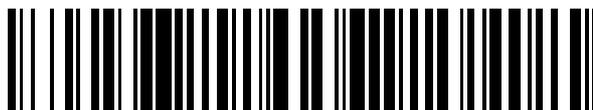


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 528**

51 Int. Cl.:

A61L 15/22 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01)

A61L 15/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2011 E 11754542 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2600908**

54 Título: **Sistemas de liberación controlada basados en polímeros bioadhesivos, procedimiento de producción y usos clínicos de los mismos**

30 Prioridad:

02.08.2010 IT RM20100431

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

09.09.2014

73 Titular/es:

QUAGLIA, FABIANA (16.7%)

Via G. Ruoppolo 61

80128 Napoli NA, IT;

MARENZI, GAETANO (16.7%);

LA ROTONDA, MARIA IMMACOLATA (16.7%);

SAMMARTINO, GILBERTO (16.7%);

MIRO, AGNESE (16.7%) y

UNGARO, FRANCESCA (16.7%)

72 Inventor/es:

QUAGLIA, FABIANA;

MARENZI, GAETANO;

LA ROTONDA, MARIA IMMACOLATA;

SAMMARTINO, GILBERTO;

MIRO, AGNESE y

UNGARO, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 492 528 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

Sistemas de liberación controlada basados en polímeros bioadhesivos, procedimiento de producción y usos clínicos de los mismos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a sistemas de liberación basados en polímeros bioadhesivos, a su procedimiento de producción y a sus usos clínicos en seres humanos y en animales. Más en general, los usos son en los ámbitos médico, farmacéutico, cosmético, cosmeceútico (cosmético con fines terapéuticos) y nutracéutico.

Técnica anterior

10 Con el término "mucoadhesión" se quiere significar la adhesión de un polímero natural o sintético a un sustrato biológico. Es un procedimiento práctico para la inmovilización, la utilización selectiva y la liberación controlada de fármacos.

Un dispositivo mucoadhesivo de liberación controlada permite la utilización selectiva de un fármaco en un sitio específico del cuerpo. El principio activo puede ser cargado en un dispositivo polimérico que sea capaz de adherirse a un sustrato mucoso y difundirse, por tanto, desde el dispositivo directamente en los tejidos.

15 La mucoadhesión también aumenta la proximidad y la duración del contacto entre un polímero que contiene un fármaco y una mucosa.

20 El término "mucus" se usa generalmente para indicar las secreciones heterogéneas que cubren las células epiteliales. El mucus es producido en diferentes partes del cuerpo, entre ellas los oídos, los ojos, la nariz, la boca y los tractos gastrointestinal, reproductor y respiratorio. Su principal papel es proteger y lubricar el tejido epitelial subyacente, además de actuar como defensa frente a patógenos.

25 Con los términos "sistemas bioadhesivos" o "sistemas mucoadhesivos", usados a continuación en el presente documento como sinónimos, se entienden aquellos sistemas o dispositivos médicos basados en polímeros que constituyen un soporte, también denominado "plataforma" en el presente documento, que ayudan en la adhesión a superficies húmedas, como se produce, por ejemplo, en ciertas enfermedades epidérmicas o mucosas, y que son capaces de ejercer un efecto local o sistémico en el cuerpo humano o animal. Un sistema bioadhesivo ideal debería adherirse a las superficies húmedas durante el tiempo necesario para liberar completamente el fármaco contenido en el mismo.

30 Los sistemas poliméricos bioadhesivos para la liberación de fármacos se usan actualmente, entre otros usos, en aplicaciones clínicas con fines dentales, ortopédicos, oftalmológicos y quirúrgicos. Entre los sitios de aplicación están la boca, el intestino, la nariz, los ojos y la vagina.

Los sistemas bioadhesivos están en general en forma de preparaciones para aplicaciones oclusivas, geles, hidrogeles, películas o parches.

35 Un sistema bioadhesivo comprende generalmente uno o más polímeros que muestran una mala capacidad adhesiva en estado seco y que se transforman en buenos adhesivos en estado hidratado. Tras el contacto con una superficie humedecida o húmeda, tal como, por ejemplo, una superficie cutánea con exudado o una mucosa, sobre la que hay una película hidratada acuosa de mucina denominada "capa de agua no agitada" (UWL), se observa una absorción de agua por parte del polímero, y posteriormente, la interpenetración de las cadenas de polímero en la mucina.

40 El procedimiento de adhesión del polímero contempla la formación de un contacto íntimo entre la herida o la superficie mucosa y las cadenas de polímero del sistema bioadhesivo mediante, especialmente, la deshidratación de la superficie mucosa o de la superficie cutánea expuesta, seguido de la formación de una red de enlaces químicos secundarios, en particular puentes de hidrógeno, entre estas dos superficies.

El procedimiento de mucoadhesión permite que el fármaco portado entre en estrecho contacto con el sitio de acción o de absorción durante un tiempo prolongado. Esto genera un mejor perfil farmacocinético para el principio activo, y como consecuencia, una mejor eficacia de la terapia y posiblemente una reducción de los efectos secundarios.

45 Los sistemas mucoadhesivos se preparan a partir de polímeros que son habitualmente hidrófilos, naturales o sintéticos, que comprenden grupos que pueden interactuar con la superficie mucosa mediante mecanismos tales como una interpenetración, la formación de puentes de hidrógeno, etc.

50 Los polímeros mucoadhesivos pueden clasificarse como: mucoadhesivos no solubles y mucoadhesivos solubles. Los mucoadhesivos no solubles son materiales que tienen una estructura reticulada químicamente y que se hinchan tras el contacto con un fluido acuoso. Su tiempo de permanencia en una mucosa depende del recambio del mucus y de la descamación celular.

Los polímeros mucoadhesivos, por el contrario, son polímeros o copolímeros, generalmente lineales, que pueden

5 ser solubilizados en agua. De entre los polímeros mucoadhesivos solubles se usan actualmente polímeros sintéticos como los derivados de ácidos poliacrílicos (cianoacrilatos, poliacrilatos y polimetacrilatos) óxidos de polietileno o alcoholes de polivinilo. También algunos derivados semisintéticos de celulosa (carboximetil celulosa e hidroxipropil celulosa). Entre los polímeros naturales están el chitosan y varias gomas, entre las cuales están la goma guar y la goma xántica, derivados hidrófilos de almidón, alginatos, pectina y polisacáridos en general.

10 La reticulación de un sistema polimérico influye significativamente en la motilidad de la cadena y en su resistencia a ser disuelta. Los polímeros hidrófilos reticulados se hinchan en presencia de agua conservando su estructura, mientras que los polímeros hidrófilos lineales de elevado peso molecular se hinchan y se dispersan fácilmente en agua. La capacidad bioadhesiva de una plataforma polimérica está influenciada en general por la estructura química del polímero y por la concentración de polímero, así como por el pH del entorno circundante. Generalmente se sabe, con respecto a los polímeros con cadenas lineales, que las propiedades bioadhesivas aumentan al aumentar el peso molecular y la longitud de las cadenas de polímero, mientras que la reticulación modifica las características bioadhesivas, habitualmente empeorándolas. Al aumentar la densidad de reticulación, la movilidad de la cadena disminuye y, por lo tanto su longitud eficaz disminuye, es decir, aquella que puede penetrar en la película de mucus, reduciendo así la fuerza mucoadhesiva. La flexibilidad de la cadena es crítica para la interpenetración y la interrelación con el gel de mucus. Un aumento en la movilidad de la cadena conlleva un aumento en la interdifusión y la interpenetración del polímero en la red mucosa.

Los dispositivos de liberación basados en materiales mucoadhesivos pueden usarse para la administración oral, rectal, ocular, cutánea, transdérmica y subcutánea.

20 La liberación del fármaco por la vía oral es el procedimiento más habitual en el ámbito farmacéutico. Con este tipo de administración, los sistemas mucoadhesivos Pueden liberar los fármacos en cuatro sitios principales: boca, estómago, intestino delgado y colon. En particular, la liberación del fármaco en la cavidad oral encuentra versátiles aplicaciones en el tratamiento tópico de trastornos orales, tales como enfermedades dentales, estomatitis, infecciones víricas y fúngicas, tumores de la cavidad oral. La cavidad oral también puede ser un sitio útil para la administración sistémica de fármacos, dado que los fármacos absorbidos por esta vía eluden el metabolismo de primer paso hepático.

30 Debido a su flexibilidad y fácil composición, las películas basadas en polímeros mucoadhesivos son ahora una forma farmacéutica muy interesante, en particular para las patologías de la cavidad oral. El tratamiento local de las enfermedades de la cavidad oral parece ser realmente muy poco eficaz en el caso de las formas farmacéuticas convencionales debido a la movilidad de los tejidos implicados y al continuo flujo de saliva que diluye y elimina el fármaco, problemas que, por el contrario, pueden ser resueltos con una formulación bioadhesiva adecuada. En unas condiciones específicas también es posible obtener una absorción transmucosal del principio activo, y por lo tanto, determinar un efecto sistémico.

