

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245715 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **439042**

(22) Data zgłoszenia: **2021.09.27**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.04.03 BUP 14/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.09.23 WUP 39/2024**

(51) MKP:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61L 15/00 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

D01D 5/06 (2006.01)

D04H 1/728 (2012.01)

D01F 1/10 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH
I WĘGLOWYCH POLSKIEJ AKADEMII NAUK,
Zabrze, PL**

**ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
W KATOWICACH, Katowice, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

PIOTR DOBRZYŃSKI, Zabrze, PL

JANUSZ KASPERCZYK, Katowice, PL

MICHAŁ SOBOTA, Częstochowa, PL

JERZY STOJKO, Łaziska Górne, PL

MATEUSZ STOJKO, Łaziska Górne, PL

JAKUB WŁODARCZYK, Gliwice, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Patrycja Rosół, Kraków, PL

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku

PL 245715 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, przeznaczonej do stosowania w medycynie, zwłaszcza prowadzenia terapii indywidualnych, dostosowanych do danego przypadku klinicznego.

Systemy kontrolowanego uwalniania leków składają się z substancji terapeutycznej (leku) i jej nośnika (matrycy), który ulegając rozpuszczaniu lub degradacji chemicznej w danych warunkach, umożliwia uwolnienie leku do otaczającej go tkanki. Kontrolowane dostarczanie i uwalnianie leku zachodzi, gdy nośnik jest łączony z lekiem tak, aby umożliwić jego emisję z matrycy w uprzednio zaprojektowany sposób, na skutek działania czynników środowiska wewnątrz organizmu, bądź czynników zewnętrznych. Uwalnianie środka terapeutycznego może być stałe lub cykliczne, przez krótki lub długi okres czasu. Może zachodzić wg różnych mechanizmów, w zależności od właściwości leku oraz matrycy, wzajemnych oddziaływań między nimi, powinowactwa do środowiska, w którym znajduje się system, a także jego fizycznej postaci tj. mikrosfery, włókna, folie czy powłoki.

Na przestrzeni lat, opracowano wiele sposobów wprowadzenia substancji aktywnych biologicznie do matrycy np. prasowanie, powlekanie poprzez zanurzenie w roztworze lub za pomocą rozpylonego spreju, oraz nowsze techniki jak micelizacja czy elektroprzędzenie i elektrorozpylenie. Podczas otrzymywania systemów kontrolowanego uwalniania leku często wykorzystywany jest proces elektroprzędzenia, który polega na wyciąganiu włókien w polu elektrycznym z kropli stopionego polimeru lub jego roztworu dozowanego pompą infuzyjną do dyszy przędzalniczej, do której przyłożona jest elektroda o danym (dodatnim lub ujemnym) potencjale prądu. Elektroda o przeciwnym znaku potencjału przyłożona jest do odbieralnika włókien, zwykle mającego postać obracającego się trzpienia lub nieruchomej płytki, wykonanych z materiału przewodzącego prąd elektryczny. Elektroprzędzenie umożliwia uzyskanie materiału w postaci włókien lub membran, jak również pozwala na łatwe otrzymanie stosunkowo skomplikowanych struktur, takich jak gradientowe czy wielowarstwowe. Ponadto metoda ta pozwala na osiągnięcie wysokiego stopnia homogenizacji leku w nośniku pod warunkiem zastosowania wspólnego rozpuszczalnika dla obu komponentów.

Uwalnianie leków z matryc polimerowych, jak również mechanizmy rządzące tym procesem są znanymi zagadnieniami. Systemy uwalniania leków z nośników polimerowych zostały szczegółowo opisane m.in. w publikacji przeglądowej Nazila Kamaly i in. pt. „*Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release*”, Chemical Reviews 2016, 116, 4, 2602–2663, (doi:10.1021/acs.chemrev.5b00346). Przeprowadzono także wiele badań nad systemami kontrolowanego uwalniania różnych substancji o działaniu terapeutycznym, wytworzonych metodą elektroprzędzenia, które przedstawiono w m.in. w pracach Erick Torres i in. pt. „*A Summary of Electrospun Nanofibers as Drug Delivery Systems: Drugs Loaded and Biopolymers Used as Matrices*”, Current Drug Delivery, 2018, 15(10), (doi:10.2174/1567201815666180723114326) oraz Abbas Akhgari i in. pt. „*A review on electrospun nanofibers for oral drug delivery*”, Nanomedicine Journal, 2017, vol. 4 (4), 197–207, (doi: 10.22038/nmj.2017.04.001), jak również w literaturze patentowej np. w zgłoszeniu patentowym US2018263919 A1, gdzie substancja aktywna biologicznie, którą stanowią czynniki wzrostu nerwów, jest uwalniania do otoczenia z matrycy polimerowej o określonym składzie chemicznym.

Regulację profilu uwalniania leku można uzyskać poprzez zmianę parametrów matrycy polimerowej takich jak np. struktura chemiczna, masa cząsteczkowa, stopień krystaliczności, czy też rozwinięcie powierzchni właściwej systemu uwalniania. Znane są także układy wielofazowe, składające się z dwóch lub większej liczby komponentów. Do typowych procesów technologicznych ich wytwarzania zalicza się tu otrzymywanie blend, kompozytów, laminatów tj. struktur warstwowych oraz innych układów wielofazowych, powstałych np. w wyniku wykorzystania emulsji.

Systemy kontrolowanego uwalniania leków opierające się o regulację profilu uwalniania na drodze zmiany struktury chemicznej czy też wykorzystania różnicy we właściwościach fizycznych polimerów takich jak m.in. stopień krystaliczności lub hydrofilowość, znane są m.in. z publikacji Alexis Frank i in. pt.: „*Controlled release from bioerodible polymers: effect of drug type and polymer composition*”, Journal of Controlled Release, 2005, Vol. 102 (2), 333–344, (doi:10.1016/j.jconrel.2004.10.019), w której zaobserwowano, że lidokaina uwalnia się szybciej z kopoliestru poli(L-laktyd-co-glikolidu) o stosunku molowym jednostek laktydylowych do glikolidylowych wynoszącym 80:20, niż z poli(L-laktydu) (PLA) o tej samej masie cząsteczkowej. W tym przypadku, modyfikacja szybkości uwalniania substancji aktywnej wynikała z zastosowania poliestru o innym składzie chemicznym. Wprowadzając do struktury

PLA na etapie syntezy jednostki glikolidylowe uzyskano zarówno zmniejszenie stopnia krystaliczności jak i wzrost hydrofilowości polimeru, co spowodowało przyspieszenie uwalniania leku.

Systemy kontrolowanego uwalniania leków w postaci blend polimerowych, bazujące na regulacji szybkości uwalniania poprzez zmieszanie nośników leków o różnych właściwościach, w celu otrzymania nowego nośnika o innych parametrach uwalniania danej substancji leczniczej (najczęściej pośrednich) niż materiały wyjściowe, opisano w pracy Jing Wang i in. pt. „*Influence of polymer composition and drug loading on dual drug release from PLGA.PEG electrospun fibers*”, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, Vol. 124, 71–79 (doi:10.1016/j.ejps.2018.08.028). Zaobserwowano, że ze wzrostem zawartości poli(glikolu etylenowego) (PEG) w blendzie z kopoliestrem poli(laktydy-co-glikolidu) (PLGA), zmieniał się profil uwalniania acyklowiru. W badaniach wykorzystano różnice we właściwościach obu materiałów tj. rozpuszczalności w wodzie oraz masie cząsteczkowej. Zaobserwowano, że ze względu na rozpuszczalność w wodzie PEG i w konsekwencji rozwinięcie powierzchni właściwej włókien, szybkość emisji leku rośnie wraz ze wzrostem jego zawartości do momentu, gdy ilość PEG w blendzie zaczynała zaburzać włóknistą strukturę systemu kontrolowanego uwalniania, co wynikało ze słabej mieszalności termodynamicznej obu komponentów i zmniejszenia stabilności strumienia elektroprzódzonego roztworu. W konsekwencji nastąpiło zapadnięcie się struktury włókniny i wytworzenie folii (filmu), co przyczyniało się do zmniejszenia aktywnej powierzchni, z której uwalniana była substancja aktywna, przez co zaszła zmiana jej profilu uwalniania.

W publikacji Shih-Feng Chou i in. pt. „*Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun PCL and PLGA blends*”, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2017, Vol. 65, 724–733, (doi:10.1016/j.jmbbm.2016.09.004), składniki blendy – poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) oraz poli(D,L-laktyd-co-glikolid) (PDLLAGA) różniły się przede wszystkim stopniem krystaliczności (krystaliczny PCL oraz amorficzny PDLLAGA). Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem zawartości amorficznego polimeru, zmniejszał się wyrzut początkowy oraz szybkość uwalniania leku o właściwościach hydrofilowych (tenofoviru). Wprowadzając do układu polimer, o dużym powinowactwie do substancji aktywnej udało się zredukować niepożądane zjawisko nadmiernego jej uwolnienia do medium degradacyjnego na samym początku eksperymentu (redukcja wyrzutu początkowego leku).

Innym znanym rodzajem struktury systemu kontrolowanego uwalniania leku jest kompozyt, czyli układ co najmniej dwufazowy, gdzie jeden materiał stanowi osnowę dla drugiego. Występuje tu wyraźna, możliwa do zaobserwowania na poziomie makroskopowym granica faz, przy czym faza rozproszona jest nieciągła. Przykładowo w zgłoszeniu patentowym US2011275520 A1 ujawniono kompozytowy włóknisty system kontrolowanego uwalniania pestycydów, w którym poddano modyfikacji biodegradowalną polimerową osnowę z polilaktydu (PLA) za pomocą nanokryształów lub nanofibryl celulozowych, przyspieszających jego degradację.

Opracowano również bardziej skomplikowane systemy, polegające na uwalnianiu substancji leczniczych, które zostały opisane np. w zgłoszeniu patentowym US2012058100 A1. Wynalazek ten ujawnia, że zmianę szybkości uwalniania leków z dwóch materiałów polimerowych różniących się właściwościami fizycznymi, gdzie lek uwalnia się szybciej z jednego materiału i wolniej z drugiego materiału, można osiągnąć, poprzez przeprowadzenie elektroprzędzenia z wykorzystaniem zjawiska emulsyfikacji obu układów lek-polimer. Prowadzi to do spowolnienia uwalniania leku, który uwalniał się szybciej z jednego materiału i przyspieszenia uwalniania leku, który uwalniał się wolniej z drugiego materiału. Wynalazek dotyczy samego sposobu prowadzenia elektroprzędzenia, pozwalającego na przędzenie roztworów polimerowych o niższych stężeniach niż w sposób konwencjonalny i jednocześnie umożliwia modulowanie szybkości uwalniania substancji terapeutycznych.

Znane są także systemy kontrolowanego uwalniania w postaci warstwowej. W zgłoszeniu patentowym US2007087027 A1 ujawniono układ o strukturze dwóch warstw, wytworzony metodą elektroprzędzenia, w którym warstwa wewnętrzna zawierała włókna napełnione lekiem, a warstwa zewnętrzna, składająca się z włókien o znacznie mniejszej średnicy i co za tym idzie mniejszymi wolnymi przestrzeniami pomiędzy nimi, pełniła funkcję barierową, regulującą ilość uwalnianego leku.

