



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 874 787**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/573** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2018 PCT/DK2018/050010**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2018 WO18133910**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2018 E 18702052 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3570822**

---

(54) Título: **Método para la preparación de fibras electrohiladas con un alto contenido de una sustancia bioadhesiva**

(30) Prioridad:

**23.01.2017 DK PA20170043**

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

**05.11.2021**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**HANSEN, JENS**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 874 787 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

Método para la preparación de fibras electrohiladas con un alto contenido de una sustancia bioadhesiva

## Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para preparar fibras bioadhesivas electrohiladas que tienen un alto contenido de una sustancia bioadhesiva, es decir, la concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras es 30% p/p o más - en base seca. Las fibras se usan en composiciones farmacéuticas o cosméticas para su aplicación a una mucosa o piel, en particular la mucosa oral, para administrar una sustancia farmacéutica a la circulación sistémica a través de la mucosa oral o la piel. La presente invención también se refiere a fibras hidrófilas que se pueden preparar mediante un método de la presente invención, y a un producto de dos capas obtenido a partir de tales fibras hidrófilas.

## 10 Antecedentes de la invención

Muchas sustancias tienen propiedades bioadhesivas. En la preparación de fibras electrohiladas que tienen un contenido de una sustancia bioadhesiva, un reto es equilibrar los componentes individuales para permitir la incorporación de una sustancia bioadhesiva en una cantidad que sea suficiente para obtener adhesión a la mucosa o piel durante un período de tiempo deseado, y también para asegurar que las fibras (por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica o cosmética) no se liberen o se desconecten del sitio de aplicación.

La presente invención es un desarrollo adicional de la solicitud de patente anterior del solicitante publicado como el documento WO 2015189212 que se refiere a fibras electrohiladas bioadhesivas. A partir de esta publicación, queda claro que, por ejemplo, el óxido de polietileno (PEO) puede usarse como sustancia bioadhesiva, y, debido a sus propiedades adhesivas, así como a sus propiedades de solubilidad, se prefieren los óxidos de polietileno de alto peso molecular tales como los óxidos de polietileno que tienen un peso molecular de 2.000.000 Dalton. El procedimiento de electrohilado descrito en el documento WO 2015189212 implica el uso de un disolvente en el que el polímero hidrófilo formador de fibras es soluble mientras que la sustancia bioadhesiva no es soluble y se añade al disolvente en forma sólida.

25 Xin et al: Fluorescent poly(p-phenylenevinylene)/poly(ethylene oxide) nanofibers obtained by electrospinning, Journal of Polymer Research vol. 18, No 4, 27 de abril de 2010, se refiere a nanofibras fluorescentes de PPV/PEO obtenidas por electrohilado. PPV es un polímero hidrófobo. La presente invención se refiere a polímeros formadores de fibras hidrófilos.

## Descripción de la invención

30 La presente invención aborda estos problemas proporcionando un método para preparar fibras electrohiladas que comprende añadir una disolución de la sustancia o sustancias bioadhesivas a una disolución del polímero o polímeros formadores de fibras hidrófilos, cuya adición da como resultado la precipitación de la sustancia bioadhesiva.

De este modo, la presente invención proporciona un método para preparar fibras electrohiladas, comprendiendo el método

i) disolver un polímero hidrófilo formador de fibras en un alcohol seleccionado de alcoholes de C1-C3,

35 ii) disolver una sustancia bioadhesiva en agua, en el que la sustancia bioadhesiva es un óxido de polietileno que tiene una solubilidad en agua de 3 g/100 ml o más a 25°C, o 10 g/100 ml o más a 25°C, y en el que el óxido de polietileno tiene una solubilidad en un alcohol seleccionado de alcoholes de C1-C3 de 0,5 g/100 ml o menos a 25°C, o 0,1 g/100 ml o menos a 25°C,

40 iii) añadir con agitación la disolución resultante de ii) a la disolución resultante de i), por lo que el óxido de polietileno precipita y se forma una suspensión homogénea, en la que el óxido de polietileno se suspende como partículas, y

45 iv) electrohilar la suspensión homogénea para obtener fibras hidrófilas,

en el que el polímero hidrófilo formador de fibras se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, sales de metales alcalinos de carboximetilcelulosa, acrilatos y copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos, y en el que la concentración total de agua en la suspensión homogénea es como máximo 50% p/p.

La presente invención también proporciona fibras hidrófilas que se pueden preparar mediante el método anterior, así como un producto de dos capas que comprende un primer material hidrófilo hecho de una capa delgada de las fibras hidrófilas anteriores, y un segundo material hidrófobo hecho de fibras electrohiladas hidrófobas, en el que el primer material y el segundo material están dispuestos uno encima del otro y están conectados entre sí.

50 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

En algunas realizaciones, el disolvente de C1-C3 es etanol.

