

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑲ PL ⑪ 190485

⑬ B1

⑳ Numer zgłoszenia: 331906

⑤① IntCl<sup>7</sup>

㉑ Data zgłoszenia: 09.03.1999

A61K 47/02  
A61K 47/36  
C01B 25/32

⑤④

### Sposób wytwarzania bioceramicznego nośnika leków

④③ Zgłoszenie ogłoszono:  
11.09.2000 BUP 19/00

④⑤ O udzieleniu patentu ogłoszono:  
30.12.2005 WUP 12/05

⑦③ Uprawniony z patentu:  
Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława  
Staszica, Kraków, PL

⑦② Twórcy wynalazku:  
Anna Ślósarczyk, Kraków, PL  
Zofia Paszkiewicz, Kraków, PL  
Joanna Szymura-Oleksiak, Kraków, PL

⑦④ Pełnomocnik:  
Kopta Barbara, Akademia Górniczo-Hutnicza

⑤⑦

1. Sposób wytwarzania bioceramicznego nośnika leków, z użyciem hydroksyapatytu, **znamienny tym**, że z proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 63 μm oraz skrobi jako naturalnego środka porotwórczego, zmieszanych w stosunku 5:1 do 2:3 sporządza się masę, z której następnie formuje się puste wewnątrz kształtki, wypala się je w temperaturze 1150-1300°C, przetrzymując w maksymalnej temperaturze przez 0,5-3 godzin, po czym poddaje się je procesowi wyjałowienia i w warunkach sterylnych napełnia lekiem lub innym związkem biologicznie czynnym, otwory zamyka się korzystnie woskiem medycznym, a następnie naświetla promieniami UV przez około 2 godziny.

PL 190485 B1

## Sposób wytwarzania bioceramicznego nośnika leków

### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania bioceramicznego nośnika leków, z użyciem hydroksyapatytu, **znamienny tym**, że z proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 63  $\mu\text{m}$  oraz skrobi jako naturalnego środka porotwórczego, zmieszanych w stosunku 5:1 do 2:3 sporządza się masę, z której następnie formuje się puste wewnątrz kształtki, wypala się je w temperaturze 1150-1300°C, przetrzymując w maksymalnej temperaturze przez 0,5-3 godzin, po czym podaje się je procesowi wyjałowienia i w warunkach sterylnych napełnia lekiem lub innym związkem biologicznie czynnym, otwory zamyka się korzystnie woskiem medycznym, a następnie naświetla promieniami UV przez około 2 godziny.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proszek hydroksyapatytowy przed zmieszaniem ze środkiem porotwórczym granuluje się z dodatkiem roztworu metylocelulozy.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że formowanie przeprowadza się poprzez jednoosiowe zaprasowanie i doprasowanie izostatyczne na zimno lub jednoosiowe zaprasowanie.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania bioceramicznego nośnika leków, przydatnego szczególnie do podawania leków w chorobach kości, pozwalającego uzyskać optymalne efekty terapii.

Słabe ukrwienie tkanki kostnej oraz właściwości farmakokinetyczne leku takie jak : słabe przenikanie do kości lub szybka eliminacja z organizmu powodują, że po konwencjonalnym podaniu stężenie wielu leków w tej tkance nie osiąga poziomu terapeutycznego.

Jednym ze sposobów utrzymania odpowiedniego miejscowego stężenia leku jest zastosowanie nośników.

O terapeutycznym działaniu uwolnionych z nośnika leków w dużym stopniu decyduje rodzaj materiału (jego skład chemiczny, fazowy) oraz mikrostruktura nośnika. Muszą one być tak zaprojektowane, aby zawarty w nich lek uwalniał się z określoną szybkością i przez odpowiednio długi, podyktowany względami medycznymi, okres czasu.

W charakterze nośników leków mogą być stosowane zarówno materiały organiczne jak i nieorganiczne.

Z polskiego opisu patentowego nr 166 849 znany jest sposób wytwarzania wchłanianego układu bioceramicznego do dostarczania związku biologicznie czynnego, polegający na tym, że spieka się hydroksyapatyt i co najmniej jedną substancję wybraną spośród bioaktywnego szkła, bioaktywnego tworzywa szklano-ceramicznego i bioaktywnego tworzywa ceramicznego zawierającego mieszaninę tlenków  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , i  $\text{B}_2\text{O}_3$  oraz żelatyne i/lub wodę i/lub szkło wodne jako matrycę.

Również z polskiego opisu patentowego nr 166 919 znany jest sposób wytwarzania preparatu farmaceutycznego polegający na tym, że spieka się hydroksyapatyt i co najmniej jedną substancję wybraną spośród bioaktywnego szkła, bioaktywnego tworzywa szklano-ceramicznego i bioaktywnego tworzywa ceramicznego zawierającego mieszaninę tlenków  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , i  $\text{B}_2\text{O}_3$ , oraz ewentualnie matrycę, po czym prowadzi się impregnację co najmniej jednym związkiem biologicznie czynnym.

