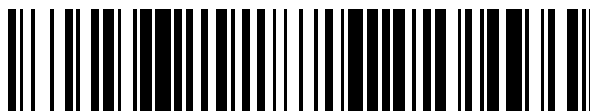


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 055**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2010 E 10728431 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2448567**

54 Título: **Sistema de suministro de fármacos que comprende polioxazolina y un agente bioactivo**

30 Prioridad:

29.06.2009 EP 09164023

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

24.06.2013

73 Titular/es:

**BENDER ANALYTICAL HOLDING B.V. (100.0%)
Beukstraat 73
3581 XE Utrecht, NL**

72 Inventor/es:

**BENDER, JOHANNES CASPAR MATHIAS
ELIZABETH;
HOOGENBOOM, RICHARD y
VAN VLIET, PATRICK ANDREAS ANTON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 409 055 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

Sistema de suministro de fármacos que comprende polioxazolina y un agente bioactivo.

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos para la liberación controlada de agentes bioactivos. Más particularmente, la presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos que comprende una matriz de polímero soluble en agua basada en polioxazolina y un agente bioactivo que está retenido en el interior de dicha matriz de polímero, v.g. en forma de dispersión sólida. Ejemplos de sistemas de suministro de fármacos de acuerdo con la presente invención incluyen sistemas de suministro oral y sistemas de suministro trans-mucosal. Estos sistemas de suministro pueden, por ejemplo, presentar la forma de un polvo, una tableta, una cápsula o una lámina mucoadhesiva.

15 La invención proporciona también métodos para la preparación de los sistemas de suministro de fármacos descritos en esta memoria.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El suministro controlado de fármacos tiene lugar cuando un polímero, sea natural o sintético, se combina juiciosamente con un agente bioactivo de tal manera que el agente bioactivo se libera del material de una manera diseñada previamente. La liberación del agente bioactivo puede ser constante durante un largo periodo, puede ser cíclica durante un largo periodo, o puede ser desencadenada por el ambiente u otros sucesos externos.

25 El aporte de control sobre el suministro de fármacos puede ser muy importante en ocasiones en las que no pueden utilizarse formulaciones de fármacos orales o inyectables tradicionales. Éstas incluyen situaciones que requieren la liberación lenta de fármacos solubles en agua, la liberación rápida de fármacos hidrófobos, el suministro de fármacos a sitios específicos, el suministro de fármacos utilizando sistemas de nanopartículas, el suministro de dos o más agentes con la misma formulación, y sistemas basados en portadores que pueden disolverse o degradarse y ser eliminados fácilmente. El sistema ideal de suministro de fármacos debería ser inerte, biocompatible, mecánicamente robusto, cómodo para el paciente, capaz de conseguir carga de fármaco alta, seguro contra la liberación accidental, de administración y retirada sencilla, y fácil de fabricar y esterilizar.

35 Para ser utilizado con éxito en formulaciones del suministro controlado de fármacos, un material polímero tiene que ser químicamente inerte y estar exento de impurezas susceptibles de lixiviación. El mismo debe tener también una estructura física apropiada, de envejecimiento indeseable mínimo, y ser fácilmente procesable. Algunos de los polímeros que se utilizan o se estudian actualmente para suministro controlado de fármacos incluyen: poli(2-hidroxietilmetacrilato); poli(N-vinil pirrolidona); poli(metacrilato de metilo); poli(alcohol vinílico); poli(ácido acrílico); poliacrilamida; poli(hidroxiopropilmetacrilamida) poli(etileno-co-acetato de vinilo); poli(etilenglicol); poli(ácido metacrílico).

45 Sin embargo, en los últimos años han aparecido en el campo de la liberación controlada polímeros adicionales diseñados fundamentalmente para aplicaciones médicas. Muchos de estos materiales están diseñados para degradarse en el interior del cuerpo, entre ellos: polilactidas (PLA), poliglicolidas (PGA); poli(lactida-co-glicolidas) (PLGA); polianhídridos, y polioctoésteres.

Hasta 40% de los candidatos de fármacos lipófilos no logran llegar al mercado aunque exhiben actividades farmacodinámicas interesantes. Se han investigado diversas estrategias de formulación para mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución y con ello la biodisponibilidad oral de fármacos lipófilos. Estas estrategias incluyen solubilización, adición de agentes tensioactivos, uso de formas de fármaco polimorfos/amorfos diferentes, reducción del tamaño de partícula del fármaco y complejación.

55 Las tecnologías no tradicionales para mejorar la solubilidad y disolución de fármacos lipófilos, con inclusión de soluciones sólidas y dispersiones sólidas fármaco-polímero, han ganado una atención creciente. La aplicación farmacéutica de soluciones/dispersiones sólidas a fin de mejorar la biodisponibilidad oral se contempló por primera vez en 1961. Desde entonces, se han lanzado solamente cinco productos comerciales que utilizan el enfoque disolución/dispersión.

60 Se han empleado diferentes excipientes polímeros solubles en agua como portadores de soluciones/dispersiones sólidas. Entre ellos, los polietilenglicoles (PEG, Mw 1500-20.000) se utilizan muy comúnmente debido a su solubilidad satisfactoria en agua y en muchos disolventes orgánicos, puntos de fusión bajos (inferiores a 65°C), capacidad para solubilizar algunos compuestos y mejora de la humectabilidad de los compuestos. Otros portadores polímeros que se han sugerido como portadores en soluciones/dispersiones sólidas incluyen polivinil-pirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímero polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) (PVP-PVA), hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), poliuretanos, Poloxamer 407 y copolímero de injerto polivinil-caprolactama-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol (Soluplus®, BASF).

El uso de poli(2-oxazolona)s en sistemas de suministro de fármacos y formulaciones dentales es conocido por la técnica anterior.

WO 2009/156180, que se publicó después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, describe una composición que comprende:

- (a) al menos un copolímero que comprende unidades repetitivas de fórmula (I) $(CH_2)_2NCOR^A$, donde R^A se selecciona de tal modo que la unidad repetitiva de fórmula (I) es hidrófila; y unidades repetitivas de la fórmula (II) $(CH_2)_2NCOR^B$, donde R^B se selecciona de tal modo que la unidad repetitiva de fórmula (II) es más hidrófoba que la unidad repetitiva de la fórmula (I); y
- (b) uno o más agentes activos.

WO 02/26179 describe una composición para alivio del dolor como una forma de pelet implantable y un método para aliviar el dolor que utiliza tales pelets implantables en donde las formulaciones comprenden uno o más agentes anestésicos en combinación con uno o más agentes analgésicos y excipientes como polietilenglicol, almidón, dextrano, poli(alcohol vinílico), poli(2-etil-2-oxazolona) y mezclas de los mismos. Los pelets no están destinados a aplicación oral. No se hace referencia alguna a la preparación de soluciones sólidas ni suspensiones sólidas amorfas que incluyan el API.

US 6.730.321 describe un sistema de suministro de fármaco adecuado para administración oral que facilita una liberación pulsátil del agente activo. Se menciona poli(2-oxazolona) como un posible co-excipiente a utilizar en la formulación.

