



(10) **DE 10 2010 003 615 A1 2011.10.06**

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2010 003 615.3**

(22) Anmeldetag: **01.04.2010**

(43) Offenlegungstag: **06.10.2011**

(51) Int Cl.: **A61K 47/34 (2006.01)**

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

(71) Anmelder:

**Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden
e.V., 01069, Dresden, DE**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Rauschenbach, 01187, Dresden,
DE**

(72) Erfinder:

Müller, Martin, 01328, Dresden, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

**Tiyaboonchai W. u. a.: Formulation
and Characterization of Amphotericin B-**

**Polyethylenimine-Dextran Sulfate Nanoparticles.
Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 90, No.
7, July 2001, S. 902-914**

**Coppi G. u. a.: Alginate/chitosan
microparticles for tamoxifen delivery to the
lymphatic system. International Journal of
Pharmaceutics 367 (2009), S. 127-132**

**Tiwari A. u. a.: Kinetics of Protein-Protein
Complex Coacervation and Biphasic Release
of Salbutamol Sulfate from Coacervate Matrix .
Biomacromolecules 2009, 10 S. 184-189**

**Huang M., u. a.: Polyelectrolyte Complexes
and Stabilize and Controllably Release Vascular
Endothelial Growth Factor. Biomacromolecules
2007, 8, S. 1607-1614**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung eines Drug-Delivery-Systems auf der Basis von
Polyelektrolytkomplexen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf die Gebiete der Polymerchemie, der Pharmazie und der Medizin und betrifft ein Verfahren, welches beispielsweise als Bestandteil von Implantaten Arzneistoffe in der Umgebung des Implantates freisetzt.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Angabe eines Verfahrens, welches auf einfache und gut reproduzierbare Art und Weise ein Drug-Delivery-System erzeugt, welches lokal gezielt und steuerbar verzögert Arzneistoffe frei gibt.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren, bei dem Polyanionen und Polykationen in einem nichtstöchiometrischen Verhältnis, bezogen auf die geladenen Monomereinheiten in einer Flüssigkeit gemischt werden, wobei ein Arzneistoff entweder vor, während oder nach der Mischung der Polyelektrolyte zugegeben wird, oder ein ladungstragender Arzneistoff und ein entgegengesetzt geladener Polyelektrolyt gemischt werden, und nach der Mischung der entstandene Polyelektrolyt-Komplex auf die Oberfläche oder den Oberflächenbereich eines medizinischen Mittels aufgebracht wird oder direkt an den Ort positioniert wird, wo der Arzneistoff freigesetzt werden soll.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung bezieht sich auf die Gebiete der Polymerchemie, der Pharmazie und der Medizin und betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Drug-Delivery-Systems auf der Basis von Polyelektrolytkomplexen, welches beispielsweise als Bestandteil von Implantaten Arzneistoffe in der Umgebung des Implantates freisetzt.

[0002] Für die Bereitstellung von Freisetzung- oder sogenannten Drug-Delivery-Systemen (DDS) mit Freisetzung von Arzneistoffen (AS) an biomedizinisch relevanten Positionen besteht einerseits großer Bedarf aber auch großer Handlungsbedarf. DDS wurden von den Anfängen um 1940 und werden bis heute kontinuierlich erforscht. Sie sind ein wichtiger Bestandteil bei der Überführung neuer AS in die klinische Praxis [B. Malafaya, u. a. (2002): *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 6, 283–312 (Part I), 297–312. (Part II)]

[0003] Neuartige wirkstoffbeladene Polymersysteme [H. Tamba, u. a. (2005). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57, 357–376.; G. B. Sukhorukov, u. a. (2005). *Small* 182, 194–200.] erscheinen dafür besonders aussichtsreich. In diesem Zusammenhang können zum einen klassische Systeme aus tensidischen oder (Co) polymer-Liposomen [H. Ringsdorf (1975). *Polym. Sci. Polymer Symp.* 51, 135–153.; D. D. Lasic (1998). *Medical applications of Liposomes*, Papahadjopoulos D., Ed.; Elsevier.; M. Antonietti, S. Förster (2003). *Advanced Materials* 15, 1323–1333.] verwendet werden. Zum anderen ermöglichen Polyelektrolythohlkapseln [A. I. Petrov, u. a. (2005). *Biotechnol. Prog.* 21, 918–925; K. Köhler, u. a. (2004) *Macromolecules* 37, 9546–9550] den physikalischen Einschluss von Wirkstoffen.

