PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2013-144

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

B82B 1/00	(2006.01)
B82Y 5/00	(2011.01)
C08L 5/08	(2006.01)
C08L 1/14	(2006.01)
A61K 9/51	(2006.01)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.02.2013**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **22.10.2014**

(Věstník č. 43/2014)

(71) Přihlašovatel:
ELMARCO s.r.o., Liberec XI, CZ

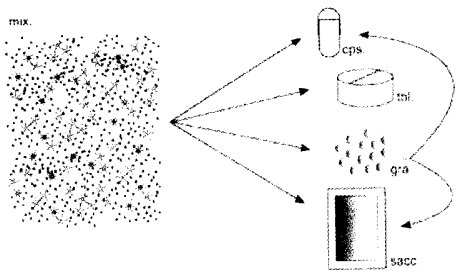
(72) Původce:
Ing. Denisa Stránská, Liberec, CZ
doc. RNDr. Pavel Doležal, CSc., Hradec Králové 11, CZ
Mgr. Pavel Berka, Praha 3 - Žižkov, CZ
Mgr. Petr Vrbata, Studénka, CZ
Mgr. Jan Honegr, Ostrava, CZ
RNDr. Marie Musilová, CSc., Hradec Králové 2, CZ

(74) Zástupce:
Ing. Dobroslav Musil, patentová kancelář, Ing. Dobroslav Musil, Cejl 38 , 602 00 Brno

(54) Název přihlášky vynálezu:

Přípravek pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky

(57) Anotace:
Vynález se týká přípravku pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, u kterého je alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka uložená v a/nebo na alespoň jedné aktivní vrstvě nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu.



CZ 2013 - 144 A3

Přípravek pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky

Oblast techniky

Vynález se týká přípravku pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky.

Dosavadní stav techniky

Prevence, diagnostika, terapie, mírnění následků řady onemocnění a také ovlivňování některých fyziologických funkcí je u člověka i zvířat v současné době spojena s využitím řady biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek (biologically active substances – BAS, active pharmaceutical ingrediences - API). Přednostní a nejběžnější formu podávání těchto aktivních látek je jejich perorální aplikace spojená s polykáním tablet, kapslí či tobolek, při které biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka/látky prochází trávicím ústrojím (gastrointestinálním traktem - GIT), v němž, zejména v žaludku a ve střevě, na ni/ně působí vodné biologické tělesné tekutiny. Problémem řady biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek však je jejich poměrně špatná rozpustnost v těchto biologických tekutinách a případně i nízká permeabilita, které mají za následek špatnou vstřebatelnost těchto aktivních látek z GIT a jejich biodostupnost v organismu, což v důsledku snižuje jejich účinek. Největší problémy nastávají zejména u biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek ze skupiny BCS II. (látky se špatnou rozpustností a vysokou permeabilitou) a BCS IV. (látky se špatnou rozpustností a nízkou permeabilitou) dle biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS) – viz např. publikace G. L. Amidon, H. Lennernas, V. P. Shah a J. R. Crison: „A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability“, 1995. Přitom se odhaduje, že asi 90 % všech biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek, které jsou dnes součástí programů farmaceutického vývoje nových léčivých přípravků, patří právě k látkám špatně rozpustným ve vodě – viz např. S. R. Page, CRC Meeting, 2008;

cit dle S. Koltzenburg: „Formulation of problems drug – and they are all problem drug. Solubility enhancement with BASF Pharma Polymers." 2008, s. 9.

Tento problém je v současné době řešen chemickými nebo fyzikálními úpravami biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek a jejich aplikačních forem. Zásadní nevýhodou chemických úprav však je, že při nich dochází k zásahu do molekuly biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, v důsledku čehož je nutné znovu definovat a ověřit její zásadní vlastnosti, včetně toxicitního profilu. Přitom však dochází ke značnému nárůstu nutných investic – jak finančních tak i časových, které se nepříznivě promítají do konečné ceny léčivého přípravku, a tím také terapie jako celku.

Nevhodné technicko-ekonomické parametry, jako například nízká výtěžnost, časové nároky, riziko kontaminace a projevy nestability, jsou však problémem také u fyzikálních úprav biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek, k nimž patří zejména mikronizace a nanosizing, komplexace s cyklodextriny a/nebo polymery, tvorba nanokrystalů, ko-krystalů, solvátů včetně hydrátů, lipozómů, mikroemulzí, nanoemulzí, tuhých lipidických nanočástic, tuhých roztoků, hot-meltů, soustav vznikajících amorfizací biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek například technikami sprejového sušení nebo lyofilizace (freeze-drying). Ještě podstatnější nevýhodou tohoto typů úprav je však termodynamická nestabilita vytvářených soustav submikronových částic, která zvyšuje tendenci těchto částic k aglomeraci do větších útvarů, což má za následek zmenšení jejich povrchu přístupného pro rozpouštědlo, resp. biologické tělesné tekutiny, a tím i jejich rozpustnosti.

Cílem vynálezu je navrhnout přípravek pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, který by odstranil alespoň některé z nevýhod současného stavu techniky, především by vedl ke zvýšení rozpustnosti biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek, zejména látek ze skupiny BCS II. a BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS), čímž by také rozšířil možnosti profilování kinetiky uvolňování těchto aktivních látek a rozšířil možnosti jejich aplikace do lidského nebo zvířecího organismu s vyšší terapeutickou efektivitou, bezpečností i výhodnějšími technicko-ekonomickými parametry.

Podstata vynálezu

Cíle vynálezu se dosáhne přípravkem pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, jehož podstata spočívá v tom, že alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je uložena v a/nebo na alespoň jedné aktivní vrstvě nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu. Malé rozměry v kombinaci s velkým měrným povrchem útvarů biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky umožňují podstatné zvýšení rozpustnosti této aktivní látky v biologických tekutinách, jako například žaludeční nebo střevní šťávě, a to především u biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek náležejících do skupiny BCS II. a skupiny BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS). Přitom současně dochází k celkovému zvýšení rozpustnosti a rychlosti rozpouštění této biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky a v návaznosti na to také jejich biodostupnosti. Tento efekt je přitom nejvýznamnější u variant, kdy je biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka zakomponována přímo v materiálu nanovláken aktivní vrstvy.

Nejvhodnějším biologicky kompatibilním materiálem pro výrobu aktivní vrstvy je přitom biologicky kompatibilní polymer, zejména pak polymer ze skupiny polyvinylalkoholů (PVA), polylaktidů (PLA), polykaprolaktonů (PCL), polyvinylpyrrolidonů (PVP), polyuretanů (PUR), jejich kopolymerů, derivátů celulosy jako například hydroxypropylcelulosa (HPC), hydroxypropylmethycelulosa (HPMC), kopolymer polyethylenglykol/polyvinylkaprolaktam/polyvinylacetát, deriváty chitosanu, jejich směsi, a dále rovněž mnohé polymerizovatelné monomery, směsi alespoň dvou z nich.

Aby se urychlilo uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky z aktivní vrstvy nanovláken, je možné tuto aktivní vrstvu vytvořit z biologicky degradovatelného materiálu. Výhodou této varianty je i to, že po a/nebo během uvolnění biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky se aktivní vrstva nanovláken v těle příjemce rozkládá, takže není třeba ji dodatečně vyjímat.

