

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 247742 B1

(12)

Opis patentowy

- (21) Numer zgłoszenia: **443405**
(22) Data zgłoszenia: **2023.01.03**
(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.07.08 BUP 28/2024**
(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.08.25 WUP 34/2025**

- (51) MKP:
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61L 15/22 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01)
D01F 8/04 (2006.01)
D01F 8/18 (2006.01)
D01D 5/10 (2006.01)
D04H 1/728 (2012.01)

- (73) Uprawniony z patentu:
**INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW
TECHNIKI POLSKIEJ AKADEMII NAUK,
Warszawa, PL**
(72) Twórca(-y) wynalazku:
AMARJARGAL ALTANGEREL, Ulaanbaatar, MN
DOROTA KOŁBUK-KONIECZNY, Warszawa, PL
PAWEŁ SAJKIEWICZ, Otrębusy, PL
(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Mariusz Kondrat, Warszawa, PL

- (54) Tytuł:
**Nośnik współdostarczania substancji reagujący na różne temperatury w formie włókniyny
typu Janus oraz sposób jego wytwarzania i zastosowanie**

Opis wynalazku

DZIEDZINA TECHNIKI

Przedmiotem wynalazku jest nośnik współdostarczania substancji reagujący na różne temperatury, szczególnie substancji czynnych w postaci leków, w formie włókna lub włókniny Janus oraz sposób jego wytwarzania i zastosowanie. Nośnik współdostarczania substancji szczególnie przeznaczony jest do dostarczania substancji poprzez wszczepienie nośnika. Nośnik do współdostarczania substancji reaguje na różne temperatury i odpowiednio uwalnia substancje w reakcji na temperaturowe bodźce zewnętrzne lub wewnętrzne korzystnie uwalnianie substancji następuje na żądanie w określonych miejscach ciała ludzkiego w odpowiedzi na zewnętrzne lub wewnętrzne sygnały temperaturowe.

STAN TECHNIKI

Wady konwencjonalnych metod dostarczania leków doprowadziły do poszukiwań różnych sposobów i systemów wykorzystujących unikalne możliwości nanotechnologii w celu maksymalizacji aktywności terapeutycznej i zminimalizowania niepożądanych skutków ubocznych terapii poprzez kontrolowanie czasu, szybkości i miejsca uwalniania leku w organizmie, przy czym niektóre z nich są już dostępne na rynku [1–2]. Nowe metody dostarczania leków oferują szereg korzyści, w tym zmniejszenie toksyczności leku, zmniejszenie ryzyka rozwoju oporności komórek na terapię oraz zwiększenie biodostępności i skrócenie drogi dostarczania środków terapeutycznych. Na przykład firma Liposome Company, Inc. (obecnie Elan Pharmaceuticals) opracowała nową strategię, opartą o technologię kapsułkowania związków jonizowalnych, prowadząc ostatecznie do opracowania preparatu Myocet. Myocet produkuje się z doksorubicyny zamkniętej w 180 nm oligolamelarnych liposomach złożonych z fosfatydylocholiny/cholesterolu [3].

Systemy dostarczania leków do zaawansowanej kontroli i regulacji precyzyjnego i wydajnego uwalniania środków terapeutycznych, które wykazujące szybką przemianę fizykochemiczną w odpowiedzi na różne bodźce są bardzo obiecujące w zastosowaniach medycznych [4]. Bodźce te mogą mieć charakter bodźców wewnętrznych (pH, redoks, aktywność enzymatyczna) lub zewnętrznych (pole magnetyczne, światło o różnych długościach fal, pola elektryczne, ultradźwięki itp.). Jako bodziec wewnętrzny i zewnętrzny do inicjowania uwalniania leku na żądanie powszechnie wykorzystywana jest temperatura, ponieważ lokalna temperatura ciała może się w niektórych przypadkach zmieniać w zależności od warunków otoczenia i chorób. Poli(N-izopropylakrylamid) (PNIPAAm) jako klasyczny polimer reagujący na temperaturę był szeroko badany jako biokompatybilny materiał o wyraźnym i odwracalnym przejściu fazowym pomiędzy hydrofobowością, a hydrofilowością w temperaturze $32 \pm 1-2^{\circ}\text{C}$ [5–6]. Chociaż przejście fazowe jest mechanizmem odwracalnym, większość systemów dostarczania opartych na tych polimerach wykazuje uwalnianie znacznej ilości leków już podczas jednej ekspozycji na bodźce zewnętrzne, co utrudnia uzyskanie precyzyjnej kontroli nad profilem pulsacyjnego uwalniania [7].

W ostatnich latach organiczne materiały wykazujące przemianę fazową stanowią nową grupę termoczułych materiałów do uwalniania leku, ponieważ ich przejście fazowe ze stanu stałego do cieczy w odpowiedzi na zmiany temperatury pozwala kontrolować dyfuzyjność leku lub jego nośnika. Należy jednak zauważyć, że taki system jest ograniczony do jednorazowego uwolnienia, ponieważ włókna nie mogą powrócić do swojego pierwotnego stanu fazowego (stałego) po stopieniu się [8]. Opublikowano również inne badanie, opracowane przez Pan i wsp. [9], dotyczące sposobu regulowania uwalniania leku na żądanie za pomocą temperatury. Wykazano, że temperatura zeszklenia (T_g , ang. glass transition temperature) mieszaniny polimerów może być idealnym parametrem do osiągnięcia termoaktywnego uwalniania leku dzięki odwracalnemu mechanizmowi przejścia polimeru ze stanu szklistego w stan wysokoelastyczny. Jednakże opisane powyżej systemy dostarczania, opisują jedynie kapsułkowanie pojedynczego leku i dlatego mogą nie osiągnąć w pełni pożądanej skuteczności terapeutycznej z powodu szybkiego rozwoju lekooporności w określonych chorobach i zaburzeniach, takich jak nowotwory i infekcje oporne na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Systemy dostarczania leków do zaawansowanej kontroli i regulacji precyzyjnego i wydajnego uwalniania środków terapeutycznych, które wykazujące szybką przemianę fizykochemiczną w odpowiedzi na różne bodźce są bardzo obiecujące w zastosowaniach medycznych [4]. Bodźce te mogą mieć charakter bodźców wewnętrznych (pH, redoks, aktywność enzymatyczna) lub zewnętrznych (pole magnetyczne, światło o różnych długościach fal, pola elektryczne, ultradźwięki itp.). Jako bodziec wewnętrzny i zewnętrzny do inicjowania uwalniania leku na żądanie powszechnie wykorzystywana jest temperatura, ponieważ lokalna temperatura ciała może się w niektórych przypadkach zmieniać w zależ-

ności od warunków otoczenia i chorób. Poli(N-izopropylakrylamid) (PNIPAAm) jako klasyczny polimer reagujący na temperaturę był szeroko badany jako biokompatybilny materiał o wyraźnym i odwracalnym przejściu fazowym pomiędzy hydrofobowością, a hydrofilowością w temperaturze $32 \pm 1-2^{\circ}\text{C}$ [5–6]. Chociaż przejście fazowe jest mechanizmem odwracalnym, większość systemów dostarczania opartych na tych polimerach wykazuje uwalnianie znacznej ilości leków już podczas jednej ekspozycji na bodźce zewnętrzne, co utrudnia uzyskanie precyzyjnej kontroli nad profilem pulsacyjnego uwalniania [7].

W ostatnich latach organiczne materiały wykazujące przemianę fazową stanowią nową grupę termoczułych materiałów do uwalniania leku, ponieważ ich przejście fazowe ze stanu stałego do cieczy w odpowiedzi na zmiany temperatury pozwala kontrolować dyfuzyjność leku lub jego nośnika. Należy jednak zauważyć, że taki system jest ograniczony do jednorazowego uwolnienia, ponieważ włókna nie mogą powrócić do swojego pierwotnego stanu fazowego (stałego) po stopieniu się [8]. Opublikowano również inne badanie, opracowane przez Pan i wsp. [9], dotyczące sposobu regulowania uwalniania leku na żądanie za pomocą temperatury. Wykazano, że temperatura zeszklenia (T_g , ang. glass transition temperature) mieszaniny polimerów może być idealnym parametrem do osiągnięcia termooaktywnego uwalniania leku dzięki odwracalnemu mechanizmowi przejścia polimeru ze stanu szklistego w stan wysokoelastyczny. Jednakże opisane powyżej systemy dostarczania, dotyczą jedynie kapsułkowania pojedynczego leku i dlatego mogą nie osiągnąć w pełni pożądanej skuteczności terapeutycznej z powodu szybkiego rozwoju lekooporności w określonych chorobach i zaburzeniach, takich jak nowotwory i infekcje odporne na środki przeciwdrobnoustrojowe.

