

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 247075 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **440744**

(22) Data zgłoszenia: **2022.03.24**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.09.25 BUP 39/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.05.05 WUP 18/2025**

(51) MKP:

A61K 9/00 (2006.01)

A61C 19/06 (2006.01)

A61J 7/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW
TECHNIKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK,
Warszawa, PL**

MICHALIK ROBERT, Konstancin-Jeziorna, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ROBERT MICHALIK, Konstancin-Jeziorna, PL

PAWEŁ NAKIELSKI, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marcin Barycki, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

System uwalniania produktu leczniczego

PL 247075 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest system uwalniania produktu leczniczego, mający swoje zastosowanie w medycynie.

Najpopularniejszym sposobem podawania leków jest droga doustna. Wynika to, zarówno z preferencji pacjentów, bowiem jest to prosta, szybka i bezbolesna forma zażycia dawki leku, jak i zaleceń lekarzy, którzy dzięki tej prostej aplikacji łatwo mogą kontrolować farmakoterapię i budować dobrą współpracę z leczonym.

Jednakże, wśród pacjentów często spotyka się problem związany z utrudnionym przechodzeniem pokarmu z jamy ustnej przez przełyk do żołądka. Zjawisko to nosi nazwę dysfagii. W efekcie, tacy pacjenci mają także problemy z połknięciem tabletki lub kapsułki.

Jak podaje literatura, szacuje się, że około 50% populacji ma problemy z polykaniem tabletek (za: Liu w *Drugs* 2014; 74; 1871–1889, Seager w *J. Pharmacol. Pharm.* 1998; 50; 375–382).

Pacjenci tacy jak dzieci, osoby starsze, osoby z chorobami ośrodkowego układu nerwowego, po przebytym udarze mózgu, cierpiący na stwardnienie rozsiane, guzy pnia mózgu, stwardnienie zanikowe boczne, neuropatie obwodowe, chorobę Parkinsona, nowotwory i inne schorzenia stanowią wyzwanie dla przemysłu farmaceutycznego także w aspekcie podawania leków.

Konsekwencją badań nad skutecznym sposobem uwalniania produktu leczniczego są różne systemy podawania leków.

Przykładowo, w stanie techniki znane są tabletki ulegające szybkiemu rozpadowi w jamie ustnej (z j. ang.: orodispersible film, ODF), tabletki ulegające rozpadowi w płynie przed połknięciem (z j. ang.: orodispersable tablet, ODT), a także wszelkiego rodzaju płyny i syropy, gumy do żucia, plastry transdermalne i inne.

Tabletki ulegające szybkiemu rozpadowi w jamie ustnej, choć zapewniają dużą wygodę dla pacjenta, często stwarzają problemy związane z nieakceptowalnym smakiem oraz nieprzyjemnym odczuciem w ustach. Należy także dodać, że w niektórych populacjach nadal istnieje obawa przed połknięciem, żuciem lub zadławieniem się takimi artykułami o stałym kształcie. Ponadto, kruchość takich porowatych i formowanych pod niskim ciśnieniem tabletek utrudnia ich przenoszenie, przechowywanie, obsługę i podawanie pacjentom. Inny problem stanowią płyny i syropy, gdzie odmierzenie odpowiedniej dawki leku jest problematyczne.

W znanych formach dostarczania leków poprzez śluzówkę w jamie ustnej (ang. buccal drug delivery) wykorzystywane są różne formułacje, których cechą wspólną jest szybkie rozpuszczenie z gwałtownym uwalnianiem leku. Przykładem formułacji są lamelki podpoliczkowe (Breakyl), zawierające substancję czynną. Lamelki umieszcza się za pomocą palca na wewnętrznej części policzka, tak aby gładko do niego przylegał po czym lamelka ulega rozpuszczeniu do 30 minut od podania. Dzięki mukoadhezji lamelki, produkt pozostaje w miejscu przyklejenia i pozwala na przyjmowanie płynów przez pacjenta.

Jednakże wadą takiego rozwiązania jest rozpuszczanie się części leku w ślinie i wraz z nią transport substancji aktywnej do żołądka.