Jak wynika z ww. stanu techniki, prowadzone są badania mające na celu wytworzenie systemów kontrolowanego uwalniania leków, pozwalających na prowadzenie terapii indywidualnych, dostosowanych do potrzeb pacjenta. Najczęściej dokonuje się zmiany profilu uwalniania leku, poprzez zmianę parametrów nośnika leku (matrycy polimerowej), co niestety wiąże się z wysokimi kosztami syntezy lub zakupu innego typu polimeru pełniącego rolę nośnika. Zdarza się ponadto, że zmiana matrycy może niekorzystnie wpływać na jej interakcję z lekiem, co wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań *in vitro*. Z kolei w przypadku układów wielofazowych np. laminatów i kompozytów, często obserwuje się

pogorszenie właściwości mechanicznych polimerowego nośnika leku w trakcie jego degradacji (rozwarstwianie, separacja fazowa), zaś wykorzystywane emulsje lub dyspersje są mało stabilne w procesie ich przetwarzania. Dodatkowo, otrzymanie materiału kompozytowego metodą elektroprzędzenia jest trudne, gdyż przeprowadza się je z zawiesiny, która ma tendencję do sedymentacji. Bez wprowadzenia stabilizatora dyspersji lub intensywnego mieszania, zawartość napelnacza (np. leku lub modyfikatora właściwości matrycy polimerowej) będzie się zmniejszać w czasie, więc właściwości włókniny również będą wykazywały anizotropię w jej objętości, co może być zjawiskiem niepożądanym. Jeżeli chodzi o wykorzystanie emulsji, pomimo swoich zalet (ułatwienie bądź nawet umożliwienie elektroprzędzenia w niektórych przypadkach) jest skomplikowane i kumuluje w sobie niedogodności procesu elektroprzędzenia zarówno zawiesin jak i blend polimerowych. Dwufazowe układy tego typu również wymagają stabilizacji, która w warunkach mikroprzepływowych, pojawiających się podczas przepływu roztworu przez kapilarę dyszy przędzalniczej, jest dodatkowym utrudnieniem. Poza tym, po zestaleniu włókna istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia separacji fazowej, zaburzającej równomierne uwalnianie dawek leku. W przypadku braku mieszalności termodynamicznej pomiędzy substancjami, podczas procesu blendowania, co dla materiałów polimerowych jest częstym zjawiskiem, pojawia się separacja fazowa, gdzie materiał będący w nadmiarze, najczęściej stanowi ciągłą osnowę dla rozproszonej w nim drugiej substancji, niestanowiącej fazy ciągłej (faza rozproszona). Prowadzi to do osłabienia właściwości mechanicznych materiału, ze względu na powstawanie wolnych przestrzeni na granicy podziału faz np. na skutek silnego skurczu jednego z komponentów, będącego konsekwencją silniejszej krystalizacji oraz jako wynik migracji komponentu będącego w mniejszej ilości, najczęściej w kierunku powierzchni. Dlatego proces blendowania w większości przypadków wymaga wprowadzenia kompatybilizatorów zwiększających mieszalność materiału, co niestety podnosi koszty jego wytworzenia i może wpływać na uwalnianie leku za pośrednictwem oddziaływań międzycząsteczkowych.

Nieoczekiwanie okazało się, że możliwe jest wytworzenie włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, bez konieczności zmiany parametrów nośnika leku, zakupu innego typu polimeru lub jego syntezy, która wiąże się z wysokimi kosztami i często jest procesem długotrwałym oraz skomplikowanym.

Zagadnieniem technicznym postawionym do rozwiązania, jest opracowanie prostego, uniwersalnego i stosunkowo taniego sposobu wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, którą można dostosowywać do indywidualnych potrzeb pacjenta, bez konieczności zmiany parametrów nośnika leku.

Istota sposobu wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, zawierającej włókna polimerowe stanowiące nośnik leku, wytworzone metodą elektroprzędzenia z roztworu, przy czym całkowita grubość włókniny wynosi od 50 μm do 2 mm, charakteryzuje się tym, że prowadzi się jednoczesne elektroprzędzenie z co najmniej dwóch roztworów różnych materiałów, uzyskując co najmniej dwa odrębne, wzajemnie przeplatające się rodzaje włókien, których materiały wyjściowe różnią się wartością kąta zwilżania wodą o co najmniej 5° . Co najmniej jeden materiał stanowi nośnik leku oraz co najmniej jeden materiał stanowi modyfikator szybkości uwalniania leku. Dla kąta zwilżania modyfikatora szybkości uwalniania leku większego o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, szybkość uwalniania leku się zmniejsza, natomiast dla kąta zwilżania modyfikatora szybkości uwalniania leku mniejszego o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, szybkość uwalniania leku się zwiększa. Ilość modyfikatora szybkości uwalniania leku we włókninie wynosi od 1 do 95% wagowych, natomiast średnia średnica włókien modyfikatora szybkości uwalniania leku mieści się w zakresie od 50 nm do 2 μm i jest co najmniej 2 razy mniejsza od średniej średnicy włókien nośnika leku, która mieści się w zakresie od 300 nm do 10 μm . Objętościowe natężenie przepływu \dot{V} każdego z roztworów wytworzonych z materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, podczas elektroprzędzenia, zawiera się niezależnie w zakresie od 0,01 ml/h do 20 ml/h. Dla zapewnienia stałych dawek leku, przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy stałej i różnej od zera wartości zmiany objętościowego natężenia przepływu roztworów materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}}{dt} = \text{const} \neq 0$, uzyskując ich równomierny przepływ w całej objętości włókniny. Dla zapewnienia uwalniania dawek leku zmiennych w czasie, przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku n zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}_n}{dt} > 0$ oraz zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalnia-

nia leku m zgodnie z wyrażeniem $\frac{dV_m}{dt} = 0$ lub $\frac{dV_m}{dt} < 0$, otrzymując rosnący w czasie trwania procesu stosunek wagowy nośnika leku do modyfikatora szybkości uwalniania leku lub przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku zgodnie z wyrażeniem $\frac{dV_n}{dt} = 0$ lub $\frac{dV_n}{dt} < 0$ oraz zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalniania leku zgodnie z wyrażeniem $\frac{dV_m}{dt} > 0$, otrzymując malejący w czasie trwania procesu stosunek wagowy nośnika leku do modyfikatora szybkości uwalniania leku, uzyskując gradientowy przeplot materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, w całej jej objętości.

Korzystnie nośnik leku wybiera się z grupy obejmującej biodegradowalne poliestry, kopoliestry i terpoliestry oraz zawiera on co najmniej jeden lek lub środek terapeutyczny w ilości od 1 do 50% wagowych.

Korzystnie modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer biodegradowalny, który wybiera się z grupy obejmującej poliestry, kopoliestry i terpoliestry, inny niż polimer stanowiący nośnik leku.

Korzystnie modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer niebiodegradowalny, który wybiera się z grupy obejmującej poliuretany, poliamidy, poliolefiny, poliestry, poliakrylany.

Korzystnie modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer rozpuszczalny w wodzie, który wybiera się z grupy obejmującej poli(alkohol winylowy), poli(winylo piroolidon), poli(glikol etylenowy), poli(tlenek etylenu), który zawiera rozproszony w swojej strukturze w ilości od 1 do 90% wagowych, biogodny, małowcząsteczkowy związek chemiczny korzystnie kwas mlekowy lub kwas glikolowy.

Korzystnie proces jednoczesnego elektroprzędzenia prowadzi się przy zmianach objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalniania leku m oraz roztworu nośnika leku n spełniających warunek $\frac{dV_m}{dt} > \frac{dV_n}{dt}$, przy czym wytwarza się we włókninie co najmniej jeden obszar lokalnego zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, którego grubość ma co najmniej 2 μm , przez co uzyskuje się efekt czasowego zahamowania uwalniania leku. Obszar zagęszczenia zawiera modyfikator szybkości uwalniania leku w ilości większej, niż w bezpośrednio przylegających do niego warstwach, lecz mniejszej niż 100% wagowych.

Korzystnie wytwarza się dwa obszary zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, przy zewnętrznych powierzchniach włókniny, przez co uzyskuje się efekt początkowego czasowego zahamowania (czasowej inhibicji) uwalniania leku.

Korzystnie wytwarza się dwa obszary zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, usytuowane wewnątrz włókniny, symetrycznie względem środka jej grubości, co powoduje efekt czasowego zahamowania (czasowej inhibicji) uwalniania leku, umożliwiając uwalnianie sekwencyjne z okresem wstrzymania uwalniania leku.

Korzystnie proces jednoczesnego elektroprzędzenia prowadzi się w etapach, różniących się wartościami zmiany objętościowego natężenia przepływu $\frac{dV}{dt}$ dozowanych roztworów, a zwłaszcza symetrycznie względem środka grubości włókniny.

Korzystnie proces jednoczesnego elektroprzędzenia prowadzi się przy różnicy potencjałów pomiędzy elektrodą dodatnią przyłożoną do dyszy a elektrodą ujemną przyłożoną do odbieralnika włókien od 5 kV do 80 kV, odległości pomiędzy dyszą przędzalniczą a odbieralnikiem włókien wynoszącą od 5 cm do 50 cm, głowicy przędzalniczej zawierającej co najmniej po jednej dyszy dla każdego z roztworów, odbieralniku włókien mającym postać metalowej płytki, siatki lub postać wirującego walca o prędkości obrotowej od 10 do 3000 obrotów na minutę.

Sposób wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, według wynalazku, w odróżnieniu od znanych ze stanu techniki rozwiązań, nie wymaga zmiany parametrów nośnika polimerowego np. składu chemicznego, masy cząsteczkowej, stopnia krystaliczności, czy średnicy włókien lub rozwinięcia ich powierzchni. Pomimo makroskopowej zmiany składu chemicznego włókniny, zachodzącej na skutek wprowadzenia do niej modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci innego rodzaju włókien polimerowych, nośnik zawierający zdyspergowany w swojej strukturze lek, pozostaje bez zmiany składu chemicznego i właściwości fizycznych. Eliminuje to konieczność syntezy lub zakupu innego typu polimeru pełniącego rolę matrycy za każdym razem, gdy pojawia się potrzeba zmiany profilu

uwalniania danego leku. Używane w wynalazku modyfikatory szybkości uwalniania leków są z reguły łatwo dostępne i stosunkowo tanie.

