

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238239**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **417238**

(51) Int.Cl.
G01N 33/15 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **18.05.2016**

(54) **Urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
20.11.2017 BUP 24/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
26.07.2021 WUP 17/21

(73) Uprawniony z patentu:
UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, Kraków, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
WŁODZIMIERZ OPOKA, Kraków, PL
BOŻENA MUSZYŃSKA, Kraków, PL
JACEK ROJOWSKI, Wieliczka, PL
JANUSZ RUMIAN, Kraków, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Rafał Witek

PL 238239 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji, mające zastosowanie w badaniu uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji do sztucznych soków trawiennych lub buforów, wykorzystywane w szczególności przy określaniu biodostępności substancji czynnej leku po podaniu doustnym lub przy określaniu biorównoważności leków.

Badanie uwalniania i biodostępności substancji fizjologicznie aktywnych, składników pożywienia, suplementów diety, środków specjalnego przeznaczenia medycznego, może mieć zasadnicze znaczenie w profilaktyce zdrowia człowieka. Badania uwalniania wykonywane dla leków służą do wstępnego oceniania biodostępności substancji czynnej leku po podaniu doustnym lub określania biorównoważności leków. Obecnie stosowane metody kładą nacisk na uzyskanie maksymalnie wysokiej korelacji *in vitro/in vivo* zapewniającej jak najlepsze odwzorowanie zachowania postaci leku w organizmie człowieka. Na obecną chwilę nie przeprowadza się rutynowych badań uwalniania dla żywności, środków specjalnego przeznaczenia medycznego oraz suplementów diety.

W klasycznej metodologii badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji przeprowadza się w układach łopatkowych, w okrągłodennej zlewce, w której umieszczony jest materiał do badania uwalniania. Medium mieszane jest mechanicznym mieszadłem umieszczonym bezpośrednio nad próbką. Istnieją liczne modyfikacje układu łopatkowego – na przykład polegające na zastąpieniu mieszadła wirującym pojemnikiem na próbkę tzw. koszyczkiem. Zaletą układów łopatkowych jest mała zmienność otrzymywanych wyników oraz niski koszt aparatury w porównaniu z układami przepływowymi. Do niewątpliwych wad obecnie stosowanych układów należy zaliczyć dużą objętość płynów ekstrakcyjnych (rozpuszczalników) oraz problemy z ich wymianą (podczas wymiany następuje usunięcie części badanej próbki).

W opisie amerykańskiego patentu US5011662 (A) ujawniono urządzenie do badania uwalniania substancji, zawierające pojemnik na ciecz oraz uchwyt na tabletki, utrzymywany we wsporniku, który zawiera napęd umożliwiający zanurzenie uchwyty w pojemniku z cieczą. Uchwyt może mieć postać koszyka. W jednej realizacji cytowanego wynalazku zbiorniki są rozmieszczone w szyku kołowym, w stałej odległości od wspólnego środka, który wyznaczony jest przez wspornik. Wspornik może obracać się wokół swojej osi i wprowadzać uchwyt do kolejnych pojemników.

Z kolei z amerykańskiego zgłoszenia patentowego US2006260421 (A1) znany jest tester uwalniania substancji zawierający zbiornik, zapewniający stałą temperaturę wody, naczynie do wprowadzania badanej cieczy, pokrywę naczynia wyposażoną w otwór ssący do wyciągania badanej cieczy, dyszę ssącą, którą można wprowadzić do naczynia oraz z niego wyprowadzić oraz mechanizm automatycznego podawania próbki, do przeprowadzania badania uwalniania w naczyniu. W cytowanym rozwiązaniu zbiornik ma postać cylindrycznego naczynia, w którym umieszczona jest cylindryczna grzałka oraz wyposażony jest dodatkowo w mieszadło (np. w postaci łopatki) zlokalizowane w pobliżu grzałki. W zbiorniku zanurzone są naczynia na badaną ciecz, co zapewnia utrzymanie stałej zadanej temperatury. Mieszanie cieczy badanej zapewnione jest przez wprowadzone do wnętrza mieszadła łopatkowe.

