una membrana o un parche, podría producir una duración más suave y prolongada de dosificación y evitar estos problemas.

b. Aspirina — se aporta a menudo a través de la mucosa oral en pacientes con ataque cardíaco o apoplejía, particularmente cuando están inconscientes, a fin de reducir la trombosis y el empeoramiento de la afección. Esto se consigue habitualmente al poner un comprimido soluble de aspirina en el surco bucal (entre las encías y el interior de la mejilla) y dejar que se disuelva. Sin embargo, la mayoría del fármaco se pierde en la cavidad oral en lugar de aportarse con exactitud a través de la mucosa oral. De nuevo, se podría conseguir una duración más controlada, más directa y más prolongada de aporte

transmucoso usando el principio de formulación según la presente invención, p. ej. en la forma de un parche de aporte de fármacos electrohilado bioadhesivo.

c. Midazolam — es muy eficaz para detener ataques epilépticos, particularmente cuando son prolongados o recurrentes. Aunque normalmente se suministra mediante inyección intravenosa, esto puede ser difícil en un paciente con un ataque. Así, más recientemente, se ha recomendado que la solución de midazolam simplemente se ponga entre la mejilla y las encías o bajo la lengua ya que cruza rápidamente la mucosa oral para entrar en la circulación y abortar el ataque. El aporte mediante esta ruta es incierto, perdiéndose o tragándose la mayoría del fármaco. De nuevo, se podría conseguir una duración más controlada, más dirigida y más prolongada de aporte transmucoso usando una composición según la presente invención, p. ej. como un parche de aporte de fármacos electrohilado bioadhesivo.

(ii) Aporte de analgésicos narcóticos. Los analgésicos narcóticos (opioides) se usan ampliamente para el tratamiento de dolor intenso e intratable, particularmente dolor relacionado con el cáncer, y para la gestión del dolor posoperatorio y relacionado con traumatismos (incluyendo heridas de guerra). El principal problema es que la mayoría de los analgésicos opioides necesita suministrarse mediante inyección con dosis repetidas frecuentes mediante inyección debido a que son rápidamente metabolizados en el hígado. Algunos analgésicos opioides están ahora disponibles en forma de parche para el aporte transdérmico o aerosoles para el aporte transnasal, pero el aporte transmucoso a través de composiciones orales bioadhesivas electrohiladas, p. ej. parches, ofrece ventajas considerables. Incluyendo un aporte de fármacos más lento, más controlado y más sostenido. Una penetración de fármaco en la circulación más eficaz que con parches cutáneos así como la evitación del metabolismo de primer paso en el hígado. Fármacos probables para proporcionar buenos candidatos para este enfoque incluyen: morfina, petidina, buprenorfina y fentanilo.

#### Leyendas para las figuras

La **Figura 1A** muestra fibras electrohiladas que contienen 2,5, 5 o 10% en peso de Eudragit® RS100

La **Figura 1B** muestra fibras electrohiladas que contiene 5, 10 o 15% en peso de Eudragit® RS100 después de la exposición a agua

La **Figura 2** muestra micrografías de SEM de fibras que contienen 10% en peso de dextrano o 10% en peso de PEO

La **Figura 3** muestra micrografías de SEM de fibras revestidas con 10% en peso de PCL antes o después de la cocción

#### Materiales

- Polivinilpirrolidona con Pm 1.000.000 – 1.500.000 (PVP). BASF, Alemania.
- Eudragit RS100 (RS100). Evonik Industries, Alemania.
- Policaprolactona con Pm 80.000 (PCL). Sigma Aldrich, Reino Unido.
- Dextranos con Pm 500.000 (DEX5). Pharmacosmos, Dinamarca.
- Poli(óxido de etileno) con Pm 400.000 (PEO4) y Pm 2.000.000 (PEO20). Sigma Aldrich, Reino Unido
- Patrón analítico de propionato de clobetasol. Sigma Aldrich, Reino Unido.
- Disolvente para PVP y RS100: etanol al 97% en volumen (Sigma Aldrich, Reino Unido) en agua destilada.
- Disolvente para PCL: combinación 90/10 vol/vol de diclorometano/dimetilformamida (Fisher Scientific, Reino Unido).
- Papel de horno o papel de aluminio como el sustrato usado para producir las capas electrohiladas.



**Métodos****Determinación de la solubilidad de sustancias bioadhesivas o polímero formador de fibras hidrófilo**

La solubilidad de las sustancias bioadhesivas o los polímeros formadores de fibras hidrófilos se determinó usando un método recomendado por la Farmacopea Europea 5.0 (Sección 5.11, p. 565).

