

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **235864**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426470**

(22) Data zgłoszenia: **27.07.2018**

(51) Int.Cl.
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)

(54) **Sposób wytwarzania porowatych nośników tlenkowych w postaci tabletek szkieletowych do modyfikowanego uwalniania substancji leczniczej**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
10.02.2020 BUP 04/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
02.11.2020 WUP 17/20

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL
SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ – INSTYTUT
FARMACEUTYCZNY, Warszawa, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

WOJCIECH PUDŁO, Chorzów, PL
PRZEMYSŁAW BORYS, Zabrze, PL
ANGELIKA GAŁKOWSKA, Trojanów, PL
RENATA ZAKRZEWSKA, Warszawa, PL
GRZEGORZ HUSZCZA, Warszawa, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Borkowy

PL 235864 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania porowatych nośników tlenkowych w postaci tabletek szkieletowych do modyfikowanego uwalniania substancji leczniczej.

Nośniki do przedłużonego uwalniania leków znane są w naukach farmaceutycznych od ponad 30 lat [1–3]. W tym czasie znacząco poprawiły one wyniki farmakoterapii wyrównując stężenie substancji leczniczej we krwi (szybko osiągnany stan stacjonarny), poprawiając komfort dawkowania poprzez zmniejszenie częstotliwości zażywania poszczególnych dawek leków i minimalizując ryzyko pominięcia dawki lub przedawkowania.

Najczęściej stosowaną formacją doustną są tabletki i/lub kapsułki oparte na polimerach: spowalniających lub czasowo wiążących substancję leczniczą z nośnikiem (metyloceluloza, HPMC, PVP, PEG etc.), i w ten sposób opóźniających jej uwalnianie do środowiska przewodu pokarmowego [4].

Znane są również formacje wykorzystujące naturalną porowatość nośnika, tzw. tabletki szkieletowe (matrycowe) [5], w których proces przedłużonego uwalniania substancji leczniczych uzyskuje się dzięki zróżnicowanej wielkości porów, a tym samym różnym czasie uwalniania z nich substancji leczniczej, i/lub różnej odległości porów od powierzchni kontaktu ze środowiskiem przewodu pokarmowego (pory położone na zewnątrz tabletki będą uwalniały substancję leczniczą najszybciej, te zaś umiejscowione wewnątrz tabletki, ze względu na znacznie wydłużoną drogę dyfuzji, znacznie wolniej). Sposób uwalniania substancji leczniczej z tego typu tabletek ma zatem charakter zhierarchizowany, bowiem najpierw wymywane i uwalniane są cząsteczki leku zlokalizowane w zewnętrznej części tabletki (krótka droga dyfuzji, szybki czas uwalniania), a następnie środkowej i najbardziej wewnętrznej części tabletki (najdłuższa droga dyfuzji i związany z nią długi czas uwalniania).

Dla optymalnej kontroli taki system uwalniania wymaga zastosowania nośników o odpowiednim rozkładzie wielkości porów, tak aby w podobnych interwałach czasowych uwalnianiu ulegała taka sama dawka substancji leczniczej („kontrolowane uwalnianie leku”), a rozmiar porów, zlokalizowanych wewnątrz tabletki nie ulegającej rozpadowi, nie ograniczał nadmiernie dyfuzji cząsteczek leku, gwarantując jednocześnie (poprzez wydłużoną drogę dyfuzji) opóźnione uwalnianie.

Powyższe wymagania, spełniają nośniki o hierarchicznej strukturze porów [6,7]. Przypominają one strukturę kości [8], posiadają duże kanałowe makropory o średnicach 1–50 mikrometrów oraz mniejsze mezopory (pory o średnicy w zakresie 2–50 nm) zapewniające odpowiednią powierzchnię właściwą, a tym samym możliwość zaadsorbowania dużych ilości leku w przeliczeniu na 1 g nośnika. Jako nośniki są one z powodzeniem wykorzystywane w (bio)katalizie [9,10], chromatografii [11] oraz jako mikroreaktory chemiczne [9,12,13], jednakże do tej pory nie były w sposób kompleksowy badane jako nośniki/tabletki szkieletowe do uwalniania leków.