Podobnie realizowane jest uwalnianie leków z tabletek podpoliczkowych (Suboxone), jak również lamelek najęzykowych zawierających nikotynę, przyjmowanych nawet co godzinę (NiQuitin, Nicorette).

Znany jest system podawania leków, opracowany przez zespół chińskich naukowców ze Szkoły Farmacji, Uniwersytetu Farmaceutycznego w Shenyang, w składzie: Jianting Chen, Hao Pan, Yining Yang, Shihang Xiong, Hongliang Duan, Xinggang Yang i Weisan Pan. Rozwiązanie stanowi system dostarczania karwedilolu składający się z elektroprzędzonej warstwy poli(winylopirolidonu) z fosfolipidami, warstwy adhezyjnej do ściany policzka i warstwy zabezpieczającej przed śliną w celu poprawy biodostępności leku. Badanie farmakokinetyczne wykazało 154% wzrostu względnej biodostępności względem dostarczania zawiesiny z karwedilem. Włókna zapewniły doskonałe przenikanie leku przez tkankę, (źródło: www.sciencedirect.com).

Znana jest także formułacja z elektroprzędzonych materiałów stosowana do maskowania smaku substancji aktywnej, które ma zastosowanie zwłaszcza u dzieci, (za: Samprasit et al., 2017, 2015).

W stanie techniki znane są ponadto inne metody, materiały i przyrządy, których celem jest polepszenie drogi podania leku, a tym samym zwiększenie skuteczności wchłaniania podawanego produktu leczniczego.

Przykładowo, znany jest chiński wzór użytkowy o nr CN 201759850U zapewniający narzędzie do poprawy szybkości podawania dopoliczkowego dzięki wykorzystaniu specjalnej torebki. Lek w postaci tabletki lub jej części jest powszechnie stosowany do podawania podjęzykowego. Aktywne składniki

leku mogą być wchłaniane tylko wtedy, gdy cała tabletką lub część leku jest rozpuszczona w ustach. Torebka wykonana jest z tkaniny bawełnianej lub innych produktów z włókien o odpowiednim rozmiarze oczek, przeznaczoną do umieszczania podjęzykowo. Torebka zwiększa skuteczność wchłaniania podawanego leku.

Znany jest amerykański wynalazek o nr US 2018250203, dotyczący plastra przyczepianego do zęba, zawierającego warstwę przeznaczoną do dostarczania leków do zęba oraz warstwę podkładową umieszczoną po przeciwnej stronie powierzchni mocowania zęba warstwy leku i obejmującą zarówno polimer rozpuszczalny w wodzie, jak i polimer nierozpuszczalny w wodzie. Plaster według niniejszego wynalazku może być łatwo usunięty przez zwykłe szczotkowanie zębów bez oddzielnego zdejmowania warstwy podkładowej.

Inny amerykański wynalazek o nr US 5989569 prezentuje system dostarczania substancji do pielęgnacji jamy ustnej. Zawiera pasek materiału o granicy plastyczności i grubości tak, że pasek materiału zasadniczo dopasowuje się do kształtu zęba poprzez trwałe odkształcenie pod ciśnieniem. System dostarczania substancji do pielęgnacji jamy ustnej zawiera również substancję do pielęgnacji jamy ustnej nakładaną na pasek materiału tak, że gdy system dostarczania jest umieszczony na powierzchni zęba, substancja styka się z powierzchnią. Substancja zapewnia również przyczepne połączenie pomiędzy paskiem materiału a powierzchnią, aby utrzymać system dostarczania na miejscu przez czas wystarczający do umożliwienia działania substancji czynnej na powierzchnię. Sposób dostarczania obejmuje wstępne powlekanie paska materiału, nałożenie przez użytkownika substancji na pasek materiału lub nałożenie przez użytkownika substancji bezpośrednio na powierzchnię przed nałożeniem paska materiału.