[0004] Allgemein bekannt sind Polyelektrolyt-Komplexe (PEK). Diese werden durch Komplexierung von gegensinnig geladenen Polyelektrolyten (PEL) hergestellt. Bei dieser Komplexierung können die PEK in Form von dispergierten kugelförmigähnlichen PEK-Nanopartikeln gebildet werden. Diese PEK-Nanopartikel werden durch kontrolliertes Mischen von Polykation- und Polyanionlösungen in nichtstöchiometrischen molaren Verhältnissen erhalten, [V. A. Kabanov, u. a. (1984). *Pure Appl. Chem.* 56, 343–354; B. Philipp, u. a. (1989). *Prog. Polym. Sci.* 14, 91–172]. PEK-Nanopartikel bestehen aus einem eher hydrophoben ladungskompensierten Kern und einer hydrophilen Schale, die durch den jeweiligen Überschuss-PEL (Polykation oder Polyanion) gebildet wird. PEK-Nanopartikel sind unter anderem für die Oberflächenmodifizierung von technischen Substraten, [X. Feng, u. a. (2007) *Biomacromolecules* 8, 2161–2166] interessant. Dabei können preferentiell bereits vorgebildete Nanopartikel an das entsprechende Substrat ge-

bunden werden oder der Komplexierungsschritt erfolgt im Beisein des Substrats.

[0005] Großes Potential der PEC-Partikel wird für Nanoträgersysteme in der Volumenphase im Bereich der Biomedizin und Pharmazie gesehen [P. Dubin, u. a. (eds.) (1994). *Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology*, Springer-Verlag]

[0006] In diesem Zusammenhang sind Arbeiten von Tiyaboonchai [W. Tiyaboonchai, u. a. (2001) *J. Pharm. Sci.* 90, 902–914] bekannt, in welchen die Formulierung und Charakterisierung von Nanopartikeln aus Poly(ethylenimin) (PEI), Dextransulfat (DS) und Amphotericin B (AmB) beschrieben ist. AmB ist ein antifungaler AS bei systemischen Pilzinfektionen, wird aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit nicht vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Ebenfalls ist die Entwicklung eines Brustkrebstherapeutikums auf der Basis von Mikropartikeln aus Chitosan/Alginat untersucht worden [G. Coppi, u. a. (2009). *Int. J. Pharmaceut.* 367, 127–132], an welchen die Aufnahme und die zeitabhängige Abgabe von Tamoxifen geprüft wurde.

[0007] Weiterhin wurden die Aufnahme von Salbutamol, einem Asthmatherapeutikum, an Komplexpartikeln aus den zwei entgegengesetzt geladenen Proteinen Gelatine A und Gelatine B im Submikrometerbereich und dessen verzögerte Abgabe in gastrosimulierende Flüssigkeiten beschrieben [A. Tiwari, u. a. (2009). *Biomacromolecules* 10, 184–189]. Salbutamol wurde während und nach der Komplexierung zugegeben. Als eine wichtige Triebkraft der Freigabe wurde die osmotische Druckdifferenz zwischen Partikelinnerem und Umgebung genannt. Auch interessant in Bezug auf die Erfindung sind Arbeiten zur Nutzung von PEK-Partikeln als Trägersysteme generell für Proteine [W. Ouyang, u. a. (2006). *Macromol. Biosci.* 6, 929–941], speziell für Wachstumsfaktoren (VEGF) (Chitosan/Dextransulfat) [M. Huang, u. a. (2007) *Biomacromolecules* 8, 1607–1614] aber auch für Plasmid-DNA [W. Tiyaboonchai, u. a. (2003) *Eur. J. Pharm. Sci.* 19, 191–202].

[0008] Nachteile bei den bekannten technischen Lösungen für Drug-Delivery-Systeme bestehen vor allem in der noch nicht ausreichenden Zielgenauigkeit bei lokal gesteuerten Freisetzungen von AS an den gewünschten Stellen sowie in der Geschwindigkeit und Menge der Abgabe der AS.