Aby rozwiązać te problemy, w ostatnich latach zaproponowano systemy dostarczania leków wykorzystujące synergistyczne połączenie dwóch leków terapeutycznych. Systemy te wciąż stoją przed wyzwaniami, takimi jak symetryczna geometria z ograniczoną przestrzenią dla różnych leków, a także selektywne współdostarczanie leków. Dlatego też niezwykle ważne jest opracowanie nowatorskich, złożonych systemów z niezależnymi przestrzeniami dla poszczególnych leków do ich kontrolowanego uwalniania w odpowiedzi na różne bodźce środowiskowe.

Pomimo swojego potencjału aplikacyjnego, takie systemy stoją przed dalszymi wyzwaniami i ograniczeniami. Jednym z takich wyzwań jest opracowanie systemu dostarczania leków opartego o prostą i opłacalną jednoetapową technologię produkcji.

Pożyczany jest system, który złożony jest z dwóch odmiennymi materiałami, różniących się właściwościami fizykochemicznymi i składa się z więcej niż jednej, niezależnych przestrzeni magazynowych i do kontrolowanego uwalniania co najmniej pojedynczego leku.

Ze względu na fakt, iż leki muszą być uwalniane jednocześnie lub sekwencyjnie w odpowiedzi na bodźce, mogą być pożądane specjalne sposoby wytwarzania takich ulepszonych systemów uwalniania substancji, szczególnie leków.

Co więcej, projektowanie i wytwarzanie nanonośników do zastosowań w ramach podawania więcej niż jednego leku wymaga również dodatkowego wysiłku, ponieważ muszą one uwzględniać różnice we właściwościach i działaniach farmakologicznych wprowadzanych leków.

Pod tym względem technologie elektroprzędzenia i elektrospreju są jednymi z najsukcesowniej-szych, umożliwiając formowanie cząsteczek i włókien o złożonej strukturze zdolnych do kapsułkowania oraz dostarczania wielu leków.

Z chińskiego zgłoszenia patentowego CN112853739A znany jest sposób przygotowania reagującego na temperaturę opatrunku z nanowłókien Janus o strukturze trójwarstwowej, gdzie dolną warstwę stanowi hydrofilowa warstwa bawełniana, środkową warstwę stanowi nanowłókno wrażliwe na temperaturę, a górną warstwę stanowi hydrofobowe nanowłókno poliuretanowe. Jednak CN112853739A dotyczy zastosowania jednoskładnikowych włókien z nanowłókien o różnych właściwościach powierzchniowych do tworzenia trójwarstwowych membran typu Janus.

Z publikacji CN110327283A znany jest sposób przygotowania reagujących na temperaturę nanowłókien PCL/PU/PCM wypełnionych lekami, wraz z technologią współosiowego przędzenia elektrostatycznego oraz technologią powolnego kontrolowanego uwalniania leków z reagującą na temperaturę membraną z włókien PCL/PU/PCM. CN110327283A dotyczy zastosowania materiałów z przemianą fazową w celu uzyskania reakcji na temperaturę. Wadą takich nanowłókien (rdzeń-powłoka) jest brak tworzenia podwójnej reakcji na odpowiednie bodźce w obrębie pojedynczego regionu, np. rdzenia.

Z publikacji CN111671965A znana jest metoda przygotowania i zastosowanie kompozytu nanowłókien z dodatkiem leków i miceli o zdolności reagowania na różne temperatury. Kompozyt był wytwarzany przy użyciu zestawu do elektroprzędzenia z dwoma dyszami oddalonymi od siebie.

Z publikacji CN111671965A znana jest metoda przygotowania i zastosowanie kompozytu nano-włókien z dodatkiem leków i miceli o zdolności reagowania na różne temperatury. Kompozyt był wytwarzany przy użyciu zestawu do elektroprzędzenia z dwoma dyszami oddalonymi od siebie, a nie jednej dyszy. CN111671965A dotyczy zastosowania tradycyjnego polimeru termoczułego jakim jest PNIPAAm oraz dwuetapowej metody przygotowania.

Dotychczasowe rozwiązania nie rozwiązują znanych ze stanu techniki problemów uzyskania łatwych do wytworzenia nośników współdostarczania dla uwalniania dwóch różnych leków w różnych warunkach np. temperaturowych, a zatem istnieje potrzeba dostarczenia ulepszonych i łatwych do wytworzenia takich nośników współdostarczania substancji reagujących na różne temperatury.

Znany stan techniki nie dotyczy nanowłókien typu Janus reagujących na dwie temperatury do oddzielnej enkapsulacji (magazynowania) i kontrolowanego uwalniania wielu substancji czynnych, szczególnie leków, zwłaszcza wykorzystując temperaturę zeszklenia (T_g) polimerów jako parametru pozwalającego na osiągnięcie termoaktywowanego uwalniania leku.

UJAWNIE NIE WYNAŁAZKU

Innowacyjność wynalazku została osiągnięta poprzez zastosowanie odpowiednich materiałów oraz formowania ich do określonej struktury i kształtu w postaci nośnika współdostarczania substancji z nanowłókien Janus wytworzonych z dwóch różnych polimerów o różnych T_g w postaci jednego włókna. Nośnik leków formowany sposobem według wynalazku jest wykonany z biogodnych polimerów i zawiera korzystnie dwie części magazynowe dla różnych substancji/leków.

W świetle opisanego stanu techniki celem niniejszego wynalazku jest przewyższenie wskazanych niedogodności i dostarczenie wytwarzanego w jednoetapowym, prostym procesie, w łatwy i przystępny sposób nośnika współdostarczania substancji takich jak środki terapeutyczne i leki, który to nośnik współdostarczania substancji reaguje na różne temperatury, korzystnie na dwie temperatury, odpowiednio regulując ich uwalnianie. Wynalazek charakteryzuje się formą włókien Janusa formowanych poprzez elektroprzędzenie, gdzie włókno typu Janus, czy też powstała z niego włóknina, wytworzone jest z dwóch polimerów o różnym T_g .

Ponadto celem niniejszego wynalazku jest dostarczenie sposobu wytworzenia nośnika współdostarczania leków.

Problemem technicznym rozwiązywanym przez wynalazek, jest dostarczenie łatwego do wytworzenia ulepszanego nośnika współdostarczania leków uwalniającego substancję czynną w dwóch różnych warunkach środowiskowych, korzystnie temperaturowych oraz sposób jego produkcji.

Wynalazek dotyczy nośnika współdostarczania substancji, zawierającego włókna Janus do termoaktywnego uwalniania dostarczanej substancji, w którym włókno Janus jest elektroprzędzone i zawiera co najmniej dwie różne części magazynowe ułożone względem siebie równolegle, które to różne części magazynowe wytworzone są z różnych chemicznie części polimerowych o różnej temperaturze zeszklenia T_g , przy czym co najmniej dwie różne części magazynowe zawierają co najmniej dwie różne dostarczane substancje umieszczone w tych różnych częściach magazynowych dla ich termoaktywnego uwalniania i dostarczania zawartych w nich substancji.

W korzystnym nośniku co najmniej jedna część magazynowa zawiera biokompatybilny, amorficzny polimer o T_g w zakresie 40–70°C taki jak: kwas poli(DL-laktydowy) (PDLLA), polilaktyd (PLLA), polimetakrylan etylu (PEMA), poli(tereftalan trimetyleny), poli(kwas 8-aminooktanowy) (Nylon 8), Poli(kaprolaktam) (Nylon 6), poli(heksametylenoadypamid) (Nylon 6/6), poli(heksametylenosebakamid) (Nylon 6/10), poli(iminoadipoyliminoheptametylen) (Nylon 7/6), poli(iminosebakoyliminodekametylen) (Nylon 10/10), korzystnie o T_g w zakresie 50–65°C, korzystnie amorficznym polimerem o T_g w zakresie 40–70°C jest kwas poli(DL-laktydowy) (PDLLA), korzystnie PDLLA w ilości 2–15% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystnie 3–5% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia.

W korzystnym nośniku co najmniej jedna część magazynowa zawiera biokompatybilny, amorficzny polimer o T_g w zakresie 30–60°C taki jak: polimetakrylan 2-hydroksyetylu (PHEMA), metakrylan poli(2-hydroksypropylu), metakrylan poli(2,2,2-trifluoroetylu), metakrylan poli(2,2,3,3-tetrafluoropropylu), poli(tereftalan etylenu), korzystnie amorficznym polimerem o T_g w zakresie 30–60°C jest Eudragit (ERS) (kopolimer akrylanu etylu, metakrylanu metylu i estru kwasu metakrylowego zawierającego czwartorzędową grupę amonową, w której grupa amonowa występuje w postaci soli w ilości), korzystnie ERS w ilości 10–50% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystnie 35–45% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia.

W korzystnym nośniku średnica elektroprzędzonych włókien Janus jest w zakresie od 800 nm do 2 μ m.

Nośnik współdostarczania substancji korzystnie jest w postaci elektropiędzonej włókniny, korzystnie włóknina ma grubość nie mniejszą niż 30 μm .

W korzystnym nośniku co najmniej dwie dostarczane substancje są wybrane z substancji czynnych, leków, środków przeciwwzapalnych, sterydów, środków przeciwbakteryjnych, środków przeciwwirusowych, środków przeciwpasożytniczych, substancji modyfikujących procesy fizjologiczne, hormonów, suplementów diety, witamin, minerałów oraz ich mieszanin.

