

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **233782**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **419287**

(22) Data zgłoszenia: **28.10.2016**

(51) Int.Cl.

**A61K 47/34 (2017.01)**

**A61L 27/18 (2006.01)**

**A61L 27/58 (2006.01)**

**A61F 2/02 (2006.01)**

---

(54) **Układ pozajelitowego dostarczania leków typu implantów formowanych in situ (ISFI)**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**07.05.2018 BUP 10/18**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**29.11.2019 WUP 11/19**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MONIKA ŚMIGA-MATUSZOWICZ, Gliwice, PL**

**ANNA KORYTKOWSKA-WAŁACH,**

**Ruda Śląska, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzec. pat. Katarzyna Borkowy**

---

**PL 233782 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest układ pozajelitowego dostarczania leków typu implantów formowanych *in situ* (ISFI) i jego zastosowanie.

Koncepcja implantów formowanych *in situ* (ISFI, ang. *in situ forming implants*), pojawiła się na początku lat dziewięćdziesiątych, jako technologia Atrigel® opracowana przez Dunn'a [*Patent USA 4 938 763 Biodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same* Inventor/Assignee: Dunn, R. L.; English, J. P.; Cowsar, D. R.; et al. Published: 3 July 1990] polega na wprowadzeniu roztworu polimeru zawierającego lek w wymagane miejsce i utworzeniu implantu poprzez wytrącenie polimeru. nierozpuszczalny w wodzie, biodegradowalny polimer stanowi tutaj nośnik leku lub innego składnika bioaktywnego, rozpuszczony w mieszającym się z wodą, biogodnym rozpuszczalniku organicznym. Lek wprowadza się do roztworu polimeru bezpośrednio przed wstrzyknięciem, tworząc możliwy do wstrzyknięcia roztwór lub dyspersję. Po wprowadzeniu preparatu do ciała, rozpuszczalnik dyfunduje do okolicznych tkanek, a wodne płyny fizjologiczne wnikają do roztworu, co prowadzi do wytrącenia polimeru i uformowania implantu w miejscu wstrzyknięcia. Lek zostaje uwięziony w matrycy polimerowej podczas wytrącania i jest uwalniany w wyniku procesów dyfuzji lub/i degradacji implantu. Dostępne komercyjnie i stosowane klinicznie układy oparte na tej technologii wykorzystują polilaktydy (PLA) lub kopolimery laktydu i glikolidu (PLGA) i przedstawione są w tabeli.

Cechą charakterystyczną wymienionych polimerów jest hydrofobowa natura (nierozpuszczalność w wodzie), co pozwala na wytrącenie polimeru i utworzenie implantu w warunkach fizjologicznych. Układy typu ISFI wykorzystują organiczne, biokompatybilne rozpuszczalniki, które efektywnie rozpuszczają polimery, oraz przynajmniej częściowo (10% wag.) muszą rozpuszczać się w wodzie lub płynach fizjologicznych. Należą do nich *N*-metylo-2-pirolidon (NMP), dimetylosulfotlenek (DM80), glikol propylenowy, eter tetrahydrofurfurylowy glikolu polietylenowego (glikofurol), trioctan gliceryny oraz poli(glikole etylenowe) o masach cząsteczkowych 300–400 g/mol (PEG 300, PEG 400).

Najczęściej wykorzystywanym rozpuszczalnikiem jest NMP ze względu na jego bardzo dobrą zdolność do rozpuszczania PLA i PLGA. Stężenia polimeru w układach z NMP mieszczą się w zakresie od 10 do 80%.

Celem wynalazku jest przedłużone uwalnianie leku z biodegradowalnego implantu, utworzonego w wyniku separacji fazowej polimeru, w miejscu wstrzyknięcia ciekłego układu.

Stwierdzono podczas prowadzonych prac badawczych, iż alifatyczne poliestry oparte na izosorbidzie, ze względu na wystarczającą hydrofobowość, zdolne są do tworzenia implantu w warunkach fizjologicznych, który po uwolnieniu leku ulegnie resorpcji.

Układ według wynalazku charakteryzuje się tym, że składa się z poliestru, którego łańcuchy zbudowane są z jednostek powtarzalnych zawierających izosorbid, którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 20–90% (wzór 1) oraz z rozpuszczalnika, korzystnie *N*-metylo-2-pirolidonu (NMP) lub dimetylosulfotlenku (DMSO), którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 10–80%; oraz leku, korzystnie z grupy leków przeciwdrobnoustrojowych, leków przeciwbólowych lub leków przeciwnowotworowych, którego zawartość wagowa w stosunku do podstawowych składników wynosi 1–30%.

Zastosowanie poliestrów alifatycznych opartych na izosorbidzie do tworzenia układów lokalnego dostarczania leku typu implantów formowanych *in situ* (ISFI).

