

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 245394 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438377**

(22) Data zgłoszenia: **2021.07.07**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.01.09 BUP 02/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.07.15 WUP 29/2024**

(51) MKP:

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 47/10** (2017.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

**B29C 64/106** (2017.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIwersytet Mikołaja Kopernika  
w Toruniu, Toruń, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**TOMASZ GNATOWSKI, Bydgoszcz, PL  
JOANNA GNATOWSKA, Bydgoszcz, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzec. pat. Grzegorz Ćwikliński, Bydgoszcz, PL**

(54) Tytuł:

**Środek mukoadhezyjny do zastosowania w leczeniu stanów zapalnych jamy ustnej  
oraz sposób jego wytwarzania**

**PL 245394 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest środek mukoadhezyjny do zastosowania w leczeniu stanów zapalnych jamy ustnej oraz sposób jego wytwarzania.

W chorobach jamy ustnej, zębów oraz gardła zamiast ogólnoustrojowych środków przeciwbólowych i/lub przeciwzapalnych stosuje się leki w postaci wielowarstwowych błon mukoadhezyjnych do miejscowego zastosowania w jamie ustnej. Takie miejscowe, precyzyjne leczenie miejscowych chorobowo nie wykazuje efektów ubocznych (Lindert S, Breitreutz J. Oromucosal multilayer films for tailor-made, controlled drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017; 14(11): 1265–79). Z publikacji Karki S, Kim H, Na S-J, Shin D, Jo K, Lee J. Thin films as an emerging platform for drug delivery. *Asian J Pharm.* 2016; 11 (5): 559–74 znana jest metoda dostarczania substancji czynnych do miejscowego leczenia chorób błony śluzowej jamy ustnej, takich jak zapalenie błony śluzowej, zapalenie przyzębia i dziąseł.

Z publikacji Saraswathi B, Balaji A, Umashankar MS. Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2013;5(3):423–30 znane są zasadniczo dwie metody wytwarzania mukoadhezyjnych błon polimerowych. Pierwsza technika odlewania rozpuszczalnikowego polega na przygotowaniu zawiesiny lub roztworu zawierającego API (substancja aktywna leczniczo) z dodatkiem polimeru i przeniesienia go do formy odlewniczej, w której rozpuszczalnik, najczęściej woda lub etanol, ulega odparowaniu. Następnie błonę przycina się do odpowiedniego rozmiaru i pakuje. Druga metoda wytłaczania (ekstruzji) na gorąco polega na tym, że API oraz substancje pomocnicze są mieszane i podgrzewane, a następnie mieszanina ta jest tłoczona przez matrycę (szczelinę), pozwalającą na uzyskanie wstęgi. Ograniczeniem tej metody jest grubość powstałej wstęgi (błony), która najczęściej mieści się w zakresie 500–1000  $\mu\text{m}$ . Innym sposobem wytwarzania jest nadrukowywanie API na bazową warstwę folii, która została wcześniej wytworzona za pomocą odlewania rozpuszczalnikowego. Nadrukowywanie odbywa się przy pomocy druku 2D metodą fleksograficzną lub metodą druku atramentowego.