US 5.536.505 describe un sistema de matriz de liberación controlada que comprende una mezcla homogénea de poli(2-etil-2-oxazolona) y acetato de celulosa, y de un ingrediente activo soluble en agua, en donde dicho acetato de celulosa está presente en la cantidad de 95 a 20% en peso y la poli(2-etil-2-oxazolona) está presente en la cantidad de 5 a 80% en peso, basada en los porcentajes en peso totales de la poli(2-etil-2-oxazolona) y acetato de celulosa que alcanzan 100% en peso, y en donde dicho ingrediente activo está presente en la cantidad de 0,01 a 40% en peso basado en los porcentajes en peso totales de poli(2-etil-2-oxazolona), acetato de celulosa e ingrediente activo que ascienden a 100% en peso. Se afirma que la poli(2-etil-2-oxazolona) es compatible con el acetato de celulosa de la invención en el sentido de que es capaz de producir un film claro y una sola temperatura de transición vítrea por calorimetría de barrido diferencial o análisis dinámico-mecánico-térmico.

US 4.990.339 describe un film de tratamiento dérmico soluble en agua que comprende: (a) una capa estructural que comprende un polímero de poli(2-alkil-2-oxazolona); y (b) una capa de adhesivo de contacto que comprende 10-75% en peso de un polímero de poli(2-alkil-2-oxazolona), 10-75% en peso de un diluyente funcional que comprende un compuesto hidroxilado o un compuesto de ácido carboxílico; y 5-35% en peso de un agente de adherencia compatible.

US 2007/0183987 describe una composición de blanqueo dental y un gel blanqueante que comprende poli(2-etil-2-oxazolona) y un peróxido.

CA 2.253.700 describe un proceso para producir formas de dosificación sólidas por mezcla de homo- y/o copolímero de oxazolonas sustituidas en posición 2 con un ingrediente activo y extrusión de la mezcla, seguido por enfriamiento, molienda, molienda y gradación de la masa fundida que se descarga del extrusor. Los ejemplos de CA 2.253.700 describen granulados que contienen uno de los ingredientes activos siguientes: Kreoxim-metilo; Vinclozolin; Verapamil hidrocloreto; y Paracetamol.

Tiwari et al., (Solid dispersions: An overview to modify bioavailability of poorly water soluble drugs, International Journal of Pharmtech Research, vol. 1, no. 4, 1 octubre 2009, páginas 1338-1349 describen diferentes métodos para aumentar la solubilidad/disolución de fármacos poco solubles en agua, con inclusión de modificación química; modificación física; alteración de la composición del disolvente; y sistemas portadores. Se mencionan las dispersiones sólidas como un ejemplo de modificación física. El artículo da a conocer diferentes portadores que pueden utilizarse para dispersiones sólidas.

Shenouda et al. (A controlled release delivery system using two hydrophilic polymers, International Journal of Pharmaceutics. vol. 61, no. 1-2, 11 junio 1990, páginas 127-134) describen el resultado de un estudio en el cual se evaluó el comportamiento de liberación de difilina a partir de una matriz de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) de dos sistemas de formas de dosificación sólida. Uno de los dos sistemas (Sistema II) era una matriz que contenía HPMC y PEOX (poli(etiloxazolona)). El Sistema II se preparó por mezclado de una dispersión sólida de difilina en PEOX (1:5) con HPMC, manitol y estearato de cinc. La solución sólida de difilina en PEOX se preparó por disolución de estos componentes en un volumen suficiente de etanol absoluto-agua desionizada 50:50, extensión como film delgado sobre papel metalizado de aluminio y secado a vacío a 80°C, seguido por molienda para dar un polvo.

Thakkar et al. (Solid dispersion approach for overcoming bioavailability problems due to polymorphism of nabilone a cannabinoid derivative, Journal of Pharmacy and Pharmacology. Vol.29, No. 12, 1977, páginas 783-784) describen

la preparación de una dispersión sólida de nabilona en una matriz de PVP. Esta dispersión sólida se preparó por disolución de nabilona y PVP en una ratio en peso de 1:9 en etanol de 95% o cloroformo y eliminación subsiguiente del disolvente por evaporación rotativa y secado a vacío. La preparación secada se molió y se secó ulteriormente para eliminar cualquier disolvente residual.

5

SUMARIO DE LA INVENCION

Los autores de la invención han diseñado sistemas de suministro de fármacos que liberan fácilmente el agente bioactivo contenido en ellos cuando se ponen en contacto con agua, aun cuando estos agentes bioactivos sean altamente lipófilos y virtualmente insolubles en agua. Los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención ofrecen adicionalmente la ventaja de que protegen el agente bioactivo contenido en ellos contra la degradación, particularmente contra la degradación que es inducida por el oxígeno.

10

Los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención comprenden una matriz de polímero soluble en agua y un agente bioactivo retenido en ella, conteniendo dicha matriz de polímero soluble en agua al menos 50% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol.

15

La poli(2-oxazolona) es un polímero sintético que se hincha cuando se pone en contacto con agua y que se disuelve por completo, con tal que esté disponible agua libre suficiente. El hecho de que la polioxazolona se disuelve tanto en ambiente acuoso como en ambiente no acuoso, la diferencia de la mayoría de los polímeros sintéticos que se utilizan en sistemas de suministro de fármacos para liberación controlada.

20

El uso de polioxazolona en los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención ofrece las ventajas siguientes:

25

- debido a su solubilidad en agua, la polioxazolona libera fácilmente el agente bioactivo que está retenido en la matriz de polímero basada en polioxazolona;
- los polímeros de polioxazolona son fáciles de procesar dado que se disuelven fácilmente en disolventes orgánicos, tales como etanol. Así, la polioxazolona, el agente bioactivo y otros excipientes, como plastificantes, pueden disolverse en un disolvente orgánico para, por ejemplo, producir films delgados por colada en disolvente;
- la polioxazolona es capaz de prevenir eficazmente la (re)cristalización del agente bioactivo amorfo debido a su naturaleza anfifílica y su capacidad de solubilización;
- la matriz del polímero de polioxazolona protege muy eficazmente los agentes bioactivos contra v.g. la oxidación y la hidrólisis;
- la polioxazolona es aprótica y químicamente inerte (al contrario, por ejemplo, que Eudragit E que degrada cefuroxina-axetil a medida que el grupo dimetilamido de Eudragit E interacciona con cefuroxina-axetil dando como resultado la formación de sal carboxilato);
- la matriz del polímero de polioxazolona tiene propiedades muco-adhesivas acusadas.

30

35

40

Los inventores han descubierto inesperadamente que las polioxazolinas que tienen un peso molecular de al menos 40.000 g/mol son extremadamente estables, incluso cuando se exponen a condiciones gástricas durante un periodo de tiempo prolongado. Así, el uso oral de polioxazolona y la exposición resultante al fluido gástrico no va acompañado de hidrólisis del polímero de polioxazolona, dando como resultado la formación de fragmentos de polímero indeseables, potencialmente absorbibles. Por tanto, estas polioxazolinas de alto peso molecular son perfectamente adecuadas para administración oral dado que no se forman en absoluto productos de degradación potencialmente nocivos cuando el polímero es transportado a través del tracto gastrointestinal. La polioxazolona de peso molecular alto ofrece adicionalmente la ventaja de que la misma proporciona films amorfos robustos que pueden molerse (criogénicamente) en partículas pequeñas adecuadas para formulación de tabletas.

