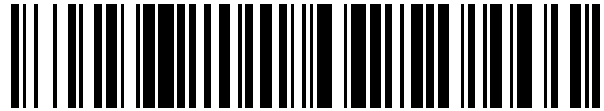


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 924**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2008 E 08806644 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2203192**

54 Título: **Formulación para el cuidado de heridas**

30 Prioridad:

21.09.2007 GB 0718435

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2015

73 Titular/es:

**INNOVATION ULSTER LIMITED (100.0%)
University House, Coleraine
Londonderry BT52 1SA, GB**

72 Inventor/es:

**MCCARRON, PAUL ANTHONY;
JENKINS, MARK GODFREY y
LOUGHLIN, RYAN GERALD**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 924 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

Formulación para el cuidado de heridas

5 La presente invención se refiere a un gel para el uso en el tratamiento tópico de heridas y áreas superficiales del cuerpo. De manera más específica, la invención proporciona una formulación de gel para rellenar cavidades con una fuerza bioadhesiva e integridad cohesiva bajas que porta al menos un ingrediente farmacéuticamente o cosméticamente activo.

La invención se dirige principalmente al área de los geles de PVA sometidos a un entrecruzamiento reversible o parcialmente reversible, para el uso en el cuidado de heridas para administrar sustancias de manera tópica. Las sustancias pueden ser antibióticos u otros fármacos o anestésicos o antisépticos.

10 Existe una gran cantidad de bibliografía de patentes en este campo general de los geles para el uso en situaciones médicas. Se han hecho otros intentos sin éxito para obtener un producto similar. Por ejemplo, el documento CN1093897 se refiere a una película para anestesia superficial hecha mediante el uso de PVA y lidocaína en una mezcla de agua destilada y etanol.

15 Los complejos de geles de PVA - borato son muy conocidos, y su formación se ha estudiado exhaustivamente en la técnica anterior. La presente invención se basa en la producción de un gel con una reología y propiedades de flujo particulares para el uso en heridas.

20 En particular, existe la necesidad de un sistema de administración de gel que sea semisólido, que sea moldeable cuando se manipula, pero que actúe como un líquido viscoso cuando se coloca en un espacio en el que tiene sitio para fluir. El gel se mueve muy lentamente para rellenar el espacio en el que está situado. Además, el gel debería ser relativamente no adhesivo, y se puede retirar intacto sin dejar restos y sin provocar traumatismo tisular.

25 Las ventajas de tal sistema de administración para la aplicación tópica de sustancias en una situación médica son evidentes, y se podría suponer que si tal gel existiese, se conocería en este campo. No parecen existir tales sistemas de administración basados en geles, y las cremas, pomadas, polvos y geles viscosos usados en la actualidad no pueden rellenar completamente las laceraciones sin añadir presión y dañar la herida, y/o requerir irrigación y alguna forma de protocolo de lavado durante la extracción.

Gran parte de la técnica anterior en el área de la modulación con polioles de los geles de PVA borato parece hallarse en el área de la oftalmología, más que en el cuidado de heridas.

30 El uso de complejos borato/poliol para formular composiciones oftálmicas que contienen PVA se describe en la pat. de EE.UU. nº 5.505.953 (Chowhan). Esta patente enseña un método para superar la incompatibilidad de PVA con los boratos mediante la adición de polioles monoméricos tales como manitol o sorbitol. Esta patente se refiere solamente a composiciones oftálmicas, y describe el uso de PVA como potenciador de la viscosidad. La adición de polioliol detiene la salida de borato y PVA de la disolución, y el complejo tiene efectos antimicrobianos. La combinación de ingredientes descrita no tendría la reología y las propiedades de flujo de un gel tal como se necesita en la presente solicitud.

35 La solicitud de patente de EE.UU. Nº 20070059274 también se refiere a productos oftálmicos, y describe cómo se puede manipular la concentración de borato o PVA para alcanzar la viscosidad adecuada de la composición tras la activación del gel (es decir, tras la administración en el ojo). Si se desea una composición intensamente gelificante, se puede incrementar la concentración de borato o de polímero. Si se desea una composición más débilmente gelificante, tal como una composición parcialmente gelificante, se puede reducir la concentración de borato o de polímero. Se describe que otros factores pueden influir en las características gelificantes de las composiciones de la presente invención, tales como la naturaleza y la concentración de los ingredientes adicionales en las composiciones, p.ej., sales, conservantes, agentes quelantes, etc.

40 La patente de EE.UU. Nº 6444199, titulada Productos de interacción borato-diol sólidos para el uso en heridas, parece ser el artículo individual más cercano de la técnica anterior en el campo de la invención, y aborda el problema afrontado por los presentes inventores sobre cómo rellenar de manera eficaz una cavidad de una herida con una sustancia que puede administrar un ingrediente activo.

45 Esta patente describe cómo, dependiendo de la concentración del polímero o polímeros, el borato, y otros aditivos, si los hay, pueden variar la consistencia de un gel desde fluidos algo viscosos hasta sólidos amorfos rígidos. A las concentraciones seleccionadas de los componentes, los productos de reacción se comportan como sólidos auto-reparables o cicatrizables que serán fluidos a la temperatura corporal. Esta propiedad les proporciona un posible valor como rellenos de cavidades de heridas o masillas para heridas. Se pueden añadir otros componentes solubles e insolubles para conferir las propiedades deseadas, tales como una absorción incrementada de fluidos corporales o la cesión de fluidos.

55 Aunque el uso principal previsto para el producto del documento US 6444199 son los rellenos de cavidades de heridas, se mencionan otros diversos mercados médicos y no médicos, y éstos incluyen la administración de

fármacos, prótesis y almohadillas (reellenos o revestimientos formados in situ), y los mercados de juguetes y posiblemente el mercado de alivio del estrés para ejecutivos.

Para el uso como un relleno de cavidades de heridas, el documento US 6444199 explica que el producto debe ser lo suficientemente firme como para manipularlo, y sin embargo debe fluir a la temperatura corporal para adaptarse a la forma de la herida en alrededor de 10 a 30 segundos. El producto debe ser fácil de manipular y absorber o ceder humedad, o ambos. Los materiales usados deben ser biocompatibles, atóxicos, y no citotóxicos. A este respecto, las muestras de PVA (5% y 20%) con borato añadido no exhibieron citotoxicidad cuando se ensayaron en fibroblastos de ratón L929. De manera importante, esta patente no se ocupa de la modulación del sistema del gel para permitir la inclusión de ingredientes activos solubles.

Es evidente que hay mucha técnica anterior en el campo general, y que el problema afrontado por los presentes inventores es un problema conocido. Sin embargo, en la actualidad no parece haberse descrito o propuesto antes una formulación que tenga las propiedades de un gel como se describe en la presente memoria para el uso en el mercado del cuidado de heridas, que incluya una sustancia activa en un producto de administración tópica.

La infección de heridas se puede definir como la entrada, el crecimiento, la actividad metabólica y los efectos patofisiológicos resultantes de un microorganismo en el tejido de un paciente. Se ha demostrado que la infección afecta a la cicatrización de heridas para las heridas agudas y crónicas. *Staphylococcus aureus* y los estafilococos coagulasa negativos son las bacterias aisladas con más frecuencia en el tejido profundo de las heridas crónicas, y se ha informado que *S. aureus* está presente en hasta un 43% de las úlceras infectadas de las piernas y hasta un 88% de las úlceras no infectadas de las piernas.

Las infecciones bacterianas de heridas se tratan actualmente mediante el uso de antibióticos tópicos, tales como mupirocina, ácido fusídico y neomicina o antibióticos sistémicos, tales como las β -lactamas, macrólidos y metronidazol, o una combinación de ambos. Sin embargo, se ha informado de manera generalizada de la resistencia bacteriana a todos estos agentes, y actualmente existen numerosas bacterias resistentes a antibióticos, que incluyen *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), que es el patógeno principal aislado a partir de las infecciones nosocomiales de heridas resistentes a antibióticos. La resistencia creciente de las infecciones de heridas a los antibióticos sistémicos y tópicos ha hecho que el tratamiento eficaz sea más difícil y, por lo tanto, ha surgido interés en el desarrollo de regímenes de tratamiento nuevos.

La quimioterapia fotodinámica antimicrobiana (PACT) se define como un tratamiento médico mediante el cual una combinación de un fármaco sensibilizante y la luz visible provoca la destrucción selectiva de las células microbianas por medio de la generación de oxígeno singlete.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un sistema de gel PVA-borato que incorpora un ingrediente activo tal como un anestésico local, tal como hidrocloreuro de lidocaína, o antibióticos o compuestos fotosensibilizantes que formen parte de PACT y sean capaces de fotosensibilizar a las células bacterianas u otros patógenos, lo que les hace susceptibles al efecto fotodinámico.

La incorporación de ingredientes activos cambia la idoneidad y las propiedades reológicas del gel para el uso en una cavidad de una herida, y por lo tanto un objetivo adicional de la invención es hacer un gel según sea necesario que tenga propiedades de flujo adecuadas para rellenar una cavidad de una herida.

Un objetivo particular es incorporar un ingrediente o ingredientes activos, tales como hidrocloreuro de lidocaína o los fármacos usados en PACT, en hidrogeles de PVA-borato y modular las propiedades reológicas que permiten el flujo en el espacio de una herida y la extracción posterior sin irrigación o lavado.

Un objetivo adicional de la invención es proporcionar formulaciones de hidrogeles de PVA-borato para el uso en el tratamiento de heridas que incluyen laceraciones agudas, heridas crónicas y grandes heridas agudas, tales como quemaduras, heridas originadas por irregularidades vasculares y por una función anormal, heridas originadas por una infección por organismos virales, fúngicos y bacteriológicos, heridas en las que la cicatrización está afectada por organismos virales, fúngicos y bacteriológicos, heridas en tejidos epiteliales y no epiteliales, heridas en membranas mucosas y trastornos cutáneos tópicos.

Según la presente invención, se proporciona una formulación de gel, como se define en la reivindicación 1, adecuada para el uso tópico y para rellenar una cavidad de una herida y administrar un ingrediente activo en ella, y el gel tiene un intervalo de pH de 4,5 a 8,5, pero preferiblemente tiene un intervalo de pH de 6,5 a 7,5, y tiene una fuerza bioadhesiva e integridad cohesiva bajas, y está formado por un polímero que tiene funciones hidroxilo extensas, tales como PVA, un reticulador para formar interacciones asociativas entre y dentro de dicho polímero, preferiblemente, pero sin limitación, una forma de sal de boro que produce iones borato en disolución acuosa tal como bórax, al menos un compuesto que tiene un efecto beneficioso como ingrediente activo en la herida y al menos un modulador, y el modulador es una especie de peso molecular bajo que es capaz de unirse a borato o PVA en disolución acuosa por medio de la formación de mono-diol o di-diol, y puede reducir el pH de los hidrogeles de PVA-borato.

Preferiblemente, el modulador es un compuesto de peso molecular bajo que posee una diversidad de grupos

funcionales capaces de unirse a borato, y los grupos funcionales son preferiblemente grupos hidroxilo y el compuesto es preferiblemente un azúcar alcohólico, y lo más preferiblemente el modulador es D-manitol.

5 El D-manitol pertenece a un grupo de productos químicos descritos como azúcares alcohólicos. Otros azúcares alcohólicos, aunque pueden no ser tan eficaces como D-manitol, se pueden usar también para producir el mismo efecto que D-manitol. Además, también se pueden usar otras moléculas de peso molecular bajo que contienen dos grupos hidroxilo en átomos de carbono próximos, en posición *cis*, para unir borato y reducir el pH de los hidrogeles de PVA-borato.

10 Otros azúcares alcohólicos y compuestos que poseen las características y elementos estructurales de dos grupos hidroxilo en posición *cis* y unidos a átomos de carbono adyacentes o próximos para permitir la presentación de dos o más funciones hidroxilo en una conformación reconocible como una conformación *cis*, que se pueden usar en una formulación de gel de la presente invención, incluyen, pero no se limitan necesariamente a, maltitol, dulcitol, D-sorbitol, xilitol y meso-eritritol.

15 PVA se puede obtener con diversos grados de hidrólisis y con diversos pesos moleculares. Sin embargo, la reacción con borato no es diferente para las variantes de PVA, y lo único que cambiaría es la cantidad necesaria para producir un gel equivalente. Aunque PVA es el mejor polímero candidato, también se podrían usar otros polímeros con funciones hidroxilo extensas.

El PVA podría tener un peso molecular de 1.000 a 100.000. En general, el peso molecular usado en la práctica de la invención sería de 15.000 a 50.000, más preferiblemente 20.000 a 40.000.

20 En general, el gel tiene un grado de hidrólisis del 55 al 100%. Más en general, este es del 65 al 100%, y más preferiblemente del 75 al 99%.

La cantidad de borato usada para preparar el gel depende del tipo de PVA usado. En general, se podría usar del 0,5 al 5% de borato. Más en general, del 1,5 al 4%, y lo más preferiblemente del 2 al 3%

25 La cantidad de modulador añadida en la preparación del gel depende del PVA y del borato y de la elección del modulador. En general, se podría usar del 0,1 al 5%. Más preferiblemente, del 0,5 al 2%. Por ejemplo, manitol es un modulador mejor que glicerol, y por lo tanto sería necesario menos manitol que glicerol.

30 El modulador es esencial para la invención, ya que permite que el gel mantenga la estabilidad cuando se añade el ingrediente activo. Sin el modulador, la viscosidad del gel se desploma o el gel se contrae hasta formar grumos duros o experimenta una coacervación perjudicial, o se observa que exhibe una separación de las fases polimérica y de disolución en un sistema de dos fases mediante un proceso conocido como segregación. El modulador actúa para restablecer las propiedades que permiten que la formulación de gel se use en las cavidades para administrar ingredientes activos.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de un modulador en un gel de PVA - borato que incorpora un ingrediente activo para mantener el pH y la estructura del gel.

35 El gel de la invención se puede montar en o puede incorporar un soporte, tal como una malla o gasa. Esto puede ser ventajoso para cubrir una gran área superficial.