Sposób według wynalazku umożliwia wytworzenie włókniny, która oferuje m.in. możliwość zwiększenia lub zmniejszenia szybkości uwalniania leku w danym czasie, eliminację wyrzutu początkowego leku, stabilizację dawek uwalnianego leku w czasie, czasową inhibicję uwalniania leku, a także jego sekwencyjne uwalnianie, a więc możliwość dostosowania do potrzeb danego przypadku klinicznego. Jeżeli niezbędna jest całkowita biodegradowalność włókniny, to modyfikacji szybkości uwalniania leku można dokonać za pomocą polimeru biodegradowalnego. Gdy zaś celem jest zmiana szybkości uwalniania leku, przy zachowaniu przez dłuższy czas dobrych właściwości mechanicznych włókniny, to modyfikacji należy dokonać przy użyciu polimeru nie degradowanego, o ile przeznaczenie systemu uwalniania leku na to pozwala. Z kolei, jeżeli wymagane jest przyspieszenie uwalniania leku już na samym początku prowadzenia leczenia, modyfikację można przeprowadzić stosując rozpuszczalny polimer, zawierający małą cząsteczkową substancję uwalniającą czynnik przyspieszający degradację matrycy. Co ważne, włóknina umożliwia przedłużenie czasu uwalniania leku bez zwiększania jego początkowej zawartości we włóknach, zazwyczaj prowadzącej do uzyskania większych dawek uwalnianych w jednostce czasu, co w przypadku niektórych substancji aktywnych biologicznie tj. cytostatyki, może być niebezpieczne dla pacjenta. Natomiast w znanych metodach, gdy zmianę profilu uwalniania leku dokonywano poprzez wprowadzenie większej ilości leku do nośnika, przedłużało to jego czas uwalniania i zazwyczaj zwiększało wyrzut początkowy, który często jest niepożądany.

Włókna nośnika oraz modyfikatora we włókninie, według niniejszego wynalazku, wzajemnie się przeplatają, co jednocześnie ułatwia dostosowywanie właściwości mechanicznych włókniny w sytuacji, gdy pełni ona również funkcję elementu konstrukcyjnego. Można modyfikować właściwości mechaniczne włókniny, zwiększać jej sztywność, bądź wytrzymałość na odkształcenia i uszkodzenia w trakcie degradacji. Dodatkowo, równomierny lub gradientowy przeplot włókien występujący we włókninie wytworzonej sposobem, według wynalazku, eliminuje ryzyko rozwarstwienia, jakie zwykle obserwuje się podczas elektroprzędzenia włókien o strukturze warstwowej.

Profil uwalniania leku z włókniny według wynalazku jest również regulowany na etapie procesu elektroprzędzenia poprzez dobór odpowiednich wartości zmian objętościowego natężenia przepływu roztworów nośnika i modyfikatora z zasobników do dyszy przędzalniczej. Jeżeli przyrost ten dla obu roztworów ma wartość stałą, to otrzymany materiał posiada równomierny przeplot nośnika i modyfikatora, przejawiający się stałą wartością ich wzajemnego stosunku wagowego w całej objętości. Jeżeli przyrost co najmniej jednego z komponentów ma wartość nie stałą, mniejszą lub większą od zera, to otrzymany zostaje gradient przeplotu nośnika i modyfikatora. Dzięki temu, wynalazek umożliwia wpływ na zmianę mechanizmów rządzących uwalnianiem z matrycy polimerowej substancji aktywnej biologicznie, poprzez zmianę makroskopowej hydrofilowości/hydrofobowości całego systemu kontrolowanego uwalniania leku, a w konsekwencji zdolności do wchłaniania wody w wolne przestrzenie pomiędzy włóknami oraz bezpośrednio do włókien nośnika. Jeżeli kąt zwilżania wodą modyfikatora szybkości uwalniania leku jest większy o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, powoduje to makroskopową hydrofobizację włókniny, a co za tym idzie, utrudnienie wnikania do niej wody i w konsekwencji spowolnienie procesu degradacji nośnika leku poprzez ograniczenie reakcji hydrolizy. Jeżeli natomiast kąt zwilżania wodą modyfikatora szybkości uwalniania leku jest mniejszy o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, powoduje to makroskopową hydrofilizację włókniny, a co za tym idzie, większą wydajność procesów dyfuzyjnych oraz łatwiejsze odprowadzanie uwolnionej substancji aktywnej do otoczenia dzięki zwiększeniu powinowactwa włókniny do otaczającego ją środowiska.

W zależności od danej konfiguracji nośnika i modyfikatora oraz rozpuszczalności w wodzie uwalnianego leku, możliwy jest wpływ na procesy dyfuzyjne w obrębie włókniny (wnikanie wody do wolnych przestrzeni oraz bezpośrednio do objętości włókien, dyfuzja leku oraz produktów degradacji matrycy do otoczenia) oraz szybkość degradacji i typ erozji włókien (powierzchniowa lub w masie). Sposób modyfikacji według wynalazku umożliwia wpływ na wspomniane mechanizmy degradacji, nie tylko ogólnie, w odniesieniu do całej objętości systemu uwalniania leku, ale również lokalnie, w poszczególnych regionach np. bliżej powierzchni lub bliżej rdzenia włókniny, ze względu na możliwość tworzenia struktur o gradientowym przeplacie nośnika i modyfikatora. Wraz ze wzrostem hydrofilowości włókniny, rośnie zdolność do wchłaniania przez nią wody. W takiej sytuacji ze względu na łatwość zachodzenia procesów dyfuzyjnych zaczynają przeważać procesy degradacji powierzchniowej. Wynika to również ze zwiększenia kontaktu polimerowego nośnika z otoczeniem oraz sprawne odprowadzanie leku i produktów rozkładu łańcuchów polimerowych do środowiska degradacyjnego. Dzieje się tak za sprawą wzrostu

siły napędowej procesów dyfuzyjnych (różnicy stężeń bezpośrednio przy powierzchni włókien i poza obrębem włókniny). W odwrotnym przypadku (hydrofobizacja), zarówno wnikanie wody w głąb materiału jak i odprowadzanie leków i produktów degradacji do otoczenia jest zaburzone. Ze względu na utrudnienie przez modyfikator zajścia ww. procesów dyfuzyjnych, przeważa degradacja w masie włókien. Spowolnione odprowadzanie do otoczenia kwaśnych produktów rozkładu łańcuchów polimerowych, po pewnym czasie prowadzi do autokatalizy reakcji hydrolizy wiązań estrowych, dlatego w tym przypadku profil uwalniania leku bardziej zależy od szybkości degradacji nośnika, a uwalniane dawki są zazwyczaj początkowo stosunkowo niewielkie (szczególnie w przypadku leków trudno rozpuszczalnych w wodzie), lecz zwiększają się i ulegają stabilizacji wraz z czasem.

Sposób wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku objaśniono w szczegółach w poniższych przykładach wykonania oraz na rysunku, na którym na fig. 1 zobrazowano profile uwalniania sirolimusu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(D,L-laktyd-co-glikolid) PDLLAGA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci niedegradowalnego, alifatycznego poli(węglano uretanu) PCU1, opisane w przykładzie 1, na fig. 2 zobrazowano profile uwalniania sirolimusu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PDLLAGA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci niedegradowalnego, aromatycznego poli(węglano uretanu) PCU2, opisane w przykładzie 2, na fig. 3 zobrazowano profile uwalniania soli sodowej diklofenaku z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego terpoliestru poli(L-laktyd-co-glikolid-co-węglan trimetylenu) PLGATMC oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci niedegradowalnego polistyrenu PS, opisane w przykładzie 3, na fig. 4 zobrazowano profile uwalniania paklitakselu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci poli(L-laktydu) PLLA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci rozpuszczalnego w wodzie polialkoholu winylowego) PVA zawierającego w swojej strukturze 30% wagowych kwasu mlekowego, opisane w przykładzie 4, na fig. 5 zobrazowano profile uwalniania nanocząstek złota AuNP z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci blendy biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktyd-co-ε-kaprolakton) PLACL i poli(ε-kaprolaktonu) PCL oraz z włókniny zawierającej dodatkowo dwa rodzaje modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci niedegradowalnego poliestru poli(tereftalanu etylenu) PET oraz rozpuszczalnego w wodzie poli(winylo piroolidonu) PVP zawierającego w swojej strukturze 40% wagowych kwasu glikolowego, opisane w przykładzie 5, na fig. 6 zobrazowano profile uwalniania simwastatyny z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktyd-co-glikolid) PLGA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo biodegradowalny modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PCL, opisane w przykładzie 6, na fig. 7a zobrazowano profile uwalniania ibuprofenu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktyd-co-węglan trimetylenu) PLATMC oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci niedegradowalnego polimetakrylanu metylu) PMMA, a na fig. 7b zobrazowano profile uwalniania docetakselu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poli(D,L-laktydu) PDLLA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo niedegradowalny modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PMMA, opisane w przykładzie 7, na fig. 8 zobrazowano profile uwalniania ketoprofenu z niezmodyfikowanego biodegradowalnego nośnika leku w postaci PCL oraz z włókniny zawierającej dodatkowo niedegradowalny modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci poliamidu 6 PA6, opisane w przykładzie 8, na fig. 9 zobrazowano profile uwalniania papaweryny z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poliglikolidu PGA oraz z włókniny zawierającej dodatkowo modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci rozpuszczalnego w wodzie poli(tlenku etylenu) PEO zawierającego w swojej strukturze 20% wagowych kwasu mlekowego, opisane w przykładzie 9.

Przykładów tych nie należy traktować, jako ograniczających istotę rozwiązania, czy zawężających zakres ochrony wynalazku, gdyż stanowią one jedynie jego ilustrację.

Przykład 1

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(D,L-laktyd-co-glikolid) o stosunku molowym jednostek laktydylowych do glikolidylowych wynoszącym 80:20 (PDLLAGA 80/20) i stężeniu 15%, zawierającego sirolimus w ilości 10% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był chlorek metylenu oraz niedegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu alifatycznego poli(węglano uretanu) (PCU1) o stężeniu 18%, zmodyfikowanego na drodze kopolimeryzacji z poli(dimetylosiloksanem) (PDMS) (5% molowych dodatku PDMS) sporządzonego w N,N-dimetyloacetamidzie

(DMAc). Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $77 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PDLLAGA 80/20) i $105 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania leku (PCU1). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 20 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 27 mm wynosił -5 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 500 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PDLLAGA 80/20 z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 15 cm, natomiast w przypadku dyszy podającej roztwór PCU1 było to 20 cm.

Proces elektroprzędzenia prowadzono w 2 etapach po 8 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia przepływu roztworów nośnika leku oraz modyfikatora szybkości uwalniania leku, według następujących funkcji: $\dot{V}_{PCU1} = -0,1625t + 1,3$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PCU1} = 0,1625t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu PCU1 zmieniał się od 1,3 ml/h do 0 ml/h w etapie 1 i od 0 ml/h do

1,3 ml/h w etapie 2, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PCU1}}{dt} = -0,1625 < 0$ w etapie 1 i $\frac{d\dot{V}_{PCU1}}{dt} = 0,1625 > 0$ w etapie 2,

$\dot{V}_{PDLLAGA\ 80/20} = 0,1525t$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PDLLAGA\ 80/20} = -0,1525t + 1,22$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu PDLLAGA 80/20 zmieniał się od 0 ml/h do 1,22 ml/h w etapie 1 i 1,22 ml/h do 0 ml/h w etapie 2,

zatem $\frac{d\dot{V}_{PDLLAGA\ 80:20}}{dt} = 0,1525 > 0$ w etapie 1 i $\frac{d\dot{V}_{PDLLAGA\ 80:20}}{dt} = -0,1525 < 0$ w etapie 2.