45

50

Un aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos que comprende una matriz de polímero soluble en agua, y un agente bioactivo que está retenido en la matriz de polímero en forma de una dispersión sólida de agente bioactivo amorfo en la matriz de polímero soluble en agua, conteniendo dicha matriz de polímero soluble en agua al menos 50% en peso de polioxazolona que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol y estando contenido dicho agente bioactivo amorfo en la dispersión sólida en una concentración de al menos 0,5% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.

55

Los inventores han encontrado que la polioxazolona, particularmente poli(2-oxazolona), puede utilizarse ventajosamente para preparar dispersiones sólidas en las cuales un agente bioactivo está retenido en estado amorfo estabilizado. Generalmente se reconoce que con objeto de hacer, por ejemplo, biodisponibles los agentes bioactivos lipófilos es ventajoso emplear estos agentes bioactivos en un estado amorfo. Sin embargo, dado que el estado amorfo es metaestable, a menudo es muy difícil, si no imposible, prevenir la conversión prematura del polimorfo amorfo de alta energía en una forma cristalina de baja energía. Las dispersiones sólidas de la presente invención ponen remedio a este problema.

60

65

Las dispersiones sólidas empleadas en el presente sistema de suministro de fármacos pueden prepararse sin dificultad. Dado que la polioxazolina no sólo es soluble en agua, sino también en una amplia gama de disolventes orgánicos, pueden producirse convenientemente dispersiones sólidas basadas en polioxazolina por disolución del agente bioactivo y la polioxazolina en un disolvente común, seguido por eliminación del disolvente mediante, por ejemplo, evaporación a vacío, liofilización o secado por aspersión. Pueden producirse también dispersiones sólidas de polioxazolina por combinación del agente bioactivo y la polioxazolina para formar una mezcla que tiene una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de dicha mezcla y enfriamiento de la mezcla a una temperatura inferior a dicha temperatura de transición vítrea a una velocidad suficientemente alta.

Otro aspecto de la invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos en forma de un polvo que tiene un diámetro medio másico ponderado de 0,1-250 μm , comprendiendo dicho sistema de suministro de fármacos 40-99,999% en peso de una matriz de polímero soluble en agua; y 0,001-95% en peso de la matriz de polímero soluble en agua de un vehículo de suministro que está retenido dentro de dicha matriz de polímero y que comprende 0,001-100% en peso de un agente bioactivo; en donde la matriz de polímero soluble en agua contiene al menos 30% en peso, preferiblemente al menos 50% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol, y en donde el agente bioactivo no es un peróxido.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos en forma de una lámina muco-adhesiva que comprende al menos 20% en peso de una matriz de polímero soluble en agua en forma de película delgada; una membrana de respaldo insoluble en agua; y 0,001-95% en peso de la matriz de polímero soluble en agua de un vehículo de suministro que está retenido en el interior de la matriz de polímero y que comprende al menos 0,001% en peso de un agente bioactivo insoluble en agua y al menos 50% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo de polioles, ésteres de polioles y ácidos carboxílicos de cadena corta y combinaciones de los mismos; en donde la matriz de polímero soluble en agua contiene al menos 30% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol, y en donde el agente bioactivo no es un peróxido.

La presente invención proporciona también métodos para la preparación de sistemas de suministro de fármacos como se definen en esta memoria. Un método comprende combinar un disolvente, la polioxazolina y el agente bioactivo para producir una solución de la polioxazolina en el disolvente, seguido por eliminación del disolvente. El otro método comprende combinar el agente bioactivo y la polioxazolina para formar una mezcla que tiene una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de dicha mezcla, seguido por enfriamiento de una mezcla a una temperatura inferior a dicha temperatura de transición vítrea con una velocidad suficientemente alta para solidificar la polioxazolina y el agente bioactivo en un estado amorfo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos que comprende una dispersión sólida de un agente bioactivo amorfo en una matriz de polímero soluble en agua, conteniendo dicha matriz de polímero soluble en agua al menos 50% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol y estando contenido dicho agente bioactivo amorfo en la dispersión sólida en una concentración de al menos 0,5% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.

El término "dispersión sólida" como se utiliza en esta memoria se refiere a un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde al menos un componente (que incluye el agente bioactivo) está dispersado uniformemente en uno o más componentes adicionales (que incluyen la matriz de polímero soluble en agua). Cuando dicha dispersión es química y físicamente homogénea en su totalidad y está constituida por una sola fase como se define en termodinámica, se hace referencia en esta memoria a dicha dispersión sólida como una "solución sólida".

Además de soluciones sólidas, el término "dispersión sólida" abarca también dispersiones que no son química y físicamente uniformes en todas sus partes y que comprenden una fase sólida dispersada (que incluye el agente bioactivo) que está distribuida homogéneamente por toda una fase sólida continua de composición química diferente (que incluye la matriz de polímero soluble en agua) en la forma de partículas extremadamente pequeñas que tienen un diámetro medio volumétrico ponderado inferior a 100 nm.

El término "amorfo", como se utiliza en esta memoria, en relación con materiales sólidos hace referencia a un material que es sólido y en el cual no existe ningún orden de gran alcance de las posiciones de las moléculas. Esta falta de orden distingue los sólidos amorfos de los sólidos cristalinos.

El término "polioxazolina", como se utiliza en esta memoria, hace referencia a una poli(N-acilalquilquinimina).

La matriz de polímero soluble en agua del presente sistema de suministro de fármacos puede ser amorfa, cristalina o puede comprender a la vez elementos amorfos y cristalinos. De acuerdo con una realización particularmente preferida, la matriz de polímero soluble en agua se encuentra en estado amorfo.