- 5 La Farmacopea Europea usa los siguientes términos para definir la solubilidad de una sustancia en un disolvente particular (Sección 1.4, p. 7):

Término descriptivo	Volumen aproximado de disolvente en ml por g de soluto		
Muy soluble	Menos de	1	
Libremente soluble	De	1	A 10
Soluble	De	10	A 20
Moderadamente soluble	De	30	A 100
Poco soluble	De	100	A 1000
Muy poco soluble	De	1000	A 10000
Prácticamente insoluble	Más de		10000

- 10 El método experimental usado para determinar la solubilidad de una sustancia se describe en lo siguiente:

*Procedimiento de disolución:* Agítese un tubo (1 min) y colóquese en un dispositivo de temperatura constante a una temperatura de  $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$  durante 15 min. Si la sustancia no se disuelve completamente, repítase la agitación (1 min) y colóquese el tubo en el dispositivo de temperatura constante durante 15 min.

- 15 *Método:*

1) Pése 100 mg de sustancia en polvo fino en un tubo (16 mm de diámetro interno y 160 mm de longitud) con tapón, añádanse 0,1 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *muy soluble*.

- 20 2) Si la sustancia no se disuelve completamente, añádanse 0,9 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *libremente soluble*.

3) Si la sustancia no se disuelve completamente, añádanse 2,0 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *soluble*.

4) Si la sustancia no se disuelve completamente, añádanse 7,0 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *moderadamente soluble*.

- 25 5) Si la sustancia no se disuelve completamente, pése 10 mg de sustancia en polvo fino en un tubo con tapón, añádanse 10,0 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *poco soluble*.

- 30 6) Si la sustancia no se disuelve completamente, pése 1 mg de sustancia en polvo fino en un tubo con tapón, añádanse 10,0 ml del disolvente y procésese según se describe bajo el Procedimiento de Disolución. Si la sustancia se disuelve completamente, es *muy poco soluble*.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

#### Preparación de fibras – descripción básica de la preparación de soluciones y suspensión poliméricas y condiciones de electrohilado

- 5 A fin de producir las fibras, se prepararon dispersiones poliméricas al añadir los diferentes componentes al disolvente y a continuación agitar durante la noche en un agitador magnético. El polímero o los polímeros hidrófilos formadores de fibras eran solubles en el disolvente, mientras que la sustancia bioadhesiva tiene una solubilidad inferior y está presente principalmente como material sólido.
- 10 Las fibras se hilaron usando las siguientes condiciones de electrohilado:
- aguja de calibre 15
  - Voltaje = 16 kV
  - Distancia = 19 cm
  - Caudal = 5 ml/h
- 15 Las fibras también se hilaron con un contenido de una sustancia farmacológica. En estos casos, la sustancia farmacológica se disuelve/dispersa en el disolvente junto con la sustancia bioadhesiva y/o los polímeros hidrófilos.

### Ejemplo 2

#### Preparación de fibras electrohiladas que contienen PVP y Eudragit® RS100

- 20 Se disuelven PVP y Eudragit® RS100 en etanol al 97% en volumen y se someten a electrohilado según se describe en la presente. Las combinaciones de polímeros eran homogéneas y no se observaba separación de fases en ningún punto. Los resultados obtenidos son:

PVP (% p)	Eudragit RS100 (% p)	97% etanol (% p)	Consecuencias
10	2,5	87,5	Todas las composiciones se podían electrohilar. Las fibras se hacían más rígidas a medida que se incrementaba la proporción de RS100. Por consiguiente, el material resultante exhibía un incremento de compacidad y una disminución de porosidad. La solubilidad del material disminuía significativamente con la adición de RS100, incluso tan poco como 2,5% en peso. Contracción significativa de las muestras a medida que se absorbe agua.
	3	87	
	4	86	
	5	85	
	6	84	
	7	83	
	8	82	
	10	80	
	15	75	

- 25 La Figura 1A y la 1B muestran micrografías de SEM de todas las composiciones.
- Los ejemplos mencionados anteriormente se repitieron con un contenido de 0,05-1% p/p de una sustancia farmacológica.

**Ejemplo 3****Adición de sustancia bioadhesiva – estudio preliminar de la adición de sustancia bioadhesiva a las fibras manteniendo fijas las concentraciones de PVP y Eudragit RS100**

- 5 Diversas concentraciones de dextranos (DEX) y poli(óxido de etileno) (PEO) en partículas se añadieron a soluciones de PVP/RS100 a fin de incrementar las propiedades bioadhesivas de los materiales electrohilados.

	Contenido (% p)						
	5	10	20	30	40	50	60
Dextrano	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí, parcialmente	No	-
Poli(óxido de etileno)	Sí	Sí	Sí	Sí, parcialmente	No	-	-

La Figura 2 muestra micrografías de SEM de las composiciones con 10% de dextrano y 10% de PEO, respectivamente.