W literaturze niewiele miejsca poświęca się wykorzystaniu monolitycznych nośników porowatych w farmakoterapii, w tym jako tabletek szkieletowych, choć pozwalają one uniknąć użycia polimerów i innych substancji pomocniczych, a tym samym uprościć formację i wyeliminować drażniący wpływ dodatkowych substancji pomocniczych na ścianki przewodu pokarmowego.

Oprócz kilkudziesięciu publikacji opisujących użycie materiałów mezo- i mikroporowatych jako nośników leków [14–17], tylko kilka dotyczy materiałów o hierarchicznej strukturze porów [18,19], jakkolwiek żadna nie dotyczy wykorzystania monolitów tlenkowych o hierarchicznej strukturze porowatej jako tabletek szkieletowych do modyfikowanego uwalniania leków.

Celem wynalazku jest wytworzenie tabletek szkieletowych o hierarchicznej strukturze porowatej, do kontrolowanego uwalniania tamsulozyny.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że rozpuszczenie substancji leczniczej w rozpuszczalniku polarnym, np. metanolu lub DMSO, jej wprowadzenie do monolitu tlenkowego o hierarchicznej strukturze porowatej, a następnie, w przypadku metanolu, odparowanie rozpuszczalnika, pozwala wytworzyć układ, tabletkę szkieletową, do modyfikowanego uwalniania leku.

Sposób wytwarzania porowatych nośników tlenkowych według wynalazku polega na tym, że monolit tlenkowy, który przygotowuje się poprzez wprowadzenie homogenicznego zolu o składzie molowym $\text{H}_2\text{O} : \text{HNO}_3 : \text{TEOS} : \text{PEG} : \text{CTAB}$ (woda, kwas azotowy, tetraetoksylan, glikol polietylenowy o masie cząsteczkowej z zakresu 6000–35000, bromek cetylotrimetyloamoniowy) w zakresie $5 \div 25 : 0 \div 2 : 0,1 \div 4 : 0 \div 1 : 0 \div 1$ do formy polimerowej o kształcie tabletki, a następnie poddaje żelowaniu i starzeniu, w zakresie temperatur 30–80°C korzystnie 40°C, przez 7–10 dni, a następnie obróbce w 0,01–5 M, korzystnie 1 M amoniaku przez co najmniej 9 godzin, zobjętnianiu w 0,01–1 M, korzystnie 0,1 M kwasie azotowym przez co najmniej godzinę, suszeniu w czasie co najmniej 5 dni w tempe-

raturze 40–120°C, korzystnie 60°C i kalcynacji w temperaturze 200–800°C, korzystnie 550°C, przez co najmniej 3 godziny, po czym wypełnia się go 0,01–4 mg, korzystnie 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny w postaci roztworu w rozpuszczalniku polarnym o stężeniu z zakresu 0,001÷ g/mL, korzystnie w 0,01 g/mL DMSO lub korzystnie w 0,01 g/mL metanolu, suszy w temperaturze co najmniej 50°C przez co najmniej 2 godziny, otrzymując tabletkę szkieletową do modyfikowanego uwalniania leku.

Zaletą rozwiązania według wynalazku jest wytwarzanie tabletek szkieletowych w sposób, który umożliwia łatwą i kontrolowaną modyfikację profilu uwalniania leku, dostosowując go do rodzaju leku oraz potrzeb pacjenta. Użycie nośnika o hierarchicznej i homogenicznej strukturze porowatej umożliwia, poprzez zmianę wielkości i rozkładu objętości porów, zmianę profilu uwalniania leku.