Dle typu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky a požadovaného profilu jejího uvolňování je tato aktivní látka uložena v materiálu nanovláken

aktivní vrstvy a/nebo na povrchu nanovláken aktivní vrstvy a/nebo v mezivlákenných prostorech aktivní vrstvy a/nebo na alespoň jednom povrchu aktivní vrstvy nanovláken. Přitom může být k nanovláknům aktivní vrstvy připojena prostřednictvím chemické vazby na bázi esterové vazby a/nebo prostřednictvím biologicky kompatibilního pojiva, které je při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla rozpustné nebo dispergovatelné ve vodném prostředí, nebo s ním mísitelné. Takovým pojivem je například látka ze skupiny polyethylenglykolů, polysorbátů, polyvinylalkoholů, polyvinylpyrrolidonů, monoglyceridů, diglyceridů, triglyceridů, esterů izopropylalkoholu a jiných vosků, esterů sorbitanu, monosacharidů, disacharidů, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, nebo směs alespoň dvou z nich.

Také přímo v tomto pojivovém a impregnačním materiálu pak může být zakomponována alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka a to stejná nebo jiná než biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka uložená v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken.

Pro snazší manipulaci a následné zpracování je výhodné, pokud je alespoň jeden povrch alespoň jedné aktivní vrstvy nanovláken impregnován hydrofilním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhou, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měkne/měknou a/nebo se rozpouští ve vodě a/nebo se mísí s vodou, a/nebo hydrofobním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhými, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měkne/měknou a/nebo se stává/stávají dispergovatelným/dispergovatelnými v biologických tělních tekutinách.

Také přímo v tomto materiálu pak může být zakomponována alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka a to stejná nebo jiná než biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka uložená v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken.

Aktivní vrstva nanovláken obsahující alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku se dále použije buď samostatně jako plošná vrstva, nebo se vhodným způsobem zpracuje – například se přeloží a/nebo složí

a/nebo stočí do tvaru válce nebo duté hadičky a/nebo smotá a/nebo smotá do plného nebo dutého tělesa s následným zpevněním zakroucením a/nebo obtočí okolo vhodného jádra a/nebo se přetvoří na útvary předem stanovené velikosti a/nebo hmotnosti a/nebo tvaru a/nebo obsahu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, jako například drť a/nebo prášek a/nebo útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky, apod. Také tyto její útvary je možné dále zpracovat – například řezat a/nebo stříhat a/nebo přeložit a/nebo skládat a/nebo vrstvit na sebe a/nebo spojovat k sobě, atd.

Na alespoň jednom povrchu aktivní vrstvy polymerních nanovláken může být v případě potřeby – např. pro usnadnění manipulace a/nebo ovlivnění rychlosti uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky uložená alespoň jedna krycí vrstva tvořená filmem nebo vrstvou nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu. Tyto vrstvy přitom mohou být propojeny alespoň jedním biologicky kompatibilním pojivem a/nebo vzájemným přeložením a/nebo složením a/nebo kablováním a/nebo obtočením kolem jádra a/nebo smotáním a/nebo smotáním do plného nebo dutého tělesa s následným zpevněním zakroucením.

Pro praktické využití je pak aktivní vrstva nanovláken a/nebo její útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky uložena v sáčku, tabletě, vícevrstvé tabletě, tabletě s jádrem, filmu, čípku, globuli nebo jiného insertu z biologicky kompatibilního a biologicky rozložitelného hydrofilního plniva nebo směsi alespoň dvou takových plniv pro perorální, orální, mukosální, rektální, vaginální, uretrální, intrauterinní, nosní, ušní, oční nebo invasivní parenterální aplikaci. Vhodným hydrofilním plnivem, případně pojivem je přitom např. manitol a/nebo sorbitol, a/nebo glukosa, a/nebo laktosa, a/nebo sacharosa a/nebo směs laktosy s povidonem a/nebo krospovidonem, apod.

V jiné variantě je aktivní vrstva nanovláken a/nebo její útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky uložena v sáčku nebo kapsli z biologicky rozložitelného a biologicky kompatibilního materiálu pro perorální, orální, mukosální, rektální, vaginální, intrauterinní nebo invasivní parenterální aplikaci. Vhodným materiálem kapsle je přitom například želatina, hydroxypropylcelulosa nebo hypromelosa.

Aktivní vrstva nanovláken je s výhodou připravena beztryskovým elektrostatickým zvlákňováním, které zajišťuje její největší rovnoměrnost ve všech směrech.

Jako biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka může být mj. použita také libovolná aktivní látka ze skupiny BSC II. a BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS).

Objasnění výkresů

Na přiloženém výkresu jsou na obr. 1 schematicky znázorněny základní typy zpracování aktivní vrstvy nanovláken obsahující alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku přetvořené na drť a pojiv/plniv na různé typy přípravků pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky podle vynálezu pro perorální aplikaci, na obr. 2 jsou schematicky znázorněny základní typy zpracování aktivní vrstvy nanovláken obsahující alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku nebo jejích útvarů, na obr. 3 jsou schematicky znázorněny základní fáze zpracování aktivní vrstvy nanovláken obsahující alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku do podoby tablety, na obr. 4 je znázorněna fotografie řezu lisovanou tabletou s uloženou aktivní vrstvou nanovláken obsahující diosmin, a na obr. 5 je znázorněn kinetický profil rozpouštění dabigatranu uloženého v aktivní vrstvě nanovláken do vodného média při pH 6,0.

Příklady uskutečnění vynálezu

Přípravek pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky podle vynálezu obsahuje alespoň jednu aktivní vrstvu nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu, přičemž daná alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je uložena v a/nebo na této aktivní vrstvě. Tato aktivní látka přitom může být v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken uložena ve formě molekul, nanočástic a/nebo nanovláken a/nebo mikročástic a/nebo mikrovláken a/nebo krystalů a/nebo amorfních nanokompartmentů rozptýlených volně v mezivlákenných prostorech mezi nanovlákny aktivní vrstvy, a/nebo připojených k nanovláknům této vrstvy prostřednictvím fyzikální

a/nebo chemické vazby (např. na bázi esterové vazby), a/nebo může být uložena přímo v materiálu jejích nanovláken, a/nebo může být uložená ve formě nanočástic a/nebo nanovláken a/nebo mikročástic a/nebo mikrovláken a/nebo krystalů a/nebo vrstvy a/nebo filmu a/nebo impregnace s obsahem roztoku a/nebo disperze amorfních nanokompartmentů a/nebo nano/mikrosuspenze a/nebo nano/mikroemulze na povrchu nanovláken aktivní vrstvy a/nebo na alespoň na jednom povrchu této vrstvy.

K základním metodám pro uložení biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky do aktivní vrstvy nanovláken patří zejména potahování nanovláken, zapuštění (viz níže) nebo enkapsulace koaxiálním nebo emulzním elektrostatickým zvlákňováním.

