



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019014732-2 A2



\* B R 1 1 2 0 1 9 0 1 4 7 3 2 A 2 \*

(22) Data do Depósito: 22/01/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 10/03/2020

(54) Título: MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FIBRAS ELETROFIADAS COM UM ALTO TEOR DE UMA SUBSTÂNCIA BIOADESIVA

(51) Int. Cl.: A61K 9/70; A61K 31/573.

(30) Prioridade Unionista: 23/01/2017 DK PA 201770043.

(71) Depositante(es): AFYX THERAPEUTICS A/S.

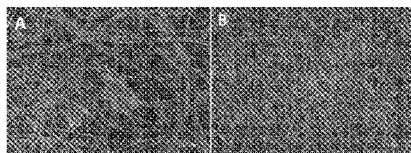
(72) Inventor(es): JENS HANSEN.

(86) Pedido PCT: PCT DK2018050010 de 22/01/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/133910 de 26/07/2018

(85) Data da Fase Nacional: 17/07/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a um método para a preparação de fibras eletrofiadas, o método compreendendo v) dissolver um polímero hidrófilo formador de fibra em um álcool selecionado de álcoois C1-C3, vi) dissolver uma substância bioadesiva em água, em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em água de 3 g/100 ml ou mais a 25°C ou g/100 ml ou mais a 25°C, e em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em um álcool selecionado de álcoois C1-C3 de 0,5 g/100 ml ou menos a 25°C ou 0,1 g/100 ml ou me-nos a 25°C, vii) adicionar sob agitação a solução resultante de ii) à solução resultante de i), por meio da qual a substância bioadesiva precipita e uma suspensão homogênea é formada, em que a substância bioadesiva é colocada em suspensão como partículas, e viii) submeter à eletrofiliação a suspensão homogênea para obtenção de fibras hidrófilas.



**Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FIBRAS ELETROFIADAS COM UM ALTO TEOR DE UMA SUBSTÂNCIA BIOADESIVA".**

**Campo da Invenção**

[0001] A presente invenção refere-se às fibras eletrofiadas bioadesivas tendo um alto teor de uma substância bioadesiva, isto é, a concentração da substância bioadesiva nas fibras é de 30% p/p ou mais, em uma base seca. As fibras são utilizadas em composições farmacêuticas ou cosméticas para aplicação a uma mucosa ou pele, menção à mucosa oral, para a liberação de uma substância medicamentosa na circulação sistêmica através da mucosa oral ou da pele.

**Antecedentes da Invencão**

[0002] Muitas substâncias possuem propriedades bioadesivas. Na preparação de fibras eletrofiadas com um teor de uma substância bioadesiva, um desafio é equilibrar os componentes individuais a fim de permitir a incorporação de uma substância bioadesiva em uma quantidade que seja suficiente para obter aderência à mucosa ou pele durante um período de tempo desejado e também para assegurar que as fibras (por exemplo, na forma de uma composição farmacêutica ou cosmética) não se liberem ou desconectem do local de aplicação.

[0003] A presente invenção é um desenvolvimento adicional do pedido de patente anterior do requerente publicado como WO 2015189212 relacionado às fibras eletrofiadas bioadesivas. A partir desta publicação, fica claro que, por exemplo, o óxido de polietileno (PEO) pode ser utilizado como uma substância bioadesiva e, devido às suas propriedades adesivas, assim como as propriedades de solubilidade, os óxidos de polietileno de alto peso molecular são preferidos, tais como óxidos de polietileno tendo um peso molecular de 2.000.000 Dalton. O processo de eletrofiação descrito na WO 2015189212 envolve o uso de um solvente em que o polímero de formação de fibra hidrófilo é so-

lúvel, enquanto que a substância bioadesiva não é solúvel e é adicionada ao solvente na forma sólida.

[0004] Xin et al: Fluorescent poly(p-phenylene vinylene)/poly(ethylene oxide) nanofibers obtained by electrospinning, Journal of Polymer Research vol. 18, No.4, 27 April 2010, referem-se às nanofibras de PPV/PEO fluorescentes obtidas por eletrofiação. O PPV é um polímero hidrofóbico. A presente invenção refere-se aos polímeros formadores de fibras hidrófilos.

#### Descrição da invenção

[0005] A presente invenção resolve estes problemas através da provisão de um método para a preparação de fibras eletrofiadas compreendendo a adição de uma solução das substâncias bioadesivas a uma solução do polímero formador de fibra hidrófilo, o que resulta na precipitação da substância bioadesiva.

[0006] Assim, a presente invenção fornece um método para a preparação de fibras eletrofiadas, o método compreendendo

i) dissolver um polímero hidrófilo formador de fibra em um álcool selecionado de álcoois C1-C3,

ii) dissolver uma substância bioadesiva em água, em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em água de 3 g/100 ml ou mais a 25°C ou 10 g/100 ml ou mais a 25°C, e em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em um álcool selecionado a partir dos álcoois C1-C3 de 0,5 g/100 ml ou menos a 25°C ou 0,1 g/100 ml ou menos a 25°C,

iii) adicionar sob agitação a solução resultante de ii) à solução resultante de i), por meio da qual a substância bioadesiva se precipita e uma suspensão homogênea é formada, em que a substância bioadesiva é colocada em suspensão como partículas, e

iv) submeter à eletrofiação a suspensão homogênea para se obter fibras hidrófilas.

[0007] Assim, a presente invenção se baseia nas diferenças de solubilidade das substâncias bioadesivas em água – onde é solúvel – e em álcool – onde se precipita. Como observado acima, o teor de água no álcool na etapa i) deve ser relativamente baixo; isto é devido ao fato de que os polímeros hidrófilos são solúveis em álcool, e cuidado deve ser tomado pelo fato de que o teor final de água na suspensão que está pronta para a eletrofiação não deve exceder 20 a 50% p/p, já que o polímero formador de fibra hidrófilo normalmente intumescce em água ou meio aquoso e é importante controlar o intumescimento para evitar uma suspensão que tenha uma viscosidade muito espessa, de modo que a suspensão não possa ser distribuída através de uma agulha sem a sua coagulação, resultando em nenhuma fibra formada. Se a quantidade de água corresponde, por exemplo, a 50% p/p, contempla-se então que o processo de fiação seja iniciado logo (dentro de 30 minutos a 1 hora) após a mistura do etanol e da solução aquosa para evitar o intumescimento.