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest lokalne dostarczenie leku, łatwa i nieinwazyjna aplikacja, ciągłe, utrzymujące się w wymaganym czasie działanie leku, możliwość zaprojektowania procesu uwalniania leku, redukcja efektów ubocznych związanych z ogólnoustrojowym dostarczeniem leku oraz podwyższony komfort pacjenta.

Sposób według wynalazku polega na wykorzystaniu do otrzymania mieszaniny stanowiącej wstrzykiwalny układ dostarczania leków typu ISFI, podatnych na degradację hydrolityczną w warunkach fizjologicznych, nietoksycznych poliestrów alifatycznych o masie cząsteczkowej 2000–40000 [wzór 1] otrzymanych w wyniku reakcji polikondensacji izosorbidu (diolu) z różnymi reagentami kwasowymi (kwasy dikarboksylowe, bezwodniki kwasowe). Zaletą rozwiązania jest wykorzystanie poliestrów opartych na izosorbidzie, związku biopochodnym, otrzymywanym z sorbitolu, nie wykazującym szkodliwego wpływu na zdrowie człowieka. Izosorbid to nietoksyczny diol uznany

przez FDA za substancję nie zagrażającą życiu ani zdrowiu i wpisaną na listę GRAS (ang. „*generally recognized as safe*”) [S.V. Malhotra, V. Kumar, A. East, M. Jaffe. *Applications of corn-based chemistry*, The Bridge 37,17–24, 2007].

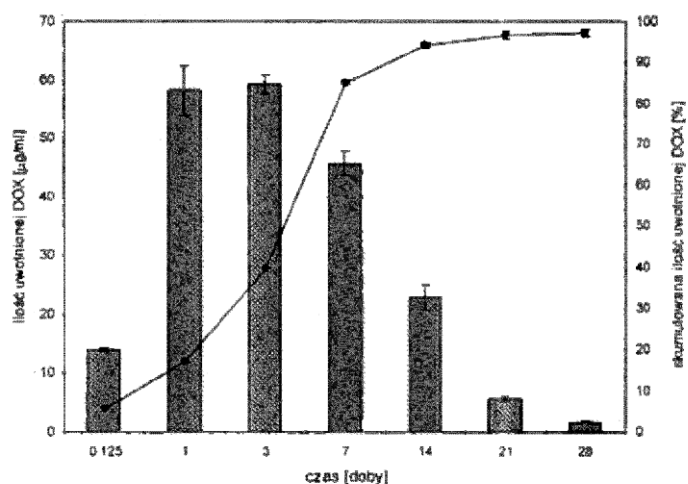
Zastosowanie poliestrów alifatycznych pochodnych izosorbidu jako polimerowego składnika wstrzykiwalnych układów dostarczania leków typu ISFI jest rozwiązaniem całkowicie oryginalnym.

Wynalazek znajduje zastosowanie do lokalnego uwalniania leków, w miejscu wstrzyknięcia ciekłego układu i uformowaniu się implantu. Spektrum zastosowań tych układów jest szerokie, w zależności od rodzaju wprowadzonego leku lub innej substancji bioaktywnej. Przykładowe zastosowanie opracowanego materiału, zawierającego antybiotyk to leczenie bakteryjnych stanów zapalnych przyzębia. Układy typu ISFI mogą być również pomocne w leczeniu stanów zapalnych kości i szpiku. Lokalne uwalnianie antybiotyków w stężeniu większym od stężeń osiąganych w terapii systemowej jest pożądane szczególnie w leczeniu takich schorzeń, ze względu na słabą penetrację tkanki kostnej przez lek przy podaniu doustnym bądź dożylnym [M. Zilberman, JJ, Elsner, *Journal of Controlled Release* 130, 202–215, 2008].

#### Przykład 1

Wykorzystanie poli(bursztynianu izosorbidu) (PISU) jako polimerowego składnika układu typu ISFI do uwalniania doksycykliny (DOX).

Sporządzono roztwór poli(bursztynianu izosorbidu) PISU [wzór 2] w *N*-metylo-2-pirolidynie o stężeniu 40% i lepkości dynamicznej 0,25 Pa·s w temperaturze 25°C, do którego dodano węglan wapnia w ilości 10% wag. i mieszano przez 30 sekund za pomocą ręcznego homogenizatora HT-OMNI. Do tak otrzymanej mieszaniny wprowadzono DOX (10% wag.) i ponownie mieszano ręcznie przez 30 sekund. Przygotowaną w ten sposób mieszaninę o lepkości dynamicznej 1,67 Pa·s (0,1 ml) wstrzyknięto za pomocą strzykawki (poj. 1 ml) zaopatrzonej w igłę o wymiarach 0,6 x 25 mm do buforu fosforanowego o pH = 7,4 (PBS, 15 ml). Zestalenie polimeru i utworzenie implantu nastąpiło natychmiast po wstrzyknięciu mieszaniny do PBS. Badanie profilu uwalniania DOX z implantu prowadzono przez 28 dni, wykazało ono, że badany układ można uznać za układ przedłużonego uwalniania leku. Po 1 dobie uwolnieniu uległo 17% całkowitej ilości DOX. Większość leku (84–85%) ulega uwolnieniu w ciągu pierwszych 7 dni. Sumarycznie z otrzymanych implantów w ciągu 28 dni uwolnieniu uległo około 97% DOX, co przedstawiono na wykresie. Aktywność bakteriostatyczną DOX uwolnionej z implantu obserwowano wobec szczepu bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538) do 21 dni.