Pro uložení biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky na povrch a/nebo do mezivlákenných prostorů aktivní vrstvy nanovláken lze použít např. nanášení této aktivní látky a/nebo jejího prekurzoru na předem připravenou vrstvu nanovláken ve formě roztoku a/nebo jiné disperze máčením a/nebo roztíráním a/nebo sprejováním, apod. V případě uložení prekurzoru biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky pak následuje chemická a/nebo fyzikální úprava, díky které se tento prekurzor přetvoří na požadovanou biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku.

Pro připojení alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky k povrchu aktivní vrstvy nanovláken a/nebo k jejím nanovláknům je výhodné použít biologicky kompatibilní pojivo. S výhodou se přitom jedná o pojivo, které je při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla rozpustné nebo dispergovatelné ve vodném prostředí, resp. v biologických tělních tekutinách, nebo s ním/nimi mísitelné, a které tak umožňuje uvolnění dané biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky/látek po podání prostředku pro aplikaci této aktivní látky do tohoto těla/prostředí. V případě potřeby pak může i přímo toto pojivo obsahovat biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku, a to buď stejnou, nebo jinou než kterou obsahuje aktivní vrstva nanovláken. Vhodným biologicky kompatibilním pojivem je například látka ze skupiny polyethylenglykoly, polysorbáty, polyvinylalkoholy, polyvinylpyrrolidony, monoglyceridy, diglyceridy, triglyceridy, estery izopropylalkoholu a jiné vosky,

estery sorbitanu, monosacharidy, disacharidy (jako např. laktosa), případně směs alespoň dvou takových látek (jako např. směsi monohydrátu laktósy s polyvinylpyrrolidonem a krospovidonem, atd.), hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, atd.

Ve výhodné variantě provedení přípravku podle vynálezu je biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka/látky zakomponována přímo v materiálu nanovláken aktivní vrstvy, a to jako jejich integrální amorfní součást a/nebo jako nanočástice a/nebo mikročástice, resp. nanokrystaly a/nebo mikrokrystaly, které vystupují na jejich povrch. Zakomponování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky do materiálu nanovláken se přitom dosáhne například postupem zapuštění – tj. jednorázovým nebo průběžným přidáním této biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky a/nebo jejího prekurzoru do kapalného roztoku, disperze nebo taveniny materiálu, ze kterého se následně elektrostatickým zvlákňováním vytvářejí nanovlákna. Pokud je daná biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka nebo její prekurzor rozpustný ve stejném biologicky kompatibilním rozpouštědle jako použitý materiál, může přitom současně dojít k jejímu/jeho částečnému nebo úplnému rozpuštění. Daná biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka se přitom stává součástí nanovláken, přičemž je výhodné, že relativně nízká koncentrace této aktivní látky a její omezená pohyblivost v materiálu nanovláken znemožňuje její shlukování do větších aglomerátů, čímž se v zásadě zajistí maximální velikost jejího měrného povrchu a v důsledku toho i zvýšení její celkové rozpustnosti a rychlosti jejího rozpouštění.

Vzhledem k tomu, že pro praktické využití je výhodné, aby byla vrstva nanovláken co nejrovnoměrnější, což současně zaručí i vysokou rovnoměrnost rozložení biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky/látek v ní, je vhodné pro její výrobu použít tzv. beztryskové elektrostatické zvlákňování. U tohoto způsobu elektrostatického zvlákňování se kapalný roztok, disperze nebo tavenina materiálu zvlákňuje v elektrickém poli vytvořeném mezi sběrnou elektrodou a zvlákňovací elektrodou protáhlého tvaru, přičemž se do tohoto elektrostatického pole současně přivádí na povrchu této zvlákňovací elektrody nebo se na povrch zvlákňovací elektrody nanáší ve zvlákňovacím prostoru.

Zvlákňovací elektroda je přitom tvořena např. otáčejícím se protáhlým tělesem, např. válcem (viz např. EP 1673493 nebo EP 2059630), spirálou, diskem, či jiným otáčejícím se tělesem, nebo ve směru své délky se pohybující strunou, buď průběžně, nebo přerušovaně (viz např. EP 2173930), atd. Tento způsob elektrostatického zvlákňování je aplikován v komerčně využívané technologii Nanospider™ společnosti Elmarco, ČR.

V dalších variantách však lze pro výrobu aktivní vrstvy nanovláken použít i jiné postupy elektrostatického zvlákňování – např. postupy, které využívají statické zvlákňovací elektrody tvořené zejména tryskou, jehlou, tyčinkou, lištou, statickou strunou (viz např. EP 2173930), apod., nebo jejich skupinou, atd. Kromě toho lze použít i postupy pro výrobu nanovlákan založené na jiném principu, jako například na principu fázové separace, mezifázové separace, samosdružování (self assembly), tažení, centrifugace, tlakové tryskovou techniky, syntézy skafoldových sítí, nebo způsob popsaný v publikaci Kumar A. (Ed.) „Nanofibers." InTech Publ., 2010, 438 s.

Dle konkrétních požadavků a použitého materiálu se plošná hmotnost takto připravené aktivní vrstvy nanovláken obvykle pohybuje v rozmezí 0,1 až 100 g/m^2, s obsahem 1 až 70% hmotnostních biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky/látek. Obě hodnoty se však mohou téměř libovolně přizpůsobit konkrétním požadavkům, přičemž pro některé aplikace se může alespoň jedna z nich pohybovat i mimo výše uvedený interval.

Jako materiál nanovláken aktivní vrstvy je možné použít v podstatě libovolný biokompatabilní organický nebo anorganický materiál, který odpovídá standardům EMA (European Medicines Agency), platným lékopisům, jako např. PhEur 2012, standardům FDA (Food and Drug Administration) nebo patří mezi látky se skupiny GRAS (Generally Recommended As Safe) a je zvláknitelný do podoby nanovláken. Takovým materiálem jsou například polyvinylalkoholy (PVA), polylaktidy (PLA), polykaprolaktony (PCL), polyvinylpyrrolidony (PVP), polyuretany (PUR), jejich kopolymery, deriváty celulosy jako například hydroxypropylcelulosa (HPC), hydroxypropylmethycelulosa (HPMC), kopolymery polyethylenglykol/polyvinylkaprolaktam/polyvinylacetát, deriváty chitosanu, poloxamery, jejich směsi, atd.

Biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látkou obsaženou v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken mohou být dle určení prostředku podle vynálezu různé biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, zejména pak aktivní látky náležející podle své rozpustnosti a permeability do skupiny BSC II. a BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS). Z dnes známých a používaných látek jsou to například amiodaron, atorvastatin, azathioprim, karbamazepin, cisaprid, chlorpromazin, dabigatran, danazol, diflunizal, diklofenak, flurbiprofen, griseofulvin, glypizid, glyburid, indinavir, indomethacin, itrakonazol, ketokonazol, ketoprofen, lansoprazol, lopinavir, lovastatin, nalidixová kyselina, naproxen, nelfinavir, oxaprozin, piroxicam, praziquantel, rifampicin, ritonavir, saquinavir, sulfamethoxazol, takrolimus, talinolol, warfarin, které patří do skupiny BSC II. a/nebo dále například amfotericin B, ciprofloxacin, furosemid, fenazopyridin, hydrochlorthiazid, chlorthalidon, chlorothiazid, kolistin, mebendazol, methotrexat, neomycin, nystatin, ofloxacin, talinolol, které patří do skupiny BSC IV., a případně další biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky nebo jejich směsi.