[0008] Assim, a solubilidade dos polímeros formadores de fibra hidrófilos em um álcool, assim como na mistura alcoólica-aquosa resultante, é importante. A solubilidade do polímero hidrófilo em um álcool e na mistura alcoólica-aquosa resultante é de 3 g/100 ml ou mais a 25°C ou 10 g/100 ml ou mais a 25°C.

[0009] Além do mais, a solubilidade da substância bioadesiva na mistura alcoólica-aquosa resultante é de 0,5 g/100 ml ou menos a 25°C ou 0,1 g/100 ml ou menos a 25°C.

[0010] Uma substância de fármaco pode ser incluída na etapa i) ou ii) do método dependente de sua solubilidade.

[0011] Embora, por exemplo, o óxido de polietileno com um peso molecular de 2.000.000 daltons tenha excelentes propriedades bioadesivas, os presentes inventores descobriram que o processo de eletrofiação não é ideal, quando o PEO 2.000.000 é utilizado. Devido ao

alto peso molecular do PEO, que se refere a cadeias relativamente longas de PEO, o PEO 2.000.000 tende a se misturar com o polímero hidrófilo formador de fibra nas fibras, mas devido ao comprimento de cadeia, a distribuição de PEO 2.000.000 nas fibras pode ser muito aleatória, por exemplo, devido a uma pequena área superficial do PEO 2.000.000. Para aliviar isto e a fim de obter uma distribuição mais uniforme, experimentos com PEO 2.000.000 micronizado foram efetuados. No entanto, não foi possível obter um tamanho de partícula suficientemente pequeno de PEO 2.000.000. Assim, as agulhas utilizadas no processo de fiação – quando o PEO 2.000.000 micronizado é utilizado – parecem ser facilmente bloqueadas e as fibras resultantes parecem ser menos robustas do que o desejável.

[0012] Além do mais, como visto a partir do exemplo nesta invenção, mesmo que o peso molecular do PEO seja uma suspensão marcadamente reduzida de PEO no solvente alcoólico junto com o polímero hidrófilo, leva a uma distribuição desigual de PEO no material eletrofiado. Entretanto, a aplicação do método de acordo com a invenção, onde o PEO é em primeiro lugar dissolvido em água e depois em segundo lugar esta solução aquosa é misturada com uma solução alcoólica contendo o polímero hidrófilo para precipitar o PEO, entrega os resultados desejados onde o PEO é uniformemente distribuído sobre o material de fibra obtido por eletrofiação. Contempla-se que o PEO não é uma parte integral do material de fibra, mas está localizado como partículas muito finas sobre as fibras.

[0013] Quando o peso molecular da substância bioadesiva é reduzido em comparação com a divulgação na WO 2015/189212, contempla-se que um aumento na concentração de substância bioadesiva nas fibras é necessário para a obtenção de uma bioaderência desejada.

[0014] A fim de se obter uma forte bioaderência, uma substância bioadesiva deve ser utilizada nas fibras eletrofiadas em uma concen-

tração relativamente elevada, tal como uma concentração de 30% p/p. Isto complica ainda mais o processo de fabricação das fibras.

[0015] De interesse específico é uma composição preparada de acordo com a invenção e que compreende uma substância medicamentosa anti-inflamatória tal como um corticosteroide. O corticosteroide pode ser selecionado do grupo que consiste em ancinonida, betametasona, budenoside, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonide, desoxicortisona, desoximetasona, dexametasona, diflucortolon, diflorasona, flucortisona, flumetasona, flunisolide, fluocinonide, fluocinolon, fluorometolona, fluprednisolona, flurandrenolide, fluticasona, halcinonide, halobetasol, hidrocortisona, meprednisona, metilprednisona, mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona e triancinolona ou um éster ou acetonide farmaceuticamente aceitável destes. O corticosteroide pode ser preferivelmente selecionado de betametasona, budenoside, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolon, diflorasona, fluocinonide, fluocinolon, halcinonide, halobetasol, hidrocortisona, mometasona e triamcinolona ou um éster farmaceuticamente aceitável destes. O corticosteroide éster pode, por exemplo, ser acetato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de dexametasona, pivalato de flumetasona, propionato de fluticasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona ou furoato de mometasona. A acetonide pode ser selecionada de fluocinolona acetonide ou triancinolona acetonide. O corticosteroide é preferivelmente dipropionato de betametasona, valerato de betametasona ou propionato de clobetasol. Preferível no presente contexto é clobetasol ou um derivado deste tal como propionato de clobetasol.

[0016] Os corticosteroides são uma classe de hormônios esteroides que são produzidos no córtex adrenal de vertebrados.

[0017] Os corticosteroides podem ser utilizados no tratamento de

várias condições/doenças incluindo

- i) doenças de alergia e respirologia tais como asma (exacerbações graves), doença pulmonar obstrutiva crônica (CPOD), rinite alérgica, dermatite atópica, urticária, angioedema, anafilaxia, alergias alimentares, alergias medicamentosas, pólipos nasais, pneumonite de hipersensibilidade, sarcoidose, pneumonia eosinofílica e doença pulmonar inicial;
- ii) dermatologia tal como pênfigo vulgar e dermatite de contato;
- iii) endocrinologia incluindo insuficiência adrenal e hiperplasia adrenal congênita;
- iv) gastroenterologia incluindo colite ulcerativa, doença de Crohn e hepatite autoimune;
- v) hematologia tal como linfoma, leucemia, anemia hemolítica e púrpura trombocitopênica idiopática;
- vi) reumatologia/imunologia incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática, polimiosite, dermatomiosite, poliarterite e vasculite;
- vii) oftalmologia incluindo uveite e ceratoconjuntivite;
- viii) outras condições incluindo esclerose múltipla, transplante de órgãos, síndrome nefrótica, hepatite crônica (intensificação súbita) e edema cerebral.