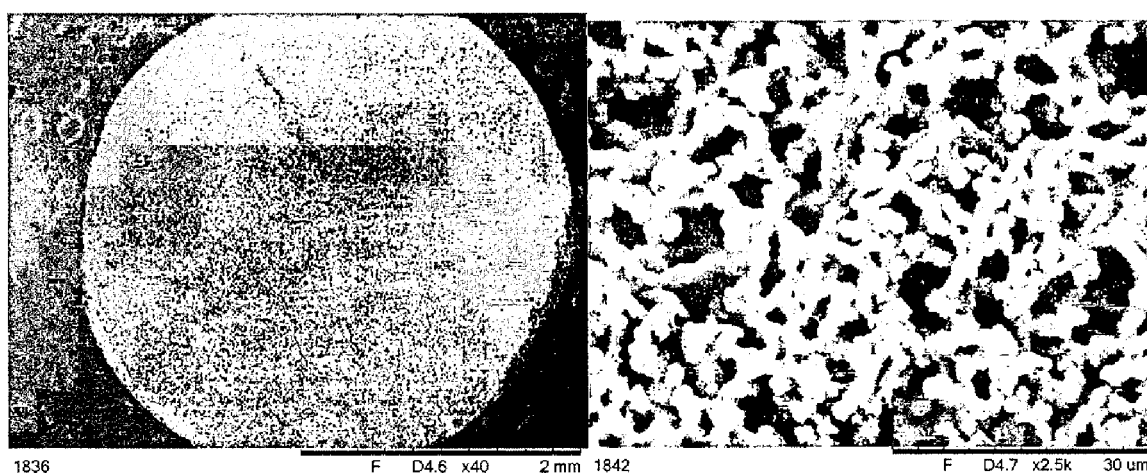
Rozwiązanie według wynalazku oparte jest na zastosowaniu badanych monolitów tlenkowych jako matryc tabletek szkieletowych, przy czym część z tlenków takich jak krzemionka, jest częstym dodatkiem do wielu formułacji farmaceutycznych (substancja zagęszczająca, modyfikator, wypełniacz, substancja poślizgowa etc.), nie wyklucza ich zastosowania w innych systemach, terapeutycznych, także w formie sproszkowanej, jako substancji pomocniczych modyfikujących proces uwalniania leku.

Przedmiot wynalazku objaśniono na poniższych przykładach.

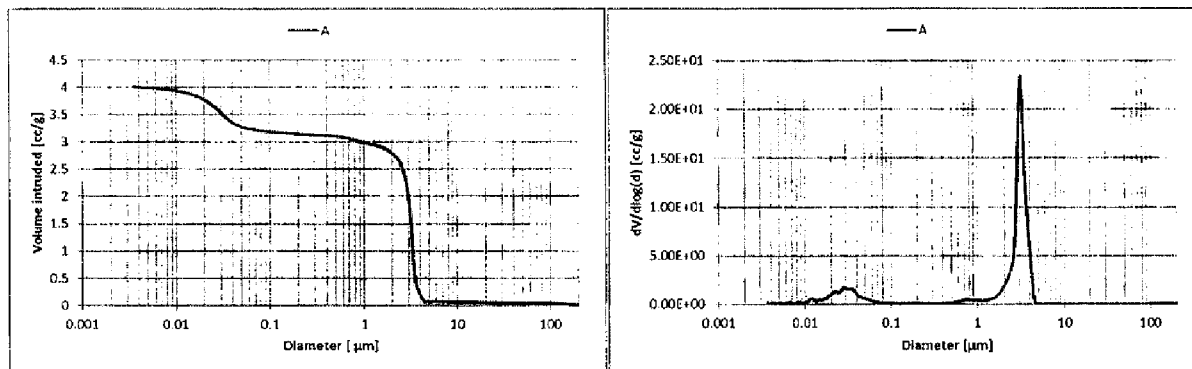
P r z y k ł a d 1 (tabletkę szkieletową A z naniesioną tamsulozyną)