[0009] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Angabe eines Verfahrens zur Herstellung eines Drug-Delivery-Systems auf der Basis von Polyelektrolytkomplexen, welches auf einfache und gut reproduzierbare Art und Weise ein Drug-Delivery-System erzeugt, welches lokal gezielt und steuerbar verzögert Arzneistoffe frei gibt.

[0010] Die Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen angegebene Erfindung gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind Gegenstand der Unteransprüche.

[0011] Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines Drug-Delivery-Systems auf der Basis von Polyelektrolytkomplexen werden Polyanionen und Polykationen in einem nichtstöchiometrischen Verhältnis, bezogen auf die geladenen Monomereinheiten in einer Flüssigkeit gemischt, wobei ein Arzneistoff entweder vor, während oder nach der Mischung der Polyelektrolyte zugegeben wird, oder ein ladungstragender Arzneistoff und ein entgegengesetzt geladener Polyelektrolyt gemischt werden, und nach der Mischung der entstandene Polyelektrolyt-Komplex auf die Oberfläche oder den Oberflächenbereich eines medizinischen Mittels aufgebracht wird oder direkt an den Ort positioniert wird, wo der Arzneistoff freigesetzt werden soll.

[0012] Vorteilhafterweise werden als Polyanionen anionische Polypeptide, Poly(L-Glutaminsäure), Poly(D-Glutaminsäure), anionische Polysaccharide, Dextransulfat, Heparin, Cellulosesulfat, Carboxymethylcellulose, Carboxymethylstärke, Alginat, Carrageenan, Xanthan, Hyaluronsäure, Poly(acrylsäure) eingesetzt.

[0013] Ebenfalls vorteilhafterweise werden als Polykationen kationische Polypeptide, (Poly(L-Lysin), Poly(D-Lysin), kationische Polysaccharide, Diethylaminoethyl(DEAE)dextran, Chitosan, kationische Stärke, Poly(methylen-co-guanidin), Poly(ethylenimin) eingesetzt.

[0014] Weiterhin vorteilhafterweise wird als Flüssigkeit Wasser mit eingestelltem pH-Wert, Ionenstärke und Temperatur, eingesetzt.

[0015] Und auch vorteilhafterweise werden Polyanionen und Polykationen in einem dem stöchiometrischen Verhältnis von 1, bezogen auf die ladungstragenden Monomereinheiten, möglichst nahe kommenden Wert gemischt.

[0016] Vorteilhaft ist es weiterhin, wenn ein Arzneistoff vor der Mischung einer Polyelektrolytlösung, während der Mischung oder nach der Mischung der Polyelektrolytlösungen zugegeben wird.

[0017] Ebenfalls vorteilhaft ist es, wenn für die Herstellung einer AS-PEK-Dispersion ein ladungstragender Arzneistoff einer der Polyelektrolytlösungen zugegeben wird.

[0018] Weiterhin vorteilhaft ist es, wenn der Arzneistoff in einer Menge zugegeben wird, die einem stöchiometrischen Verhältnis zu den geladenen Monomereinheiten eines entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten von kleiner als 1 entspricht.

[0019] Und auch vorteilhaft ist es, wenn einfache oder mehrfache anionische und/oder kationische Ladungen tragende Arzneistoffe, vorteilhafterweise Bisphosphonate (BP), oder ladungstragende Antibiotika, vorteilhafterweise Streptomycin, Gentamycin, Penicillin und/oder Nystatin eingesetzt werden.

[0020] Von Vorteil ist es auch, wenn ungeladene Arzneistoffe eingesetzt werden.

[0021] Weiterhin von Vorteil ist es, wenn als Arzneistoffe Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie beispielsweise Pantoprazol und/oder Statine (STA), wie beispielsweise Pravastatin, und/oder Proteasominhibitoren (PSI), wie beispielsweise Bortezomib, eingesetzt werden.

[0022] Ebenso ist es von Vorteil, wenn zwei und mehrere Arzneistoffe eingesetzt werden und diese gleich oder unterschiedlich verzögert freigesetzt werden.

[0023] Und auch von Vorteil ist es, wenn die Mischung der Polyelektrolyte durch präparative Prozessparameter, wie Zugabereihenfolge, Rührgeschwindigkeit, konsekutive Schritte aus Zentrifugieren-Dekantieren-Redispergieren realisiert wird.