[0018] Os corticosteroides são normalmente divididos em glicocorticoides e mineralocorticoides. No presente contexto, especialmente os glicocorticoides são de interesse. No presente contexto, os glicocorticoides de interesse são aqueles normalmente utilizados no tratamento de doenças onde é possível de uma maneira relativamente fácil aplicar uma composição que compreende a fibra eletrofiada. Com relação aos corticosteroides, muitas composições destinam-se à aplicação na pele ou mucosa e uma tal composição pode ser aplicada

- i) diretamente a uma mucosa tal como a mucosa oral, nasal, retal ou vaginal,
- ii) diretamente na pele
- iii) durante o transplante no tecido transplantado – a composição é fornecida na forma estéril
- iv) durante a cirurgia em uma área infectada ou de outra forma doente do corpo
- v) diretamente sobre uma ferida – uma ferida externa ou interna.

[0019] Outras substâncias medicamentosas de interesse no presente contexto são: analgésicos ou anestésicos (por exemplo, lidocaína, capsaicinas), modificadores da resposta imune (por exemplo, imiquimod), doenças inflamatórias tais como líquen plano, por exemplo, líquen plano genital incluindo a síndrome gengival vulvovaginal.

[0020] No entanto, é contemplado que qualquer substância medicamentosa pode ser incluída.

#### Camada Eletrofiada Hidrófila

[0021] O polímero hidrófilo, que é o ingrediente básico no material hidrófilo, é o ingrediente que possui a capacidade de formar um material de fibra. A fim de evitar qualquer confusão com outros ingredientes presentes nas fibras eletrofiadas ou em uma composição destas, o termo "polímero hidrófilo formador de fibra" é utilizado. O polímero hidrófilo formador de fibra é adequadamente um polímero que é solúvel ou forma um gel em um alanol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tal como metanol, etanol, propanol ou isopropanol, notavelmente etanol, propanol ou isopropanol, ou em suas misturas aquosas, em que o teor de água é no máximo 20% p/p, de preferência muito menos tal como no máximo 5 a 10% p/p ou 3 a 5% p/p. O processo de fiação requer que o polímero, que é o componente principal das fibras, esteja na forma dissolvida para permitir que uma corrente estável do polímero dissolvido flua a partir de

uma agulha até uma placa coletora fundamentada de um modo semelhante a jato durante o processo de fiação.

[0022] Os polímeros hidrófilos formadores de fibra adequados são polivinilpirrolidona (PVP), acrilatos e copolímeros acrílicos (por exemplo, Eudragit®) e suas misturas. Outros polímeros como, por exemplo, etilcelulose (EC), hidroxipropilcelulose (HPC), ou suas misturas, também podem ser utilizados. Etilcelulose (EC), hidroxipropilcelulose (HPC), ou suas misturas, também podem ser utilizadas em combinação com polivinilpirrolidona (PVP) e/ou acrilatos incluindo copolímeros acrílicos (por exemplo, Eudragit®). Nos exemplos especialmente PVP e copolímeros acrílicos foram utilizados. Outros polímeros hidrófilos podem ser álcool polivinílico e carboximetilcelulose (incluindo seus sais alcalinos) e suas misturas.

[0023] Polivinilpirrolidona pode ser utilizada em um grau tendo um peso molecular aproximado de 2.500 Da a 3.000.000 Da (por exemplo, Povidona com valores K de 12 a 120). A PVP pode ser adquirida como Kollidon®:

Kollidon®	Peso molecular médio ponderado $M_w$
12PF	2.000 a 3.000
17PF	7.000 a 11.000
25	28.000 a 34.000
30	44.000 a 54.000
90F	1.000.000 a 1.500.000

[0024] Na faixa de baixo MW, graus adequados são contemplados de terem um MW de cerca de 25.000 a cerca de 120.000 Da, notavelmente de cerca de 70.000 a cerca de 100.000 Da. Nos exemplos nessa invenção, Kollidon® 90 deve ser principalmente utilizado e, consequentemente, uma PVP preferida possui um  $M_w$  de cerca de 900.000 a cerca de 3.000.000, notavelmente de cerca de 1.000 a cerca de 1.500.000.

[0025] A etilcelulose é vendida sob a marca comercial ETHOCEL™ (Dow Chemical Company) e está disponível em muitas categorias diferentes. A Dow Chemical Company produz etilcelulose em dois tipos de etoxila (denominado Padrão e Mediano). Dependendo do seu teor de etoxila, a etilcelulose pode ter diferentes temperaturas de ponto de amolecimento e ponto de fusão. A etilcelulose também é produzida em várias viscosidades diferentes. Na tabela abaixo é dada uma listagem de etilceluloses disponíveis.

#### Polímeros ETHOCEL

Designação da viscosidade do produto	Faixa de viscosidade mPa*s	% padrão do teor de etoxila 48,0 a 49,5	% média do teor de etoxila 45,0 a 46,5
4	3 a 5,5	ETHOCEL Std. 4	
7	6 a 8	ETHOCEL Std. 7	
10	9 a 11	ETHOCEL Std. 10	
14	12,6 a 15,4	ETHOCEL Std. 14	
20	18,22	ETHOCEL Std. 20	
45	41,49	ETHOCEL Std. 45	
50	45 a 55		ETHOCEL Med. 50
70	63 a 77		ETHOCEL Med. 70
100	90 a 110	ETHOCEL Std. 100	ETHOCEL Med. 100
200	180 a 220	ETHOCEL Std. 200	
300	270 a 330	ETHOCEL Std. 300	
350	250 a 385	ETHOCEL Std. 4	

[0026] Na forma plastificada possui excelente termoplásticidade e é útil para composições produzidas por moldagem, extrusão ou lamination. A etilcelulose também é um excelente formador de película e é utilizada no revestimento de, por exemplo, comprimidos. As qualidades da etilcelulose mencionadas acima possuem um teor de etoxila de pelo menos 45,0% e, consequentemente, elas são solúveis em etanol e praticamente insolúveis em água.