En una realización preferida, el ingrediente activo es una forma de sal de lidocaína, lo más preferiblemente hidrocloreto de lidocaína monohidrato. De manera alternativa, el ingrediente activo puede ser otro anestésico local de amida, tal como prilocaína, bupivacaína etc., o de hecho cualquier ingrediente activo que produzca un ácido conjugado y que sea estable en presencia de iones borato.

40 La presente invención también proporciona el uso de azúcares alcohólicos poli-funcionalizados para modular la formación de un sistema de gel de PVA-borato que incorpora un ingrediente activo, en el que el sistema de gel tiene unas propiedades de flujo que lo hacen adecuado para rellenar una cavidad de una herida.

45 La presente invención tiene en cuenta los efectos combinados de los azúcares poliólicos e hidrocloreto de lidocaína sobre las propiedades físicas de los hidrogeles de PVA-borato, y produce una formulación optimizada que sería adecuada para la administración tópica.

La invención se ilustra con referencia a los ejemplos siguientes y a las figuras y tablas, en las que

La Figura 1 muestra el efecto de la concentración creciente de PVA sobre el pH de los hidrogeles de PVA-borato.

La Figura 2 muestra el aparato usado para determinar la liberación de fármaco.

50 Las Figuras 3(a), 3(b) y 3(c) muestran el efecto de D-manitol sobre la apariencia física de hidrogeles de PVA-borato cargados con hidrocloreto de lidocaína.

La Figura 4 muestra el efecto que tiene el número de grupos hidroxilo por molécula de polioliol sobre la dureza del

5 hidrogel y la afinidad hacia los iones borato. La afinidad deriva de las medidas de reducción del pH producida por cantidades definidas de adición de poliol. Las reducciones de la afinidad son una estimación de la eficacia del proceso de unión entre poliol y borato. Cuanto mayor sea esta medida, más fuerte será la asociación entre los dos, y esta información expresa la capacidad de reducir el pH y la viscosidad de los hidrogeles de PVA-borato. Dichas reducciones del pH permiten la solubilización de cargas útiles deseadas si tales cargas útiles son compuestos de tipo ácido conjugado, tales como lidocaína HCl monohidrato.

La Figura 5(a) muestra el efecto de D-manitol y lidocaína HCl monohidrato sobre el pH de un hidrogel que consiste en un 10 % p/p de PVA y un 2,5% p/p de borato. La Figura 5(b) muestra el efecto de la concentración de D-manitol sobre el pH de una disolución acuosa que contiene un 5% p/v de borato).

10 Las Figuras 6(a), 6(b) y 6(c) muestran los efectos de la concentración de D-manitol y de lidocaína HCl monohidrato sobre la viscosidad, la dureza y la compresibilidad (respectivamente) de un hidrogel que contiene un 10% p/p de PVA y un 2,5% p/p de borato.

15 La Figura 7 muestra el perfil de liberación típico de lidocaína HCl monohidrato desde hidrogeles de PVA-borato a diferentes temperaturas, que resulta del estudio de la formulación seis. No obstante, otras formulaciones producen perfiles equivalentes, y por lo tanto este gráfico se puede tomar como una representación de todas las formulaciones. Liberación acumulativa de lidocaína HCl desde hidrogeles de PVA-borato a través de insertos para células con un tamaño de poro de 8,0 µm llevada a cabo a tres temperaturas, en la que la temperatura ambiente fue 26 °C. Los resultados se representan como la media ± desviación estándar (n=3; se representan barras de error positivas y negativas según sea adecuado por claridad) y la interrupción del eje va desde 600 hasta 1400 minutos.

20 La descripción siguiente resume las propiedades, interacciones y limitaciones de los hidrogeles de PVA-borato. También proporciona una percepción de las propiedades de los polioles (p.ej. D-manitol) y su interacción con bórax y los hidrogeles de PVA-borato.

La obtención de seis formulaciones candidatas y su producción se explican a continuación.

Obtención de las formulaciones candidatas

25 Ecuación (1)

$$pHp = pKa - \frac{\text{Log}_{10}(S - S_0)}{S_0} \quad (1)$$

Tabla (1)

Lidocaína HCl (%p/v)	pHp (sol. acuosa)	pHp (Gel)
1	≥7,79	≥8,15
2	≥7,34	≥7,75
3	≥7,12	≥7,45
4	≥6,98	≥7,26

30 La Ecuación (1) es una derivación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Se usa para determinar el pH (pHp) al que la base libre (lidocaína) de un ácido conjugado (hidrocloruro de lidocaína) comienza a precipitar de la disolución. El pHp depende de la solubilidad de la base libre (So = 0,015 Mol L⁻¹ = lidocaína), la cantidad de ácido conjugado añadido a la disolución (S = hidrocloruro de lidocaína) y el pKa del ácido conjugado (pKa = 7,9).

35 La Tabla (1) anterior muestra ejemplos de pHp de hidrocloruro de lidocaína en disolución acuosa y en el medio de hidrogeles de PVA-borato. La determinación del pHp en el medio acuoso se realiza mediante el uso de la ecuación (1), mientras la determinación del pHp en el medio de gel se obtiene experimentalmente. Aunque existen diferencias entre el pHp determinado en los medios acuoso y del gel (debido a las interacciones electrostáticas en el gel), es evidente que el hidrocloruro de lidocaína tiene una solubilidad mayor a valores de pH inferiores, p.ej. un 4% de hidrocloruro de lidocaína monohidrato es insoluble a valores de pH >7,26 en los hidrogeles de PVA-borato. Por lo tanto, como los hidrogeles de PVA-borato tienen en general valores de pH dentro del intervalo básico (> 7,5), sería necesaria la manipulación de los hidrogeles para solubilizar un 4% p/p de hidrocloruro de lidocaína y llevar a cabo una formulación adecuada para su propósito.

45 La Figura 1 muestra el efecto de incrementar la concentración creciente de PVA sobre el pH de los hidrogeles de PVA-borato. Es evidente, a partir de la Figura 1, que cuanto mayor sea el % p/p de PVA usado, menor es el pH del hidrogel. Sin embargo, también es evidente que el pH producido mediante cualquiera de las combinaciones de bórax o PVA no es menor de un pH 7,26. Mediante el uso de las pendientes de las representaciones anteriores, se puede

5 hacer una determinación de la concentración de PVA necesaria para producir un hidrogel con un pH < 7,26. Para un 0.5% y 1,0% p/p de bórax, la cantidad necesaria de PVA (+ 4% de lidocaína HCl) produjo un gel con propiedades de flujo indeseables (consistencia de un gel capilar). Para un 1.5%, 2,0% y 2,5% p/p de bórax, 19%, 17% y 13,5% p/p de PVA, respectivamente, fue necesario solubilizar teóricamente un 4% p/p de lidocaína HCl. Aunque se produjo un gel con las formulaciones que contenía un 1,5%, 2,0% y 2,5% p/p de bórax, contuvieron un precipitado de lidocaína, y fueron extremadamente viscosos. Como resultado, se añadió D-manitol a las formulaciones para reducir la viscosidad y el pH (fueron necesarias reducciones de pH adicionales para solubilizar completamente el hidrocloreto de lidocaína al 4% p/p).

Formulación (1)	Formulación (2)
19% p/p de PVA	19% p/p de PVA
2,5% p/p de bórax	2,5% p/p de bórax
4% p/p de lidocaína HCl	4% p/p de lidocaína HCl
0,5% p/p de D-manitol,	1,0% p/p de D-manitol
Hasta 100 g con agua desionizada	Hasta 100 g con agua desionizada

Formulación (3)	Formulación (4)
17% p/p de PVA	17% p/p de PVA
2,0% p/p de bórax	2,0% p/p de bórax
4% p/p de lidocaína HCl	4% p/p de lidocaína HCl
0,5% p/p de D-manitol	1,0% p/p de D-manitol
Hasta 100 g con agua desionizada	Hasta 100 g con agua desionizada

Formulación (5)	Formulación (6)
13,5% p/p de PVA	10% p/p de PVA
1,5% p/p de bórax	2,5% p/p de bórax
4% p/p de lidocaína HCl	4% p/p de lidocaína HCl
0,5% p/p de D-manitol	2,0% p/p de D-manitol
Hasta 100 g con agua desionizada	Hasta 100 g con agua desionizada

10 La Formulación (6) se produjo manteniendo constantes el PVA y bórax e incrementando la concentración de D-manitol hasta que el pH fue lo suficientemente bajo como para solubilizar el 4% p/p de Lidocaína HCl monohidrato.

15 Las formulaciones anteriores tienen propiedades físicas y de dosificación variables, como se muestra en la tabla siguiente (Tabla (2)). Aunque cada constituyente del gel afecta a sus propiedades, D-manitol tiene la mayor influencia. Por lo tanto, al igual que las seis formulaciones citadas, se pueden producir otras formulaciones variando la concentración de D-manitol para ajustar las propiedades. Por ejemplo, la Formulación 2 se puede producir con cantidades mayores de D-manitol, lo que producirá una formulación con propiedades adhesivas y cinética de liberación de fármaco relativamente mayores, a la vez que tendrá una dureza reducida (menos viscosa) y un pH reducido.

Tabla (2)

20

Formulación	pH (media \pm D.E.)	Dureza (N) (media \pm D.E.)	Adhesividad (N cm ⁻²) (media \pm D.E.)	Liberación de fármaco (%) (media \pm D.E.)
1	7,18 \pm 0,01	26,26 \pm 1,91	0,43 \pm 0,14	19,52 \pm 0,24
2	7,08 \pm 0,02	21,06 \pm 1,48	0,71 \pm 0,24	29,08 \pm 3,51
3	7,08 \pm 0,02	15,96 \pm 0,93	0,79 \pm 0,16	27,24 \pm 1,36
4	7,02 \pm 0,02	10,84 \pm 1,19	1,51 \pm 0,21	28,79 \pm 2,01
5	7,03 \pm 0,01	6,35 \pm 0,01	1,75 \pm 0,15	38,74 \pm 7,37
6	7,13 \pm 0,02	1,52 \pm 0,26	2,21 \pm 0,18	62,39 \pm 0,77

La liberación de fármaco describe el % de lidocaína HCl liberado después de seis horas, a 37 °C, desde la formulación hacia una cantidad suficiente de fase receptora para conseguir las condiciones de insaturación. Los métodos de análisis se explican con más detalle más adelante.

- 5 El poli(alcohol vinílico) (PVA) es un polímero hidrosoluble que forma complejos iónicos con una diversidad de iones y colorantes diazo secundarios cargados, tales como borato¹, vanadato², Rojo Congo³ e iones cúpricos⁴. De estos complejos iónicos, se prefiere el complejo iónico polimérico de PVA-borato, especialmente en cuanto a compatibilidad biomédica, a otras redes entrecruzadas, tales como las basadas en vanadato, por ejemplo, que exhiben una toxicidad apreciable para el tejido vivo. El mecanismo de formación del complejo PVA-borato se ha dilucidado previamente por medio de resonancia magnética nuclear de ¹³C y ¹¹B^{5,6}, y se cree que los medios subyacentes de formación de la red son una complejación di-diol formada entre dos grupos diol adyacentes del PVA por una parte y el ión borato por la otra. La reacción de entrecruzamiento es un procedimiento en dos etapas, por el que una complejación mono-diol inicial produce un poli(electrolito), que como resultado de la repulsión electrostática, provoca la prolongación de cadenas poliméricas individuales y produce un medio favorable estéricamente para que se dé la continuación de la reacción de complejación di-diol⁸.

Se dan entrecruzamientos tanto inter- como intra-moleculares como resultado de la reacción de complejación di-diol. Una vez que existen suficientes entrecruzamientos inter-moleculares, la red toma la forma de un sistema de gel. Esta gelificación depende del número de entrecruzamientos temporales inducidos formados, que depende de la concentración de iones borato y, en menor grado, de la concentración de PVA⁹⁻¹¹. Los iones borato, que forman los entrecruzamientos con PVA e inducen la repulsión electrostática aniónica en las cadenas, se producen por medio de la disociación acuosa de tetraborato sódico decahidrato (bórax) para proporcionar porciones equimolares de ácido bórico, iones tetraborato e iones de sodio¹¹. Los cationes de sodio atenúan la carga negativa total del poli(electrolito) y, al hacerlo, permiten que los entrecruzamientos borato-PVA estén más cerca entre sí. Esto incrementa de manera eficaz la densidad de entrecruzamientos²¹. La situación global, como describió Lin *et al.* (2005), es que la conformación de las cadenas de polímero resulta de un equilibrio entre su volumen excluido, la repulsión electrostática entre los complejos cargados unidos a las cadenas poliméricas y el efecto de apantallamiento de los iones de sodio libres asociados a los complejos cargados¹².

Los hidrogeles de PVA-borato son de especial interés para la administración tópica de fármacos, dadas sus propiedades de flujo únicas y características, que se han estudiado exhaustivamente por medio de medidas viscoelásticas dinámicas¹²⁻¹⁶. Estas propiedades se han atribuido a la vida finita (t_{vida}) de los entrecruzamientos termo-reversibles, mediados por borato. Por lo tanto, las propiedades viscoelásticas se pueden explicar en cuanto al módulo complejo (G): si la duración de una observación es larga (frecuencia baja) los entrecruzamientos tienen tiempo suficiente para disociarse ($t > t_{vida}$); el sistema se comporta como un líquido viscoso ($G'' > G'$). En contraste, si la longitud de una observación es corta (frecuencia elevada) los entrecruzamientos tienen un tiempo insuficiente para disociarse ($t < t_{vida}$), y el sistema se comporta como un sólido elástico ($G' > G''$)^{12,17,18}. De hecho, comienzan a parecerse a los entrecruzamientos hallados en los hidrogeles elásticos, unidos de manera covalente, tales como los hidrogeles de glutaraldehído-PVA, que no exhiben un flujo apreciable debido a una integridad estructural apreciable mantenida por los entrecruzamientos con una vida infinita¹².

Un uso potencial para los hidrogeles de PVA-borato es inducir una anestesia localizada en las superficies tópicamente expuestas, tales como las dejadas al descubierto durante las laceraciones cutáneas. En la actualidad, solamente se usan formulaciones inadecuadas, tales como la crema EMLA® (prilocaína 2,5%: lidocaína 2,5% p/v), gel de lidocaína-epinefrina-tetracaína (LET) preparado en hospital o en forma de disolución preparada en hospital de tetracaína (0,5%)-adrenalina (1:20,000)-cocaína (11,8%) para proporcionar anestesia local para heridas laceradas {{93 Anderson, A. B. 1990; 92 Hegenbarth, M. A. 1990; 91 Singer, A. J. 2001; }}. A diferencia de los hidrogeles de PVA-borato, estas formulaciones ofrecen poca permanencia en una herida, y se deben retirar con un lavado con solución salina. Sin embargo, como se ha demostrado que las formulaciones anteriores proporcionan una anestesia suficiente {{91 Singer, A. J. 2001; 93 Anderson, A. B. 1990; 92 Hegenbarth, M. A. 1990; }}, la incorporación de un

anestésico local en los hidrogeles de PVA-borato proporciona una formulación que es físicamente adecuada para el tratamiento de heridas laceradas (nuevas propiedades de flujo), a la vez que todavía tiene la capacidad de proporcionar una anestesia local eficaz.

- 5 La sal de hidrocloreto de lidocaína es una buena elección para la administración, debido a que tiene un inicio rápido de la acción y una larga duración de la acción. Sin embargo, la incorporación directa en hidrogeles de PVA-borato debe tener en cuenta su efecto potencial sobre la estabilidad de la red. La adición de lidocaína HCl a los hidrogeles de PVA-borato incrementará de manera eficaz la concentración de iones libres totales dentro del gel, y, al hacerlo, tendrá potencialmente un efecto profundo sobre la estructura interna de tales hidrogeles^{21,22}. El poli(electrolito) inicial formado entre borato y PVA atenúa la constante de complejación entre más interacciones de PVA y borato por medio de la repulsión electrostática. Sin embargo, este efecto se puede atenuar por el efecto de apantallamiento de los iones libres, tales como los que surgen de la inclusión de la forma de sal de una sustancia farmacológica⁹. Por lo tanto, los iones libres invierten cualquier reducción de la constante de complejación, y si la fuerza iónica adicional es suficiente, el sistema se entrecruza prodigiosamente y se segrega hasta un sistema de dos fases que no tiene uso práctico para la administración tópica.
- 15 La complejación de borato mediante polioles se ha estudiado exhaustivamente³. Penn *et al.* (1997) demostró que D-sorbitol y D-manitol (ligandos) forman monoésteres (un ligando) y diésteres (dos ligandos) con los iones borato, y el complejo con diéster es más favorable energéticamente. Además, no se observó que ningún ligando contuviera más de un ión borato, lo que es una consecuencia de las fuerzas electrostáticas que impiden que se una más de un ión borato a cada molécula de D-manitol/D-sorbitol. Además, Penn *et al.* (1997) demostró que los carbonos diol implicados en el monoéster/diéster afectaron a la estabilidad del complejo resultante. Por medio de estudios de modelización, se demostró que los carbonos 3, 4-diol dan lugar al complejo más favorable, porque tras la formación, los grupos hidroxilo libres parecen orientados hacia el centro y así estabilizan el complejo²⁶. D-manitol, por ejemplo, tiene una afinidad intensa por los iones borato, y se ha mostrado que si se añade a los hidrogeles de PVA-borato provoca que el sistema se fluidifique¹⁹. Esto es el resultado de que el D-manitol se una a los iones borato libres y retire iones borato de las moléculas de PVA. Este último proceso provoca que la red se fluidifique por los iones borato en exceso que se unen a D-manitol, y los iones borato unidos a las funcionalidades diol de PVA son captados por el D-manitol. Por lo tanto, D-manitol aumentará potencialmente la solubilidad del hidrocloreto de lidocaína (por medio de una reducción del pH mediante la unión de los iones borato libres - base de Lewis) y prevendrá la segregación provocada por los aniones de lidocaína (por medio de la reducción de los iones borato disponibles).
- 20 Un aspecto de esta invención es que el D-manitol actúa como un modulador de la viscosidad, un modulador del pH y como un medio para prevenir la segregación, o también reconocible como un proceso de sinéresis, del gel y las fases continuas.

Materiales y métodos

Materiales

- 35 Poli(alcohol vinílico) (PVA) (98-99% hidrolizado, PM = 31.000-50.000), tetraborato sódico decahidrato (bórax), hidrocloreto de lidocaína, xilitol, meso-eritritol, maltitol, D-manitol, D-sorbitol, dulcitol, 1,2-propanodiol, glicerol, propan-2-ol y D-manitol se adquirieron de Sigma-Aldrich Company Ltd. (Gillingham, Dorset, R.U.). Todos los reactivos y disolventes fueron de una calidad de laboratorio adecuada y se usaron sin purificación adicional.

Preparación y medidas del pH de los hidrogeles de PVA-borato

- 40 Se prepararon hidrogeles de PVA-borato (10% p/p de PVA y 2,5% p/p de bórax) combinando volúmenes iguales de disoluciones de reserva diferentes (20% p/p de PVA y 5% p/p de bórax) preparadas en agua desionizada. Se formó un gel homogéneo después de calentar la mezcla a 80 °C durante aproximadamente dos horas, con agitación periódica. Los geles se almacenaron durante 48 horas a temperatura ambiente para permitir la gelificación completa antes del estudio. Se añadieron excipientes, tales como lidocaína HCl y D-manitol, a la disolución de tetraborato sódico antes de la adición a la disolución de PVA.

El pH de las formulaciones de geles se registraron mediante el uso de un electrodo de punta Sensorex[®] (S175CD, Sensys Ltd, Stevenage), que está diseñado para penetrar y medir el pH de sistemas semi-sólidos. Las medidas del pH en las disoluciones de bórax (5% p/v), tras las adiciones sucesivas de D-manitol (5,0 x 10⁻³ moles), se registraron mediante el uso del mismo aparato con electrodo.

- 50 *Análisis de la textura*

El estudio de las propiedades mecánicas de los hidrogeles de PVA-borato se llevó a cabo mediante el uso de un analizador de texturas TA-XT2 (Stable Micro Systems, Haslemere, R.U.) en modo de análisis del perfil de texturas (TPA). Las formulaciones se colocaron en recipientes de poli(propileno) (44 mm de diámetro X 55 mm de profundidad) (Sarstedt[®], Wexford, República de Irlanda) habiendo eliminado las burbujas de aire de los geles tras reposar a temperatura ambiente (>6,0 h) antes de la investigación. La sonda tubular (10,0 mm de diámetro y 150,0 mm de longitud) se comprimió dos veces en cada muestra a una profundidad de 15,0 mm a una velocidad de 10,0 mm s⁻¹, con una separación de 15,0 s entre compresiones. Se hicieron cuatro medidas replicadas en cada caso a

temperatura ambiente.

La dureza y la compresibilidad, que se han usado previamente para definir las propiedades mecánicas de los hidrogeles, se obtuvieron de las representaciones de fuerza-tiempo producidas mediante el análisis de TPA³⁰. Los expertos en la técnica de TPA estarán familiarizados con la producción de dichas representaciones de fuerza-tiempo y la obtención de los datos de dureza y compresibilidad anteriormente mencionados. La dureza, la fuerza necesaria para llevar a cabo una deformación dada, se determinó mediante la fuerza máxima de la primera curva positiva de la representación fuerza-tiempo³⁰. La compresibilidad, el trabajo necesario para deformar el producto durante la primera compresión de la sonda, se determinó mediante el área bajo la primera curva positiva de la representación de fuerza-tiempo³⁰.

10 *Análisis de la viscosidad*

La viscosidad de los hidrogeles de PVA-borato se determinó a una fuerza de cizallamiento constante mediante el uso de la técnica de caída de esfera y aplicando la ecuación de Stokes, como se muestra en la Ecuación 2;

$$\eta = \frac{2(\Delta P)ga^2}{9v} \quad (2)$$

en la que η es la viscosidad a una fuerza de cizallamiento constante, ΔP es la diferencia de densidad entre la esfera y el gel, g es la aceleración debida a la gravedad ($9,807 \text{ m s}^{-1}$), a es el radio de la esfera y v es la velocidad obtenida experimentalmente de la esfera a través del gel de ensayo. La velocidad constante se obtuvo a partir del tiempo necesario para que la esfera metálica recorriera una distancia definida en el gel. Para asegurar que las medidas se tomaran tras alcanzar una velocidad terminal, la distancia definida se midió desde un punto en el que la esfera se había hundido 2,0 cm en el gel y se paró 5,0 cm antes de que la esfera alcanzara el fondo del recipiente. Se determinó la viscosidad para cada hidrogel y posteriormente se repitió para muestras replicadas ($n = 4$).

Comparación de la afinidad del poliol hacia los iones borato

Se usaron los siguientes polioles en esta investigación; maltitol, dulcitol, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, meso-eritritol, 1,2-propanodiol, glicerol. Además, también se investigó el efecto de propan-2-ol. Se estimó la afinidad de cada poliol hacia el borato mediante el uso de titulación directa y mediante el análisis de las características del gel. En el primer método, se añadieron adiciones graduales (1,0 ml) de una disolución de poliol 0,5 M a 100,0 ml de una disolución del 5% p/v de bórax y se registró el pH. Se calculó la reducción de borato libre y la reducción en porcentaje subsiguiente por $5,0 \times 10^{-3}$ moles de poliol mediante el uso de la Ecuación 3;

$$10^{(pH-pK_a)} [H_3BO_3]_0 = [B(OH)_4]_f \quad (3)$$

en la que $[H_3BO_3]_0$ es la concentración de ácido bórico, $[B(OH)_4]_f$ es la concentración de iones borato libres y pK_a es el pK_a del ácido bórico (obtenido a partir del pH inicial de la disolución del 5% p/v de bórax). La ecuación supone que la concentración de ácido bórico no cambia con la adición del poliol, y que solamente se dan iones monoborato a la concentración de bórax usada en el análisis (es decir, no existen agregados de borato). Estas suposiciones son coherentes con el trabajo de otros investigadores^{27,28}.

Además, se estimó el efecto de los polioles sobre la concentración de iones borato libres dentro del hidrogel mediante el uso de los cambios en el pH del gel tras la adición de un poliol definido. Se produjeron hidrogeles normales de un 10% p/p de PVA y un 2,5% de bórax que contenían cada poliol a una concentración de 0,1 molar. Se midió el pH de cada gel tras el equilibrio, y cada medida se llevó a cabo para cuatro muestras ($n=4$). De forma similar, se determinaron los cambios en la dureza del gel que surgieron de las variaciones de borato libre inducidas por la adición del poliol mediante el uso del análisis del perfil de la textura, como se describió anteriormente. Como antes, se hicieron cuatro medidas replicadas en cada caso a temperatura ambiente ($n=4$).

Estudios de liberación in vitro

Se estudió la liberación de fármacos unidimensional mediante el uso de insertos para cultivos celulares (Nunc®, N° 137508, Rochester, EE.UU.) construidos con una membrana integral de poli(carbonato) con un tamaño de poro de 8 μm , tal como se muestra en la Figura 2. Los insertos se usaron como la fase donante cargada de gel suspendidos en una fase receptora acuosa. Los insertos para células se modificaron para que tuvieran una colocación independiente elevando la base normal 1,0 cm de altura, lo que también aseguró una agitación eficaz bajo el lado receptor de la membrana permeable. El hidrogel (4,00 g) se añadió a los insertos y se registró su altura y peso dentro del inserto antes, y después, de las investigaciones de liberación *in vitro*.

Los experimentos de liberación comenzaron una vez que se colocaron los insertos cargados de gel en 100 ml de fase receptora, que se agitó a 250 rpm. Se usó un tampón fosfato (BP 1999, pH = 6,8) como fase receptora para imitar el medio ligeramente ácido de una herida infectada/inflamada³¹. Las condiciones de insaturación se mantuvieron a lo largo del experimento de liberación asegurando que el fármaco total posible en la fase receptora nunca superase el 10% de su solubilidad en este compartimento. A intervalos de tiempo definidos, se extrajeron 5,0 ml de fase receptora, se sustituyeron por tampón fresco y se determinó la concentración de lidocaína de manera

espectrofotométrica a 265 nm (espectrofotómetro de barrido UV-Visible Carey® 50). Los estudios de liberación *in vitro* se llevaron a cabo a temperatura ambiente, 37 °C y 50 °C. Una vez terminados, se midió de nuevo la altura y el peso del gel. Cada experimento de liberación se llevó a cabo tres veces (n = 3).

Tratamiento de datos y análisis estadístico

- 5 Para dilucidar el mecanismo de liberación de fármaco como una función de la temperatura, se ajustaron los datos de liberación de fármaco a la ecuación exponencial descrita por Peppas y mostrada en la Ecuación 4²⁵;

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (4)$$

10 en la que M_t es la cantidad de fármaco liberado a tiempo t , M_∞ es la cantidad total de fármaco en el sistema, M_t/M_∞ es la fracción de fármaco liberado a tiempo t , k es la constante cinética que incorpora las propiedades del sistema polimérico y el fármaco, y n es el exponente de difusión de la liberación de fármaco, usado para caracterizar el mecanismo de transporte del fármaco. Por lo tanto, el cálculo del exponente de liberación n permite la determinación del mecanismo de difusión en los sistemas poliméricos. Se usó solamente la región del primer 60% de liberación de fármaco con un perfil de liberación estable para determinar n , es decir, la región inicial de flujo elevado se excluyó de la determinación de n .

- 15 Se estudió el efecto de D-manitol e hidrocloreuro de lidocaína sobre la dureza, la compresibilidad y la viscosidad de los hidrogeles de PVA-borato mediante el uso de análisis bidireccional de la varianza (ANOVA) con un diseño factorial 5 X 7. Se empleó un análisis posterior, concretamente la prueba de Tukey, para comparar las medias de los grupos individuales. Además, se determinó el efecto de cada poliol sobre la dureza de los hidrogeles normales mediante el uso de ANOVA con un diseño factorial 1x7. Se empleó de nuevo la prueba de Tukey para el análisis posterior. P<0,05 indicó una significación para todas las comparaciones estadísticas.
- 20

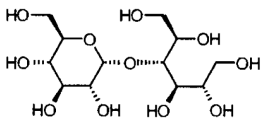
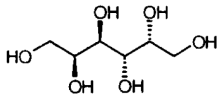
Resultados

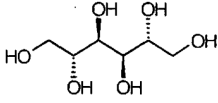
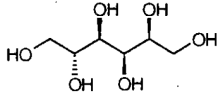
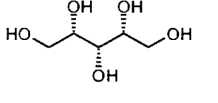
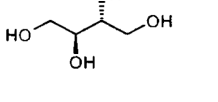
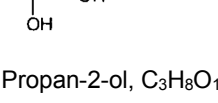
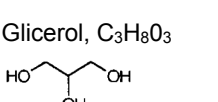
25 El efecto de D-manitol sobre la apariencia física de los hidrogeles de PVA-borato cargados con hidrocloreuro de lidocaína se muestra en la Figura 3(a), 3(b) y 3(c). Se eligió una formulación que contenía un 10% p/p de PVA y un 2,5% p/p de tetraborato sódico para esta investigación. Esta formulación se eligió porque poseía un grado elevado de dureza, compresibilidad y viscosidad, y así se podría adaptar a cualquier reducción de las propiedades físicas provocada por D-manitol o hidrocloreuro de lidocaína. A partir del examen de los resultados, es evidente que D-manitol incrementa la solubilidad del hidrocloreuro de lidocaína, tal como se demostró mediante la región de gel clara observada en la esquina superior derecha del diagrama de fases (Figura 3(a)). Además, D-manitol previene el efecto de segregación observado en los hidrogeles de PVA-borato provocado por las concentraciones de hidrocloreuro de lidocaína que superan el 3,0% p/v. Además, un hallazgo importante es que a medida que la temperatura se incrementa desde la temperatura ambiente pasando por 37 °C hasta 50 °C, se reduce progresivamente la solubilidad del hidrocloreuro de lidocaína. Esto es evidente en el movimiento progresivo de la región de interfase opaca-clara que abarca finalmente todas las concentraciones de lidocaína HCl (Figura 3(c)).

30

35 La Tabla 3 muestra el efecto de cada poliol sobre la concentración de borato libre, el pH y la dureza del hidrogel de ensayo (10% p/p de PVA y 2,5% p/p de bórax).

Tabla 3

poliol	% de reducción de borato libre / 0,0005 moles	pH del hidrogel con poliol 0,1 M	Dureza (N)
Maltitol, C ₁₂ H ₂₄ O ₁₁ 	7,25 ± 1,59	7,63 ± 0,019	2,79 ± 0,14
Dulcitol, C ₆ H ₁₄ O ₆ 	7,46 ± 1,41	7,67 ± 0,015	3,87 ± 0,38
D-manitol, C ₆ H ₁₄ O ₆	7,47 ± 1,10	7,74 ± 0,023	4,07 ± 0,25

poliol	% de reducción de borato libre / 0,0005 moles	pH del hidrogel con poliol 0,1 M	Dureza (N)
 D-sorbitol, C ₆ H ₁₄ O ₆	6,87 ± 1,25	7,79 ± 0,02	4,37 ± 0,31
 Xilitol, C ₅ H ₁₂ O ₅	4,97 ± 1,21	7,95 ± 0,038	5,18 ± 0,31
 Meso-eritritol, C ₄ H ₁₀ O ₄	4,97 ± 1,17	8,10 ± 0,01	9,01 ± 0,45
 1,2-propanodiol, C ₃ H ₈ O ₂	2,08 ± 0,78	8,39 ± 0,02	14,10 ± 0,5
 Propan-2-ol, C ₃ H ₈ O ₁	0,51 ± 1,09	8,393 +/- 0,012	14,30 +/- 0,65
 Glicerol, C ₃ H ₈ O ₃	3,36 ± 1,34	8,17 +/- 0,022	11,06 +/- 0,62
Sin poliol	-----	8,41 +/- 0,51	14,58 +/- 0,89

La tendencia abrumadora es que la afinidad por el borato se incrementa a medida que se incrementa el número de grupos hidroxilo por molécula. Existe un incremento evidente de la reducción del borato libre (tal como se observa mediante la reducción del pH) y de la dureza a medida que se incrementa esta característica estructural. De hecho, cada reducción secuencial del número de grupos hidroxilo por molécula, es decir, de 6 a 5 a 4 y así sucesivamente, dio como resultado incrementos significativos de la dureza del hidrogel, tal como se muestra en la Figura 4. Por ejemplo, se demostró que el hidrogel que contenía eritritol 0,1 molar (cuatro grupos hidroxilo por molécula) tuvo una dureza ($p < 0,001$) y compresibilidad ($p < 0,001$) significativamente mayores que el hidrogel cargado con xilitol 0,1 molar (cinco grupos hidroxilo por molécula). Si se mantuvo constante el número de grupos hidroxilo por molécula, como en dulcitol, D-manitol y D-sorbitol, no se observó ninguna diferencia significativa en la dureza. Además, se demostró que el efecto sobre la dureza de los grupos hidroxilo por molécula estaba inversamente relacionado con la afinidad del poliol hacia los iones borato. Esto se ilustra mediante la tendencia decreciente de la afinidad por el borato a medida que disminuye el número de grupos hidroxilo por molécula.

Además, se demostró que los hidrogeles cargados con propan-2-ol y 1,2-propanodiol 0,1 molar, con uno y dos grupos hidroxilo por molécula, respectivamente, no tuvieron efecto sobre la dureza del hidrogel al compararlos con el hidrogel que no contuvo poliol.

El efecto de la incorporación de D-manitol y lidocaína HCl sobre el pH de los hidrogeles de PVA-borato se muestra en la Figura 5(a). Es evidente que tanto D-manitol como, en menor grado, hidrocloreuro de lidocaína, reducen el pH del hidrogel ensayado (10% p/p de PVA y 2,5% p/p de bórax). De manera importante, el incremento de D-manitol provoca una reducción lineal del pH. Esto se puede comparar con el efecto de D-manitol sobre el pH a un 5% p/v de disolución de bórax, tal como se muestra en la Figura 5(b), que de nuevo exhibe una proporcionalidad inversa entre el pH y la concentración de D-manitol.

El efecto de la incorporación de D-manitol y lidocaína HCl sobre la dureza, la compresibilidad y la viscosidad se muestran en las Figuras 6(a), 6(b) y 6(c), respectivamente. De nuevo, la concentración de PVA y bórax se mantuvo constante (10% p/p de PVA y 2,5% p/p de bórax). En ausencia de lidocaína HCl, el incrementar el D-manitol a incrementos del 0,5% p/v provocó una reducción significativa entre etapas de la dureza y la compresibilidad de los hidrogeles de PVA-tetraborato hasta una concentración total de 2,5 % p/v de D-manitol. Por ejemplo, se demostró que el hidrogel que contuvo un 0,0% p/p de hidrocóloruro de lidocaína y un 1,5% p/p de D-manitol poseyó una dureza ($p < 0,001$) y compresibilidad ($p < 0,001$) significativamente mayores que el hidrogel que contuvo un 0,0% p/p de hidrocóloruro de lidocaína y un 2,0% p/p de D-manitol. Sin embargo, el incrementar el D-manitol un 0,5% p/v entre el 2,5% p/v y el 3,0% p/v no produjo un efecto significativo sobre la dureza y la compresibilidad. La tendencia observada en la dureza y la compresibilidad también es evidente para la viscosidad; excepto porque una vez que D-manitol supera el 2,0% p/v, no se observa una reducción adicional significativa. Además, a partir del análisis estadístico, fue evidente que existió una interacción entre lidocaína y D-manitol, ya que el efecto de añadir ambos en el mismo gel no es simplemente una reducción aditiva de las propiedades físicas, es decir, fue evidente un punto de saturación, en el que, a ciertas concentraciones de D-manitol, añadir hidrocóloruro de lidocaína no tuvo efecto sobre las propiedades físicas del hidrogel (el análisis bidireccional de la varianza puede identificar si una variable tiene un efecto significativo y si dos variables están interaccionando entre sí - una vez que se halla una interacción, se debe tratar cada grupo por separado para dilucidar la naturaleza de la interacción - lo que consume mucho tiempo para un diseño factorial de $5 \times 7 = 35$ grupos individuales). Con respecto a la dureza y la compresibilidad, el incrementar el hidrocóloruro de lidocaína en un 2% p/p (hasta el 4%) provoca una reducción significativa de la dureza y la compresibilidad de los hidrogeles cuando la concentración de D-manitol es $\leq 1,5\%$ p/v. Por ejemplo, se demostró que el hidrogel que contuvo un 1,0% p/p de hidrocóloruro de lidocaína y un 1,0% p/p de D-manitol poseyó una dureza ($p < 0,001$) y compresibilidad ($p < 0,001$) significativamente mayores que el hidrogel que contuvo un 3,0% p/p de hidrocóloruro de lidocaína y un 1,0% p/p de D-manitol. Sin embargo, cuando la concentración de D-manitol es mayor del 1,5% p/p (punto de saturación), el variar la concentración de hidrocóloruro de lidocaína del 0-4% p/p no tiene un efecto significativo sobre la dureza y la compresibilidad del hidrogel. Esta tendencia también es evidente con respecto a la viscosidad, excepto porque la concentración de saturación aparente de D-manitol por hidrocóloruro de lidocaína es del 0,5% p/p.

Los perfiles de liberación *in vitro* se muestran en la Figura 7. En esta parte del estudio, las cargas de lidocaína HCl (4,0% p/p), D-manitol (2,0% p/v), tetraborato sódico (2,5% p/v) y PVA (10,0% p/v) se mantuvieron constantes, y la temperatura fue la única variable que cambió. Es evidente que incrementar la temperatura provoca no solamente un incremento de la velocidad de liberación de hidrocóloruro de lidocaína, sino que también altera el mecanismo mediante el cual el fármaco abandona el sistema. Como se puede observar en la Tabla 4, el tiempo medio transcurrido para que se libere el 60% del fármaco ($t_{60\%}$) disminuye hasta 210 minutos para la liberación a 50 °C. De manera interesante, el exponente de liberación, tal como se calculó mediante el uso de las representaciones de logaritmos neperianos de los estudios de liberación de fármaco y aplicando la ecuación 4, también se incrementó a medida que se incrementó la temperatura.

Tabla 4

Tiempo para conseguir una liberación del 60% ($t_{60\%}$) y exponente de liberación correspondiente tal como se calculó mediante el uso de la Ecuación 4

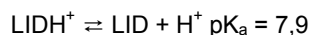
Temperatura / °C	$t_{60\%}$ / minutos	exponente de liberación
ambiente	390,48 ± 14,79	0,668 ± 0,095
37	336,59 ± 4,30	0,711 ± 0,025
50	238,42 ± 2,06	0,825 ± 0,012

Estos resultados indican un cambio en el mecanismo de liberación de fármaco, en el que la difusión es el mecanismo predominante cuando la temperatura es baja, cambiando de manera constante hasta uno que se aproxima a una cinética de orden cero a medida que la temperatura se eleva. De hecho, el perfil a 50 °C muestra pruebas de que la liberación de lidocaína se aproxima a la linealidad para el primer 60% de liberación de fármaco respecto del tiempo.

Discusión

Las matrices poliméricas de PVA-borato tienen un nuevo interés, ya que ofrecen un grupo único de propiedades de flujo características que hacen de ellos un vehículo eficaz de administración de anestésicos locales en heridas cavernasas. Su fuerza bioadhesiva e integridad cohesiva bajas aseguran que el sistema se puede retirar en forma de una pieza intacta y sin provocar un traumatismo adicional. Se ha estudiado exhaustivamente la formulación y liberación de fármaco de lidocaína HCl de las matrices poliméricas^{20, 24}. Mediante este trabajo se ha demostrado que sin la incorporación de D-manitol en el hidrogel polimérico de PVA-borato analizado, la compatibilidad del hidrocóloruro de lidocaína sería escasa, es decir, se forma un precipitado o el hidrogel se segrega. Un hallazgo importante de este trabajo ha sido demostrar que D-manitol es capaz de modificar la dinámica de entrecruzamiento

de estos hidrogeles, y por lo tanto mitiga el colapso de la red inducido iónicamente o previene la formación de precipitados inducida por lidocaína HCl. De hecho, se demostró que fue posible una incorporación de hasta y que superase el 4,0% p/v de lidocaína HCl en un gel homogéneo. Se debería recordar que la lidocaína HCl se disuelve en agua para formar una disolución ácida, tal como se muestra a continuación.



El ácido conjugado LIDH^+ se disociará ligeramente para formar la base de lidocaína relativamente insoluble LID (solubilidad = $0,015 \text{ mol L}^{-1}$). La formación de la base de lidocaína y cualquier precipitado posterior se puede relacionar con la concentración inicial de lidocaína HCl y el pK_a mediante la Ecuación 1²⁰;

$$10 \quad \text{pH}_p = \text{pK}_a - \text{Log}_{10} \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right) \quad (1)$$

en la que pH_p es el pH por encima del cual el fármaco comienza a precipitar de la disolución en forma de la base libre, pK_a es el pK_a del hidrocloreto de lidocaína (= 7,9), S_0 es la solubilidad de la base de lidocaína ($0,015 \text{ mol L}^{-1}$) y S es la concentración del hidrocloreto de lidocaína disuelto en la disolución. Según la ecuación (1), las disoluciones homogéneas se favorecen a pH bajo, y el fármaco disuelto se halla solamente en forma de la base libre por encima de un pH de 7,9. Por lo tanto, dada la alcalinidad inherente de los hidrogeles de PVA-borato (la disolución de bórax del 5% p/v es un tampón a pH 9,3 a 20°C), es potencialmente inalcanzable producir una disolución de lidocaína HCl a concentraciones terapéuticas en tales geles.

La solubilidad incrementada del hidrocloreto de lidocaína en los hidrogeles de PVA-borato, provocada por el D-manitol, tal como se muestra en la Figura 3, es el resultado de la unión de D-manitol a los iones borato libres del medio acuoso del gel¹⁹. Al unirse a los iones borato, el D-manitol disminuye el pH del hidrogel y por tanto aumenta la solubilidad de lidocaína HCl. Se puede observar a partir de la Tabla 1 que el factor determinante de la afinidad por el borato entre los polioles es el número de grupos hidroxilo por molécula. Cuantos más grupos hidroxilo haya disponibles, mayor será la posible asociación y la formación de un monoéster, y más probable será la formación de un complejo favorable energéticamente, como se observa con borato y los carbonos diol 3 y 4 de D-manitol. Además, los isómeros tales como dulcitol, D-sorbitol y D-manitol tienen afinidades similares por el borato, debido a que tienen una densidad equivalente de grupos hidroxilo en una estructura de cadena abierta. Esto se confirma mediante el efecto de dulcitol, D-manitol o D-sorbitol 0,1 molar sobre la dureza de los hidrogeles, en los que no se mostró una diferencia significativa (Figura 3). Se ha demostrado que maltitol, con la mayor densidad de hidroxilos por molécula, tiene la mayor afinidad por los iones borato. Se debería tener en cuenta, sin embargo, que maltitol es un disacárido, y es concebible que se pudieran unir dos iones borato a cada ligando. Aunque maltitol tiene una afinidad mayor por los iones borato globalmente, no hay ninguna ventaja en su uso, ya que su mayor masa molecular necesita que se incluya una masa mayor en la formulación para llevar a cabo la misma unión que una cantidad equivalente de D-manitol. Tras esto, se eligió D-manitol como el poliol de elección, debido a su afinidad, fácil disponibilidad y estatus farmacéutico regulado (manitol BP).

Al unirse a los iones borato libres, el D-manitol reduce de manera eficaz el pH del medio acuoso, tal como se confirma en la Figura 5, lo que da como resultado una solubilidad incrementada de lidocaína HCl. Además, la segregación, provocada por las concentraciones elevadas de lidocaína HCl ($\geq 3,0\% \text{ p/p}$), se inhibe de manera activa mediante D-manitol, un efecto que se puede explicar por la constante de complejación entre PVA y los iones borato. Se debería recordar que la segregación está provocada por un incremento de la constante de complejación con PVA debido a un incremento de la fuerza iónica. El incremento de la fuerza iónica, como resultado de la lidocaína HCl añadida, reduce el efecto de repulsión de la red de poli(electrolito), lo que a su vez provoca un incremento de la constante de complejación y el incremento resultante del entrecruzamiento de borato-PVA. Este incremento de la densidad de entrecruzamientos da como resultado la separación de fases y la segregación^{9,19}. Se deduce, por lo tanto, que si el D-manitol puede captar los boratos libres, estos últimos no están disponibles para la unión, y se evita la constricción de la red. Es importante indicar que, en ausencia de D-manitol, solamente las concentraciones de lidocaína HCl $\geq 3,0\% \text{ p/p}$ provocan la segregación, porque las concentraciones inferiores no producen cationes lidocaína- H^+ (ácido conjugado) ya que el pH ambiental de los hidrogeles es mayor de 7,9.

Este estudio ha demostrado que la solubilidad de lidocaína HCl en los sistemas de PVA-borato disminuyó a medida que se incrementó la temperatura, como se muestra en la Figura 3. Esto es un hallazgo importante, y se puede atribuir a la ruptura de la estructura interna de los hidrogeles de PVA-borato tras el calentamiento, tras lo cual se reduce la densidad de entrecruzamientos di-diol y se incrementan los iones borato libres disponibles. Este incremento de los iones borato libres eleva el pH, lo que provoca una reducción de la solubilidad de lidocaína HCl. El resultado final es un precipitado formado una vez que se supera la solubilidad de saturación de la base de lidocaína ($0,015 \text{ mol L}^{-1}$).

En la bibliografía está bien descrito que D-manitol tiene una afinidad mayor por los iones borato respecto de PVA, lo que significa que D-manitol competirá y retirará progresivamente los iones borato de los hidrogeles de PVA/borato,

provocando que el sistema se fluidifique¹⁹. La reducción progresiva de la densidad de entrecruzamientos de los hidrogeles de PVA-borato mediante una concentración creciente de D-manitol es evidente a partir del análisis de la textura y la viscosidad. La caracterización física demostró que incrementar el D-manitol en incrementos del 0,5% hasta una concentración final del 2,5% p/p para el análisis de la textura y hasta el 2% p/p para la determinación de la viscosidad produjo reducciones significativas en ambas (Figura 6). Esta reducción de las propiedades físicas del hidrogel se puede atribuir a la captación sucesiva tanto del borato libre como del borato unido a moléculas de PVA mediante D-manitol. Esta unión de los iones borato a D-manitol parece alcanzar un punto de saturación a concentraciones elevadas de D-manitol; p.ej., no hay una reducción significativa de la viscosidad incrementando el D-manitol al 2-3% p/p. Este efecto de saturación se explica por la reducción logarítmica de los iones borato a medida que se incrementa el D-manitol. Efectivamente, a concentraciones elevadas de D-manitol (>2,0% p/p), los incrementos adicionales provocan un pequeño cambio en el porcentaje de iones borato unidos. D-manitol provoca una reducción lineal del pH, lo cual, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, provoca una reducción logarítmica de los iones borato libres. Por lo tanto, a una concentración elevada de D-manitol (>2% p/p), solamente hay una pequeña cantidad de iones borato libres, y añadir más D-manitol tiene un efecto mínimo sobre la integridad del gel. Sin embargo, aunque está claro a partir del análisis físico que incrementar progresivamente el D-manitol reduce los iones borato unidos a PVA, no está claro qué porcentaje de iones borato se une a PVA o D-manitol. Para dilucidar las proporciones relativas de unión, sería necesario un análisis más sofisticado, tal como ¹¹B RMN. Además, a niveles bajos de D-manitol, incrementar el hidrocloruro de lidocaína en incrementos del 2% p/p reduce significativamente las propiedades físicas de los hidrogeles de PVA-borato. Esto se puede atribuir a la producción de iones H₃O⁺ por el ácido conjugado lid-H⁺. Los iones H₃O⁺ reaccionan con los iones borato (base de Lewis) para producir ácido bórico, lo que da como resultado una reducción neta de los iones borato libres. La reducción de los iones borato libres produce una reducción de los iones borato unidos, que a su vez provoca una reducción de las propiedades físicas del sistema. Este efecto está limitado por los niveles elevados de D-manitol, porque en tales condiciones los iones borato libres están a una concentración muy baja.

La investigación de la liberación de fármaco se llevó a cabo con una formulación que se consideró que poseía características de flujo favorables para la administración tópica de fármacos. A las tres temperaturas ensayadas se observaron patrones similares, concretamente una región inicial de flujo elevado seguida de una fase estable de liberación. El flujo elevado inicial se puede atribuir a un efecto de liberación rápida inicial, que se sabe que se da a lo largo de un periodo corto de tiempo, es impredecible y a menudo se da en hidrogeles como resultado de concentraciones superficiales superiores provocadas por la migración del fármaco hacia la superficie²⁰. El flujo en desarrollo tardó alrededor de 60 minutos en alcanzar un perfil más estable. Fue interesante observar que la duración del flujo anómalo inicial fue dependiente de la temperatura, y las temperaturas superiores produjeron un perfil más estable tras una duración más corta, lo que indica que esta fase inicial no se puede explicar simplemente por un efecto de liberación rápida. Pueden contribuir los efectos que surgen del hinchamiento del sistema y de la formación de un equilibrio con el medio circundante. En cualquier caso, la gran liberación de lidocaína al comienzo del perfil de liberación se podría considerar beneficiosa, porque los niveles elevados iniciales ofrecerán un efecto anestésico local rápido y eficaz en la localización de una herida seleccionada como objetivo.

La región de flujo estable (hasta un máximo del 60% del fármaco liberado) se usó para determinar el mecanismo de difusión por medio del cálculo del exponente de liberación, que se observó que se aproximaba a 1,0 a medida que se incrementó la temperatura ambiental. Esta alteración inducida por la temperatura en el mecanismo de liberación se puede explicar basándose en la concentración de iones borato libres, que se incrementa a medida que se incrementa la temperatura. La elevación consiguiente del pH fuerza a la base de lidocaína a formar un precipitado una vez que se alcanza la saturación. Este precipitado naciente actúa como un depósito de fármaco que sustituye constantemente la lidocaína soluble que se difunde fuera del sistema. De hecho, se puede observar que el hidrogel toma una apariencia opalescente cuando se calienta. Como resultado del efecto de depósito, se puede mantener de manera eficaz un gradiente de difusión constante mientras esté presente el precipitado. Este efecto fue más evidente para la liberación a 50 °C (n = 0,83), en la que todavía se observó el precipitado por todo el hidrogel aún después de haberse liberado el 60% del fármaco. En contraste, las temperaturas más frías dieron como resultado disminuciones del precipitado y del exponente de liberación hasta que, a temperatura ambiente (n = 0,66), no se observó el precipitado. Como consecuencia, el hidrogel a temperatura ambiente contiene fármaco completamente disuelto en una matriz hidrófila. Por lo tanto, no es sorprendente que la difusión a través de este sistema se aproxime a la raíz cuadrada del tiempo (n = 0,5), ya que esta relación se observa a menudo en las matrices poliméricas en las que el fármaco está disuelto completamente en el sistema.

En conclusión, se demostró que D-manitol era un excipiente eficaz y necesario para formular lidocaína HCl en los hidrogeles de PVA-borato. Se demostró que D-manitol evita la constricción de la red inducida por los efectos iónicos después de añadir una sal de hidrocloruro de una sustancia farmacológica. Se demostró que la Formulación 6 (4% de lidocaína, 2% de D-manitol, 10% de PVA y 2,5% de bórax) ofrecía un sistema de administración eficaz, que se caracterizó por una liberación rápida inicial y un mecanismo de liberación de fármaco dependiente de la temperatura, cambiando desde un sistema de difusión controlada hasta uno con las propiedades de un sistema de depósito. Las propiedades de flujo nuevas y la adhesión inocua de los hidrogeles de PVA-borato significan que son adecuados para la administración de fármacos a las superficies epiteliales expuestas, tales como las heridas laceradas.

Ejemplo 2

La formulación de geles que incluyen fármacos para la quimioterapia fotodinámica antimicrobiana (PACT), que se define como un tratamiento médico mediante el cual una combinación de un fármaco sensibilizante y la luz visible provoca la destrucción selectiva de células microbianas a través de la generación de oxígeno singlete. Tal gel se puede añadir a las heridas para prevenir y tratar la infección e infestación, tal como la provocada por SARM.

- 5 Una formulación típica se prepararía como para la lidocaína, e incluiría medicamentos tales como un derivado de hematoporfirina, clorinas y bacterioclorinas, ftalocianinas y derivados de las mismas, derivados de benzoporfirina, derivados de ácido 5-aminolevulínico (ALA), purpurinas, porfíricos, feoforbidas y verdinas, psoralenos y sus derivados, compuestos de antraciclina y sus derivados, compuestos de fenotiazinio tales como azul de metileno y azul de toluidina, cianinas tales como merocianina 540, colorantes de acridina, derivados de azul Nilo, y rodaminas tales como Rodamina 123.

A continuación se muestran ejemplos de formulaciones que contienen un compuesto fotosensibilizante como compuesto activo, PVA, reticulador y modulador.

Formulación (1)	Formulación (2)
20% p/p de PVA	22% p/p de PVA
2,5% p/p de bórax	2,3% p/p de bórax
0,5% p/p de azul de metileno	0,2% p/p de tetra-tosilato de meso-tetra (N-metil-4-piridil) porfina
0,5% p/p de D-manitol	1,5% p/p de D-manitol
Hasta 100 g con agua desionizada	Hasta 100 g con agua desionizada

15 El gel se puede usar para la aplicación tópica de sustancias farmacológicas en las siguientes áreas del cuerpo con el propósito de conseguir cualquiera o todas de absorción del fármaco hacia la circulación sistémica, absorción localizada del fármaco en las estructuras del tejido subyacente, tales como las capas epiteliales, la dermis y la epidermis, o la absorción localizada del fármaco en una cavidad o espacio asociado a las estructuras anatómicas mencionadas a continuación.

- 20 1. áreas de piel intactas, tales como la piel de las manos y pies, dedos del pie, piel de los brazos y piernas, piel del torso, piel de la cara, labios, orejas y cuello
2. áreas de piel intacta y piel que alberga pelo de las áreas genitales, axilas, cuero cabelludo y regiones anales
3. laceraciones agudas y áreas de traumatismo de la piel, tales como la piel de las manos y pies, piel de los brazos y piernas, piel del torso, piel de la cara, labios, orejas, conducto auditivo y cuello
- 25 4. laceraciones agudas y áreas de traumatismo de la piel y piel que alberga pelo de las áreas genitales, axilas, cuero cabelludo y regiones anales
5. en membranas mucosas, tanto normales como las que padecen cierta forma de traumatismo crónico o agudo, en la nariz, cavidades nasales, boca, membranas bucales, lengua, orofaringe, velo del paladar y recto
- 30 6. en membranas mucosas, tanto normales como las que padecen cierta forma de traumatismo crónico o agudo, en el aparato reproductor femenino inferior y superior, que incluye la vulva, la pared vaginal y el cuello del útero
7. en membranas mucosas, tanto normales como las que padecen cierta forma de traumatismo crónico o agudo, en el aparato reproductor masculino, que incluye todas las partes del pene
- 35 8. en membranas mucosas, tanto normales como las que padecen cierta forma de traumatismo crónico o agudo, halladas en el ojo, la membrana conjuntiva y los párpados
9. estructuras queratinizadas, tales como las uñas de los dedos, las uñas de los pies, la cutícula y la piel circundante.

Referencias

1. KUROKAWA H, SHIBAYAMA M, ISHIMARU T, NOMURA S, WU WI. Phase-behavior and sol-gel transition of poly(vinyl alcohol) borate complex in aqueous-solution. *Polymer*. 1992; 33(10):2182-2188.
- 5 2. SHIBAYAMA M, ADACHI M, IKKAI F, KUROKAWA H, SAKURAI S, NOMURA S. Gelation of poly(vinyl alcohol) vanadate aqueous-solutions. *Macromolecules*. 1993; 26(4):623-627.
3. Tsujimoto M, Shibayama M. Dynamic light scattering study on reentrant sol-gel transition of poly(vinyl alcohol)-congo red complex in aqueous media. *Macromolecules*. 2002; 35(4): 1342-1347.
4. Eliseev AA, Lukashin AV, Vertegel AA, Heifets LI, Zhiron AI, Tretyakov YD. Complexes of cu(II) with polyvinyl alcohol as precursors for the preparation of CuO/SiO₂ nanocomposites. *Materials Research Innovations*. 2000; 3(5):308-312.
- 10 5. BOWCHER TL, DAWBER JG. C-13 and B-11 nuclear magnetic-resonance study of the reaction of poly(vinyl-alcohol) with the tetrahydroxyborate ion. *Polymer Communications*. 1989; 30(7):215-217.
6. DAWBER JG, GREEN SIE. An B-11 nuclear-magnetic-resonance study of the reaction of the tetrahydroxyborate ion with polyhydroxy compounds. *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions i*. 1986; 82:3407-3413.
- 15 7. Lin HL, Yu TL, Cheng CH. Reentrant behavior of poly(vinyl alcohol)-borax semidilute aqueous solutions. *Colloid Polym Sci*. 2000; 278(3):187-194.
8. Lin HL, Liu WH, Liu YF, Cheng CH. Complexation equilibrium constants of poly(vinyl alcohol)-borax dilute aqueous solutions - consideration of electrostatic charge repulsion and free ions charge shielding effect. *J Polym Res -Taiwan*. 2002; 9(4):233-238.
- 20 9. PEZRON E, LEIBLER L, LAFUMA F. Complex-formation in polymer-ion solutions.2. poly-electrolyte effects. *Macromolecules*. 1989; 22(6):2656-2662.
10. PEZRON E, LEIBLER L, RICARD A, LAFUMA F, AUDEBERT R. Complex-formation in polymer ion solutions. 1. polymer concentration effects. *Macromolecules*. 1989; 22(3):1169-1174,
- 25 11. PEZRON E, RICARD A, LAFUMA F, AUDEBERT R. Reversible gel formation induced by ion complexation. 1. borax galactomannan interactions. *Macromolecules*. 1988; 21(4):1121-1125.
12. Lin HL, Liu YF, Yu TL, Liu WH, Rwei SP. Light scattering and viscoelasticity study of poly(vinyl alcohol)-borax aqueous solutions and gels. *Polymer*. 2005; 46(15):5541-5549.
- 30 13. KOIKE A, NEMOTO N, INOUE T, OSAKI K. Dynamic light-scattering and dynamic viscoelasticity of poly(vinyl alcohol) in aqueous borax solutions. 1. concentration-effect. *Macromolecules*. 1995; 28(7):2339-2344.
14. Nemoto N, Koike A, Osaki K. Dynamic light scattering and dynamic viscoelasticity of poly(vinyl alcohol) in aqueous borax solutions. 2. polymer concentration and molecular weight effects. *Macromolecules*. 1996; 29(5):1445-1451.
- 35 15. Takada A, Nishimura P, Koike A, Nemoto N. Dynamic light scattering and dynamic viscoelasticity of poly(vinyl alcohol) in aqueous borax solutions. 4. further investigation on polymer concentration and molecular weight dependencies. *Macromolecules*. 1998; 31(2):436-443.
16. Koga K, Takada A, Nemoto N. Dynamic light scattering and dynamic viscoelasticity of poly(vinyl alcohol) in aqueous borax solutions. 5. temperature effects. *Macromolecules*. 1999; 32(26):8872-8879.
- 40 17. Lin HL, Liu WH, Shen KS, Yu TL, Cheng CH. Weak gel behaviour of poly(vinyl alcohol)-borax aqueous solutions. *J Polym Res - Taiwan*. 2003; 10(3):171-179.
18. Ide N, Sato T, Miyamoto T, Fukuda T. Thermoreversible hydrogel of short-chain O-(2,3-dihydroxypropyl)cellulose/borax aqueous solution. microscopic versus macroscopic properties. *Macromolecules*. 1998; 31(25):8878-8885.
- 45 19. PEZRON E, LEIBLER L, RICARD A, AUDEBERT R. Reversible gel formation induced by ion complexation. 2. phase-diagrams. *Macromolecules*. 1988; 21(4):1126-1131.
20. Ostergaard J, Larsen SW, Parshad H, Larsen C. Bupivacaine salts of diflunisal and other aromatic hydroxycarboxylic acids: Aqueous solubility and release characteristics from solutions and suspensions using a rotating dialysis cell model. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 26(3-4):280-287.
21. Keita G, Ricard A. Continuous swelling or collapse of chemically crosslinked gel of poly(vinyl)alcohol by borate

- complexation. Polymer bulletin. 1990; 24:627-632.
22. Keita G, Ricard A, Audebert R, Perzon E, Leibler L. The poly(vinyl alcohol)-borate system: Influence of polyelectrolyte effects on phase diagrams. *polymer*. 1995; 36(1):49-54.
23. Higuchi T. Analysis of data on the medicament release from ointments. *J Pharm Sci*. 1962; 51:802-804.
- 5 24. Ricci EJ, Lunardi LO, Nanclares DMA, Marchetti JM. Sustained release of lidocaine from poloxamer 407 gels. *Int J Pharm*. 2005; 288(2):235-244.
25. PEPPAS NA. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharm Acta Helv*. 1985; 60(4):110-111.
- 10 26. Huang X, Chestang BL, Brazel CS. Minimization of initial burst in poly(vinyl alcohol) hydrogels by surface extraction and surface-preferential crosslinking. *Int J Pharm*. 2002; 248(1-2):183-192
27. Conner JM, Bulgrin VC. Equilibria between borate ion and some polyols in aqueous solution. *Journal of inorganic nuclear chemistry* 1967;29:1953-1961.
28. Roy GL, Laferriere AL, Edwards JO. A comparative study of polyol complexes of arsenite, borate and tellurate ions. *Journal of inorganic nuclear chemistry* 1957;4:106-114.
- 15 29. Penn SG, Hu H, Brown H, Lebrilla B. Direct analysis of sugar alcohol borate complexes in plant extracts by matrix-assisted laser desorption/ionization fourier transform mass spectrometry. *Anal. Chem*. 1997;69(1):2471-2477.
30. Jones, D.S., Woolfson, A.D. y Djokic, J. 1996, "Texture profile analysis of bioadhesive polymeric semisolids: mechanical characterization and investigation of interactions between formulation components", *J Appl Polym Sci*, vol. 61, págs. 2229-2234.
- 20 31. Punnia, M.A. 1987, "Evaluation of pH changes in inflammation of the subcutaneous air pouch lining in the rat, induced by carrageenan, dextran and staphylococcus", *Journal of oral pathology and medicine*, vol. 16, nº. 1, págs. 36-44.
32. Anderson, A.B.; Colecchi, C.; Baronoski, R.; DeWitt, T.G. Local anesthesia in pediatric patients: Topical TAC versus Lidocaine. *Annals of emergency medicine* 1990, 19, 519-522.
- 25 33. Hegenbarth, M.A.; Altieri, M.F.; Hawk, W.H. Comparison of topical tetracaine, adrenaline, and cocaine anesthesia with lidocaine infiltration for repair of lacerations in children. *Annals of emergency medicine* 1990 19 63-67.
34. Singer, A.J.; Stark, M.J. LET versus EMLA for pretreating lacerations: a randomized trial. *Academic Emergency Medicine* 2001 8 223-230.

30

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de gel adecuada para el uso para rellenar una cavidad de una herida y administrar un ingrediente activo en ella, que tiene un intervalo de pH de 6,5 a 7,5, una fuerza bioadhesiva e integridad cohesiva bajas y está formada de polímero de poli(alcohol vinílico) (PVA), un reticulador que es una forma de sal de boro que produce iones borato en disolución acuosa, al menos un compuesto que tiene un efecto beneficioso como ingrediente activo en la herida y al menos un modulador, y el modulador es una especie de peso molecular bajo que es capaz de unirse a borato o PVA en disolución acuosa por medio de la formación de un mono-diol o di-diol y que reduce el pH de los hidrogeles de PVA-borato;
- 10 en la que el modulador incluye al menos un compuesto elegido del grupo de manitol, maltitol, dulcitol, D-sorbitol, xilitol, y meso-eritritol; y
 en la que el ingrediente activo produce un ácido conjugado tras la disolución en solución acuosa, y es estable en presencia de iones borato o produce una base conjugada y es estable en presencia de iones borato.
- 15 2. Una formulación de gel según la reivindicación 1, en la que el poli(alcohol vinílico) tiene un peso molecular de 15.000 a 50.000.
3. Una formulación de gel según la reivindicación 2, en la que el poli(alcohol vinílico) tiene un peso molecular de 20.000 a 40.000.
4. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un grado de hidrólisis del 75 al 99%.
- 20 5. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de borato usada es del 1,5 al 4% en peso.
6. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de modulador añadida en la preparación del gel es del 0,1 al 5% en peso.
7. Una formulación de gel según la reivindicación 6, en la que la cantidad de modulador añadida en la preparación del gel es del 0,5 al 2% en peso.
- 25 8. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ingrediente activo es un anestésico local.
9. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ingrediente activo es una forma de sal de lidocaína.
- 30 10. Una formulación de gel según la reivindicación 8, en la que la forma de sal de lidocaína es hidrocloreto de lidocaína monohidrato.
11. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el ingrediente activo se elige de prilocaína, bupivacaína u otro ingrediente activo que produce un ácido conjugado tras la disolución en solución acuosa y es estable en presencia de iones borato.
- 35 12. Una formulación de gel según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el ingrediente activo se elige de mupirocina u otro ingrediente activo que produce una base conjugada y es estable en presencia de iones borato.
- 40 13. El uso de un modulador para mantener el pH y la estructura del gel en un gel de poli(alcohol vinílico)-borato que incorpora un ingrediente activo, en el que el modulador incluye al menos un compuesto elegido del grupo de manitol, maltitol, dulcitol, D-sorbitol, xilitol, y meso-eritritol; y en el que el ingrediente activo produce un ácido conjugado tras la disolución en solución acuosa, y es estable en presencia de iones borato o produce una base conjugada y es estable en presencia de iones borato.

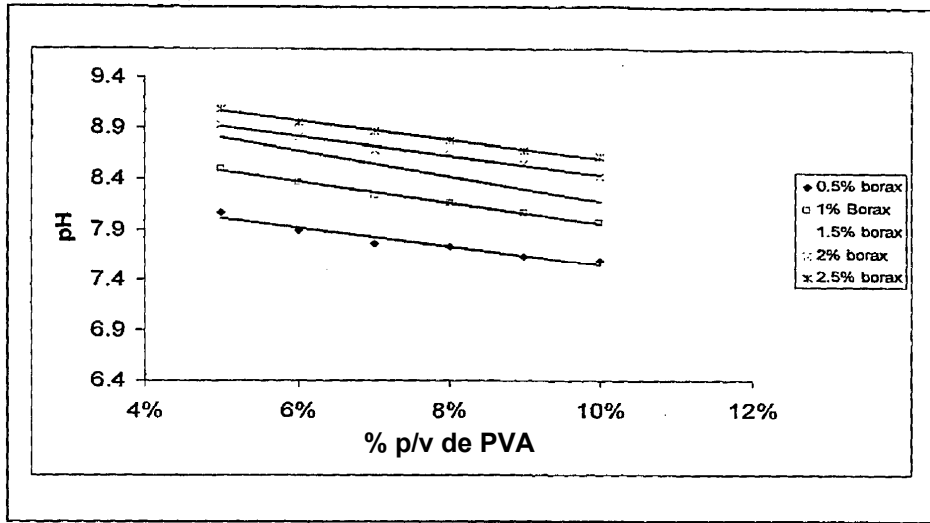


Figura 1

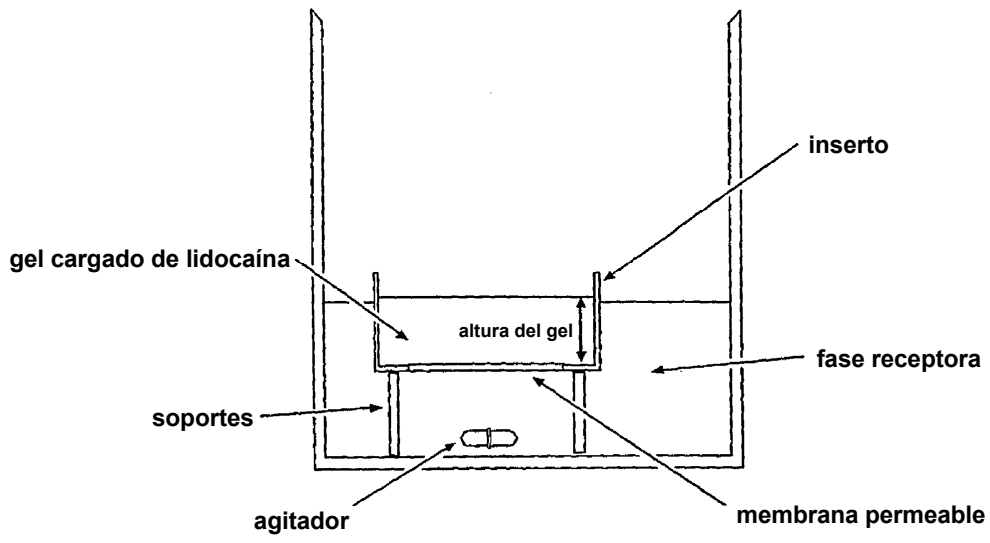
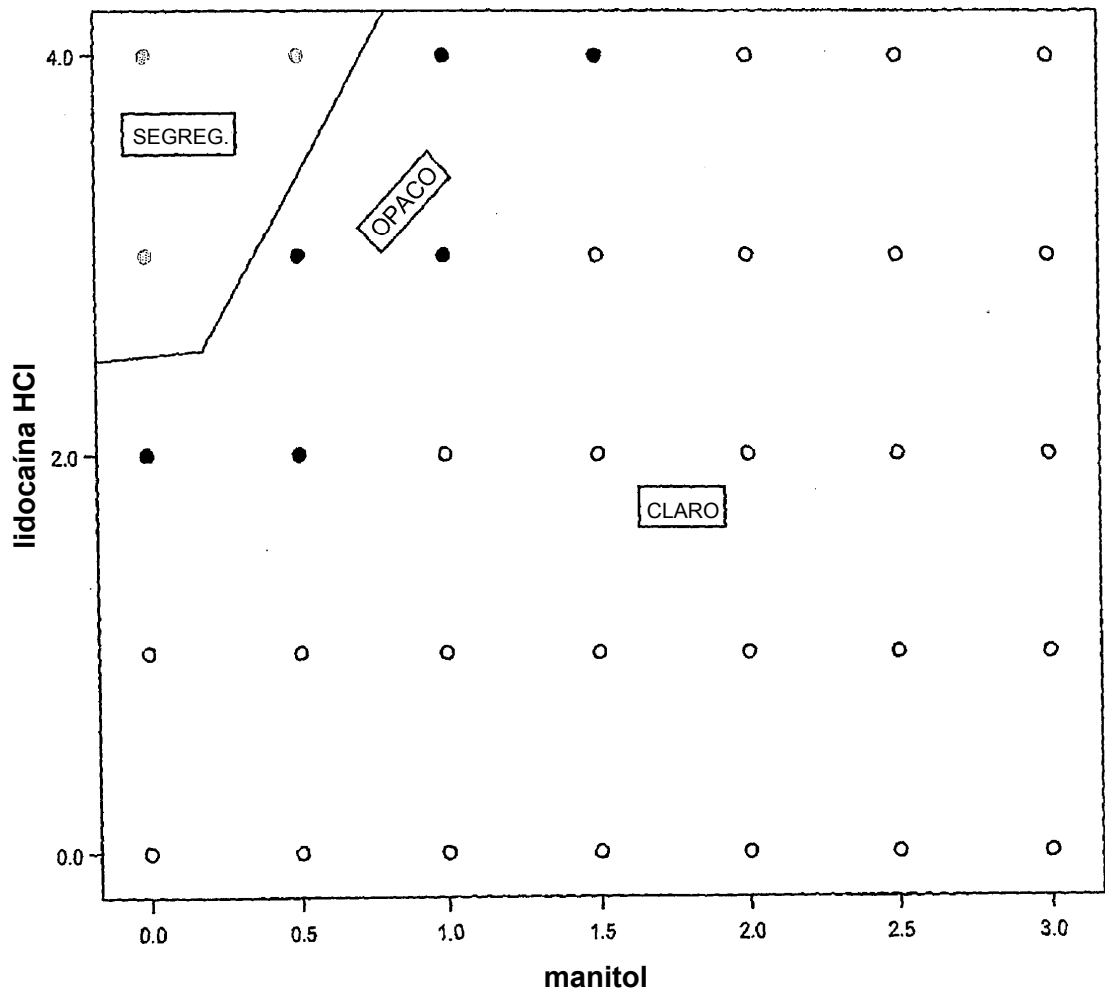


Figura 2

Gráfico que muestra el efecto de D-manitol sobre la solubilidad y apariencia de hidrogeles del 10% de PVA(3)/2,5% de bórax que contienen lidocaína HCl a temperatura ambiente.

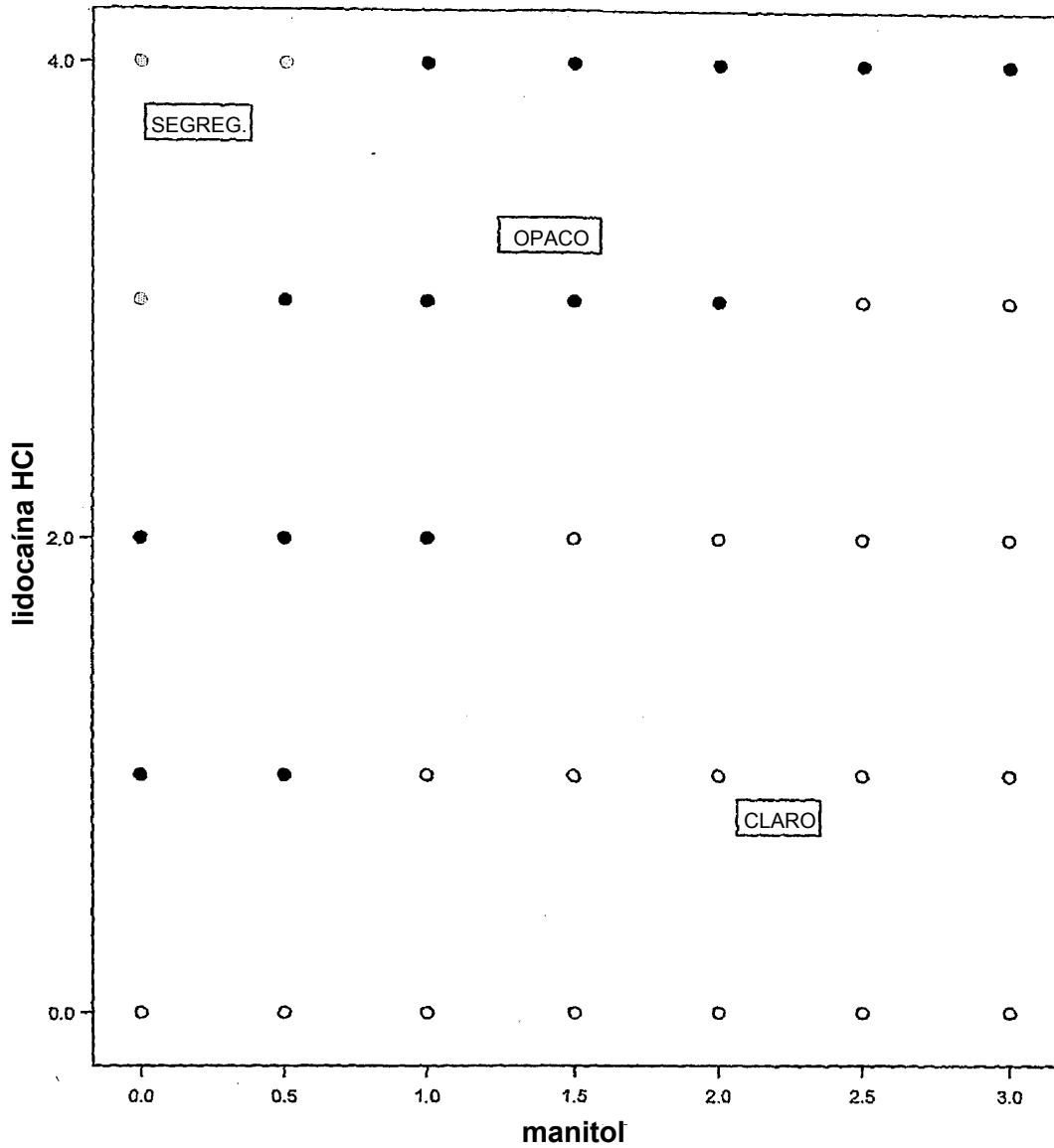


SEGREGADO = El hidrogel se ha separado en dos fases
 OPACO = El hidrogel contiene base de lidocaína en exceso (por encima de la saturación)
 CLARO = El hidrogel producido es claro y homogéneo

Figura 3(a) – Diagrama difásico = Temperatura ambiente

Figura (3b) – Diagrama difásico = 37 °C

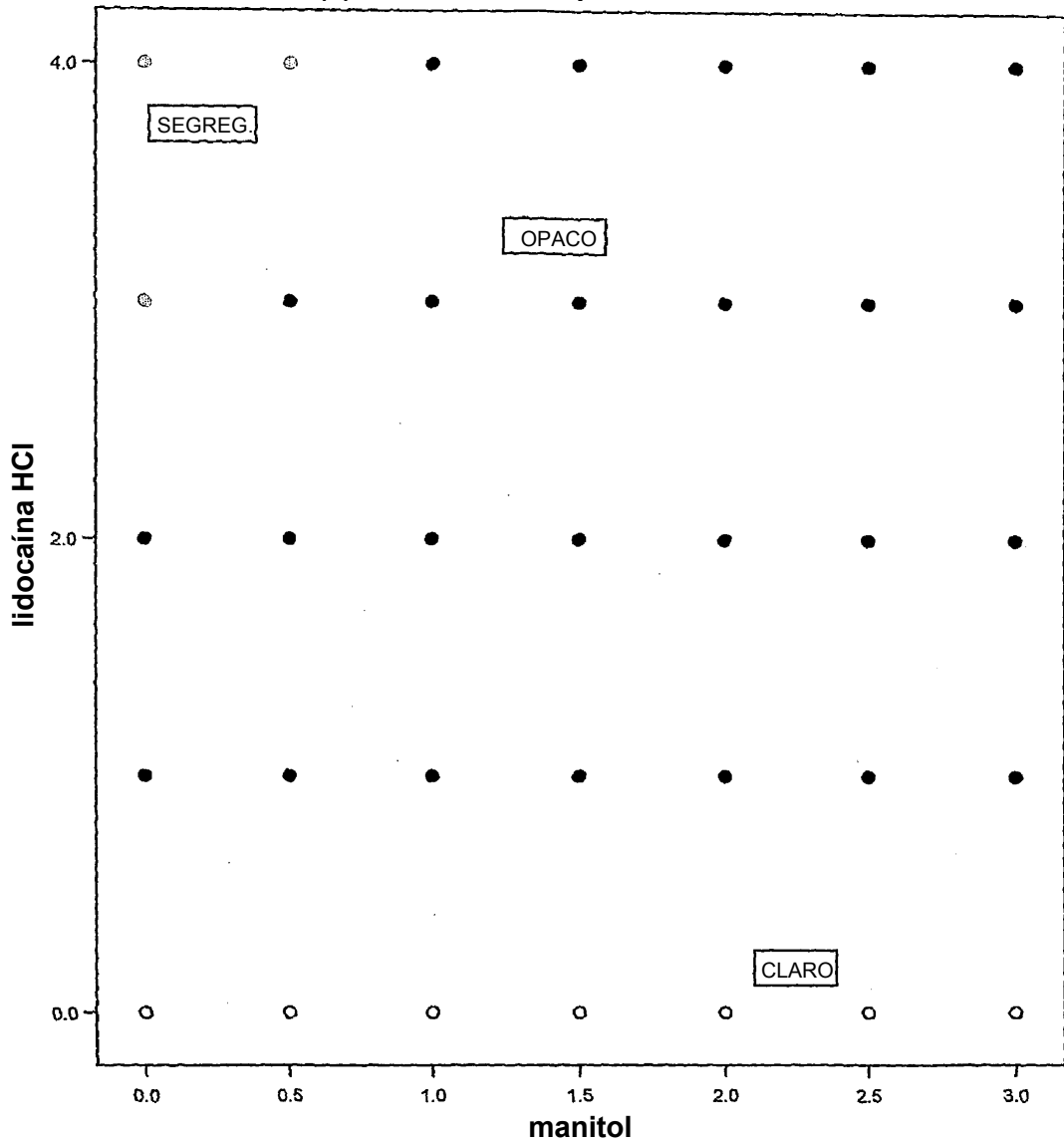
Gráfico que muestra el efecto de D-manitol sobre la solubilidad y apariencia de hidrogeles del 10% de PVA(3)/2,5% de bórax que contienen lidocaína HCl a 37 °C



SEGREGADO = El hidrogel se ha separado en dos fases
 OPACO = El hidrogel contiene base de lidocaína en exceso (por encima de la saturación)
 CLARO = El hidrogel producido es claro y homogéneo

Figura (3c) – Diagrama difásico = 50 °C

Gráfico que muestra el efecto de D-manitol sobre la solubilidad y apariencia de hidrogeles del 10% de PVA(3)/2,5% de bórax que contienen lidocaína HCl a 50 °C



SEGREGADO = El hidrogel se ha separado en dos fases
 OPACO = El hidrogel contiene base de lidocaína en exceso (por encima de la saturación)
 CLARO = El hidrogel producido es claro y homogéneo

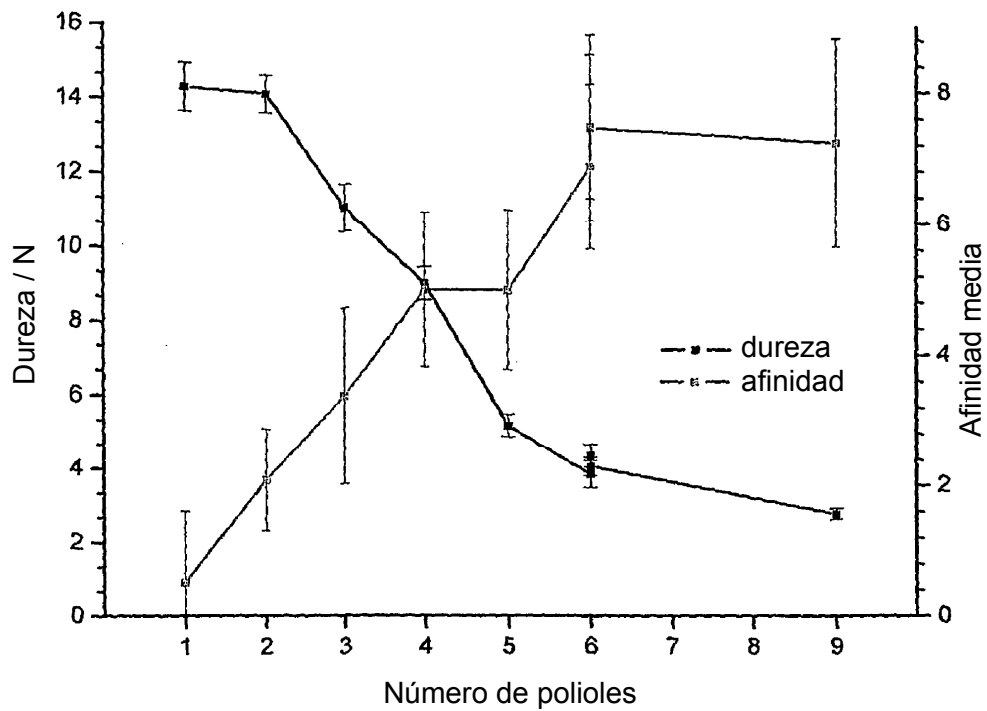


Figura 4 Relación entre el número de polioles (numero de grupos hidroxilo en el modulador) y la dureza del gel resultante y la afinidad. La afinidad se define como el $\%[\text{iones borato}]_t / 0,0005 \text{ moles}^{-1}$, y es el $\%$ de reducción de los iones borato libres por cada 0,0005 moles de polirol, tal como se explica en las ecuaciones (3).

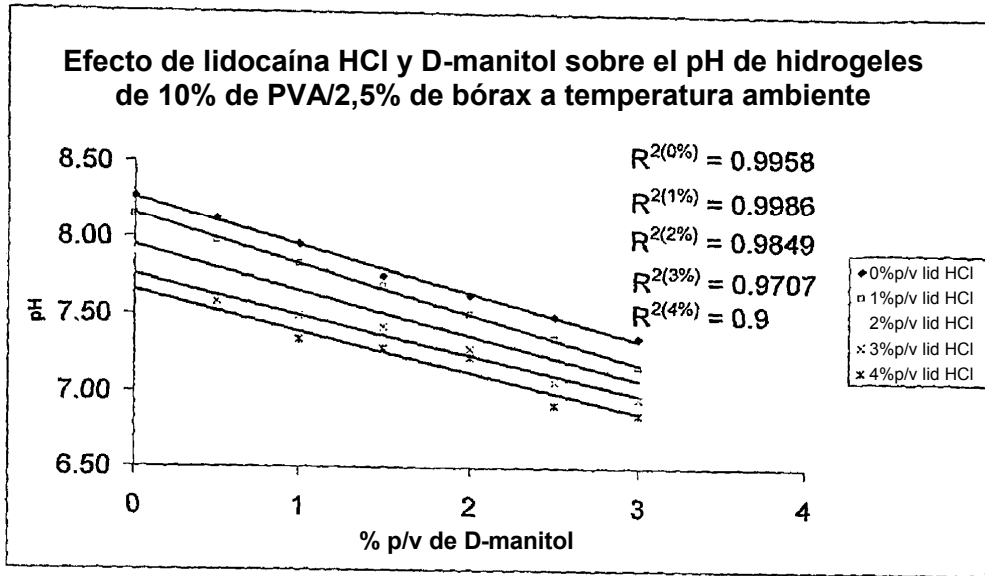


Figura 5(a)

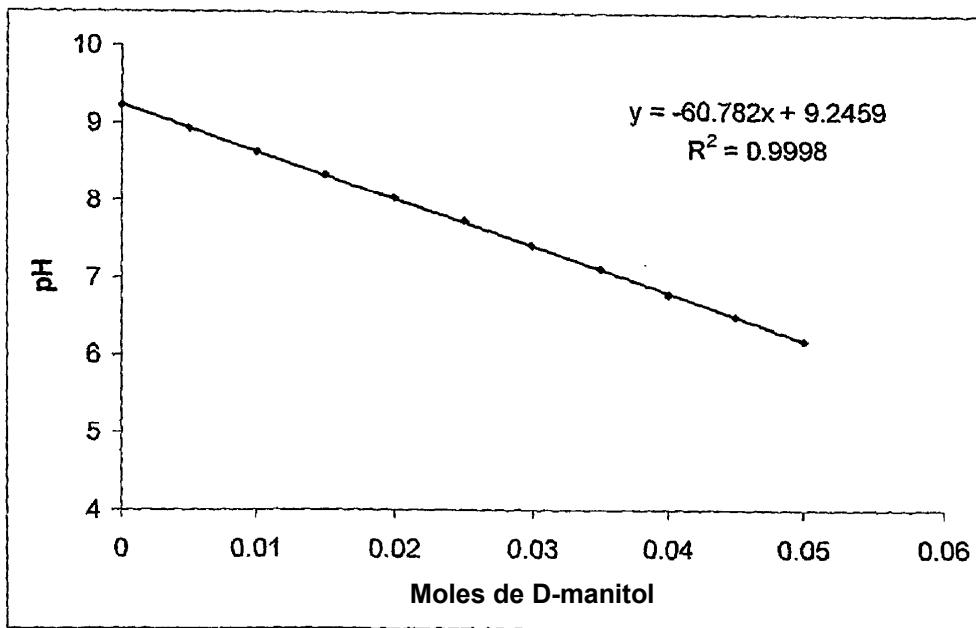


Figura 5(b)

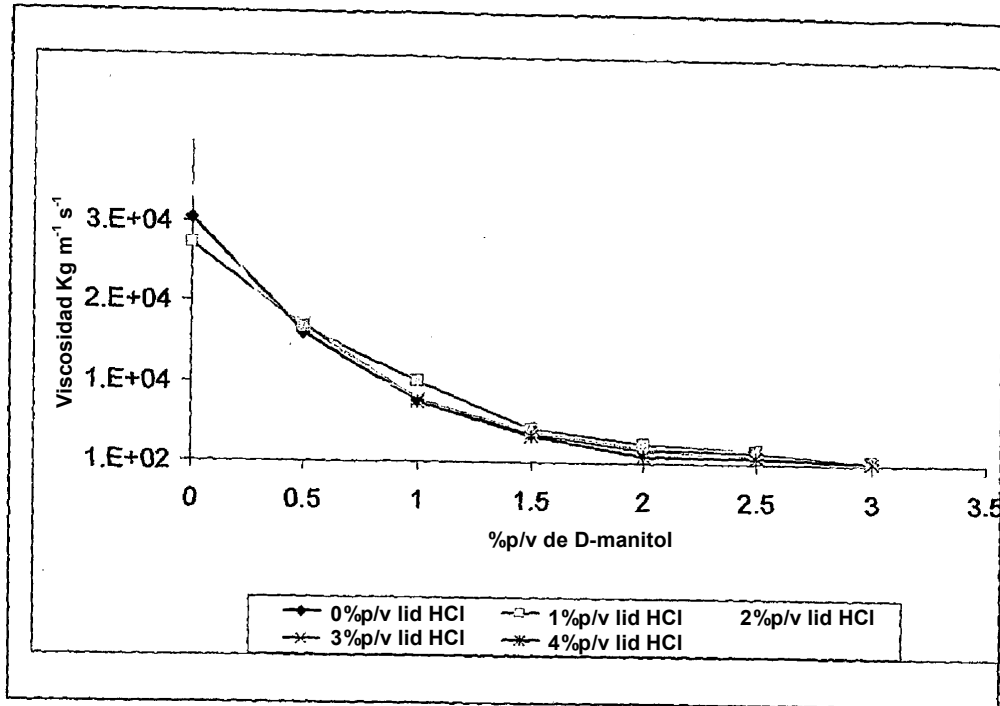


Figura 6(a)

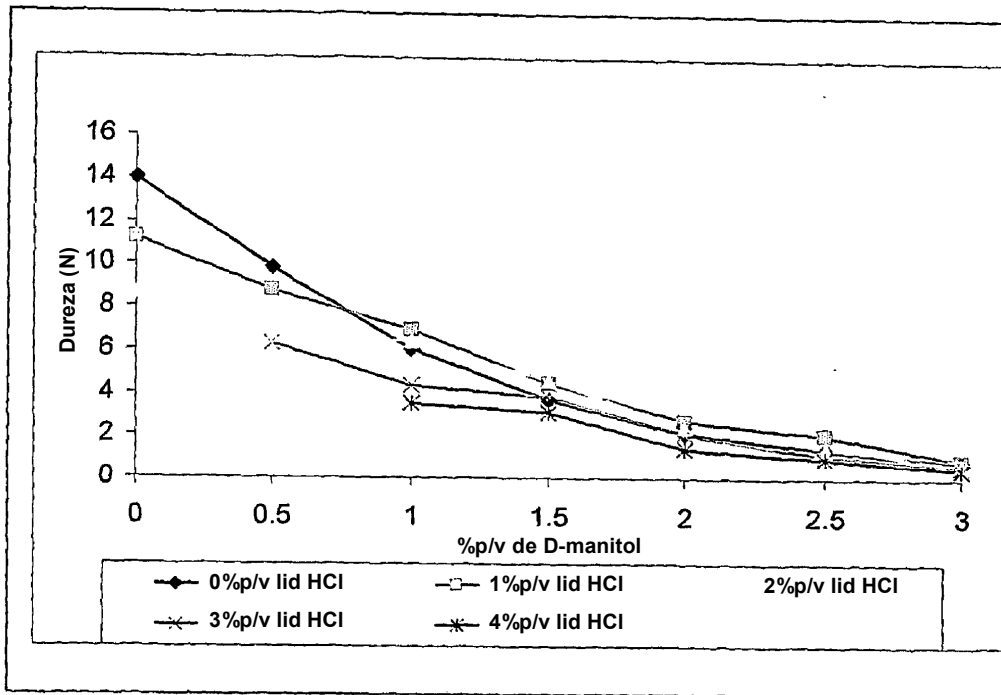


Figura 6(b)

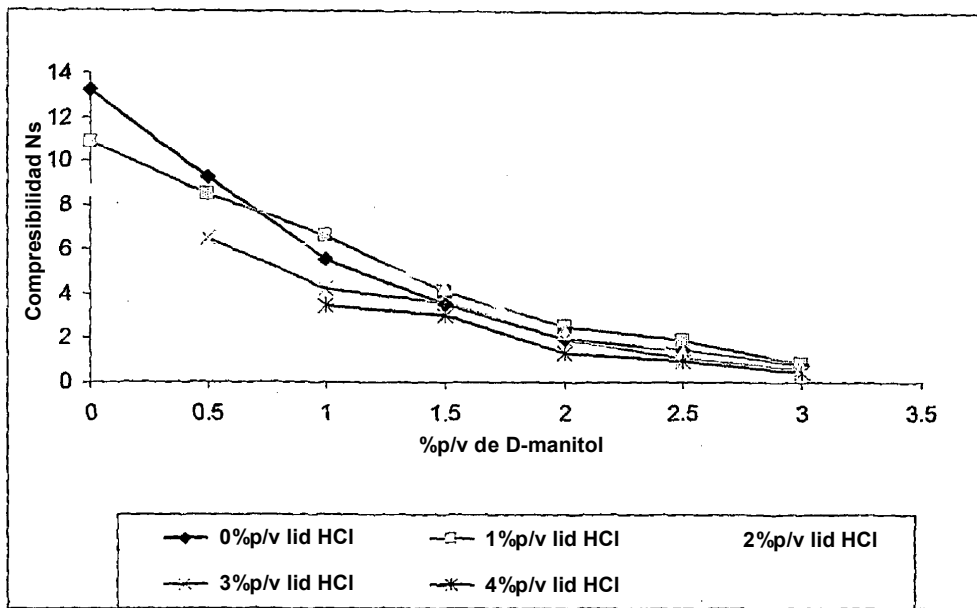


Figura 6(c)

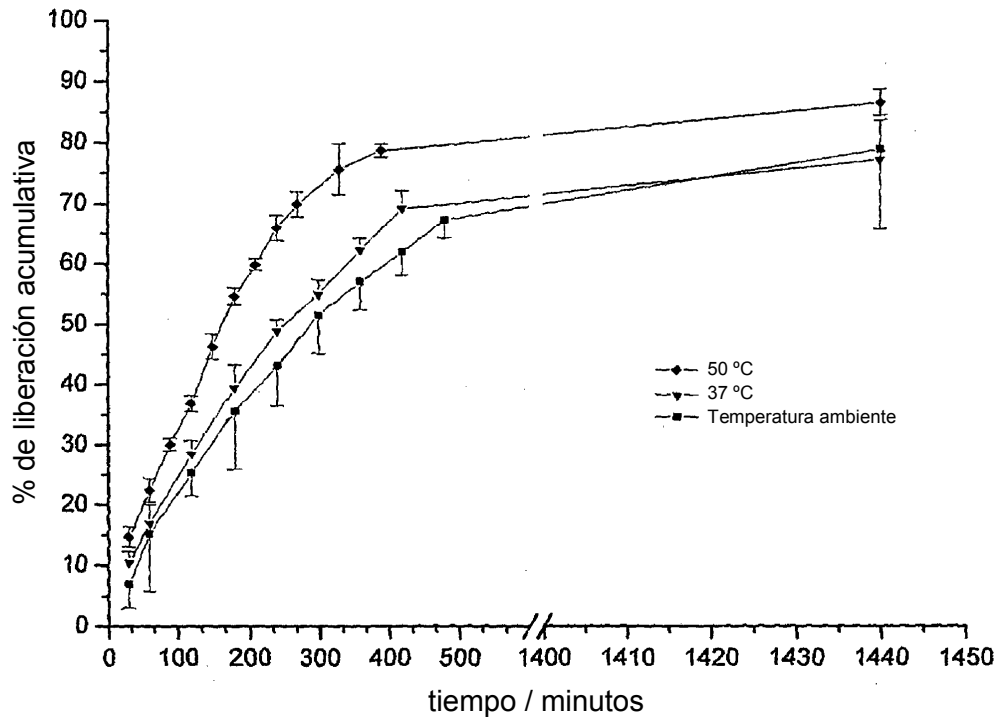


Figura 7. Liberación acumulativa de lidocaína HCl desde hidrogel de PVA-borato a través de insertos para células con un tamaño de poro de 8,0 µm llevada a cabo a tres temperaturas, en la que la temperatura ambiente fue 26 °C. Los resultados se representan como la media \pm desviación estándar (n=3; se representan barras de error positivas y negativas según sea adecuado por claridad) y la interrupción del eje va desde 600 hasta 1400 minutos.