10 **Ejemplo 4**

**Preparación de fibras usando dextranos como sustancia bioadhesiva – concentraciones crecientes de Eudragit® RS100**

**Objetivo:** Demostrar la fabricación de fibras bioadhesivas que contienen partículas de dextrano como sustancia bioadhesiva.

- 15 Se preparó una serie de dispersiones, todas las fibras se produjeron siguiendo el método descrito previamente. Dex 500.000 se podría sustituir fácilmente por Dex 2.000.000 y dar resultados adecuados (fibras)

PVP	RS100	DEX5	Disolvente	Fibras
10% p	5% p	5% p	80,00% p	Sí
10% p	5% p	10% p	75,00% p	Sí
10% p	5% p	20% p	65,00% p	Sí
10% p	10% p	5% p	75,00% p	Sí
10% p	10% p	10% p	70,00% p	Sí
10% p	10% p	20% p	60,00% p	Sí
10% p	15% p	5% p	70,00% p	Sí
10% p	15% p	10% p	65,00% p	Sí
10% p	15% p	20% p	55,00% p	Sí

- 20 Los ejemplos mencionados anteriormente se repitieron con un contenido de 0,05-1% p/p de una sustancia farmacológica.

**Ejemplo 5****Preparación de fibras usando poli(óxido de etileno) como sustancia bioadhesiva – concentraciones crecientes de Eudragit® RS100**

- 5 **Objetivo:** Demostrar la fabricación de fibras bioadhesivas que contienen partículas de poli(óxido de etileno) como sustancia bioadhesiva.

Se preparó una serie de dispersiones, y se produjeron fibras siguiendo el método descrito previamente. Se usó PEO con un peso molecular de 400.000, pero se podía sustituir por PEO 2.000.000 y formar fibras.

PVP	RS100	PEO4	Disolvente	Fibras
10% p	5% p	5% p	80,00% p	Sí
10% p	5% p	10% p	75,00% p	Sí
10% p	5% p	20% p	65,00% p	Sí
10% p	10% p	5% p	75,00% p	Sí
10% p	10% p	10% p	70,00% p	Sí
10% p	10% p	20% p	60,00% p	Sí
10% p	15% p	5% p	70,00% p	Sí
10% p	15% p	10% p	65,00% p	Sí
10% p	15% p	20% p	55,00% p	Sí

- 10 Los ejemplos mencionados anteriormente se repitieron con un contenido de 0,05-1% p/p de una sustancia farmacológica.

**Ejemplo 6****Preparación de fibras que contienen una sustancia farmacológica y una sustancia bioadhesiva**

- 15 Para demostrar la fabricación de fibras bioadhesivas que contienen el fármaco propionato de clobetasol, y partículas de dextrano o poli(óxido de etileno) como sustancias bioadhesivas.

Se preparó una serie de dispersiones, y se produjeron fibras siguiendo el método descrito previamente.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	Fármaco	Disolvente	Fibras
10% p	0% p	10% p	-	0,05% p	79,95% p	Sí
10% p	0% p	-	10% p	0,05% p	79,95% p	Sí
10% p	5% p	10% p	-	0,05% p	74,95% p	Sí
10% p	5% p	-	10% p	0,05% p	74,95% p	Sí
10% p	10% p	10% p	-	0,05% p	69,95% p	Sí
10% p	10% p	-	10% p	0,05% p	69,95% p	Sí
10% p	15% p	10% p	-	0,05% p	64,95% p	Sí
10% p	15% p	-	10% p	0,05% p	64,95% p	Sí

### Ejemplo 7A

#### Composiciones con capa de refuerzo hidrófoba

Fibras electrohiladas como las descritas en el Ejemplo 2 se revistieron con una capa de refuerzo. La Figura 3 muestra los resultados antes y después de la cocción (sometiendo la capa de refuerzo a una temperatura de al menos 60°C y como mucho 200°C).

### Ejemplo 7B

#### Preparación de una composición en dos capas formada por fibras que contienen propionato de clobetasol sobre fibras hidrófobas

**Objetivo:** Demostrar la fabricación de fibras bioadhesivas de dos capas, formadas por una capa que contiene el fármaco propionato de clobetasol y una capa de refuerzo hidrófoba y no adhesiva.

#### Método de fabricación:

- En primer lugar, se produjo una capa de PCL sobre papel de aluminio
- Una vez que la PCL estaba parcialmente seca, una capa de la solución que contenía fármaco se electrohiló encima. Alternativamente, se elaboraron una película o fibras de PCL sobre las que se proporcionaron las fibras electrohiladas que contenían clobetasol.