[0024] Vorteilhaft ist es auch, wenn bei der Herstellung der nichtstöchiometrischen Mischungen aus Polyanion/Polykation und aus Polyelektrolyt/Arzneistoff, bezogen auf die geladenen Monomereinheiten der Polyelektrolyte und die geladenen Gruppen des AS, die Überschusskomponente vorgelegt und die Unterschusskomponente zudosiert wird.

[0025] Und auch vorteilhaft ist es, wenn eine PEK-Dispersion hergestellt wird, die überwiegend aus monomodal verteilten nanoskaligen Partikeln (Polyelektrolyt-Komplex-Partikeln – PEK-Partikel) mit definierter Partikelgröße und definiertem Ladungsvorzeichen besteht.

[0026] Weiterhin von Vorteil ist es, wenn PEK-Dispersionen aus polymodal verteilten nanoskaligen Partikeln mit Partikeldurchmessern im Bereich von 10 bis 1000 nm eingesetzt werden.

[0027] Und ebenfalls vorteilhaft ist es, wenn PEK-Dispersionen hergestellt werden, deren PEK-Partikel latexähnliche Eigenschaften aufweisen.

[0028] Vorteilhafterweise wird der Polyelektrolyt-Komplex mittels Adsorption, Tauchen, Sprühen, Streichen, Überfließen/Überströmen, auf die Oberfläche von medizinischen Mitteln aufgebracht und die aufgebrachte Schicht durch Temperaturerhöhung getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, wodurch eine stabile oder irreversibel oberflächengebundene Schicht hergestellt wird.

[0029] Weiterhin vorteilhafterweise wird nach dem Aufbringen des Polyelektrolyt-Komplexes die aufgebrauchte Schicht mit Wasser gespült.

[0030] Und auch von Vorteil ist es, wenn die Flüssigkeitskomponente der aufgebrauchten Schicht durch Erniedrigung des Drucks (Vakuum) entfernt wird.

[0031] Von Vorteil ist es auch, wenn als medizinische Mittel Implantate, Knochenersatzmaterialien, Wundverschlüsse, Nahtmaterialien eingesetzt werden.

[0032] Und auch vorteilhafterweise wird die direkte Positionierung des Polyelektrolyt-Komplexes durch lokales Einspritzen realisiert.

[0033] Ebenfalls vorteilhaft ist es, wenn einer der beiden oder beiden Polyelektrolytlösungen oder der Arzneistofflösung oder der Polyelektrolyt/Arzneistoff-Mischung oder der durch Mischung erhaltenen PEK-Dispersion anorganische Salze, wie beispielsweise Calciumdichlorid, und/oder Puffersubstanzen, wie beispielsweise Citratpuffer, zugegeben werden.

[0034] Mit der erfindungsgemäßen Lösung wird es erstmals möglich, durch den Einsatz von Polyelektrolytkomplexen Arzneistoffe lokal gezielt und steuerbar verzögert freizusetzen.

[0035] Erfindungsgemäß werden Polykationen und Polyanionen in einem nichtstöchiometrischen Verhältnis gemischt und der Arzneistoff (AS) vorteilhafterweise während der Mischung zugegeben. Dabei müssen die Konzentration, der pH-Wert, die Ionenstärke und das molare Verhältnis der Polyelektrolyte und des AS aufeinander abgestimmt sein, sodass ein definiertes stöchiometrisches Verhältnis bezogen auf die Monomereinheiten der beiden Polyelektrolyte eingestellt wird. Bei dem Mischen der Polykationen und -anionen in einer Flüssigkeit in einem, vorteilhafterweise leicht, nichtstöchiometrischen Verhältnis entsteht ein mindestens schwach geladener Polyelektrolyt-Komplex (PEK). Die Nettoladung des Polyelektrolytkomplexes wird durch die Überschusskomponente bestimmt, so dass das Polyanion oder anionische Monomereinheiten im Überschuss zu negativ geladenen PEK-Partikeln und das Polykation oder kationische Monomereinheiten im Überschuss zu positiv geladenen PEK-Partikeln führt. Vorteilhafterweise wird die Polyelektrolyt-Lösung mit den überschüssigen geladenen Monomereinheiten (Überschuss-Polyelektrolyt) vorgelegt und die Polyelektrolyt-Lösung mit den unterschüssigen entgegengesetzt geladenen Monomereinheiten (Unterschuss-Polyelektrolyt) zudosiert.