[0027] Derivados de acrilatos e ácido acrílico incluem polimetacrilatos, copolímeros de metacrilato, copolímeros acrílicos e polímeros de metacrilato. Os acrilatos preferidos são aqueles vendidos sob a marca

comercial EUDRAGIT®, que são solúveis em etanol, ou acrilatos/copolímero de  $\alpha$ -Ctaacrilamida (vendido sob o nome DERMACRYL 79). Estes incluem EUDRAGIT®E 12,5 (copolímero de amino metacrilato), EUDRAGIT® E100 (copolímero de amino metacrilato; copolímero básico de metacrilato butilado), EUDRAGIT®E PO (copolímero de amino metacrilato), EUDRAGIT®L 100-55, EUDRAGIT®L 100 (ácido metacrílico – copolímero de metil metacrilato 1:1), EUDRAGIT®S 100 (ácido metacrílico-copolímero de metil metacrilato 1:2), EUDRAGIT®RL 100, EUDRAGIT®RL 100 (copolímero de amônio metacrilato tipo A), EUDRAGIT®RL PO , EUDRAGIT®RS 100 (copolímero de amônio metacrilato tipo b), EUDRAGIT®RS PO. EUDRAGIT®E é um polímero catiônico à base de metacrilato de dimetilaminoetila, e outros ésteres de ácido metacrílico neutros: EUDRAGIT®L e S são copolímeros de ácido metacrílico e são produtos de copolimerização catiônica de ácido metacrílico e metacrilato de metila. EUDRAGIT®RL ou RS são copolímeros de amônio metacrilato sintetizados a partir de ácido acrílico e ácido metacrílico.

[0028] EUDRAGIT®E 100 é solúvel até o pH 5,5 e E 12,5 é solúvel acima do pH 5.

[0029] EUDRAGIT® L30 D-55, L-100-55 (ácido metacrílico - copolímero de etil acrilato 1:1), L 100, L 12,5, são normalmente utilizados em formulações entéricas, mas podem ser utilizados para retardar a liberação da substância medicamentosa das fibras da invenção. EUDRAGIT® L30 D-55 e L-100-55 se dissolvem em um pH ao redor de 5,5 e as categorias L 100 e L 12,5 se dissolvem em pH 6 ou acima.

[0030] Visto que o pH da saliva normalmente está ao redor de 5 a 6, estes polímeros são de interesse para as fibras de uso oral. Se a liberação controlada ou prolongada for desejada, os polímeros que são solúveis em pH mais baixo e mais elevado podem ser mais adequados para uso.

[0031] Os produtos EUDRAGIIT® também estão disponíveis para formulações de liberação controlada e tais categorias podem ser de interesse para incorporar nas fibras da invenção isoladamente ou em conjunto com outro polímero hidrófilo. As categorias relevantes pertencem às séries RL, RS, NE e NM tais como RL 100, RL PO, RL 30D, e RL 12,5, RS 100, RS PO, RS 30D, e RS 12,5, NE 30D e NE 40D, e NM 30D.

[0032] A hidroxipropilcelulose é um éter de celulose solúvel em água não iônico. Ela combina solubilidade de solvente orgânico, termoplasticidade e atividade de superfície e as propriedades de espessamento e estabilização. As fibras são flexíveis e não pegajosas em alta umidade. A hidroxipropilcelulose é vendida sob o nome KLU-CEL™.

[0033] A carboximetilcelulose está disponível em uma ampla seleção de categorias. A viscosidade varia de 10 a 100.000 mPa\*s. Também está disponível como o seu sal de sódio com uma ampla faixa de níveis de substituição. A Dow Chemical Company vende carboximetilcelulose sódica sob o nome WALOCEL™.

[0034] O álcool polivinílico pode ser utilizado em grau tendo um peso molecular aproximado de 20.000 Da a 200.000 Da.

[0035] Os polímeros hidrófilos formadores de fibra preferidos são selecionados de PVP, hidroxipropilcelulose (HPC), acrilatos e derivados de ácido acrílico, e suas misturas.

[0036] O material hidrófilo, que está na forma de uma camada fibrosa eletrofiada, também pode conter uma ou mais substâncias medicamentosas, uma ou mais substâncias bioadesivas, um ou mais excipientes farmacêutica ou cosmeticamente aceitáveis. Tais excipientes incluem agentes de ajuste do pH, conservante, agentes de mascaraamento de sabor, antioxidantes, estabilizantes, intensificadores de permeação, etc. Além do mais, dependendo do uso planejado, outros ex-

cipientes podem estar presentes tais como plastificantes, surfactantes, etc.

[0037] A concentração dos polímeros hidrófilos formadores de fibra no material hidrófilo de acordo com a invenção é normalmente até 100% p/p Quando outros ingredientes são incluídos, a concentração mínima dos polímeros hidrófilos formadores de fibra é geralmente ao redor de 25% p/p para garantir que as fibras sejam formadas contendo todos os ingredientes. De forma notável, a concentração é de cerca de 40% a cerca de 92% p/p, notavelmente de cerca de 50 a cerca de 85% p/p ou ao redor de 60% a 75% p/p.

[0038] Nestes casos, onde a composição é designada para uso em uma superfície mucosa, pode ser de interesse incluir uma substância bioadesiva para promover a aderência à mucosa.