Pro další manipulaci s aktivní vrstvou nanovláken a její zpracování je výhodné, pokud je alespoň jeden její povrch impregnován hydrofilním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhými, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měknou a/nebo se rozpouští a/nebo se mísí s vodou, jako například směsí polyeythylenglykolu 300 a polyethylenglykolu 1500 v poměru 3:4, případně ještě s například 2% přídavkem polysorbátu 80, který brání slepování nanovláken.

V jiné variantě provedení je alespoň jeden povrch aktivní vrstvy nanovláken impregnován hydrofobním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhými, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měkne/měknou a/nebo se stává/stávají deisperogvatelným/dispergovatelnými v biologických tělních tekutinách. Takovým excipientem je například směs monoglyceridů, diglyceridů a triglyceridů s teplotou tání 30 °C až 45 °C, p řípadně ještě s například 2% podílem monostearátu sorbitanu, který brání slepování nanovláken.

Tato impregnace umožňuje nejen lepší manipulaci s aktivní vrstvou nanovláken a její další zpracování, ale současně umožňuje další úpravu rychlosti rozpouštění/uvolňování biologicky a/nebo farmakologicky aktivní látky z aktivní vrstvy nanovláken např. tím, že ovlivňuje rychlost průniku biologických tělních tekutin k nanovláknům. Samotný excipient nebo směs excipientů přitom může v obou variantách sloužit jako rezervoár pro alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku stejnou nebo odlišnou od biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky uložené v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken.

Pro zabránění slepování a zajištění stability nanovláken je možné v dalších variantách použít i jiné látky, jako například anitoxodanty, apod.

Také přímo v hydrofilním nebo hydrofobním excipientu může být zakomponována alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka, a to stejná nebo jiná než biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka uložená v a/nebo na aktivní vrstvě nanovláken.

V další variantě je alespoň na jednom povrchu aktivní vrstvy nanovláken uložena vrstva práškového pojiva nebo směsi pojiv, které po aplikaci tlaku umožňují fyzikální spojení několika aktivních vrstev nanovláken, nebo připojení krycí vrstvy k aktivní vrstvě nanovláken. Takovým pojivem je např. látka ze skupiny polyethylenglykolů, polysorbátů, polyvinylalkoholů, polyvinylpyrrolidonů, monoglyceridů, diglyceridů, triglyceridů, esterů izopropylalkoholu a jiných vosků, esterů sorbitanu, monosacharidů, disacharidů (jako např. laktosa), hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, případně směsi alespoň dvou takových látek (jako např. směsi monohydrátu laktósy s polyvinylpyrrolidonem a krospovidonem, atd.), atd.

Tyto povrchové úpravy aktivní vrstvy nanovláken je možné vzájemně kombinovat pro dosažení vhodných vlastností, zejména pokud jde o kinetiku uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky a/nebo látek.

Vyrobená aktivní vrstva nanovláken obsahující alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku se dále použije buď samostatně jako plošná vrstva, nebo se vhodným způsobem zpracuje – například se přeloží a/nebo složí a/nebo stočí do tvaru válce nebo hadičky (dutinky) a/nebo smotá a/nebo smotá do plného nebo dutého tělesa s následným zpevněním zakroucením

a/nebo obtočí okolo vhodného jádra a/nebo se přetvoří na útvary předem stanovené velikosti a/nebo hmotnosti a/nebo tvaru a/nebo obsahu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, jako například drť a/nebo prášek a/nebo útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky, apod. Také tyto její útvary je možné dále zpracovat – například řezat a/nebo stříhat a/nebo skládat a/nebo přeložit a/nebo a/nebo vrstvit na sebe a/nebo spojovat k sobě, stočit do tvaru válce nebo hadičky (dutinky) a/nebo obtočit okolo vhodného jádra a/nebo smotat, atd. Viz např. obr. 1, na kterém jsou znázorněny a) stočená hadička (dutinka), b) smotek obtočený hadičkou (dutinkou), c) motouz, d) knotek.

Aktivní vrstva nanovlákna a/nebo její útvary se pro praktické použití s výhodou zakomponují do vhodného materiálu, např. biologicky rozložitelného a biologicky kompatibilního hydrofilního plniva nebo směsi alespoň dvou takových plniv, a takto vytvořená směs se plní do dispensačních sáčků a/nebo se zpracuje některým ze známých způsobů jako tableta, vícevrstvá tableta, granule, výlisek, peleta, čípek, globule, film nebo jiný insert pro perorální, orální, mukosální, rektální, vaginální, uretrální, intrauterinní, nosní, ušní, oční nebo invasivní parenterální aplikaci pro lidského nebo zvířecího příjemce – viz obr. 2, kde *mix*. představuje makrodispersní směs drti aktivní vrstvy nanovláken, *cps*. Kapsle, *tbl*. Lisované tablety, *gra*. Granule a sacc. sáček pro dispenzaci (prášku nebo granulí).

Vhodným hydrofilním plnivem je přitom např. je manitol a/nebo sorbitol a/nebo glukosa a/nebo laktosa a/nebo sacharosa a/nebo směsi laktosy s povidonem a/nebo krospovidonem, nebo jiné známé látky, které nenaruší výhodné vlastnosti aktivní vrstvy nanovláken a/nebo v ní obsažené biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky.

Obdobným postupem lze z kombinace aktivní vrstvy nanovláken a/nebo jejích útvarů a biologicky rozložitelného a biologicky kompatibilního materiálu, jako např. želatina, hydroxypropylcelulóza, hypromelosa, apod. vytvořit kapsli nebo sáček pro některou z výše uvedených aplikací. Aktivní vrstva a/nebo její útvary přitom může být v kapsli doplněna různými pomocnými látkami, např. ve

formě prášku a/nebo pelet a/nebo granulí, např. směsí manitolu a koloidního oxidu křemičitého v poměru 380:1, případně excipientem libovolného druhu.

Dle uvažované aplikace a/nebo požadavků na dosažený efekt a/nebo na časový profil uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky je přitom možné v rámci jednoho filmu, sáčku, tablety, žvýkací tablety, sublingvální tabelety, bukání tablety, vícevrstvé tablety, granule, výlisku, pelety, čípku, globuli nebo jiného insertu nebo kapsle kombinovat několik aktivních vrstev nanovláken, které mohou být stejné, nebo se mohou navzájem lišit materiálem a/nebo průměrem nanovláken a/nebo obsahem aktivní látky a/nebo způsobem uložení aktivní látky a/nebo typem aktivní látky a/nebo plošnou hmotností, a/nebo stejné nebo různé útvary jedné nebo několika aktivních vrstev nanovláken, které mohou být stejné, nebo se mohou navzájem lišit materiálem a/nebo průměrem nanovláken a/nebo obsahem aktivní látky a/nebo způsobem uložení aktivní látky a/nebo typem aktivní látky a/nebo plošnou hmotností. Jedna z použitých vrstev nanovláken přitom může obsahovat látku, která podpoří/urychlí nebo omezí/zpomalí nebo jinak ovlivní a/nebo doplní účinek alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky obsažené v této vrstvě nebo v jiné aktivní vrstvě nanovláken.