35 Las etapas fundamentales que permiten que un fármaco se concentre en un área específica de la mucosa o de la piel consisten en una fase de hidratación del sistema mucoadhesivo después del contacto con la mucosa / la saliva / el exudado, seguido de la disolución del principio activo en el sistema mucoadhesivo y finalmente mediante partición en la mucosa. Esto implica que la etapa de incorporación de un fármaco en la película es de una importancia primordial para concentrarlo en la mucosa que está en estrecho contacto con el sistema mucoadhesivo en unos periodos razonablemente cortos, más cortos que el tiempo de degradación de la matriz, que es soluble en el fluido salival, y para mejorar la biodisponibilidad local y el efecto terapéutico.

40 Dichas etapas son particularmente críticas en el caso de fármacos lipófilos, que, a pesar del hecho de que tienen una elevada permeabilidad mucosal, muestran una baja velocidad de disolución en el sistema bioadhesivo hidratado y, como consecuencia, una baja partición en la mucosa.

45 Las películas bioadhesivas pueden prepararse mediante diferentes procedimientos, y un fármaco puede ser incorporado en las mismas mediante diferentes formas. El procedimiento más ampliamente usado, denominado vaciado en película, implica la solubilización del polímero y del fármaco en un disolvente o en una mezcla de disolventes (generalmente agua o una mezcla de un disolvente orgánico / agua) que después se vacía con el espesor deseado sobre un soporte (refuerzo) en el que se produce la evaporación del disolvente y la solidificación de la película.

50 Un aspecto metodológico se refiere a la integración de los fármacos que son poco solubles en agua en sistemas bioadhesivos, que en general son hidrófilos. Esta etapa es la crítica para la mayoría de los fármacos que son poco solubles en sistemas acuosos y que pueden encontrarse en la película en su forma cristalina. En dicho caso, el fármaco se distribuye de una forma no homogénea en la película, mostrando posteriormente problemas cuando la película inicial debe ser dividida en porciones más pequeñas, dado que no puede garantizarse una conformidad con el control de calidad en términos de uniformidad de dosis (Farmacopea Europea 7^a Ed.). Una película que contiene un fármaco poco soluble en su forma cristalizada es el origen de problemas adicionales, dado que, una vez aplicada en una mucosa o sobre la piel húmeda o sobre una herida, el fármaco es solubilizado en la UWL con una cinética excesivamente baja, lo que se traduce en una menor concentración del fármaco en el tejido dañado con respecto a la deseada.

De entre los polímeros bioadhesivos, el óxido de polietileno (PEO) es un polímero hidrófilo e hidrosoluble ya aprobado para aplicaciones biomédicas y disponible en un amplio intervalo de pesos moleculares.

5 El PEO de elevado peso molecular es particularmente útil para la elaboración de soportes bioadhesivos (o plataformas). El PEO puede ser comprimido para crear matrices hidrófilas de liberación prolongada, puede usarse para crear disoluciones viscosas y puede ser procesado en forma de una película delgada y flexible. Las películas lipófilas pueden ser incorporadas en las plataformas de PEO mediante la compresión de sólidos previamente mezclados, o en el caso de sistemas que implican una etapa de solubilización del PEO, en un cosolvente. Independientemente del procedimiento de preparación, los fármacos lipófilos están, de cualquier forma, presentes en forma de cristales individuales dentro de la plataforma, lo que implica una serie de problemas, ya analizados anteriormente, entre los cuales está la baja disponibilidad tisular.

10 La estrategia más simple para abordar estos problemas proporciona el uso de disolventes orgánicos volátiles capaces de cosolubilizar el fármaco y el polímero.

15 De cualquier forma, una posible alternativa implica actuar sobre la solubilidad aparente del fármaco en agua, mejorándola gracias a la ayuda de excipientes complejantes tales como las ciclodextrinas (también indicadas como CD en el presente documento a continuación). La inclusión de complejos de fármaco / ciclodextrina que van a ser insertados en el PEO es conocida, que de hecho puede interactuar con las ciclodextrinas para crear dichos complejos.

20 Las ciclodextrinas (CD) son oligosacáridos cíclicos obtenidas mediante una hidrólisis y ciclación enzimática del almidón, y están formadas por unidades de glucopiranosido unidas por enlaces alfa-1,4, y, según el número de unidades, se clasifican como alfa-ciclodextrinas (alfa-CD, α CD), formadas por seis unidades de monosacáridos, beta-ciclodextrinas (beta-CD, β CD) con siete unidades, y gamma-ciclodextrinas con ocho unidades.

25 Las ciclodextrinas pueden formar complejos de inclusión sólidos (denominados complejos hospedador invitado) con sustancias no polares, o porciones de las mismas, mediante un mecanismo de complejación molecular. En estos complejos, las moléculas invitadas se colocan por sí mismas dentro del surco lipófilo de la ciclodextrina, formando un complejo caracterizado por una constante de complejación que es función de la afinidad de la CD por el invitado. Gracias a esta propiedad intrínseca, las CD son capaces de mejorar la solubilidad aparente en agua de un principio activo, su velocidad de disolución, su estabilidad y su biodisponibilidad.

30 Las ciclodextrinas usadas actualmente son preferiblemente derivados semisintéticos de la β -ciclodextrina, solubles en disolventes orgánicos muy polares, comercializadas por Roquette o Wacker tales como hidroxipropil- β CD (HP β CD) y metil- β CD. La HP β CD comercializada por Roquette con el nombre de Kleptose® HP es un polvo blanco amorfo, con una solubilidad en agua mayor de 1 g/ml. Además de esto, tiene una buena estabilidad tanto en medio ácido como básico, y puede usarse para administrar fármacos tanto mediante inyección como por la vía oral. La segunda, con el nombre de Kleptose® Crysmeb® exp, es una mezcla de ciclodextrinas que contiene entre uno y siete grupos metilo. Crysmeb® tiene una media de 4 grupos metilo por molécula de ciclodextrina y tiene un peso molecular medio de 1.191 dalton. Es un polvo blanco fácilmente soluble en agua y su solubilidad aumenta con la temperatura, y además es muy estable tanto en medio ácido como básico.

35 Hay disponibles diferentes derivados semisintéticos de CD, considerados como excipientes GRAS (considerado seguro) y son ampliamente usados en el ámbito farmacéutico. Entre ellos, parece que la HP β CD es extremadamente versátil gracias a su capacidad de ser también soluble en disolventes orgánicos.

40 La solicitud de patente US2007/0292479 desvela mezclas ternarias de un polímero hidrosoluble tales como alcohol polivinílico junto con HP β CD con el propósito de producir películas capaces de portar hormonas esteroideas a través de la vía sistémica.

45 El procedimiento desvelado en la Solicitud de Patente US2007/0292479 tiene el propósito de evitar el uso de disolventes orgánicos para solubilizar un fármaco, proporcionando una solubilización preliminar del fármaco en una disolución acuosa concentrada de HP β CD. Este procedimiento tiene el inconveniente de funcionar única y exclusivamente si el fármaco es completamente soluble en la disolución acuosa de partida. Desafortunadamente, no todos los fármacos son solubles en disoluciones acuosas concentradas de HP β CD debido al hecho de que interactúan con la CD en diferentes grados, lo que a veces, está limitado. A partir de esto resulta que las partículas poco solubles y biodisponibles de fármacos están incluidas en la película. Esta película también puede crearse a partir de disoluciones poliméricas muy concentradas, lo que evidentemente constituye un inconveniente desde el punto de vista industrial debido a la necesidad de mezclar disoluciones extremadamente viscosas que disipan energía, y debido al hecho de que dichas disoluciones incorporan aire con facilidad. En dicho procedimiento, la formación del fármaco / HP β CD en disolución, lo que está favorecido termodinámicamente, puede volverse posteriormente un inconveniente para la incorporación de la HP β CD en el polímero.

55 En el presente documento, a continuación, las diferentes ciclodextrinas se indicarán de forma genérica con el acrónimo CD.

Se conocen polímeros bioadhesivos que contienen CD [Sreenivasan K. J. de Applied Polymer Science vol. 65, n. 9 (1998 - 12 - 07) 1829 - 1832; Salmaso y col., Int. J. of Pharmaceuticals, Elsevier BV, NL, vol. 345, nº 1 - 2 (2007 - 11 - 13) 42 - 50; Venter J. P. y col., Int. J. of Pharmaceuticals, Elsevier BV, NL, vol. 313, n. 1 - 2 (2006 - 04 - 26) 36 - 42], de cualquier forma, las condiciones de reacción descritas hacen uso de las CD como reticuladores del polímero, y el producto resultante, más reticulado con respecto al polímero de partida, muestra unas propiedades de mucoadhesión modificadas que dan como resultado una liberación más lenta del fármaco contenido en el mismo (según lo indicado en el artículo).