[0039] Se uma bioaderência forte for desejada, a concentração da substância bioadesiva nas fibras eletrofiadas deve ser de uma concentração relativamente elevadas tal como 20% p/p ou mais, de forma notável 40% p/p ou mais. Para obter fibras com um tal teor elevado de substância bioadesiva, é necessário selecionar as substâncias bioadesivas que possuem baixa solubilidade no solvente utilizado no processo de eletrofiação – se elas forem solúveis, elas irão intumescer e tornar a eletrofiação impossível ou pelo menos muito difícil.

[0040] Se a bioaderência suave for desejada, a concentração da substância bioadesiva nas fibras eletrofiadas deve ser de uma concentração de no máximo 20% p/p ou menos, notavelmente 10% p/p ou menos.

[0041] As fibras da invenção também contêm uma substância bioadesiva. A fim de garantir uma fácil fabricação das fibras e obter as propriedades bioadesivas desejadas in situ após a aplicação à mucosa, é importante que o próprio bioadesivo não contribua significativamente com a viscosidade de uma solução contendo o polímero hidrófi-

lo formador de fibra.

[0042] No presente contexto, o termo "bioadesivo" ou "bioaderência" indica a fixação em um local biológico especificado, tal como a superfície da pele, um lábio ou uma superfície mucosa. Uma substância bioadesiva confere bioadesividade às fibras contendo fármaco da invenção ou, em certos casos, pode ser incluída em uma composição da invenção, por exemplo, como uma camada separada, que – após a aplicação – é a camada interna voltada para a pele ou mucosa, isto é, a camada que está em contato com a pele ou mucosa.

[0043] A substância bioadesiva para uso no presente contexto pode ser selecionada de dextrano, óxidos de polietileno, alginato, trágacanto, carragena, pectina, gelatina, guar, xantana, gelana, metilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose (HPMC), carboximetilcelulose e seus sais alcalinos, polímeros de ácidos acrílicos (derivados de PAA), quitosano, lecitinas, polímeros tiolados, polyox WSRA, PAA-co-PEG (PEG é polietileno glicol), e misturas destes.

[0044] Em geral, espera-se que o efeito adesivo dos polímeros aumente com o aumento do peso molecular. Assim, em geral, os polímeros adesivos tendo peso molecular relativamente elevado são preferidos.

[0045] Óxido de polietileno pode ser utilizado na categoria tendo um peso molecular aproximado de 100.000 a 4.000.000. O óxido de polietileno é vendido sob o nome POLYOX™ (Dow Chemical Company) com pesos moleculares que variam de 100.000 a 700.000 Da. Como mencionado nesta invenção anteriormente. O PEO com pesos moleculares abaixo de 500.000 daltons é preferível, particularmente o PEO tendo um peso molecular de cerca de 100.000 a cerca de 400.000 daltons, tal como óxido de polietileno tendo um peso molecular ao redor de 200.000 daltons. Isto é devido às questões de solubilidade aqui debatidas.

[0046] Considerações similares se aplicam às outras substâncias bioadesivas mencionadas nesta invenção. Experimentos com, por exemplo, dextrano tendo peso molecular elevado demonstraram que a micronização de dextrans também é difícil, isto é, fica difícil obter dextrano na forma micronizada quando o peso molecular é maior do que 1.000.000 daltons.

[0047] O dextrano pode ser utilizado na categoria tendo um peso molecular aproximado de 400.000 Da a cerca de 1.000.000 Da. Os dextrans possuem um peso molecular de cerca de 400.000 a cerca de 700.000 daltons.

[0048] Derivados de celulose incluem hidroxipropilmetylcelulose, metilcelulose e carbóximetylcelulose.

[0049] A metilcelulose é vendida sob o nome METHOCEL™ (Dow Chemical Company) e está disponível em uma ampla faixa de graus de viscosidade (de menos de 3 a mais de 100.000 mPA\*s).

[0050] A HPMC é vendida em várias qualidades dependendo da viscosidade. A HPMC é vendida sob os nomes Metocel® e Klucel®. Uma HPMC adequada possui um peso molecular médio de cerca de 80.000 a cerca de 140.000.

[0051] As substâncias bioadesivas preferidas são óxidos de polietileno, dextrans ou suas combinações

[0052] O material hidrófilo utilizado na fabricação do produto em duas camadas de acordo com a invenção pode conter uma substância medicamentosa. Em princípio, a substância medicamentosa pode ser qualquer substância medicamentosa adequada para aplicação a uma mucosa ou pele para o tratamento de uma doença ou condição. De particular interesse estão as substâncias medicamentosas selecionadas de substâncias de fármacos, que são indicadas para o tratamento de uma doença da pele, lábio ou mucosa, ou no caso, onde as fibras são incluídas nas composições para aplicação em uma superfície in-

tema conforme aqui descrito, a substância medicamentosa pode ser qualquer substância de fármaco que é indicada para o tratamento específico. No presente contexto, a substância medicamentosa pode ser selecionada de substâncias de fármaco, que são indicadas para o tratamento de uma doença na cavidade oral tal como uma substância medicamentosa que é indicada para o tratamento local de uma doença na cavidade oral. A substância medicamentosa pode estar presente na forma dissolvida, não dissolvida ou parcialmente dissolvida, dependente da solubilidade do fármaco no polímero hidrófilo e da substância bi-adesiva utilizada.

Camada eletrofiada hidrofóbica e método para aplicação na camada eletrofiada hidrófila

[0053] O material hidrofóbico é uma camada eletrofiada hidrofóbica. Particularmente, é impermeável à água, por exemplo, para permitir um efeito°Clusivo e/ou um efeito protetor contra fluidos, tais como fluidos corporais. Este último é relevante no caso em que o produto em duas camadas é para uso em ambientes particularmente úmidos, onde é desejável proteger as substâncias medicamentosas dentro do material hidrófilo de serem dissolvidas nos fluidos. Os materiais adequados para fornecer um revestimento impermeável à água incluem polietileno-co-acetato de vinila, etil-celulose, poli(caprolactona), carbotano ou polissoftano.