W syntezie tabletki szkieletowej A, glikol polietylenowy o masie 35 000 g/mol (PEG) rozpuszcza się w kwasie azotowym, następnie wkrapla TEOS i rozpuszcza bromek cetylotrimetyloamoniowy. Stosunek poszczególnych składników mieszaniny reakcyjnej wyniósł odpowiednio 1 : 15 : 0,25 : 0,26 : 0,2 (TEOS : woda : kwas azotowy : PEG : CTAB). Tak otrzymany zol poddaje się żelowaniu i starzeniu w temperaturze 40°C przez 10 dni. Powstały żel, w postaci tabletki, poddaje się obróbce w 1 M amoniaku przez 9 godzin, zobojętnianiu w 0,1 M kwasie azotowym i wodzie przez 1 godzinę, oraz suszy przez 5 dni w temperaturze 60°C i kalcynuje w temperaturze 550°C przez 5 godzin. Następnie 0,4 mg tamsulozyny (typowa dawka terapeutyczna tamsulozyny dostępna w obrocie aptecznym), w postaci roztworu o stężeniu 0,01 g/mL w DMSO lub 0,01 g/mL w metanolu, nanosi się poprzez nakrapianie w/w roztworu na wcześniej wytworzony nośnik krzemionkowy w kształcie walca o średnicy 5 mm oraz wysokości 5 mm otrzymując tabletkę szkieletową B z tamsulozyną. Z tak przygotowanej postaci leku uwalnia się substancję leczniczą do wodnego roztworu buforu fosforanowego o pH = 6,8, badając ilość uwolnionej tamsulozyny metodą spektrofotometryczną.

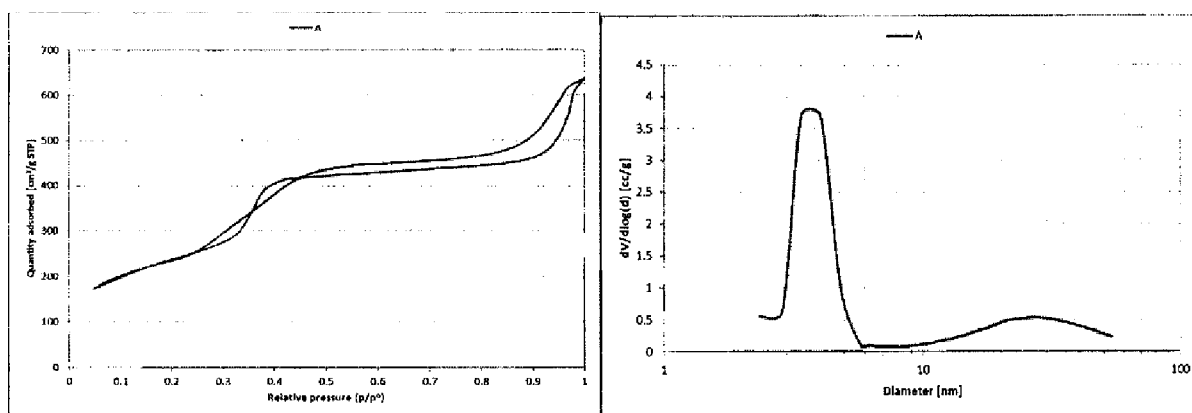
Dla nośnika o strukturze pokazanej na Rysunku 1, rozkładzie objętości porów pokazanym na Rysunkach 2 i 3, uzyskano profil uwalniania tamsulozyny uwidoczniony na Rysunku 4. Profil ten wskazuje na wydłużony czas uwalniania substancji leczniczej do buforowanego roztworu wodnego, a nośnik spełnia wymogi stawiane tabletkom szkieletowym, takie jak brak rozpadu tabletki w kwaśnym środowisku żołądka oraz lekko zasadowym środowisku dwunastnicy i jelit.



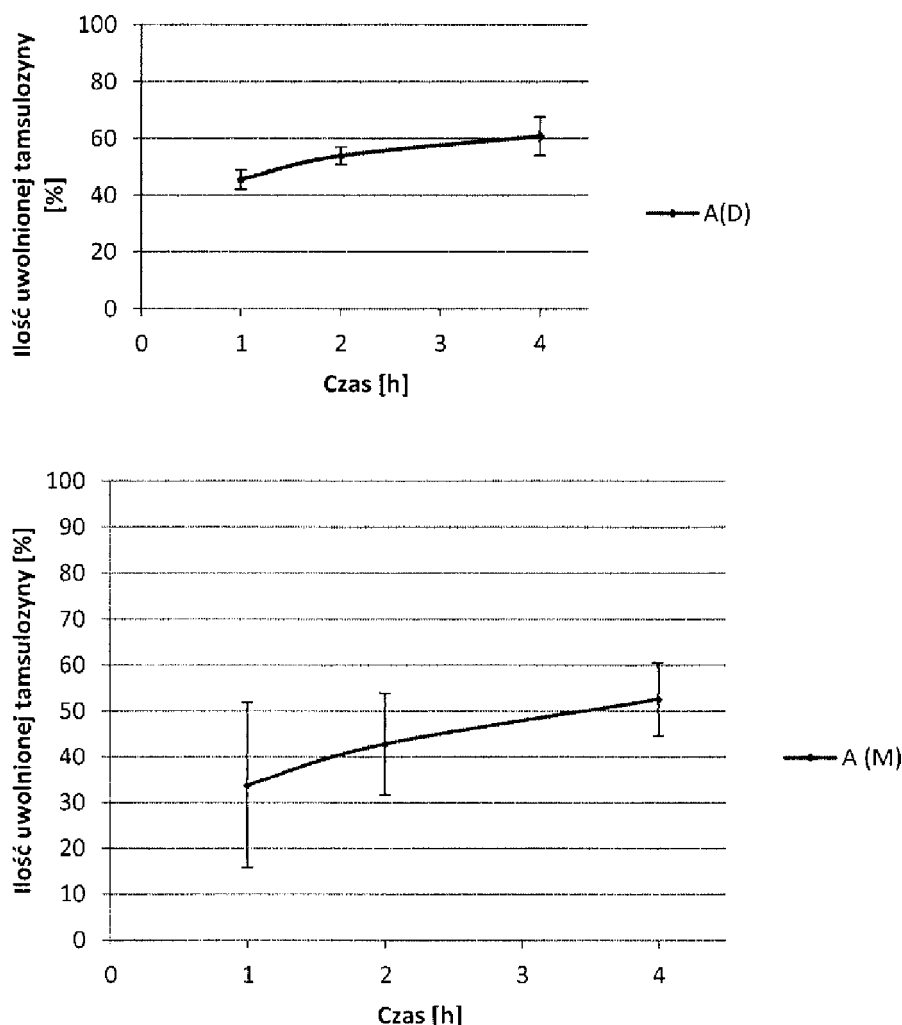
Rysunek 1. Tabletkę szkieletową o strukturze A (powiększenia 40x i 2500x)



Rysunek 2. Rozkład objętości porów w tabletkie szkieletowej A (wykonany metodą porozymetrii rtęciowej)



Rysunek 3. Izoterma adsorpcji (a) i rozkład objętości porów (BJH) (b) dla tabletki szkieletowej A (wykonane metodą niskotemperaturowej adsorpcji azotu)