De este modo, la presente invención se basa en las diferencias de solubilidad de la sustancia o sustancias bioadhesivas en agua – en la que es soluble - y en alcohol – en el que precipita. Como se observa de lo anterior, el contenido de agua en el alcohol en la etapa i) debe ser relativamente bajo; esto se debe al hecho de que el polímero

5 o polímeros hidrófilos son solubles en alcohol, y se debe tener cuidado de que el contenido final de agua en la suspensión que está lista para el electrohilado no debe exceder 20-50% p/p, ya que el polímero hidrófilo formador de fibras normalmente se hincha en agua o en un medio acuoso y es importante controlar el hinchamiento para evitar una suspensión que tenga una viscosidad demasiado espesa, de modo que la suspensión no puede administrarse a través de una aguja sin coagularse, lo que da como resultado que no se formen fibras. Si la cantidad de agua

10 corresponde, por ejemplo, a 50% p/p, entonces se contempla que el procedimiento de hilado se inicie poco tiempo después (entre 30 min y 1 hora) después de mezclar el etanol y la disolución acuosa, para evitar el hinchamiento.

De este modo, la solubilidad del polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras en un alcohol, así como en la mezcla de agua y alcohol resultante, es importante. La solubilidad del polímero hidrófilo en un alcohol y en la mezcla de agua y alcohol resultante es 3 g/100 ml o más a 25°C, o 10 g/100 ml o más a 25°C.

15 Además, la solubilidad de la sustancia bioadhesiva en la mezcla de agua y alcohol resultante es 0,5 g/100 ml o menos a 25°C, o 0,1 g/100 ml o menos a 25°C.

En algunas realizaciones, las fibras contienen un polímero hidrófilo seleccionado de polivinilpirrolidona, acrilatos y

20 copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la concentración del polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras en las fibras es de 40% a 70% p/p, en particular de 45% a 70% p/p, o de 50% a 70%

p/p, basado en la suma del peso seco total.

En algunas realizaciones, la concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras es de 30% a 60% p/p, en particular de 35% a 60% p/p, o de 40% a 55% p/p, basado en la suma del peso seco total.

25 Se puede incluir una sustancia farmacéutica en la etapa i) o ii) del método dependiendo de su solubilidad. De este modo, el método puede comprender además disolver o suspender una sustancia farmacéutica en la etapa i) o en la etapa ii). En algunas realizaciones, se añade una sustancia farmacéutica a la etapa i). En algunas realizaciones, la sustancia farmacéutica fármaco es una sustancia farmacéutica antiinflamatoria. En algunas realizaciones, la una sustancia farmacéutica es un corticosteroide.

En algunas realizaciones, la sustancia bioadhesiva es óxido de polietileno (PEO) que tiene un peso molecular de alrededor de 100.000 a alrededor de 500.000 daltons.

30 En algunas realizaciones, la sustancia bioadhesiva es óxido de polietileno que tiene un peso molecular de alrededor de 200.000 daltons.

Aunque, por ejemplo, el óxido de polietileno con un peso molecular de 2.000.000 daltons tiene excelentes propiedades

35 bioadhesivas, los presentes inventores han descubierto que el procedimiento de electrohilado no es óptimo cuando se usa PEO 2.000.000. Debido al alto peso molecular del PEO, que se relaciona con cadenas relativamente largas de

PEO, el PEO 2.000.000 tiende a mezclarse con el polímero hidrófilo formador de fibras en las fibras, pero debido a la longitud de la cadena, la distribución del PEO 2.000.000 en las fibras puede ser demasiado aleatorio, por ejemplo

40 debido a una superficie pequeña de PEO 2.000.000. Para paliar esto, y con el fin de obtener una distribución más

uniforme, se han realizado experimentos con PEO 2.000.000 micronizado. Sin embargo, no ha sido posible obtener

un tamaño de partícula suficientemente pequeño de PEO 2.000.000. De este modo, las agujas usadas en el

procedimiento de hilado - cuando se usa PEO 2.000.000 micronizado - parecen bloquearse fácilmente, y las fibras

resultantes parecen ser menos robustas de lo deseado.

Además, como se ve en el ejemplo aquí, incluso si el peso molecular de PEO es marcadamente reducido, la suspensión de PEO en el disolvente alcohólico, junto con el polímero o polímeros hidrófilos, conduce a una distribución no uniforme de PEO en el material electrohilado.

45 Sin embargo, aplicando el método según la invención, en el que PEO primero se disuelve en agua y después, en segundo lugar, esta disolución acuosa se mezcla con una disolución alcohólica que contiene el o los polímeros hidrófilos para precipitar PEO, da los resultados deseados en el que PEO se distribuye uniformemente sobre el material de fibra obtenido por electrohilado. Se contempla que el PEO no es una parte integral del material de fibra, sino que

se encuentra como partículas muy finas en las fibras.

50 Cuando el peso molecular de la sustancia bioadhesiva disminuye en comparación con la descripción en el documento WO 2015/189212, se contempla que es necesario un aumento de la concentración de sustancia bioadhesiva en las fibras para obtener una bioadhesión deseada.

Para lograr una fuerte bioadhesión, se debe usar una sustancia bioadhesiva en las fibras electrohiladas en una concentración relativamente alta, tal como una concentración del 30% p/p. Esto complica aún más el procedimiento

55 de fabricación de las fibras.