[0054] Como mencionado com relação ao material hidrófilo, o material pode conter um ou mais excipientes aceitáveis. Os excipientes mencionados sob o material hidrófilo também podem ser utilizados no material hidrofóbico e vice-versa.

[0055] As fibras hidrofilas são preparadas como uma camada fina. Uma camada eletrofiada adicional, por exemplo, de polímero formador de fibra hidrofóbico, pode ser ligada à camada hidrófila. Isto pode ser feito por meio de um método que envolve pressão e calor adequados

para a fabricação de um produto em duas camadas compreendendo um primeiro material hidrófilo produzido de fibras eletrofiadas conectado a um segundo material hidrofóbico produzido de fibras eletrofiadas, e em que dito primeiro material pode conter um fármaco, e dito método sendo caracterizado pelo fato de que

- dito método comprehende o uso de uma prensa que comprehende uma primeira superfície e uma segunda superfície, e em que dita segunda superfície possui uma temperatura que é mais elevada do que a temperatura da dita primeira superfície,

- dito primeiro e segundo materiais sendo dispostos em uma combinação em camadas entre a primeira e a segunda superfície da prensa, em que uma pressão é fornecida em direção a dita combinação em camadas da dita primeira e segunda superfície de dita prensa, e por meio da qual dito primeiro material entra em contato com dita primeira superfície da referida prensa,

- em que a combinação de pressão entre a primeira e a segunda superfície e a temperatura do dito segundo material conecta dito primeiro e segundo material no referido produto em duas camadas.

[0056] Por uma combinação em camadas, significa que o primeiro material e o segundo material estão dispostos de tal modo que seus planos primários são paralelos, isto é, ditos materiais são dispostos sobre a parte superior um do outro, o que lembra uma pilha ou um sanduíche.

[0057] Por uma conexão entre o primeiro material e o segundo material significa qualquer tipo de conexão, física e/ou química, que garanta que ditos materiais não sejam separados por acidente. Uma conexão física pode ser o entrelaçamento entre as fibras eletrofiadas, enquanto que uma conexão química pode ser manifestada como ligações químicas. Contempla-se que a conexão é estabelecida por cone-

xão física ou interação fraca no nível molecular (interação ion-ion, forças de van der Waal's).

[0058] O aquecimento do segundo material hidrofóbico através da segunda superfície aumenta a resistência da ligação entre o primeiro material hidrófilo e o segundo material hidrofóbico. Mais particularmente, mediante o aquecimento do polímero do segundo material hidrofóbico para uma temperatura abaixo do ponto de fusão do polímero ou, alternativamente, até o ponto de fusão ou acima, mas durante um tempo relativamente curto para evitar a fusão total do polímero e aderência do polímero à segunda superfície. Pelo esfriamento subsequente do produto em duas camadas através do término do aquecimento, as camadas eletrofiadas hidrófilas e hidrofóbicas são travadas em sua nova posição.

[0059] O primeiro material hidrófilo pode conter uma substância medicamentosa de acordo com a invenção, e uma temperatura aumentada de dito primeiro material hidrófilo pode alterar as propriedades do referido fármaco. Portanto, é desejável evitar o aquecimento de dito primeiro material hidrófilo. No entanto, isto pode depender do fármaco utilizado.

[0060] O meio de aquecimento pode ser qualquer meio capaz de aquecer as superfícies da prensa para uma temperatura predefinida. O aquecimento pode originar-se de resistência elétrica, fluidos quentes que transferem calor para a superfície, ou qualquer outro meio de aquecimento capaz de ser incorporado em uma prensa conforme divulgado.

[0061] O material da superfície da prensa em contato com os materiais a serem ligados pode ser qualquer material que não danifique a composição química das fibras eletrofiadas. Além disso, um material com excelente capacidade térmica para transferir calor e um material capaz de suportar altas pressões é desejado. Portanto, o metal é o

material preferido, mas a cerâmica também é prevista dentro do escopo da invenção.

[0062] Em uma modalidade, a prensa é uma prensa de rolos com dois rolos contra-rotação, também significam calandra. Os rolos podem ser acionados por qualquer maquinário comumente utilizado no campo de tais prensas. Os dois rolos são mutuamente paralelos e alinhados para terem uma abertura de um tamanho que facilita a pressão necessária para ligar o primeiro e o segundo material no produto em duas camadas. A superfície de um dos rolos é aquecida até uma temperatura que é maior do que a temperatura da superfície do outro rolo. Devido aos rolos que giram em direções opostas entre si, cria-se uma entrada onde as superfícies dos dois rolos convergem para dentro da abertura, enquanto que uma saída é criada onde as superfícies dos dois rolos divergem para fora da abertura. A fim de se obter o produto em duas camadas, o material hidrofóbico e o material hidrófilo são dispostos em uma combinação em camadas e alimentados na entrada, de tal modo que o material hidrofóbico entra em contato com o rolo tendo uma superfície aquecida. Devido à rotação dos rolos, do tamanho da abertura que garante uma pressão suficiente e da temperatura das superfícies dos rolos, os dois materiais são ligados ao produto de duas camadas e conduzidos através da saída dos rolos.

[0063] Em uma modalidade, a prensa é uma prensa de placa compreendendo uma primeira e uma segunda superfície sendo substancialmente planas e mutuamente paralelas. Ditas duas superfícies mutuamente paralelas são capazes de retrair e se mover mais próximas entre si. Uma das ditas superfícies é aquecida até uma temperatura que é mais elevada do que a temperatura da outra superfície. Antes da ligação, o primeiro material hidrófilo e o segundo material hidrofóbico a serem ligados são dispostos entre as duas superfícies em uma combinação em camadas com o material hidrofóbico para estar

em contato com a superfície aquecida. Pelo movimento das primeiras e segundas superfícies mutuamente mais próximas, uma pressão é aplicada sobre a combinação em camadas, e em combinação com a temperatura das superfícies, a ligação°Corre. Subsequentemente, as superfícies paralelas são retraídas e o produto em duas camadas formado a partir da ligação é removido da prensa. A prensa pode ser acionada por sistema hidráulico, mas outras prensas de máquina são previstas dentro do escopo da invenção.

[0064] A prensa pode ser uma combinação de uma superfície plana e um rolo disposto para girar através da referida superfície. A superfície do rolo ou a superfície plana é aquecida até uma temperatura que é maior do que a temperatura da superfície oposta. O primeiro material hidrófilo e o segundo material hidrofóbico são dispostos em uma combinação em camadas sobre a superfície plana, com o segundo material hidrofóbico em contato com a superfície aquecida. O rolo é ajustado para girar através de dita combinação em camadas, através da aplicação de uma pressão suficiente para ligar o primeiro e o segundo material no produto em duas camadas. A pressão pode ser aplicada através do rolo que está sendo ajustado em uma distância predefinida acima da superfície plana, ou pode ser ainda forçada para baixo sobre a combinação em camadas pelo uso de mecânica externa, tal como o sistema hidráulico.

[0065] Em uma modalidade, o material hidrofóbico e o material hidrófilo são moldados em lâminas ou camadas antes do processo de ligação, em que a espessura das ditas lâminas é significativamente menor do que qualquer outra dimensão das lâminas.

[0066] A espessura do material hidrófilo e hidrofóbico não precisa ser a mesma. Quanto mais espessa a camada hidrofóbica é tanto menos flexível ela fica. Assim, a fim de se obter uma camada flexível, a camada hidrofóbica é aplicada com uma espessura que é igual ou

menor do que a camada hidrófila. Nesses casos, onde a função da camada hidrofóbica é reter a água ou o fluido corporal de entrar na camada hidrófila através da camada hidrofóbica, a camada deve ser suficientemente espessa e robusta para suportar o impacto de água ou fluido corporal. Normalmente, a camada hidrofóbica está presente em uma quantidade de 10 a 50 g por m<sup>2</sup>. Normalmente uma espessura menor do que 100 µm é obtida.

[0067] Também pode haver situações em que o material hidrofóbico possui uma extensão maior do que o material hidrófilo, de tal modo que o material hidrofóbico também cobre as bordas do material hidrófilo.

[0068] Em uma modalidade, tanto a primeira quanto a segunda superfície da prensa são aquecidas para uma temperatura predefinida, ou ambas as superfícies podem ter a capacidade de serem aquecidas. A temperatura das superfícies possui uma diferença de temperatura.

[0069] Além dos excipientes mencionados nesta invenção anteriormente, as fibras hidrofóbicas e/ou hidrófilas podem conter um plastificante. O plastificante confere uma certa plasticidade às fibras, pode facilitar o processo de fabricação e/ou melhorar a flexibilidade e a capacidade de processamento dos polímeros. Exemplos de plastificantes adequados são ésteres de ácido cítrico como citrato de acetil trietila, citrato de tributila ou citrato de trietila, óleo de mamona, monoglicerídeos diacetilados, sebacato de dibutila, ftalato de dietila, sorbitol, glicerol ou derivados de glicerol como triacetina ou tributirina, um derivado de celulose como nitrato de celulose, glicóis como polietileno glicóis, notavelmente polietileno glicóis com um peso molecular de cerca de 100 a cerca de 1500, éter monometílico de polietileno glicol, propileno glicol, ou suas misturas.

#### Legenda das figuras

**Figura 1.** Membranas eletrofiadas de: A) solução de receita

original e, B) receita de acordo com a invenção que envolve a precipitação de PEO.

### Exemplos

#### Preparação da solução e processo de eletrofiacão

##### a) Método comparativo de preparação das fibras

[0070] Álcool absoluto em peso. Adicionar lentamente durante a agitação 6,52% em peso de Kollidon 90F e 8,15% em peso de EudragitRS100 (da quantidade de álcool). Continuar a agitação durante 24 horas. Adicionar lentamente enquanto se agita 13,05% em peso de Polyox WSR N -80 (PEO 200.000 Mw). Manter a agitação até que uma suspensão homogênea seja criada. A mistura final possui 27,72% dos sólidos totais (66% da receita original).

[0071] Processo com um único injetor de agulha (15G) em 2 ml/h, 10 cm de distância entre a ponta da agulha e o coletor e diferença de 13 KV durante 3 horas. A membrana final (camada de fibra) foi de 147,4 g por m<sup>2</sup>.

##### B) Receita de acordo com a presente invenção

[0072] Álcool absoluto em peso. Adicionar lentamente durante a agitação 8% em peso de Kollidon 90F e 10% em peso de EudragitRS100 (da quantidade de álcool). Continuar a agitação durante 24 horas.

[0073] Água destilada em peso. Adicionar lentamente durante a agitação 16% em peso de Polyox WSR N-80 (PEO 200.000 Mw). Manter a agitação durante 24 h.

[0074] Adicionar lentamente solução alcoólica à solução aquosa enquanto se agita. Manter a agitação até que uma mistura homogênea seja formada. A mistura final possui 17% de sólidos totais.

[0075] Processo com injetor de múltiplas agulhas (56 agulhas 20G) em 110 ml/h, 19 cm de distância entre a ponta da agulha e o coletor e diferença de 60 KV durante várias horas. A membrana final

(camada de fibra) foi de 160 por m<sup>2</sup>. Uma pequena peça de 12 x 5 cm foi cortada para outras análises.

Caracterização Morfológica da Membrana

[0076] Ambas as membranas (camadas de fibra) foram inspecionadas por microscopia eletrônica de varredura. Amostras foram borrifadas com uma mistura de ouro-paládio durante 180 segundos e foram observadas em um Hitachi S800 a uma voltagem de aceleração de 5 KV e 8 mm de distância de trabalho.