W korzystnym nośniku uwalnianie substancji z nośnika jest powtarzalne i indukowane poprzez włączanie i wyłączanie cykli uwalniania substancji z co najmniej dwóch różnych części magazynowych o co najmniej dwóch różnych temperaturach zeszklenia T_g niższej i wyższej, mierzonych w stanie mokrym dla danej części magazynowej przy czym uwalnianie substancji, jest regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury T_g mierzonej w stanie mokrym, przy czym podwyższenie lub obniżenie temperatury do temperatury regulowane powyżej i poniżej temperatury niższej lub wyższej, następuje w sposób naturalny lub przez zastosowanie zewnętrznego źródła ciepła/chłodzenia, przy czym za stan mokry nośnika uważa się stan, w którym nośnik jest zwilżony w dowolnej biogodnej cieczy zawierającej wodę, korzystnie płynie ustrojowym ciała ludzkiego.

Nośnik współdostarczania substancji korzystnie ma dwie części magazynowe, przy czym pierwsza część magazynowa wytworzona jest z roztworu pierwszego i zawiera Eudragit i pierwszą dostarczaną substancję, a druga część magazynowa wytworzona jest z roztworu drugiego i zawiera PDLLA i drugą dostarczaną substancję, przy czym uwalnianie substancji z nośnika jest powtarzalne i indukowane poprzez włączanie i wyłączanie cykli uwalniania substancji z dwóch różnych części magazynowych i jest regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury T_g mierzonej w stanie mokrym poprzez zmiany temperatury w zakresie 37°C – włączenie/ 25°C – wyłączenie uwalniania z pierwszej części magazynowej zawierającej Eudragit i w zakresie 45°C – włączenie/ 37°C – wyłączenie uwalniania z drugiej części magazynowej zawierającej PDLLA.

W korzystnym nośniku na kinetykę uwalniania substancji dostarczanej w jednej części magazynowej włókna nie wpływa obecność substancji umieszczonej w drugiej części magazynowej włókna.

Wynalazek dotyczy również sposobu wytwarzania nośnika współdostarczania substancji zawierającego włókno Janus do termoaktywnego uwalniania dostarczanej substancji, obejmującego etapy, w których:

a) w osobnych pojemnikach wytwarza się co najmniej dwa roztwory polimerów o różnej temperaturze zeszklenia T_g , przy czym wytwarza się co najmniej roztwór pierwszy jako mieszaninę polimeru pierwszego z pierwszą dostarczaną substancją oraz wytwarza się roztwór drugi jako mieszaninę polimeru drugiego z drugą dostarczaną substancją;

b) wytwarza się włókno Janus metodą elektropiędzenia na kolektorze z co najmniej dwóch roztworów polimerów wytworzonych w etapie a), roztworu pierwszego i roztworu drugiego, które doprowadza się osobnymi przewodami do łączącej dyszy z co najmniej dwoma wejściami i co najmniej dwoma wyjściami, które to wyjścia z łączącej dyszy ułożone są blisko siebie, tak, że wyprowadzając z określoną szybkością przepływu co najmniej dwa roztwory polimerów do których przykładają się napięcie z generatora wysokiego napięcia i które biegną w kierunku kolektora, wytwarzane są włókna Janus metodą elektropiędzenia obok siebie (side-by-side). Pojedyncze włókno wytwarzane jest po odparowaniu rozpuszczalnika z co najmniej pierwszego i drugiego roztworu układających się wzdłużnie równolegle względem siebie tworząc włókno Janus o pojedynczej nici zawierające co najmniej dwie różne części magazynowe nośnika współdostarczania substancji, przy czym pierwszą część magazynową nośnika współdostarczania substancji wytwarza się z roztworu pierwszego a drugą część magazynową nośnika współdostarczania substancji wytwarza się z roztworu drugiego;

c) uzyskany nośnik współdostarczania substancji suszy się w temperaturze powyżej 10°C , korzystnie suszy się próżniowo.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika elektropiędzenie wykonuje się przy przyłożonym wytworzonym przez generator napięcia w zakresie 12–25 kV, przy odległości wyjścia z łączącej dyszy do kolektora w zakresie od 12 cm do 25 cm.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika elektropiędzenie wykonuje się przy szybkości przepływu roztworów polimerów takiej samej lub różnej, korzystnie w zakresie 0,1–1 ml/h, korzystnie w zakresie 0,35–0,8 ml/h.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika elektroprzewodzenie wykonuje się przy przyłożonym napięciu wytworzonym przez generator w zakresie 12–25 kV, przy odległości wyjścia z łączącej dyszy do kolektora w zakresie od 12 cm do 25 cm.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika nośnik współdostarczania substancji wytwarza się w postaci elektroprzewodzonej włókniny, korzystnie włókniny o grubości nie mniejszej niż 30 μm .

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika, nośnik współdostarczania substancji wytwarza się z co najmniej trzech roztworów polimerów o różnej temperaturze zeszklenia T_g .

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika w etapie b) stosuje się łączącą dyszę wytworzoną z co najmniej podwójnej igły, o nominalnych średnicach igły w zakresie 0,5 mm–0,9 mm.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika w etapie a) roztwór polimeru wytwarza się jako mieszanekę biokompatybilnego, amorficznego polimeru o T_g w zakresie 40–70°C taki jak: poli(DL-laktyd) (PDLLA), polilaktyd (PLLA), poli(metakrylan etylu) (PEMA), poli(tereftalan trimetyleny), poli(kwas 8-amino-oktanowy) (Nylon 8), poli(kaprolaktam) (Nylon 6), poli(heksametylenoadypamid) (Nylon 6/6), poli(heksametylenosebakamid) (Nylon 6/10), poli(iminoadipoyliminoheptametylen) (Nylon 7/6), poli(iminosebakoyliminodekametylen) (Nylon 10/10), korzystnie o T_g w zakresie 50–65°C, korzystnie z kwasu poli(DL-laktydowego) (PDLLA), korzystnie z PDLLA w ilości 2–15% wag./wag. w roztworze do elektroprzewodzenia, korzystnie 3–5% wag./wag. w roztworze do elektroprzewodzenia, przy czym korzystnie PDLLA rozpuszcza się w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanolu.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika w etapie a) roztwór polimeru wytwarza się jako mieszanekę biokompatybilnego, amorficznego polimeru o T_g w zakresie 30–60°C taki jak: polimetakrylan 2-hydroksyetylu (PHEMA), metakrylan poli(2-hydroksypropylu), metakrylan poli(2,2,2-trifluoroetylu), metakrylan poli(2,2,3,3-tetrafluoropropylu), poli(tereftalan etylenu), korzystnie z Eudragitu (ERS), korzystnie z ERS w ilości 10–50% wag./wag., korzystnie 35–45% wag./wag., przy czym korzystnie ERS rozpuszcza się w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid (DMF, 99,5%)-aceton (Ac, 99,5%) w stosunku wagowym 9:1.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika wytwarza się włókno Janus o średnicy w zakresie od 800 nm do 2 μm .

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika wytwarza się nośnik współdostarczania substancji o dwóch częściach magazynowych, przy czym pierwsza część magazynowa wytworzona jest z roztworu pierwszego i zawiera Eudragit i pierwszą dostarczaną substancję, a druga część magazynowa wytworzona jest z roztworu drugiego i zawiera PDLLA i drugą dostarczaną substancję.

W korzystnym sposobie wytwarzania nośnika pierwszą dostarczaną substancję wybiera się z substancji czynnej, leku, środka przeciwzapalnego, sterydu, środka przeciwbakteryjnego, środka przeciwgrzybiczego, antybiotyku, środka przeciwnowotworowego, środka przeciwwirusowego, środka przeciw pasożytniczego, substancji modyfikującej procesy fizjologiczne, hormonu, suplementu diety, witamin, minerałów oraz ich mieszanin.

Wynalazek dotyczy również nośnik współdostarczania leków do zastosowania jako opatrunków, wszczepialny system dostarczania leków, korzystnie jako system do pulsacyjnego dostarczania leków, korzystnie w formie opatrunku na rany, najkorzystniej jako synergiczne podłoże do leczenia hipertermii.

Nośnik współdostarczania substancji, korzystnie nośnik leków jest wytwarzany z włókien Janus, które składają się z dwóch części o różnym składzie chemicznym, równoległych względem siebie ułożonych wzdłuż włókna, co pozwala na umieszczenie obok siebie dwóch różnych części magazynowych wrażliwych na różną temperaturę. W przeciwieństwie do innych włókien dwu i wieloskładnikowych, takich jak te o strukturze rdzeń/powłoka (core/shell), obie części włókna Janus tworzące nośnik według wynalazku mogą bezpośrednio kontaktować się z otaczającym środowiskiem, co umożliwia jednoczesne reagowanie na gradienty temperatury. Możliwe jest zatem niezależne uwalnianie zawartych w tych różnych częściach magazynowych substancji w różnych temperaturach, w zależności od charakterystyki tworzących je polimerów.