Jeszcze inny amerykański wynalazek o nr US 5326685 ujawnia aplikator do nakładania lepkiego płynu na powierzchnię. Na elastycznym materiale podłoża znajduje się elastyczny materiał o zamkniętych komórkach oraz elastyczny materiał dozujący o otwartych komórkach. Materiał o otwartych komórkach ma wewnętrzne odstępy strukturalne, zwymiarowane w zależności od lepkości płynu tak, aby wchłaniać i umożliwiać powolne przechodzenie przez niego płynu. Płyn w postaci żelu, maści itp. umieszcza się w wydrążonej kieszonce. Kieszeń może być wypełniona środkiem utleniającym i używana do wybielania zębów i/lub leczenia dziąseł. Kieszeń może być przymocowana do podkładu samoprzylepnego. Wynalazek można zastosować do leczenia ran i wyprysków. Kieszenie mogą być również używane do dozowania różnych innych materiałów, w tym środków do demakijażu, balsamów, past, środków czyszczących i tym podobnych.

Celem wynalazku jest opracowanie indywidualnego – dedykowanego dla konkretnego pacjenta rozwiązania, zapewniającego skuteczne i w pełni kontrolowane podanie leku, które ponadto może być stosowane w przypadku osób, u których podanie produktu leczniczego jest utrudnione (dysfagia) lub niemożliwe (np. ciężka choroba, śpiączka).

Istotą wynalazku jest system uwalniania produktu leczniczego, zawierający wykonany z folii termoplastycznej, sprężysty wytwór, który wyprofilowany jest zgodnie z anatomicznym kształtem dziąsła oraz zębów indywidualnego pacjenta, ściśle do nich przylegający, zawierający ściankę przednią, przechodzącą pionowo w powierzchnię szczytową, zakończoną, przechodzącą skośnie ścianką tylną, posiadający umiejscowione w ściance przedniej zewnętrzne uwypuklenie, charakteryzujący się tym, że wystające poza obrys ścianki przedniej, posiadające wydłużony i łagodnie zaokrąglony kształt co najmniej jedno zewnętrzne uwypuklenie tworzy zasobnik, stanowiący umiejscowienie dla warstwy nośnikowej, która zamocowana jest do wewnętrznej powierzchni zasobnika za pomocą spoiwa, przy czym warstwa nośnikowa posiada grubość nie przekraczającą 0,5 mm i wyposażona jest w matrycę polimerową nasączoną substancją aktywną.

Korzystnie, warstwa nośnikowa posiada kształt czworokąta.

Korzystnie, warstwa nośnikowa wykonana jest z biodegradowalnego polimeru syntetycznego.

Korzystnie, warstwa nośnikowa zaopatrzona jest dodatkowo w co najmniej jeden składnik wybrany z grupy obejmującej: wodę, środki maskujące smak, barwniki, komponenty buforowe, środki regulujące pH, stabilizatory lub środki słodzące.

Korzystnie, matryca polimerowa wykonana jest z biodegradowalnego polimeru syntetycznego wybranego z grupy obejmującej: poliL-laktyd, poliD-laktyd, polikaprolakton, poli-D,L-laktyd, poli-L-laktyd-ko-D, L-laktyd, poliglikolid, polilaktyd-ko-glikolid, polilaktyd-ko-kaprolakton, poliuretan, polihydroksymaślan, polihydroksywalerian, polialkohol winylowy, poliwinylolipirolidon.

Korzystnie, matryca polimerowa wykonana jest z mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych wybranych z grupy obejmującej: poliL-laktyd, poliD-laktyd, polikaprolakton, poli-D,L-laktyd,

poli-L-laktyd-ko-D, L-laktyd, poliglikolid, polilaktyd-ko-glikolid, polilaktyd-ko-kaprolakton, poliuretan, polihydroksymaślan, polihydroksywalerian, polialkohol winylowy, poliwinylpirolidon.

Korzystnie, matryca polimerowa wykonana jest mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych z chitozanem.

Korzystnie, matryca polimerowa wykonana jest mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych z kolagenem.

Korzystnie, spoiwo stanowi biodegradowalna taśma samoprzylepna.