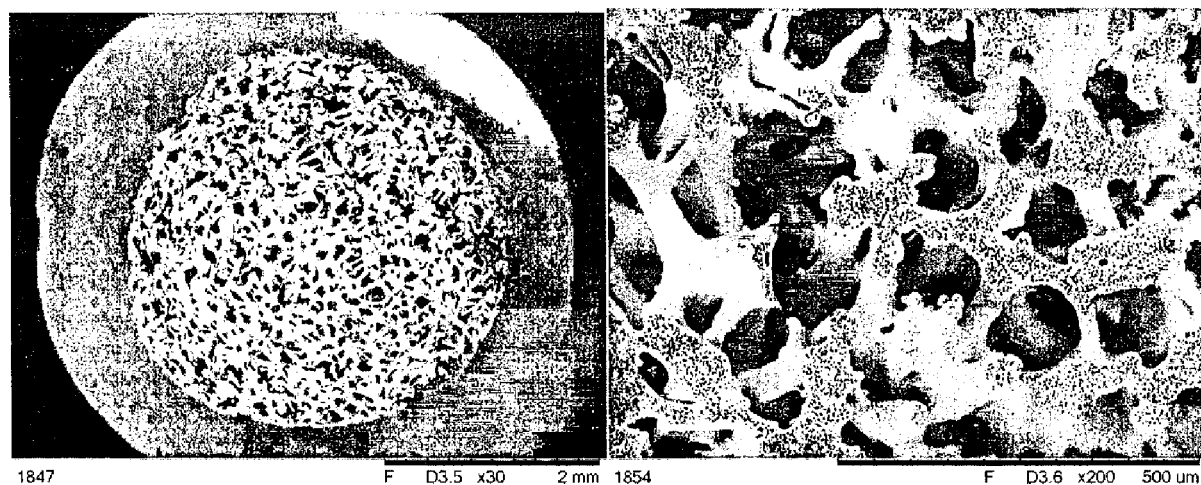


Rysunek 4. Profil uwalniania tamsulozyny z tabletki A przy użyciu DMSO jako rozpuszczalnika A(D) oraz metanolu jako rozpuszczalnika A(M)

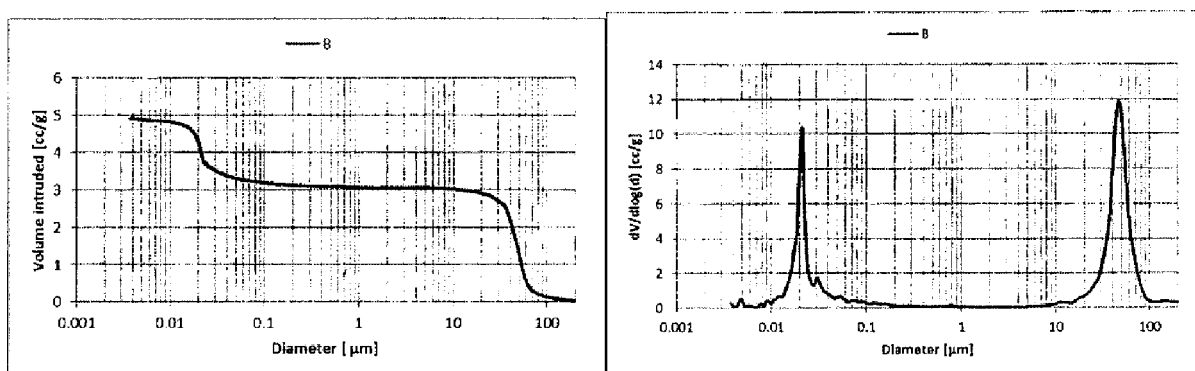
P r z y k ł a d 2 (tabletką szkieletową B z naniesioną tamsulozyną)

W syntezie tabletki szkieletowej B, glikol polietylenowy o masie 35 000 g/mol (PEG) rozpuszcza się w kwasie azotowym, następnie wkrapla TEOS i rozpuszcza bromek cetylotrimetyloamoniowy. Stosunek molowy poszczególnych składników mieszaniny reakcyjnej wyniósł odpowiednio 1 : 15 : 0,25 : 0,55 : 0,03 (TEOS : woda : kwas azotowy : PEG : CTAB). Tak otrzymany żel poddaje się żelowaniu i starzeniu w temperaturze 40°C przez 10 dni. Powstały żel, w postaci tabletki, poddaje się obróbce w 1M amoniaku przez 9 godzin, zobojętnianiu w 0,1 M kwasie azotowym i wodzie przez 1 godzinę, oraz suszeniu przez 5 dni w temperaturze 60°C i kalcynuje w temperaturze 550°C przez 5 godzin. Następnie 0,4 mg tamsulozyny (typowa dawka terapeutyczna tamsulozyny dostępna w obrocie aptecznym), w postaci roztworu o stężeniu 0,01 g/mL w DMSO lub 0,01 g/mL w metanolu, nanosi się poprzez nakrapianie w/w roztworu na wcześniej wytworzony nośnik krzemionkowy w kształcie walca o średnicy 5 mm oraz wysokości 5 mm otrzymując tabletkę szkieletową B z tamsulozyną. Z tak przygotowanej postaci leku uwalnia się substancję leczniczą do wodnego roztworu buforu fosforanowego o pH = 6,8, badając ilość uwolnionej tamsulozyny metodą spektrofotometryczną.