Z publikacji Enin HAA, Nabarawy NAE, Elmonem RAA. Treatment of Radiation-Induced Oral Mucositis Using a Novel Accepted Taste of Prolonged Release Mucoadhesive Bi-medicated Double-Layer Buccal Films. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18(2):563–75 znana jest mukoadhezyjna dwuwarstwowa błona podpoliczkowa o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnej dla pacjentów zmagających się ze stanami zapalnymi błony śluzowej jamy ustnej po przebytej radioterapii. Błony mukoadhezyjne wykonano metodą odlewania rozpuszczalnikowego z użyciem różnych proporcji chitozanu, hydroksypropylometylocelulozy (HPMC) oraz niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) – diklofenaku potasu i środka miejscowo znieczulającego – chlorowodoru lidokainy, jako leków modelowych. Do roztworów polimerów dodano 1,0 gram DK-NES (ang. Diclofenac potassium – Nanoemulsion System, Diklofenak potasu – Układ nanoemulsyjny) w celu redukcji gorzkiego smaku diklofenaku potasowego. Jako plastifikatora użyto glikolu propylenowego (PG). W skład DK-NES weszły: olejek eteryczny z mięty pieprzowej Tween 20, glikol propylenowy, woda i 25,0 mg diklofenaku potasowego. 10,0 ml roztworu, stanowiącego mieszaninę polimerów oraz DK-NES odlewano do okrągłej formy o średnicy 10 cm i pozostawiono do wyschnięcia. Następnie sporządzono mieszaninę polimerów i 20,0 mg chlorowodoru lidokainy, a powstały roztwór wylano na wcześniej przygotowaną warstwę polimerów z DK-NES. Oceniono, że pH powierzchni wszystkich błon mieści się w zakresie 5,5–7,2, co zgodne jest z pH fizjologicznym powierzchni błony śluzowej policzka (5,0–7,5). Masa i grubość błon wynosiła odpowiednio 51–73 mg i 0,52–0,68 mm, w zależności od stosunku użytych polimerów. Wraz ze wzrostem stężenia polimerów zwiększeniu ulegała masa i grubość błon. Dodatek PG zwiększył wytrzymałość błon polimerowych na składanie. Błony z zawartością chitozanu wykazywały mniejszą mukoadhezję, niż te zawierające HPMC, a dodatek PG zmniejszał siłę mukoadhezyjną. Jednolitość zawartości API, oceniona przy pomocy HPLC, mieściła się w zakresie 90–110%. Wyniki badania uwalniania wykazały, że z formułacji zawierających 10% HPMC i 1% PG (formulacja D4) oraz 4% chitozanu i 1% PG (formulacja D8) w ciągu 2 godzin uwolnionych zostało 85% API. Działanie przeciwbólowe, ocenione w teście „gorącej płyty” wykazało wysoki efekt analgetyczny formułacji D4, który przypisano podwójnemu działaniu przeciwbólowemu chlorowodoru lidokainy oraz diklofenaku potasu. Test in vivo wykazał, że średni czas przebywania błony mukoadhezyjnej w jamie ustnej wyniósł  $3,015 \pm 0,0258$  godziny. Picie wody powodowało skrócenie tego czasu do  $2,57 \pm 0,014$  godzin. Większość pacjentów zaakceptowała tę postać leku i czuła

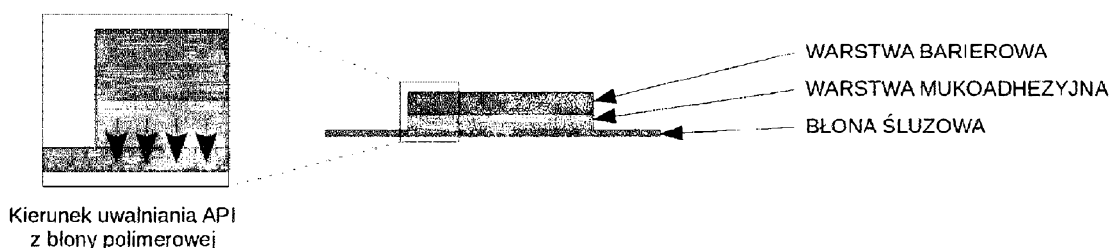
się komfortowo podczas jej stosowania. Oceniono, że obecność diklofenaku potasu w warstwie bezpośrednio sąsiadującej z błoną śluzową jamy ustnej pomaga w szybszym łagodzeniu efektu zapalnego, natomiast obecność lidokainy w warstwie zewnętrznej filmu prowadzi do zmniejszenia odczuwania bólu.

Istotą rozwiązania środka mukoadhezyjnego do zastosowania do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej według wynalazku jest to, że zawiera zasadniczo dwie warstwy, warstwę barierową i warstwę mukoadhezyjną, przy czym warstwa barierowa zawiera 15 części wagowych alkoholu poliwinylowego (PVA) i 5 części wagowych glikolu propylenowego, natomiast warstwa mukoadhezyjna zawiera 3 części wagowe pektyny i substancję czynną lub substancje czynne, w szczególności 1 część wagową chlorowodoru benzydaminu i 2,5 części wagowe chlorowodoru lidokainy.