Korzystnie, spoiwo stanowi biodegradowalny klej.

Przedmiot wynalazku w przykładzie wykonania został bliżej zaprezentowany na rysunku, na którym fig. 1 uwidacznia system uwalniania produktu leczniczego w widoku perspektywnym, fig. 2 ujawnia przekrój wynalazku, zaś fig. 3 ilustruje fragment rozwiązania w przybliżeniu i w ujęciu schematycznym.

Na fig. 1 widać wykonany z folii termoplastycznej sprężysty wytwór 8, który wyprofilowany jest zgodnie z anatomicznym kształtem dziąsła 9 oraz zębów 10 indywidualnego pacjenta. Sprężysty wytwór 8 został zaprojektowany na uzębienie i dziąsło górne. Jak zaznaczono na figurze, przylega on szczelnie do dziąsła 9 oraz zębów 10. Ścianka przednia 1 przechodzi w ściankę szczytową 11, a ścianka szczytowa 11 w ściankę tylną 12. Na ściance przedniej 1 znajdują się dwa zewnętrzne uwypuklenie 2, które wystają poza obrys ścianki przedniej 1. Posiadają one wydłużony i łagodnie zaokrąglony kształt i pełnią rolę zasobnika 3. Widać także posiadającą kształt czworokąta i wykonaną z biodegradowalnego polimeru syntetycznego warstwę nośnikową 4.

Na fig. 2 widać sprężysty wytwór 8, dopasowany do anatomicznego kształtu zębów 10 i dziąsła 9. Posiada on ściankę przednią 1, przechodzącą pionowo ku górze w poziomą powierzchnię szczytową 11, zakończoną, przechodzącą skośnie ku dołowi ścianką tylną 12. Sprężysty wytwór 8 został zaprojektowany na uzębienie oraz dziąsło dolne. Zawiera zewnętrzne uwypuklenie 2, które wystaje poza obrys ścianki przedniej 1 i posiada wydłużony i łagodnie zaokrąglony kształt. Zewnętrzne uwypuklenie 2 tworzy zasobnik 3 dla warstwy nośnikowej 4, która zamocowana jest do wewnętrznej powierzchni 3a zasobnika 3. Mocowanie stanowi spoiwo 5, którym jest biodegradowalna taśma samoprzylepna. Warstwa nośnikowa 4 posiada kształt czworokąta i grubość wynoszącą 0,4 mm. Wyposażona jest w matrycę polimerową 6 oraz substancję aktywną 7. Matryca polimerowa 6 wykonana jest z biodegradowalnego polimeru syntetycznego w postaci poliwinylpirolidonu. Substancję aktywną 7 stanowi ibuprofen. Warstwa nośnikowa 4 zaopatrzona jest dodatkowo w wodę oraz środki maskujące smak w postaci mannitolu.

Na fig. 3 widać wystające poza obrys ścianki przedniej 1 posiadające wydłużony i łagodnie zaokrąglony kształt zewnętrzne uwypuklenie 2, które tworzy zasobnik 3. Zasobnik 3 stanowi umiejscowienie dla warstwy nośnikowej 4, która zamocowana jest do wewnętrznej powierzchni 3a zasobnika 3 za pomocą spoiwa 5. Warstwa nośnikowa 4 posiada grubość 0,5 mm i wyposażona jest w matrycę polimerową 6, która nasączona jest substancją aktywną 7.

Wynalazek stanowi system dostarczania substancji aktywnych poprzez śluzówkę jamy ustnej. Zasadniczymi jego komponentami są: sprężysty wytwór, stanowiący nakładkę na zębną, która jest dostosowana do dziąsła i uzębienia pacjenta oraz warstwa nośnikowa, wyposażona w warstwę polimerową nasączoną substancją aktywną.

Sprężysty wytwór stanowi produkt dedykowany, wytwarzany indywidualnie dla konkretnego pacjenta, po uzyskaniu skanu jego jamy ustnej.

Warstwa nośnikowa ma na celu utrzymanie matrycy polimerowej z substancją czynną w sprężystym wytworze.