Todas las fibras se dejaron secar durante una cantidad de tiempo prolongada (1 hora mínimo) a temperatura ambiente.

#### Composiciones: Iguales que en el ejemplo 6

### Ejemplo 8

#### Prueba *in vitro* de las propiedades adhesivas de las fibras, sobre plástico

**Objetivo:** Demostrar las propiedades bioadhesivas de las fibras *in vitro*.

Se preparó una serie de composiciones de dos capas de las fibras siguiendo los métodos descritos previamente. La capa de PCL está bien colada o bien electrohilada.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	Disolvente	Fibras
10% p	0% p	-	-	90% p	Sí
10% p	10% p	-	-	80% p	Sí
10% p	0% p	10% p	-	80% p	Sí
10% p	0% p	-	10% p	80% p	Sí
10% p	10% p	10% p	-	70% p	Sí
10% p	10% p	-	10% p	70% p	Sí

**Método de estudio:**

- Muestras de dimensiones 1,5 × 1 cm se cortaron de cada composición de fibras y se aplicaron a una placa de Petri que se había humedecido previamente con 1 ml de agua.
- Las muestras se aplicaron al presionar sobre la superficie de la capa de refuerzo de PCL con el dedo durante un tiempo mínimo de 5 segundos.
- A continuación, las muestras se cubrieron con saliva artificial (Volumen = 3-5 ml) y las placas de Petri se pusieron sobre una bandeja basculante graduada a una velocidad de 50 rpm.
- Las placas se observaron continuamente a fin de determinar el momento en el que la capa de refuerzo se separaba del plástico.

10 Estudio terminado después de 1 hora.

**Ejemplo 9****Composiciones de fibras según la invención – estudios in vitro usando mucosa porcina**

15 Se prepararon fibras electrohiladas que contenían Eudragit® RS100 (copolímero de metacrilato amónico tipo B; peso molecular 32.000 g/mol) y PVP según se describe previamente. Se elaboraron composiciones que contenían: 10% p/p de PVP, de 2,5-20% p/p de Eudragit® RS100 y de 5-10% p/p bien de dextrano o bien de PEO. Los resultados se muestran posteriormente.

20 También se prepararon composiciones similares, pero sustituyendo el Eudragit® RS 100 por Eudragit L100-55 (copolímero de ácido metacrílico – acrilato de etilo (1:1) Tipo A).

25 A fin de probar la capacidad de las composiciones de fibras para permanecer sobre una superficie mucosa, las composiciones de fibras se aplicaron con fuerza a mucosa porcina durante 1 minuto a fin de asegurar bioadherencia. A continuación, la mucosa se sumergió en saliva simulada con una rotación de 40 rpm. El tiempo de permanencia se midió como el tiempo transcurrido para que 50% o más de la composición se separara de la mucosa oral. Los resultados se muestran a continuación.

Materiales	Componentes (concentración en solución antes del electrohilado)					Tiempo <i>in vitro</i> antes del 50% de separación (min)
	PCL	PVP	Eudragit 100	RS	Dextrano	
PCL sola	10% en peso	-	-	-	-	2
PVP+PCL	10% en peso	10% en peso	-	-	-	30

Materiales	Componentes (concentración en solución antes del electrohilado)					Tiempo <i>in vitro</i> antes del 50% de separación (min)
	PCL	PVP	Eudragit 100	RS	Dextrano	
10% de Dextrano	10% en peso	10% en peso	-	-	10% en peso	130
Parche 1	10% en peso	10% en peso	5% en peso	-	-	320
Parche 2	10% en peso	10% en peso	5% en peso	-	10% en peso	380
Parche 3	10% en peso	10% en peso	10% en peso	-	10% en peso	380

- La PCL se disolvió en una combinación de diclorometano (DCM) y dimetilformamida (DMF) con una proporción 90:10% en volumen de DCM:DMF. El color verde se añadió usando un colorante alimentario convencional disuelto en los disolventes antes de la fabricación del material.
- PVP y Eudragit RS100 se disolvieron en etanol al 97% en volumen en agua destilada.

## 5 Ejemplo 10

### Prueba de adherencia *in vivo* de las composiciones

Objetivo: Demostrar las propiedades bioadhesivas de las fibras *in vivo*

Se preparó una serie de composiciones de dos capas de las fibras siguiendo los métodos descritos previamente.