W międzynarodowym zgłoszeniu patentowym WO2015070262 (A1) ujawniono urządzenie i sposób badania rozpadu w celu określenia czasu rozpadu tabletek lub kapsułek umieszczonych w środowisku cieczy. Urządzenie posiada budowę modułową. W jednej realizacji cytowanego wynalazku urządzenie zawiera wspornik wyposażony w sześć pojemników szklanych na badaną ciecz. Pojemniki te rozmieszczone są obwodowo w stałej odległości od wspólnego środka. Układ pojemników na wspólnym wsporniku umieszczony jest w zlewce, wyposażonej w płaszcz grzewczy, zapewniający utrzymanie stałej temperatury. W urządzeniu tym układ pojemników umieszczonych w zlewce utrzymywany jest w pozycji nieruchomej.

Problemem technicznym stawianym przed niniejszym wynalazkiem jest zapewnienie takiego urządzenia do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji, które pozwoli na przeprowadzenie badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji do sztucznych soków trawiennych lub buforów, symulując z możliwie największą dokładnością naturalne ruchy soków trawiennych w przewodzie pokarmowym. Pożądane jest zapewnienie urządzenia do badania uwalniania w skali mikro, które pozwoli na ograniczenie zużycia materiałów i odczynników, wpływając korzystnie na czynniki ekonomiczne badania. Istotne jest również, by urządzenie było tak skonstruowane, aby nie następował kontakt sztucznych soków trawiennych lub buforów z komponentami urządzenia wykonanymi z materiału mogącego z nimi oddziaływać. Pożądane jest również zapewnienie urządzenia, które będzie relatywnie proste

w konstrukcji, tanie w wytworzeniu, proste w obsłudze i będzie zapewniało wysoką powtarzalność wyników badań. Nieoczekiwanie wspomniane problemy techniczne rozwiązał prezentowany wynalazek.

Przedmiotem wynalazku jest urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji charakteryzujące się tym, że zawiera układ sterowania (10) oraz szczelną komorę (1), w której wnętrzu umieszczona jest obrotowa podstawa (3) z uchwytem (5) na pojemniki do badania (6) oraz pompa (2) dostarczająca czynnik do szczelnej komory (1), dysza (7) pompy (2) skierowana jest wylotem na co najmniej jeden pojemnik do badania (6) w taki sposób, że strumień czynnika pompowanego przez pompę (2) zapewnia wprowadzenie obrotowej podstawy (3) w ruch obrotowy, a obrotowa podstawa (3) posiada regulowane nachylenie względem podstawy szczelnej komory (1), natomiast w szczelnej komorze (1) umieszczona jest pierwsza grzałka z termostatem (8), przy czym pompa (2) zawiera drugą grzałkę z termostatem (9) tak, że dostarcza czynnik do szczelnej komory (1) o zadanej temperaturze.

W korzystnej realizacji wynalazku szczelna komora posiada kształt prostopadłościenny lub cylindryczny.

Korzystnie dysza pompy posiada wylot o regulowanym położeniu względem co najmniej jednego pojemnika do badania.

Korzystnie układ sterowania obejmuje układ zliczający obroty obrotowej podstawy, korzystnie wybrany z licznika elektronicznego, licznika mechanicznego lub układu typu tachometr.

W korzystnej realizacji wynalazku układ sterowania obejmuje układ sterowania pompą, kontrolujący moc pompy oraz położenie wylotu dyszy względem co najmniej jednego pojemnika do badania.

W kolejnej korzystnej realizacji wynalazku pojemnik do badania stanowi kolba stożkowa.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku szczelna komora wykonana jest ze szkła.

Korzystnie urządzenie zawiera umieszczony wewnątrz szczelnej komory termometr.

Urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji według niniejszego wynalazku charakteryzuje prostota budowy wynikająca z niewielkiej liczby ruchomych części. Ograniczenie liczby komponentów urządzenia, jak również zastosowanie wielozadaniowych komponentów, pozwoliło znacząco uprościć konstrukcję urządzenia do badania uwalniania oraz obniżyć koszt jego wytworzenia. Takim wielozadaniowym komponentem jest niewątpliwie pompa wyposażona w grzałkę z termostatem, sterowana z układu elektronicznego. Regulowane ustawienie dyszy pozwala na takie ustawienie wylotu, że może być on skierowany na pojemnik do badania, umieszczony na podstawie obrotowej i przez regulację mocy strumienia pompowanego czynnika można realizować napęd obrotowej podstawy z pojemnikami do badania, przy czym prędkość obrotowa uzależniona jest od kąta ustawienia wylotu dyszy pompy oraz od zastosowanej mocy pompy, a parametry te sterowane są za pośrednictwem układu elektronicznego. Co więcej, pompowany do wnętrza szczelnej komory czynnik posiada zadaną temperaturę, co znacząco upraszcza realizację utrzymywania temperatury na stałym poziomie we wnętrzu szczelnej komory. Wprowadzany czynnik jest cyrkulowany w całej objętości szczelnej komory, przez co możliwe jest zapewnienie wysokiego stopnia jednorodności temperatury w jej wnętrzu. Urządzenie według wynalazku zapewnia również niską zmienność wyników, porównywalną z układami łopatkowymi. Zapewnienie regulowanej podstawy obrotowej z regulowanym kątem nachylenia pozwala na naśladowanie pracy przewodu pokarmowego – poprzez obrót i różny sposób umocowania obrotowej podstawy na kolby (w szczególności przez jej nachylenie względem podstawy szczelnej komory). W szczególności, kolby z próbkami przytwierdzone są do obrotowej podstawy, która wykonuje ruch w dwóch płaszczyznach – w jednej płaszczyźnie działa siła odśrodkowa, a w drugiej płaszczyźnie siła grawitacji – co stanowi dobre przybliżenie ruchów w przewodzie pokarmowym człowieka. Co więcej, w strefie badania wykorzystane substancje (odczynniki) nie mają kontaktu z elementami metalowymi, co mogłoby powodować niepożądaną reakcję np. ze sztucznymi sokami żołądkowymi, zaburzając wynik badania. Zastosowanie pojemników do badania w postaci kolb stożkowych o różnej objętości, np. z przedziału 100–200 ml, pozwala na miniaturyzację całego układu, jak również powoduje znaczące zmniejszenie zużywanych odczynników. Należy również zauważyć, że w zależności od siły wyporu działającej na zanurzone w wodzie kolby, możliwe jest zastosowanie różnych sposobów mocowania kolb do obrotowej podstawy, co stanowi o uniwersalności przedmiotowego rozwiązania.

Przykładowe realizacje wynalazku zaprezentowano na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia schematyczny widok z boku urządzenia do uwalniania według jednej realizacji wynalazku, fig. 2 przedstawia schematyczny widok z góry urządzenia z fig. 1, natomiast fig. 3 przedstawia schematyczny widok z przodu urządzenia z fig. 1.

Przykład

Urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji według jednej realizacji niniejszego wynalazku przedstawiono schematycznie na figurach od 1 do 3. Urządzenie w ogólności zawiera szczelną komorę 1 wyposażoną w pierwszą grzałkę z termostatem 8, pompę wodną 2 oraz obrotową podstawę 3 z regulowanym uchwytem 5 na pojemniki do badania 6. Szczelna komora 1 może przyjąć dowolny kształt, np. prostopadłościenny lub cylindryczny. W tym przykładzie realizacji przedstawiono prostopadłościenną szczelną komorę 1, przy czym nie stanowi to ograniczenia niniejszego wynalazku. Ponadto szczelna komora 1 może być wykonana z dowolnego odpowiedniego do tego celu materiału, przykładowo ze szkła, jak w prezentowanym przykładzie realizacji. W tym szczególnym przykładzie realizacji uchwyt 5 na pojemniki do badania 6 przyjął postać uchwytów trójpalczastych na kolby, a pojemniki do badania 6 przyjęły postać szklanych kolb stożkowych. W prezentowanym przykładzie realizacji urządzenia do badania uwalniania na obrotowej podstawie 3 rozmieszczono w szyku kołowym sześć uchwytów 5. Liczba uchwytów 5 na obrotowej podstawie 3 może się różnić w zależności od aplikacji i należy podkreślić, że nie stanowi to w żadnym przypadku ograniczenia niniejszego wynalazku. Obrotowa podstawa 3 umieszczona na stoliku 11 posiada regulowaną płaszczyznę nachylenia względem podstawy szczelnej komory 1. W szczelnej komorze 1 umieszczono również pompę 2 (oznaczoną całościowo odnośnikiem numerycznym 2) pompującą ciekły czynnik do wnętrza szczelnej komory 1, taki jak woda. Pompa 2 zawiera drugą grzałkę z termostatem 9 (przedstawioną schematycznie w zamkniętej obudowie) oraz dyszę 7, definiującą wylot dla strumienia pompowanego czynnika. Jak przedstawiono na figurach 1–3 wylot dyszy 7 pompy 2 jest regulowany i skierowany na kolbę stożkową 6, przy czym kierunek strumienia pompowanej cieczy jest w przybliżeniu równoległy do stycznej obrotowej podstawy 3 o kształcie zasadniczo okrągłym, w punkcie umieszczenia kolby stożkowej 6. Pompa 2 sterowana jest z układu sterowania 10, którego interfejs znajduje się na jednej z zewnętrznych ścian szczelnej komory 1 i który zawiera w sobie dedykowany układ sterowania pompą. Układ sterowania pompą zapewnia pełną obsługę pompy 2, w tym ustawienie dyszy 7, w szczególności ustawienie kąta, pod którym kierowany jest strumień cieczy. Układ sterowania pompy pozwala na dostosowanie mocy pompy 2 (w szczególności prędkości strumienia cieczy) oraz na regulację i utrzymywanie temperatury pompowanego czynnika. Przedstawiona pompa 2 zapewnia z jednej strony dostarczenie cieczy o zadanej temperaturze i cyrkulowanie jej w całej objętości szczelnej komory 1, zapewniając tym samym zachowanie jednorodnej temperatury wewnątrz szczelnej komory 1. Z drugiej strony, pompa 2 realizuje regulowany napęd obrotowej podstawy 3. Regulacja tego napędu realizowana jest poprzez zmianę kąta strumienia cieczy oraz zmianę mocy pompy 2 i w efekcie prędkości strumienia cieczy. Układ sterowania 10 zawiera w swojej konstrukcji również układ zliczający obroty obrotowej podstawy 3. Funkcja ta realizowana może być dowolnym znanym ze stanu techniki układem, np. za pośrednictwem licznika elektronicznego, licznika mechanicznego, czy tachometru. Dane na temat prędkości obrotowej podstawy 3 stanowią sprzężenie zwrotne dla układu sterowania pompy, wykorzystywane w celu utrzymania zadanych parametrów obrotowych na stałym poziomie.