Dzięki wynalazkowi możliwe jest dostarczanie w kontrolowany sposób substancji aktywnej, pozwalające na uniknięcie dużych dawek leku w formulacji. Jednocześnie, wynalazek umożliwia uniknięcie niekorzystnego procesu metabolizmu leku w wątrobie, z uwagi na brak efektu pierwszego przejścia.

Warstwa nośnikowa umieszczona jest w zasobniku, w bezpośrednim sąsiedztwie dziąsła górnego lub dolnego, stąd substancja czynna bez przeszkód może wnikać do krwiobiegu.

Obecność sprężystego wytworu, który jest wyprofilowany tak, że szczelnie przylega do zębów oraz dziąsła indywidualnego pacjenta uniemożliwi dotarcie śliny, powodującej wymywanie substancji aktywnej wraz z śliną do żołądka lub degradację enzymatyczną substancji aktywnej w formie peptydu. Tym samym, możliwe jest uniknięcie niekorzystnych wrażeń smakowych spowodowanych obecnością danej substancji aktywnej.

Wynalazek wydłuża czas dostarczania produktu leczniczego, dlatego też jest on szczególnie odpowiedni podczas snu, zapewniając swobodne uwalnianie.

Obecność sprężystego wytworu, który ściśle przylega do dziąsła uniemożliwia wydostanie się substancji aktywnej ze śliny do żołądka oraz niepożądanemu wypadnięciu warstwy nośnikowej poza jamę ustną.

Rozwiązanie według wynalazku zapewnia skuteczne podanie produktu leczniczego, występującego w każdej postaci przeznaczonej do stosowania doustnego i będzie miał swoje zastosowanie w medycynie, w tym także w stomatologii.

Zastrzeżenia patentowe

1. System uwalniania produktu leczniczego, zawierający wykonany z folii termoplastycznej, sprężysty wytwór, który wyprofilowany jest zgodnie z anatomicznym kształtem dziąsła oraz zębów indywidualnego pacjenta, ściśle do nich przylegający, zawierający ściankę przednią, przechodzącą pionowo w powierzchnię szczytową, zakończoną, przechodzącą skośnie ścianką tylną, posiadający umiejscowione w ścianie przedniej zewnętrzne uwypuklenie, **znamienny tym**, że wystające poza obrys ścianki przedniej (1), posiadające wydłużony i łagodnie zaokrąglony kształt co najmniej jedno zewnętrzne uwypuklenie (2) tworzy zasobnik (3), stanowiący umiejscowienie dla warstwy nośnikowej (4), która zamocowana jest do wewnętrznej powierzchni (3a) zasobnika (3) za pomocą spoiwa (5), przy czym warstwa nośnikowa (4) posiada grubość nie przekraczającą 0,5 mm i wyposażona jest w matrycę polimerową (6) nasączoną substancją aktywną (7).
2. System uwalniania, według zastrz. 1, **znamienny tym**, że warstwa nośnikowa (4) posiada kształt czworokąta.
3. System uwalniania, według zastrz. 1–2, **znamienny tym**, że warstwa nośnikowa (4) wykonana jest z biodegradowalnego polimeru syntetycznego.
4. System uwalniania, według zastrz. 1–3 oraz któregośkolwiek z zastrz. 4–8, **znamienny tym**, że warstwa nośnikowa (4) zaopatrzona jest dodatkowo w co najmniej jeden składnik wybrany z grupy obejmującej: wodę, środki maskujące smak, barwniki, komponenty buforowe, środki regulujące pH, stabilizatory lub środki słodzące.
5. System uwalniania, według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że matryca polimerowa (6) wykonana jest z biodegradowalnego polimeru syntetycznego wybranego z grupy obejmującej: poli(L-laktyd), poli(D-laktyd), polikaprolakton, poli-(D,L)-laktyd, poli-(L-laktyd-ko-D, L-laktyd), poliglikolid, poli(laktyd-ko-glikolid), poli(laktyd-ko-kaprolakton), poliuretan, poli(hydroksymaślan), poli(hydroksywalerian), poli(alkohol winylowy), poli(winylopirolidon),
6. System uwalniania, według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że matryca polimerowa (6) wykonana jest z mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych wybranych z grupy obejmującej: poli(L-laktyd), poli(D-laktyd), polikaprolakton, poli-(D,L)-laktyd, poli-(L-laktyd-ko-D, L-laktyd), poliglikolid, poli(laktyd-ko-glikolid), poli(laktyd-ko-kaprolakton), poliuretan, poli(hydroksymaślan), poli(hydroksywalerian), poli(alkohol winylowy), poli(winylopirolidon),
7. System uwalniania, według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że matryca polimerowa (6) wykonana jest mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych z chitozanem.
8. System uwalniania, według zastrz. 1–4, **znamienny tym**, że matryca polimerowa (6) wykonana jest mieszaniny biodegradowalnych polimerów syntetycznych z kolagenem.
9. System uwalniania, według zastrz. 1–4 oraz któregośkolwiek z zastrz. 5–8, **znamienny tym**, że spoiwo (5) stanowi biodegradowalną taśmę samoprzylepna.
10. System uwalniania, według zastrz. 1–3, 9 oraz któregośkolwiek z zastrz. 5–8, **znamienny tym**, że spoiwo (5) stanowi biodegradowalny klej.