PVP	RS100	DEX5	PEO20	Disolvente	Fibras
10% p	0% p	-	-	90% p	Sí
10% p	10% p	-	-	80% p	Sí
10% p	0% p	10% p	-	80% p	Sí
10% p	0% p	-	10% p	80% p	Sí
10% p	0% p	20% p	-	70% p	Sí
10% p	0% p	-	20% p	70% p	Sí
10% p	10% p	10% p	-	70% p	Sí
10% p	10% p	-	10% p	70% p	Sí
10% p	10% p	20% p	-	60% p	Sí
10% p	10% p	-	20% p	60% p	Sí

### Método de análisis:

- Muestras de dimensiones 1,5 × 1 cm se cortaron de cada composición de fibras y se probaron sobre la lengua de un voluntario.

A continuación, se le solicitó al voluntario que evaluara la fuerza de la adherencia de 0 a 5, donde 0 indica que no hay adherencia y 5 indica una fuerte adherencia de las fibras.

## Ejemplo 11

### Prueba de liberación de fármaco *in vitro* de las fibras

**Objetivo:** Demostrar la liberación del fármaco propionato de clobetasol contenido dentro de fibras electrohiladas

5 **Composiciones:** Iguales que en el ejemplo 4.

Composición del medio de cultivo celular de Green – Medio de Eagle con Modificación de Dulbecco: Medio F12 de Ham en una relación 3:1 (v/v) complementado con 10% (v/v) de FCS

- 0,1 µM de toxina del cólera
- 10 - 10 ng/ml de factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- 0,4 µg/ml de hidrocortisona
- 0,18 mM de adenina
- 5 µg/ml de insulina
- 5 µg/ml de transferrina
- 15 - 2 mM de glutamina
- 0,2 µM de triyodotironina
- 0,625 µg/ml de anfotericina B
- 100 IU/ml de penicilina
- 100 µg/ml de estreptomicina

20 **Método de análisis:**

- Muestras de dimensiones 1,2 × 1,2 cm se cortaron de cada composición de fibras y se pusieron en viales que contenían 5 ml de medio de cultivo celular de Green.
- Todos los viales se incubaron a 37°C durante 30, 60 y 120 minutos.
- En esos momentos, se retiraban de cada vial 1,5 ml de medio de cultivo celular
- 25 • La concentración de propionato de clobetasol liberado de las fibras se midió usando cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).

**Conclusiones:** El fármaco propionato de clobetasol se incorporaba satisfactoriamente en las fibras y se liberaba después de la inmersión en medio de cultivo celular. La adición de RS100 puede dar como resultado una liberación ralentizada.

30



## REIVINDICACIONES

1. Fibras electrohiladas que contienen:

- i) un primer y un segundo polímero formador de fibras hidrófilo que es soluble en un disolvente hidrófilo,
- ii) una sustancia bioadhesiva que es poco soluble en dicho disolvente hidrófilo,
- 5      iii) una sustancia farmacológica,

en donde el primer polímero hidrófilo tiene una solubilidad en agua a 37°C que es al menos 10 veces mayor que la solubilidad en agua a 37°C del segundo polímero formador de fibras hidrófilo, y en donde la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

10      2. Fibras electrohiladas según la reivindicación 1, en donde la concentración del primer polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras está en un intervalo de 10 a 60% p/p, notablemente de 20 a 50% p/p o de 25 a 45% p/p, y la concentración del segundo polímero formador de fibras hidrófilo en las fibras está en un intervalo de 10 a 60% p/p, notablemente de 20 a 50% p/p o de 25 a 45% p/p.

15      3. Fibras electrohiladas según la reivindicación 1, en donde dicho primer y el segundo polímero formador de fibras hidrófilo tiene una solubilidad en dicho disolvente hidrófilo de 3 g/100 ml o más a 25°C o 10 g/100 ml o más a 25°C.

20      4. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho disolvente hidrófilo se selecciona de etanol o mezclas de etanol-agua.

5. Fibras electrohiladas según la reivindicación 3, en donde dichas mezclas de etanol-agua contienen 20% v/v de agua o menos o 10% v/v de agua o menos.

25      6. Fibras electrohiladas según la reivindicación 3 o 4, en donde dichas mezclas de etanol-agua contienen 5% v/v de agua o menos tal como 3% v/v de agua o menos.

30      7. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho primer polímero hidrófilo tiene una solubilidad en agua que es al menos 50 veces mayor que la hidrosolubilidad de dicho segundo polímero hidrófilo en agua, ambas medidas a 37°C.

8. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho primer polímero hidrófilo tiene una solubilidad en agua que es al menos 100 veces mayor o al menos 500 veces mayor que la hidrosolubilidad de dicho segundo polímero hidrófilo en agua, ambas medidas a 37°C.

35      9. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva es como mucho muy poco soluble en dicho disolvente seleccionado de etanol o mezclas de etanol-agua a una temperatura de 25°C.