[0036] Je nachdem, welche Ladung die eingesetzten AS aufweisen, ist der entstehende Polyelektrolyt-Komplex vorteilhaft so aufgebaut, dass er mindes-

tens schwach gegensätzlich zu den AS geladen ist. Im Falle, dass der AS kationische oder anionische Ladungen trägt, ist der AS dann bereits Bestandteil des Komplexes.

[0037] Vorteilhafterweise sollte der entstehende Polyelektrolytkomplex mindestens eine schwache gegensätzliche Ladung zum AS aufweisen, damit der AS langzeitiger im Komplex festgehalten werden kann.

[0038] Polyelektrolyt-Komplexe liegen in der Regel als wässrige Dispersionen vor, welche im Wesentlichen aus nanoskaligen Partikeln (Polyelektrolyt-Komplex-Partikeln – PEK-Partikel) bestehen, deren wahlweise positive oder negative Nettoladung durch das Mischungsverhältnis eingestellt werden kann. PEK-Partikel haben eine weiche, latexähnliche Struktur mit einem ladungskompensierten eher hydrophoben Kern und einer geladenen hydrophilen Schale (Kern/Schale-Partikel) und sind über Methoden, wie der dynamischen Lichtstreuung oder der in-situ-ATR-FTIR-Spektroskopie in einer speziellen Durchflusszelle, nachweisbar (M. Müller, u. a. Langmuir 2005, 21, 7044–7051). Deren Partikeldurchmesser kann durch Struktur und Medienparameter im Bereich von 10–1000 nm eingestellt werden und beträgt unter Standardbedingungen in der Regel 150–300 nm. Frisch hergestellte PEK-Partikel-Dispersion weisen in der Regel verschieden breite Größenverteilungen auf, welche optional durch konsekutive Schritte aus Zentrifugation, Separation und Redispergierung erheblich verschmälert werden können.

[0039] Bei der Herstellung von AS-beladenen PEK-Partikeln wird der AS sowohl in den Partikelkern eingebaut als auch in die Partikelschale angelagert.

[0040] Erfindungsgemäß werden die AS-beladenen PEK-Partikel auf biomedizinisch relevante Oberflächen des medizinischen Mittels aufgebracht. Die Abscheidung kann durch Eintauchen und Adsorption, Überströmen, Ausstreichen oder Aufsprühen jeweils gefolgt von einem Trocknungsschritt erfolgen.

[0041] Dabei bilden die PEK-Partikel nach dem Aufbringen auf die Oberfläche des medizinischen Mittels und Entfernung der Flüssigkeit eine latex-ähnliche Schicht, die aus den immer noch relativ weichen oder teilweise fusionierten PEK-Partikeln mit den AS besteht. Falls das medizinische Mittel geladene funktionelle Gruppen an der Oberfläche besitzt, werden vorteilhafterweise die dazu entgegengesetzt geladenen PEK-Partikel aufgebracht.

[0042] Nach Einbringung eines so modifizierten medizinischen Mittels an die gewünschte Stelle und Umgebung, beispielsweise eines Implantates in ein Gewebe, wird der AS freigesetzt. Dabei wird der an der Schale der PEK-Partikel befindliche AS im Mi-

lieu der Umgebung (u. a. extrazelluläre Gewebeflüssigkeit, Blut) des medizinischen Mittels zuerst freigesetzt. Danach werden die sich weiter im Inneren der PEK-Partikel befindlichen AS verzögert freigesetzt. Bei der Freisetzung spielen diffusive und osmotische Prozesse eine Rolle.

[0043] Die steuerbar verzögerte Freisetzung des AS aus dem PEK wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, dass die AS sich teilweise im PEK-Partikelkern und teilweise an der Partikelschale befinden.

[0044] Als Freisetzungsmitteln werden vorteilhafterweise wässrige Lösungen, nach sinnvoller Einstellung und Wahl von Salzkonzentration, Puffersubstanztyp und pH-Wert eingesetzt.