Otrzymano włókninę o grubości $355 \pm 21\ \mu\text{m}$ i gradientowej strukturze przeplotu włókien nośnika leku względem modyfikatora, w której całkowita ilość modyfikatora PCU1 wynosiła 40% wag. i rosła od powierzchni włókniny w kierunku jej środka, zaś ilość frakcji włókien nośnika PDLLAGA 80/20 z 10% dodatkiem leku odwrotnie – malała w kierunku od powierzchni włókniny do jej środka. Sposób dozowania roztworu modyfikatora PCU1 względem roztworu nośnika PDLLAGA 80/20 spowodował powstanie dwóch obszarów o grubości $10 \pm 2\ \mu\text{m}$ zagęszczenia jego włókien tuż przy powierzchni zewnętrznej włókniny.

Średnia wartość średnic włókien PDLLAGA 80/20 wynosiła $2055 \pm 220\ \text{nm}$, a w przypadku PCU1 było to $550 \pm 105\ \text{nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,00 \pm 0,05\ \text{cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania sirolimusu prowadzono przez 12 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany kopoliester PDLLAGA 80/20 zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania trudno rozpuszczalnego w wodzie sirolimusu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PDLLAGA 80/20 + 10% sirolimusu oraz z włókniny zawierającej PDLLAGA 80/20 + 10% sirolimusu i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PCU1, o większej hydrofobowości (większy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 1).

Dzięki modyfikacji nośnika leku w postaci PDLLAGA 80/20, zawierającego 10% sirolimusu, za pomocą modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PCU1, uzyskano zarówno początkową inhibicję uwalniania sirolimusu przez okres 14 dni, jak również zmniejszenie wydajności jego uwalniania w badanym czasie. Wynik uzyskano ze względu na makroskopową hydrofobozację włókniny i wytworzenie obszaru zagęszczenia włókien modyfikatora w obszarze przy powierzchni włókniny, poprzez dobór odpowiednich, wskazanych w przykładzie, początkowych wartości zmian objętościowego natężenia przepływu roztworów podczas elektroprzędzenia. Spowodowało to utrudnienie wnikania wody do jej wnętrza (zaburzenie dyfuzji), co w początkowym okresie uniemożliwiło uwolnienie leku zarówno na drodze bezpośredniego wymywania z włókien nośnika jak i degradacji matrycy.

Przykład 2

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(D,L-laktyd-co-glikolid) o stosunku molowym jednostek laktydylowych do glikolidylowych wynoszącym 80:20 (PDLLAGA 80/20) i stężeniu 15%, zawierającego sirolimus w ilości 10% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był chlorek metylenu oraz niedegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu aromatycznego poli(węglano uretanu) (PCU2) o stężeniu 21% sporządzonego w N,N-dimetyloacetamidzie (DMAc). Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $77 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PDLLAGA 80/20) i $68 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania (PCU2). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy tych samych nastawach, jakie podano w Przykładzie 1, w 2 etapach po 8 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia przepływu roztworów nośnika leku oraz

modyfikatora szybkości uwalniania leku, według następujących funkcji: $\dot{V}_{PCU2} = 0,13375t$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PCU2} = -0,13375t + 1,07$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu poliuretanu zmieniał się od 0 ml/h do 1,07 ml/h w etapie 1 i od 1,07 ml/h do 0 ml/h w etapie 2, zatem:

$$\frac{dV_{PCU2}}{dt} = 0,13375 > 0 = 0,13375 > 0 \text{ w etapie 1 i } \frac{dV_{PCU2}}{dt} = -0,13375 < 0 \text{ w etapie 2,}$$

$\dot{V}_{PDLLAGA\ 80/20} = -0,1525t + 1,22$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PDLLAGA\ 80/20} = 0,1525t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu PDLLAGA 80/20 zmieniał się od 1,22 ml/h do 0 ml/h w etapie 1 i od 0 ml/h do 1,22 ml/h w etapie 2, zatem:

$$\frac{dV_{PDLLAGA\ 80/20}}{dt} = -0,1525 < 0 \text{ w etapie 1 i } \frac{dV_{PDLLAGA\ 80/20}}{dt} = 0,1525 > 0 \text{ w etapie 2.}$$

Otrzymano włókninę o grubości $305 \pm 18 \mu\text{m}$ i gradientowej strukturze przepłotu włókien nośnika leku względem modyfikatora, w której całkowita ilość modyfikatora PCU2 wynosiła 40% wag. i rosła od powierzchni włókniny w kierunku jej środka, zaś ilość frakcji włókien nośnika PDLLAGA 80/20 z 10% dodatkiem leku odwrotnie – malała w kierunku od powierzchni włókniny do jej środka. Średnia wartość średnic włókien PDLLAGA 80/20 wynosiła $1960 \pm 155 \text{ nm}$, a w przypadku PCU2 było to $205 \pm 58 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,01 \pm 0,07 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania sirolimusu prowadzono przez 12 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany kopolimer PDLLAGA 80/20 zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania trudno rozpuszczalnego w wodzie sirolimusu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PDLLAGA 80/20 + 10% sirolimusu oraz z włókniny zawierającej PDLLAGA 80/20 + 10% sirolimusu i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PCU2, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 2).

Dzięki modyfikacji włókniny PDLLAGA 80/20, za pomocą PCU2, uzyskano redukcję wyrzutu początkowego sirolimusu, poprzez wydłużenie drogi dyfuzji za pomocą wprowadzonej frakcji włókien PCU2, jak również zwiększenie wydajności jego uwalniania w badanym czasie. Wynik uzyskano ze względu na makroskopową hydrofilizację włókniny i ułatwienie wnikaną wody do jej wnętrza, co pozwoliło na łatwiejsze dotarcie medium degradacyjnego (wody) do powierzchni oraz masy włókien nośnika leku oraz sprawne odprowadzanie uwolnionego sirolimusu do otoczenia na drodze dyfuzji.

Przykład 3

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego terpoliestru poli(L-laktyd-co-glikolid-co-węglan trimetylenu) (PLGATMC) o stosunku molowym jednostek laktydylowych do glikolidylowych do węglanowych wynoszącym 72:10:18 i stężeniu 18%, zawierającego sól sodową diklofenaku w ilości 8% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol (HFIP) oraz niedegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu polistyrenu (PS) o stężeniu 10% sporządzonego w acetonie. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $72 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PDLLAGATMC) i $88 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania leku (PS). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 12 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 27 mm wynosił -4 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 400 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PDLLAGATMC z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 12 cm, a w przypadku dyszy podającej roztwór PS było to również 12 cm. Przeprowadzono 2 eksperymenty przy takich samych ww. parametrach procesu elektroprzędzenia. W trakcie jednoetapowego elektroprzędzenia przeprowadzonego w czasie 4 h, przy stałych wartościach objętościowego natężenia przepływu roztworów nośnika leku oraz modyfikatora szybkości uwalniania leku, według następujących funkcji:

Eksperyment 1: otrzymano włókninę o równomiernym przeplocie włókien w całej objętości materiału, w której ilość modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PS wynosiła 25% wag.,

$\dot{V}_{PS} = 2$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie i wynosił 2 ml/h, zatem:

$$\frac{dV_{PS}}{dt} = 0 \text{ w czasie prowadzenia procesu,}$$

$\dot{V}_{PLGATMC} = 3$, gdzie strumień objętościowy roztworu terpoliestru miał wartość stałą w czasie i wynosił 3 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PLGATMC}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu.

Eksperyment 2: otrzymano włókninę o równomiernym przeplocie włókien w całej objętości materiału, w której ilość modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PS wynosiła 50% wag.: $\dot{V}_{PS} = 6$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie i wynosił 6 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PS}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu, $\dot{V}_{PLGATMC} = 3$, gdzie strumień objętościowy roztworu poliestru miał wartość stałą w czasie i wynosił 3 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PLGATMC}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu.

W eksperymencie 1 otrzymano włókninę o grubości $250 \pm 34 \mu\text{m}$ i równomiernym przeplocie włókien nośnika leku względem modyfikatora w całej objętości włókniny, wiążącym się z równomiernym rozproszeniem leku. Średnia wartość średnic włókien PDLLAGATMC wynosiła $1560 \pm 105 \text{ nm}$, a w przypadku PS było to $480 \pm 70 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $0,98 \pm 0,04 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS).

W eksperymencie 2 otrzymano włókninę o grubości $260 \pm 44 \mu\text{m}$ i równomiernym przeplocie włókien nośnika leku względem modyfikatora w całej objętości włókniny, wiążącym się z równomiernym rozproszeniem leku. Średnia wartość średnic włókien PDLLAGATMC wynosiła $1620 \pm 90 \text{ nm}$, a w przypadku PS było to $580 \pm 95 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,01 \pm 0,05 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). W obu eksperymencie pomiar szybkości uwalniania sirolimusu prowadzono przez 7 dni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu.

Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany terpolimer PDLLAGATMC zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania łatwo rozpuszczalnej w wodzie soli sodowej diklofenaku z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PDLLAGATMC + 10% soli sodowej diklofenaku oraz z włókniny zawierającej PDLLAGATMC + 10% soli sodowej diklofenaku i 25% wag. oraz 50% wag. modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PS, o większej hydrofobowości (większy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 3).

Dzięki modyfikacji włókniny PLGATMC za pomocą PS, uzyskano zmniejszenie wyrzutu początkowego soli sodowej diklofenaku. Zwiększając udział wagowy modyfikatora zwiększono ten efekt, ze względu na wzrost hydrofobowości włókniny, co wpłynęło na utrudnienie wmywania z włókien nośnika w początkowym etapie łatwo rozpuszczalnego w wodzie leku.

Przykład 4

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poli(L-laktydu) (PLLA) o stężeniu 6%, zawierającego paklitaksel w ilości 5% wag. w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był chlorek metylenu oraz rozpuszczalnego w wodzie modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu poli(alkoholu winylowego) (PVA) o stężeniu 10% sporządzonego w wodzie, do którego wprowadzono 30% wag. kwasu mlekowego w stosunku do ilości PVA. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $79 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PLLA) i $50 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania (PVA). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 10 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 20 mm wynosił -2,5 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 200 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PLLA z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 10 cm, a w przypadku dyszy podającej roztwór PVA z kwasem mlekowym było to 15 cm. Proces elektroprzędzenia modyfikatora szybkości uwalniania leku prowadzono w 3 etapach po 3 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia przepływu roztworu, przy stałej wartości objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku w czasie 9 h, według następujących funkcji: $\dot{V}_{PVAL} = -0,4167t + 1,5$ w czasie etapu 1, $\dot{V}_{PVAL} = 0,25$ w czasie etapu 2 i $\dot{V}_{PVAL} = 0,4167t + 0,25$ w czasie etapu 3, gdzie strumień objętościowy roztworu polialkoholu winylowego) zmienił się od 1,5 ml/h do 0,25 ml/h w etapie 1, miał wartość stałą wynoszącą 0,25 ml/h w etapie 2 oraz zmienił się od 0,25 ml/h do 1,5 ml/h w etapie 3, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PVA}}{dt} = -0,4167 < 0$ w etapie 1, $\frac{d\dot{V}_{PVA}}{dt} = 0$

w etapie 2 i $\frac{dV_{PVA}}{dt} = 0,4167 > 0$ w etapie 3. $\dot{V}_{PLLA} = 3$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie prowadzenia procesu i wynosił 3 ml/h, zatem: $\frac{dV_{PLLA}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu.