Niewątpliwą zaletą jest wykorzystanie w sposobie wytwarzania nośnika dla współdostarczania substancji technologii elektroprzewodzenia i elektrospreju, które są jednymi z najskuteczniejszych metod, umożliwiają formowanie cząsteczek i nanowłókien o złożonej strukturze zdolnych do kapsułkowania oraz dostarczania wielu substancji/leków w trybie pulsacyjnym o przewidywanym profilu uwalniania.

Nośnik dla współdostarczania substancji zwłaszcza leków pozwala na kontrolowane, jak również pulsacyjne uwalnianie na żądanie indywidualnie dobranych substancji/leków z dwóch części magazynowych, w reakcji na odwracalną przemianę ze stanu szklanego w stan wysokoelastyczny określonego

polimeru. W szczególności, gdy nośnik polimerowy znajduje się w stanie szklistym ($T < T_g$), kapsułkowany lek prawie nie uwalnia się przedwcześnie z powodu ograniczonej ruchliwości łańcuchów makrocząsteczkowych. W temperaturze powyżej T_g łańcuchy polimerowe nośnika zmieniają się ze stanu szklistego w stan wysokoelastyczny, następuje lepsza ruchliwość łańcuchów polimerowych i następuje podwyższona dyfuzja leku.

Kolejną zaletą nośnika współdostarczania substancji, zwłaszcza leków jest strukturą wytworzoną z włókna Janusa, która pozwala na jednoczesne lub sekwencyjne współdostarczanie co najmniej dwóch substancji /leków. Sposób dostarczania substancji/leku obejmuje proponowany mechanizm uwalniania pulsacyjnego substancji/leku magazynowanych i uwalnianych pojedynczo lub łącznie w reakcji na odpowiednie dwie temperatury. Przy czym w modelowym wykonaniu niniejszego wynalazku zostały wykorzystane jako modele leków do naśladowania zachowania prawdziwego leku, powszechnie używane w tym celu barwniki takie jak Rodamina B (Rh.B) i błękit toluidynowy O (TBO).

Korzystnie, nośnik współdostarczania substancji jest wytworzony z nanowłókien charakteryzujących się strukturą Janus, gdzie co najmniej jedna część magazynowa włókna zawiera amorficzny kwas poli(DL-laktydowego) (PDLLA), a co najmniej druga część magazynowa zawiera częściowo polimer Eudragit. Eudragit jest kopolimerem akrylanu etylu, metakrylanu metylu i niewielkiej ilości estru kwasu metakrylowego zawierającego czwartorzędową grupę amonową, w której grupa amonowa występuje w postaci soli (dalej określane ERS lub ERS100).

Korzystnie, nośnik współdostarczania substancji jest wytworzony z nanowłókien charakteryzujących się strukturą Janus, i może być w części z wytworzony z roztworu PDLLA, który zawiera PDLLA o wysokiej masie cząsteczkowej w zakresie 2–15%, korzystnie 3–5% wag./wag. rozpuszczonych w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol (HFIP). Druga część nanowłókien Janus jest utworzona z roztworu ERS, który zawiera ERS w zakresie 10–50% wag./wag., korzystnie 35–45% wag./wag. w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid-aceton, który zawiera co najmniej 2% wag./wag. acetonu.

Korzystnie, nośnik leków jest wytworzony z włókniny z włókien Janus wytworzonej z roztworu PDLLA podawanego z szybkością w zakresie 0,2–12 ml/h, i roztworu ERS100 podawanego z szybkością w zakresie 0,1–0,8 ml/h. Elektroprądzenie dwóch roztworów umieszczonych obok siebie jest typowo wykonywane przy napięciu w zakresie 12–25 kV, przy odległości igły do kolektora w zakresie od 12 cm do 25 cm.

Inną zaletą nośnika współdostarczania leków wytworzonych z nanowłókien o strukturze Janus, jest wykorzystanie go jako wszczepialne podłoże komórkowe/system regeneracji tkanki i do dostarczania leków, szczególnie w postaci włókniny wytworzonej z włókien Janusa. Systemy te mogą służyć szczególnie jako opatrunki na rany, okłady w hipertermii, zwłaszcza do pulsacyjnego dostarczania leków.

Wynalazek ma szczególne zastosowanie w medycynie w postaci nośnika leków oraz opatrunków.

Niewątpliwą zaletą jest, że nośnik współdostarczania substancji/leków według wynalazku wykazuje biokompatybilność.

KRÓTKI OPIS FIGUR RYSUNKU

Dla lepszego zrozumienia wynalazku, został on zilustrowany w przykładach wykonania oraz na załączonych figurach rysunku, na których:

Fig. 1 – przedstawia schemat procesu elektroprądzenia „side-by-side” nośnika współdostarczania leku (włókien Janusa) reagujących na dwie temperatury;

Fig. 2 – przedstawia obrazy skaningowej mikroskopii elektronowej (scanning electron microscopy SEM) i transmisyjnej skaningowej mikroskopii elektronowej ciemnego pola (dark field – scanning transmission electron microscopy DF-STEM) nośnika współdostarczania leku (włókien Janusa) według wynalazku;

Fig. 3 – przedstawia profil uwalniania modelowych w buforze PBS o pH 7,4 w temperaturach 25°C 37 i 45°C z nośnika współdostarczania leku (włókien Janusa) według wynalazku;

Fig. 4 – przedstawia uwalnianie pulsacyjne (regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury T_g mierzonej w stanie mokrym poprzez: 37a (WŁ.)/25°C (WYŁ.) i 45°C (WŁ.)/37a (WYŁ.), jako skumulowany %; A-uwalnianie Rh.B; B-uwalnianie TBO;

Fig.5 – przedstawia obraz z fluorescencyjnego mikroskopu pokazujący żywotność mysich fibroblastów po 3 dniach hodowli na membranie z włókien Janus. Jądra komórkowe zostały wybarwione NucBlue (niebieski), natomiast szkielet aktynowy Alexa Fluor 488 (zielony).

SPOSOBY WYKONANIA WYNALAZKU

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek, nie ograniczając go w żaden sposób.

PRZYKŁADY

Przykład 1. Wytwarzanie nośnika współdostarczania substancji reagującego na dwie różne temperatury w formie nanowłókna Janus**A) Przygotowanie materiałów polimerowych**

Przygotowano dwa różne roztwory polimerów do dostarczania dwóch substancji np. leków w celu wytworzenia nanowłókien Janus. Jako modelowe substancje dla badań uwalniania substancji np. leków zastosowano: rodaminę B (Rh.B) i błękit toluidynowego O (TBO).

Roztwór pierwszy 4 polimeru dla wytworzenia pierwszej części nanowłókien Janus składał się z 3% wag. kwasu poli(DL-laktydowego) (PDLLA, dostarczony przez Purasorb PDL 20) i 2,5% wag. (polimer w.r.t) błękitu toluidynowego O (TBO) rozpuszczonych w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol (HFIP, Iris Biotech GmbH, Niemcy).

Roztwór drugi 5 polimerowy dla wytworzenia drugiej połowy nanowłókien Janus składał się z 40% wag. Eudragit® RS100 (ERS dostarczony przez Evonik GmbH) i 0,4% wag. (polimer w.r.t) Rodaminy B (Rh. B, dostarczony przez Sigma-Aldrich) rozpuszczonych w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid (DMF, 99,5%)-aceton (Ac, 99,5%) w stosunku wagowym 9:1.

Następnie uzyskane mieszaniny umieszczono na mieszadle magnetycznym na około 6–8 h lub całą noc w celu uzyskania jednorodnych roztworów do elektroprzędzenia.

B) Układ do elektroprzędzenia i wytworzenia elektroprzędzonych nanowłókien Janus

Do elektroprzędzenia wykorzystano układ do elektroprzędzenia Bioincia, Valencia, Hiszpania. Układ stosowano do elektroprzędzenia w trybie pionowym lub horyzontalnym do elektroprzędzenia „obok siebie” (ang. side-by-side) jak pokazano na Fig. 1. Podwójną kaniulę okulistyczną do irygacji i aspiracji (Pricon, Indie) z 21G zmodyfikowano w celu zaprojektowania łączącej dyszy 2 do elektroprzędzenia do wytwarzania nanowłókien Janus 6 wytworzonych jednocześnie z dwóch różnych roztworów: roztworu pierwszego 4 i roztworu drugiego 5 (wytwarzanie roztworów opisano w pkt. A) powyżej). Aby zapobiec rozdzielaniu obu roztworów na końcach kaniuli, przedłużono łączącą dyszę 2 plastikową rurką, co zostało zobrazowane na Fig. 1. Każdy z dwóch różnych roztworów przewodniczących 4, 5 umieszczono w oddzielnych strzykawkach, które połączono za pomocą elastycznej silikonowej rurki z dyszą 1 strzykawki i dalej kapilarą do łączącej dyszy 2 przewodniczącej. Podczas procesu elektroprzędzenia przyłożono napięcie wytworzone przez generator wysokiego napięcia 3 wynoszące 18 kV, a odległość końcówki łączącej dyszy 2 do – kolektora wyniosła 18 cm, przy czym szybkość przepływu utrzymowano odpowiednio na poziomie 0,45 ml/h dla roztworu pierwszego i 0,35 ml/h dla roztworu drugiego. Po elektroprzędzeniu wytworzone maty z nanowłókna Janus suszono próżniowo w suszarce w temperaturze 25°C przez 24 godz. w celu usunięcia pozostałości rozpuszczalnika.