Es de interés específico una composición preparada según la invención y que comprende una sustancia farmacéutica antiinflamatoria tal como un corticosteroide. El corticosteroide puede seleccionarse 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, prednicarbato, prednisona, prednisolona, y triamcinolona, o un éster o acetónido farmacéuticamente aceptable de los mismos. El corticosteroide puede seleccionarse preferiblemente de betametasona, budenosida, clobetasol, clobetasona, desoximetasona, diflucortolona, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, mometasona, y triamcinolona, o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos. El éster de corticosteroide puede ser, por ejemplo, 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, o furoato de mometasona. El acetónido puede seleccionarse de acetónido de fluocinolona o acetónido de triamcinolona. El corticosteroide es preferiblemente dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, o propionato de clobetasol. Se prefiere en el presente contexto el clobetasol o un derivado del mismo, tal como el propionato de clobetasol.

Los corticosteroides son una clase de hormonas esteroides que se producen en la corteza suprarrenal de los vertebrados.

Los corticosteroides se pueden usar en el tratamiento de diversas afecciones/enfermedades, que incluyen

- 20 i) alergia enfermedades respiratorias tales como asma (exacerbaciones graves), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinitis alérgica, dermatitis atópica, ronchas, angioedema, anafilaxia, alergias alimentarias, alergias a medicamentos, pólipos nasales, alveolitis alérgica, sarcoidosis, neumonía eosinofílica, y enfermedad pulmonar intersticial;
- ii) dermatología, tal como pénfigo vulgar y dermatitis de contacto;
- 25 iii) endocrinología, que incluye insuficiencia suprarrenal e hiperplasia suprarrenal congénita;
- iv) gastroenterología, que incluye colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y hepatitis autoinmune;
- v) hematología, tal como linfoma, leucemia, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica idiopática;
- vi) reumatología/inmunología, que incluye artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, polimiositis, dermatomiositis, poliarteritis y vasculitis;
- 30 vii) oftalmología, que incluye uveítis y queratoconjuntivitis;
- viii) otras afecciones, que incluyen esclerosis múltiple, trasplante de órganos, síndrome nefrótico, hepatitis crónica (brotes) y edema cerebral.

Los corticosteroides normalmente se dividen en glucocorticoides y mineralocorticoides. En el presente contexto, son de interés especialmente los glucocorticoides. En el presente contexto, los glucocorticoides de interés son los que se usan normalmente en el tratamiento de enfermedades en las que es posible aplicar de una manera relativamente fácil una composición que comprende la fibra electrohilada. Con respecto a los corticosteroides, muchas composiciones están destinadas a la aplicación en la piel o una mucosa, y dicha composición se puede aplicar

- i) directamente a una mucosa, tal como la mucosa oral, nasal, rectal o vaginal,
- ii) directamente a la piel
- 40 iii) durante el trasplante al tejido transplantado - siempre que la composición se proporcione en forma estéril
- iv) durante la cirugía en un área del cuerpo infectada o enferma de otro modo
- v) directamente sobre una herida - ya sea externa o interna.

Otras sustancias farmacéuticas de interés en el presente contexto son: analgésicos o anestésicos (por ejemplo lidocaína, capsaicinas), modificadores de la respuesta inmunitaria (por ejemplo imiquimod), enfermedades inflamatorias tal como líquen plano, por ejemplo líquen plano genital que incluye síndrome vulvovaginalgingival.

Sin embargo, se contempla que se pueda incluir cualquier sustancia farmacéutica.

Capa hidrófila electrohilada

El polímero hidrófilo, que es el ingrediente básico del material hidrófilo, es el ingrediente que tiene la capacidad de formar un material fibroso. Para evitar cualquier confusión con otros ingredientes presentes en las fibras electrohiladas o en una composición de las mismas, se usa la expresión "polímero hidrófilo formador de fibras". El polímero hidrófilo

5 formador de fibras es adecuadamente un polímero que es soluble o forma un gel en un alanol de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, en particular etanol, propanol o isopropanol, o en mezclas de los mismos con agua, en las que el contenido de agua es como máximo 20% p/p, preferiblemente mucho menos, tal como como máximo 5-10% p/p o 3-5% p/p. 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 constante del polímero disuelto fluya desde una aguja a una placa colectora conectada a tierra en forma de chorro durante el procedimiento de hilado.

10 Los polímeros hidrófilos formadores de fibras adecuados son polivinilpirrolidona (PVP), acrilatos y copolímeros acrílicos (por ejemplo, Eudragit®), y mezclas de los mismos. También se pueden usar otros polímeros tales como, por ejemplo, etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), o mezclas de los mismos. Puede usarse especialmente etilcelulosa (EC), hidroxipropilcelulosa (HPC), o mezclas de las mismas, en combinación con polivinilpirrolidona (PVP) y/o acrilatos que incluyen copolímeros acrílicos (por ejemplo, Eudragit®). En los ejemplos se han usado especialmente PVP y copolímeros acrílicos. Otros polímeros hidrófilos pueden ser alcohol polivinílico y carboximetilcelulosa (incluyendo sus sales alcalinas), y mezclas de los mismos.