Otrzymano włókninę o grubości $110 \pm 19 \mu\text{m}$ gdzie całkowita ilość modyfikatora w postaci PVA zawierającego 30% wag. kwasu mlekowego wynosiła 42% wag. i malała od powierzchni włókniny w kierunku jej środka, gdzie utrzymywała pewną stałą, lecz niewielką wartość, zaś ilość frakcji włókien nośnika PLLA z 5% dodatkiem leku była stała w całej objętości włókniny. Średnia wartość średnic włókien PLLA wynosiła $1129 \pm 87 \text{ nm}$ a w przypadku PVA było to $185 \pm 44 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,00 \pm 0,03 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wody demineralizowanej. Pomiar szybkości uwalniania paklitakselu prowadzono przez 6 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany poliester PLLA zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania stosunkowo słabo rozpuszczalnego w wodzie paklitakselu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PLLA + 5% paklitakselu oraz z włókniny zawierającej PLLA + 5% paklitakselu i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PVA zawierającego 30% wag. kwasu mlekowego, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 4).

Dzięki modyfikacji włókniny PLLA, za pomocą PVAI zawierającego 30% wag. kwasu mlekowego, uzyskano przyspieszenie uwalniania paklitakselu już na samym początku eksperymentu. Efekt uzyskano dzięki lokalnemu zakwaszeniu środowiska, co spowodowało katalizę reakcji hydrolizy wiązań estrowych poliesteru i w połączeniu z hydrofilizacją włókniny pozwoliło na zwiększenie uwalnianych dawek słabo rozpuszczalnego w wodzie leku.

Przykład 5

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie zawiesiny nośnika leku w postaci mieszanki (blendy) biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktydo-co- ϵ -kaprolaktonu) o stosunku molowym jednostek komonomerów wynoszącym odpowiednio 70:30 (PLACL 70/30) i poli(ϵ -kaprolaktonu) (PCL), gdzie stosunek wagowy kopolimeru do homopolimeru wynosił 90:10 a stężenie 20%, zawierającego nano-cząstki złota (AuNP) w ilości 5% wagowych w odniesieniu do sumy naważek składników nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol (HFIP) oraz dwóch roztworów modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci nie degradowalnego poliesteru poli(tereftalanu etylenu) (PET) o stężeniu 15% sporządzonego w HFIP oraz rozpuszczalnego w wodzie poli(winylo piroolidonu) (PVP) o stężeniu 10%, zawierającego w swojej strukturze 40% wag. kwasu glikolowego, sporządzonego w wodzie. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $90 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (blendy), $71 \pm 1^\circ$ dla nie degradowanego modyfikatora szybkości uwalniania leku (PET) i $58 \pm 1^\circ$ dla rozpuszczalnego w wodzie modyfikatora (PVP). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 25 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 25 mm wynosił -10 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 600 obr./min, odległość między dyszą podającą zawiesinę blendy z AuNP a odbieralnikiem wynosiła 15 cm, i była taka sama jak w przypadku dyszy podającej roztwór PET oraz PVP z kwasem glikolowym. Proces elektroprzędzenia roztworów obu modyfikatorów prowadzono przy stałej wartości objętościowego natężenia przepływu w czasie 4 h, natomiast elektroprzędzenie roztworu nośnika leku prowadzono w 2 etapach po 2 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia, według następujących funkcji: $\dot{V}_{PET} = 0,5$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie prowadzenia procesu

i wynosił 0,5 ml/h, zatem: $\frac{dV_{PET}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu,

$\dot{V}_{PVP} = 0,5$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie i wynosił 0,5 ml/h, zatem: $\frac{dV_{PVP}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu,

$\dot{V}_{blendy} = -0,375t + 0,75$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{blendy} = 0,375t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu poliuretanu zmieniał się od 0,75 ml/h do 0 ml/h w etapie 1 i od 0 ml/h do 0,75 ml/h w etapie 2, zatem:

$\frac{dV_{blendy}}{dt} = -0,375 < 0$ w etapie 1 i $\frac{dV_{blendy}}{dt} = 0,375 > 0$ w etapie 2.

Otrzymano włókninę o grubości $508 \pm 32 \mu\text{m}$ i gradientowej strukturze przepłotu włókien nośnika leku względem modyfikatora, w której całkowita ilość modyfikatora PET wynosiła 27% wag. i była stała w całej objętości włókniny, ilość modyfikatora PVP wynosiła 18% i również była stała w całej objętości włókniny, zaś ilość frakcji włókien nośnika w postaci blendy z 5% dodatkiem AuNP malała w kierunku od powierzchni włókniny do jej środka. Średnia wartość średnic włókien blendy o strukturze kompozytowej, gdzie napełnieniem były nanocząstki złota wynosiła $2110 \pm 275 \text{ nm}$, w przypadku PET było to $720 \pm 80 \text{ nm}$ a w przypadku PVP $410 \pm 45 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $0,99 \pm 0,08 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania AuNP prowadzono przez 12 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowaną blendę PLACL z PCL 90:10 zawierającą analogiczną ilość nanocząstek złota oraz wytworzoną wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania AuNP z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci blendy + 5% AuNP oraz z włókniny zawierającej blendę + 5% AuNP i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PET, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 5).

Dzięki modyfikacji włókniny wykonanej z blendy za pomocą nanowłókien PET oraz PVP zawierających 30% wag. kwasu glikolowego, uzyskano większą wydajność uwalniania nanocząstek złota w początkowym etapie w związku ze zwiększeniem hydrofilowości włókniny oraz dzięki zakwaszeniu środowiska sprzyjającemu przyspieszeniu reakcji hydrolizy wiązań estrowych. Ponadto wprowadzenie frakcji niedegradowanego poliestru spowodowało wzrost stabilności właściwości mechanicznych badanej włókniny podczas procesu degradacji matrycy.

Przykład 6

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktyd-co-glikolid) o stosunku molowym jednostek laktydyloowych do glikolidyloowych wynoszącym 50:50 (PLGA 50/50) i stężeniu 12%, zawierającego simwstatynę w ilości 15% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był chlorek metylenu oraz biodegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu poli(ϵ -kapolaktonu) (PCL) o stężeniu 12 sporządzonego również w chlorku metylenu. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $68 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PLGA 50/50) i $112 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania leku (PCL). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 16 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 27 mm wynosił -3 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 900 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PLGA 50/50 z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 16 cm, natomiast w przypadku dyszy podającej roztwór PCL było to 20 cm. Proces elektroprzędzenia prowadzono w 4 etapach po 1 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia przepływu roztworów nośnika leku oraz modyfikatora szybkości uwalniania leku, według następujących funkcji:

$\dot{V}_{PCL} = t$ w czasie etapu 1, $\dot{V}_{PCL} = -t + 1$ w czasie etapu 2, $\dot{V}_{PCL} = t$ w czasie etapu 3 i $\dot{V}_{PCL} = -t + 1$ w czasie etapu 4, gdzie strumień objętościowy roztworu PCL zmieniał się od 0 ml/h do 1,0 ml/h w etapie 1, od 1,0 ml/h do 0 ml/h w etapie 2, od 0 ml/h do 1,0 ml/h w etapie 3 i od 1,0 ml/h do 0 ml/h w etapie 4, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = 1 > 0$ w etapie 1, $\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = -1 < 0$ w etapie 2, $\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = 1 > 0$ w etapie 3, $\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = -1 < 0$ w etapie 4,

$\dot{V}_{PLGA} = -2t + 2$ w czasie etapu 1, $\dot{V}_{PLGA} = 2t$ w czasie etapu 2, $\dot{V}_{PLGA} = -2t + 2$ w czasie etapu 3 i $\dot{V}_{PLGA} = 2t$ w czasie etapu 4, gdzie strumień objętościowy roztworu poliestru zmieniał się od 2 ml/h do 0 ml/h w etapie 1, od 0 ml/h do 2 ml/h w etapie 2, od 2 ml/h do 0 ml/h w etapie 3 i od 0 ml/h do 2 ml/h w etapie 4.

zatem: $\frac{d\dot{V}_{PLGA\ 50/50}}{dt} = -2 < 0$ w etapie 1, $\frac{d\dot{V}_{PLGA\ 50/50}}{dt} = 2 > 0$ w etapie 2, $\frac{d\dot{V}_{PLGA\ 50/50}}{dt} = -2 < 0$

w etapie 3, $\frac{d\dot{V}_{PLGA\ 50/50}}{dt} = 2 > 0$ w etapie 4.

Otrzymano włókninę o grubości $290 \pm 75 \mu\text{m}$ i gradientowej strukturze przepłotu włókien nośnika leku względem modyfikatora, w której można wyróżnić dwa obszary znacznego zagęszczenia włókien modyfikatora uwalniania leku o grubości $28 \pm 2 \mu\text{m}$, usytuowanych symetrycznie względem środka włókniny, po jednym z każdej strony w równej odległości pomiędzy środkiem a powierzchnią zewnętrzną. Całkowita ilość modyfikatora PCL wynosiła 35% wag. Średnia wartość średnic włókien PLGA 50/50 wynosiła $1405 \pm 40 \text{ nm}$, a w przypadku PCL było to $630 \pm 105 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,02 \pm 0,08 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania simwastatyny prowadzono przez 10 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany kopolioester PLGA 50/50 zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania simwastatyny z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PLGA 50/50 + 15% simwastatyny oraz z włókniny zawierającej PLGA 50/50 + 15% simwastatyny i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PCL, o większej hydrofobowości (większy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 6).

Dzięki modyfikacji włókniny PLGA 50/50, za pomocą PCL poprzez specyficzny sposób dozowania roztworów obu polimerów, uzyskano dwie symetrycznie usytuowane względem środka włókniny hydrofobowe warstwy barierowe, spowalniające procesy dyfuzyjne w środowisku wodnym, pozwalające na sekwencyjne uwalnianie simwastatyny w czasie, gdzie okresem niemal liniowego uwalniania towarzyszy okres zahamowania wydzielania leku przez włókninę.

Przykład 7

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie trzech roztworów: pierwszego nośnika leku w postaci biodegradowalnego kopoliestru poli(L-laktyd-co-węglan trimetylenu) (PLATMC) o stosunku molowym jednostek laktydylowych do glikolidylowych do węglanowych wynoszącym 85:15 i stężeniu 12%, zawierającego ibuprofen w ilości 25% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był chlorek metylenu, drugiego nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poli(D,L-laktydu) (PDLLA) o stężeniu 12%, zawierającego docetaxel w ilości 5% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był również chlorek metylenu oraz niedegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu polimektakrylanu metylu) (PMMA) o stężeniu 12% sporządzonego w chloroformie. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $70 \pm 1^\circ$ dla pierwszego nośnika leku (PLATMC), $75 \pm 1^\circ$ dla drugiego nośnika leku (PDLLA) i $65 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania leku (PMMA). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 28 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 27 mm wynosił -10 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 1500 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PLATMC z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 8 cm, taka sama odległość była zastosowana w przypadku dyszy podającej roztwór PDLLA z lekiem, a w przypadku dyszy podającej roztwór PMMA było to 25 cm. Proces elektroprzędzenia roztworu modyfikatora PMMA prowadzono przy stałej wartości objętościowego natężenia przepływu w czasie 6 h, podobnie jak w przypadku roztworu nośnika leku PDLLA, natomiast elektroprzędzenie roztworu nośnika leku PLATMC prowadzono w 2 etapach po 3 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia, według następujących funkcji:

$\dot{V}_{PMMA} = 2$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie prowadzenia procesu i wynosił 2 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PMMA}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu,

$\dot{V}_{PLATMC} = -0,5t + 1,5$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PLATMC} = 0,5t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu PLATMC zmieniał się od 1,5 ml/h do 0 ml/h w etapie 1 i od 0 ml/h do 1,5 ml/h w etapie 2, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PLATMC}}{dt} = -0,5 < 0$ w etapie 1 i $\frac{d\dot{V}_{PLATMC}}{dt} = 0,5 > 0$ w etapie 2.