- De acuerdo con una realización particularmente preferida, la dispersión sólida comprendida en el presente sistema de suministro de fármacos es una solución sólida. Se prefieren las soluciones sólidas, dado que el agente bioactivo contenido en ellas está usualmente fácilmente biodisponible para los organismos a los que se administran aquéllas. Esta ventaja puede explicarse probablemente por la facilidad con la cual dichas soluciones sólidas pueden formar
- 5 soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.
- 10 Con objeto de asegurarse de que una solución sólida es suficientemente estable, es aconsejable asegurarse de que el valor T_g de la solución sólida es al menos 40°C más alto que la temperatura de almacenamiento contemplada. De acuerdo con lo anterior, se prefiere que el presente sistema de suministro de fármacos en forma de una solución sólida tenga un valor T_g de al menos 45°C, más preferiblemente de al menos 55°C y muy preferiblemente de al menos 60°C.
- 15 La poli(2-etil-2-oxazolona) tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de aproximadamente 70°C. Debido a esta T_g relativamente alta, la poli(2-etil-2-oxazolona) puede combinarse con agentes bioactivos que tengan un valor T_g mucho más bajo para producir soluciones sólidas que tienen un valor T_g que está comprendido entre la T_g de la poli(2-etil-2-oxazolona) y la del agente bioactivo, dependiendo el valor T_g exacto de la ratio de agente bioactivo a poli(2-etil-2-oxazolona). Esto mismo se cumple para las poli(2-oxazolona)s afines. Los beneficios de este enfoque se aprecian particularmente en el caso en que el agente bioactivo tiene un T_g no mayor que 50°C. Más preferiblemente, el agente bioactivo tiene un valor T_g menor que 40°C, aún más preferiblemente menor que 30°C y muy preferiblemente menor que 20°C. Típicamente, el valor T_g del agente bioactivo es al menos -30°C, preferiblemente al menos -15°C.
- 20 Ejemplos de agentes bioactivos que tienen un valor T_g relativamente bajo que pueden emplearse convenientemente en el presente sistema de suministro de fármacos incluyen propofol, benzoato de bencilo, fomepizol, carmustina, pilocarpina, efedrina, permetrina, fenoxibenzamina, mentol, trimipramina, trimetadiona, dietilcarbamazina, isoflurano, guanidina, paracetamol, diazepam, alprazolam, nifedipina, felodipina, tetrahidrocannabinol, cannabidiol,
- 25 cannabigerol, tetrahidrocannabivarina (tetrahidrocannabivarol), cannabicromeno, vitaminas (v.g., retinol, tiamina, ergocalciferol, colecalciferol, tocoferol), aminoácidos (v.g., L-arginina, L-lisina, L-histidina) y combinaciones de los mismos.
- 30 Además, son aplicables también ingredientes farmacéuticamente activos que se transforman en un estado vítreo con un valor T_g relativamente bajo, después de fusión, enfriamiento y recalentamiento subsiguiente. Ejemplos incluyen itraconazol y otros fármacos amorfos bien conocidos con un peso molecular (relativamente) bajo como quinapril hidrocloreto (Accupril®), zafirlukast (Accolate®), nefinavir mesilato (Viracept®), lopinavir (Kaletra®), Aluvia®, rosuvastatina (Crestor®) y el antibiótico Zinnat®/Ceftin® (cefuroxina-axetil).
- 35 De acuerdo con una realización particularmente preferida, el presente sistema de suministro de fármacos es una solución sólida del agente bioactivo en la matriz de polímero soluble en agua, teniendo dicho agente bioactivo un valor T_g de -30°C a 30°C y estando contenido el dispositivo de suministro de fármacos en una concentración de 0,5-30%, más preferiblemente 0,5-20% y muy preferiblemente 0,5-10% en peso de la matriz de polímero soluble en agua. La presencia de cantidades significativas de material cristalino o microcristalino en el dispositivo de suministro de fármacos puede demostrarse, por ejemplo, por análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (XRD). Típicamente, en el presente sistema de suministro de fármacos, al menos 98% en peso de la cantidad total de agente bioactivo está presente en estado amorfo. Análogamente, con preferencia al menos 98% en peso de la cantidad total de la matriz de polímero soluble en agua se encuentra en estado amorfo.
- 40 En otra realización del sistema de suministro de fármacos, la dispersión sólida contiene el agente bioactivo amorfo en forma de nanopartículas que tienen un diámetro medio volumétrico ponderado menor que 80 nm, preferiblemente menor que 50 nm. El tamaño extremadamente pequeño de estas nanopartículas favorece la disolución rápida del agente bioactivo.
- 45 El uso de una dispersión sólida de acuerdo con la presente invención ofrece la ventaja de que permite la preparación de sistemas de suministro de fármaco que tienen una carga muy alta de agente bioactivo. Preferiblemente, el agente bioactivo amorfo está contenido en la dispersión sólida en una concentración de al menos 5% en peso de la matriz de polímero soluble en agua. Aún más preferiblemente, el agente bioactivo está contenido en la dispersión sólida en una concentración de 10-150% en peso de la matriz de polímero soluble en agua. Muy preferiblemente, el agente bioactivo está contenido en la dispersión sólida en una concentración de 15-120% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.
- 50 Los sistemas de suministro de fármacos de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para administración oral y transmucosal. Así, de acuerdo con una realización preferida, el sistema de suministro de fármaco se selecciona de un polvo, una tableta, una cápsula y una lámina mucoadhesiva.
- 55
- 60

Típicamente, el sistema de suministro de fármacos comprende 5-100% en peso, preferiblemente 10-100% en peso y muy preferiblemente 15-90% en peso de la dispersión sólida.

5 De acuerdo con una realización particularmente preferida, el sistema de suministro de fármacos es un polvo. Ventajosamente, dicho polvo tiene un diámetro medio másico ponderado de 0,1-250 μm . El sistema de suministro de fármacos en forma de polvo puede utilizarse en formulaciones orales, v.g., tabletas, cápsulas y preparaciones acuosas (reconstituidas).

10 De acuerdo con otra realización ventajosa, el sistema de suministro de fármacos es una lámina mucoadhesiva, comprendiendo típicamente dicha lámina mucoadhesiva al menos 20% en peso de la matriz de polímero soluble en agua, v.g., en la forma de un film delgado. La lámina mucoadhesiva puede contener convenientemente una membrana de respaldo que no es soluble en agua. El uso de una membrana de respaldo insoluble en agua asegura que el agente bioactivo se libera predominantemente en la dirección de la mucosa y puede impartir también rigidez a la lámina mucoadhesiva. La membrana de respaldo insoluble en agua puede estar hecha adecuadamente de etil-
15 celulosa.

La matriz de polímero soluble en agua representa típicamente 20-99,999% en peso del presente sistema de suministro de fármacos. La matriz de polímero soluble en agua puede representar solamente una pequeña fracción del sistema de suministro de fármacos, v.g. en el caso de que el sistema de suministro de fármacos contenga
20 elementos adicionales, tales como una membrana de respaldo en el caso de que el sistema de suministro de fármacos sea una lámina mucoadhesiva o un relleno líquido en el caso de que el sistema de suministro de fármacos sea una cápsula líquida.

Otro aspecto de la invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos en la forma de un polvo que tiene un
25 diámetro medio másico ponderado de 0,1-250 μm , comprendiendo dicho sistema de suministro de fármacos 40-99,999% en peso de una matriz de polímero soluble en agua; y 0,001-95% en peso de la matriz de polímero soluble en agua de un vehículo de suministro que está retenido dentro de la matriz de polímero y que comprende 0,001-100% en peso de un agente bioactivo; en donde matriz de polímero soluble en agua contiene al menos 30% en peso, preferiblemente al menos 50% de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol, y en
30 donde el agente bioactivo no es un peróxido.