Rysunki

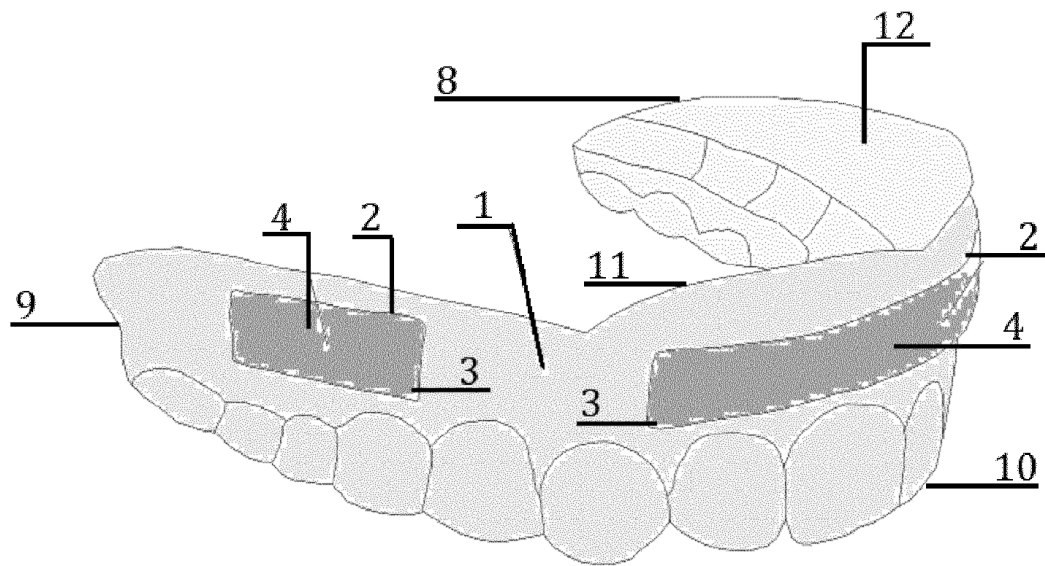


fig. 1