40      10. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva tiene una solubilidad de como mucho 0,1% p/p en dicho disolvente seleccionado de etanol, mezclas de etanol-agua a una temperatura de 25°C.

45      11. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva tiene una solubilidad de como mucho 0,01% p/p en dicho disolvente seleccionado de etanol, mezclas de etanol-agua a una temperatura de 25°C.

12. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

50      13. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho primer polímero hidrófilo se selecciona de polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilcelulosa y sus mezclas.

55      14. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho segundo polímero hidrófilo se selecciona de etilcelulosa, acrilatos y copolímeros acrílicos (Eudragit®), y sus mezclas

15. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer polímero hidrófilo es PVP y el segundo polímero hidrófilo es un copolímero de ácido acrílico tal como un Eudragit®.

16. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva se selecciona de dextranos, poli(óxidos de etileno) (PEOs), alginato, tragacanto, carragenina, pectina, gelatina, goma guar, xantano, gelano, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), poli(alcohol vinílico) (PVA), polímeros de ácidos acrílicos (derivados de PAA), quitosano, lectinas, polímeros tiolados, polioxo WSRA, PAA-co-PEG (PEG es polietilenglicol), y sus mezclas.
17. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva es dextrano que tiene un peso molecular medio de 400.000 Da a 2.000.000 Da.
18. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia bioadhesiva es dextrano que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 2.000.000 Da.
19. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la sustancia bioadhesiva es poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de 100.000 Da a 4.000.000 Da.
20. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde la sustancia bioadhesiva es poli(óxido de etileno) que tiene un peso molecular medio de 2.000.000 Da.
21. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso entre la sustancia bioadhesiva y los polímeros formadores de fibras hidrófilos en las fibras está en un intervalo de 0,1 a 10.
22. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia farmacológica se selecciona de sustancias farmacológicas que están indicadas para el tratamiento de una enfermedad de la piel o la mucosa.
23. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sustancia farmacológica se selecciona de sustancias farmacológicas que están indicadas para el tratamiento de una enfermedad de la cavidad oral o vaginal.
24. Fibras electrohiladas según la reivindicación 23, en donde la sustancia farmacológica se selecciona de sustancias farmacológicas que están indicadas para el tratamiento local de una enfermedad de la cavidad oral.
25. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de agua es como mucho aproximadamente 5% p/p.
26. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en medicina.
27. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para el uso en el tratamiento de enfermedades de la cavidad oral o vaginal.
28. Una composición que comprende fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-27.
29. Una composición según la reivindicación 28, en donde la concentración de las fibras electrohiladas en la composición es de 70 a 100% p/p.
30. Una composición según la reivindicación 28 o 29, en la forma de una composición estratificada.
31. Fibras electrohiladas según una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 28-30, en donde una superficie externa de dichas fibras electrohiladas o composición está provista de un revestimiento.
32. Fibras electrohiladas o una composición según la reivindicación 31, en donde el revestimiento es impermeable al agua.
33. Fibras electrohiladas o una composición según la reivindicación 31 o 32, en donde el revestimiento comprende carbotano, policaprolactona o polietileno-co-acetato de vinilo, o sus mezclas.
34. Fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 28-33, para el uso en medicina.
35. Fibras electrohiladas según cualquier reivindicación 1-27 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 28-35, para el uso en el tratamiento de enfermedades de la cavidad oral.
36. Un estuche que comprende

- i) fibras electrohiladas o una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y
- ii) un aplicador para aplicar la composición en la cavidad oral.

37. Un método para preparar fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-27, comprendiendo el método

- 5 i) disolver el primer y el segundo polímero hidrófilo en un disolvente seleccionado de etanol o mezclas de etanol-agua,
- ii) suspender la sustancia bioadhesiva en la solución resultante procedente de la etapa i),
- iii) si es pertinente, añadir la sustancia farmacológica a la dispersión resultante procedente de la etapa ii),
- iv) electrohilar la mezcla resultante procedente de la etapa ii) o, si es pertinente, la etapa iii),

10 en donde dicho primer y segundo polímero hidrófilo es soluble en dicho disolvente, y dicha sustancia bioadhesiva es poco soluble o menos en dicho disolvente,

para obtener fibras electrohiladas, en donde al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

15 38. Un método para preparar fibras electrohiladas según cualquiera de las reivindicaciones 1-27, comprendiendo el método

i) disolver el primer y el segundo polímero hidrófilo en un disolvente seleccionado de etanol, agua o sus mezclas para obtener una primera solución,