[0045] Die nach der Aufbringung auf die Oberfläche des medizinischen Mittels entstehenden PEK-Partikel/AS-Schichten sind stabil gegen Ablösung in Wasser und verschiedenen Pufferlösungen. Dadurch stellen sie keine negative Beeinflussung für das umgebende Gewebe dar und können beispielsweise auch mit dem medizinischen Mittel später wieder entfernt werden.

[0046] Die Wirkungsweise einer solchen abgeschiedenen AS-beladenen PEK-Dispersion ergibt sich aus dem Vergleich zum abgeschiedenen reinen Wirkstoff: Für den im und am PEK-Partikel gebundenen AS ergibt sich eine im Vergleich zur reinen AS-Schicht verzögerte Freisetzungskinetik in Kontakt zum wässrigen Freisetzungsmitteln.

[0047] Besonders vorteilhaft ist bei der Abscheidung auf medizinischen Mitteln, dass die abgeschiedenen Schichten aus PEK-Partikel/AS im Wesentlichen fest auf der Oberfläche haften und irreversibel abgeschieden sind.

[0048] Bei medizinischen implantatgestützten regenerativen Operationen werden die PEK-Partikel/AS-Dispersionen direkt durch Eintauchen, Sprühen oder Ausstreichen mit nachfolgender Trocknung auf das Implantat aufgebracht. Dabei kann einstellbar bereits initial ein Anteil des AS und der Rest postoperativ verzögert freigesetzt werden.

[0049] Die Freisetzung des AS kann durch Variation der kationischen und anionischen Polymersysteme (u. a. Struktur, Ladungsdichte, Molekulargewicht), das stöchiometrische Mischungsverhältnis, das Verhältnis AS/Polyelektrolyt, die Verwendung von Hilfsstoffen wie niedermolekulare Salzionen und durch weitere Änderungen im Präparationsprotokoll individuell an die biomedizinische Anwendung angepasst werden.

[0050] Die Vorteile des erfindungsgemäß hergestellten Drug-Delivery-Systems gegenüber den bekann-

ten Systemen, wie Liposomen oder Hohlkapseln, sind folgende:

- Größenskalierbarkeit der PEK-Partikel von 10–1000 nm über Polyelektrolyt- und Partikel-Dimension und Medienparameter (Konzentration, pH, Ionenstärke);
- Adhärenzbarkeit der PEK/AS-Schichten durch Adsorption (nass) oder Verfilmung (trocken) unter Erhalt von Form und Funktion am medizinischen Mittel (Therapie) oder auch an Modellsubstraten (Screening, Kombinatorik);
- Einstellbares Bindungs- oder Freisetzungspotential des AS durch Art der Wechselwirkung (Elektrostatik oder physikalischer Einschluss), Polymer- oder Partikelstruktur und -größe;
- Variabilität hinsichtlich des AS.

[0051] Nachfolgend wird die Erfindung an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert.

Beispiel 1

[0052] Als AS wurde ein Bisphosphonat (Pamidronat), ein zugelassenes Mittel zur Osteoporostherapie, eingesetzt. Die AS beladene PEK-Dispersion wurde durch Mischen einer 0.001 M Dextransulfatlösung (Substitutionsgrad DS \approx 3) mit einer 0.001 M Poly(L-lysin)-(PLL)-Lösung, welche vorher mit einer 0.01 M Bisphosphonat-(BP)-Lösung und einer 0.01 m Calciumdichlorid-(CaCl₂)-Lösung, beide in molaren Verhältnissen 4:1 (PLL/BP und PLL/CaCl₂), gemischt wurde, im Volumenverhältnis 3:10 hergestellt. Bei der Herstellung der nichtstöchiometrischen Mischungen aus der Dextransulfatlösung und der Poly(L-lysin)-Lösung (Polyanion und Polykation) und aus Polyelektrolyt/AS wurde jeweils die Überschusskomponente (Poly(L-lysin)) vorgelegt und die Unterschusskomponente (Dextransulfat) zudosiert.