El término "vehículo de suministro" como se utiliza en esta memoria hace referencia a un volumen discreto de material dentro de la matriz de polímero que contiene o está constituido por agente bioactivo. De acuerdo con una
35 realización preferida, el vehículo de suministro está distribuido homogéneamente por toda la matriz de polímero soluble en agua.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el vehículo de suministro contiene al menos 50% en peso, preferiblemente al menos 70% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable, y el agente bioactivo está disuelto en dicho disolvente farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con otra realización preferida
40 adicional, el vehículo de suministro contiene al menos 50% en peso, preferiblemente al menos 70% en peso de excipiente soluble en agua farmacéuticamente aceptable distinto de polioxazolina, y el agente bioactivo está retenido en dicho excipiente.

De acuerdo con otra realización ventajosa, el vehículo de suministro contenido en el sistema de suministro de fármacos en polvo contiene 0,001-100% en peso, más preferiblemente 0,1-100% en peso y muy preferiblemente 1-
45 100% en peso del agente bioactivo.

De acuerdo con una realización muy preferida, el presente sistema de suministro de fármacos es un polvo de fluidez libre que tiene un diámetro medio másico ponderado de 0,5-220 μm , más preferiblemente de 1-200 μm , y de modo muy preferible, 10-100 μm , comprendiendo dicho polvo al menos 40% en peso de la matriz de polímero soluble en agua. Este polvo puede utilizarse convenientemente en la fabricación de v.g. unidades de dosificación oral o en la
50 preparación de formulaciones para administración local, v.g., cremas o geles.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona adicionalmente una unidad de dosificación oral seleccionada de una tableta y una cápsula, comprendiendo dicha unidad de dosificación oral un sistema de
55 suministro de fármacos en la forma de un polvo como se describe anteriormente en esta memoria. En el caso en que el sistema de suministro de fármacos en polvo se emplea en una unidad de dosificación oral, el mismo se combina adecuadamente con otros materiales farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, aglomerantes, desintegrantes, recubrimientos y saborizantes. Ventajosamente, la unidad de dosificación oral comprende 10-80%
60 en peso del sistema de suministro de fármacos en polvo, 20-90% en peso de excipiente y 0-20% en peso de otros componentes farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, las unidades de dosificación oral de acuerdo con la presente invención tienen un peso de 5-2500 mg. El sistema de suministro de fármacos en polvo de acuerdo con la presente invención representa preferiblemente al
65 menos 5% en peso de la unidad de dosificación oral. Más preferiblemente, dicho sistema de suministro de fármacos constituye 10-90%, aún más preferiblemente 15-75% en peso de la unidad de dosificación oral.

La unidad de dosificación oral de la presente invención está recubierta convenientemente con un recubrimiento entérico. La aplicación de un recubrimiento entérico evita eficazmente la degradación de la polioxazolina en condiciones gástricas y retarda adicionalmente la liberación del agente bioactivo hasta que la unidad de dosificación ha alcanzado los intestinos.

5 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un sistema de suministro de fármacos en la forma de una lámina muco-adhesiva que comprende al menos 20% en peso de una matriz de polímero soluble en agua en la forma de una película delgada; una membrana de respaldo insoluble en agua; y 0,001-95% en peso de la matriz de polímero soluble en agua de un vehículo de suministro que está retenido dentro de la matriz de polímero y que
10 comprende al menos 0,001% en peso de un agente bioactivo insoluble en agua y al menos 50% en peso de un disolvente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo de polioles, ésteres de polioles y ácidos carboxílicos de cadena corta y combinaciones de los mismos; en donde la matriz de polímero soluble en agua contiene al menos 30% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol, y en donde el agente bioactivo no es un peróxido.

15 El uso de una membrana de respaldo insoluble en agua asegura que el agente bioactivo se libera predominantemente en la dirección de la mucosa y puede impartir también rigidez a la lámina mucoadhesiva. La membrana de respaldo insoluble en agua puede estar hecha adecuadamente de etilcelulosa.

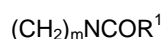
20 De acuerdo con una realización preferida, los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención que comprenden un vehículo de suministro contienen dicho vehículo de suministro en concentración de 0,05-90%, muy preferiblemente 0,5-80% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.

25 Los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención contienen típicamente el agente bioactivo en una concentración de 0,005-95%, más preferiblemente 0,01-90%, y muy preferiblemente 0,1-80% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.

30 Los presentes sistemas de suministro ofrecen la ventaja inesperada de que si la matriz de polímero contiene poco o nada de agua, el agente bioactivo está protegido muy eficazmente contra v.g. la oxidación y/o la hidrólisis. De acuerdo con lo anterior, en una realización ventajosa la matriz de polímero contiene menos de 5% en peso de agua. Aún más preferiblemente, la matriz de polímero soluble en agua contiene menos de 1% en peso de agua, y muy preferiblemente contiene incluso menos de 0,5% en peso de agua.

35 La matriz de polímero soluble en agua del presente sistema de suministro de fármacos contiene preferiblemente al menos 70% en peso, muy preferiblemente al menos 80% en peso de polioxazolina. Además de polioxazolina, la matriz de polímero soluble en agua puede contener otros polímeros solubles en agua tales como polisacáridos solubles en agua y proteínas solubles en agua.

40 Preferiblemente, la polioxazolina empleada de acuerdo con la presente invención es un polímero en el cual las unidades repetitivas se representan por la fórmula (I) siguiente:



45 seleccionándose R^1 de H, alquilo C_{1-22} , cicloalquilo, aralquilo y arilo; y siendo m 2 ó 3. La presente invención abarca también el uso de copolímeros de polioxazolininas que comprenden dos o más unidades repetitivas diferentes que se representan por la fórmula (I).

50 Preferiblemente, en la fórmula (I) R^1 se selecciona de H y alquilo C_{1-22} , aún más preferiblemente de H y alquilo C_{1-4} . El número entero m en la fórmula (I) es preferiblemente igual a 2. De acuerdo con una realización preferida, la polioxazolina empleada de acuerdo con la presente invención es un polímero, aún más preferiblemente un homopolímero de 2-alquil-2-oxazolina, seleccionándose dicha 2-alquil-2-oxazolina de 2-metil-2-oxazolina, 2-etil-2-oxazolina, 2-propil-2-oxazolina, 2-butil-2-oxazolina y combinaciones de las mismas. Muy preferiblemente, la polioxazolina es un homopolímero de 2-etil-oxazolina.

55 Como se explica anteriormente en esta memoria, los inventores han descubierto que las polioxazolininas de peso molecular alto son particularmente adecuadas para suministro oral de fármacos, dado que las mismas son menos sensibles a la hidrólisis ácida. Pueden lograrse propiedades de liberación particularmente favorables con el presente sistema de suministro de fármacos si se emplea una polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 60.000 g/mol, aún más preferiblemente de al menos 150.000 g/mol y de modo muy preferible al menos 200.000 g/mol. Típicamente, la polioxazolina tiene un peso molecular menor que 1.000.000 g/mol, más preferiblemente menor que
60 600.000 g/mol.