Sreenivasan y Salmaso describen la síntesis química de hidrogeles que contienen CD incluidas en la estructura. En Sreenivasan, el sistema del PVA y la bCD está reticulado mediante aldehído glutárico; en Salmaso, la CD funciona como el reticulador químico para el PEG. El PEG reticulado no muestra propiedades bioadhesivas, salvo que queden grupos de PEG pendientes en el hidrogel [Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. Serra L, Doménech J, Peppas NA. Eur J Pharm Biopharm. 2009 Mar; 71 (3): 519 - 28.], algo que no se produce en el hidrogel de Salmaso, dado que se usa un diamino-PEG. Por lo tanto, la CD de la técnica anterior no es liberada por el hidrogel, sino que está atrapada dentro del propio hidrogel. Adicionalmente, los hidrogeles descritos liberan un fármaco a un ritmo prolongado (horas) y, al aumentar el contenido en CD, la liberación se hace más larga. Además de esto, el sistema descrito en Salmaso muestra una elevada absorción de agua (es decir, un elevado hinchamiento) que puede ser un inconveniente para la mucoadhesión. De hecho, aunque la hidratación es esencial para la relajación y la interpenetración de las cadenas de polímero, un exceso de hidratación puede conducir a una reducción de la mucoadhesión y/o a una retención debida a la formación de un mucílago viscoso.

En Venter se prepara un derivado químico partiendo de quitosan y CD. El nuevo polímero así obtenido muestra una menor mucoadhesión con respecto al polímero de partida, aportando pruebas de que la modificación química introducida mediante la adición de la CD es un inconveniente para la interacción con el mucus.

También se conocen procedimientos para la preparación de polímeros con CD (solicitud de patente WO01/13968 y documento EP1449525) que se basan en una mezcla en seco de los componentes y en una compresión a elevada temperatura, que tiene el inconveniente de generar una falta de homogeneidad en la distribución de la CD en el producto final.

En particular, en el documento WO01/13968 se desvela un adhesivo sensible a la presión que se prepara por fusión y en el que hay dispersados hidrocoloides y CD (temperaturas > 90 °C). El procedimiento de elaboración no contempla el uso de un vehículo líquido, que por el contrario se cree que es esencial para favorecer la interacción entre el polímero, las CD y los fármacos. En los sistemas así obtenidos, la CD no se mezcla íntimamente con el polímero mediante la creación de interacciones moleculares, y permanece en una fase individual y discontinua.

A partir de estas consideraciones es evidente que el desarrollo de nuevas estrategias para la formulación de sistemas de liberación, en particular en forma de películas de mucosa capaces de portar tópicamente fármacos que son poco solubles en agua, tiende a una relevante innovación desde el punto de vista tecnológico y de formulación.

En particular, se siente la necesidad de obtener un sistema para una liberación controlada basada en polímeros bioadhesivos, que podría permitir portar eficazmente los principios activos que son particularmente difíciles de solubilizar en fluidos biológicos, manteniendo las propiedades mucoadhesivas del (los) polímero(s) usado(s), y mejorando al mismo tiempo la biodisponibilidad local del principio activo mediante el uso de CD.

También se siente la necesidad de mantener constantes las propiedades de liberación de los productos creados a partir de mezclas ternarias de polímero / CD / principios activos en toda la extensión de dichos productos.

Sumario de la invención

Es un objeto de la presente invención un sistema para una liberación controlada basada en polímeros bioadhesivos que comprende un polímero o un copolímero bioadhesivo y ciclodextrinas, en los que las ciclodextrinas añadidas se mezclan con el polímero de una forma homogénea, de forma que sus características bioadhesivas no son sustancialmente modificadas. A esta mezcla se le añaden ventajosamente uno o más principios activos para proporcionar mezclas ternarias de polímero / CD / fármaco.

El sistema de liberación de acuerdo con la invención se obtiene mediante un procedimiento cuyas condiciones de reacción no implican una alteración química del (los) polímero(s) usado(s), y el (los) polímero(s) conserva(n) sus propiedades mucoadhesivas esencialmente inalteradas con respecto a sus propiedades originales de partida, dado que la adición de la CD no modifica químicamente sus características. Más en particular, durante la preparación del sistema de la invención, las condiciones se eligen de forma que no se modifique el grado de reticulación del polímero. Además, el papel de la CD en el polímero no es únicamente de ayudar a la coordinación del principio activo, sino también de actuar como un agente que, al disminuir la cristalinidad del polímero, hace que la porción del fármaco dentro de la matriz polimérica sea uniforme.

Otro objeto de la presente invención son sistemas de liberación en forma de películas poliméricas bioadhesivas que comprenden una combinación de ciclodextrina (CD) y los principios activos de acuerdo con las reivindicaciones

adjuntas al presente documento.

Otro objeto es el procedimiento mediante el cual se obtienen dichas películas.

Otro objeto más es el uso de dichas películas para que actúen localmente en las superficies epiteliales húmedas, en particular en tejidos mucosos, más en particular en las patologías de la cavidad bucal.

5 Otros objetos adicionales serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1A y 1B son imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) (aumento x 1.000) de una película de PEO (Fig. 1A) y de PEO / HP β CD con un 54 % de HP β CD preparadas como en el Ejemplo 1 (Figura 1B) (los insertos muestran mayores aumentos);

10 Las Figuras 2A y 2B son imágenes de microscopía electrónica de barrido (aumento x 1.000) de la película de PEO que contiene acetónido de triamcinolona (TrA) (Fig. 2A) o de la película de PEO / HP β CD que contiene TrA preparadas de acuerdo con el Ejemplo 2 (Fig. 2B) (los insertos muestran mayores aumentos);

La Figura 3 muestra la entalpía de fusión de las películas de PEO / HP β CD que contienen diferentes porcentajes de CD;

15 La Figura 4 muestra la entalpía y la temperatura de fusión de la película de PEO y de PEO / HP β CD, con y sin TrA;

La Figura 5 ilustra la relación entre la cantidad de TrA y el peso de una porción de película. A la izquierda: película de PEO. A la derecha: película de PEO / HP β CD;

20 Las Figuras 6 y 7 muestran los perfiles de liberación del TrA a partir de películas de PEO (curva inferior) y de películas de PEO / HP β CD (curva superior) en saliva simulada. Las Figuras 6A y 6B muestran los perfiles de liberación del TrA a partir de películas de PEO (curva inferior) y de películas de PEO / HP β CD (curva superior) en saliva simulada. Fig. 6A: una película de 44,2 cm². Fig. 6B: una película de 0,5 cm²;

25 Las Figuras 7A y 7B y 7C se refieren a: (7A) imagen de Raman de la composición del Ejemplo 2 sin CD (7B y 7C). Los insertos muestran los espectros adquiridos en las posiciones indicadas. La imagen de Raman fue elaborada teniendo en cuenta la intensidad del pico del TrA a 167 cm⁻¹, confirma que la matriz (PEO) sin CD produce agregados de TrA no solubilizado en la matriz.

30 Las Figuras 8A y 8B se refieren a: (8A) imagen de Raman de la mezcla de TrA / CD / PEO formada como en el Ejemplo 2 (8B). El inserto muestra los espectros adquiridos en las posiciones indicadas. La imagen de Raman fue elaborada teniendo en cuenta la proporción de la intensidad de I₁₃₂₀ / I₃₆₂ que indica CD y PEO, respectivamente;

Las Figuras 9A y 9B se refieren a: (9A): imagen de Raman de la mezcla de TrA / CD / PEO con la composición del Ejemplo 2 (9B). El inserto muestra los espectros adquiridos en las posiciones indicadas. La imagen de Raman fue elaborada teniendo en cuenta la proporción de la intensidad de I₁₆₆₈ / I₃₆₈ que indica TrA y PEO, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

40 De acuerdo con la invención, las expresiones: mezcla ternaria de polímero / CD / fármaco se refiere a un polímero o a un copolímero, o a mezclas de polímeros y copolímeros, el acrónimo CD se refiere a ciclodextrinas, solas o en una mezcla de las mismas, que se usan en el ámbito farmacéutico y cosmético, la expresión "fármaco" indica uno o más principios activos, solos o en una mezcla los mismos, usados habitualmente en los ámbitos farmacéutico, nutracéutico y cosmético.

El procedimiento de obtención de los sistemas de liberación de acuerdo con la invención comprende las etapas básicas de:

- 45 (i) preparar una mezcla que contiene el polímero bioadhesivo y la ciclodextrina en agua, de forma que se obtenga una dispersión homogénea exenta de burbujas de aire;
- (ii) a continuación añadir un disolvente hidrosoluble aprótico polar orgánico, tal como acetona o alcohol etílico, y mezclas de los mismos;
- (iii) verter la mezcla así obtenida en un soporte plástico y dejar que se seque para obtener a película con el espesor deseado.

50 En las etapas (i) y/o (ii) pueden añadirse uno o más principios activos como componentes adicionales de la mezcla de polímero / ciclodextrina, eligiendo las condiciones operativas, por encima de todo, en términos de concentración y disolvente, de forma que se obtenga una solubilización completa de los principios activos.

Las etapas desde (i) hasta (iii) se llevan a cabo en unas condiciones que no permiten ninguna polimerización química entre los reactivos, sino únicamente la creación de interacciones lábiles y transitorias, además de ser reversibles, del tipo de las interacciones de hidrógeno, las electrostáticas y de Van der Waals.