V dalších variantách se může aktivní vrstva nanovláken nebo její útvary před zapracováním do filmu, sáčku, tablety, žvýkací tablety, sublingvální tablety, bukání tablety, vícevrstvé tablety, granule, výlisku, pelety, čípku, globule nebo jiného insertu doplnit alespoň jednou krycí vrstvou z biologicky kompatibilního materiálu. Takovou vrstvou je s výhodu například film a/nebo další vrstva nanovláken. Tato krycí vrstva přitom může obsahovat látku, která podpoří/urychlí nebo omezí/zpomalí nebo jinak ovlivní a/nebo doplní účinek alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky obsažené v aktivní vrstvě nanovláken, nebo může sama obsahovat alespoň jednu biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látku stejnou nebo odlišnou jako aktivní vrstva nanovláken. V případě, kdy je jako krycí vrstva použita vrstva nanovláken může být vytvořena stejně jako aktivní vrstva nanovláken, nebo se od ní může lišit materiálem a/nebo průměrem nanovláken a/nebo plošnou hmotností.

Krycí vrstva nanovláken může být s aktivní vrstvou nanovláken propojena prostřednictvím alespoň jedné biologicky kompatibilní látky ve funkci pojiva, například látky ze skupiny Vhodným biologicky kompatibilním pojivem je například látka ze skupiny polyethylenglykoly, polysorbáty, polyvinylalkoholy, polyvinylpyrrolidony, monoglyceridy, diglyceridy, triglyceridy, estery izopropylalkoholu a jiné vosky, estery sorbitanu, monosacharidy, disacharidy (jako např. laktosa), případně směs alespoň dvou takových látek (jako např. směsi monohydrátu laktósy s polyvinylpyrrolidonem a krospovidonem, atd.), hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, atd., a/nebo vzájemným, resp. společným přeložením a/nebo složením a/nebo stočením do tvaru válce nebo hadičky (dutinky) a/nebo kablováním a/nebo obtočením okolo jádra a/nebo smotáním a/nebo smotáním do plného nebo dutého tělesa s následným zpevněním zakroucením. Analogicky to platí i pro propojení útvarů aktivní vrstvy nanovláken s krycí vrstvou a/nebo útvary krycí vrstvy. Některým z těchto způsobů lze téměř libovolně kombinovat alespoň jednu aktivní vrstvu nanovláken s dalšími aktivními vrstvami nanovláken a/nebo krycí vrstvami pro dosažení požadovaného terapeutického účinku a/nebo profilu uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky/látek.

Malé rozměry v kombinaci s velkým měrným povrchem útvarů biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky umožňují podstatné zvýšení rozpustnosti této aktivní látky v biologických tekutinách, jako například žaludeční nebo střevní šťávě, a to i u biologicky a/nebo farmaceuticky aktivních látek náležejících do skupiny BCS II. a skupiny BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS). Přitom současně dochází k celkovému zvýšení rozpustnosti a rychlosti rozpouštění této biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky a v návaznosti na to také jejich biodostupnost. Tento efekt je přitom nejvýznamnější u variant, kdy je biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka zakomponována přímo v materiálu nanovláken aktivní vrstvy. Cíleným návrhem parametrů aktivní vrstvy nanovláken a případně kombinací různých druhů aktivních vrstev a/nebo jejího/jejích útvarů a/nebo materiálu filmu, sáčku, tablety, žvýkací tablety, subligvální tablety, bukální tablety, vícevrstvé tablety, granule, výlisku, pelety, čípku, globuli nebo jiného insertu nebo kapsle a/nebo koncentrací aktivní vrstvy

v přípravku pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky podle vynálezu a/nebo koncentrací biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky v aktivní vrstvě a/nebo způsobem uložení biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky v a/nebo na aktivní vrstvě lze dosáhnout také vhodného časového profilu uvolnění biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky v rozpětí od rychlého (fast, rapid), okamžitého (immediate) přes posunuté (sustained) po prodloužené (prolonged) uvolňování, včetně profilů pulsačních.

Při aplikaci přípravku pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky podle vynálezu se aktivní vrstva nanovláken nebo její útvary dostává postupně do kontaktu s biologickými tělními tekutinami příjemce, přičemž jejich působením dochází k uvolňování biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky z ní. Rychlost uvolňování se přitom dá zvýšit vytvořením aktivní vrstvy z biologicky degradovatelného materiálu. Další výhodou této varianty je i to, že aktivní vrstva nanovláken se působením biologických tekutin rozloží, takže nezůstává v místě aplikace a není třeba ji dodatečně odstraňovat.

Níže jsou popsány vzorové příklady některých variant přípravku pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky podle vynálezu.

Příklad 1

V 5,6% roztoku polyvinylpyrrolidonu (Povidone K-90) v 99,9% etanolu se rozmíchalo 25 g naproxenu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider^{TM} využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630, se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 5 g/m^2, která obsahovala 10 hmotnostních % naproxenu.

Tato vrstva se po sejmutí z podkladové textilie, na kterou se během své výroby nanesla, rozmělnila na drť, přičemž 50 g této drti se smíchalo s 45,4 g mikrokrystalické celulózy (Avicel PH-102), 2,5 g hypromelosy (Methocel K5), 2 g kroskarmelosy (Ac-Di-Sol) a 0,1 g laurylsíranu sodného. Tato směs v podobě kompozitního prášku se poté plnila do laminovaných papírových sáčků se

svařitelnou PE fólií. Celkově připravené množství směsi přitom odpovídá 100 ks sáčků (á 1,0 g), z nichž každý obsahuje 50 mg naproxenu.

Příklad 2

V 5,6% roztoku polyvinylpyrrolidonu (Povidone K-90) v 99,9% etanolu se rozmíchalo 20 g piroxikamu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630, se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 5 g/m^2, která obsahovala 8 hmotnostních % piroxikamu.

Tato vrstva se po sejmutí z podkladové textilie, na kterou se během své výroby nanesla, rozmělnila na drť, přičemž 40 g této drti se smíchalo s 23,5 g monohydrátu laktosy (FlowLac100), 0,7 g laurylsíranu sodného, 0,7 g stearanu hořečnatého a 0,1 g koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200). Tato směs v podobě kompozitního prášku se poté plnila do tvrdých želatinových kapslí. Celkově připravené množství směsi přitom odpovídá 100 ks tvrdých želatinových kapslí (á 650 mg), z nichž každá obsahuje 40 mg piroxikamu.

Příklad 3

V roztoku hydroxypropylcelulózy, polyethylenoxidu a polyvinylalkoholu ve vodě v poměru 6:1:6 se rozmíchalo 50 g diosminu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 5 g/m^2, která obsahovala 20 hmotnostních % diosminu.

Tato vrstva se po sejmutí z podkladové textilie, na kterou se během své výroby nanesla, rozmělnila na prášek, přičemž 50 g tohoto prášku se smíchalo s 445 g manitolu (Pearlitol SD 100) a 5 g koloidního oxidu křemičitého (Aerosil 200). Tímto způsobem se vytvořil materiál pro výrobu tvrdých želatinových kapslí s obsahem diosminu. Celkově připravené množství tohoto materiálu přitom odpovídá 1000 ks tvrdých želatinových kapslí (po 0,5 g), z nichž každá obsahuje 10 mg diosminu.