15 La polivinilpirrolidona se puede usar en un grado que tenga un peso molecular aproximado de 2.500 Da a 3.000.000 Da (por ejemplo, povidona con valores K de 12 a 120). PVP se puede comprar como Kollidon®:

Kollidon®	Peso molecular medio ponderal M <sub>w</sub>
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

20 En el intervalo de MW bajos, se contempla que las calidades adecuadas tengan un MW de alrededor de 25.000 a alrededor de 120.000 Da, en particular de alrededor de 70.000 a alrededor de 100.000 Da. En los ejemplos aquí, se ha usado principalmente Kollidon® 90F, y en consecuencia, una PVP preferida tiene un M<sub>w</sub> de alrededor de 900.000 - alrededor de 3.000.000, especialmente de alrededor de 1.000.000 a alrededor de 1.500.000.

25 La etilcelulosa se vende bajo la marca registrada ETHOCEL™ (Dow Chemical Company), y está disponible en muchos grados diferentes. Dow Chemical Company produce etilcelulosa en dos tipos de etoxilo (denominados Estándar y Medio). Dependiendo de su contenido de etoxilo, la etilcelulosa puede tener diferentes temperaturas de punto de reblanecimiento y punto de fusión. La etilcelulosa también se produce en varias viscosidades diferentes. En la siguiente tabla se proporciona una lista de etilcelulosas disponibles.

#### Polímeros ETHOCEL

Designación de la viscosidad del producto	Intervalo de viscosidad mPa*s	% de contenido de etoxilo Estándar	% de contenido de etoxilo Medio
		48,0-49,5	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	
50	45-55		ETHOCEL Med. 50
70	63-77		ETHOCEL Med. 70
100	90-110	ETHOCEL Std. 100	ETHOCEL Med. 100

Designación de la viscosidad del producto	Intervalo de viscosidad mPa*s	% de contenido de etoxilo Estándar 48,0-49,5	% de contenido de etoxilo Medio 45,0-46,5
200	180-220	ETHOCEL Std. 200	
300	270-330	ETHOCEL Std. 300	
350	250-385	ETHOCEL Std. 4	

En forma plastificada tiene una excelente termoplasticidad, y es útil para composiciones elaboradas por moldeo, extrusión o laminación. La etilcelulosa también es un excelente formador de película, y se usa en el revestimiento de, por ejemplo, comprimidos. Las calidades de etilcelulosa mencionadas anteriormente tienen un contenido de etoxilo de al menos 45,0%, y en consecuencia son solubles en etanol y prácticamente insolubles en agua.

Los acrilatos y derivados del ácido acrílico incluyen polimetacrilatos, copolímeros de metacrilato, copolímeros acrílicos y polímeros de metacrilato. Los acrilatos preferidos son los vendidos con la marca comercial EUDRAGIT®, que son solubles en etanol, o copolímero de acrilatos/octaacrilamida (vendido con 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 PO (copolímero de metacrilato de amonio tipo A), EUDRAGIT®RS 100, EUDRAGIT®RS PO (copolímero de metacrilato de amonio tipo B). EUDRAGIT®E es un polímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo y otros ésteres de ácido metacrílico neutros: EUDRAGIT®L y S son copolímeros de ácido metacrílico, y son productos de copolimerización catiónica de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. EUDRAGIT®RL y RS son copolímeros de metacrilato de amonio 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 para retrasar la liberación de la sustancia farmacéutica desde las fibras de la invención. EUDRAGIT® L30 D-55 y L-100-55 se disuelven a un pH de alrededor de 5,5, y los grados L 100 y L 12,5 se disuelven a pH 6 o superior.

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

Los productos EUDRAGIT® también están disponibles para formulaciones de liberación sostenida, y tales grados pueden ser de interés para incorporarlos en fibras de la invención, ya sea solas o junto con otro polímero hidrófilo. Los grados relevantes 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.

La hidroxipropilcelulosa es un éter de celulosa soluble en agua no iónico. Combina solubilidad en disolventes orgánicos, termoplasticidad y actividad superficial con propiedades espesantes y estabilizantes. Las fibras son flexibles y no pegajosas a alta humedad. La hidroxipropilcelulosa se vende con el nombre KLUCEL™.

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

El alcohol polivinílico se puede usar en una calidad que tenga un peso molecular de aproximadamente 20.000 Da a 200.000 Da.

Los polímeros hidrófilos formadores de fibras preferidos se seleccionan de PVP, hidroxipropilcelulosa (HPC), acrilatos y derivados de ácido acrílico, y mezclas de los mismos.

El material hidrófilo, que está en forma de una capa fibrosa electrofilada, también puede contener una o más sustancias farmacéuticas, una o más sustancias bioadhesivas, uno o más excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables. Dichos excipientes incluyen agentes de ajuste del pH, conservantes, agentes enmascaradores del sabor, antioxidantes, estabilizadores, potenciadores de la permeación, etc. Además, dependiendo del uso previsto, pueden estar presentes otros excipientes tales como plastificantes, tensioactivos, etc.

La concentración del polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras en un material hidrófilo es normalmente hasta 100% p/p. Cuando se incluyen otros ingredientes, la concentración mínima del polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras es generalmente alrededor de 25% p/p para asegurar que se formen fibras que contengan todos los ingredientes. En particular, la concentración es de alrededor de 40% a alrededor de 92% p/p, en particular de alrededor de 50% a alrededor de 85% p/p, o de alrededor de 60% a 75% p/p.

5 Cuando la composición está diseñada para uso en una superficie mucosal, la sustancia bioadhesiva puede promover la adhesión a la mucosa.

Si se desea una fuerte bioadhesión, la concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras electrohiladas debe ser de una concentración relativamente alta, tal como 20% p/p o más, especialmente 40% p/p o más. Para obtener fibras 10 con tal contenido elevado de sustancia bioadhesiva es necesario seleccionar sustancias bioadhesivas que tengan una baja solubilidad en el disolvente usado en el procedimiento de electrohilado - si son solubles, se hincharán y harán imposible o al menos muy difícil el electrohilado.

Si se desea una bioadhesión suave, la concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras electrohiladas debe ser de una concentración de como máximo 20% p/p o menos, especialmente 10% p/p o menos.

15 Las fibras de la invención también contienen una sustancia bioadhesiva. Para asegurar una fácil fabricación 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 disolución que contiene el polímero hidrófilo formador de fibras.

20 En el presente contexto, el término "bioadhesivo" o "bioadhesión" indica unión a una ubicación biológica especificada, tal como la superficie de la piel, un labio o una superficie mucosal. Una sustancia bioadhesiva imparte bioadhesividad a las fibras que contienen el fármaco o, en ciertos casos, puede incluirse en una composición, por ejemplo como una capa separada, que - después de la aplicación - es la capa interna que mira hacia la piel o mucosa, es decir, la capa que está en contacto con la piel o mucosas.

25 La sustancia bioadhesiva usada en la presente invención es óxido de polietileno que tiene una solubilidad en agua de 3 g/100 ml o más a 25°C, o 10 g/100 ml o más a 25°C, y una solubilidad en un alcohol seleccionado de alcoholes de C1-C3 de 0,5 g/100 ml o menos a 25°C, o 0,1 g/100 ml o menos a 25°C. Otros ejemplos de sustancias bioadhesivas que no están de acuerdo con la presente invención incluyen dextrano, alginato, tragacanto, carrageenano, pectina, 30 gelatina, guar, xantano, gelano, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa (HPMC), carboximetylcelulosa y sus sales alcalinas, polímeros de ácidos acrílicos (derivados de PAA), quitosano, lectinas, polímeros tiolados, poliox WSRA, PAA-co-PEG (PEG es polietilenglicol), y mezclas de los mismos.

En general, se espera que el efecto adhesivo de los polímeros aumente al aumentar el peso molecular. De este modo, en general se prefieren los polímeros adhesivos que tienen un peso molecular relativamente alto.

35 El óxido de polietileno se puede usar en un grado que tenga un peso molecular aproximado de 100.000 a 4.000.000. El óxido de polietileno se vende con el nombre POLYOXTM (Dow Chemical Company), oscilando los pesos moleculares de 100.000 a 700.000 Da. Como se mencionó anteriormente aquí, se prefiere PEO con pesos moleculares por debajo de 500.000 daltons, especialmente PEO que tiene un peso molecular de alrededor de 100.000 a alrededor de 400.000 daltons, tal como óxido de polietileno que tiene un peso molecular de alrededor de 200.000 daltons. Esto se debe a los problemas de solubilidad que se comentan aquí.

40 Los experimentos con, por ejemplo, dextrano que tiene un alto peso molecular han demostrado que la micronización de dextranos también es difícil, es decir, es difícil obtener dextrano en forma micronizada cuando el peso molecular es superior a 1.000.000 de daltons.

Los dextranos incluyen los que tienen un peso molecular aproximado de 400.000 Da a alrededor de 1.000.000 Da. Los dextranos tienen un peso molecular de alrededor de 400.000 a alrededor de 700.000 daltons.

Los derivados de celulosa incluyen hidroxipropilmelcelulosa, metilcelulosa y carboximetylcelulosa.

45 La metilcelulosa se vende con el nombre METHOCEL™ (Dow Chemical Company), y está disponible en una amplia gama de grados de viscosidad (desde menos de 3 hasta más de 100.000 mPa·s).

HPMC se vende en diversas calidades, dependiendo de la viscosidad. HPMC se vende con los nombres Metocel® y Klucel®. Una HPMC adecuada tiene un peso molecular medio de alrededor de 80.000 a alrededor de 140.000.

50 El material hidrófilo usado en la fabricación del producto de dos capas según la invención puede contener una sustancia farmacéutica. En principio, la una sustancia farmacéutica puede ser cualquier sustancia farmacéutica adecuada para su aplicación a una mucosa o piel para el tratamiento de una enfermedad o afección. Son de particular interés las sustancias farmacéuticas seleccionadas de sustancias farmacéuticas que están indicadas para el tratamiento de una enfermedad de la piel, los labios o las mucosas, o en el caso de que las fibras se incluyan en composiciones para su aplicación en una superficie interna como se describe aquí, la sustancia farmacéutica puede

ser cualquier sustancia farmacéutica que esté indicada para el tratamiento específico. En el presente contexto, la sustancia farmacéutica se puede seleccionar de sustancias farmacéuticas que están indicadas para el tratamiento de una enfermedad en la cavidad oral, tal como una sustancia farmacéutica que está indicada para el tratamiento local de una enfermedad en la cavidad oral. La sustancia farmacéutica 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.

5 Capa hidrófoba electrohilada, y método para la aplicación a la capa hidrófila electrohilada

El material hidrófobo es una capa electrohilada hidrófoba. En particular, es impermeable al agua, por ejemplo para permitir un efecto oclusivo y/o un efecto protector contra fluidos tales como fluidos corporales. Esto último es relevante en el caso en el que el producto de dos capas sea para uso en ambientes particularmente húmedos, en los que es deseable proteger la o las sustancias farmacéuticas dentro del material hidrófilo para que no se disuelvan en los fluidos. Los materiales adecuados para proporcionar un revestimiento impermeable al agua incluyen polietileno-co-acetato de vinilo, etil-celulosa, poli(caprolactona), carbotano o polisoftano.

10 Como se menciona en relación con el material hidrófilo, el material puede contener uno o más excipientes aceptables. 15 Los excipientes mencionados bajo el material hidrófilo también se pueden usar en el material hidrófobo, y viceversa.

Las fibras hidrófilas se preparan como una capa fina. Se puede unir a la capa hidrófila una capa adicional electrohilada de, por ejemplo, polímero o polímeros hidrófobos formadores de fibras. Esto se puede realizar mediante un método que comprende presión y calor que es adecuado para fabricar un producto de dos capas que comprende un primer material hidrófilo hecho de fibras electrohiladas conectadas a un segundo material hidrófobo hecho de fibras electrohiladas, y en el que dicho primer material puede contener un fármaco, y dicho método se caracteriza por que

- 20 - dicho método comprende usar una prensa que comprende una primera superficie y una segunda superficie, y en la que dicha segunda superficie tiene una temperatura superior a la temperatura de dicha primera superficie,
- 25 - estando dispuesto dicho primer y segundo material en una combinación de capas entre la primera y la segunda superficie de la prensa, en el que se proporciona una presión hacia dicha combinación de capas desde dicha primera y segunda superficie de dicha prensa, y por lo que dicho primer material entra en contacto con dicha primera superficie de dicha prensa,
- en el que la combinación de presión entre la primera y segunda superficie y la temperatura de dicho segundo material conecta dicho primer y segundo material en dicho producto de dos capas.

30 Por una combinación de capas se entiende que el primer material y el segundo material están dispuestos de manera que sus planos primarios sean paralelos, es decir, dichos materiales están dispuestos uno encima del otro, asemejándose a un apilamiento o un sándwich.

35 Por conexión entre el primer material y el segundo material se entiende cualquier tipo de conexión, física y/o química, que asegure que dichos materiales no se separen por accidente. Una conexión física puede ser un enmarañamiento entre las fibras electrohiladas, mientras que una conexión química puede manifestarse como enlaces químicos. Se contempla que la conexión se establezca por conexión física o interacción débil a nivel molecular (interacción ion-ion, fuerzas de van der Waal).

40 El calentamiento del segundo material hidrófobo por la segunda superficie aumenta la fuerza de la unión entre el primer material hidrófilo y el segundo material hidrófobo. Más particularmente, calentando el polímero del segundo material hidrófobo hasta una temperatura por debajo del punto de fusión del polímero o, alternativamente, hasta el punto de fusión o por encima, pero durante un tiempo relativamente corto para evitar la fusión total del polímero y la adherencia del polímero a la segunda superficie. Mediante el subsiguiente enfriamiento del producto de dos capas a través de la terminación del calentamiento, las capas hidrófilas e hidrófobas electrohiladas se bloquean en su nueva posición.

45 El primer material hidrófilo puede contener una sustancia farmacéutica según la invención, y una temperatura elevada de dicho primer material hidrófilo puede alterar las propiedades de dicho fármaco. Por tanto, es deseable evitar el calentamiento de dicho primer material hidrófilo. Sin embargo, esto puede depender del fármaco usado.

Los medios de calentamiento pueden ser cualquier medio capaz de calentar las superficies de la prensa hasta una temperatura predefinida. El calentamiento puede originarse por resistencia eléctrica, fluidos calientes que transfieren calor a la superficie, o cualquier otro medio de calentamiento que pueda incorporarse a una prensa como se describe.

50 El material de la superficie de la prensa en contacto con los materiales a unir puede ser cualquier material que no dañe la composición química de las fibras electrohiladas. Además, se desea un material con una excelente capacidad térmica para transferir calor y un material capaz de soportar altas presiones. Por lo tanto, el metal es el material preferido, pero también se prevé la cerámica dentro del alcance de la invención.

En una realización, la prensa es una prensa de rodillos con dos rodillos contrarrotatorios, también denominada calandria. Los rodillos pueden ser accionados por cualquier maquinaria comúnmente usada en el campo de tales

5 prensas. Los dos rodillos son mutuamente paralelos y están alineados para tener una holgura de un tamaño que facilite la presión necesaria para unir el primer y segundo material en el producto de dos capas. La superficie de uno de los rodillos se calienta hasta una temperatura que es mayor que la temperatura de la superficie del otro rodillo. Debido a que los rodillos giran en direcciones opuestas entre sí, se crea una entrada en la que las superficies de los dos rodillos convergen en la holgura, mientras que se crea una salida en la que las superficies de los dos rodillos divergen fuera de la holgura. Para conseguir el producto de dos capas, el material hidrófobo y el material hidrófilo se disponen en una combinación de capas y se alimentan a la entrada, de modo que el material hidrófobo entre en contacto con el rodillo que tiene una superficie calentada. Debido a la rotación de los rodillos, el tamaño de la holgura que garantiza una presión suficiente, y la temperatura de las superficies de los rodillos, los dos materiales se unen al producto de dos capas y salen a través de la salida de los rodillos.

10 En una realización, la prensa es una prensa de placas que comprende una primera y una segunda superficies que son sustancialmente planas y mutuamente paralelas. Dichas dos superficies paralelas entre sí son capaces de retraerse y acercarse entre sí. Una de dichas superficies se calienta hasta una temperatura que es mayor que la temperatura de la otra superficie. Antes de la unión, el primer material hidrófilo y el segundo material hidrófobo que se 15 van a unir se disponen entre las dos superficies en una combinación de capas con el material hidrófobo que está en contacto con la superficie calentada. Al acercar la primera y la segunda superficies mutuamente, se aplica una presión sobre la combinación de capas y, en combinación con la temperatura de las superficies, se produce la unión. Posteriormente, las superficies paralelas se retraen, y el producto de dos capas formado a partir de la unión se retira 20 de la prensa. La prensa puede ser accionada hidráulicamente, pero se prevén otras prensas dentro del alcance de la invención.

25 La prensa puede ser una combinación de una superficie plana y un rodillo dispuesto para rodar sobre dicha superficie. O la superficie del rodillo o la superficie plana se calienta hasta una temperatura mayor que la temperatura de la superficie opuesta. El primer material hidrófilo y el segundo material hidrófobo están dispuestos en una combinación de capas sobre la superficie plana, con el segundo material hidrófobo en contacto con la superficie calentada. El rodillo se pone a rodar a través de dicha combinación de capas, aplicando una presión suficiente para unir el primer y segundo material en el producto de dos capas. La presión se puede aplicar a través del rodillo que se ajusta a una distancia predefinida por encima de la superficie plana, o se puede forzar más hacia abajo sobre la combinación de capas mediante el uso de mecanismos externos, tales como sistemas hidráulicos.

30 En una realización, el material hidrófobo y el material hidrófilo se conforman en láminas o capas antes del procedimiento de unión, en el que el grosor de dichas láminas es significativamente menor que cualquier otra dimensión de las láminas.

35 El grosor del material hidrófilo e hidrófobo no necesita ser el mismo. Cuanto más gruesa es la capa hidrófoba, menos flexible es. Así, para lograr una capa flexible, la capa hidrófoba se aplica con un grosor igual o menor que la capa hidrófila. En esos casos, cuando la función de la capa hidrófoba es impedir que el agua o los fluidos corporales entren en la capa hidrófila a través de la capa hidrófoba, la capa debe ser suficientemente gruesa y robusta para resistir el impacto del agua o el fluido corporal. Normalmente, la capa hidrófoba está presente en una cantidad de 10-50 g por m<sup>2</sup>. Normalmente se obtiene un grosor de menos de 100 µm.

40 También puede haber situaciones en las que el material hidrófobo tenga una extensión mayor que el material hidrófilo, de modo que el material hidrófobo también cubra los bordes del material hidrófilo.

45 En una realización, tanto la primera como la segunda superficie de la prensa se calientan hasta una temperatura predefinida, o ambas superficies pueden tener la capacidad de calentarse. La temperatura de las superficies posee una diferencia de temperatura.

50 Además de los excipientes mencionados aquí anteriormente, las fibras hidrófobas y/o hidrófilas 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 procesabilidad del polímero o polímeros. Ejemplos de plastificantes adecuados son ésteres de ácido cítrico como acetilcitrato de trietilo, 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, en particular polietilenglicoles con un peso molecular de alrededor de 100 a alrededor de 1500, éter monometílico de polietilenglicol, propilenglicol, o mezclas de los mismos.

#### Leyendas de las figuras

Figura 1. Membranas electrohiladas de: A) disolución de receta original, y B) receta que implica la precipitación de PEO.

#### Ejemplos

55 Preparación de la disolución y procedimiento de electrohilado

a) Método comparativo de preparación de las fibras:

Pésese alcohol absoluto. Añádase lentamente durante la agitación 6,52% en peso de Kollidon 90F y 8,15% en peso de EudragitRS100 (de la cantidad de alcohol). Continúese agitando durante 24 h. Añádase lentamente mientras se agita 13,05% en peso de Polyox WSR N-80 (PEO 200.000 Mw). Manténgase agitando hasta que se cree una suspensión homogénea. La mezcla final tiene 27,72% de sólidos totales (66% de la receta original).