De esta forma no se modifican las características bioadhesivas del biopolímero.

- 5 De acuerdo con la invención, la mezclas obtenidas mediante el procedimiento descrito (polímero / CD y polímero / CD / principio activo) son disoluciones en todos los aspectos, ya que son homogéneas (la composición química es sustancialmente la misma en el cualquier punto) y los componentes individuales forman una dispersión molecular en una única fase física, en este caso, es similar a una disolución sólida.

- 10 Típicamente, la agitación puede realizarse a temperatura ambiente, en unas condiciones de agitación continua y moderada durante unos periodos de tiempo de menos de 5 horas. Preferiblemente, el porcentaje en peso de la CD en la película varía entre el 10 y el 70 %, más preferiblemente alrededor del 50 %. La concentración de polímero en la fase acuosa está comprendida preferiblemente entre el 0,26 y el 0,5 % p/v, y los polímeros y copolímeros que pueden usarse son óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, alcoholes polivinílicos, derivados semisintéticos de celulosa, derivados hidrófilos de almidón, alginatos, pectinas, chitosanos, polisacáridos, gomas naturales, más
15 preferiblemente óxidos de polietileno con un peso molecular mayor de 600 kDa, lo más preferiblemente en una mezcla que contiene una cantidad igual en peso de óxido de polietileno con un peso molecular mayor de 4.000 kDa. También pueden mezclarse entre sí diferentes polímeros y copolímeros.

- Las ciclodextrinas son preferiblemente derivados semisintéticos de la β -CD que son solubles en disolventes orgánicos muy polares, preferiblemente ciclodextrinas semisintéticas tales como HP β CD y metil β -CD, ya descritas
20 anteriormente.

- Pueden añadirse correctores del sabor a la mezcla de polímero / dextrina, por ejemplo, aceites esenciales, aromatizantes naturales o sintéticos, edulcorantes, colorantes aprobados para uso alimentario y farmacéutico. Estos compuestos pueden tener más de un papel, y por lo tanto su función en el sistema puede ser diferente a la de la clasificación estándar. En el caso de sustancias volátiles, éstas pueden ser adsorbidas en primer lugar sobre la CD
25 mediante una mezcla.

Las sustancias farmacológicamente activas hidrosolubles pueden disolverse en primer lugar en agua y añadirse posteriormente, o pueden añadirse directamente a la mezcla de polímero / ciclodextrina de la fase (i).

Las sustancias farmacológicamente activas liposolubles pueden disolverse en primer lugar en el disolvente orgánico usado en la fase (ii) y pueden añadirse a la mezcla de polímero / ciclodextrina.

- 30 También pueden solubilizarse varios principios activos con diferentes actividades farmacológicas. De acuerdo con la presente invención, con el término principio activo o compuesto activo se entiende tanto los compuestos farmacológicamente activos como los compuestos que están dotados de propiedades beneficiosas para el cuerpo, tales como compuestos cosméticos o aceites esenciales o nutracéuticos.

- 35 Los principios activos también pueden tener orígenes herbarios, por ejemplo, aceites esenciales, tinturas y extractos fluidos. Los principios activos, solos o en una mezcla de los mismos, son preferiblemente sustancias que pertenecen a la clase de antibióticos, fármacos antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antioxidantes, antivíricos, anestésicos locales, fármacos antimicóticos, anticoagulantes, fármacos cicatrizantes, citostáticos, estimulantes óseos, fármacos epitelizantes.

- 40 La proporción entre la sustancia activa / disolvente está preferiblemente por debajo del 5 % (p/v). Típicamente, los disolventes que pueden usarse son metanol, etanol, acetona; los disolventes preferidos son etanol y acetona, particularmente preferido es el etanol. Pueden añadirse sustancias saborizantes liposolubles a la disolución del fármaco, por ejemplo, aceites esenciales.

- 45 La dispersión de polímero / ciclodextrina y el disolvente orgánico se mezcla en una proporción comprendida entre 1:3 y 1:100. Preferiblemente, se añade el disolvente orgánico a la mezcla de polímero y dextrina. Típicamente, la disolución es homogénea después de 4 horas de mezcla moderada a la temperatura ambiente.

La mezcla que contiene el polímero, la CD y la sustancia activa o fármaco, se vierte en un soporte plástico (polietileno, tereftalato de polietileno), preferiblemente un soporte de polietileno del tamaño adecuado, preferiblemente tiene una densidad de entre 30 y 150 g/m², más preferiblemente de 60 g/m². El secado se realiza a unas temperaturas comprendidas entre 25 y 80 °C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

- 50 Mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención pueden obtenerse películas con un espesor de 0,01 - 2 mm, preferiblemente de 0,015 - 0,2 mm, en las que el fármaco está dispersado en forma molecular, que están dotadas de una elevada flexibilidad y que se adaptan muy bien a la mucosa, en particular a la mucosa bucal.

La película puede ser dividida en unidades más pequeñas, típicamente de 10 x 10 cm, y envasada en un envase adecuado para fines farmacéuticos. Cada unidad puede ser cortada adicionalmente con tijeras en el momento de su

activación para adaptar el tamaño de la película a la lesión de la mucosa, en particular a lesiones de la mucosa bucal. Puede ser elaborada en tiras y rollos para crear una tira lista para su uso. Ventajosamente, todas las fracciones individuales menores tienen en la práctica la misma concentración de producto activo.

5 Las características prominentes de las películas bioadhesivas de la invención residen en las características fisicoquímicas que las describen.

En primer lugar, el análisis mediante microscopía electrónica de barrido de las películas de PEO (Fig. 1A) muestra claramente que la superficie de las películas sin HP β CD no es uniforme, mientras que las películas que contienen HP β CD (Fig. 1B) muestran una estructura más homogénea.

10 En segundo lugar, el análisis calorimétrico muestra que las películas de PEO / HP β CD están caracterizadas por una cristalinidad menos marcada con respecto al PEO comprendido en las mismas, gracias a la acción plastificante de la HP β CD (Fig. 4). Como se muestra en la Fig. 3, el efecto de la CD sobre la entalpía de fusión depende de la cantidad encontrada en la película, pero unas cantidades tan pequeñas como el 10 % ya permiten una reducción del 20 % en la cristalinidad tanto en presencia como en ausencia del principio activo. De esta forma, la CD proporciona una ventajosa flexibilidad a la película polimérica, lo que permite aumentar el número de dominios amorfos que son capaces de alojar el fármaco.

Además de esto, las características mucoadhesivas de la película, ensayadas en sujetos sanos, no se ven afectadas de una forma negativa por la presencia de la CD, por el contrario, se mantienen prácticamente inalteradas. A decir verdad, las películas de PEO / HP β CD desaparecieron en aproximadamente 15 minutos desde su aplicación en la mucosa bucal. No se observó ninguna diferencia significativa entre hombres y mujeres.

20 Una característica prominente adicional de las películas bioadhesivas de la invención que contienen PEO / HP β CD consiste en su buena capacidad para atrapar y liberar principios activos que son poco solubles en agua.

Dicha capacidad se ensayó para la liberación bucal de acetónido de triamcinolona (TrA), un fármaco corticosteroide poco soluble en agua. De acuerdo con la Farmacopea Europea, el TrA es un fármaco que prácticamente no es soluble en agua, dado que su solubilidad en este vehículo es de aproximadamente 0,02 mg/ml. La presencia de HP β CD en la película mejora la solubilidad del TrA en 600 veces, es decir, hasta aproximadamente un 4 % p/v (proporción molar de TrA / HP β CD, 1:10). Elevando adicionalmente la concentración de HP β CD no se ha observado una mejora adicional de la solubilidad del TrA. La cinética de liberación del TrA desde las películas está ilustrada en la Fig. 6. Como puede observarse, la adición de HP β CD mejora la tasa de liberación del fármaco y permite una liberación completa del TrA en 400 minutos. También se observó un comportamiento similar para las porciones de un tamaño más pequeño, aunque el tiempo de liberación era menor debido a la reducción de la superficie total.