Příklad 4

V 15% roztoku polyuretanu v cyklohexanonu se rozmíchalo 50 g fenofibrátu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 14 g/m^2, která obsahovala 23 hmotnostních % fenofibrátu.

Tato vrstva se po sejmutí z podkladové textilie, na kterou se během své výroby nanesla, rozmělnila na prášek, přičemž 50 g tohoto prášku se smíchalo s 13 g monohydrátu laktosy (FlowLac100), 1,5 g sodného glykolátu škrobu, 0,3 g stearanu hořečnatého a 0,15 g koloidního oxidu křemičitého. Tímto způsobem se vytvořil materiál pro výrobu tvrdých želatinových kapslí s obsahem fenofibrátu. Celkově připravené množství přitom odpovídá 100 ks tvrdých želatinových kapslí (á 650 mg), z nichž každá obsahuje 20 mg fenofibrátu.

Příklad 5

V 5,6% roztoku polyvinylpyrrolidonu (Povidon K-90) v 99,9% etanolu se rozmíchalo 40,0 g dabigatranu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 14 g/m^2, která obsahovala 33 hmotnosních % dabigatranu.

Tato vrstva se po sejmutí z podkladové textilie, na kterou se během své výroby nanesla, rozmělnila na prášek, přičemž 27,5 g tohoto prášku se smíchalo se 71,5 g směsi laktosy, polyvidonu a krospovidonu (Ludipress®) a 1 g síranu hořečnatého. Získaná prášková směs se po promíchání přímo lisovala do tablet o průměru 10 mm a hmotnosti cca 580 mg.

Příklad 6

V 10% roztoku chitosanu v 60% kyselině octové se smíchalo s 3% roztokem PEO ve vodě v poměru 92:8 a v této směsi se rozmíchalo 40,0 g cyprofloxacinu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP

2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 9 g/m2, která obsahovala 23 hmotnostních % cyprofloxacinu.

Připravená prášková směs se po promíchání přímo lisovala do tablet o průměru 13 mm a hmotnosti cca 880 mg.

Příklad 7

V 5,6% roztoku polyvinylpyrrolidonu (Povidon K-90) v 99,9% etanolu se rozmíchalo 40,0 g dabigatranu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 14 g/m^2, která obsahovala 33 hmotnosních % dabigatranu.

Na jeden povrch takto připravené aktivní vrstvy nanovláken se rozetřela směs polyethylenglykolu 300 a polyethylenglykolu 1500 zahřátá na teplotu 45 °C, která se poté nechala vychladnout na normální teplotu. Po sejmutí této aktivní vrstvy polymerních nanovláken z podkladové textilie, na kterou se nanesla při své výrobě, se z ní vysekly čtvercové výseky o velikosti 8 x 8 mm, které se naskládány na sebe zvlášť po 5, resp. 10 kusech. 125 g těchto výseků se poté smíchalo s práškovou směsí obsahující 520 g manitolu (Pearlitol SD 100), 5 g laurylsíranu sodného, 5 g stearanu hořečnatého a 5 g sodné soli kroskarmelosy (Ac-Di-Sol). Do matrice tabletovačky s otvory o průměru 13 mm se poté umístilo 150 mg této směsi a 500 mg výše popsané práškové směsi bez výseků a vylisovaly se dvojvypuklé tablety o průměru 13 mm, které obsahovaly 4 mg , resp. 8 mg dabigatranu – viz obr. 3, kde UP představuje horní lisovací trn, LP dolní lisovací trn, obr. a) předplnění tabletovinou, obr. b) vložení skládaných čtvercových úseků aktivní vrstvy nanovláken, obr. c) doplnění tabletovinou a obr. d) lisování nanokompozitní tablety.

Celkově vytvořený materiál odpovídal 1000 ks tablet o hmotnosti 650 mg, z nichž každá obsahuje 4 mg, resp. 8 mg dabigatranu.

Experimentem získané množství a kinetika uvolňování dabigatranu z jedné takto připravení tablety s obsahem 8 mg dabigatranu je znázorněno jako horní křivka grafu na obr. 5. Dvě další křivky na tomto grafu znázorňují uvolňování dabigatranu z adekvátního množství mikropelet komerčně

dostupného přípravku a z adekvátního množství mikronizovaného prášku dabigtranu (nejspodnější křivka). Přitom je jasné, že u prostředku podle vynálezu je uvolňování dabigtranu rychlejší a současně se ho uvolní větší množství.

Příklad 8

V roztoku hydroxypropylcelulózy, polyethylenoxidu a polyvinylalkoholu ve vodě v poměru 6:1:6 se rozmíchalo 75 g diosminu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 5 g/m^2, která obsahovala 30 hmotnostních % diosminu.

Na jeden povrch takto připravené aktivní vrstvy nanovláken se rozetřela směs triglyceridů, diglyceridů a monoglyceridů zahřátá na teplotu 40 °C, která se poté nechala vychladnout na normální teplotu. Po sejmutí této aktivní vrstvy polymerních nanovláken z podkladové textilie, na kterou se nanesla při své výrobě, se z ní vysekly čtvercové výseky o velikosti 8 x 8 mm, které se naskládány na sebe zvlášť po 5, resp. 10 kusech. Tyto výseky se poté smíchaly s práškovou směsí pojiv jako v příkladu 7 a stejným způsobem se z nich vytvořily tablety – viz např. obr. 4.

Příklad 9

V roztoku polyuretanu v cyklohexanonu se rozmíchalo 50 g fenofibrátu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 14 g/m^2, která obsahovala 23 hmotnosních % fenofibrátu.

Na jeden povrch takto připravené aktivní vrstvy nanovláken se rozetřela směs triglyceridů, diglyceridů a monoglyceridů zahřátá na teplotu 40 °C, která se poté nechala vychladnout na normální teplotu. Po sejmutí této aktivní vrstvy polymerních nanovláken z podkladové textilie, na kterou se nanesla při své výrobě, se z ní vysekly čtvercové výseky o velikosti 8 x 8 mm, které se

naskládány na sebe zvlášť po 5, resp. 10 kusech. Tyto výseky se poté smíchaly s práškovou směsí pojiv jako v příkladu 7 a stejným způsobem se z nich vytvořily tablety.

Příklad 10

V roztoku polykaprolaktonu ve směsi kyselina octové a kyselina mravenčí v poměru 2:1 se rozmícháno 40 g naproxenu. Následným elektrostatickým zvlákňováním na zařízení Nanospider™ využívajícím zvlákňovací elektrodu ve tvaru struny dle EP 2059630 se připravila aktivní vrstva polymerních nanovláken o plošné hmotnosti 11 g/m^2, která obsahovala 30 hmotnostních % naproxenu.

Z této vrstvy se vyříznul pruh o šířce 8 mm, který se stočil do tvaru hadičky a ponořil se do směsi triglyceridů, diglyceridů a monoglyceridů s přísadou 3% sorbitanu monostearátu zahřáté na 40 °C. Takto impregnovaná hadička nechala vychladnout a po zatuhnutí impregnace se nařezala na úseky o délce 12 mm. Tyto úseky se po jednom vložily do otvorů čípkové formy, zalily se roztaveným hydrofobním čípkovým základem a ponechaly vychladnout. Tímto způsobem se připravilo 60 ks čípků s obsahem 10 mg naproxenu v každém z nich.