65 El agente bioactivo empleado en el sistema de suministro de fármacos se selecciona ventajosamente del grupo constituido por productos farmacéuticos, vitaminas y minerales. De modo aún más preferible, el agente bioactivo se selecciona de fármacos cardiovasculares, fármacos hipoglucémicos, sedantes/hipnóticos; antiepilépticos, agentes

psicofarmacológicos, analgésicos, antipiréticos, agentes anti-inflamatorios, anti-neoplásticos, y antimicrobianos, antihistaminas y anticongestivos.

5 Los sistemas de suministro de fármacos de la presente invención son particularmente adecuados para la liberación controlada de agentes bioactivos insolubles en agua. Ejemplos de agentes activos insolubles en agua incluyen: cannabinoides (como nabilona), esteroides, fármacos inmunosupresores como ciclosporina, nitroglicerina y antagonistas del receptor 5-HT₃ de serotonina, como ondansetrón.

10 De acuerdo con una realización particularmente preferida, el agente bioactivo se selecciona del grupo constituido por cannabinoides. Aún más preferiblemente, el agente bioactivo es un cannabinoide lipófilo derivado de plantas o sintético. Muy preferiblemente, el agente bioactivo es dronabinol (tetrahidrocannabinol; THC).

15 Los presentes sistemas de suministro de fármacos pueden utilizarse ventajosamente para suministro transmucosal de THC, v.g. por administración bucal o sublingual. Los sistemas de suministro de fármacos ofrecen la ventaja adicional de que la matriz de polímero soluble en agua basada en polioxazolina protege el THC muy eficazmente contra la oxidación.

20 En otra realización preferida de la presente invención, la matriz de polímero soluble en agua retiene 0,1-20%, más preferiblemente 0,3-15% y muy preferiblemente 0,5-12% en peso de la matriz de polímero de un plastificante. El uso de un plastificante, además de actuar como plastificante, ofrece la ventaja adicional de que influye en la adherencia de la matriz de polímero. Así, el plastificante puede incorporarse en los presentes sistemas de suministro de fármacos para impartir propiedades muco-adhesivas excelentes.

25 El plastificante está dispersado de modo preferible homogéneamente en toda la matriz de polímero. El plastificante no es una parte de la matriz de polímero, pero está contenido en el sistema de suministro de fármacos como parte de una fase discreta, v.g. en el vehículo de suministro.

30 En el caso de que el presente sistema de suministro de fármacos contenga un vehículo de suministro, se prefiere que tanto el agente bioactivo como el plastificante estén contenidos en el vehículo de suministro. Aún más preferiblemente, el vehículo de suministro contiene al menos 50% en peso, muy preferiblemente al menos 70% en peso del plastificante. Se comprenderá que el plastificante puede emplearse convenientemente como el disolvente farmacéuticamente aceptable para el agente bioactivo de acuerdo con la realización preferida descrita anteriormente en esta memoria.

35 El plastificante se selecciona ventajosamente del grupo de polioles; ésteres de polioles y ácidos carboxílicos de cadena corta; y combinaciones de los mismos. Ejemplos de polioles que pueden emplearse ventajosamente como poliol libre, o en la forma de un éster, incluyen glicerol, sorbitol, manitol, xilitol y combinaciones de los mismos. Aún más preferiblemente, el poliol o éster de poliol se selecciona de glicerol, glicerol-éster, sorbitol, y sorbitol-éster. Muy preferiblemente, el plastificante se selecciona de glicerol; ésteres de glicerol y ácidos carboxílicos de cadena corta; y combinaciones de los mismos.

45 Preferiblemente, los residuos de ácidos carboxílicos de cadena corta contenidos en los poliol-ésteres mencionados anteriormente se seleccionan de ácido acético, ácido propanoico y ácido butanoico. Muy preferiblemente, el plastificante es triacetina (1,2,3-triacetoxipropano). La triacetina ofrece la ventaja de que puede utilizarse convenientemente como disolvente para agentes bioactivos lipófilos.

50 Los autores de la invención han observado que puede utilizarse triacetina en el presente sistema de suministro de fármacos para producir films polímeros que exhiben una adhesión fuerte a la piel húmeda. Cuando se incorpora triacetina en estos films en una concentración de aproximadamente 1% en peso, los films como tales no son adherentes, pero muestran una fuerte adhesión a las superficies húmedas, tales como las mucosas. Cuando se utiliza triacetina en el presente sistema de suministro de fármacos en una concentración de aproximadamente 10% a 30% en peso de la polioxazolina, la misma produce un gel a la temperatura ambiente.

55 Muy preferiblemente, la triacetina se emplea en el presente sistema de suministro de fármacos en una concentración de 0,5-5% en peso de la matriz de polímero soluble en agua. De acuerdo con otra realización, la triacetina se emplea en el sistema de suministro de fármacos en una concentración de 0,5-8% en peso de la polioxazolina.

60 Como plastificante pueden emplearse convenientemente glicerol y mono-ésteres de glicerol. Estos plastificantes pueden actuar simultáneamente como disolvente para agentes bioactivos hidrófilos. De acuerdo con otra realización preferida, el sistema de suministro de fármacos contiene 0,5-12% en peso, aún más preferiblemente 1-8% en peso de glicerol, y un agente bioactivo hidrófilo, preferiblemente un agente bioactivo hidrófilo hidrolizable.

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de un sistema de suministro de fármacos como se define anteriormente en esta memoria, que comprende:

65

- combinar un disolvente, la polioxazolina y el agente bioactivo para formar una solución de la polioxazolina en el disolvente, conteniendo dicha solución el agente bioactivo en forma dispersada y/o disuelta; y
- eliminar el disolvente de la solución.

5 En una realización particularmente preferida, tanto la polioxazolina como el agente bioactivo se disuelven por completo en el disolvente antes de eliminar dicho disolvente.

La presente invención proporciona también un método alternativo para la preparación de un sistema de suministro de fármacos como se define anteriormente en esta memoria, comprendiendo dicho método:

- 10
- combinar el agente bioactivo y la polioxazolina para formar una mezcla que tenga una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de dicha mezcla;
 - enfriar la mezcla a una temperatura inferior a dicha temperatura de transición vítrea.

15 De acuerdo con una realización particularmente preferida, la mezcla que comprende el agente bioactivo y la polioxazolina se enfría a una velocidad suficientemente alta para solidificar tanto el agente bioactivo como la polioxazolina en un estado amorfo. Cualquier líquido puede convertirse en un sólido amorfo empleando una velocidad de enfriamiento suficientemente alta (método de fusión). Si la velocidad de enfriamiento es mayor que la velocidad a la que las moléculas pueden organizarse en un estado cristalino más favorable termodinámicamente, se formará entonces un sólido amorfo. Debido a consideraciones de entropía (v.g., baja energía de cristalización), muchos polímeros pueden convertirse en sólidos amorfos por enfriamiento incluso a velocidades bajas.