Lo que se describe con referencia al TrA es muy diferente y mucho más ventajoso con respecto a las enseñanzas de la Técnica Anterior. A decir verdad, las condiciones desveladas en la anteriormente mencionada solicitud de patente US 2007/0292479 con la intención de elaborar una película bioadhesiva que contiene fármacos poco solubles en agua, tales como el TrA, proporcionan una solubilización preliminar del fármaco en una disolución muy concentrada de HP β CD. De todos modos, la solubilización completa del TrA, no se produce en la realidad, dado que incluso cuando se usa una disolución de HP β CD próxima a los límites de solubilidad (35 % según se indica en el documento US 2007/0292479), no es posible solubilizar cuantitativamente el TrA para obtener a continuación una película correspondiente a las composiciones desveladas en dicho documento de la Técnica Anterior. De ahí resulta la obtención de películas no homogéneas en términos de proporción de fármaco / polímero, y que contienen el TrA en una forma precipitada. Por el contrario, el procedimiento que es el objeto de la presente invención permite una solubilización cuantitativa del TrA y la obtención de películas homogéneas (véanse las Figs. 2A y 2B). Este aspecto es adicionalmente evidente cuando las películas se cortan radialmente en diferentes porciones de diferentes tamaños y se evalúa la cantidad de TrA contenida en cada porción. Los resultados están ilustrados en la Fig. 5 como la cantidad de TrA frente al peso de la porción de película. Como puede observarse, para la película de PEO no existe ninguna correlación entre el peso de la porción y la correspondiente cantidad en peso de TrA. Por el contrario, en las películas de PEO / HP β CD/TrA se encontró una correlación lineal, lo que sugiere el hecho de que la CD permite una distribución homogénea del fármaco a nivel macroscópico. Esto significa que las películas de PEO / HP β CD / TrA no sólo son conformes con las especificaciones de la Farmacopea para formas farmacéuticas divisibles, sino que también pueden ser cortadas y adaptadas al tamaño de una lesión posiblemente presente en la boca, manteniendo una distribución constante de la cantidad de fármaco.

La adición del fármaco no modifica la temperatura de fusión del PEO y la entalpía de fusión asociada (Fig.4) muestra que la cristalinidad de la plataforma de polímero no se modifica ni siquiera en presencia de un tercer componente (fármaco o componente activo en general) dentro de la matriz. Este aspecto es importante dado que una mejora de la porción amorfa, además de proporcionar flexibilidad a la película, permite una distribución mejor y más homogénea del fármaco, seguido del control de su distribución en la matriz, proporcionando la ventaja de obtener unas películas con una composición homogénea a nivel industrial.

Además, las películas bioadhesivas de la invención obtenidas mediante el procedimiento descrito no muestran cristalización del fármaco y permiten la partición de grandes cantidades de principios activos en el área que está en

contacto con la mucosa, y la posterior rápida y cuantitativa liberación del fármaco en la interfase con la mucosa, evitando así su ingestión y el paso a nivel sistémico, maximizando por tanto la partición en la mucosa para obtener el efecto farmacológico local deseado.

5 Las técnicas descritas anteriormente que se refieren a las películas de la invención permiten su uso dermatológico. En el ámbito quirúrgico, pueden ser de gran utilidad clínica, siendo capaces de modular los procesos de activación de la reparación y la regeneración tisulares en la base del proceso de cicatrización. En este contexto, algunos dispositivos tales como, por ejemplo, membranas y/o tiras mucoadhesivas, elaboradas con material biodegradable, cargadas con sustancias farmacológicamente activas y capaces de facilitar el desarrollo de las fases de reparación tras una intervención quirúrgica, pueden ser muy útiles. La posibilidad de una administración local de un fármaco mediante matrices biocompatibles y absorbibles puede permitir el tratamiento tópico de varias enfermedades de la mucosa oral, asegurando también la ventaja de una reducción drástica con respecto a la dosis administrada por vía sistémica, y por lo tanto, de los subsiguientes efectos secundarios. Por lo tanto, estos sistemas tienen una gran ventaja clínica, sobre todo para aquellos pacientes en los que patologías hepáticas o renales concomitantes no hacen factible una terapia sistémica eficaz. La liberación *in situ* permite la reducción del régimen terapéutico a través de la vía sistémica y un mejor control local de los fenómenos inflamatorios / bacterianos. Esto permite la optimización tanto de la intervención técnica profesional como de la terapia farmacológica en pacientes con un mal cumplimiento terapéutico. Las reducidas concentraciones locales del fármaco, mientras conserva su eficacia terapéutica, pueden permitir la administración paralela de fármacos que, si fueran administrados por la misma vía, podrían dar lugar a interferencias farmacocinéticas.

20 Específicamente, el sistema de la invención puede ser muy útil en los siguientes casos:

- el tratamiento de lesiones cutáneas con exudado, tales como heridas, llagas, quemaduras, úlceras;
- el tratamiento tópico de heridas, tales como las quirúrgicas, para facilitar su cicatrización y para facilitar la regeneración tisular;
- el tratamiento farmacológico tópico (con fármacos corticosteroides, anestésicos, antibióticos, antiinflamatorios) de las heridas quirúrgicas de la cavidad oral (tras la extracción de alvéolos, suturas con cicatrización por primera intención, heridas mucosas con cicatrización por segunda intención);
- el tratamiento farmacológico tópico de enfermedades orales patológicas (liquen, pénfigo);
- el tratamiento farmacológico tópico de enfermedades orales tales como úlceras traumáticas y aftas;
- el tratamiento farmacológico tópico (clorhexidina) de afecciones parodontales (tratamiento transmucosal de bolsas periodontales).

La película puede contener no sólo sustancias farmacológicamente activas, sino también sustancias para uso cosmético, nutracéutico y micronutrientes, en particular para facilitar los procesos de regeneración tisular. Por lo tanto, los ámbitos de aplicación de los sistemas de liberación de la invención son los ámbitos médico, farmacéutico, cosmético y cosmeceútico (cosmético con fines terapéuticos) y nutracéutico.

35 La película puede ser aplicada como tal mediante una presión ligera. Puede hallar aplicaciones en seres humanos y en el ámbito veterinario.

El procedimiento de la invención permite:

- evitar el uso de calor para solubilizar un fármaco y/o un principio activo, lo que no es ventajoso para la economía del procedimiento a nivel industrial,
- 40 - preparar una disolución transparente de fármaco y/o de principio activo, polímero y CD, que es un buen indicador para la obtención de una película con una composición homogénea y conforme con los requisitos de la Farmacopea, y
- preparar una disolución a baja concentración de un polímero bioadhesivo sin la formación de burbujas de aire, gracias a la disminución de la viscosidad de la disolución proporcionada por la interacción polímero / CD.

45 Una ventaja fundamental del procedimiento de la invención reside en el hecho de que las características iniciales de bioadhesión / mucoadhesión del polímero no son alteradas cuando éste último es parte de la terna polímero / CD / principios activos, sino que son mejoradas. No existen pruebas estándar para la evaluación de la mucoadhesión, debido a las diferentes formas físicas y a la variabilidad de los datos biológicos, de todas formas los ensayos descritos en la siguiente sección experimental proporcionan una buena indicación, en los que se mostrarán experimentos que demuestran lo anteriormente supuesto.

50 Algunas ventajas adicionales residen en el hecho de que la adición de la ciclodextrina no modifica las características de bioadhesión del polímero, y por lo tanto puede elegirse en función de los usos específicos y cargarse con el (los) principio(s) activo(s) deseado(s). A decir verdad, los resultados de los ensayos llevados a cabo con una película polimérica cargada con CD muestran evidentemente que la adición de CD a la película no modifica el tiempo de adhesión ni en las características de adhesión a la mucosa.

55 Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no deben ser considerados como limitantes de su ámbito.

Esempi

A continuación se ilustran los resultados experimentales obtenidos con películas no cargadas (sin fármaco) y cargadas con TrA, que contienen o no CD.

Ejemplo 15 Películas de PEO / CD que contienen un 54 % p/p de HPβCD

Se solubilizaron 157,5 mg de PEO de 400 kDa, 157,5 mg de PEO de 6.000 kDa y 375 mg de HPβCD en 90 ml de agua desionizada con agitación magnética durante 3 horas a la temperatura ambiente. A la disolución se añadieron 30 ml de etanol con agitación moderada. La disolución transparente se vertió en discos de teflón con un diámetro de 37,5 cm y se dejaron secar a la temperatura ambiente hasta que alcanzaron un peso constante. La película obtenida tenía un espesor de 0,0017 mm y una densidad de 32 g/m² y se analizó mediante microscopía electrónica de barrido y calorimetría diferencial de barrido (Figs. 1 y 2)

Ejemplo 2Películas de PEO / CD que contienen un fármaco prácticamente no soluble en agua, y en particular TrA.

Se solubilizaron 315 mg de PEO de 400 kDa, 315 mg de PEO de 6.000 kDa y 750 mg de HPβCD en 90 ml de agua desionizada con agitación magnética durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se solubilizaron 15 mg de TrA en 30 ml de una disolución de etanol de 96° con agitación moderada durante unos pocos minutos. La disolución de TrA en etanol se vertió en la disolución acuosa de PEO / HPβCD y se dejó en agitación durante 4 horas. La disolución transparente se vertió en discos de teflón con un diámetro de 37,5 cm y se dejaron secar a la temperatura ambiente hasta que alcanzaron un peso constante. Se obtuvo una película de 0,035 mm de espesor y una densidad de 64 g/m² y que contiene una dosis de 0,07 mg/cm² de TrA.

Ejemplo de Referencia 2Películas de PEO que contienen: un fármaco prácticamente no soluble en agua, y en particular TrA

Como ejemplo de referencia se elaboró la película del Ejemplo 2 sin la adición de ciclodextrina.