Przykład 2. Wytwarzanie nośnika współdostarczania

Przygotowano dwa różne roztwory polimerów jak w przykładzie 1 A) z tymi różnicami, że roztwór pierwszy 4 składał się z 5% wag. kwasu poli(DL-laktydowego) i 2,5% wag. (polimer w.r.t) błękitu toluidynowego O (TBO) rozpuszczonych w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol, a roztwór drugi 5 składał się z 45% wag. Eudragit® RS100 i 0,4% wag. (polimer w.r.t) Rodaminy B rozpuszczonych w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid (DMF, 99,5%)-aceton (Ac, 99,5%) w stosunku wagowym 9:1.

Po uzyskaniu jednorodnych roztworów 4, 5 prowadzono z nimi elektroprzędzenie jak w przykładzie 1 B) z tym, że przyłożono napięcie 20 kV, a odległość końca łączącej dyszy 2 od kolektora 7 wyniosła 15 cm, przy czym szybkość przepływu utrzymowano odpowiednio na poziomie 0,8 ml/h dla roztworu pierwszego i 0,7 ml/h dla roztworu drugiego.

Przykład 3. Wytwarzanie nośnika współdostarczania

Przygotowano dwa różne roztwory polimerów jak w przykładzie 1 A) z tymi różnicami, że roztwór pierwszy 4 składał się z 5% wag. kwasu poli(DL-laktydowego) i 4% wag. (polimer w.r.t) błękitu toluidynowego O (TBO) rozpuszczonych w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol, a roztwór drugi 5 składał się z 45% wag. Eudragit® RS100 i 1% wag. (polimer w.r.t) Rodaminy B rozpuszczonych w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid (DMF, 99,5%)-aceton (Ac, 99,5%) w stosunku wagowym 9:1.

Po uzyskaniu jednorodnych roztworów 4, 5 prowadzono z nimi elektroprzędzenie jak w przykładzie 1 B) z tym, że przyłożono napięcie 16 kV, a odległość końca łączącej dyszy 2 od kolektora 7 wyniosła 18 cm, przy czym szybkość przepływu utrzymowano odpowiednio na poziomie 0,5 ml/h dla roztworu pierwszego i 0,4 ml/h dla roztworu drugiego.

Przykład 4. Morfologia wytworzonych nanowłókien

Nanowłókna Janus wytworzone w procesie elektroprzędzenia, jak w **Przykładzie 1** zobrazowano techniką skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) i transmisyjnej skaningowej mikroskopii elektronowej ciemnego pola (DF-STEM). Ilustracje SEM i DF-STEM włókien Janus przedstawiono na fig. 4 **2**. Wyniki obrazują, że wytworzone włókna wykazywały morfologię charakterystyczną dla włókien Janus z pełną integralnością morfologiczną co oznacza brak separacji obu części włókien i brak formy włókien monolitycznych, pomimo jednoczesnego ich wytwarzania z dwóch różnych roztworów. W obrębie włókien Janus występuje interfaza o innej niż składniki polimerowe temperaturze zeszklenia. Innymi słowy, obie części nanowłókien Janus wpływają na siebie nawzajem co powoduje, że profile uwalniania substancji z włókien Janus są całkowicie różne od profili uwalniania tych samych substancji włókien monolitycznych i dwuskładnikowych ale formowanych z mieszanin.

Przykład 5. Uwalnianie substancji z nanowłókien

Aby wykazać niezależne i kontrolowane uwalnianie substancji modelowych (docelowo leków) z nanowłókien Janus wytworzonych jak w **Przykładzie 1** w odpowiedzi na działanie dwóch różnych temperatur, przeprowadzono badania profilu uwalniania modelowych substancji: Rh.B i TBO w buforach PBS o pH 7,4 w temperaturach 25°C, 37°C i 45°C. Uzyskane wyniki przedstawiono na Fig. 3 (jako wyniki kumulatywne w czasie).

W przypadku kontaktu ze środowiskiem wodnym (np. w środowisku organizmu) polimery ERS100 pęcznieją i wchłaniają wodę, tworząc domeny wodne o hydrofobowej nanostrukturze. W tym przypadku zamknięta woda działa jak plastifikator wewnątrz matrycy polimerowej, zwiększając wolną objętość łańcuchów polimerowych i w konsekwencji wpływając na zachowanie termiczne materiałów, zmniejszając temperaturę zeszklenia Tg. Tg mierzona „na mokro” dla obu części nanowłókien Janusa (części ERS i PDLLA) była o około 10–15°C niższa niż Tg mierzona „na sucho”, potwierdzając tym samym uplastycznienie wodą, opisane powyżej.

Uwalnianie substancji (leków) z obu części włókna było silnie uzależnione od temperatury otoczenia, duże różnice zaobserwowano podczas uwalniania modelowych substancji : Rh.B i TBO. W szczególności modelowe substancje zostały uwolnione w temperaturze 25°C (tj. poniżej mokrej Tg) w nieznacznym stopniu, ze względu na szklisty stan polimerów, gdzie ruch łańcucha polimeru i swobodna objętość są małe.

Cześć ERS100 ma postać elastyczną powyżej temperatury Tg mokrego materiału wynoszącej 37°C. Dlatego podgrzanie włókien Janusa powyżej Tg (temp. temperatury 37°C) powoduje uwalnianie leku z części ERS, umożliwiając znaczną dyfuzję modelowej substancji Rh.B. Powyżej Tg zachodzi w tej części włókna zwiększona ruchliwość łańcuchów polimerowych i uwalnianie modelowych cząstek leku.

W temp. 37°C ze względu na szklisty stan polimeru PDLLA, TBO prawie nie było uwalniane, natomiast obie modelowe substancje były wydajnie uwalniane z włókien Janus w temperaturze 45°C, ponieważ temperatura była powyżej Tg dla obu części nanowłókna tj. zarówno części ERS jak i części PDLLA.

Przykład 6. Regulowane temperaturą uwalnianie substancji

Nanowłókna Janus z odpowiednim Tg polimerów go budujących mogą zapewnić powtarzalny, regulowany temperaturą profil uwalniania na żądanie substancji modelowej/leku z polimerów go budujących. Żądanie można złożyć poprzez zmianę np. podwyższenie temperatury ciała i/lub zastosowanie zewnętrznego źródła ciepła. Dla nanowłókien Janus wytworzonych zgodnie z przykładem 1–3 zbadano niezależne, pulsacyjne uwalnianie modelowych substancji RhB i TBO. To uwolnienie było regulowane przez odwracalny mechanizm przejścia włókien ze stanu szklistego w stan elastyczny zależnego od temperatury.

Włączanie (WŁ. – włączenie) i wyłączenie (WYŁ.) cykli uwalniania (pulsacyjne uwalnianie) było regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury Tg mierzonej w stanie mokrym poprzez zastosowanie następujących temperatur: 37°C (WŁ.)/25°C (WYŁ.) i 45°C (WŁ.)/37°C (WYŁ.). Jak pokazano na Fig. 4, nagły i gwałtowny wzrost szybkości uwalniania zaobserwowano w stanie „WŁ.” (tj. gdy ze względu na zastosowaną temperaturę następowało przejście ze stanu szklistego w elastyczny), podczas gdy uwalnianie było wygaszane w stanie „WYŁ.” (tj. gdy ze względu na zastosowaną temperaturę następowało przejście ze stanu elastycznego w stan szklisty).

W ciągu czterech powtarzających się cykli 37 (WŁ.)/25°C (WYŁ.) i 45°C (WŁ.)/37°C (WYŁ.) uwalnianie zostało zachowane, co potwierdza osiągnięcie pulsacyjnego uwalniania na żądanie zastosowanej substancji modelowej RhB i TBO.

Wyniki z Przykładu 5 potwierdzają, że wytworzone włókna Janus mogą uwalniać pojedynczo substancje np. leki magazynowane w obu częściach włókna (tj. części wytworzonych z PDLLA i ERS), jak również wspólnie dostarczać obie substancje/leki w pulsacyjnych i przewidywalnych profilach uwalniania po ekspozycji na odpowiednie bodźce temperaturowe.