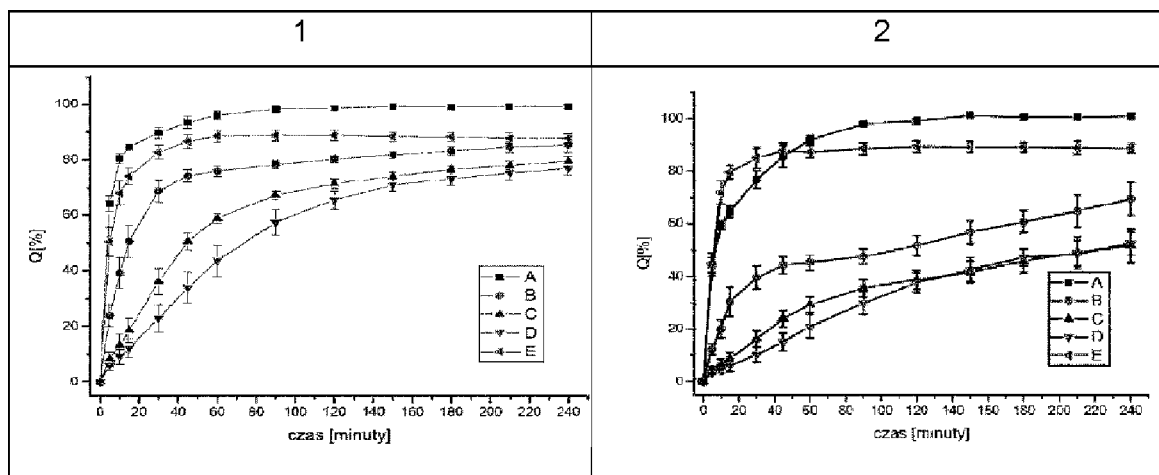
Sposób wytwarzania środka mukoadhezyjnego do zastosowania do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej według wynalazku polega na tym, że do wytworzenia warstwy barierowej sporządza się roztwór wodny, który zawiera 15 części wagowych alkoholu poliwinylowego (PVA) i 5 części wagowych glikolu propylenowego w 80 częściach wagowych wody, umieszcza się go w dozowniku drukarki 3D i wytwarza warstwę na odtłuszczonej i odkażonej powierzchni o zaprojektowanej komputerowo długości, szerokości i kształcie, a następnie pozostawia do odparowania rozpuszczalnika. W kolejnym etapie wytwarza się roztwór wodny do wydruku warstwy mukoadhezyjnej zawierający 3 części wagowe pektyny i substancję czynną lub substancje czynne, w szczególności 1 część wagową chlorowodoru benzydaminu i 2,5 części wagowe chlorowodoru lidokainy oraz 93,5 części wagowych wody, napełnia dozownik drukarki 3D i nanosi na powierzchnię warstwy barierowej zgodnie z zaprogramowanym komputerowo modelem.

Warstwa mukoadhezyjna zapewnia zdolność do przyklejenia środka mukoadhezyjnego do zmienionych chorobowo tkanek w jamie ustnej i miejscowe uwalnianie API do błony śluzowej w miejscu aplikacji. Obecność warstwy barierowej ogranicza uwalnianie API do przestrzeni jamy ustnej pacjenta i wykazuje działanie osłonowe na zmienione chorobowo tkanki.

Rycina przedstawia konstrukcję środka mukoadhezyjnego i sposób uwalniania API z warstwy mukoadhezyjnej.



W skonstruowanym aparacie do badania szybkości uwalniania substancji czynnych z błon polimerowych potwierdzono skuteczność hamowania uwalniania API do jamy ustnej. Wykres przedstawia wyniki badania dostępności farmaceutycznej chlorowodoru lidokainy (1) i chlorowodoru benzydaminu (2) ze środka mukoadhezyjnego przy zastosowaniu różnej ilości warstw barierowych.