20 ii) si es pertinente, disolver o suspender la sustancia farmacológica en dicha solución para obtener una mezcla,

iii) suspender la sustancia bioadhesiva en el disolvente para obtener una dispersión,

iv) electrohilar doblemente la mezcla procedente de la etapa i), o si es pertinente la etapa ii), y la dispersión procedente de la etapa iii),

25 en donde dicho primer y segundo polímero hidrófilo es soluble en dicho disolvente, y dicha sustancia bioadhesiva es poco soluble en dicho disolvente,

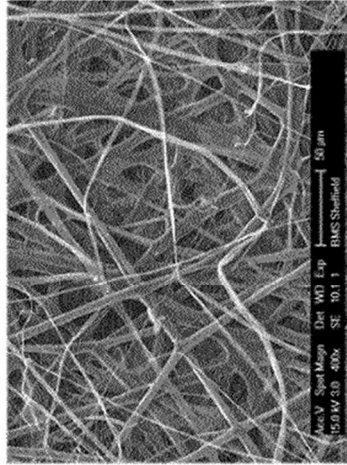
para obtener fibras electrohiladas, en donde al menos 90% p/p de la sustancia bioadhesiva está presente en forma sólida.

30 39. Un método según la reivindicación 37 o 38, que comprende además una etapa de revestimiento de una superficie externa de las fibras con un polímero hidrófobo.

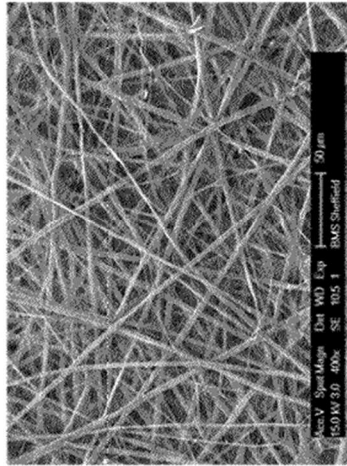
35 40. Un método según la reivindicación 39, en donde las fibras revestidas se someten a calentamiento para fundir o reblandecer el polímero hidrófobo.

Figura 1A

10% en peso de RS100



5% en peso de RS100



2,5% en peso de RS100

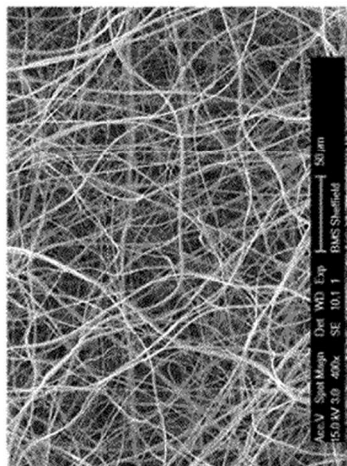
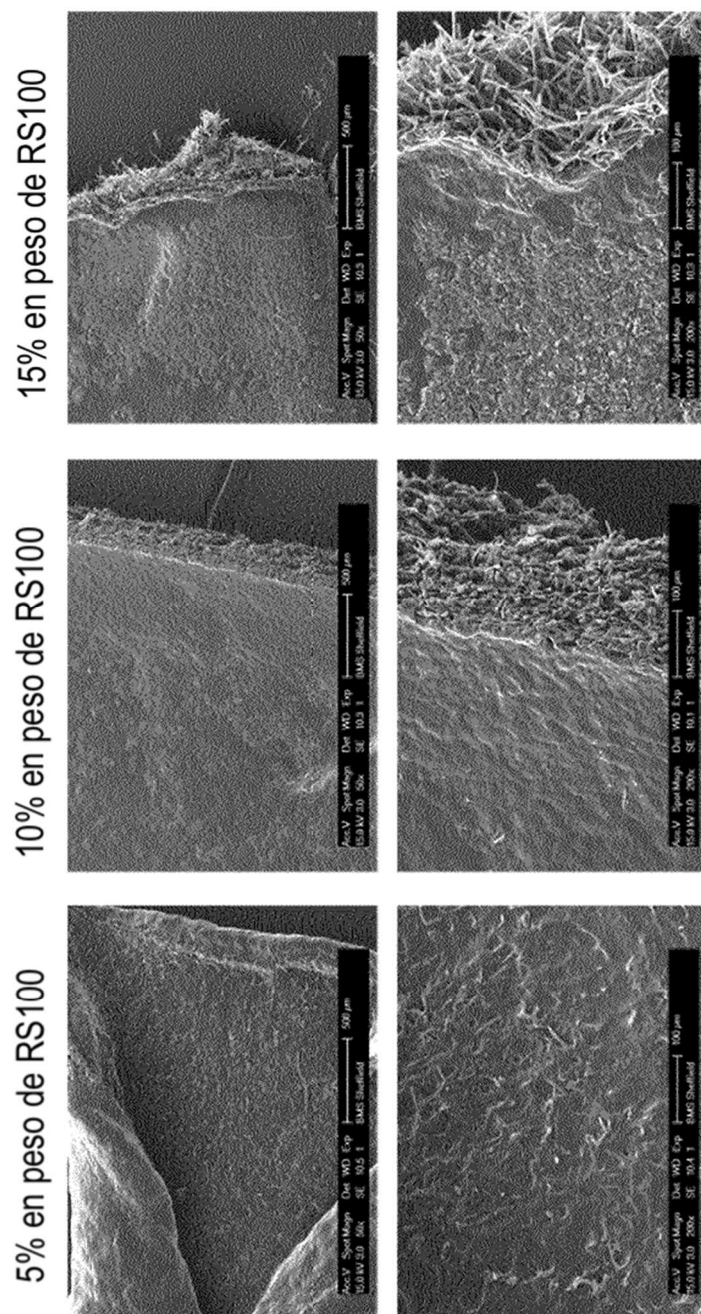
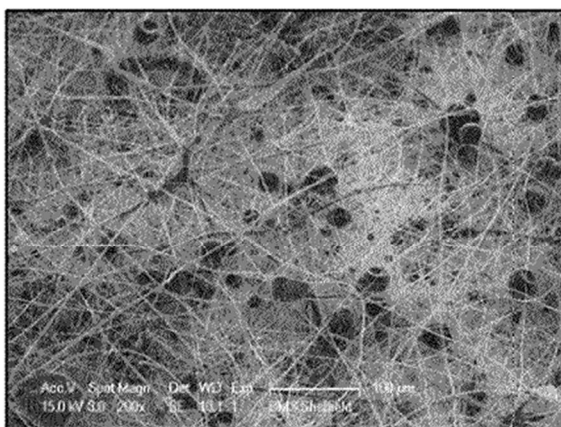


Figura 1B



**Figura 2**

PVP + 10% en peso de Dextranos



PVP + 10% en peso de PEO

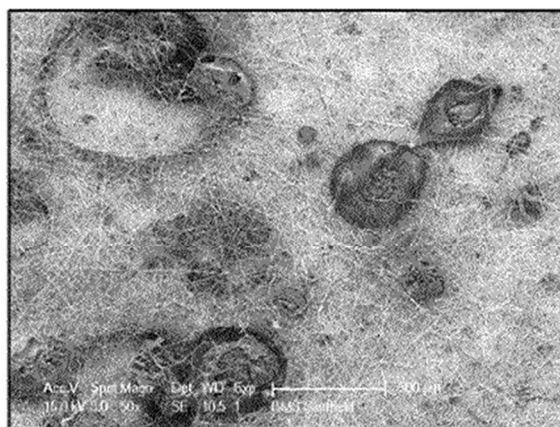
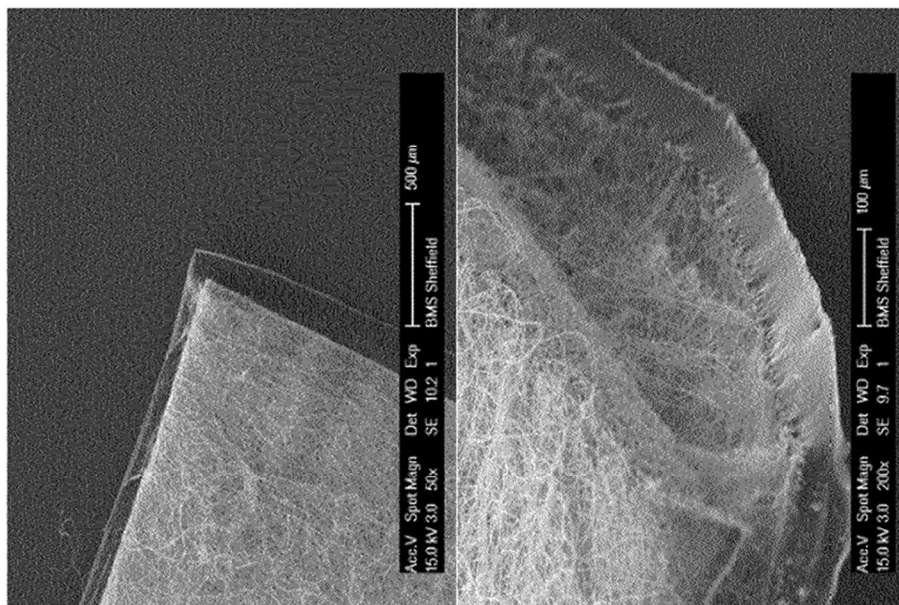


Figura 3

Después de la cocción



Antes de la cocción