Mechanizm niezależnego uwalniania substancji/leku na żądanie w odpowiedzi na podwójny bodziec temperaturowy z włókien Janus może być wyjaśniony następująco:

W stanie suchym polimer znajduje się w fazie szklistej, w której ruch łańcuchów polimeru i swobodna objętość są niewielkie. Po zanurzeniu w PBS, w temperaturze pokojowej występuje niewielka ilość poboru wody ze względu na niską zawartość czwartorzędowych grup amonowych w ERS. Woda jest dobrze znanym plastyfikatorem o T_g równej -137°C , który można uznać za środek zwiększający ruchliwość łańcuchów polimeru, ponieważ po wchłonięciu, cząsteczki wody prowadzą do znacznego obniżenia T_g polimeru.

Gdy temperatura jest poniżej T_g (25°C), w obu częściach włókna Janusa nie zachodzi przedwczesne uwalnianie dwóch substancji/leków, ze względu na ograniczoną ruchliwość łańcuchów makrocząsteczkowych. W temperaturze powyżej temperatury T_g dla części ERS włókna tj. ok 37°C , która to odpowiada temperaturze ciała człowieka (tylko jedna substancja/lek zmagazynowana w części ERS włókna zostaje uwolniona ze względu na zwiększoną ruchliwość łańcuchów polimerowych. Gdy dochodzi do przejścia w temperaturę pokojową tj. około 25°C łańcuchy polimeru włókna tracą mobilność, utrudniając uwalnianie substancji/leku.

W przypadku drugiej części włókna (PDLLA) z drugą substancją/lekiem, podobny mechanizm uwalniania na żądanie wystąpi po przekroczeniu temperatury wyzwania powyżej T_g polimeru wykorzystanego do uformowania tej części włókna – w tym przypadku około 45°C .

Wydaje się, że prawdopodobieństwo naturalnego wzrostu temperatury ciała powyżej 45°C jest niewielkie. Jednak taka temperatura może być celowo i/lub lokalnie indukowana przez wystawienie nanowłókien Janus na działanie środowiska, co powoduje inicjację uwalniania substancji/leku na żądanie.

Przykład 7. Żywotność komórek hodowanych na nośniku

Dla określenia żywotności komórek eukariotycznych hodowanych na nośniku współdostarczania leków wytworzonym z nanowłókien o strukturze Janus według wynalazku na nośniku wytworzonym zgodnie z Przykładem 1 w postaci włókniny stanowiącej membranę/podłoże komórkowe, hodowano mysie fibroblasty w warunkach standardowych. Po 3 dniach hodowli na membranie jądra komórkowe zostały wybarwione NucBlue (niebieski), natomiast szkielet aktynowy Alexa Fluor 488 (zielony). Mysie fibroblasty były żywotne, a uzyskane wyniki zobrazowano za pomocą fluorescencyjnego mikroskopu (Fig.5).

WYKAZ OZNACZEŃ:

1. dysza;
2. łącząca dysza dysza przędzalnicza;
3. generator wysokiego napięcia;
4. roztwór pierwszy (polimer pierwszy z pierwszą substancją czynną);
5. roztwór drugi (polimer drugi z drugą substancją czynną);
6. włókno Janus;
7. kolektor.

LITERATURA:

- [1] C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, Smart drug delivery systems: from fundamentals to the clinic, Chemical Communications. 50 (2014) 7743–7765. <https://doi.org/10.1039/C4CC01429D>.
- [2] C.E. Swenson, W.R. Perkins, P. Roberts, A.S. Janoff, Liposome technology and the development of MyocetTM (liposomal doxorubicin citrate), The Breast. 10 (2001) 1–7. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-9776\(01\)80001-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-9776(01)80001-1).
- [3] S. Mura, J. Nicolas, P. Couvreur, Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, Nat Mater. 12 (2013) 991–1003. <https://doi.org/10.1038/nmat3776>.
- [4] M. Karimi, A. Ghasemi, P. Sahandi Zangabad, R. Rahighi, S.M. Moosavi Basri, H. Mirshekari, M. Amiri, Z. Shafaei Pishabad, A. Aslani, M. Bozorgomid, D. Ghosh, A. Beyzavi, A. Vaseghi, A.R. Aref, L. Haghani, S. Bahrami, M.R. Hamblin, Smart micro/nanoparticles in stimulus - responsive drug/gene delivery systems, Chem Soc Rev. 45 (2016) 1457–1501. <https://doi.org/10.1039/c5cs00798d>.
- [5] Y. Liu, Z. Li, D. Liang, Behaviors of liposomes in a thermo-responsive poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel, Soft Matter. 8 (2012) 4517–4523. <https://doi.org/10.1039/C2SM25092F>.

[6] R.B. Vasani, S.J.P. McInnes, M.A. Cole, A.M.M. Jani, A. v. Ellis, N.H. Voelcker, Stimulus-responsiveness and drug release from porous silicon films ATRP-grafted with poly(N-isopropylacrylamide), *Langmuir*. 27 (2011) 7843–7853.

https://doi.org/10.1021/LA200551G/SUPPL_FILE/LA200551G_SI_001.PDF.

[7] L.E. Strong, S.N. Dahotre, J.L. West, Hydrogel-nanoparticle composites for optically modulated cancer therapeutic delivery, *Journal of Controlled Release*. 178 (2014) 63–68. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2014.01.014>.

[8] C.L. Zhu, D. Huo, O.S. Chen, J.J. Xue, S. Shen, Y.N. Xia, A Eutectic Mixture of Natural Fatty Acids Can Serve as the Gating Material for Near-Infrared-Triggered Drug Release, *Advanced Materials*. 29 (2017). <https://doi.org/ARTN 1703702 10.1002/adma.201703702>.

[9] F. Pan, A. Amarjargal, S. Altenried, M. Liu, F. Zuber, Z. Zeng, R.M. Rossi, K. Maniura-Weber, O. Ren, Bioresponsive Hybrid Nanofibers Enable Controlled Drug Delivery through Glass Transition Switching at Physiological Temperature, *ACS Appl Bio Mater*. 4 (2021) 4271–4279.

<https://doi.org/10.1021/ACSABM.1C00099/ASSET/IMAGES/LARGE/MT1C000990004.JPEG>.

[10] R. Bielas, A. Mielahczyk, M. Skonieczna, Ł. Mielahczyk, D. Neugebauer, Choline supported poly(ionic liquid) graft copolymers as novel delivery systems of anionic pharmaceuticals for anti-inflammatory and anti-coagulant therapy, *Scientific Reports* 2019 9:1. 9 (2019) 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50896-5>.

Zastrzeżenia patentowe

1. Nośnik współdostarczania substancji, zawierający włókno Janus do termoaktywnego uwalniania dostarczanej substancji, **znamienny tym**, że włókno Janus jest elektroprzędzone i zawiera co najmniej dwie różne części magazynowe ułożone względem siebie równolegle, które to różne części magazynowe wytworzone są z różnych chemicznie części zawierających polimery o różnej temperaturze zeszklenia Tg, przy czym co najmniej dwie różne części magazynowe zawierają co najmniej dwie różne dostarczane substancje umieszczone w tych różnych częściach magazynowych dla ich termoaktywnego uwalniania i dostarczania zawartych w nich substancji.
2. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że co najmniej jedna część magazynowa zawiera biokompatybilny, amorficzny polimer o Tg w zakresie 40–70°C, korzystniej o Tg w zakresie 50–65°C.
3. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 2, **znamienny tym**, że amorficznym polimerem o Tg w zakresie 40–70°C jest wybrany z kwasu poli(DL-laktydowego) (PDLLA) polilaktydu (PLLA), polimetakrylanu etylu (PEMA), poli(tereftalanu trimetyleny), poli(kwas 8-aminooktanowego) (Nylon 8), poli(kaprolaktamu) (Nylon 6), poli(heksametylenoadypamidu) (Nylon 6/6), poli(heksametylenosebakamidu) (Nylon 6/10), poli(iminoadipoyliminoheptametyleny) (Nylon 7/6), poli(iminosebakoyliminodekametyleny) (Nylon 10/10), korzystnie PDLLA w ilości 2–15% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystniej 3–5% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia.
4. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1, **znamienny tym**, że co najmniej jedna część magazynowa zawiera biokompatybilny, amorficzny polimer o Tg w zakresie 30–60°C.
5. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 4, **znamienny tym**, że amorficzny polimer o Tg w zakresie 30–60°C jest wybrany z Eudragitu (ERS), polimetakrylanu 2-hydroksyetylu (PHEMA), metakrylanu poli(2-hydroksypropylu), metakrylanu poli(2,2,2-trifluoroetylu), metakrylanu poli(2,2,3,3-tetrafluoropropylu), poli(tereftalanu etylenu), korzystnie Eudragit (ERS) (kopolimer akrylanu etylu, metakrylanu metylu i estru kwasu metakrylowego zawierającego czwartorzędową grupę amonową, w której grupa amonowa występuje w postaci soli), korzystnie ERS w ilości 10-50% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystniej 35–45% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia.
6. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–5, **znamienny tym**, że średnica elektroprzędzonych włókien Janus jest w zakresie od 800 nm do 2 µm.
7. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–6, **znamienny tym**, że jest w postaci elektroprzędzonej włókniny, korzystnie włóknina ma grubość nie mniejszą niż 30 µm.

8. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–7, **znamienny tym**, że co najmniej dwie dostarczane substancje są wybrane z substancji czynnych, leków, środków przeciwpalnych, sterydów, środków przeciwbakteryjnych, środków przeciwgrzybiczych, antybiotyków, środków przeciwnowotworowych, środków przeciwwirusowych, środków przeciwpasożytniczych, substancji modyfikujących procesy fizjologiczne, hormonów, suplementów diety, witamin, minerałów oraz ich mieszanin.
9. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–8, **znamienny tym**, że uwalnianie substancji z nośnika jest powtarzalne i indukowane poprzez włączanie i wyłączanie cykli uwalniania substancji z co najmniej dwóch różnych części magazynowych o co najmniej dwóch różnych temperaturach zeszklenia T_g niższej i wyższej, mierzonych w stanie mokrym dla danej części magazynowej przy czym uwalnianie substancji, jest regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury T_g mierzonej w stanie mokrym, przy czym podwyższenie lub obniżenie temperatury do temperatury regulowane powyżej i poniżej temperatury niższej lub wyższej, następuje w sposób naturalny lub przez zastosowanie zewnętrznego źródła ciepła/chłodzenia, przy czym za stan mokry nośnika uważa się stan, w którym nośnik jest zwilżony w dowolnej biozgodnej cieczy zawierającej wodę, korzystnie płynie ustrojowym ciała ludzkiego.
10. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–9, **znamienny tym**, że ma dwie części magazynowe, przy czym pierwsza część magazynowa wytworzona jest z roztworu pierwszego i zawiera Eudragit i pierwszą dostarczaną substancję, a druga część magazynowa wytworzona jest z roztworu drugiego i zawiera PDLLA i drugą dostarczaną substancję, przy czym uwalnianie substancji z nośnika jest powtarzalne i indukowane poprzez włączanie i wyłączanie cykli uwalniania substancji z dwóch różnych części magazynowych i jest regulowane temperaturą powyżej i poniżej temperatury T_g mierzonej w stanie mokrym poprzez zmiany temperatury w zakresie od 37°C-włączenie do 25°C-wyłączenie uwalniania z pierwszej części magazynowej zawierającej Eudragit i w zakresie od 45°C-włączenie do 37°C-wyłączenie uwalniania z drugiej części magazynowej zawierającej PDLLA.
11. Nośnik współdostarczania substancji według zastrz. 1–10, **znamienny tym**, że na kinetykę uwalniania substancji dostarczanej w jednej części magazynowej włókna nie wpływa obecność substancji umieszczonej w drugiej części magazynowej włókna.
12. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji zawierającego włókno Janus do termoaktywnego uwalniania dostarczanej substancji, **znamienny tym**, że obejmuje etapy, w których:
 - a. w osobnych pojemnikach wytwarza się co najmniej dwa roztwory polimerów o różnej temperaturze zeszklenia T_g , przy czym wytwarza się co najmniej roztwór pierwszy (4) jako mieszaninę polimeru pierwszego z pierwszą dostarczaną substancją oraz wytwarza się roztwór drugi (5) jako mieszaninę polimeru drugiego z drugą dostarczaną substancją;
 - b. wytwarza się włókno Janus (6) metodą elektroprzędzenia na kolektorze (7) z co najmniej dwóch roztworów polimerów wytworzonych w etapie a), roztworu pierwszego (4) i roztworu drugiego (5), które doprowadza się osobnymi przewodami do łączącej dyszy (2) z co najmniej dwoma wejściami i co najmniej dwoma wyjściami, które to wyjścia z łączącej dyszy (2) ułożone są blisko siebie, tak, że wyprowadzając z określoną szybkością przepływu co najmniej dwa roztwory polimerów w kierunku kolektora (7) do którego przykłada się napięcie z generatora wysokiego napięcia (3) wytwarza się włókno Janus metodą elektroprzędzenia obok siebie (side-by-side), w której co najmniej roztwór pierwszy (4) i roztwór drugi (5) układają się wzdłużnie równolegle względem siebie tworząc włókno Janus (6) o pojedynczej nici zawierające co najmniej dwie różne części magazynowe nośnika współdostarczania substancji, przy czym pierwszą część magazynową nośnika współdostarczania substancji wytwarza się z roztworu pierwszego (4) a drugą część magazynową nośnika współdostarczania substancji wytwarza się z roztworu drugiego (5);
 - c. uzyskany nośnik współdostarczania substancji suszy się w temperaturze powyżej 10°C, korzystnie suszy się próżniowo.
13. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12, **znamienny tym**, że elektroprzędzenie wykonuje się przy przyłożonym wytworzonym przez generator napięciu w zakresie 12–25 kV, przy odległości wyjścia z łączącej dyszy (2) do kolektora (7) w zakresie od 12 cm do 25 cm.

14. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–13, **znamienny tym**, że elektroprzędzenie wykonuje się przy szybkości przepływu roztworów polimerów takiej samej lub różnej, korzystnie w zakresie 0,1–1 ml/h, korzystnie w zakresie 0,35–0,8 ml/h.
15. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–14, **znamienny tym**, że elektroprzędzenie wykonuje się przy przyłożonym napięciu wytworzonym przez generator (3) w zakresie 12–25 kV, przy odległości wyjścia z łączącej dyszy (2) do kolektora (7) w zakresie od 12 cm do 25 cm.
16. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–15, **znamienny tym**, że nośnik współdostarczania substancji wytwarza się w postaci elektroprzędzonej włókniny, korzystnie włókniny o grubości nie mniejszej niż 30 μm .
17. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–16, **znamienny tym**, że nośnik współdostarczania substancji wytwarza się z co najmniej trzech roztworów polimerów o różnej temperaturze zeszklenia T_g .
18. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–17, **znamienny tym**, że w etapie b) stosuje się łączącą dyszę (2) wytworzoną z co najmniej podwójnej igły, o nominalnych średnicach igły w zakresie 0,5 mm–0,9 mm.
19. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–18, **znamienny tym**, że w etapie a) roztwór polimeru wytwarza się jako mieszanekę biokompatybilnego, amorficznego polimeru o T_g w zakresie 40–70°C, korzystnie o T_g w zakresie 50–65°C, korzystnie wybranego z kwasu poli(DL-laktydowego) (PDLLA), polilaktydu (PLLA), polimetakrylanu etylu (PEMA), poli(tereftalanu trimetyleny), poli(kwasu 8-aminooktanowego) (Nylon 8), poli(kaprolaktamu) (Nylon 6), poli(heksametylenoadypamidu) (Nylon 6/6), poli(heksametylenosebakamidu) (Nylon 6/10), poli(iminoadipoyliminoheptametyleny) (Nylon 7/6), poli(iminosebakoyliminodekametyleny) (Nylon 10/10), korzystnie z PDLLA w ilości 2–15% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystnie 3–5% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, przy czym korzystnie PDLLA rozpuszcza się w 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanolu.
20. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–18, **znamienny tym**, że w etapie a) roztwór polimeru wytwarza się jako mieszanekę biokompatybilnego, amorficznego polimeru o T_g w zakresie 30–60°C, który korzystnie jest wybrany z Eudragitu (ERS), polimetakrylanu 2-hydroksyetylu (PHEMA), metakrylanu poli(2-hydroksypropyłu), metakrylanu poli(2,2,2-trifluoroetylu), metakrylanu poli(2,2,3,3-tetrafluoropropyłu), poli(tereftalanu etyleny), korzystnie z ERS w ilości 10–50% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, korzystnie 35–45% wag./wag. w roztworze do elektroprzędzenia, przy czym korzystnie ERS rozpuszcza się w binarnym układzie rozpuszczalników N,N-dimetyloformamid (DMF, 99,5%)-aceton (Ac, 99,5%) w stosunku wagowym 9:1.
21. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–20, **znamienny tym**, że wytwarza się włókno Janus (6) o średnicy w zakresie od 800 nm do 2 μm .
22. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–21, **znamienny tym**, że wytwarza się nośnik współdostarczania substancji o dwóch częściach magazynowych, przy czym pierwsza część magazynowa wytworzona jest z roztworu pierwszego (4) i zawiera Eudragit i pierwszą dostarczaną substancję, a druga część magazynowa wytworzona jest z roztworu drugiego (5) i zawiera PDLLA i drugą dostarczaną substancję.
23. Sposób wytwarzania nośnika współdostarczania substancji według zastrz. 12–22, **znamienny tym**, że pierwszą dostarczaną substancję wybiera się z substancji czynnej, leku, środka przeciwzapalnego, sterydu, środka przeciwbakteryjnego, środka przeciwgrzybiczego, antybiotyku, środka przeciwnowotworowego, środka przeciwwirusowego, środka przeciwpałozynicznego, substancji modyfikującej procesy fizjologiczne, hormonu, suplementu diety, witamin, minerałów oraz ich mieszanin.
24. Nośnik współdostarczania leków wytworzony sposobem określonym w zastrz. 12–23, do zastosowania jako opatrunek, wszczepialny system dostarczania leków, korzystnie jako system do pulsacyjnego dostarczania leków, korzystnie w formie opatrunku na rany, najkorzystnie jako synergiczne podłoże do leczenia hipertermii.