Příklad 11

Stejným způsobem jako v příkladu 10 se vytvořila aktivní vrstva polymerních nanovláken s obsahem naproxenu. Z této vrstvy se vyříznul pruh o šířce 8 mm, který se stočil do tvaru motouzu a ponořil se do bezvodé směsi polyethylenglykolu 300 a polyethylenglykolu 4000 (2:3) zahřáté na 40 °C. Takto impregnovaný motouz se nechal vychladnout a po zatuhnutí impregnace se nařezal na úseky o délce 12 mm. Tyto úseky se po jednom vložily do otvorů formy na vaginální globule, zalily se roztaveným hydrofilním polyethylenovým globulovým základem a ponechaly vychladnout. Tímto způsobem se připravilo 40 ks globulí s obsahem 10 mg naproxenu v každém z nich.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Přípravek pro aplikaci alespoň jedné biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látky, **vyznačující se tím, že** alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je uložena v a/nebo na alespoň jedné aktivní vrstvě nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu.

2. Přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** biologicky kompatibilním materiálem je biologicky kompatibilní polymer.

3. Přípravek podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** biologicky kompatibilní polymer je polymer ze skupiny polyvinylalkoholů (PVA), polylaktidů (PLA), polykaprolaktonů (PCL), polyvinylpyrrolidonů (PVP), polyuretanů (PUR), jejich kopolymerů, derivátů celulosy jako například hydroxypropylcelulosa (HPC), hydroxypropylmethycelulosa (HPMC), kopolymer polyethylenglykol/polyvinylkaprolaktam/polyvinylacetát, derivátů chitosanu, polymerizovatelných monomerů, směsí alespoň dvou z nich.

4. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** materiál aktivní vrstvy nanovláken je biologicky degradovatelný.

5. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je uložena v materiálu nanovláken aktivní vrstvy a/nebo na povrchu nanovláken aktivní vrstvy a/nebo v mezivlákenných prostorech aktivní vrstvy a/nebo na alespoň jednom povrchu aktivní vrstvy nanovláken.

6. Přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je připojena k nanovláknům aktivní vrstvy nanovláken prostřednictvím chemické vazby na bázi esterové vazby.

7. Přípravek podle nároku 5, **vyznačující se tím, že** alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka je připojena k nanovláknům aktivní vrstvy nanovláken prostřednictvím biologicky kompatibilního pojiva, které je při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla rozpustné nebo dispergovatelné ve vodném prostředí, nebo s ním mísitelné.

8. Přípravek podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** v biologicky kompatibilním pojivu je zakomponována alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka.

9. Přípravek podle nároku 7 nebo 8, **vyznačující se tím, že** biologicky kompatibilním pojivem je látka ze skupiny polyethylenglykolů, polysorbátů, polyvinylalkoholů, polyvinylpyrrolidonů, monoglyceridů, diglyceridů, triglyceridů, esterů izopropylalkoholu a jiných vosků, esterů sorbitanu, monosacharidů, disacharidů, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, fosforečnan vápenatý, síran vápenatý, nebo směs alespoň dvou z nich.

10. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** povrch alespoň jedné aktivní vrstvy nanovláken je impregnován hydrofilním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhou, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měkne/měknou a/nebo se rozpouští ve vodě a/nebo se mísí s vodou.

11. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** povrch alespoň jedné aktivní vrstvy nanovláken je impregnován hydrofobním excipientem nebo směsí excipientů za normální teploty tuhým/tuhými, který/které při teplotě živého lidského nebo zvířecího těla měkne/měknou a/nebo se stává/stávají dispergovatelným/dispergovatelnými v biologických tělních tekutinách.

12. Přípravek podle nároku 10 nebo 11, **vyznačující se tím, že** v hydrofilním a/nebo hydrofobním excipientu je uložena alespoň jedna biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látka.

13. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken je přeložená a/nebo složená a/nebo stočená do tvaru válce nebo hadičky (dutinky) a/nebo smotaná a/nebo smotaná a zpevněná zákrutem a/nebo obtočená okolo jádra.

14. Přípravek podle libovolného z nároků 1 až 12, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken je ve formě drti a/nebo prášku a/nebo útržků a/nebo chomáčků a/nebo pásků a/nebo smotků.

15. Přípravek podle nároku 14, **vyznačující se tím, že** útržky a/nebo pásky a/nebo smotky aktivní vrstvy nanovláken jsou přeloženy a/nebo složeny

a/nebo stočeny do tvaru válce a/nebo hadičky (dutinky) a/nebo kablovány a/nebo obtočeny okolo vhodného jádra a/nebo smotány a/nebo vrstveny na sebe a/nebo spojeny biologicky kompatibilním pojivem.

16. Přípravek podle libovolného z nároků 13 až 15, **vyznačující se tím, že** na alespoň jednom povrchu aktivní vrstvy nanovláken je uložená alespoň jedna krycí vrstva tvořená filmem nebo vrstvou nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu.

17. Přípravek podle nároku 16, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken a krycí vrstva jsou propojeny alespoň jedním biologicky kompatibilním pojivem a/nebo vzájemným přeložením a/nebo složením a/nebo kablováním a/nebo obtočením kolem jádra a/nebo smotáním a/nebo smotáním do plného nebo dutého tělesa s následným zpevněním zakroucením.

18. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken a/nebo její útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky je uložena v sáčku, tabletě, vícevrstvé tabletě, tabletě s jádrem, filmu, čípku, globuli nebo jiného insertu z biologicky kompatibilního a biologicky rozložitelného hydrofilního plniva nebo směsi alespoň dvou takových plniv pro perorální, orální, mukosální, rektální, vaginální, uretrální, intrauterinní, nosní, ušní, oční nebo invasivní parenterální aplikaci.

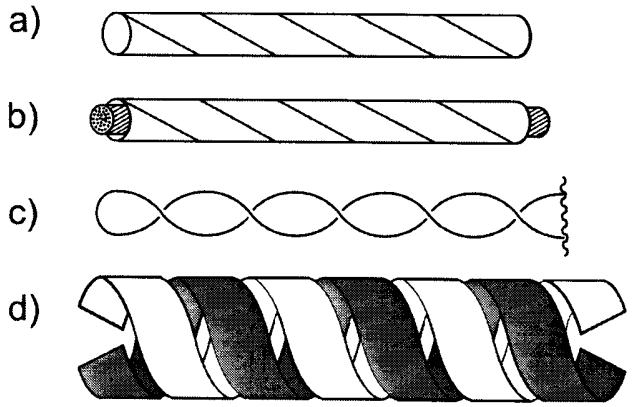
19. Přípravek podle nároku 18, **vyznačující se tím, že** hydrofilním plnivem je manitol a/nebo sorbitol, a/nebo glukosa, a/nebo laktosa, a/nebo sacharosa a/nebo směs laktosy s povidonem a/nebo krospovidonem.