A – środek mukoadhezyjny z jedną warstwą barierową zorientowaną stroną barierową w kierunku płynu akceptorowego; B – środek mukoadhezyjny z dwiema warstwami barierowymi, zorientowaną stroną barierową w kierunku płynu akceptorowego; C – środek mukoadhezyjny z trzema warstwami barierowymi, zorientowaną stroną barierową w kierunku płynu akceptorowego; D – środek mukoadhezyjny z czterema warstwami barierowymi, zorientowaną stroną barierową w kierunku płynu akceptorowego; E – środek mukoadhezyjny z trzema warstwami barierowymi, zorientowaną stroną mukoadhezyjną w kierunku płynu akceptorowego.

Wytworzony produkt leczniczy łączy w sobie dwie funkcje: uśmierzanie bólu oraz zmniejszenie stanu zapalnego w wyniku działania farmakologicznego odpowiednio chlorowodoru lidokainy i chlorowodoru benzydamininy, a także zmniejszenie dolegliwości bólowych związanych z mechanicznym drażnieniem zmian zapalnych podczas mówienia lub spożywania pokarmów dzięki obecności warstwy barierowej odpowiadającej na potrzeby pacjentów cierpiących z powodu zmian zapalnych w jamie ustnej.

Technologia umożliwia nakładanie 1–4 warstw barierowych, w szczególności 3 warstw barierowych, w celu modyfikowania szybkości dyfuzji API do jamy ustnej i modyfikacji działania osłonowego błony barierowej w celu osłaniania zmienionych chorobowo tkanek.

Zastosowanie do wytwarzania drukarki 3D wyposażonej w głowicę do wydruku z mas półpłynnych umożliwia indywidualizację terapii przez możliwość zaprojektowania wielkości i kształtu środka mukoadhezyjnego, dopasowanego do potrzeb pacjenta. Możliwość doboru ilości warstw barierowych pozwala na modyfikację szybkości uwalniania i modyfikację siły działania barierowego środka mukoadhezyjnego.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Środek mukoadhezyjny do zastosowania do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej **znamienny tym**, że zawiera zasadniczo od jednej do czterech warstw barierowych i warstwę mukoadhezyjną, przy czym każda warstwa barierowa zawiera 15 części wagowych alkoholu poliwinylowego (PVA) i 5 części wagowych glikolu propylenowego i ma grubość od 100 µm do 150 µm, natomiast warstwa mukoadhezyjna ma grubość od 100 µm do 150 µm i zawiera 3 części wagowe pektyny i substancję czynną lub substancje czynne w szczególności 1 część wagową chlorowodoru benzydamininy i 2,5 części wagowe chlorowodoru lidokainy.
2. Środek mukoadhezyjny według zastrz. 1 **znamienny tym**, że zawiera dwie lub trzy warstwy barierowe.
3. Środek mukoadhezyjny według zastrz. 2 **znamienny tym**, że zawiera trzy warstwy barierowe.
4. Sposób wytwarzania środka mukoadhezyjnego do zastosowania do leczenia stanów zapalnych jamy ustnej według zastrz. 1 albo 2 **znamienny tym**, że do wytworzenia warstwy barierowej sporządza się roztwór wodny, który zawiera 15 części wagowych alkoholu poliwinylowego (PVA) i 5 części wagowych glikolu propylenowego w 80 częściach wagowych wody o temperaturze od 20°C do 60°C, umieszcza w dozowniku drukarki 3D i wytwarza na odłuszczonej i odkazonej powierzchni o zaprojektowanej komputerowo długości, szerokości i kształcie, od 1–4 warstw barierowych grubość od 100 µm do 150 µm każda, a zwłaszcza 3 warstwy barierowe, przy czym przed nałożeniem kolejnej warstwy barierowej, poprzednią pozostawia do odparowania, w kolejnym etapie wytwarza się roztwór wodny do wydruku warstwy mukoadhezyjnej zawierający 3 części wagowe pektyny i substancję czynną lub substancje czynne, w szczególności 1 część wagową chlorowodoru benzydamininy i 2,5 części wagowe chlorowodoru lidokainy oraz 93,5 części wagowych wody, przy czym temperatura roztworu wynosi od 20°C do 60°C, napełnia dozownik drukarki 3D i nanosi na powierzchnię warstwy barierowej zgodnie z zaprogramowanym komputerowo modelem warstwę grubość od 100 µm do 150 µm.