$\dot{V}_{PDLLA} = 1$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie i wynosił 1 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PDLLA}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu.

Otrzymano włókninę o grubości $810 \pm 55 \mu\text{m}$ gdzie całkowita ilość modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PMMA wynosiła 56% wag. i była równomiernie rozłożona w całej objętości

włókniny, podobnie jak frakcja włókien nośnika PDLLA zawierającego 5% wag. docetakselu, zaś frakcja włókien nośnika PLATMC z 25% dodatkiem ibuprofenu wykazywała gradientowy przepływ w stosunku do pozostałych dwóch frakcji, gdzie ilość PLATMC zmniejszała się od powierzchni zewnętrznej włókniny do jej środka. Średnia wartość średnic włókien PLATMC wynosiła 1850 ± 108 nm, w przypadku PDLLA było to 1084 ± 74 nm a w przypadku PMMA było to 440 ± 45 nm. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,04 \pm 0,02$ cm², a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania docetakselu i ibuprofenu prowadzono przez 6 tygodni, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano włókninę zawierającą przepływ włókien PLATMC i PDLLA zawierającą analogiczną ilość leków oraz wytworzoną wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania stosunkowo słabo rozpuszczalnego w wodzie docetakselu oraz rozpuszczalnego ibuprofenu z niezmodyfikowanej włókniny w postaci PLATMC + 5% docetakselu i PDLLA + 25% ibuprofenu oraz z włókniny zawierającej PLATMC + 5% docetakselu, PDLLA + 25% ibuprofenu i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PMMA, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 7A i 7B).

Dzięki modyfikacji dwu komponentowej włókniny PLATMC z PDLLA, za pomocą PMMA, uzyskano przyspieszenie uwalniania obu leków, większe w przypadku trudno rozpuszczalnego w wodzie docetakselu. Efekt uzyskano makroskopowej hydrofilizacji włókniny, co ułatwiło zajście procesów dyfuzyjnych w jej obrębie.

Przykład 8

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) i stężeniu 10%, zawierającego ketoprofen w ilości 10% wagowych w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był dimetylosulfotlenek (DMSO) oraz niedegradowalnego modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu poliamidu 6 (PA6) o stężeniu 15% sporządzonego w mieszaninie kwasu mrówkowego z m-krezolem o stosunku objętościowym 90:10. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą gonioskopu optycznego wyniosły $112 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PCL) i $63 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania leku (PA6). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 35 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 20 mm wynosił -15 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 300 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PCL z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 28 cm, a w przypadku dyszy podającej roztwór PA6 było to 30 cm. Proces elektroprzędzenia roztworu modyfikatora prowadzono przy stałej wartości objętościowego natężenia przepływu w czasie 1 h, natomiast elektroprzędzenie roztworu nośnika leku prowadzono w 2 etapach po 5 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia, według następujących funkcji:

$\dot{V}_{PA6} =$, gdzie strumień objętościowy roztworu miał wartość stałą w czasie i wynosił 1 ml/h, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PA6}}{dt} = 0$ w czasie prowadzenia procesu,

$\dot{V}_{PCL} = 0,2t + 0,5$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PCL} = -0,2t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu PCL zmieniał się od 0,5 ml/h do 1,5 ml/h w etapie 1 i od 1,5 ml/h do 0,5 ml/h w etapie 2, zatem:

$\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = 0,2 > 0$ w etapie 1 i $\frac{d\dot{V}_{PCL}}{dt} = -0,2 < 0$ w etapie 2.

Otrzymano włókninę o grubości 215 ± 29 μ m i gradientowej strukturze przepływu włókien nośnika leku względem modyfikatora, w której całkowita ilość modyfikatora PA6 wynosiła 63% wag i była równomiernie rozproszona w całej objętości włókniny, zaś ilość frakcji włókien nośnika PCL z 10% dodatkiem leku – rosła w kierunku od powierzchni włókniny do jej środka. Średnia wartość średnic włókien PCL wynosiła 600 ± 55 nm, a w przypadku PA6 było to 120 ± 30 nm. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $0,99 \pm 0,05$ cm², a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wodnego roztworu soli fizjologicznej buforowanej fosforanem (PBS). Pomiar szybkości uwalniania ketoprofenu prowadzono przez 2 tygodnie, pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany poliester PCL zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzy-

mane profile uwalniania łatwo rozpuszczalnego w wodzie ketoprofenu z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PCL + 10% ketoprofenu oraz z włókniny zawierającej PCL + 10% ketoprofenu i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PA6, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 8).

Dzięki modyfikacji nośnika leku w postaci PCL, zawierającego 10% ketoprofenu, za pomocą modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci PA6, uzyskano zarówno nieznaczne spowolnienie uwalniania w początkowym okresie, ze względu na znaczną przewagę ilości modyfikatora w obszarze przy powierzchni zewnętrznej włókniny, co spowodowało wydłużenie drogi dyfuzji wody do wnętrza. Jednak w perspektywie całego eksperymentu udało się zwiększyć całkowitą ilość uwolnionego leku ze względu na makroskopową hydrofilizację włókniny. Krystaliczna i hydrofobowa natura PCL nie sprzyja uwalnianiu leku na drodze mechanizmu opartego o degradację matrycy. Zastosowanie hydrofilowego modyfikatora PA6 spowodowało, że łatwo rozpuszczalny w wodzie lek mógł być skuteczniej odprowadzany do otoczenia po wypłukaniu z powierzchni włókien PCL.

Przykład 9

Przeprowadzono równoczesne elektroprzędzenie dwóch roztworów: nośnika leku w postaci biodegradowalnego poliestru poliglikolidu (PGA) o stężeniu 25%, zawierającego papawerynę w ilości 35% wag. w odniesieniu do ilości nośnika leku, gdzie rozpuszczalnikiem był 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol (HFIP) oraz rozpuszczalnego w wodzie modyfikatora szybkości uwalniania leku w postaci roztworu poli(tlenku etylenu) (PEO) o stężeniu 15% sporządzonego w wodzie, do którego wprowadzono 20% wag. kwasu mlekowego w stosunku do ilości PEO. Kąty zwilżania wodą zmierzone za pomocą goniometru optycznego wyniosły $67 \pm 1^\circ$ dla nośnika leku (PGA) i $61 \pm 1^\circ$ dla modyfikatora szybkości uwalniania (PEO). Proces elektroprzędzenia przeprowadzono przy następujących nastawach: potencjał dodatni prądu przyłożony do obu dysz przędzalniczych wynosił 13 kV, potencjał ujemny prądu przyłożony do odbieralnika włókien w postaci wirującego, stalowego walca o średnicy 25 mm wynosił -1,5 kV, prędkość obrotowa odbieralnika wynosiła 50 obr./min, odległość między dyszą podającą roztwór PGA z lekiem a odbieralnikiem wynosiła 15 cm, a w przypadku dyszy podającej roztwór PEO z kwasem mlekowym było to 20 cm. Proces elektroprzędzenia modyfikatora szybkości uwalniania leku prowadzono w 2 etapach po 6 h każdy, różniących się wartościami zmian objętościowego natężenia przepływu roztworu przy stałej wartości objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku w czasie 12 h, według następujących funkcji:

$\dot{V}_{PEO} = -0,1667t + 2$ w czasie etapu 1 i $\dot{V}_{PEO} = 0,1667t$ w czasie etapu 2, gdzie strumień objętościowy roztworu poli(tlenku etylenu) zmieniał się od 2 ml/h do 1 ml/h w etapie 1 i zmieniał się od 1 ml/h do

2 ml/h w etapie 2, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PEO}}{dt} = -0,1667 < 0$ w etapie 1 i $\frac{d\dot{V}_{PEO}}{dt} = 0,1667 > 0$ w etapie 2.

$\dot{V}_{PGA} = 1$ w czasie prowadzenia procesu, zatem: $\frac{d\dot{V}_{PGA}}{dt} = 0$ dając stałą wartość objętościowego natężenia przepływu PGA w czasie trwania całego eksperymentu.

Otrzymano włókninę o grubości $1210 \pm 129 \mu\text{m}$ gdzie całkowita ilość modyfikatora w postaci PEO zawierającego 20% wag. kwasu mlekowego wynosiła 33% wag. i malała od powierzchni włókniny w kierunku jej środka, zaś ilość frakcji włókien nośnika PGA z 25% dodatkiem leku była stała w całej objętości włókniny. Średnia wartość średnic włókien PGA wynosiła $910 \pm 42 \text{ nm}$ a w przypadku PVA było to $285 \pm 68 \text{ nm}$. Materiał został pocięty na próbki w postaci kwadratów o powierzchni $1,01 \pm 0,02 \text{ cm}^2$, a następnie umieszczony w fiolkach zawierających po 5 ml wody demineralizowanej. Pomiar szybkości uwalniania papaweryny prowadzono przez 6 tygodni w 37°C , pobierając próbki wg z góry ustalonego harmonogramu. Jako materiał odniesienia wykorzystano niezmodyfikowany poliestr PGA zawierający analogiczną ilość leku oraz wytworzony wg tej samej procedury. Otrzymane profile uwalniania papaweryny z niezmodyfikowanego nośnika leku w postaci PGA + 25% papaweryny oraz z włókniny zawierającej PGA + 25% papaweryny i modyfikator szybkości uwalniania leku w postaci PEO zawierającego 20% wag. kwasu mlekowego, o większej hydrofilowości (mniejszy kąt zwilżania wodą) niż nośnik leku, przedstawiono na wykresie (fig. 9).