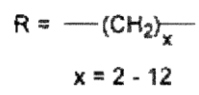
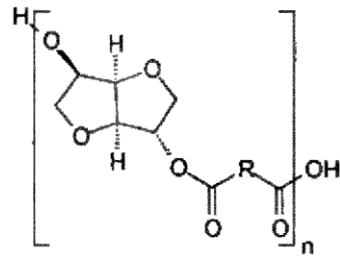
| Nazwa handlowa          | Lek   | Skład        | Wskazanie  | Status produktu/Producent  | literatura  |
|-------------------------|---|--------------|--|--|---|
| Atridox®                | <i>doksycyklina</i> ,<br>uwalnianie przez 21 dni            | PLA,<br>NMP  | choroby przyzębia  | Akceptacja FDA 1998/Zila Inc.<br>Akceptacja MHRA* 2003 (UK)/Atrix<br>Laboratories Ltd.                           | Stoller N.H. et<br>al. <i>J.<br/>Periodontol.</i><br>1998, 69, 1085.                              |
| Atrisorb-D<br>FreeFlow™ | <i>doksycyklina 4%</i> ,<br>uwalnianie przez 7 dni          | PLA,<br>NMP  | choroby przyzębia  | Akceptacja FDA 2000/Zila Inc.  | <a href="http://www.zila.com/atrisorb/">http://www.zila.com/atrisorb/</a>                         |
| Eligard®                | <i>octan leuproliidu</i> ,<br>uwalnianie do 6<br>miesięcy   | PLGA,<br>NMP | rak prostaty   | Akceptacja FDA 2002/Sanofi-aventis   | Santor O.,<br><i>Urology</i> 2003,<br>61, 25.   |
| Lupron<br>Depot™        | <i>octan leuproliidu</i> ,<br>uwalnianie do 6<br>miesięcy   | PLGA,<br>NMP | rak prostaty,<br>endometrioza  | Akceptacja FDA 1995/AbbVie Inc.  | <a href="http://www.abbvie.com/product/s/home.html">http://www.abbvie.com/product/s/home.html</a> |
| Sandostatin<br>® LAR    | <i>octan oktreotydu</i> ,<br>uwalnianie przez 3<br>miesiące | PLGA,<br>NMP | akromegalia,<br>nowotwory żołądka,<br>trzustki, jelit<br>i neuroendokrynne | Akceptacja FDA 1998/Novartis<br>Pharmaceuticals Corp.<br>Akceptacja MHRA* 2007 (UK)/<br>Novartis Pharmaceuticals | James R.A. et<br>al. <i>J. Clin.<br/>Endocrinol.<br/>Metab.</i> 2002,<br>87, 4554.                |

\*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, United Kingdom

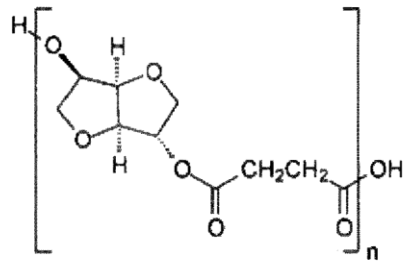
## Zastrzeżenia patentowe

1. Układ pozajelitowego dostarczania leków typu implantów formowanych *in situ* (ISFI) zawierający poliestry alifatyczne pochodne izosorbidu **znamienny tym**, że składa się z poliestru, którego łańcuchy zbudowane są z jednostek powtarzalnych zawierających izosorbid, którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 20–90% (wzór 1) oraz z rozpuszczalnika, korzystnie, *N*-metylo-2-pirolidonu (NMP) lub dimetylosulfotlenku (DMSO), którego zawartość wagowa w kompozycji wynosi 10–80%; oraz leku, korzystnie z grupy leków przeciwdrobnoustrojowych, leków przeciwbólowych lub leków przeciwnowotworowych, którego zawartość wagowa w stosunku do podstawowych składników wynosi 1–30%.
2. Zastosowanie poliestrów alifatycznych opartych na izosorbidzie do tworzenia układów lokalnego dostarczania leku typu implantów formowanych *in situ* (ISFI).

## Rysunki



## Wzór 1



## Wzór 2