20 Los plastificantes mencionados anteriormente en esta memoria se incorporan ventajosamente en la mezcla que comprende el agente bioactivo y la polioxazolina a medida que éstos reducen la temperatura de transición vítrea de la polioxazolina. De este modo, puede minimizarse la degradación térmica de los agentes bioactivos. La combinación del agente bioactivo y la polioxazolina para formar una mezcla que tenga una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de dicha mezcla y el enfriamiento subsiguiente para producir, por ejemplo, una solución sólida del agente bioactivo en la polioxazolina puede conseguirse convenientemente por una cualquiera de las técnicas siguientes:

- 30
- fusión por hilado en caliente;
 - granulación por fusión en caliente;
 - llenado de cápsulas en fusión;
 - microondas (US 2006/051422);
 - extrusión en fusión/moldeo por inyección.
- 35

40 Con objeto de eliminar las trazas de monómeros, residuos de disolventes orgánicos u otras impurezas, puede ser ventajoso someter la polioxazolina, el presente dispositivo de suministro de fármacos o un compuesto intermedio del presente dispositivo de suministro de fármacos a extracción con disolvente. Se prefiere particularmente la extracción con un fluido supercrítico o próximo al estado crítico, o un gas licuado, dado que estos disolventes pueden separarse cuantitativamente con facilidad. El dióxido de carbono es un disolvente particularmente adecuado.

La invención se ilustra adicionalmente por medio de los ejemplos no limitantes que siguen.

45 EJEMPLOS

Ejemplo 1

50 Se prepararon tres formulaciones de película diferentes con THC (Δ^9 -tetrahidrocannabinol) para exposición a oxígeno puro durante 7 días a 40°C para comparación de los datos de estabilidad.

[1] El primer film (Film 1) se preparó de acuerdo con WO 02/064109 A2 (GW Pharma Ltd), Ejemplo 2 con 1,5% (p/p) de THC basado en la formación secada;

55 [2] El segundo film (Film 2) se preparó por disolución de gelatina (1 g), alginato de propilenglicol (0,1 g), poli(alcohol vinílico) (0,1 g) y glicerol (0,75 ml) en agua caliente (10 ml). Se añadió una solución en 2,5 ml de 0,05 g de THC en etanol con 0,17 g de Pluronic® 127 y la mezcla se secó en un horno a 40°C a vacío (la concentración final de THC en el film secado era 1,0%);

60 [3] El tercer film (Film 3) se preparó sin utilización de agua por disolución de Aquazol® 200 (2 g), triacetina (0,1 ml) y 0,05 g de THC en 10 ml de etanol. Aquazol® 200 es una poli(2-oxazolina) que es comercializada por International Specialty Products Inc. La solución clara se coló en una cápsula de Teflón® y se secó en un horno a 40°C a vacío (la concentración final de THC en el film secado era aproximadamente 2,5%).

65 Se sometieron las tres formulaciones a tensión en oxígeno puro durante 7 días a 40°C en la oscuridad. Las formulaciones se testaron en la forma de un film y en la forma de un film molido. Los films molidos se prepararon por molienda de los films en nitrógeno líquido hasta obtener un polvo.

Antes y después del test de tensión, los films se extrajeron con etanol y los extractos se analizaron en UPLC para determinar la concentración total de cannabinoides, la concentración de THC y la concentración de CBN (cannabinol). Dado que el producto de oxidación principal de THC es CBN, el último puede utilizarse convenientemente para evaluar la capacidad de un film para proteger THC contra la oxidación. Asimismo, los aumentos en las concentraciones de otros cannabinoides distintos de THC son indicativos de la degradación de THC.

Los resultados de los análisis UPLC se recogen en la Tabla 1.

10 Tabla I (Concentraciones en partes en peso)

	Film 1	Film 2	Film 3
Recién preparado			
THC	99,1	99,4	99,3
CBN	0,15	0,14	0,14
Otro cannabinoide	0,73	0,47	0,54
Film después de tensión			
THC	98,8	79,2	98,9
CBN	0,30	1,84	0,15
Otros cannabinoides	0,95	5,47	0,92
Productos de descomposición no identificados		13,2	
Film molido después de tensión			
THC	98,8	91,0	99,2
CBN	0,27	0,91	0,16
Otros cannabinoides	0,94	2,07	0,65
Productos de descomposición no identificados		5,4	

Está claro por estos resultados que las formulaciones útiles basadas en la poli(2-oxazolona) Aquazol 2® (Film 3) tenían la estabilidad máxima, aunque la carga útil de THC (2,5% en peso) de estas formulaciones era sustancialmente mayor que la de las otras formulaciones (1,0% en peso y 1,5% en peso).

Sorprendentemente, los datos demuestran que los films molidos eran más estables que los films sin moler en este experimento de tensión de oxígeno. Una posible explicación reside en el contenido muy bajo de agua del oxígeno utilizado (no mayor que 67 ppm), que puede haber dado como resultado un secado más eficaz de los films molidos que de los films no molidos. Parece ser que el contenido de agua en la formulación final es crucial para la estabilidad del THC: cuanto menor es la cantidad de agua, tanto mayor es la estabilidad del THC.

Ejemplo 2

Se preparó un Film 2A utilizando la misma formulación y procedimiento que para el Film 3 del Ejemplo 1. Adicionalmente, se produjo un Film 2B que era idéntico al Film A, excepto que la triacetina se reemplazó por glicerol. Finalmente, se produjo un Film 2C que era idéntico a los Films 2A y 2B, excepto que no contenía un plastificante.

Los Films 2A, 2B y 2C se sometieron a tests de disolución en conformidad con el método estándar del cesto de la Farmacopea de los Estados Unidos a 100 rpm. El medio de disolución estaba constituido por 500 ml de laurilsulfato de sodio al 1% g/v y se testaron juntas 5 muestras de film que contenían 2,5 mg de THC cada una en un solo cesto a fin de alcanzar concentraciones suficientemente altas en el medio de disolución para evaluar la velocidad de disolución por medidas UV en línea. Los resultados así obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 (porcentaje de THC disuelto)

	Film 2A	Film 2B	Film 2C
Después de 1 minuto	22	21	11
Después de 2 minutos	72	58	50
Después de 5 minutos	100	99	91

Ejemplo 3

Se prepararon Films 3A-3C utilizando la misma formulación y el mismo procedimiento que para el Film 3 del Ejemplo 1, excepto que la carga de THC se aumentó a 10% (Film 3A), 15% (Film 3B) y 20% (Film 3C). Los films se sometieron a almacenamiento durante 3 meses a 40°C en la oscuridad. Las formulaciones se testaron en la forma de un film a la humedad ambiente. Los resultados se representan en la Tabla 3.