20. Přípravek podle libovolného z nároků 1 až 17, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken a/nebo její útržky a/nebo chomáčky a/nebo pásky a/nebo smotky je uložena v sáčku nebo kapsli z biologicky rozložitelného a biologicky kompatibilního materiálu pro perorální, orální, mukosální, rektální, vaginální, uretrální, intrauterinní, nosní, ušní, oční nebo invasivní parenterální aplikaci.

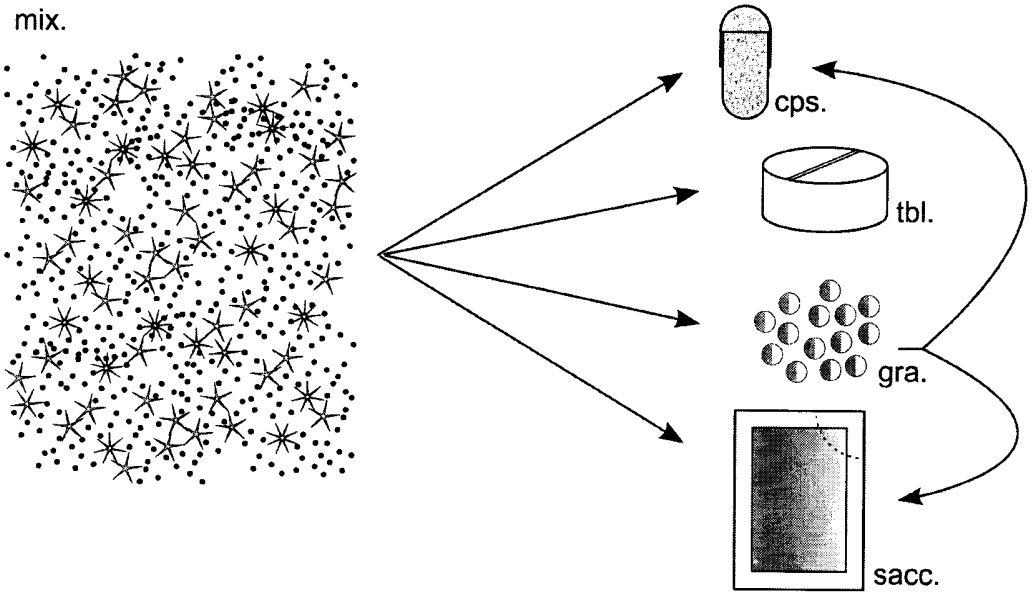
21. Přípravek podle nároku 20, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken je uložena v kapsli z želatiny, hydroxypropylcelulózy nebo hypromelosy.

22. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** aktivní vrstva nanovláken je připravena beztryskovým elektrostatickým zvlákňováním.

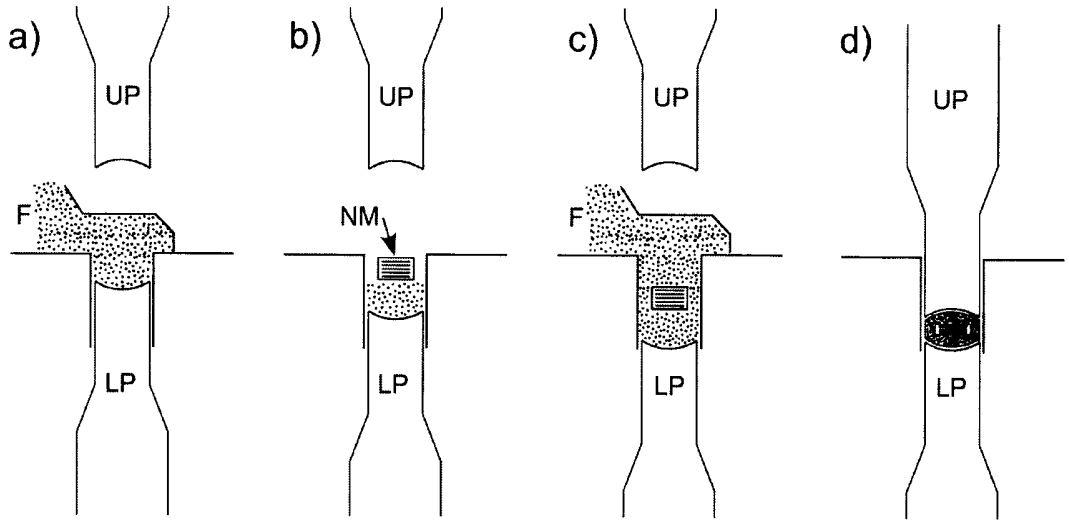
23. Přípravek podle libovolného z předcházejících nároků, **vyznačující se tím, že** biologicky a/nebo farmaceuticky aktivní látkou je aktivní látka ze skupiny BSC II. a BCS IV. biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS).



Obr. 1

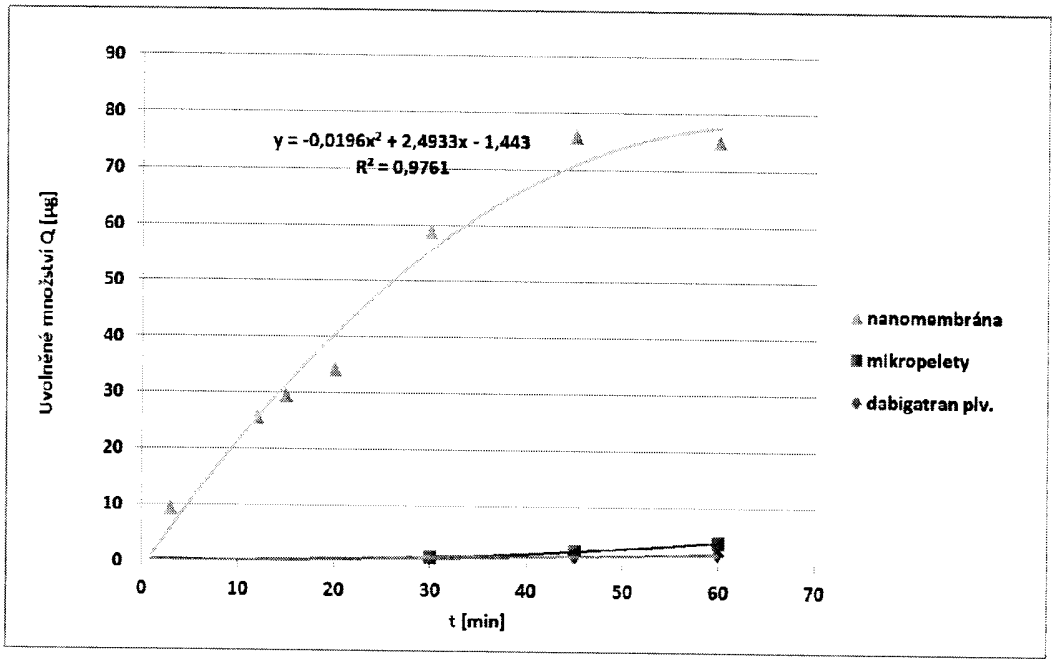


Obr. 2



Obr. 3

Obr. 4


y = -0,0196x² + 2,4933x - 1,443
R² = 0,9761
Uvolněné množství Q [µg]
t [min]
nanomembrána
mikropelety
dabigatran plv.
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

Obr. 5