

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 246742 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **444367**

(22) Data zgłoszenia: **2023.04.11**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.10.14 BUP 42/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2025.03.03 WUP 09/2025**

(51) MKP:

G01N 33/15 (2006.01)

G01N 13/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

B01F 31/31 (2022.01)

B01F 101/23 (2022.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**PHYSIOLUTION POLSKA SPÓŁKA
Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ,
Wrocław, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**MICHALINA NESTOROWICZ, Wrocław, PL
MARCELA STANISZEWSKA, Wrocław, PL
JADWIGA PASZKOWSKA, Wrocław, PL
GRZEGORZ GARBARZ, Wrocław, PL
GRZEGORZ BANACH, Wrocław, PL
JUSTYNA DOBOSZ, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Stenzel, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Urządzenie do umieszczania farmaceutycznej postaci leku

PL 246742 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest urządzenie do umieszczania stałej farmaceutycznej postaci leku w komorach przepływowych, które stanowią układy do badania rozpuszczania leków doustnych.

Komory przepływowe to aparaty do uwalniania stałej farmaceutycznej postaci leku, przy czym niektóre z komór przepływowych dodatkowo symulują warunki występujące w przewodzie pokarmowym poprzez wywieranie na doustną postać leku ciśnienia o fizjologicznej wartości, a więc do około 500 mbar. Standardowe komory składają się z naczynia przepływowego o zadanym przekroju i sztywnych ścianach. Istnieje natomiast szereg aparatów, których ściany są elastyczne i przez które wywierane jest ciśnienie na badaną postać leku, tak aby zasymulować perystaltykę przewodu pokarmowego, poprzez naciski mechaniczne na postać leku, na przykład poprzez wprowadzenie medium o podwyższonym ciśnieniu pomiędzy wewnętrzną (elastyczną) i zewnętrzną (nieelastyczną) ścianą komory przepływowej co powoduje zawężenie się elastycznej ściany i ściśnięcie badanej postaci leku. Przykładem takiego urządzenia jest PhysioCell firmy Physiolution Polska.

Zarówno w standardowych, jak i niestandardowych aparatach badaną postać leku można umieścić bezpośrednio w aparacie. Farmaceutyczne postacie leku o niskiej gęstości unoszą się w takich aparatach na powierzchni medium, czyli nie stykają się całą swoją objętością z medium do uwalniania, więc rozpuszczanie staje się nierównomierne. Częściowym rozwiązaniem tego problemu w standardowych aparatach jest zastosowanie metalowego uchwytu na lek, tak zwanego sinkera. Taki uchwyt ma dużą gęstość, która pozwala utrzymać badaną postać leku pod powierzchnią cieczy (medium). Uchwytów te są jednak wykonane z materiału, który nie podlega znacznym odkształceniom w niskich ciśnieniach (do około 500 mbar), stąd ciśnienia te nie są przenoszone na badaną postać leku. Celem konstrukcji niestandardowych aparatów jest z kolei przetestowanie postaci leku w warunkach fizjologicznych fal ciśnienia.

W stanie techniki, przykładowo ze zgłoszenia US2010037713A1, znane są uchwyty na postać leku w formie koszyczka, w którym umieszczana jest postać leku, koszyczek jest następnie zanurzany pod powierzchnię cieczy. Koszyczek jest skonstruowany z materiałów, które są w stanie wytrzymać długotrwałą ekspozycję na kwaśne i zasadowe pH z i/lub bez różnych środków powierzchniowo czynnych powszechnie stosowanych w analizie rozpuszczania farmaceutyków. Preferowanym materiałem jest elektropolerowana stal nierdzewna.

W innych znanych przykładowych rozwiązaniach, koszyczek jest dodatkowo wyposażony w balon, który w określonych punktach czasowych jest pompowany i wywiera ciśnienie na postać leku. Wadą tego rozwiązania jest niesymetryczne przyłożenie ciśnienia oraz przeciskanie niektórych postaci leku przez koszyczek, co stanowi niepożądany efekt.

Znany jest też sinker stosowany w modelu ESIN (ang. Engineered Stomach and small INtestine). Sinker ten ma postać koszyka, wewnątrz którego można umieścić postać farmaceutyczną leku. Koszyk jest perforowany, aby umożliwić kontakt postaci leku z płynami i ma możliwość zamontowania na uchwycie w systemie in vitro. Sinker nie pozwala jednak na wywieranie nacisku mechanicznego na postać leku.

Znane są też sinkery, tak zwane standardowe, występujące między innymi w postaci spirali, wewnątrz której umieszcza się postać leku lub w postaci uchwytu z trzema ramionami, przykładowo ze zgłoszenia patentowego US4669771 A, w którym kilka sprężystych „palców” chwytających otacza stożkową przestrzeń wystarczająco dużą, aby przyjąć i utrzymać postać leku. Palce są połączone na jednym końcu ramionami łączącymi tworząc przestrzeń utrzymującą do której wprowadza się postać leku. Palce są również sprężyste odchylone względem siebie do pozycji spoczynkowej, w której odległość między palcami jest dostosowana do zapobiegania przechodzeniu postaci leku między palcami i poza przestrzeń podczas zanurzenia. Korzystnie, opisany sinker wykonany jest z materiału o gęstości większej niż gęstość wody do zatapiania postaci leku, której gęstość jest mniejsza niż gęstość wody. Przykładowo uchwyt jest uformowany z tworzywa sztucznego lub innego materiału odpornego na działanie kwasu, aby zapobiec korozji uchwytu spowodowanej kontaktem z kwasem podczas testów zanurzeniowych.