Tabla 3 (concentraciones en partes en peso)

40° C (humedad relativa ambiente)	Film 3A	Film 3B	Film 3C
Recién preparado			
• THC	98,9	98,8	98,9
• CBN	1,13	1,15	1,11
• Otros cannabinoides	n.d.	n.d.	n.d.
Film al cabo de 3 meses			
• THC	98,2	98,6	97,2
• CBN	1,77	1,38	2,80
• Otros cannabinoides	n.d.	n.d.	n.d.
*: n.d.: no detectado			

10 Ejemplo 4

Se prepararon films molidos 4A-4E utilizando el mismo procedimiento que para el Film 3 del Ejemplo 1, excepto que se utilizaron para las formulaciones Plasdone® K90 (Film 4A), Soluplus® (Film 4B), copolímero catiónico Eudragit® 100, (Film 4C), Aquazol-200® (Film 4D) y Aquazol-500® (Film 4E). Los films molidos se sometieron al mismo test de almacenamiento acelerado que se describe en el Ejemplo 1, con la adición de que las muestras se sacudieron una vez al día para obtener la penetración máxima del oxígeno y que el oxígeno se renovó sobre una base diaria. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 (concentraciones en partes en peso)

40° C (100% oxígeno)	Film 4A	Film 4B	Film 4C	Film 4D	Film 4E
Recién preparado					
• THC	98,8	99,0	98,9	98,8	98,8
• % de impurezas (principalmente CBN)	1,2	1,0	1,1	1,2	1,2
Film molido después de 1 semana					
• THC	51,9	74,2	80,2	90,1	94,3
• % de impurezas (principalmente CBN)	48,1	25,8	19,8	9,90	5,73

Los resultados demuestran que las dispersiones sólidas preparadas con Aquazol-200® y Aquazol-500® tenían propiedades de barrera frente al oxígeno excelentes comparadas con otras dispersiones sólidas de THC.

Los resultados de los tests de estabilidad y disolución que se presentan en los Ejemplos 1 a 4 son notablemente mejores comparados con los descritos en PCT/US 2005/044375, PCT/EP03/50087 y US 2006/0257463.

Ejemplo 5

Se investigó el efecto de la exposición a fluido gástrico sobre polioxazolininas de diferentes pesos moleculares. Se disolvieron muestras de 10 gramos de poli-etil-oxazolininas (Aquazol®) con Mw 5.000; 50.000; 200.000 y 500.000, en 500 ml de Fluido Gástrico Simulado (a pH 1,0) y 500 ml de Fluido Intestinal Simulado (a pH 6,8) respectivamente.

Las mixturas se incubaron a 37°C mientras se agitaban suavemente. Después de 6 horas se tomaron muestras. Las muestras (1,5 ml) se acidificaron con 5 gotas de ácido clorhídrico (1 N) y 0,5 gramos de cloruro de sodio. Tan pronto como fue posible después del muestreo y la preparación de las muestras, se extrajeron las partes alícuotas de 1.5 ml con dietiléter (1,5 ml). La capa superior de dietil-éter se sometió a análisis por GC para evaluar la formación de ácido propiónico, que es un indicador directo de la formación de uno o más derivados de copolímeros PEtOx-poli-etilenimina (PEI). La preparación de las muestras y el procedimiento analítico GC subsiguiente se validaron respecto a su finalidad propuesta: se determinaron linealidad, reproducibilidad, límite inferior de cuantificación

ES 2 409 055 T3

(LLOQ) y recuperaciones, y se encontró que cumplían con las directrices ICH. Los ajustes de la GC eran como sigue: temperatura del inyector 225°C, temperatura del detector 250°C, revestimiento de división (división 1:10), flujo: 1.8 ml/min, programa de temperatura: mantenimiento a 125°C, 5 min; 125°C a 180°C en 3,66 minutos y mantenimiento a 180°C durante 12 minutos. Columna Supelcowax® 10, 30 m x 0,32 mm con espesor de película 0.25 µm.

Se calculó la descomposición en m/m % a partir de la cantidad de ácido propiónico formada durante el test de descomposición. Como ejemplo: 10 mg de ácido propiónico corresponden a $99/57 \times 10 = 17,4$ mg de poli(2-oxazolona) descompuesta (el Mw del ácido propiónico es 57; el Mw de un bloque de construcción de polietiloxazolona es 99). En el caso de que se encuentren 10 mg de ácido propiónico en una muestra que originalmente contenía 20 gramos de poli(2-oxazolona), la descomposición m/m (%) se calcula como $[17,411000]/20 \times 100\% = 0,09\%$. Los resultados obtenidos se representan en la Tabla 6.

Tabla 6 (Descomposición en m/m %)

Peso molecular	pH 1,0 (SGF) - después de 6 horas	pH 6,8 (SIF) - después de 6 horas
5.000 g/mol	0,53	0,13
50.000 g/mol	0,40	0,07
200.000 g/mol	0,14	0,02
500.000 g/mol	0,08	0,01

15

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de suministro de fármacos que comprende una dispersión sólida de un cannabinoide amorfo en una matriz de polímero soluble en agua, conteniendo dicha matriz de polímero soluble en agua al menos 50% en peso de polioxazolina que tiene un peso molecular de al menos 40.000 g/mol y estando contenido dicho cannabinoide en la dispersión sólida en una concentración de al menos 0,5% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.
2. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la dispersión sólida es una solución sólida.
3. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual la solución sólida tiene una temperatura de transición vítrea (T_g) de al menos 45°C.
4. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, en el cual el cannabinoide tiene un valor T_g menor que 40°C.
5. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el cannabinoide tiene una T_g de -30°C a 40°C, y en el cual dicho cannabinoide está contenido en el sistema de suministro de fármacos en una concentración de 0,5-30% en peso de la matriz de polímero soluble en agua.
6. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual la dispersión sólida contiene el cannabinoide amorfo en la forma de nanopartículas que tienen un diámetro medio volumétrico ponderado inferior a 100 nm.
7. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la polioxazolina tiene un peso molecular de al menos 80.000 g/mol, preferiblemente de al menos 150.000 g/mol, y muy preferiblemente de al menos 200.000 g/mol.
8. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la polioxazolina es poli(N-acilalquilenimina) en la que las unidades repetitivas tienen la fórmula $(CH_2)_mNCOR^1$; seleccionándose R^1 de H, alquilo C_{1-22} , cicloalquilo, aralquilo, arilo; y siendo m 2 ó 3.
9. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual la matriz de polímero soluble en agua representa 20-99,999% en peso del sistema de suministro de fármacos.
10. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el sistema de suministro de fármacos se selecciona de un polvo, una tableta, una cápsula y una lámina mucoadhesiva.
11. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el cual el sistema de suministro de fármacos es un polvo que tiene un diámetro medio másico ponderado de 0,1-250 μm .
12. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el cual el sistema de suministro de fármacos es una unidad de dosificación oral seleccionada de una tableta y una cápsula, comprendiendo dicha unidad de dosificación oral un sistema de suministro de fármacos en polvo de acuerdo con la reivindicación 11.
13. Sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el cual el sistema de suministro de fármacos es una lámina mucoadhesiva que comprende al menos 20% en peso de una matriz de polímero soluble en agua en forma de un film delgado.
14. Un método de preparación de un sistema de suministro de fármacos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- combinar un disolvente, la polioxazolina y el cannabinoide para formar una solución de la polioxazolina en el disolvente, conteniendo dicha solución el cannabinoide en forma dispersada y/o disuelta; y
 - eliminar el disolvente de la solución.
15. Un método de preparación de un sistema de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende:
- combinar el cannabinoide y la polioxazolina para formar una mixtura que tiene una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de dicha mixtura;
 - enfriar la mixtura a una temperatura inferior a dicha temperatura de transición vítrea.