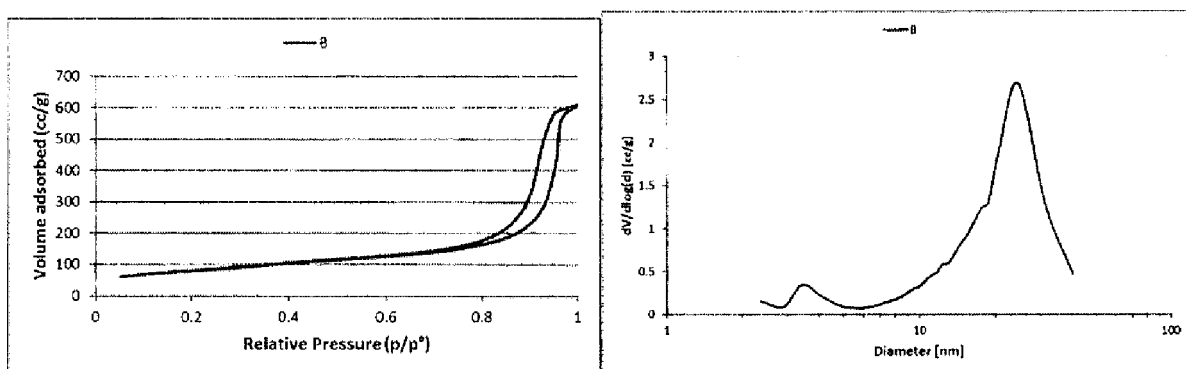
Dla nośnika o strukturze pokazanej na Rysunku 5, rozkładzie objętości porów pokazanym na Rysunkach 6 i 7 uzyskano profil uwalniania tamsulozyny uwidoczniony na Rysunku 8. Profil ten wskazuje na wydłużony czas uwalniania substancji leczniczej do buforowanego roztworu wodnego, a nośnik spełnia wymogi stawiane tabletkom szkieletowym, takie jak: brak rozpadu tabletki w kwaśnym środowisku żołądka oraz lekko zasadowym środowisku dwunastnicy i jelit.