Ejemplo 325 Películas de PEO / CD que contienen un fármaco soluble en agua

Se solubilizaron 157,5 mg de PEO de 400 kDa, 157,5 mg de PEO de 6.000 kDa y 375 mg de HPβCD en 90 ml de agua desionizada con agitación magnética durante 3 horas a la temperatura ambiente.

Se añadieron 1,26 mg de clorhexidina a la disolución de PEO y HPβCD, a la que también se habían añadido 30 ml de etanol con agitación moderada durante 4 horas. La disolución transparente se vertió en discos de teflón con un diámetro de 37,5 cm y se dejaron secar a la temperatura ambiente hasta que alcanzaron un peso constante. Se obtuvo una película con un espesor de 0,017 mm y una densidad de 32 g/m².

Ejemplo 4Películas de PEO / CD que contienen un aceite esencial

Se adsorbieron 80 mg de aceite esencial de menta en 375 mg de HPβCD mediante agitación. La pasta se dispersó en 90 ml de agua desionizada que contenía 157,5 mg de PEO de 400 kDa y 157,5 mg de PEO de 6.000 kDa con agitación magnética durante 3 horas a la temperatura ambiente. A la dispersión se añadieron 30 ml de etanol con agitación magnética moderada. La disolución se vertió en discos de teflón con un diámetro de 37,5 cm y se dejaron secar a la temperatura ambiente hasta que alcanzaron un peso constante. La película obtenida tenía un espesor de 0,017 mm y una densidad de 32 g/m².

40 **Ejemplo 5**Control de la distribución del TrA y de la CD en la matriz de PEO

Los espectros de Raman se recogieron mediante un espectrómetro confocal de Raman modelo ARAMIS (Horiba-Jobin Yvon). La fuente de luz de excitación era un fotodiodo láser que emitía en el visible (verde) a 532 nm. La difracción retrodispersada a 180° fue recogida por un Olympus MPlan 50x, NA = 0,75. La abertura confocal y la hendidura del instrumento se establecieron ambos a 200 μm, y se usó una rejilla de difracción con 1.200 surcos/mm. La radiación se enfocó sobre un detector de CCD (dispositivo de carga acoplada) enfriado a -70 °C y provisto de una célula Peltier.

Se usó el mapeado de Raman con muestreo confocal para analizar la distribución del TrA en el sistema binario de PEO / TrA (Ejemplo de Referencia 2) y en el sistema ternario de PEO / HPβCD / TrA (Ejemplo 2). La imagen de

Raman se recogió en una superficie de 13 x 13 µm.

El TrA no es soluble en el PEO. En las imágenes de Raman de las Figs. 7A, 7B y 7C, que se refieren a la composición del Ejemplo de Referencia 2, los cristales de TrA están claramente evidenciados. También puede apreciarse que la señal del TrA está presente en aquellas regiones en las que el PEO es ampliamente predominante, aunque el pico es apenas visible. Esto significa que una cantidad muy pequeña de TrA es de todas formas soluble en el PEO, y esta fracción puede ser cuantificada mediante espectroscopía confocal de Raman. En cualquier caso, los datos espectroscópicos muestran que la cantidad de TrA que puede ser solubilizada directamente en el PEO es extremadamente pequeña.

En las Figs. 8A y 8B la imagen de Raman de la mezcla ternaria TrA / HPβCD / PEO con la composición del Ejemplo 2. La Fig 8A se obtuvo teniendo en consideración la proporción de intensidad entre el pico de la HPβCD a 1.320 cm⁻¹ y el del PEO a 362 cm⁻¹. La uniformidad del color de la imagen de la Fig. 8B (I1320 / I362 = 0,4 ± 0,05) muestra un valor constante de la proporción molar de los dos componentes, y por lo tanto, una distribución uniforme de la HPβCD en el PEO. Una característica similar es mostrada por las imágenes obtenidas teniendo en consideración el pico del TrA a 1.670 cm⁻¹, normalizado con respecto al mismo pico del PEO (Figs. 9A y 9B). Una comparación entre las imágenes de Raman de las Figs. 7A - C con respecto a las Figs. 8B y 9A - B muestra que el uso de HPβCD promueve una dispersión uniforme del TrA en el PEO, evitando su precipitación en forma cristalina, lo que por el contrario, se produce en las mismas condiciones pero en ausencia de HPβCD.

El mapa de intensidad obtenido con Raman y correspondiente a las Figs. 8 y 9 muestra un color constante, indicativo de una mezcla homogénea de PEO y CD y TrA respectivamente, lo que muestra indirectamente la homogeneidad de la mezcla de PEO / CD / TrA, y por lo tanto, la dispersión molecular de los tres componentes entre ellos.

Ejemplo 6

Ensayos de mucoadhesión de las películas

Tabla 1

Película	Principio activo [3 mg]	Polímero [63 mg]	Ciclodextrina [75 mg]	Desprendimiento de la mucosa
Preparada de acuerdo con				
Ejemplo 1	-	PEO de 6000 kDa	HppCD	NO
Ejemplo 2	TrA	PEO de 6000 kDa	HppCD	NO
Ejemplo 1	-	Alcohol polivinílico (Mowiol 40 - 88; PM medio -205 205 kDa)	HppCD	NO
Ejemplo 2	TrA	Alcohol polivinílico (Mowiol 40 - 88; PM medio -205 kDa)	HppCD	NO
Ejemplo 1	-	Chitosan (Protasan UPG 213; 400 kDa)	HppCD	NO
Ejemplo 2	TrA	Chitosan (Protasan UPG 213; 400 kDa)	HppCD	NO

A partir de cada película se obtuvieron muestras de 2 x 2 cm.

Los ensayos se llevaron a cabo en mucosa bucal porcina fijada en un soporte de teflón. Cada muestra se aplicó mediante adhesión a la mucosa. La preparación completa se puso en un tanque de disolución que contenía 200 ml de saliva simulada (2,38 g de Na₂HPO₄, 0,19 g de KH₂PO₄, 8 g de NaCl por litro, ajustada a pH 6,8 con ácido ortofosfórico) con agitación a 37 °C y 30 rpm.

Se monitorizó el comportamiento de la película en términos de adhesión y de erosión. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de un sistema de liberación que comprende un polímero bioadhesivo o una mezcla de polímeros y un porcentaje en peso de ciclodextrina con respecto al polímero que varía entre el 10 y el 70 %, preferiblemente de aproximadamente el 50 %, que comprende las etapas de:
- 5 (i) preparar una mezcla que contiene el polímero y la ciclodextrina en agua, a la temperatura ambiente;
(ii) añadir una alícuota de un disolvente hidrosoluble aprótico polar orgánico, tal como acetona o alcohol etílico, y mezclas de los mismos, en una proporción que varía entre 1:3 y 1:100;
(iii) verter la mezcla obtenida en la fase (ii) sobre un soporte plástico y dejar que se seque a una temperatura que varía entre 25 y 80 °C, preferiblemente a la temperatura ambiente, para obtener una película con el espesor deseado;
- 10 llevándose a cabo las etapas desde (i) hasta (iii) en unas condiciones que no permiten ninguna polimerización química entre los reactivos.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que a la mezcla de polímero / dextrina se añaden uno o más compuestos activos hidrosolubles y/o uno o más compuestos activos liposolubles, disolviéndose de antemano los dos últimos en el disolvente orgánico usado en la etapa (ii), y/o uno o más compuestos volátiles después de haber sido absorbidos en la ciclodextrina.
- 15 3. Un sistema de liberación obtenido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, **caracterizado por** el hecho de que la ciclodextrina forma una dispersión molecular con el polímero o la mezcla de polímeros, y muestra una disminución en la cristalinidad medida como entalpía de fusión, al menos un 20 % menor con respecto al polímero o a la mezcla de polímero solo.
- 20 4. El sistema de liberación de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el polímero se elige de entre ácidos poliacrílicos, alcohol polivinílico, derivados semisintéticos de celulosa, derivados hidrófilos de almidón, alginatos, pectina, quitosan, polisacáridos, gomas naturales, óxidos de polietileno, preferiblemente óxidos de polietileno con un peso molecular mayor de 600 kDa, más preferiblemente en una mezcla al 50 % con un óxido de polietileno con un peso molecular mayor de 4.000 kDa, y mezclas de los mismos.
- 25 5. El sistema de liberación de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 4, en el que las ciclodextrinas son β -ciclodextrina y derivados de la misma, preferiblemente HP-beta-CD y metil-beta-CD.
6. El sistema de liberación de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 5, que comprende adicionalmente un principio activo elegido de entre antibióticos, fármacos antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antioxidantes, antivíricos, anestésicos locales, fármacos antimicóticos, anticoagulantes, fármacos cicatrizantes, citostáticos, estimulantes óseos, fármacos epitelizantes, aceites esenciales, aromatizantes, edulcorantes, colores, sustancias para uso cosmético y nutracéutico, y micronutrientes, y mezclas de los mismos, en particular, acetónido de triamcinolona y clorhexidina.
- 30 7. El sistema de liberación de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 6, en forma de una película bioadhesiva que comprende una concentración de principio activo comprendida entre 0,01 mg/cm² y 1 mg/cm², estando la película preferiblemente combinada a un soporte plástico.
- 35 8. El sistema de liberación de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 7, para su uso en el tratamiento local de los procesos de regeneración y reparación de tejidos y de las enfermedades de mucosas en animales y en seres humanos.
- 40 9. El sistema de liberación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que los procesos de regeneración de tejidos se refieren a la cicatrización de heridas, llagas, quemaduras, úlceras.
10. El sistema de liberación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las enfermedades de las mucosas se eligen de entre heridas quirúrgicas de la cavidad oral, manifestaciones orales de patologías sistémicas, tales como liquen, pénfigo, úlceras bucales traumáticas, aftas, enfermedades periodontales, manifestaciones orales de patologías sistémicas.
- 45 11. Productos elaborados, en particular en forma de preparaciones para aplicaciones oclusivas, geles, hidrogeles, películas, parches, que comprenden el sistema de liberación de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 7.