Powyżej przedstawione sinkery co prawda nie stanowią bariery dla rozpuszczania postaci leku, ale nie pozwalają na wywieranie nacisku mechanicznego na postać leku.

Przedmiotowy wynalazek umożliwia oddziaływanie wprowadzonego ciśnienia na postać leku, przy czym opór stawiany temu ciśnieniu przez wynalazek jest pomijalny. Jednocześnie badana postać leku jest umieszczona w zdefiniowanym miejscu w komorze przepływowej i jest całkowicie zanurzona w cieczy (medium), co umożliwia jej rozpad i rozpuszczenie w powtarzalnych warunkach prowadzenia

eksperymentu. Wynalazek zatem rozwiązuje problem unoszenia się postaci leku oraz jej niepowtarzalnego ułożenia w aparacie – obie te cechy mają niekorzystny wpływ na powtarzalność wyników prowadzonych testów. Wynalazek rozwiązuje równocześnie problem nieprzenoszenia nacisków mechanicznych na badaną postać leku przez standardowe uchwyty.

Wynalazek umożliwia całkowite zanurzenie badanej doustnej postaci leku o właściwościach flotacyjnych (na przykład kapsułki) w medium (cieczy) w określonym miejscu w komorze uwalniania jednocześnie nie ograniczając działania, na postać leku, ciśnienia cieczy, w którym się znajduje.

Urządzenie do umieszczania farmaceutycznej postaci leku, zawierające element uchwytowy mający co najmniej 3 żebra, charakteryzujące się tym, że żebra elementu uchwytowego zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwytowego tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń do umieszczania w niej postaci leku, przy czym urządzenie jest wykonane z elastycznego materiału przenoszącego nacisk na postać leku.

Korzystnie, urządzenie wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu A zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 90 stopni.

Korzystnie, urządzenie wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu D zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 45 stopni, korzystnie mającej twardość 40 stopni.

Korzystnie, żebra elementu uchwytowego są wygięte tak, że element uchwytowy ma kształt owalny.

Korzystnie, do części proksymalnej elementu uchwytowego dołączony jest element mocujący tak, że żebra elementu uchwytowego wychodzą z części dystalnej elementu mocującego, przy czym element mocujący ma kształt rurowy a w swojej części dystalnej zawiera co najmniej 2 żebra łączące się z proksymalną częścią elementu uchwytowego, przy czym element uchwytowy i element mocujący są utworzone jako monolityczna całość. Dodatkowo wewnątrz elementu uchwytowego znajduje się pierwsza przestrzeń, natomiast wewnątrz elementu mocującego znajduje się druga przestrzeń, gdzie pierwsza przestrzeń i druga przestrzeń są ze sobą bezpośrednio połączone.

Korzystnie, element uchwytowy ma 4 żebra.

Korzystnie, element mocujący ma 3 żebra.

Korzystnie, element mocujący ma 4 żebra.

Korzystnie, żebra części mocującej są proste.

Korzystnie, część proksymalna elementu uchwytowego ma formę pierścienia, z którego wychodzą żebra a część dystalna elementu uchwytowego ma formę płaskiej podstawy, do której schodzą się żebra.

Korzystnie, element mocujący jest mocowany swoją częścią proksymalną w urządzeniu do testowania rozpuszczalności farmaceutycznej postaci leku.

Korzystnie, średnica wewnętrzna elementu uchwytowego w najszerszym miejscu zawiera się w przedziale pomiędzy 5 mm a 18 mm.

Korzystnie, odległość od części dystalnej do części proksymalnej elementu uchwytowego zawiera się w przedziale pomiędzy 12 mm a 40 mm.

Korzystnie, do jednego z końców elementu uchwytowego dołączony jest element obciążający.

Korzystnie, wewnątrz elementu uchwytowego przy jednym z końców umieszczony jest element obciążający.

Korzystnie, urządzenie wytworzono techniką druku 3D.

Przedmiot wynalazku widoczny jest na rysunku, na którym:

fig. 1 przedstawia wariant urządzenia do umieszczania farmaceutycznej postaci leku z trzema żebrowymi i elementem obciążającym w widoku izometrycznym;

fig. 2 – wariant urządzenia z czterema żebrowymi i elementem obciążającym w przekroju oraz rzutach z góry i z dołu;

fig. 3 – wariant urządzenia z trzema żebrowymi i elementem obciążającym umieszczonym wewnątrz urządzenia w widoku izometrycznym;

fig. 4 – wariant urządzenia zawierający element uchwytowy oraz element mocujący w widoku izometrycznym;

fig. 5a i 5b – urządzenie do umieszczania farmaceutycznej postaci leku zamontowane w komorze przepływowej, odpowiednio w widoku z zewnątrz oraz w przekroju;

fig. 6 – wykres rozpuszczania aktywnej postaci farmaceutycznej pokazujący powtarzalność zastosowania wynalazku.

W przykładzie wykonania, pokazanym na fig. 1, urządzenie 1 do umieszczania farmaceutycznej postaci leku zawiera element uchwytowy 2 mający 3 żebra, które zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwytowego 2 tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń A, w której umieszczana jest postać leku. Na jednym z końców urządzenia 1 zamocowany jest element obciążający 6 dzięki któremu urządzenie 1 wraz z postacią leku nie unosi się na powierzchni medium (cieczy) tylko jest w nim całkowicie zanurzone.

W przykładzie wykonania pokazanym na fig. 2 urządzenie 1 zawiera element uchwytowy 2 mający 4 żebra, które zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwytowego 2 tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń A, w której umieszczana jest postać leku. Na jednym z końców urządzenia 1 zamocowany jest element obciążający 6 dzięki któremu urządzenie 1 wraz z postacią leku nie unosi się na powierzchni medium (cieczy) tylko jest w nim całkowicie zanurzone.

W przykładzie wykonania pokazanym na fig. 3 urządzenie 1 zawiera element uchwytowy 2 mający 3 żebra, które zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwytowego 2 tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń A, w której umieszczana jest postać leku. Dodatkowo wewnątrz elementu uchwytowego 2, przy jednym z końców, umieszczony jest element obciążający 6, który utrzymuje urządzenie 1 wraz z badaną postacią leku pod powierzchnią medium. W kolejnym przykładzie wykonania element uchwytowy 2 ma 4 żebra.

W jednym przykładzie wykonania urządzenia 1 żebra elementu uchwytowego 2 urządzenia 1, są wygięte tak, że element uchwytowy 2 ma kształt owalny.

W kolejnym przykładzie wykonania urządzenia 1 element obciążający 6 jest ołowianym ciężarkiem.

W przykładzie wykonania przedstawionym na fig. 4 urządzenie 1 zawiera element uchwytowy 2 mający 4 żebra, które zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwytowego 2 tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń A, w której umieszczana jest postać leku. Do części proksymalnej elementu uchwytowego 2 dołączony jest element mocujący 3 tak, że żebra elementu uchwytowego 2 wychodzą z części dystalnej elementu mocującego 3. Element mocujący 3 ma kształt rurowy a w swojej części dystalnej zawiera 4 żebra łączące się z proksymalną częścią elementu uchwytowego 2. Element uchwytowy 2 i element mocujący 3 są utworzone jako monolityczna całość. Poza pierwszą przestrzenią A znajdującą się wewnątrz elementu uchwytowego 2 w urządzeniu 1 jest druga przestrzeń B umiejscowiona wewnątrz elementu mocującego 3. Pierwsza przestrzeń A i druga przestrzeń B są ze sobą bezpośrednio połączone. W przykładzie wykonania żebra elementu uchwytowego 2 są wygięte tak, że element uchwytowy 2 ma kształt owalny. W innym przykładzie wykonania element mocujący 3 ma 3 żebra. W kolejnym przykładzie wykonania żebra części mocującej 3 są proste.

W kolejnym przykładzie wykonania urządzenia 1 część proksymalna elementu uchwytowego 2 ma formę pierścienia 5 z którego wychodzą żebra a część dystalna elementu uchwytowego 2 ma formę płaskiej podstawy 4 do której schodzą się żebra. Do pierścienia 5 dochodzą także żebra elementu mocującego 3 wychodzące z części dystalnej elementu mocującego 3.

W jednym przykładzie wykonania urządzenia 1 średnica wewnętrzna elementu uchwytowego 2 w najszerszym miejscu zawiera się w przedziale pomiędzy 5 mm a 18 mm. W przykładzie wykonania pokazanym na fig. 1 średnica wewnętrzna elementu uchwytowego 2 urządzenia 1 w najszerszym miejscu ma 5 mm, natomiast w przykładzie wykonania pokazanym na fig. 4 średnica wewnętrzna elementu uchwytowego 2 urządzenia 1 w najszerszym miejscu ma 11 mm.

W przykładzie wykonania urządzenia 1 odległość od części dystalnej do części proksymalnej elementu uchwytowego 2 zawiera się w przedziale pomiędzy 12 mm a 40 mm. W przykładzie wykonania pokazanym na fig. 1 odległość od części dystalnej do części proksymalnej elementu uchwytowego 2 urządzenia 1 ma 35 mm, natomiast w przykładzie wykonania pokazanym na fig. 4 odległość od części dystalnej do części proksymalnej elementu uchwytowego 2 urządzenia 1 ma 32 mm.

Wymiary urządzenia 1 dostosowuje się do rozmiarów kapsułki, w której znajduje się postać leku testowanego w eksperymencie, uwzględniając jej pęcznienie podczas testu.

W przykładach wykonania urządzenie 1 jest wykonane z elastycznego materiału przenoszącego nacisk na postać leku, przykładowo urządzenie 1 wytworzono techniką druku 3D. W jednym przykładzie wykonania urządzenie 1 wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu A zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 90 stopni. W innym przykładzie wykonania urządzenie 1 wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu D zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 45 stopni, korzystnie mającej twardość 40 stopni.

W trakcie wykonywania badania rozpuszczania postaci leku w urządzeniu 1 umieszcza się postać leku, przykładowo kapsułkę z lekiem. Następnie urządzenie 1 mocuje się w aparacie do uwalniania, przykładowo w aparacie do uwalniania PhysioCell (Physiolution, Polska). Urządzenie 1 mocuje się tak, że element mocujący 3 urządzenia 1 jest mocowany swoją częścią proksymalną w urządzeniu do testowania rozpuszczalności farmaceutycznej postaci leku (aparacie do uwalniania). Dokładniej, do wnętrza elementu mocującego 3 urządzenia 1 wsuwa się rurkę do wyprowadzania cieczy, przy czym ciecz wywiera ciśnienie na urządzenie i postać leku.

Na fig. 6 przedstawiono wykres rozpuszczania farmaceutycznej substancji aktywnej. Badana postać leku była umieszczona w urządzeniu 1, w 10 minucie badania przyłożono do niej dwie fale ciśnienia o wartości ok. 300 mbar. Wyniki pokazują, że postać leku zareagowała na to ciśnienie – kapsułka się otworzyła i uwolniła substancję aktywną. W 30 minucie przyłożono trzy fale ciśnienia, wówczas niemal cała substancja aktywna była już rozpuszczona i wpływ ściszków i urządzenia 1 nie jest widoczny. Na wykresie wyraźnie widać dużą powtarzalność pomiędzy trzema eksperymentami, co rzadko jest osiąganym w tego typu eksperymentach bez przedmiotowego wynalazku.

Przykłady wykonania podane są tu jedynie w charakterze nieograniczających wskazań dotyczących wynalazku i nie mogą w żaden sposób ograniczać zakresu ochrony, który jest określony poprzez zastrzeżenia patentowe. Należy rozumieć, że każde rozwiązania techniczne zastosowane w urządzeniu według wynalazku mogą zostać zrealizowane za pomocą równoważnych technologii nie wykraczając przy tym poza zakres ochrony. Określenia proksymalny, dystalny, pierwszy, drugi mają wyłącznie charakter wyjaśniający ułatwiający zrozumienie przestrzenne rozmieszczenia wynalazku i w żaden sposób nie ograniczają zakresu ochrony przedstawionego w zastrzeżeniach patentowych.

Zastrzeżenia patentowe

1. Urządzenie (1), do umieszczania farmaceutycznej postaci leku, zawierające element uchwyty (2) mający co najmniej 3 żebra, **znamiennie tym**, że żebra elementu uchwyty (2) zbiegają się w części proksymalnej i części dystalnej elementu uchwyty (2) tworząc zamkniętą pierwszą przestrzeń (A) do umieszczania w niej postaci leku, przy czym urządzenie (1) jest wykonane z elastycznego materiału przenoszącego nacisk na postać leku.
2. Urządzenie (1) według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że urządzenie (1) wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu A zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 90 stopni.
3. Urządzenie (1) według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że urządzenie (1) wykonano z materiału o twardości w skali Shore'a typu D zawierającej się w przedziale pomiędzy 0 a 45 stopni, korzystnie mającej twardość 40 stopni.
4. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–3, **znamiennie tym**, że żebra elementu uchwyty (2) są wygięte tak, że element uchwyty (2) ma kształt owalny.
5. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–4, **znamiennie tym**, że do części proksymalnej elementu uchwyty (2) dołączony jest element mocujący (3) tak, że żebra elementu uchwyty (2) wychodzą z części dystalnej elementu mocującego (3), przy czym element mocujący (3) ma kształt rurowy a w swojej części dystalnej zawiera co najmniej 2 żebra łączące się z proksymalną częścią elementu uchwyty (2), przy czym element uchwyty (2) i element mocujący (3) są utworzone jako monolityczna całość, przy czym wewnątrz elementu uchwyty (2) znajduje się pierwsza przestrzeń (A), natomiast wewnątrz elementu mocującego (3) znajduje się druga przestrzeń (B), gdzie pierwsza przestrzeń (A) i druga przestrzeń (B) są ze sobą bezpośrednio połączone.
6. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–5, **znamiennie tym**, że element uchwyty (2) ma 4 żebra.
7. Urządzenie (1) według zastrz. 5 albo zastrz. 6, **znamiennie tym**, że element mocujący (3) ma 3 żebra.
8. Urządzenie (1) według zastrz. 5 albo zastrz. 6, **znamiennie tym**, że element mocujący (3) ma 4 żebra.
9. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 5–8, **znamiennie tym**, że żebra części mocującej (3) są proste.

10. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 5–9, **znamienne tym**, że część proksymalna elementu uchwytyowego (2) ma formę pierścienia (5) z którego wychodzą żebra a część dystalna elementu uchwytyowego (2) ma formę płaskiej podstawy (4) do której schodzą się żebra.
11. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 5–10, **znamienne tym**, że element mocujący (3) jest mocowany swoją częścią proksymalną w urządzeniu do testowania rozpuszczalności farmaceutycznej postaci leku.
12. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–11, **znamienne tym**, że średnica wewnętrzna elementu uchwytyowego (2) w najszerszym miejscu zawiera się w przedziale pomiędzy 5 mm a 18 mm.
13. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–12, **znamienne tym**, że odległość od części dystalnej do części proksymalnej elementu uchwytyowego (2) zawiera się w przedziale pomiędzy 12 mm a 40 mm.
14. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–4, **znamienne tym**, że do jednego z końców elementu uchwytyowego (2) dołączony jest element obciążający (6).
15. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–4, **znamienne tym**, że wewnątrz elementu uchwytyowego (2) przy jednym z końców umieszczony jest element obciążający (6).
16. Urządzenie (1) według dowolnego z zastrz. 1–15, **znamienne tym**, że urządzenie (1) wytworzono techniką druku 3D.

Rysunki

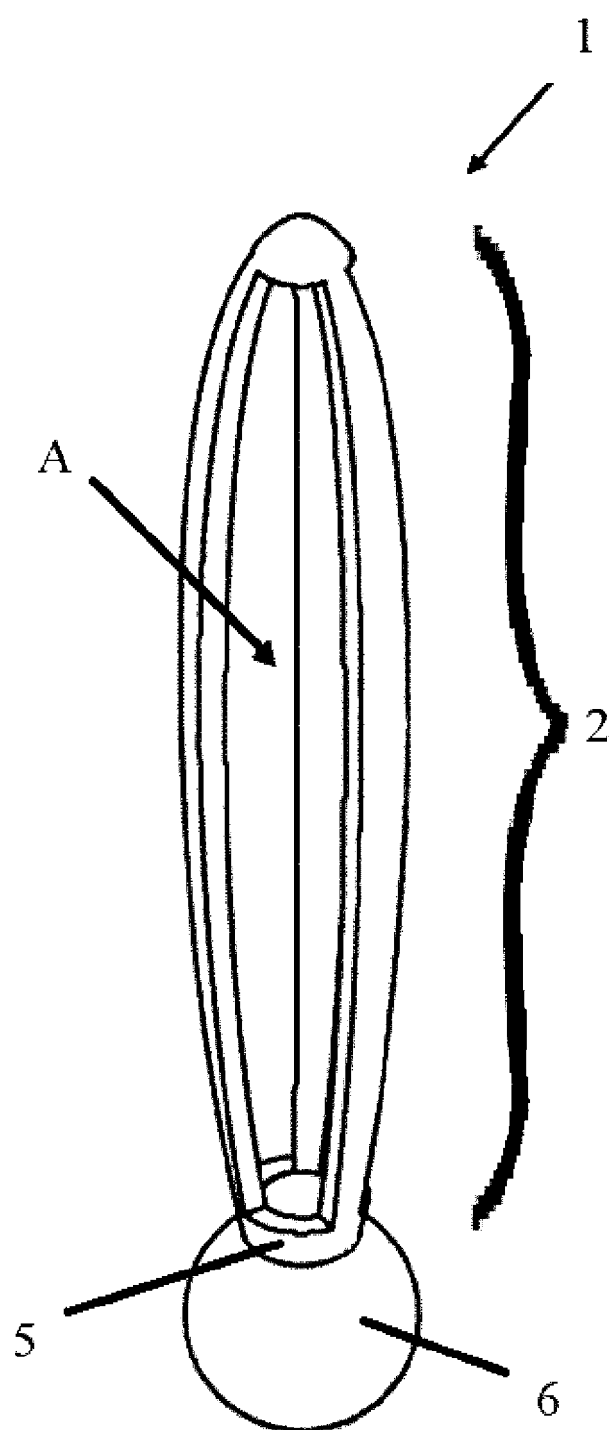


Fig. 1

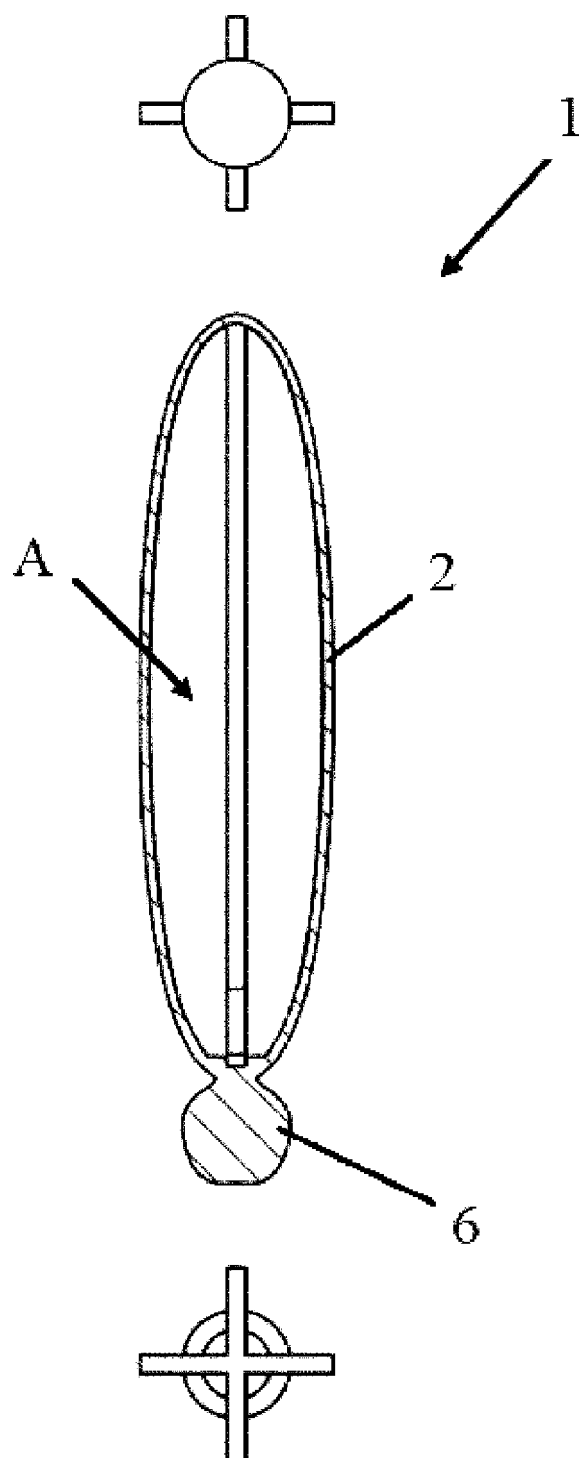


Fig. 2

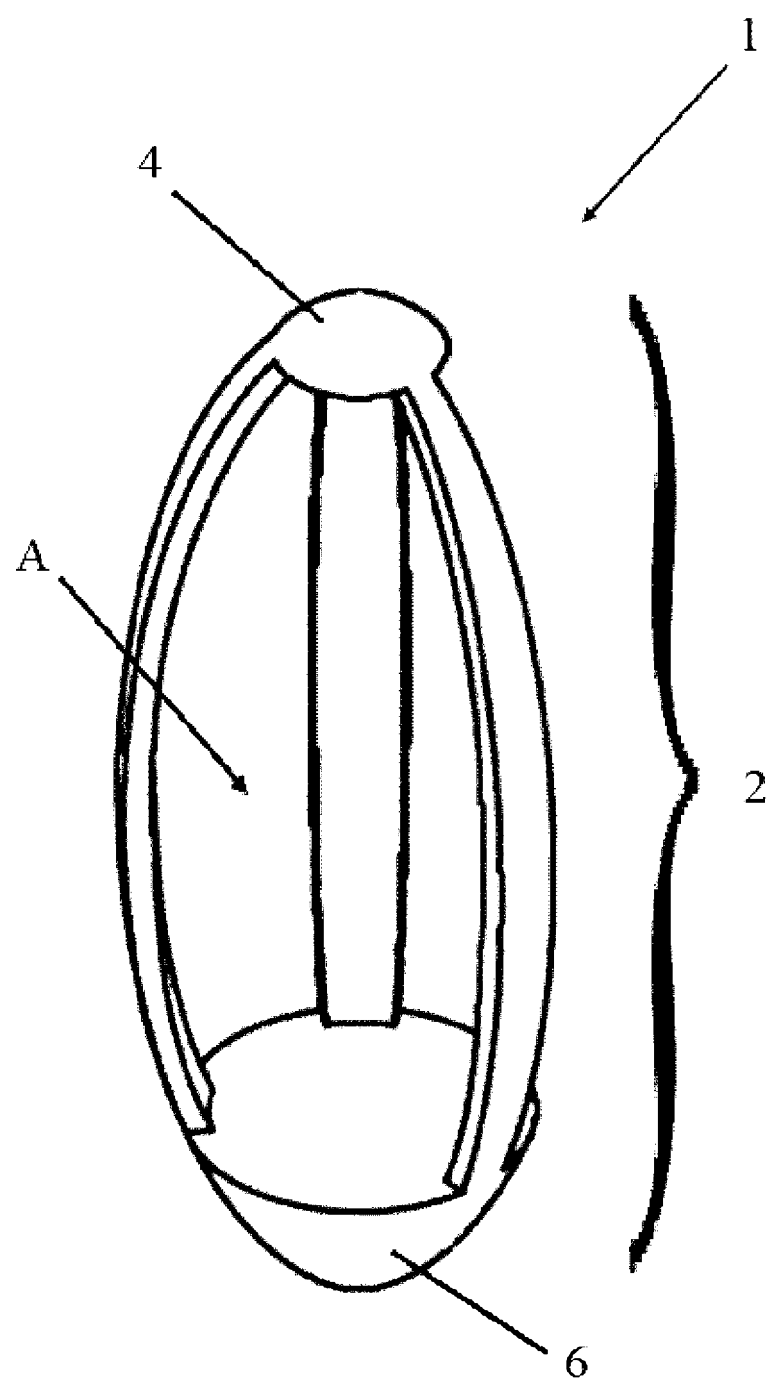


Fig. 3

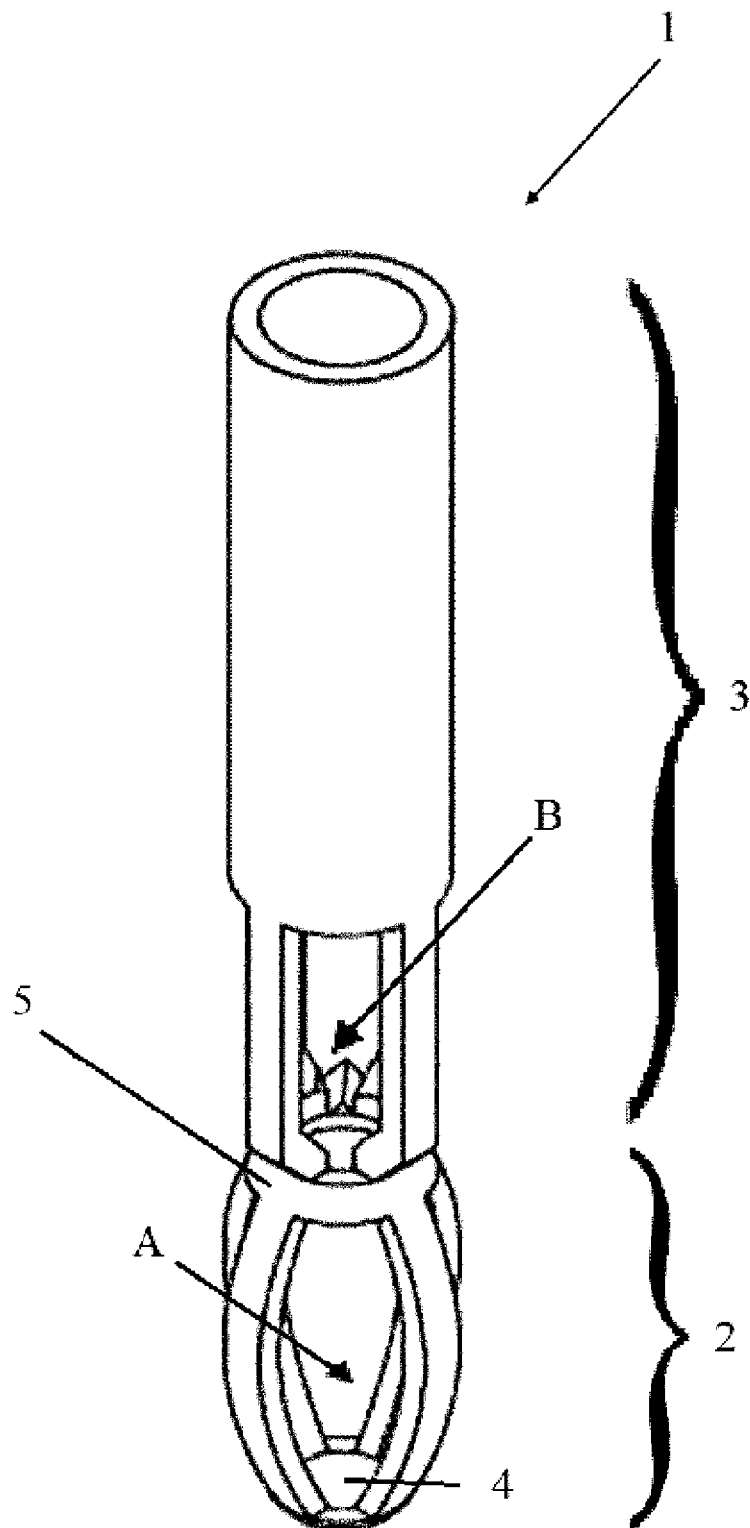


Fig. 4

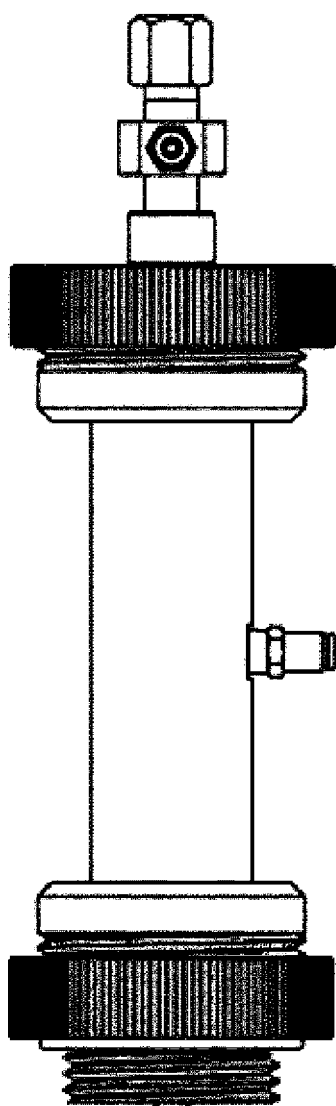


Fig. 5a

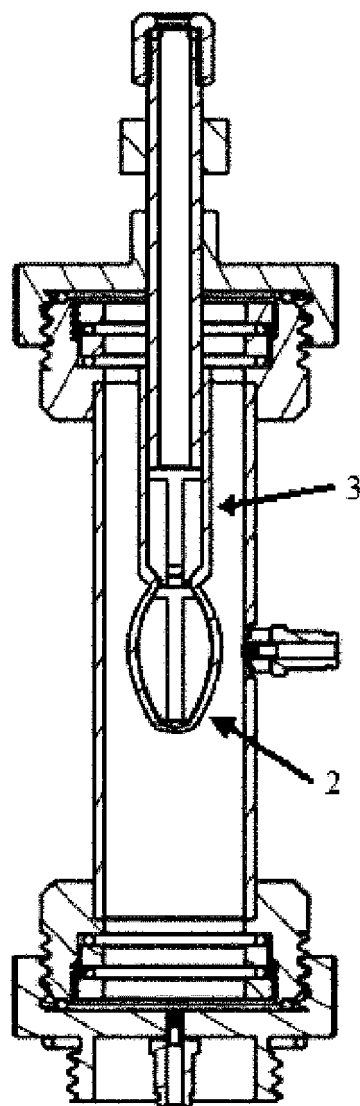


Fig. 5b

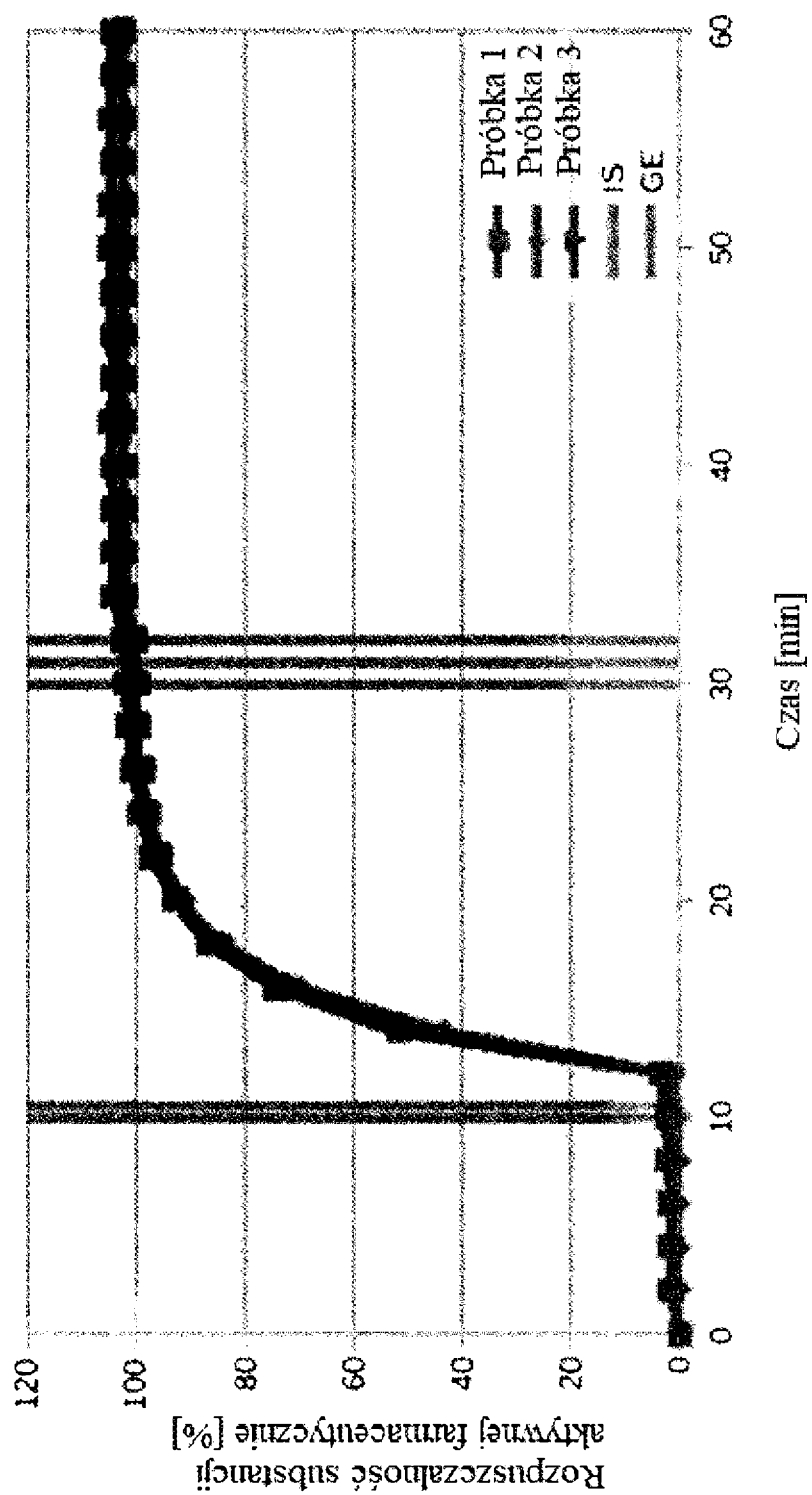


Fig. 6