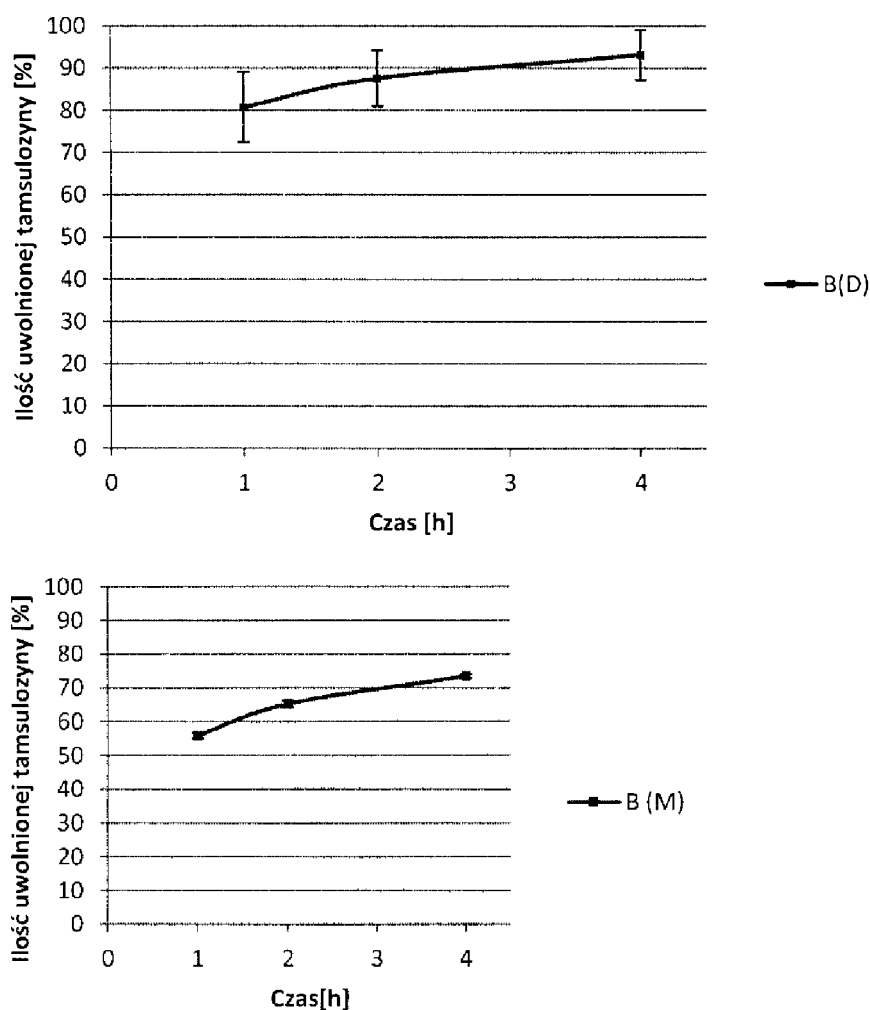
Rysunek 5. Tabletki szkieletowa B o hierarchicznej strukturze porowatej (powiększenia 30x i 200x)



Rysunek 6. Rozkład objętości porów dla tabletki szkieletowej B



Rysunek 7. Izoterma adsorpcji (a) i rozkład objętości porów (BJH) (b) dla tabletki B



Rysunek 8. Profil uwalniania tamsulozyny z tabletki B przy użyciu DMSO jako rozpuszczalnika B(D) oraz metanolu jako rozpuszczalnika B(M)

Zastrzeżenie patentowe

1. Sposób wytwarzania porowatych nośników tlenkowych w postaci tabletek szkieletowych do modyfikowanego uwalniania substancji leczniczej, **znamienny tym**, że monolit tlenkowy, który przygotowuje się poprzez wprowadzenie homogenicznego zolu o składzie molowym $\text{H}_2\text{O} : \text{HNO}_3 : \text{TEOS} : \text{PEG} : \text{CTAB}$ (woda, kwas azotowy, tetraetoksylan, glikol polietylenowy o masie cząsteczkowej z zakresu 6000÷35000, bromek cetylotrimetyloamoniowy) w zakresie 5÷25 : 0÷2 : 0,1÷4 : 0÷1 : 0÷1 do formy polimerowej o kształcie tabletki, a następnie poddaje żelowaniu i starzeniu w zakresie temperatur 30–80°C korzystnie 40°C, przez 7–10 dni, a następnie obróbce w 0,01–5 M, korzystnie 1 M amoniaku przez co najmniej 9 godzin, zobojętnianiu w 0,01–1 M, korzystnie 0,1 M kwasie azotowym przez co najmniej godzinę, suszeniu w czasie co najmniej 5 dni w temperaturze 40–120°C, korzystnie 60°C i kalcynacji w temperaturze 200–800°C, korzystnie 550°C, przez co najmniej 3 godziny, po czym wypełnia się go 0,01–4 mg, korzystnie 0,4 mg chlorowodoru tamsulozyny w postaci roztworu w rozpuszczalniku polarnym o stężeniu z zakresu 0,001÷1 g/mL, korzystnie w 0,01 g/mL DMSO lub korzystnie w 0,01 g/mL metanolu, suszy w temperaturze co najmniej 50°C przez co najmniej 2 godziny, otrzymując tabletkę szkieletową do modyfikowanego uwalniania leku.