Dzięki modyfikacji włókniny PGA, za pomocą włókien PEO zawierających 20% wag. kwasu mlekowego, uzyskano przyspieszenie uwalniania papaweryny już na samym początku eksperymentu. Efekt uzyskano dzięki lokalnemu zakwaszeniu środowiska, co spowodowało katalizę reakcji hydrolizy wiązań estrowych poliestru i w połączeniu z hydrofilizacją włókniny pozwoliło na zwiększenie uwalnianych dawek leku poprzez przyspieszenie degradacji PGA.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania włókniny o regulowanym profilu uwalniania leku, zawierającej włókna polimerowe stanowiące nośnik leku, wytworzone metodą elektroprzędzenia z roztworu, przy czym całkowita grubość włókniny wynosi od 50 μm do 2 mm, **znamienny tym**, że prowadzi się jednoczesne elektroprzędzenie z co najmniej dwóch roztworów różnych materiałów, uzyskując co najmniej dwa odrębne, wzajemnie przeplatające się rodzaje włókien, których materiały wyjściowe różnią się wartością kąta zwilżania wodą o co najmniej 5° , a co najmniej jeden materiał stanowi nośnik leku oraz co najmniej jeden materiał stanowi modyfikator szybkości uwalniania leku, przy czym dla kąta zwilżania modyfikatora szybkości uwalniania leku większego o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, szybkość uwalniania leku się zmniejsza, natomiast dla kąta zwilżania modyfikatora szybkości uwalniania leku mniejszego o co najmniej 5° od kąta zwilżania nośnika leku, szybkość uwalniania leku się zwiększa, a ilość modyfikatora szybkości uwalniania leku we włókninie wynosi od 1 do 95% wagowych, natomiast średnia średnica włókien modyfikatora szybkości uwalniania leku mieści się w zakresie od 50 nm do 2 μm i jest co najmniej 2 razy mniejsza od średniej średnicy włókien nośnika leku, która mieści się w zakresie od 300 nm do 10 μm , zaś objętościowe natężenie przepływu \dot{V} każdego z roztworów wytworzonych z materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, podczas elektroprzędzenia, zawiera się niezależnie w zakresie od 0,01 ml/h do 20 ml/h, przy czym dla zapewnienia stałych dawek leku przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy stałej i różnej od zera wartości zmiany objętościowego natężenia przepływu roztworów materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}}{dt} = \text{const} \neq 0$, uzyskując ich równomierny przeplot w całej objętości włókniny, natomiast dla zapewnienia uwalniania dawek leku zmiennych w czasie, przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku n zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}_n}{dt} > 0$ oraz zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalniania leku m zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}_m}{dt} = 0$ lub $\frac{d\dot{V}_m}{dt} < 0$, otrzymując rosnący w czasie trwania procesu stosunek wagowy nośnika leku do modyfikatora szybkości uwalniania leku lub przeprowadza się proces jednoczesnego elektroprzędzenia przy zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu nośnika leku zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}_n}{dt} = 0$ lub $\frac{d\dot{V}_n}{dt} < 0$ oraz zmianie objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalniania leku m zgodnie z wyrażeniem $\frac{d\dot{V}_m}{dt} > 0$, otrzymując malejący w czasie trwania procesu stosunek wagowy nośnika leku do modyfikatora szybkości uwalniania leku, uzyskując gradientowy przeplot materiałów polimerowych stanowiących składniki włókniny, w całej jej objętości.
2. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że nośnik leku wybiera się z grupy obejmującej biodegradowalne poliestry, kopoliestry i terpoliestry oraz zawiera on co najmniej jeden lek lub środek terapeutyczny w ilości od 1 do 50% wagowych.
3. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer biodegradowalny, który wybiera się z grupy obejmującej poliestry, kopoliestry i terpoliestry, inny niż polimer stanowiący nośnik leku.
4. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer niebiodegradowalny, który wybiera się z grupy obejmującej poliuretany, poliamidy, poliolefiny, poliestry, poliakrylany.
5. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że modyfikator szybkości uwalniania leku stanowi polimer rozpuszczalny w wodzie, który wybiera się z grupy obejmującej poli(alkohol winylowy), poli(winylo piroolidon), poli(glikol etylenowy), poli(tlenek etylenu), który zawiera rozproszony w swojej strukturze w ilości od 1 do 90% wagowych, biogodny, małowcząsteczkowy związek chemiczny korzystnie kwas mlekowy lub kwas glikolowy.
6. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces jednoczesnego elektroprzędzenia prowadzi się przy zmianach objętościowego natężenia przepływu roztworu modyfikatora szybkości uwalniania leku m oraz roztworu nośnika leku n spełniających warunek $\frac{d\dot{V}_m}{dt} > \frac{d\dot{V}_n}{dt}$, przy

- czym wytwarza się we włókninie co najmniej jeden obszar lokalnego zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, którego grubość ma co najmniej 2 μm .
7. Sposób, według zastrz. 6, **znamienny tym**, że wytwarza się dwa obszary zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, przy zewnętrznych powierzchniach włókniny.
 8. Sposób, według zastrz. 6, **znamienny tym**, że wytwarza się dwa obszary zagęszczenia modyfikatora szybkości uwalniania leku, usytuowane wewnątrz włókniny, symetrycznie względem środka jej grubości.
 9. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces jednoczesnego elektroprządzenia prowadzi się w etapach, różniących się wartościami zmiany objętościowego natężenia przepływu $\frac{dV}{dt}$ dozowanych roztworów, a zwłaszcza symetrycznie względem środka grubości włókniny.
 10. Sposób, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces jednoczesnego elektroprządzenia prowadzi się przy różnicy potencjałów pomiędzy elektrodą dodatnią przyłożoną do dyszy a elektrodą ujemną przyłożoną do odbieralnika włókien od 5 kV do 80 kV, odległości pomiędzy dyszą przędzalniczą a odbieralnikiem włókien wynoszącą od 5 cm do 50 cm, głowicy przędzalniczej zawierającej co najmniej po jednej dyszy dla każdego z roztworów, odbieralniku włókien mającym postać metalowej płytki, siatki lub postać wirującego walca o prędkości obrotowej od 10 do 3000 obrotów na minutę.

Rysunki

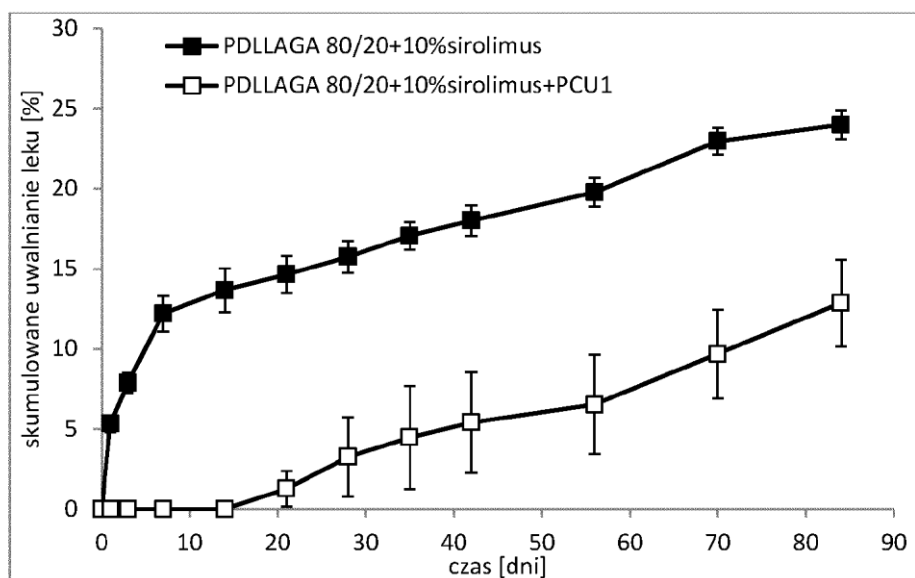


Fig.1

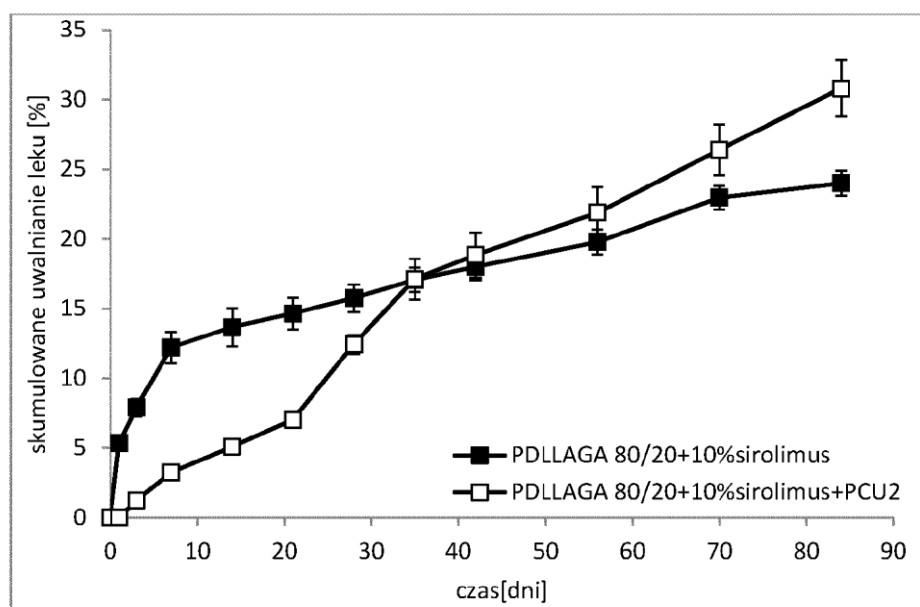


Fig.2

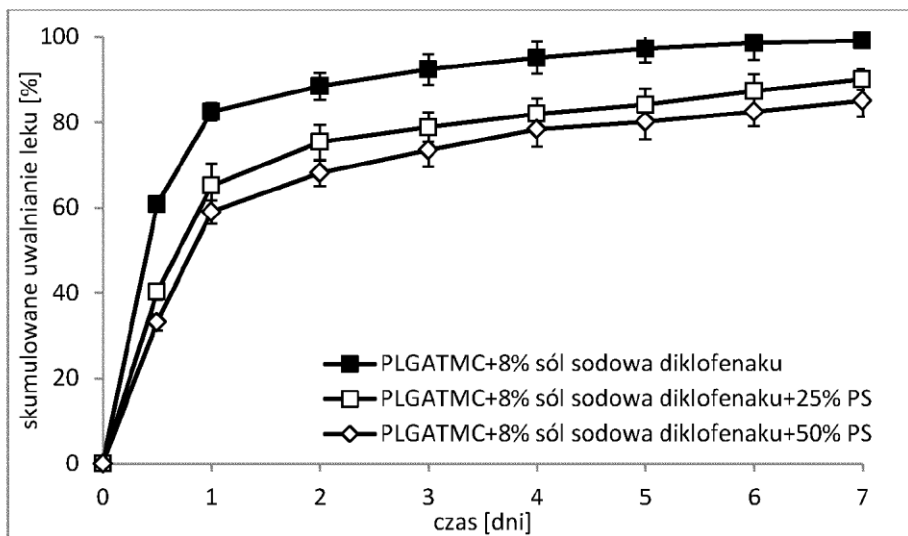


Fig.3

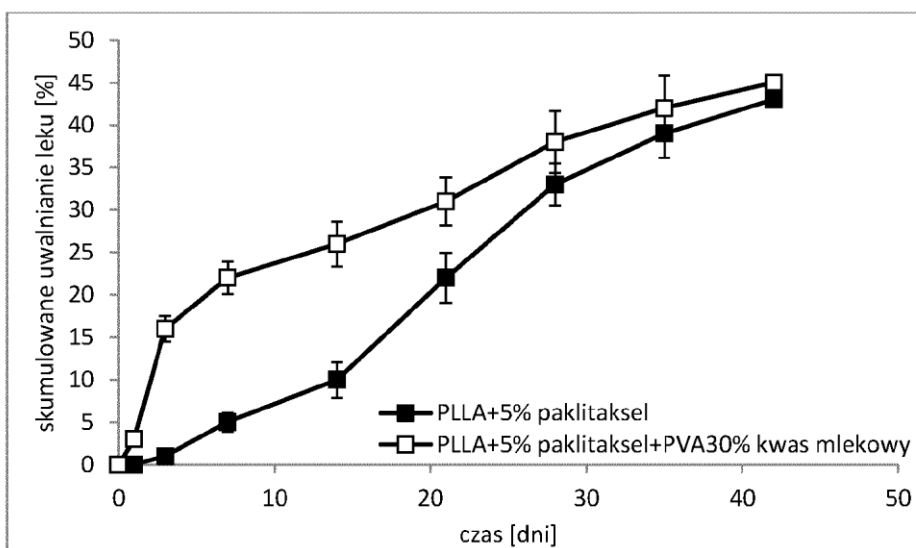


Fig.4

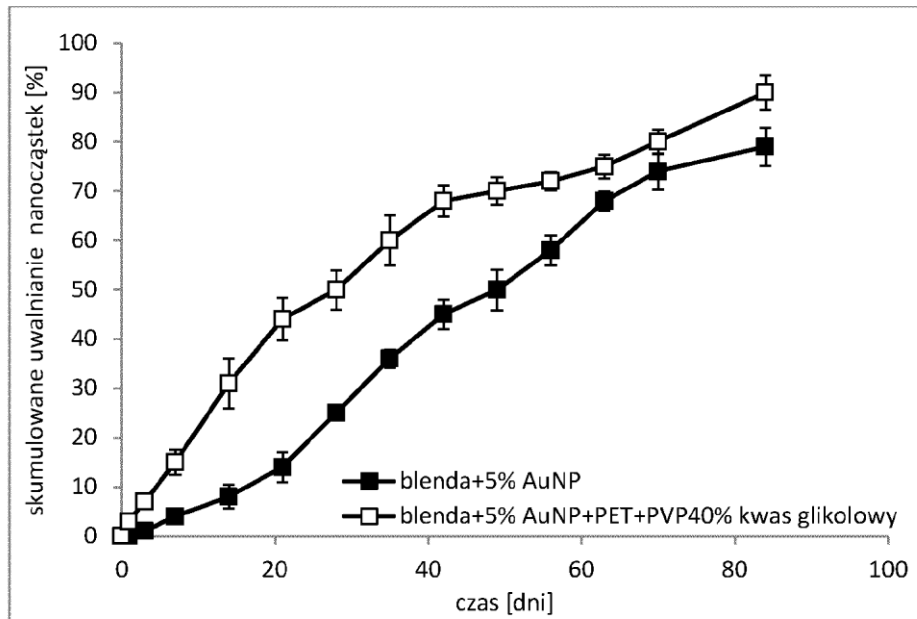


Fig.5

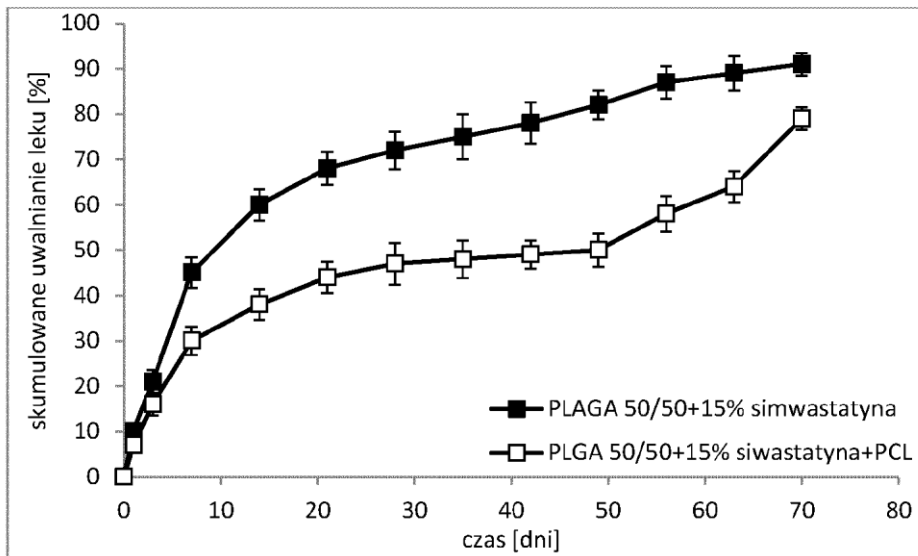


Fig.6

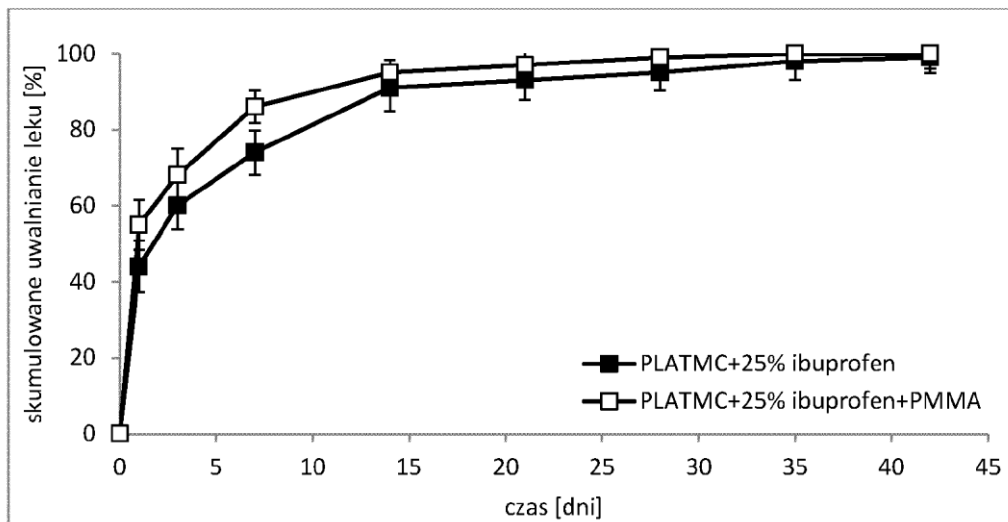


Fig.7a

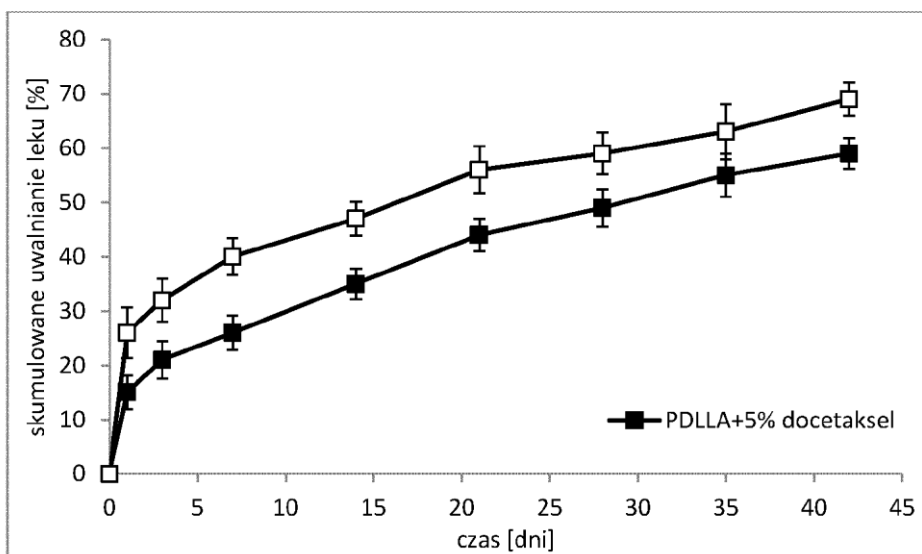


Fig.7b

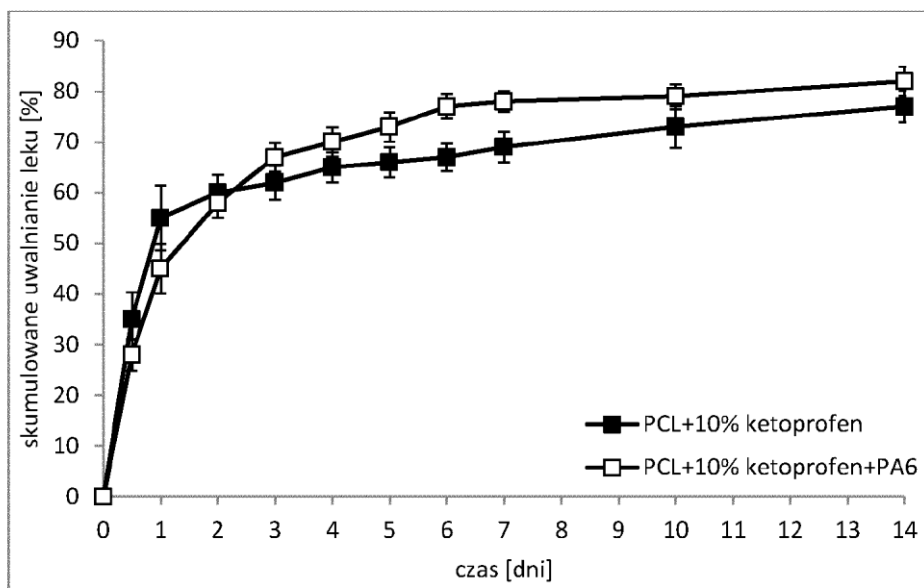


Fig.8

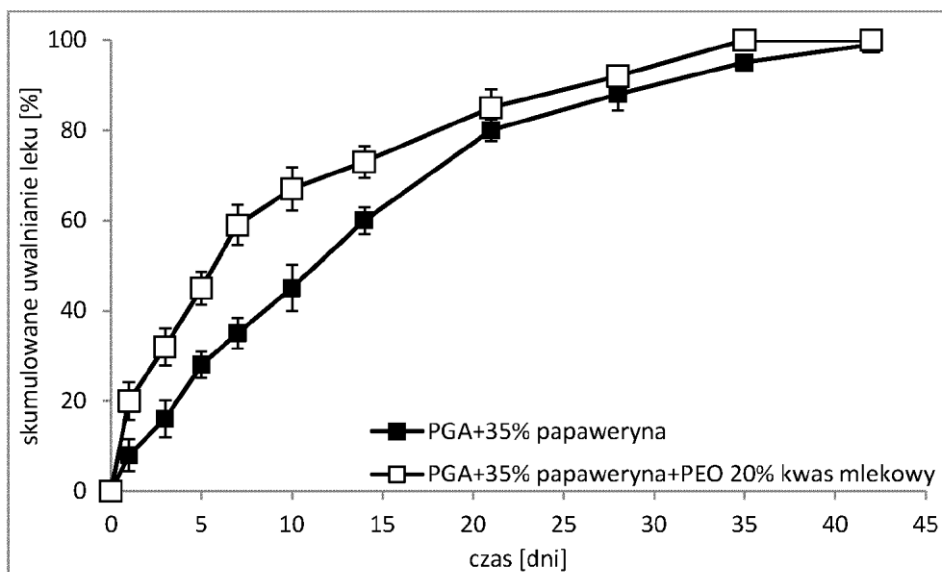


Fig.9