[0077] A Figura 1 mostra imagens de ambas as membranas tomadas em uma ampliação de 1500. As amostras produzidas de acordo com a presente invenção tinham um menor diâmetro de fibra devido ao teor total de sólido mais baixo e a maior diferença de voltagem aplicada. A amostra comparativa mostrou partículas grandes de PEO entre as fibras como foi observado anteriormente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para a preparação de fibras eletrofiadas, caracterizado pelo fato de que o método compreende

i) dissolver um polímero hidrófilo formador de fibra em um álcool selecionado de álcoois C1-C3,

ii) dissolver uma substância bioadesiva em água, em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em água de 3 g/100 ml ou mais a 25°C ou 10 g/100 ml ou mais a 25°C, e em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em um álcool selecionado a partir dos álcoois C1-C3 de 0,5 g/100 ml ou menos a 25°C ou 0,1 g/100 ml ou menos a 25°C,

iii) adicionar sob agitação a solução resultante de ii) à solução resultante de i), por meio da qual a substância bioadesiva se precipita e uma suspensão homogênea é formada, em que a substância bioadesiva é colocada em suspensão como partículas, e

iv) submeter à eletroflaçao a suspensão homogênea para se obter fibras hidrófilas, em que o polímero hidrófilo formador de fibra é selecionado do grupo que consiste em polivinilpirrolidona, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, acrilatos e copolímeros acrílicos, e suas misturas.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a dissolução ou suspensão de uma substância medicamentosa na etapa i) ou na etapa ii).

3. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância bioadesiva é selecionada do grupo que consiste em dextrans, óxidos de polietileno (PEOs), alginato, tragacanto, carragena, pectina, gelatina, guar, xantana, gelana, metilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose (HPMC), álcool polivinílico (PVA), polímeros de ácidos acrílicos (derivados de PAA), quitosano, lecitinas, polímeros tiolados, resinas de

óxido de polietileno solúvel em água não iônico (polyox WSR), PAA-co-PEG (PEG é polietileno glicol), e suas misturas.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância bioadesiva é óxido de polietileno.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância bioadesiva é óxido de polietileno tendo um peso molecular de 100.000 a 500.000 daltons.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a substância bioadesiva é óxido de polietileno tendo um peso molecular ao 200.000 daltons.

7. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que as fibras contêm um polímero hidrófilo selecionado de polivinilpirrolidona, acrilatos e copolímeros acrílicos e suas misturas.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a concentração dos polímeros hidrófilos formadores de fibra nas fibras é de 40% a 70% p/p, notavelmente de 45 a 70% p/p ou de 50% a 70% p/p, com base na soma do peso seco total.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a concentração da substância bioadesiva nas fibras é de 30% a 60% p/p, particularmente de 35 a 60% ou de 40% a 55% p/p, com base na soma do peso seco total.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que o solvente C1-C3 é etanol.

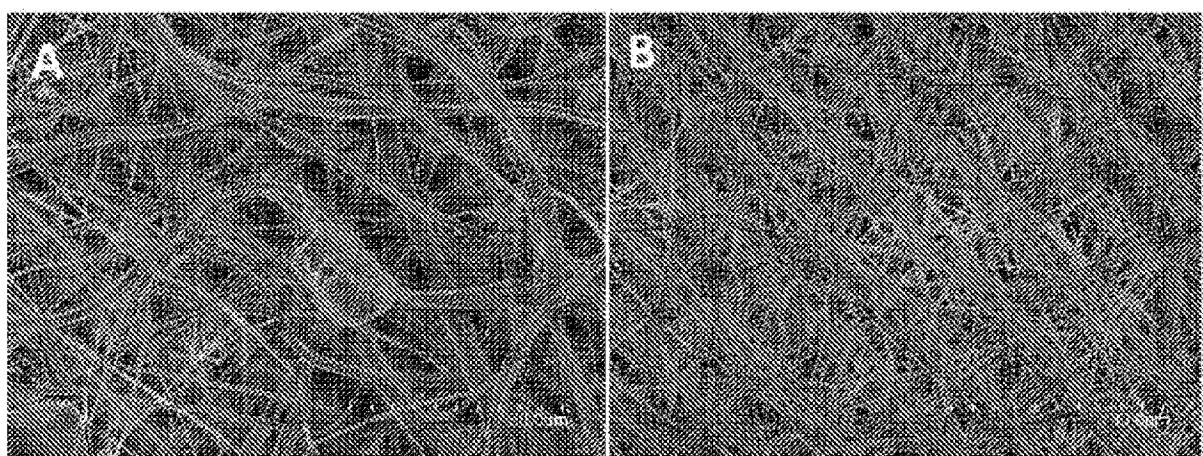
11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 10, caracterizado pelo fato de que uma substância medicamentosa é adicionada à etapa i).

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 11, caracterizado pelo fato de que a substância medicamentosa é uma substância medicamentosa anti-inflamatória.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 12, caracterizado pelo fato de que a substância medicamentosa é um corticosteroide.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que ainda compreende uma etapa de colocar em contato as fibras hidrófilas eletrofiadas com uma camada hidrofóbica eletrofiada.

FIG. 1



## RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE FIBRAS ELETROFIADAS COM UM ALTO TEOR DE UMA SUBSTÂNCIA BIOADESIVA".

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de fibras eletrofiadas, o método compreendendo v) dissolver um polímero hidrófilo formador de fibra em um álcool selecionado de álcoois C1-C3, vi) dissolver uma substância bioadesiva em água, em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em água de 3 g/100 ml ou mais a 25°C ou g/100 ml ou mais a 25°C, e em que a substância bioadesiva possui uma solubilidade em um álcool selecionado de álcoois C1-C3 de 0,5g/100 ml ou menos a 25°C ou 0,1 g/100 ml ou menos a 25°C, vii) adicionar sob agitação a solução resultante de ii) à solução resultante de i), por meio da qual a substância bioadesiva precipita e uma suspensão homogênea é formada, em que a substância bioadesiva é colocada em suspensão como partículas, e viii) submeter à eletrofiação a suspensão homogênea para obtenção de fibras hidrófilas.