Rysunki

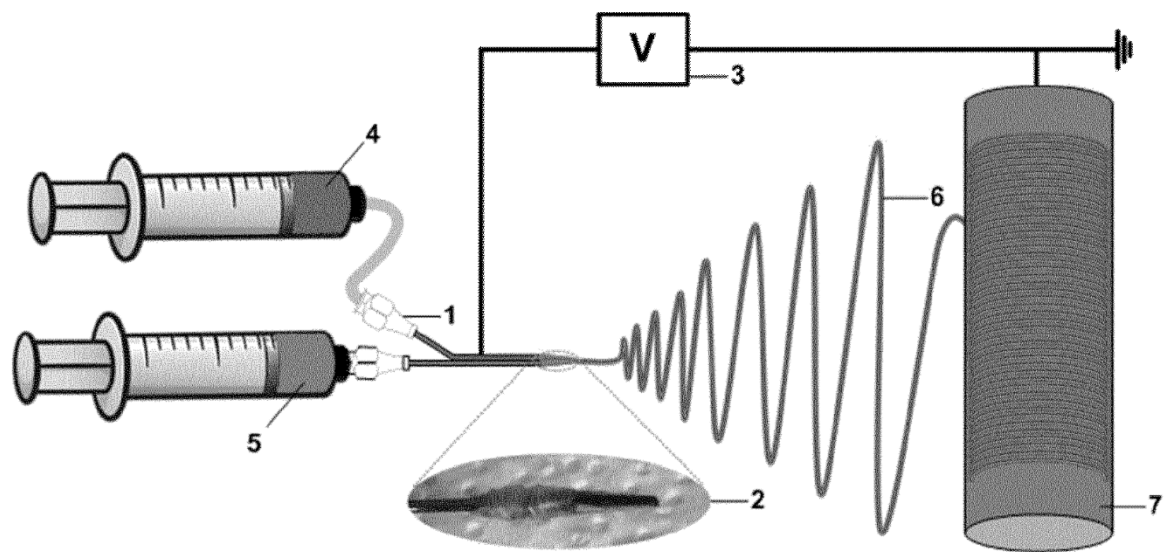


Fig. 1

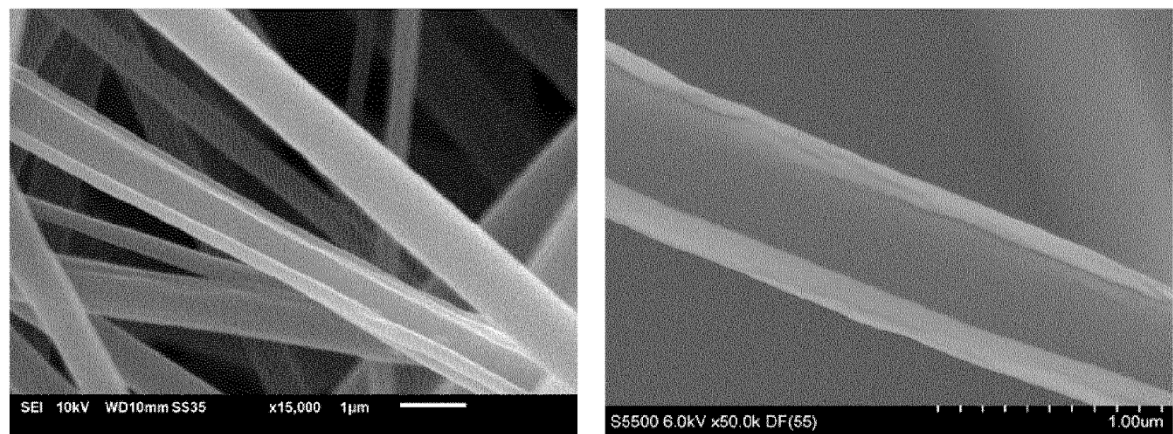


Fig. 2

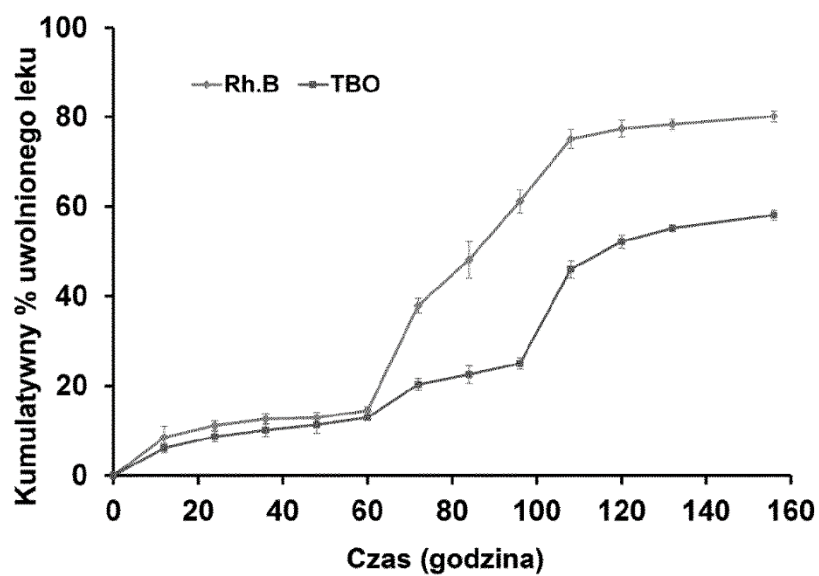


Fig. 3

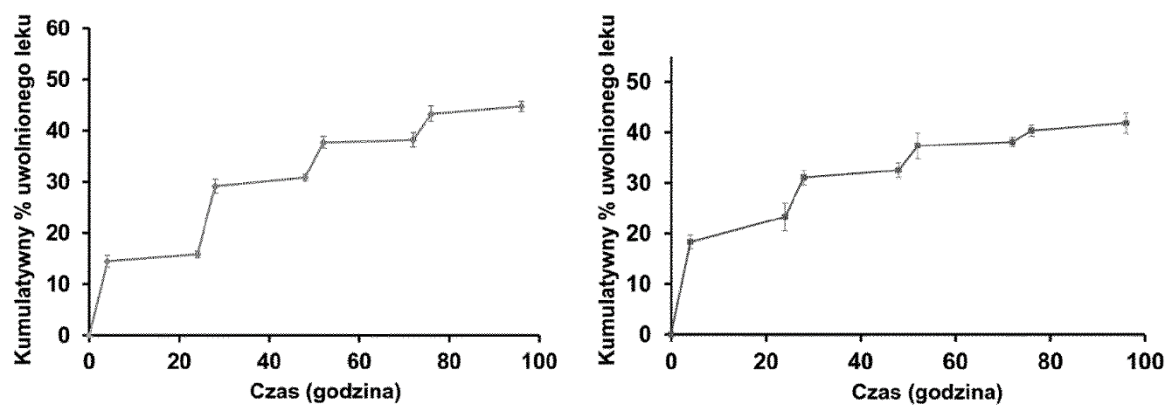


Fig. 4

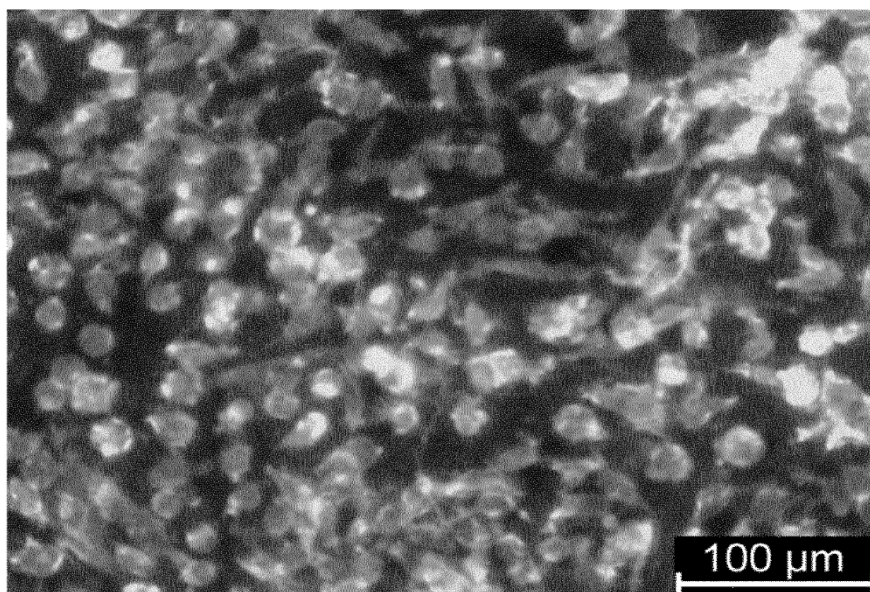


Fig. 5