5 Procésese con un inyector de aguja única (15G) a 2 ml/h, 10 cm de distancia entre la punta de la aguja y el colector y 13 kV de diferencia durante 3 horas. La membrana final (capa de fibra) fue de 147,4 g por m<sup>2</sup>.

b) Receta que implica la precipitación de PEO (este método no está completamente de acuerdo con la invención ya que la disolución alcohólica se añade a la disolución de agua en lugar de viceversa):

10 Pésese alcohol absoluto. Añádase lentamente durante la agitación 8% en peso de Kollidon 90F y 10% en peso de EudragitRS100 (de la cantidad de alcohol). Continúese agitando durante 24 h.

Pésese agua destilada. Añádase lentamente durante la agitación 16% en peso de Polyox WSR N-80 (PEO 200.000 Mw). Manténgase agitando durante 24 h.

Añádase lentamente la disolución alcohólica a la disolución de agua mientras se agita. Manténgase agitando hasta que se forme una mezcla homogénea. La mezcla final tiene 17% de sólidos totales.

15 Procésese con inyector multiaguja (56 agujas 20G) a 110 ml/h, 19 cm de distancia entre la punta de la aguja y el colector y 60 kV de diferencia durante varias horas. La membrana final (capa de fibra) fue 160 por m<sup>2</sup>. Se cortó una pequeña pieza de 12x5 cm para análisis adicionales.

Caracterización morfológica de las membranas

20 Ambas membranas (capas de fibra) se inspeccionaron mediante microscopía electrónica de barrido. Las muestras se pulverizaron con una mezcla de oro-paladio durante 180 segundos y se observaron en un Hitachi S4800 a un voltaje acelerador de 5 kV y 8 mm de distancia de trabajo.

25 La Figura 1 muestra imágenes de ambas membranas tomadas a 1500 aumentos. Las muestras obtenidas por precipitación de PEO tenían un diámetro de fibra más pequeño debido principalmente al menor contenido de sólidos totales y a la mayor diferencia de voltaje aplicado. La muestra comparativa mostró grandes partículas de PEO entre las fibras como se observó previamente.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar fibras electrohiladas, comprendiendo el método

i) disolver un polímero hidrófilo formador de fibras en un alcohol seleccionado de alcoholes de C1-C3,

5 ii) disolver una sustancia bioadhesiva en agua, en el que la sustancia bioadhesiva es un óxido de polietileno que tiene una solubilidad en agua de 3 g/100 ml o más a 25°C, o 10 g/100 ml o más a 25°C, y en el que el óxido de polietileno tiene una solubilidad en un alcohol seleccionado de alcoholes de C1-C3 de 0,5 g/100 ml o menos a 25°C, o 0,1 g/100 ml o menos a 25°C,

10 iii) añadir con agitación la disolución resultante de ii) a la disolución resultante de i), por lo que el óxido de polietileno precipita y se forma una suspensión homogénea, en la que el óxido de polietileno se suspende como partículas, y

iv) electrohilar la suspensión homogénea para obtener fibras hidrófilas,

en el que el polímero hidrófilo formador de fibras se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, sales de metales alcalinos de carboximetilcelulosa, acrilatos y copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos, y en el que la concentración total de agua en la suspensión homogénea es como máximo 50% p/p.

15 2. Un método según la reivindicación 1, que comprende además disolver o suspender una sustancia farmacéutica en la etapa i) o en la etapa ii).

3. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia bioadhesiva es óxido de polietileno que tiene un peso molecular de alrededor de 100.000 a alrededor de 500.000 daltons.

20 4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sustancia bioadhesiva es óxido de polietileno que tiene un peso molecular de alrededor de 200.000 daltons.

5. Un método según la reivindicación 1 o 2, en el que las fibras contienen un polímero hidrófilo seleccionado de polivinilpirrolidona, acrilatos y copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos.

25 6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del polímero o polímeros hidrófilos formadores de fibras en las fibras es de 40% a 70% p/p, en particular de 45% a 70% p/p, o de 50% a 70% p/p, basado en la suma del peso seco total.

7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración de la sustancia bioadhesiva en las fibras es de 30% a 60% p/p, en particular de 35% a 60% p/p, o de 40% a 55% p/p, basado en la suma del peso seco total.

8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente de C1-C3 es etanol.

30 9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que se añade una sustancia farmacéutica a la etapa i).

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que la sustancia farmacéutica es una sustancia farmacéutica antiinflamatoria.

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en el que la sustancia farmacéutica es un corticosteroide.

35 12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una etapa de poner en contacto las fibras hidrófilas electrohiladas con una capa hidrófoba electrohilada.

13. Fibras hidrófilas que pueden prepararse mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-12.

40 14. Un producto de dos capas que comprende un primer material hidrófilo hecho de una capa delgada de fibras hidrófilas según la reivindicación 13, y un segundo material hidrófobo hecho de fibras hidrófobas electrohiladas, en el que el primer material y el segundo material están dispuestos uno encima del otro y están conectados entre sí.

15. El producto de dos capas de la reivindicación 14, en el que el segundo material es impermeable al agua, y comprende polí(caprolactona).

Figura 1