Ze zgłoszenia nr P-306181 znana jest kompozycja farmaceutyczna o dyfuzyjno-osmotycznie kontrolowanym procesie uwalniania leku oraz sposób jej wytwarzania. Kompozycja obejmuje rdzeń jednowarstwowej tabletki zawierający cienką powłokę polimeru, substancję terapeutycznie czynną i hydrofilowy polimer albo jeśli to pożądanie, rdzeń tabletki dwuwarstwowej zawierający w pierwszej warstwie substancję czynną i hydrofilowy polimer, a w drugiej warstwie hydrofilowy polimer, przynajmniej jeden otwór w części powłoki przylegającej do rdzenia lub do warstwy rdzenia zawierającej substancję czynną i jeśli to pożądanie, jeden

lub więcej otworów w części powłoki przylegającej do drugiej warstwy zawierającej hydrofilowy polimer, zawiera kopolimer metakrylanu amonowego jako tworzywo powlekające i hydroksypropylometylocelulozę jako hydrofilowy polimer. Kompozycja ta jest stosowana podczas wytwarzania tabletek o kontrolowanym procesie uwalniania leku.

Celem wynalazku jest wytworzenie nośników leków, umożliwiających lokalne podawanie różnego rodzaju leków, szczególnie w obrębie kości.

Sposób według wynalazku polega na tym, że z proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 63  $\mu\text{m}$  oraz skrobi, będącej naturalnym środkiem porotwórczym, zmieszanych w stosunku 5:1 do 2:3, sporządza się masę, z której następnie formuje się puste wewnątrz kształtki. Formowanie prowadzi się poprzez jednoosiowe zaprasowywanie i doprasowywanie izostatyczne na zimno lub zaprasowuje jednoosiowo. Następnie kształtki wypala się w temperaturze 1150-1300°C, przetrzymując je w maksymalnej temperaturze przez 0,5-3 godzin, poddaje się je procesowi wyjałowienia i napełnia w warunkach sterylnych lekiem lub innym związkami biologicznie czynnym, a otwory zamyka się korzystnie woskiem medycznym, po czym naświetla promieniami UV przez około 2 godziny.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania mikroporowatych materiałów bioceramicznych, o regulowanej co do wielkości i rozmiarów porów, porowatości całkowitej i otwartej oraz regulowanym rozmiarze porów, przydatnych do wytwarzania nośników leków. Jak wykazały badania są to głównie pory rzędu kilku mikrometrów czyli mikropory. Takie ukształtowanie mikrostruktury warunkuje wydłużenie czasu uwalniania leków czy też innych związków terapeutycznie czynnych do kilku dni, a nawet dłużej. Stopień uwolnienia leku z nośnika wynosi od 70 do 95%.

Za pośrednictwem nośników wytworzonych sposobem według wynalazku możliwe jest podawanie leku lokalnie, bezpośrednio do kości. Hydroksyapatytowe nośniki z uwagi na chemiczne i mineralogiczne podobieństwa do naturalnej kości, po uwolnieniu leku nie wymagają usuwania z organizmu, a więc nie zachodzi konieczność ponownego zabiegu operacyjnego.

Spełniają one wówczas dodatkową funkcję, substytutu usuniętej tkanki kostnej, czy wręcz stanowią szkielet, na którym zachodzi odbudowa tkanki kostnej.

**P r z y k ł a d 1:**

Zestaw o składzie:

60 g proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 63  $\mu\text{m}$

40 g skrobi, w postaci mąki spożywczej, stanowiącej naturalny dodatek porotwórczy

Miesza się, po czym formuje wstępnie kształtki w formie pustych wewnątrz walców lub prostopadłościanów z wewnętrznym otworem o średnicy np. 2 mm, stosując prasowanie jednoosiowe. Następnie kształtki doprasowuje się techniką izostatycznego prasowania na zimno i wypala w temperaturze 1150°C przetrzymując w temperaturze maksymalnej 2,5 godziny. Do wnętrza walców po ich wyjałowieniu, wprowadza się, w warunkach sterylnych lek np. antybiotyk, a następnie otwór zamyka się woskiem medycznym i naświetla kształtki promieniami UV.

**P r z y k ł a d 2:**

Z proszku hydroksyapatytowego o uziarnieniu poniżej 63  $\mu\text{m}$  zmieszanego z 0,5% roztworem metylocelulozy sporządza się na sicie granulat o średnim wymiarze granul 0,5 mm

Z granulatu w ilości 80 g oraz 20 g skrobi w postaci mąki spożywczej jako środka porotwórczego sporządza się masę, z której formuje się kształtki w formie walców z wewnętrznym otworem. Formowanie prowadzi się poprzez jednoosiowe zaprasowywanie. Następnie kształtki wypala się w temperaturze 1200°C z przetrzymaniem w maksymalnej temperaturze przez 0,5 godziny. Kształtki wyjaławia się w autoklawie i w prowadzi się w warunkach sterylnych do ich wnętrza lek np. antybiotyk. Otwór nośnika zamyka się woskiem medycznymi naświetla kształtki promieniami UV.