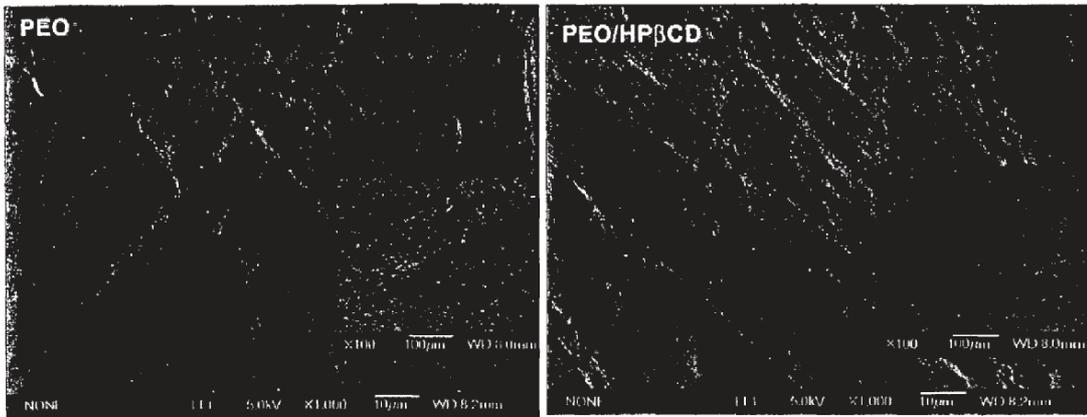


Fig. 1A

Fig. 1B

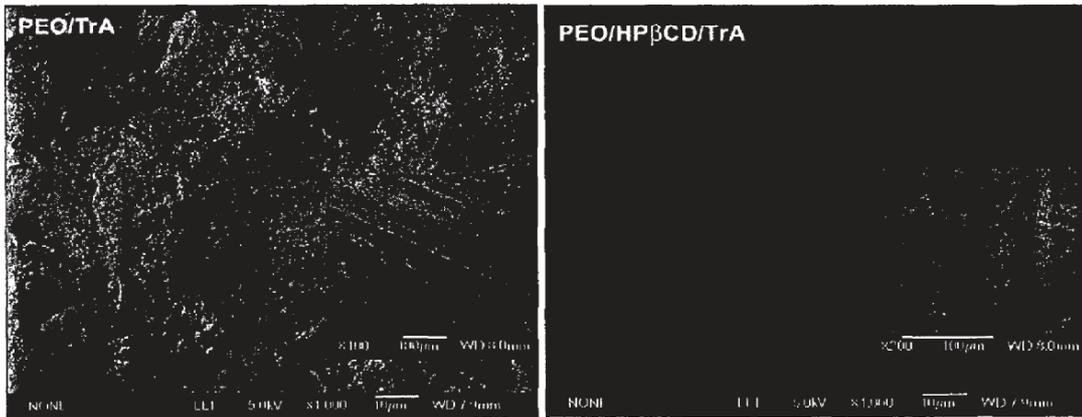


Fig. 2A

Fig. 2B

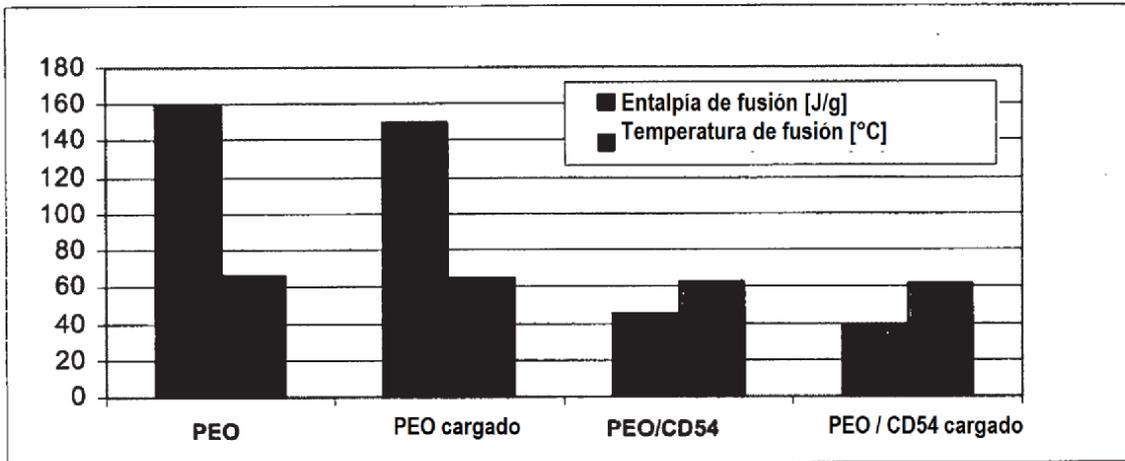
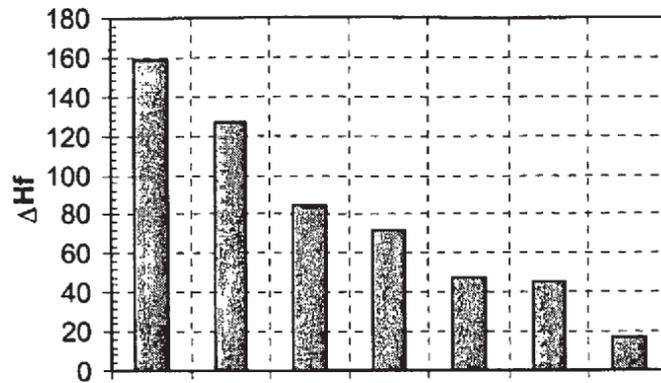


Fig. 4

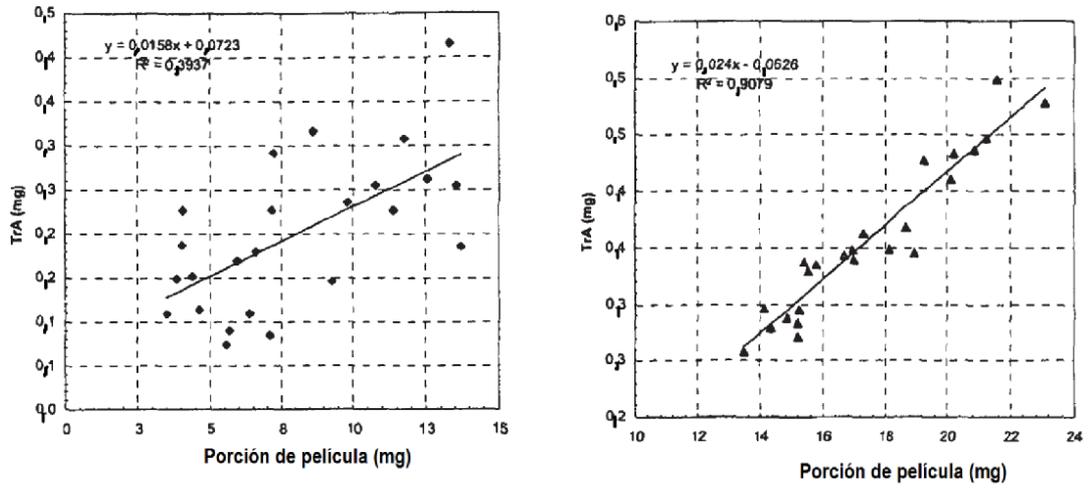


Fig. 5

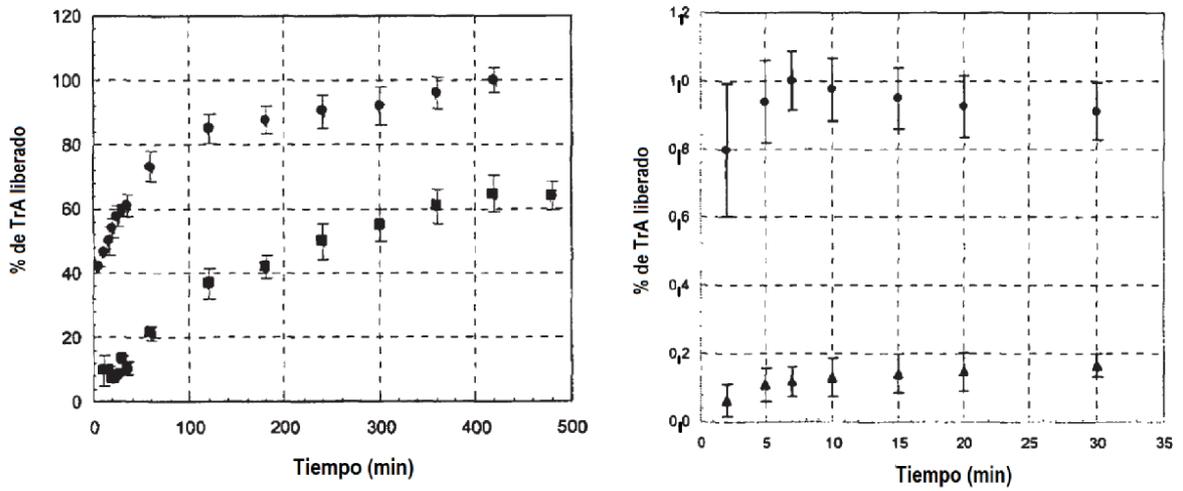


Fig. 6

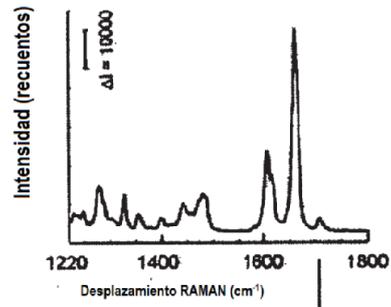


Fig. 7B

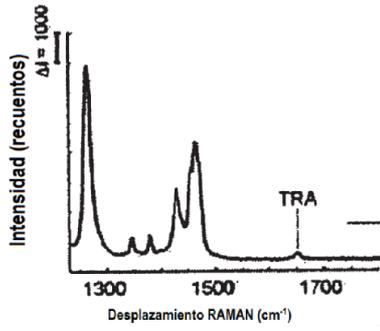


Fig. 7C

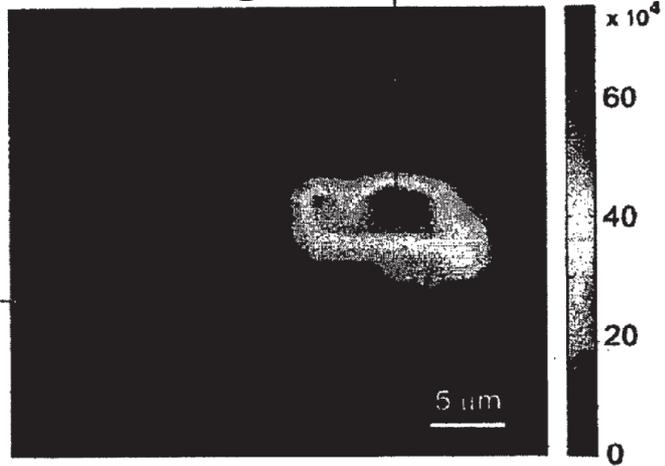


Fig. 7A

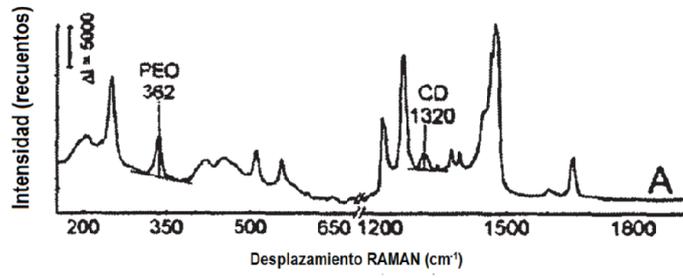


Fig. 8B

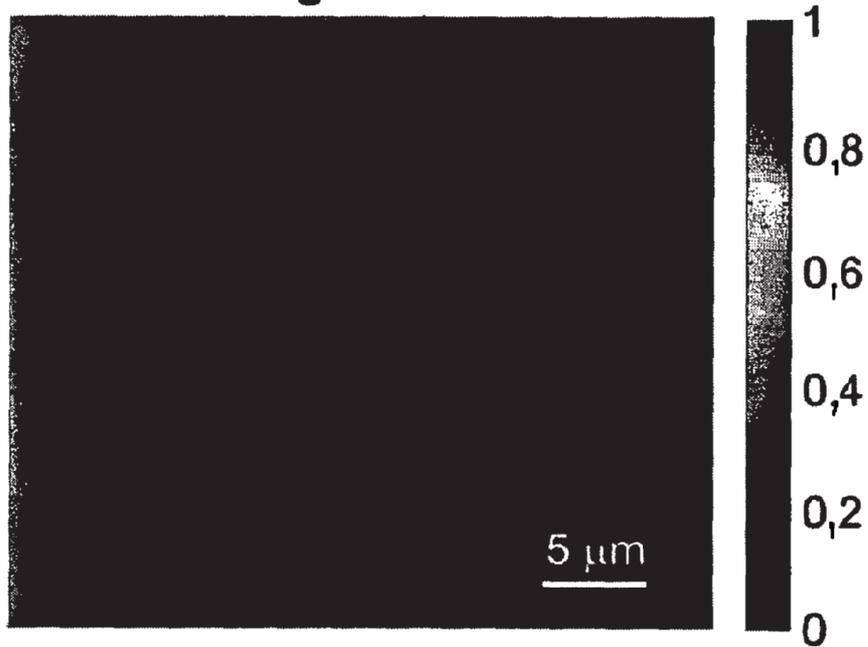


Fig. 8A

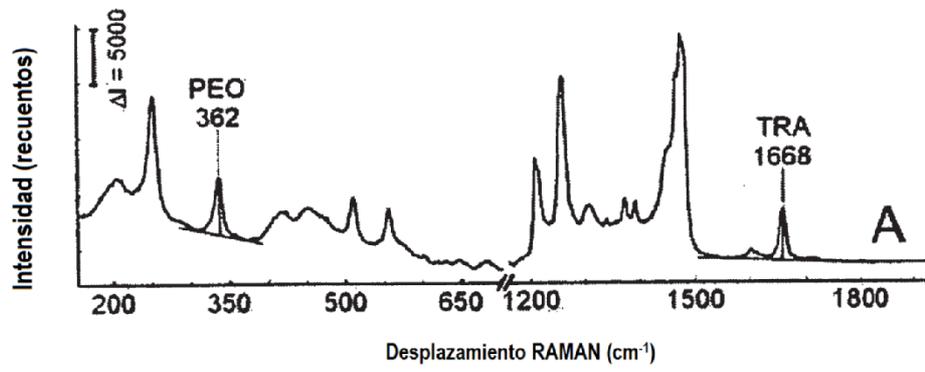


Fig. 9B

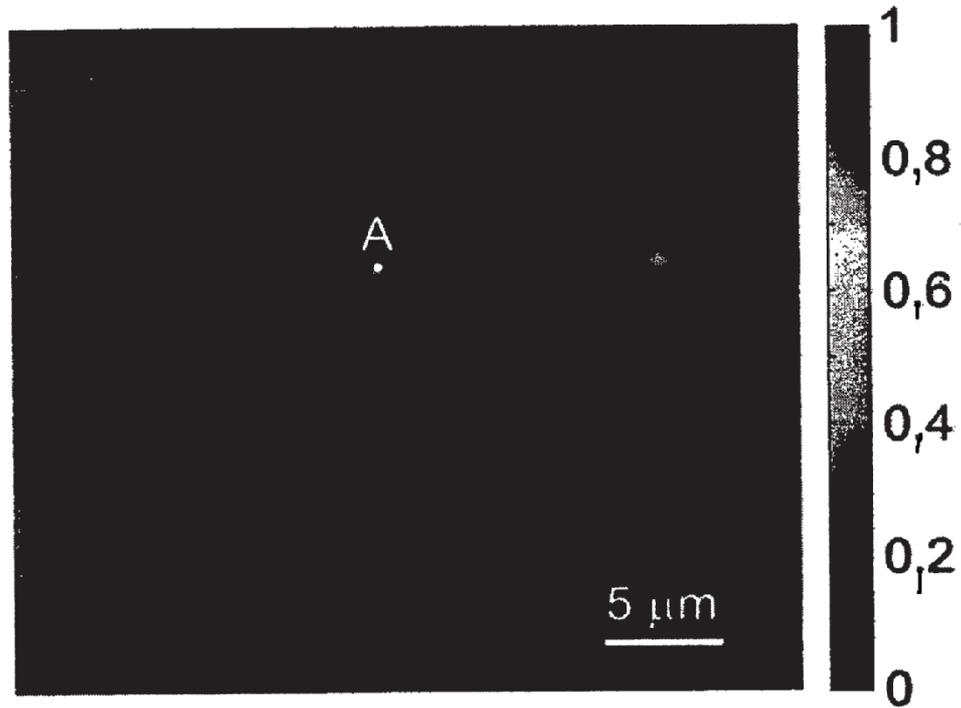


Fig. 9A