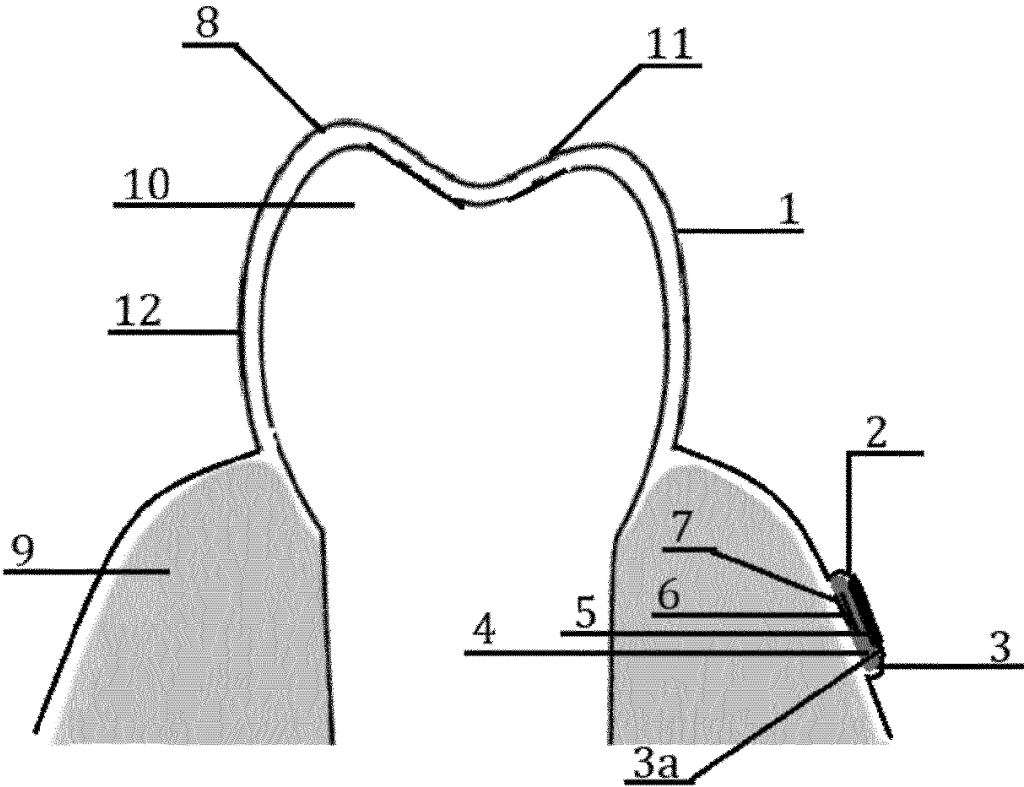


fig. 2

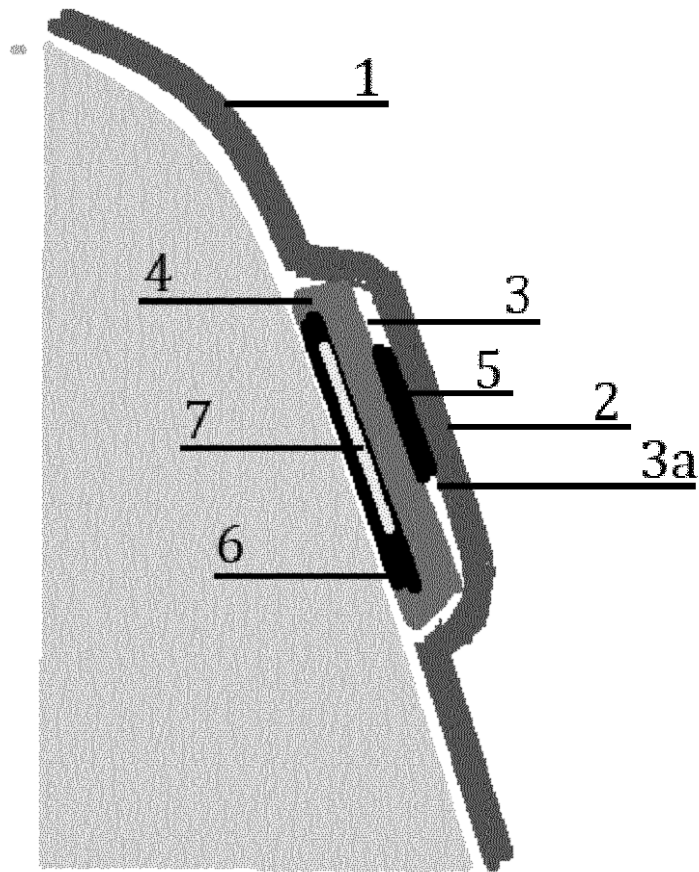


fig. 3