[0053] 50 Mikroliter dieser AS-beladenen PEK-Dispersion wurden auf ein anorganisches planares Modellsubstrat aus Germanium ausgestrichen und im Trockenschrank bei 50°C eingetrocknet. Die Messung der Freisetzung des Bisphosphonats und der Stabilität der PEK-Trägerschicht erfolgte über spektroskopische Verfahren. Nach 24 Stunden ergab sich eine relative Abnahme des Bisphosphonatgehalts der PEK/AS-Schicht von ca. 50%. Die PEK-Trägerschicht blieb nach Freisetzung des Bisphosphonats stabil auf dem Substrat gebunden. Für eine wie im Fall von PEK/AS auf dem selben Modellsubstrat ausgestrichene und eingetrocknete Schicht des reinen Bisphosphonats ergab sich nach 1 Minute eine sofortige Ablösung und damit eine relative Abnahme des Bisphosphonatgehalts von ca. 100%.

ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Nicht-Patentliteratur

- B. Malafaya, u. a. (2002): Curr. Opinion Solid State Mater. Sci. 6, 283–312 (Part I),. 297–312. (Part II) [0002]
- H. Tamba, u. a. (2005). Adv. Drug Deliv. Rev. 57, 357–376 [0003]
- G. B. Sukhorukov, u. a. (2005). Small 182, 194–200 [0003]
- H. Ringsdorf (1975). Polym. Sci. Polymer Symp. 51, 135–153 [0003]
- D. D. Lasic (1998). Medical applications of Liposomes, Papahadjopoulos D., Ed.; Elsevier.; M. Antonietti, S. Förster (2003). Advanced Materials 15, 1323–1333 [0003]
- A. I. Petrov, u. a. (2005). Biotechnol. Prog. 21, 918–925 [0003]
- K. Köhler, u. a. (2004) Macromolecules 37, 9546–9550 [0003]
- V. A. Kabanov, u. a. (1984). Pure Appl. Chem. 56, 343–354 [0004]
- B. Philipp, u. a. (1989). Prog. Polym. Sci. 14, 91–172 [0004]
- X. Feng, u. a. (2007) Biomacromolecules 8, 2161–2166 [0004]
- P. Dubin, u. a. (eds.) (1994). Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology, Springer-Verlag [0005]
- W. Tiyaboonchai, u. a. (2001) J. Pharm. Sci. 90, 902–914 [0006]
- G. Coppi, u. a. (2009). Int. J. Pharmaceut. 367, 127–132 [0006]
- A. Tiwari, u. a. (2009). Biomacromolecules 10, 184–189 [0007]
- W. Ouyang, u. a. (2006). Macromol. Biosci. 6, 929–941 [0007]
- M. Huang, u. a. (2007) Biomacromolecules 8, 1607–1614 [0007]
- W. Tiyaboonchai, u. a. (2003) Eur. J. Pharm. Sci. 19, 191–202 [0007]
- M. Müller, u. a. Langmuir 2005, 21, 7044–7051 [0038]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Drug-Delivery-Systems auf der Basis von Polyelektrolytkomplexen, bei dem Polyanionen und Polykationen in einem nichtstöchiometrischen Verhältnis, bezogen auf die geladenen Monomereinheiten in einer Flüssigkeit gemischt werden, wobei ein Arzneistoff entweder vor, während oder nach der Mischung der Polyelektrolyte zugegeben wird, oder ein ladungstragender Arzneistoff und ein entgegengesetzt geladener Polyelektrolyt gemischt werden, und nach der Mischung der entstandene Polyelektrolyt-Komplex auf die Oberfläche oder den Oberflächenbereich eines medizinischen Mittels aufgebracht wird oder direkt an den Ort positioniert wird, wo der Arzneistoff freigesetzt werden soll.
2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem als Polyanionen anionische Polypeptide, Poly(L-Glutaminsäure), Poly(D-Glutaminsäure), anionische Polysaccharide, Dextransulfat, Heparin, Cellulosesulfat, Carboxymethylcellulose, Carboxymethylstärke, Alginate, Carrageenan, Xanthan, Hyaluronsäure, Poly(acrylsäure) eingesetzt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem als Polykationen kationische Polypeptide, (Poly(L-Lysin), Poly(D-Lysin), kationische Polysaccharide, Diethylaminoethyl(DEAE)dextran, Chitosan, kationische Stärke, Poly(methylen-co-guanidin), Poly(ethylenimin) eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem als Flüssigkeit Wasser mit eingestelltem pH-Wert, Ionenstärke und Temperatur, eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem Polyanionen und Polykationen in einem dem stöchiometrischen Verhältnis von 1, bezogen auf die ladungstragenden Monomereinheiten, möglichst nahe kommenden Wert gemischt werden.
6. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem ein Arzneistoff vor der Mischung einer Polyelektrolytlösung, während der Mischung oder nach der Mischung der Polyelektrolytlösungen zugegeben wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem für die Herstellung einer AS-PEK-Dispersion ein ladungstragender Arzneistoff einer der Polyelektrolytlösungen zugegeben wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem der Arzneistoff in einer Menge zugegeben wird, die einem stöchiometrischen Verhältnis zu den geladenen Monomereinheiten eines entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten von kleiner als 1 entspricht.
9. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem einfache oder mehrfache anionische und/oder kationische Ladungen tragende Arzneistoffe, vorteilhafterweise Bisphosphonate (BP), oder ladungstragende Antibiotika, vorteilhafterweise Streptomycin, Gentamycin, Penicillin und/oder Nystatin eingesetzt werden.
10. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem ungeladene Arzneistoffe eingesetzt werden.
11. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem als Arzneistoffe Protonenpumpeninhibitoren (PPI), wie beispielsweise Pantoprazol und/oder Statine (STA), wie beispielsweise Pravastatin, und/oder Proteasominhibitoren (PSI), wie beispielsweise Bortezomib, eingesetzt werden.
12. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem zwei und mehrere Arzneistoffe eingesetzt werden und diese gleich oder unterschiedlich verzögert freigesetzt werden.
13. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Mischung der Polyelektrolyte durch präparative Prozessparameter, wie Zugabereihenfolge, Rührgeschwindigkeit, konsekutive Schritte aus Zentrifugieren-Dekantieren-Redispergieren realisiert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem bei der Herstellung der nichtstöchiometrischen Mischungen aus Polyanion/Polykation und aus Polyelektrolyt/Arzneistoff, bezogen auf die geladenen Monomereinheiten der Polyelektrolyte und die geladenen Gruppen des AS, die Überschusskomponente vorgelegt und die Unterschusskomponente zudosiert wird.
15. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem eine PEK-Dispersion hergestellt wird, die überwiegend aus monomodal verteilten nanoskaligen Partikeln (Polyelektrolyt-Komplex-Partikeln – PEK-Partikel) mit definierter Partikelgröße und definiertem Ladungsvorzeichen besteht.
16. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem PEK-Dispersionen aus polymodal verteilten nanoskaligen Partikeln mit Partikeldurchmessern im Bereich von 10 bis 1000 nm eingesetzt werden.
17. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem PEK-Dispersionen hergestellt werden, deren PEK-Partikel latexähnliche Eigenschaften aufweisen.
18. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem der Polyelektrolyt-Komplex mittels Adsorption, Tauchen, Sprühen, Streichen, Überfließen/Überströmen, auf die Oberfläche von medizinischen Mitteln aufgebracht wird und die aufgebrachte Schicht durch Temperaturerhöhung getrocknet und das Lösungsmittel entfernt wird, wodurch eine stabile oder irreversibel oberflächengebundene Schicht hergestellt wird.

19. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem nach dem Aufbringen des Polyelektrolyt-Komplexes die aufgebraachte Schicht mit Wasser gespült wird.

20. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Flüssigkeitskomponente der aufgebraachten Schicht durch Erniedrigung des Drucks (Vakuum,) entfernt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem als medizinische Mittel Implantate, Knochenersatzmaterialien, Wundverschlüsse, Nahtmaterialien eingesetzt werden.

22. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die direkte Positionierung des Polyelektrolyt-Komplexes durch lokales Einspritzen realisiert wird.

23. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem einer der beiden oder beiden Polyelektrolytlösungen oder der Arzneistofflösung oder der Polyelektrolyt/Arzneistoff-Mischung oder der durch Mischung erhaltenen PEK-Dispersion anorganische Salze, wie beispielsweise Calciumdichlorid, und/oder Puffersubstanzen, wie beispielsweise Citratpuffer, zugegeben werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen