

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 952**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2011** **PCT/CZ2011/000116**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012** **WO12097763**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2011** **E 11819049 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019** **EP 2665464**

54 Título: **Un vehículo para la administración oromucosa, especialmente sublingual de sustancias fisiológicamente activas**

30 Prioridad:

17.01.2011 CZ 20110024

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

01.06.2020

73 Titular/es:

INSTAR TECHNOLOGIES A.S. (100.0%)
nám. Tomáše Bati 419
391 02 Sezimovo Ústí

72 Inventor/es:

STRANSKA, DENISA;
KLABANOVA, ADELA;
DOLEZAL, PAVEL;
VRBATA, PETR;
BERKA, PAVEL y
MUSILOVA, MARIE

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 763 952 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

Un vehículo para la administración oromucosa, especialmente sublingual de sustancias fisiológicamente activas

5 **Campo Técnico**

La invención se refiere a un vehículo para la administración oromucosa, especialmente sublingual de sustancias fisiológicamente activas, especialmente fármacos.

10 **Estado de la Técnica**

En la actualidad, la terapia de muchas enfermedades está relacionada con la administración de fármacos. La forma más común de administración de fármacos es la administración oral por la boca, relacionada con la ingestión de tabletas o cápsulas, después de lo cual el fármaco pasa a través del tracto gastrointestinal (TGI), donde el fármaco se libera gradualmente, especialmente en el estómago y el intestino. Después de la administración sistémica (en contraste con la administración destinada únicamente a la acción local en el TGI), el fármaco es absorbido, principalmente en una cierta proporción, desde el TGI a la sangre o al sistema linfático y es transportado por éste principalmente al hígado. Durante toda esta ruta, el fármaco se está transformando de cierta manera. En muchos casos, su eficiencia se reduce y, con respecto a esto, se debe aumentar la dosis necesaria para garantizar la acción deseada. Esto puede causar un aumento de los efectos secundarios indeseables de dicho fármaco. Existe un grupo importante de fármacos y / o sustancias fisiológicamente activas entre las cuales, por ejemplo, se puede mencionar la insulina. Al pasar a través del tracto gastrointestinal y / o al ser absorbido por su pared, especialmente por el estómago y la pared intestinal, o durante el primer paso posterior a través del hígado, son completamente o en gran medida inactivados o divididos en metabolitos inactivos. Por lo tanto, hay otras rutas, por ejemplo, rutas parenterales de administración de dichos fármacos (excluyendo el TGI). Éstas incluyen, por ejemplo, la absorción de una tableta sublingual a través de la mucosa de la cavidad bucal, la absorción de parches o tiritas en la piel, o la administración intravenosa por inyección o infusión.

Por ejemplo, la insulina se administra por vía subcutánea, ya sea utilizando una aguja hipodérmica, inyectores de insulina o bombas. La administración sublingual de esta sustancia parece ser imposible en la actualidad, ya que se inactiva en contacto con la saliva y su absorción desde una superficie de absorción mal definible es, en principio, muy variable.

Otro grupo de sustancias fisiológicamente activas, en que la administración sublingual parece ser razonable, está representado por sustancias bien absorbibles con un rápido inicio de acción. Estos son los fármacos que pertenecen a los grupos terapéuticos que tratan, por ejemplo, dolor de migraña, ataques de dolor que se acercan rápidamente en la terapia del cáncer, ansiedad y estados de pánico.

Otros grupos de sustancias terapéuticamente interesantes, para los cuales la administración sublingual parece posible y ventajosa, están representados por los fármacos para la mitigación y la terapia de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia.

Las ventajas generales de la administración sublingual de fármacos incluyen la penetración rápida de la sustancia fisiológicamente activa a través de una membrana biológica relativamente delgada y permeable, que no ejerce su propia actividad enzimática y cuya vasculatura no conduce las sustancias absorbidas directamente al hígado. Por lo tanto, la administración sublingual parece ser ventajosa para la administración de fármacos que deben administrarse a la circulación sanguínea muy rápidamente (fármacos con un inicio de acción rápido), que no son resistentes al pH y a las enzimas de TGI, y que experimentan un primer paso de metabolismo alto.

El problema de la administración sublingual de fármacos actual se debe especialmente al hecho de que la superficie de la mucosa sublingual en la cavidad bucal se encuentra en condiciones fisiológicas constantemente lavadas por la saliva que se ingiere continuamente. Además, la actividad de la lengua evita un contacto más prolongado del fármaco con la mucosa sublingual. Los comprimidos sublinguales que se utilizan están formulados como muy rápidamente solubles y sirven para la administración de sustancias fisiológicamente activas que pueden penetrar a través de la membrana sublingual en el sistema vascular muy rápidamente antes de que la saliva y otras sustancias presentes en la cavidad bucal las deterioren, o posiblemente son tragados con ellas.

A partir de la literatura profesional se conocen vehículos de membrana no fibrosos (por ejemplo, tiras, películas) e intentos de crear vehículos de fármacos que contengan una capa o capas nanofibrosas producidas por el uso de electrohilado de soluciones o fundidos de polímeros desde una aguja o una boquilla. Se aplica un fármaco sobre dicha capa nanofibrosa en forma de un líquido que, por ejemplo, se vierte y se seca, o se estratifica un fármaco en estado sólido por extrusión. Una desventaja de dicha forma de crear membranas no fibrosas, así como las capas nanofibrosas, es su baja permeabilidad al aire y su alta fragilidad, que no permite una

administración realista de las mismas en el espacio sublingual. Durante los intentos de permitir dicha administración, se utilizaron diversos plastificantes sin resultados positivos significativos. Otra desventaja consiste en una difícil definición previa de la cantidad de un fármaco que se adhiere, con la utilización de estas tecnologías de producción, a la capa nanofibrosa, y la reproducibilidad problemática de los productos finales resultantes de ella, ya que la capa nanofibrosa se produce en tamaños pequeños y su inmersión en una solución de ingredientes activos o la administración de sustancias activas mediante extrusión no garantiza una cantidad repetidamente estable y liberable de la sustancia aplicada. Por ejemplo, Anahita Fathi-Azarbayjani et. al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 58, no. 2, 2010, páginas 143 a 146 describe un sistema de administración para la liberación rápida y controlada de fármacos que contienen una mezcla de polímeros hidrofílicos (alcohol polivinílico, PVA y β -ciclodextrina metilada de forma aleatoria, RM β -CD) e hidrófobos (poli D, L-lactida, PLA y poli D, L-lactida-co-glucósido, PLGA) que son electrohilados para hacer una red de nanofibras multicapa / multicomponente.

El objetivo de la invención es crear un vehículo adecuado para la administración sublingual de sustancias fisiológicamente activas, en particular fármacos, que resolvería las desventajas del estado de la técnica y también permitiría nuevas administraciones oromucosas.

Principio de la invención.

El objetivo de la invención se ha logrado mediante un vehículo para la administración oromucosa, especialmente sublingual, de sustancias fisiológicamente activas, en particular sustancias farmacológicas tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. La esencia de la invención es que el vehículo comprende al menos una capa elástica de nanofibras de polímero que puede conformarse de acuerdo con la forma de una pared seleccionada de la cavidad bucal a la que debe aplicarse, y en esta capa elástica de nanofibras de polímero contiene un fármaco liberable y / u otra sustancia fisiológicamente activa. La elasticidad y capacidad de conformación de la capa de nanofibras de polímero en el contexto determinado como un depósito de las sustancias fisiológicamente activas, especialmente los fármacos, permite un contacto perfecto de la capa con la pared seleccionada de la cavidad bucal, permitiendo de esta manera una buena penetración del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en esta pared, o una posible transferencia a través de la misma al sistema vascular y a los organismos humanos o animales. La operatividad y la elasticidad de la capa de nanofibras se logran debido a la producción de una capa de nanofibras a través de hilado electrostático sin aguja, en la que simultáneamente con un polímero también un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se someten a hilado, que a continuación se deposita de manera liberable en la capa de nanofibras, y que puede extenderse a la superficie de las nanofibras o puede estar en la superficie de las nanofibras unidas química o físicamente. Se describe y no de acuerdo con la invención que resulta ventajoso para una fácil fijación en la pared seleccionada de la cavidad bucal si la capa de nanofibras de polímero está provista en uno de sus lados con medios adhesivos, en que los medios adhesivos son preferiblemente una capa de nanofibras de polímero que contienen fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas, o estos medios están representados por una capa adhesiva elástica aplicada a los bordes de la capa de nanofibras de polímero.

De acuerdo con otra forma de realización, no de acuerdo con la invención, la capa de nanofibras de polímero que contiene un fármaco depositado de forma liberable y / u otra sustancia fisiológicamente activa está cubierta por todos los lados con una capa de recubrimiento elástica y moldeable oromucosalmente no adhesiva. Esta forma de realización ha sido diseñada para ser insertada en la cavidad bucal sin fijación a algunas de las paredes de la cavidad bucal.

En una de sus posibles formas de realización, la capa de recubrimiento es permeable a la saliva y a las sustancias contenidas en la cavidad bucal y si un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se deposita de forma liberable en la capa de nanofibras de polímero y es soluble en saliva y / o por medio de las sustancias contenidas en la cavidad bucal, se filtra de la capa de nanofibras por la saliva hacia la cavidad bucal, donde actúa al menos durante un período de su liberación.

Para algunas administraciones del vehículo, resulta al mismo tiempo ventajoso si la capa de recubrimiento es insoluble en la saliva y en las sustancias contenidas en la cavidad bucal, mientras que es permeable a un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa depositada de forma liberable en la capa de nanofibras de polímero, y el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se libera de la capa de nanofibras en contacto pasivo de la capa de recubrimiento con la pared de la cavidad bucal y / o por presión, por ejemplo durante la masticación. En esta forma de realización, no de acuerdo con la invención, el usuario debe ser informado de antemano sobre cuánto tiempo debe mantener el vehículo en la boca para que se libere toda la dosis necesaria del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. Para otras administraciones del vehículo, la capa de recubrimiento, así como la capa de nanofibras de polímero, son solubles por medio de la saliva y / o las sustancias contenidas en la cavidad bucal, mientras que el período de tiempo de su disolución es mayor que el tiempo de la liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de la capa de nanofibras, de modo que después de la liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de la capa de nanofibras, la

capa de nanofibras y la capa de recubrimiento en la boca comienzan a disolverse, lo que es la señal para el usuario de que el proceso ha finalizado y que el resto del vehículo se puede eliminar o tragar.

De acuerdo con la invención, los vehículos en los que la capa de nanofibras de polímero desde el lado que debe dirigirse hacia el espacio libre de la cavidad bucal en la administración del vehículo están cubiertos por una capa de recubrimiento elástica y practicable oromucosalmente no adhesiva, mientras que el otro lado de la capa de nanofibras de polímero permanece libre y, por medio de éste, el vehículo puede fijarse en la pared seleccionada de la cavidad bucal tal como se ha descrito anteriormente.

Una protección completa de la capa elástica de nanofibras de polímero, en la que un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se deposita de forma liberable, se logra mediante un vehículo, no de acuerdo con la invención, cuyo principio consiste en que la capa de nanofibras de polímero está cubierta desde el lado que debe dirigirse hacia el espacio libre de la cavidad bucal durante la administración del vehículo con una capa de cubierta oromucosalmente elástica y practicable no adhesiva, y desde el lado designado para estar en contacto con algunas de las paredes de la cavidad bucal durante la administración cubierta con una capa protectora elástica y practicable, que es permeable para el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas de forma liberable en la capa de nanofibras de polímero, por lo que permite en contacto con la pared respectiva de la cavidad bucal la penetración del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en esta pared, así como una posible transferencia a través de ella al sistema vascular y en los organismos humanos o animales, mientras que la capa de recubrimiento y la capa protectora están conectadas en sus bordes.

Para permitir la posible fijación de dicho vehículo, no de acuerdo con la invención, a la pared seleccionada de la cavidad bucal, la capa protectora está provista de al menos un medio adhesivo, que en la forma de realización preferida consiste en una capa adhesiva aplicada a los bordes de la capa protectora. Como resultado de esto, la superficie de la capa protectora que está en contacto con la pared seleccionada de la cavidad bucal se reduce y la parte del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa colocada detrás de la capa adhesiva no se libera desde la capa de nanofibras de polímero, o se libera lentamente. Por lo tanto, este medio adhesivo también puede comprender una parte del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa.

En el caso requerido por el uso del vehículo mencionado anteriormente, no de acuerdo con la invención, se puede producir de tal manera que la capa de cubierta oromucosalmente no adhesiva y / o la capa protectora se superpongan en los bordes de la capa de nanofibras de polímero, en el que el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se depositan de forma liberable y crean un borde de fijación a su alrededor, que rodea al menos parcialmente su perímetro, mientras que en el lado diseñado para el contacto con algunas de las paredes de la cavidad bucal se encuentra el borde de fijación provisto de una capa adhesiva elástica, de modo que la capa adhesiva no reduce la superficie efectiva de la capa de nanofibras de polímero ni la superficie efectiva de la capa protectora correspondiente a esta superficie.

En una forma de realización ventajosa, no de acuerdo con la invención, el borde de fijación está formado de material adhesivo, toda la capa protectora diseñada para el contacto con algunas de las paredes de la cavidad bucal puede estar hecha de material adhesivo.

En una forma de realización ventajosa, no de acuerdo con la invención, la capa protectora puede estar hecha de una capa de nanofibras.

Para algunas administraciones del vehículo de acuerdo con la invención, resulta ventajoso si la capa o capas de nanofibras que contienen el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa y / o la capa de recubrimiento y / o la capa protectora están hechas de un material biodegradable por medio de la acción del medio en la cavidad bucal, siendo el período de tiempo de biodegradación más largo que el período de liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. Después de liberar el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa desde la capa de nanofibras de polímero, se produce una biodegradación, que es la señal para el usuario de que el proceso de liberación se ha logrado y que el resto del vehículo puede eliminarse o tragarse. En una de las formas de realización ventajosas del vehículo de acuerdo con la invención, el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa son un componente de nanofibras, lo que garantiza la elasticidad y operatividad del vehículo de acuerdo con la necesidad de lograr una transferencia perfecta a través de la pared de la cavidad bucal, por ejemplo a través de la mucosa sublingual, y permite depositar en el vehículo solo una cantidad muy pequeña del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa, que sin embargo es suficiente para el propósito médico requerido. Esto disminuye la carga tóxica del organismo por el fármaco y en los fármacos de alto precio también los costes de la terapia.

Para un uso más amplio del vehículo, resulta ventajoso si contiene al menos dos capas elásticas y trabajables de nanofibras de polímero y en cada una de ellas se deposita un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de manera liberable.

Al mismo tiempo, en cada capa de nanofibras de polímero, se puede depositar un fármaco diferente y / u otra sustancia fisiológicamente activa y los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas en capas individuales pueden tener diferentes velocidades de liberación.

Para los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas que no pueden depositarse en la capa de nanofibras durante el hilado, por ejemplo, insulina, resulta ventajoso si estas sustancias están impregnadas en la capa de nanofibras de polímero colocadas entre las capas protectoras y de recubrimiento. En esta forma de realización, el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa son transportados por la capa de nanofibras de polímero, pero no están unidos a ella.

Descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa una vista del vehículo no de acuerdo con la invención formado solo por una capa de nanofibras, la Fig. 2 muestra la sección del vehículo hecha de una capa de nanofibras y una capa de recubrimiento colocada en un lado de la capa de nanofibras. La Fig. 2a, una sección del vehículo de acuerdo con la Fig. 2 con un borde de fijación alrededor del perímetro del vehículo, que no está de acuerdo con la invención, la Fig. 3, una sección del vehículo que comprende una capa de nanofibras contenidas entre la cubierta y capas protectoras desde todos los lados, que no está de acuerdo con la invención, la Fig. 4 una sección del vehículo de acuerdo con la Fig. 3 con un borde de fijación hecho de una capa protectora con propiedades adhesivas, la Fig. 5 perfiles de liberación a largo plazo de nanofibras de ácido poliláctico con 5% de cafeína y con varias capas, la Fig. 6 capas de nanofibras de varios polímeros que contienen paracetamol con un aumento de 5000x, la Fig. 6a PCL, la Fig. 6b PLA, la Fig. 6c PVA, reticulado, la Fig. 6d PAA, reticulado, la Fig. 6e quitosano, reticulado, la Fig. 6f gelatina, reticulada, la Fig. 7 capas de nanofibras de PVA con nabumetona con un aumento de 5000x, la Fig. 7a PVA con nabumetona, sin formación de capas y sin reticular, la Fig. 7b PVA con nabumetona superpuesta con PAA, no reticulado, la Fig. 8 las curvas de liberación de nabumetona de las capas de polímero, la Fig. 9 capas de nanofibras que contienen sumatriptano con un aumento de 5000x, la Fig. 9a PVA con sumatriptano en una cantidad del 5% para la masa seca del polímero, la Fig. 9b PVA con sumatriptano en una cantidad del 5% para la masa seca superpuesta con PVA, la Fig. 9c PVA con sumatriptano en una cantidad del 5% para la masa seca superpuesta con quitosano, la Fig. 9d PVA con sumatriptano en una cantidad del 5% para la masa seca superpuesta con PAA, la Fig. 10 representa gráficamente la penetración *in vitro* de sumatriptano desde un vehículo de PVA nanofibroso a través de la mucosa sublingual.

Ejemplos de formas de realización

El vehículo para la administración oromucosa, en particular sublingual, de sustancias fisiológicamente activas, especialmente fármacos, comprende una capa nanofibrosa en la que un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se depositan de forma liberable. El fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se depositan directamente en nanofibras, de las cuales son un componente y sobre cuya superficie pueden levantarse, o se sitúan en el espacio entre las nanofibras y también quedan atrapadas en su superficie. Los métodos básicos de cómo implantar los fármacos en la capa nanofibrosa son el recubrimiento, el hundimiento o la encapsulación mediante electrohilado coaxial y en emulsión.

En el espacio entre las nanofibras de la capa de nanofibras de polímero, se puede depositar un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa aplicando los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas sobre la capa nanofibrosa producida en forma de solución u otra dispersión, que contiene el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa.

Sobre una capa nanofibrosa producida, el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se puede aplicar humedeciendo la capa en una solución, o esparciendo la dispersión, o pulverizando. En los casos mencionados anteriormente, el problema básico es la desigualdad de la cantidad del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa aplicados en la superficie de la capa de nanofibras, y otras desventajas mencionadas en la sección del estado de la técnica.

La distribución uniforme de un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en toda la superficie de la capa de nanofibras de polímero se puede lograr mediante un proceso de hundimiento, es decir, la dosificación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en una solución o una fusión a partir de la cual se produce la capa nanofibrosa. El fármaco u otra sustancia fisiológicamente activa se llevan a cabo a partir de la solución o se funden junto con el polímero y siguen siendo un componente de la nanofibra o emergen a su superficie, a la que permanecen fijados. La uniformidad de la distribución del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa depende, por lo tanto, de la uniformidad en la distribución de las fibras de polímero en la capa y de la uniformidad en la distribución de los diámetros de nanofibras en la capa. La uniformidad requerida se puede lograr a través de un proceso de hilado estable a largo plazo, que en la actualidad está representado por el hilado electrostático sin aguja de una matriz polimérica en un campo eléctrico creado entre el electrodo giratorio y el electrodo recolector, por ejemplo, de acuerdo con la patente europea EP 1673493, o de acuerdo con la patente europea EP 2059630, o de acuerdo con el formulario de registro de patente europea EP 2173930.

La capa de nanofibras de polímero que contiene un fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas preparadas de esta manera se divide posteriormente en partes de peso y tamaño especificados y, por lo tanto, también el contenido de un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. Estas partes de la capa de nanofibras de polímero pueden convertirse en el vehículo para la administración oromucosal, especialmente sublingual de sustancias fisiológicamente activas de acuerdo con la invención de forma independiente, o son un componente del vehículo, que está cubierto por un lado por la capa protectora. Debido al hecho de que las partes están hechas de una capa de tejido de nanofibras de polímeros, son elásticas y trabajables de acuerdo con la forma de una pared determinada de la cavidad bucal a la que deben aplicarse.

En la forma de realización de acuerdo con la Fig. 1, el vehículo que no está de acuerdo con la invención está hecho solo de la capa 1 de nanofibras de polímero en el que hay un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa depositada de forma liberable en nanofibras o en su superficie. La capa de nanofibras de polímero representa una formación textil fibrosa, cuyas propiedades básicas son la elasticidad y operatividad, y estas propiedades no se ven afectadas de ninguna manera por la presencia del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. La elasticidad y la operatividad de la capa de nanofibras de polímero permiten un contacto perfecto de la capa con la pared determinada de la cavidad bucal. Permite una buena penetración de un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en la pared pertinente de la cavidad bucal, posible transferencia a través de esta pared, por ejemplo, a través de la mucosa sublingual, hacia el sistema vascular y hacia los organismos humanos o animales. La elasticidad y operatividad de la capa de nanofibras es el resultado de la producción de la capa nanofibrosa mediante hilado electrostático sin aguja, durante la cual también el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se someten a hilado simultáneamente con el polímero, que por lo tanto se deposita de forma liberable en la capa de nanofibras y también pueden extenderse a la superficie de nanofibras o pueden unirse a la superficie de nanofibras, ya sea química o físicamente. El vehículo se puede utilizar para la administración oromucosal o sublingual en los casos en que, o no importa, o bien requiere lixiviación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa por la saliva y / o las sustancias contenidas en la cavidad bucal, o en los casos en que contiene fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas, que son insolubles o solubles muy lentamente por medio de la saliva y / u otras sustancias contenidas en la cavidad bucal y al mismo tiempo pueden pasar a través de la mucosa sublingual o a través de otra pared de la cavidad bucal a la que se pueden aplicar. Para asegurar la posición en la pared respectiva de la cavidad bucal, se proporciona la capa 1 de nanofibras en el lado diseñado para el contacto con la pared determinada de la cavidad bucal por al menos un medio adhesivo, por ejemplo, por la capa adhesiva elástica 11, diseñada para fijar el vehículo en la pared determinada de la cavidad bucal. La capa adhesiva 11 está en la forma de realización representada en las esquinas de la parte hecha de una capa nanofibrosa que forma el vehículo, o puede hacerse a lo largo de los bordes de la capa 1 de nanofibras. Los medios adhesivos pueden consistir en la capa 1 apropiada de nanofibras de polímero producidas a partir de un polímero adecuado para este propósito, por ejemplo, un polisacárido.

En la forma de realización representada en la Fig. 2, la capa 1 de nanofibras de polímero que contiene un fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas cubiertas desde un lado con una capa oromucosalmente no adhesiva de recubrimiento 2, mientras que el lado libre de la capa 1 de nanofibras está designado para contacto con la mucosa sublingual o alguna otra pared de la cavidad bucal y permite la penetración del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en esta pared, y posiblemente a través de ella en el sistema vascular y en los organismos humanos o animales. La capa de recubrimiento 2 es normalmente impermeable para la saliva y las sustancias contenidas en la cavidad bucal y evita la filtración de sustancias fisiológicamente activas desde el vehículo hacia la cavidad bucal. Eso significa que casi todos los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas penetran a través de la mucosa sublingual en el sistema vascular y en los organismos humanos o animales. Es por eso que es suficiente cuando en la parte de la capa de nanofibras que es un componente del vehículo solo está contenida la cantidad requerida (necesaria) de un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa, que es suficiente para lograr el efecto médico o fisiológico deseado, sin necesidad de tener en cuenta los límites pertinentes de biodisponibilidad en otras partes del TGI.

En la producción de la capa 1 de nanofibras de polímero, la capa de recubrimiento 2 forma la capa de sustrato sobre la cual se depositan las nanofibras producidas con la utilización de hilado electrostático en la capa requerida. Para crear las partes que contienen la capa 1 de nanofibras y que cubren la capa 2 y forman el vehículo de acuerdo con la invención, es por lo tanto suficiente cortar la capa 1 de nanofibras producida junto con la capa de sustrato de alguna manera rutinaria, por ejemplo por medio de una cuchilla giratoria. Para fijar la posición en la pared respectiva de la cavidad bucal, se proporciona la capa 1 de nanofibras en el lado designado para el contacto con la pared prevista de la cavidad bucal con la capa adhesiva 11 diseñada para fijar el vehículo a la pared especificada de la cavidad bucal. La capa adhesiva 11 se crea en los bordes de la parte de la capa nanofibrosa 1. En la forma de realización ventajosa, no de acuerdo con la invención, la capa de recubrimiento 2 se superpone a la capa 1 de nanofibras que contienen el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas y crea un borde 21 alrededor de esta capa. Los medios adhesivos se depositan en el borde superpuesto 21. Los medios adhesivos están formados preferiblemente por la capa adhesiva 211, o todo el borde 21 puede estar hecho de un material adhesivo. En la forma de realización no representada, toda la capa de nanofibras de

polímero se produce a partir de un material adhesivo, en el que se deposita el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. De manera similar, la capa de recubrimiento 2 puede estar hecha de una capa elástica y flexible de nanofibras de polímero, que puede ejercer propiedades adhesivas.

- 5 En otra forma de realización no representada, la capa de recubrimiento 2 es permeable a la saliva y a las sustancias contenidas en la cavidad bucal, y el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa depositada de forma liberable en la capa de nanofibras de polímero son solubles en saliva y / o en sustancias contenidas en la cavidad bucal. Una vez que el vehículo se inserta en la cavidad bucal, la saliva filtra el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de la capa de nanofibras en la cavidad bucal, en la que actúa durante su presencia. Esta forma de realización del vehículo es adecuada especialmente para fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas, para las cuales es necesario permanecer en la cavidad bucal durante un cierto período para mostrar su actividad. Dichas sustancias pueden ser por ejemplo agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos designados para aliviar el dolor, incluida la anestesia local, medios para la terapia hormonal sistemática, medios para influir en el sistema inmunitario, agentes para la administración de enzimas, agentes de diagnóstico, etc.

- La capa de recubrimiento 2 es, de acuerdo con una forma de realización, insoluble en saliva o en otras sustancias contenidas en la cavidad bucal; sin embargo, es permeable para el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas que se depositan de forma liberable en la capa de nanofibras de polímero. El fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se libera de la capa de nanofibras en contacto pasivo de la capa de recubrimiento con la pared de la cavidad bucal y / o por presión, por ejemplo durante la masticación

- En otra forma de realización del vehículo, la capa de recubrimiento 2 así como la capa 1 de nanofibras de polímero son solubles por medio de la saliva y / o por sustancias contenidas en la cavidad bucal. El período de tiempo de la disolución de la capa de recubrimiento 2 así como de la capa 1 de nanofibras es más largo que el período de liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de la capa 1 de nanofibras, de modo que después de la liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa de la capa 1 de nanofibras, la capa 1 de nanofibras y la capa de recubrimiento 2 comienzan a disolverse en la boca, lo cual es la señal para el usuario de que el proceso de liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se logra, y el resto del vehículo se puede eliminar de la boca o se puede tragar.

- Los vehículos de acuerdo con la invención son aquellos vehículos en los cuales la capa de nanofibras de polímero está cubierta desde el lado que debe dirigirse a un espacio libre de la cavidad bucal durante la administración del vehículo por una capa de recubrimiento 2 elástica y practicable, oromucosalmente no adhesiva, mientras que el otro lado de la capa 1 de nanofibras de polímero permanece libre, y por medio del mismo el vehículo puede fijarse en la pared seleccionada de la cavidad bucal tal como se ha descrito anteriormente. Dicho vehículo es la forma de realización básica del vehículo de acuerdo con la invención.

- La Fig. 3 muestra otra variante del vehículo no de acuerdo con la invención. En esta forma de realización, la capa 1 de nanofibras de polímero que contiene un fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas está cubierta desde el lado que debe dirigirse a un espacio libre de la cavidad bucal durante la administración del vehículo por la capa de recubrimiento no adhesivo elástico y practicable oromucosalmente 2, posiblemente adhesiva, y desde el otro lado por la capa protectora 3, preferiblemente adhesiva, designada para el contacto con la pared respectiva de la cavidad bucal, y la capa de recubrimiento 2 así como la capa protectora 3 están unidas en los bordes, por lo que la capa 1 de nanofibras está encerrada entre ellas desde todos los lados.

- En la producción de la capa 1 de nanofibras de polímero, por ejemplo la capa de recubrimiento 2 forma la capa de sustrato, sobre la cual las nanofibras producidas por hilado electrostático se depositan en la capa requerida 1. En la etapa adicional, a la capa 1 de nanofibras se aplica la capa protectora 3, preferiblemente adhesiva, que puede estar hecha de otra capa 1 de nanofibras permeables para el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas en las nanofibras de la capa básica de nanofibras. La capa protectora 3 también puede estar hecha de otro material textil adecuado, adecuadamente adhesivo, permeable para el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas en nanofibras de la capa básica 1 de nanofibras. En este caso, la capa protectora interna 3 se deposita en la superficie de la capa 2 de nanofibras fuera del espacio de hilado. Para crear las partes 1 compuestas de la capa 1 de nanofibras de polímero, la capa de recubrimiento 2 y la capa protectora 3 y que forman el vehículo no de acuerdo con la invención, es suficiente cortar la capa 1 de nanofibras producida junto con la capa de recubrimiento 2 y la capa protectora 3 en algunos de los modos de rutina, por ejemplo por medio de una cuchilla giratoria de fusión, en la cual por la acción del calor y la presión durante el corte, los bordes de las partes recortadas se unen. El corte se puede realizar también mediante ultrasonido o láser.

- Una disposición tecnológica común para un experto es la variante en la que el sustrato textil, en el que se deposita la capa 1 de nanofibras de polímero durante la producción, está hecho de la capa protectora 3 y en la capa 1 de nanofibras se deposita la capa de recubrimiento 2.

Para asegurar la posición en la pared respectiva de la cavidad bucal, en el lado que sirve para el contacto con la pared pertinente de la cavidad bucal, la capa protectora interna 3 está provista de un medio adhesivo, por ejemplo la capa adhesiva 31, designada para fijar el vehículo en la pared especificada de la cavidad bucal. La capa adhesiva se produce en los bordes de la capa 1 de nanofibras.

En la forma de realización básica, el vehículo en la forma de realización de acuerdo con la Fig. 3 sirve para liberar fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas en nanofibras de la capa 1 de nanofibras de polímero a través de la pared especificada de la cavidad bucal, generalmente a través de la mucosa sublingual, a la que fue aplicada por su capa protectora interna 3. La capa adhesiva protectora interna 3 es permeable a los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas y todos los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas penetran en la capa protectora interna 3 y la mucosa sublingual en el sistema vascular y en los organismos humanos y animales en un aumento de 5000x, mientras que la capa de recubrimiento externa 2 es impermeable para la saliva y otras sustancias en la cavidad bucal y durante todo el período de liberación evita la lixiviación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa del vehículo en la cavidad bucal.

En otra forma de realización, la capa de recubrimiento 2 del vehículo es permeable a la saliva y a las sustancias contenidas en la cavidad bucal, y el fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas de forma liberable en la capa nanofibrosa 1 son al menos parcialmente solubles en saliva y / o sustancias contenidas en la cavidad bucal, o al menos algunas de ellos son solubles. La capa protectora interna 3 está provista en esta forma de realización de al menos un medio adhesivo, por ejemplo por la capa adhesiva periférica 31, por medio de la cual el vehículo puede unirse a la pared especificada de la cavidad bucal. En el caso de que en el espacio interior del vehículo se utilicen al menos dos capas 1 de nanofibras, se puede depositar un fármaco diferente y / u otra sustancia fisiológicamente activa en cada una de ellas.

Para asegurar una fijación perfecta del vehículo en la cavidad bucal, la capa de recubrimiento 2 y la capa protectora 3 se superponen a los bordes de la parte de la capa 1 de nanofibras de polímero, en las que el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se depositan de forma liberable, y se forman bordes de fijación 21 o 31 a su alrededor. En el lado designado para el contacto con algunas de las paredes de la cavidad bucal, los bordes de fijación 21, 31 están provistos de capas adhesivas flexibles 211, 311. En la forma de realización ventajosa, el borde de fijación 21, 31 se crea a partir de un material adhesivo, por ejemplo a partir de polisacárido.

En la forma de realización, que no es de acuerdo con la invención, de acuerdo con la Fig. 4, el material adhesivo, por ejemplo un polisacárido, forma toda la capa protectora 3, a partir de la cual también se crea el borde de fijación 31, y al mismo tiempo para asegurar una buena permeabilidad del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa que se libera desde la capa 1 de nanofibras de polímero, la capa protectora 3 está hecha de una capa de nanofibras.

En otro ejemplo de la forma de realización, la capa 1 o las capas de nanofibras de polímero que contienen un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa y / o la capa de recubrimiento 2 y / o la capa protectora 3 están hechas de un material biodegradable por la acción del medio en la cavidad bucal, en que el período de tiempo de biodegradación es más largo que el período de tiempo de liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa. Una vez que el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa se libera desde la capa de nanofibras de polímero, tiene lugar la biodegradación del vehículo, que es la señal para el usuario de que se logra el proceso de liberación del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa, y el resto del vehículo se puede eliminar o tragar.

En otra forma de realización ventajosa que extiende aún más la esfera de la administración del vehículo de acuerdo con la invención, el vehículo consiste en al menos dos capas elásticas y trabajables 1 de nanofibras de polímero, y en cada una de ellas un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa son depositados de forma liberable. En cada capa 1 de nanofibras de polímero, se deposita un fármaco diferente y / u otra sustancia fisiológicamente activa de manera liberable. Pueden tener velocidades de liberación idénticas o diferentes de las respectivas capas 1 de nanofibras de polímero.

Para fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas que no pueden incorporarse a la capa de nanofibras durante el hilado, por ejemplo insulina, estas sustancias están impregnadas en la capa de nanofibras de polímero dispuestas entre la capa de recubrimiento y la capa protectora. En esta forma de realización, el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa son transportados por la capa de nanofibras de polímero, sin embargo, no están unidos con él.

A continuación se muestran ejemplos de modelos para la producción de tejidos con capas nanofibrosas, que son elásticas y trabajables y contienen un fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas. Estos ejemplos se muestran como modelos y no pretenden limitar la invención a las sustancias mencionadas en los ejemplos, ya sean polímeros, solventes, sustancias fisiológicamente activas o los métodos concretos de producción, etc.

Ejemplo 1**Una capa biodegradable de nanofibras con cafeína cubierta con una capa no biodegradable.**

El poliuretano (PUR) se seleccionó para servir como una capa no biodegradable debido a su amplia administración en medicina, y la policaprolactona (PCL) se probó como una capa biodegradable. La policaprolactona se sometió a hilado como una solución al 12% de AA: FA 2:1, con una adición de cafeína (5% en peso para el polímero), en PUR al 13% en DMF: tolueno 2: 1 aún antes del hilado, su conductividad fue incrementada por medio de bromuro de tetraetilamonio (TEAB) a 30 μ S.

PCL con cafeína en una línea de 0.5 m				PUR en una línea de 0.5 m		
electrodos	hilado (SE)	6 cables		electrodos	hilado (SE)	6 cables
	recogida (CE)	cilindro			recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	180			distancia (mm)	170
	longitud SE (mm)	250			longitud SE (mm)	250
	longitud CE (mm)	500			longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	5			velocidad SE / min	5
voltaje	SE (kV)	60		voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-5			CE (kV)	-5
temperatura 22 ° C, humedad 45%						

Ejemplo 2**Capas de nanofibras totalmente biodegradables con cafeína incorporada**

Para la producción de capas dobles totalmente biodegradables, se propusieron combinaciones de ácido poliláctico y policaprolactona, es decir, PLA con cafeína + PLA, PCL con cafeína + PCL, PLA con cafeína + PCL y PCL con cafeína + PLA. La PCL de doble capa con cafeína + PCL se preparó usando un dispositivo NS LAB 500 a partir de la solución AA:FA 2:1 que consiste en 12% de polímero, posiblemente también la sustancia modelo cafeína. Todas las otras capas se produjeron en un prototipo EMW 1600; PCL de la misma solución que en el LAB y PLA de CHCl₃: DCE: EtAc 61:29:10 como una solución al 7%, con una adición de 1 g de TEAB por 100 g de solución. Las capas con cafeína contenían siempre un 5 por ciento en peso de esta sustancia modelo para la masa seca de polímero.

Las condiciones detalladas para el hilado se muestran en la siguiente tabla.

PLA y PLA con cafeína, prototipo EMW 1600			PCL y PCL con cafeína, prototipo EMW 1600		
electrodos	hilado (SE)	cable (3x)	electrodos	hilado (SE)	cable (3x)
	recogida (CE)	cable (3x)		recogida (CE)	cable (3x)
	distancia (mm)	180		distancia (mm)	180
	longitud SE (mm)	1000		longitud SE (mm)	1000
	longitud CE (mm)	1000		longitud CE (mm)	1000
voltaje	SE (kV)	60	voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-20		CE (kV)	-20
temperatura 22 ° C, humedad 29%			temperatura 21 ° C, humedad 30%		

PCL y PCL con cafeína, en NS LAB 500		
electrodos	hilado (SE)	5 cables
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	170
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	5
voltaje	SE (kV)	70
	CE (kV)	-
Temperatura 22°C, humedad 26%		

Los perfiles de liberación a largo plazo de nanofibras de ácido poliláctico con 5% de cafeína y varias capas se representan en la Fig.5.

Ejemplo de preparación 3

Capas nanofibrosas con paracetamol

Durante la incorporación de paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) en nanofibras, la preparación triturada disponible comercialmente PARALEN® 500 se añadió a la solución de polímero antes del hilado. La preparación presenta una muy buena solubilidad en agua, lo que hace que su administración en combinación con biopolímeros hilados principalmente a partir de soluciones acuosas resulte más ventajosa. En mezclas de solventes que contienen agua, el paracetamol produjo soluciones ideales. El hilado de biopolímeros especificados se realizó utilizando un dispositivo NS LAB 500, hilando PLA en un prototipo EMW 1600.

La Fig. 6 muestra las capas producidas, en caso de necesidad ya reticuladas. La verificación del contenido de paracetamol se realizó solo con fines de orientación de acuerdo con el peso de la superficie, que en las muestras con paracetamol fue naturalmente mayor que en las capas limpias sin el fármaco. La siguiente tabla ofrece una lista de soluciones sometidas a hilado, incluido el contenido de paracetamol para la masa seca, y simultáneamente las condiciones de los procesos individuales.

El ensayo dio como resultado la producción de fibras muy limpias con un diámetro transversal de 80-600 nm, sólo en el caso de la gelatina se produjeron algunas fibras engrosadas, en PCL además de las fibras engrosadas también estaban presentes las bolas del polímero.

12% PCL AA:FA 2:1 + 5% paracetamol para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	5 cables
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	180
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	5
voltaje	SE (kV)	75
	CE (kV)	-
Temperatura 20,5°C, humedad 30%		

7% PLA CHCl ₃ : DCE: EtAc 61:29:10 + 5% paracetamol para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	cable (3x)
	recogida (CE)	cable (3x)
	distancia (mm)	180
	longitud SE (mm)	1000
	longitud CE (mm)	1000
	velocidad SE / min	-
voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-20
Temperatura 21°C, humedad 33%		

11% (PVA + PEO) en H ₂ O + 5% paracetamol para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	125
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2,5
voltaje	SE (kV)	55
	CE (kV)	-
Temperatura 22°C, humedad 29%		
Reticulación 145°C, 15 min		

5% PAA en 0,1 M NaCl + beta-cidodextrina 20% + paracetamol 5%		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	180
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2
voltaje	SE (kV)	35-40
	CE (kV)	-
Temperatura 24,5°C, humedad 31-32%		
Reticulación 145°C, 12 min		

2,25% quitosano AA:H ₂ O 2:1 + 10% paracetamol para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	5 cables
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	190-175
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	3
voltaje	SE (kV)	80-82
	CE (kV)	-
Temperatura 22°C, humedad 28%		
Reticulación 130°C, 10 min		

11% gelatina AA:H ₂ O 4:1 + 5% paracetamol para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	150
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2
voltaje	SE (kV)	70
	CE (kV)	-
Temperatura 21°C, humedad 29%		
Reticulación: vapores de glutaraldehido, 1-2 h		

5

Ejemplo 4**Capas nanofibrosas con nabumetona**

10

La nabumetona, (4- (6-metoxi-2-naftil) -2-butanón), pertenece al grupo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y se utiliza para curar inflamaciones y dolores, por ejemplo en artritis. Este derivado del ácido 1-naftaleneacético es muy soluble en agua y puede incorporarse con ventaja en los polímeros hilados a partir de soluciones acuosas. Para los experimentos con nabumetona, se propuso una adición de este fármaco

15

en alcohol polivinílico y ácido poliacrílico.

11% (PVA + PEO) en H ₂ O + 5% nabumetona para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	130
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2,5
voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-
Temperatura 22°C, humedad 30%		
Reticulación: 145°C, 15 min		

2,25% quitosano AA: H ₂ O 2:1 capas superpuestas			5% PAA en 0,1M Na Cl + beta-ciclodextrina 20%, capas superpuestas		
electrodos	hilado (SE)	cilindro	electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro		recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	160		distancia (mm)	170
	longitud SE (mm)	200		longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500		longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	3		velocidad SE / min	3
voltaje	SE (kV)	82	voltaje	SE (kV)	60-65
	CE (kV)	-		CE (kV)	-
temperatura 22 ° C, humedad 29,5%			reticulación 20 min a 145°C		

Se produjeron capas dobles que consistían en una capa biodegradable con un fármaco recubierto con un polímero biodegradable, es decir. PVA con nabumetona recubierta con PVA puro, quitosano o ácido poliacrílico.

A ambos biopolímeros siempre se les añadió un 5% de nabumetona para masa seca, ya en la solución antes del hilado.

El hilado se realizó en un dispositivo NS LAB 500 en las condiciones que se muestran en la tabla a continuación. Debido al hilado de PVA y PAA a partir de una solución acuosa, fue necesario realizar la reticulación de las muestras antes del envío.

Las Fig. 7a, 7b muestran las imágenes de muestras antes de la reticulación.

Las curvas de liberación de nabumetona a partir de capas de polímero producidas mediante hilado electrostático de PVA, combinación de PVA con quitosano (CHI) y combinación de PVA con PAA se muestran en la Fig. 8.

Ejemplo 5

Capas nanofibrosas con sumatriptano

El sumatriptano, (1- [3- (2-dimetilaminoetil) -1H-indol-5-il] -N-metil-metanosulfonamida), pertenece a los fármacos con un efecto antimigranoso que se utiliza para curar un dolor de cabeza. Debido a su buena solubilidad en agua, este fármaco se seleccionó para incorporarse a biopolímeros hilados principalmente a partir de agua.

Se produjeron capas dobles totalmente biodegradables que combinan PVA, PAA y quitosano. Es decir, el fármaco se incorporó a las fibras de alcohol polivinílico y posteriormente se superpuso con PVA puro, quitosano o ácido poliacrílico.

En la propia solución antes del hilado y después, se monitorizó el pH, el parámetro decisivo para la aparición de sumatriptano en su forma ionizada o no ionizada. Durante todo el tiempo, el valor del pH varió en el intervalo de 2-3, es decir, en un intervalo ácido fuerte. Todas las muestras fueron reticuladas bajo las condiciones de reticulación de PVA (145 °C, 20 min), aunque para el quitosano un período de tiempo más corto y una temperatura más baja serían suficientes.

La siguiente tabla presenta un estudio detallado de las condiciones del proceso de producción de capas y membranas. Las fotos de las muestras reticuladas producidas a partir de un microscopio electrónico con un aumento de 5000x se muestran en la Fig. 9 y la penetración *in vitro* de sumatriptano a través de la mucosa sublingual del vehículo de PVA nanofibroso se presenta en la Fig. 10.

11% (PVA + PEO) en H ₂ O + sumatriptano 5% para masa seca		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	130
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2,5
	velocidad CE / min	2,5
voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-

2,25% quitosano AA:H ₂ O 2:1 capas superpuestas		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	160
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	3
voltaje	SE (kV)	82
	CE (kV)	-

11% (PVA-PEO) en H ₂ O superpuesta		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	130
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	2,5
	velocidad CE / min	2,5
voltaje	SE (kV)	60
	CE (kV)	-

5% PAA en 0,1M NaCl + beta-cidodextrina 20% capas superpuestas		
electrodos	hilado (SE)	cilindro
	recogida (CE)	cilindro
	distancia (mm)	170
	longitud SE (mm)	200
	longitud CE (mm)	500
	velocidad SE / min	3
	velocidad CE / min	3
voltaje	SE (kV)	60-65
	CE (kV)	-

Temperatura 22°C, humedad 29,5%

Reticulación 20 min. a 145 °C

Aplicabilidad en la industria

El vehículo de acuerdo con la invención ha sido diseñado para la administración oromucosal, especialmente sublingual de sustancias fisiológicamente activas, especialmente de fármacos. La administración sublingual de fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas, en comparación con la administración oral, permite reducir sustancialmente la dosis total de un fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa administrada en el organismo, lo que reduce la carga toxicológica del organismo, y en el caso de fármacos caros también disminuye el costo de la terapia. En comparación con la administración por inyección, la administración es indolora y en comparación con la administración por inhalación presenta una mayor reproducibilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un vehículo para la administración oromucosal de sustancias fisiológicamente activas, **caracterizado porque** contiene al menos una capa elástica (1) de nanofibras de polímero conformables de acuerdo con la forma de una pared seleccionada de la cavidad bucal a la que debe aplicarse, en que la capa elástica (1) de nanofibras de polímero comprende un fármaco liberable y / u otra sustancia fisiológicamente activa en que la elasticidad y capacidad de conformación de la capa de nanofibras de polímero proporciona el contacto de la capa con la pared seleccionada de la cavidad bucal, permitiendo así una buena penetración del fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa en esta pared, o una posible transferencia a través de ella al sistema vascular y a los organismos humanos o animales, en que se proporciona la operatividad y la elasticidad de la capa de nanofibras debido a la producción de una capa de nanofibras a través de hilado electrostático sin aguja, en la que simultáneamente con un polímero también un fármaco y / u otras sustancias fisiológicamente activas se someten a hilado, que a continuación se depositan de manera liberable en la capa de nanofibras, y en que el vehículo comprende además una capa de recubrimiento elástica y practicable oromucosalmente no adhesiva (2) en un lado del vehículo mientras que el otro lado de la capa de nanofibras de polímero permanece libre y por medio del mismo se puede fijar el vehículo en la pared seleccionada de la cavidad bucal.
2. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la capa de recubrimiento (2) es impermeable a la saliva y a las sustancias contenidas en la cavidad bucal y evita la filtración de sustancias fisiológicamente activas a partir del vehículo a la cavidad bucal cuando el vehículo está en contacto con la pared seleccionada de la cavidad bucal.
3. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** la capa de recubrimiento (2) es insoluble por medio de la saliva y por medio de las sustancias contenidas en la cavidad bucal, mientras que es permeable al fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa depositada de forma liberable en al menos una capa elástica (1) de nanofibras poliméricas.
4. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el fármaco y / u otra sustancia fisiológicamente activa son un componente de las nanofibras.
5. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** comprende al menos dos capas elásticas y trabajables (1) de nanofibras de polímero, en las que el fármaco liberable y / u otra sustancia fisiológicamente activa se depositan de forma liberable.
6. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** en cada capa (1) de nanofibras de polímero se deposita de forma liberable un fármaco diferente y / u otra sustancia fisiológicamente activa.
7. El vehículo de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** los fármacos y / u otras sustancias fisiológicamente activas depositadas de forma liberable en capas individuales (1) de nanofibras de polímeros poseen diferentes velocidades de liberación.

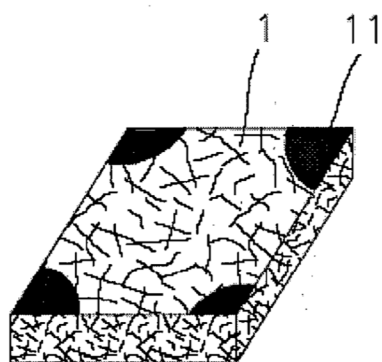


Fig. 1

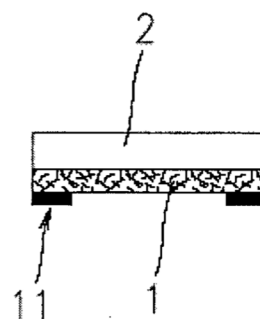


Fig. 2

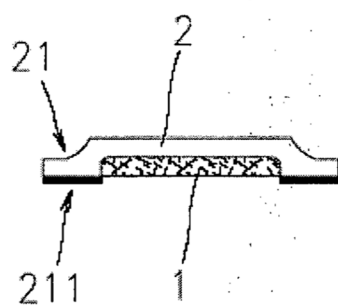


Fig. 2a

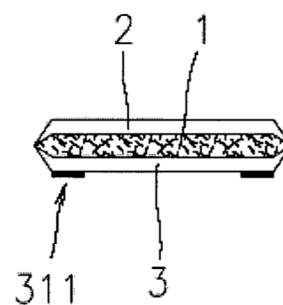


Fig. 3

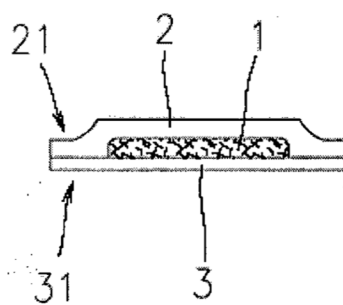


Fig. 4

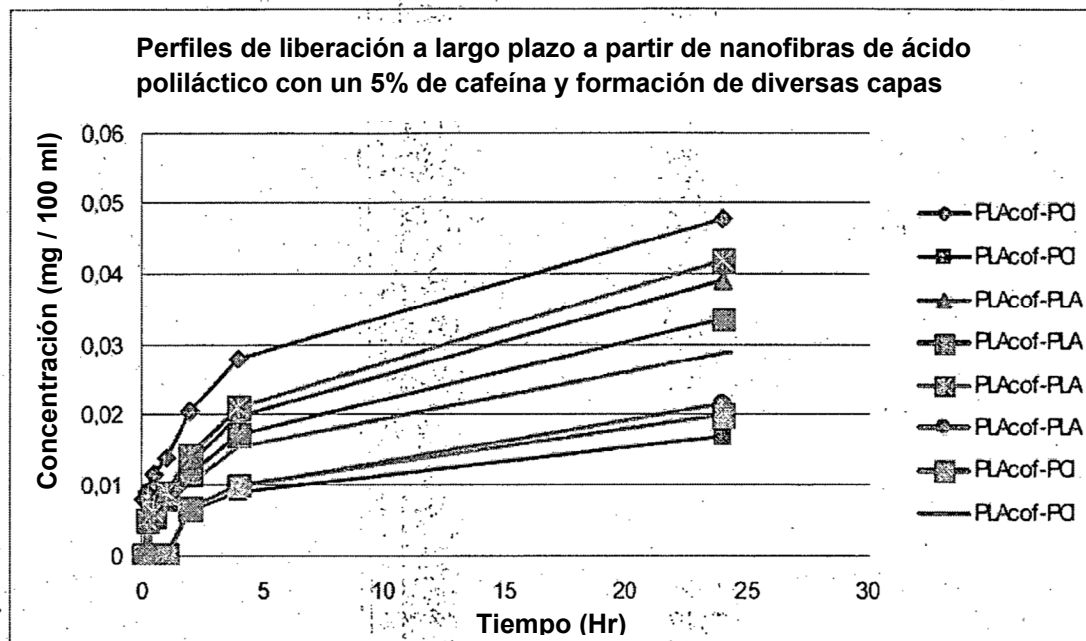


Fig. 5

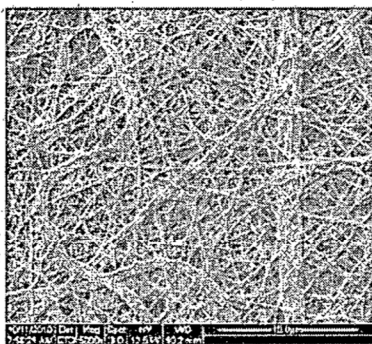


Fig. 6a

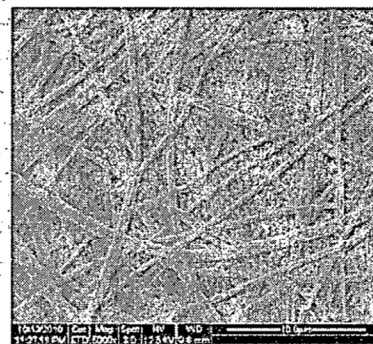


Fig. 6b

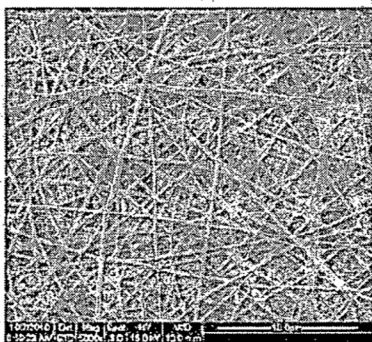


Fig. 6c

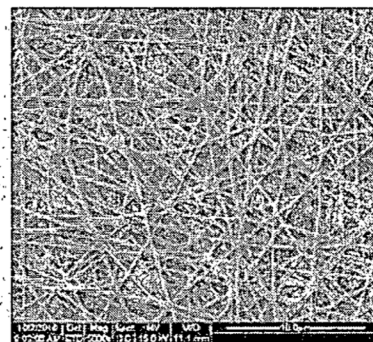


Fig. 6d

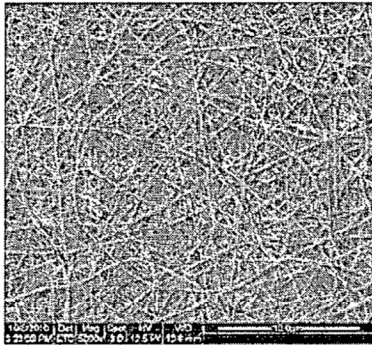


Fig. 6e

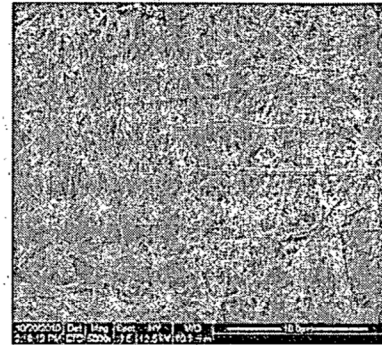


Fig. 6f

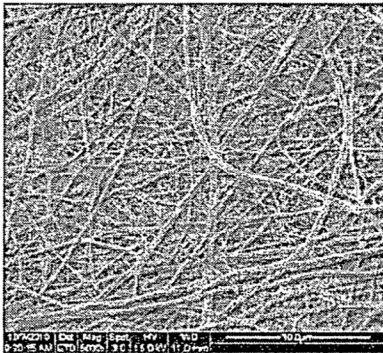


Fig. 7a

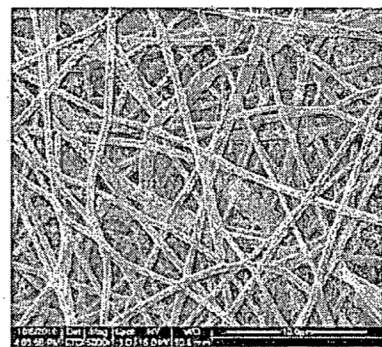


Fig. 7b

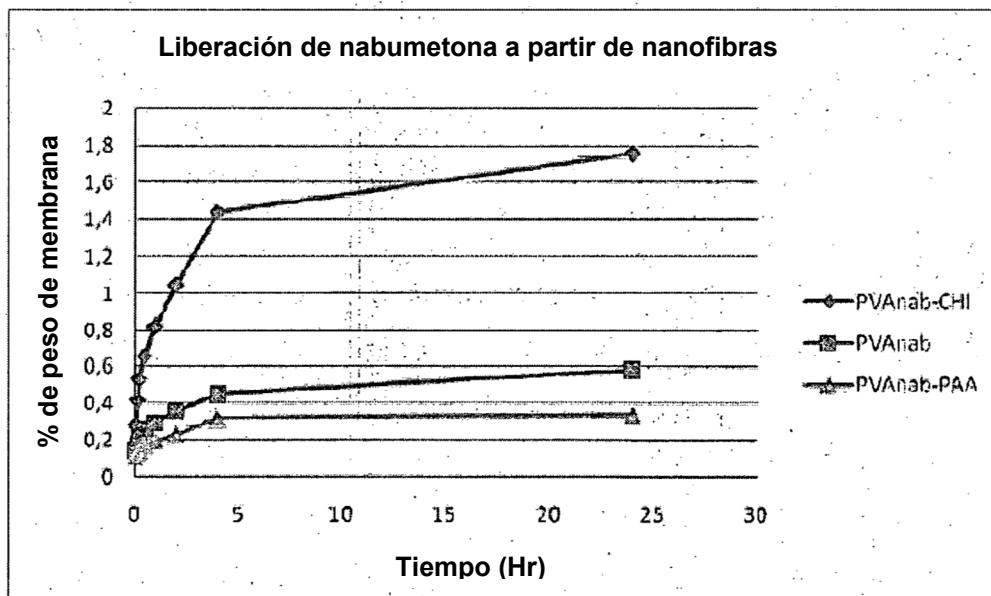


Fig. 8

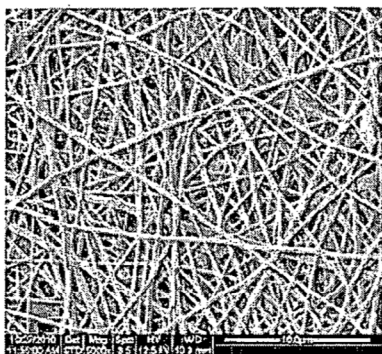


Fig. 9a

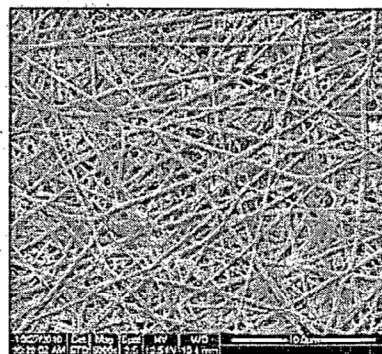


Fig. 9b

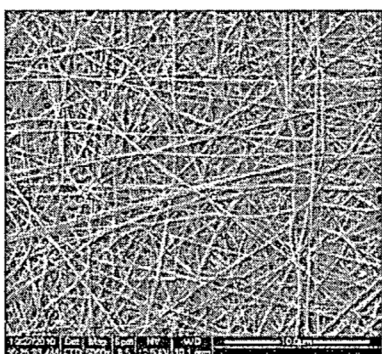


Fig. 9c

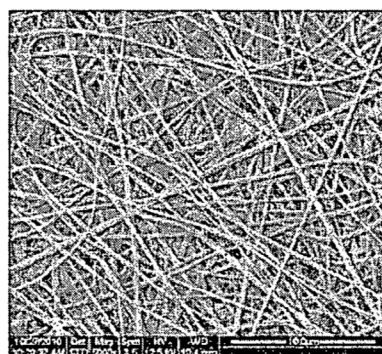


Fig. 9d

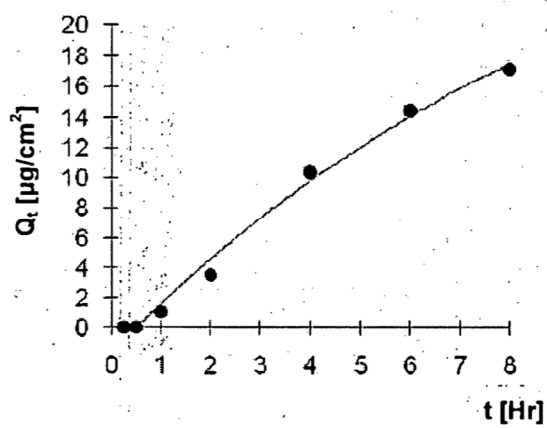


Fig. 10