W szczelnej komorze 1 umieszczony jest również dodatkowy termometr 4 zapewniający ciągły pomiar temperatury w jej wnętrzu. Zastosowane pierwsza grzałka z termostatem 8 oraz druga grzałka z termostatem 9 powodują zwiększenie jednorodności temperatury we wnętrzu szczelnej komory 1, poprzez rozmieszczenie elementów grzejnych w dwóch różnych lokalizacjach. Temperatura wewnątrz szczelnej komory 1 z reguły utrzymywana jest na poziomie 25°C, co stanowi standardową temperaturę do przeprowadzania większości eksperymentów badania uwalniania, lub na poziomie temperatury ciała człowieka, tj. od 36,6°C do 37°C, pozwalając na symulację pracy przewodu pokarmowego człowieka. Zastosowanie obrotowej podstawy 3 o regulowanym nachyleniu względem podstawy szczelnej komory 1, zapewnia trzy tryby pracy: (i) mieszanie z wykorzystaniem siły odśrodkowej bez nachylenia obrotowej podstawy 3, (ii) mieszanie z wykorzystaniem siły odśrodkowej i nachylenia obrotowej podstawy 3, (iii) mieszanie z wykorzystaniem ruchu chyboczącego otrzymanego dzięki układowi mimośrodowemu (nie pokazano). Należy również dodać, że regulacja nachylenia obrotowej podstawy 3 może być realizowana za pomocą zmotoryzowanego układu mechanicznego (nie pokazano), sterowanego ze wspólnego układu sterowania 10.

W prezentowanym urządzeniu do badania uwalniania fizjologicznie aktywnych substancji występuje możliwość kontrolowania prędkości obrotowej podstawy 3, poprzez układ zliczający całkowitą ilość obrotów w czasie, ustawienie czasu całkowitego ekstrakcji, ustawienie kąta strumienia cieczy w stosunku do kolby stożkowej 6 oraz mechanizmu zapewniającego kontrolę nad wydatkiem pompy 2. Odczynniki do badania są umieszczone przez cały czas badania w kolbie stożkowej 6 co zapewnia brak

kontaktu odczynników z środowiskiem agresywnym oraz materiałami, z którymi mogłyby wejść w reakcję (np. elementami wykonanymi z metalu).

W Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego UJ CM przeprowadzono badania uwalniania z materiału grzybowego (owocniki wybranych grzybów jadalnych) i z surowców pochodzenia naturalnego, roślin leczniczych i biomasy z kultur *in vitro* oraz preparatów z nich robionych (takich jak np. Bacopa monieri, Arthrospira sp.), przy zastosowaniu urządzenia do badania uwalniania fizjologicznie aktywnej substancji, zgodnego z przedstawionym przykładem realizacji, potwierdzając jego funkcjonalność i uzyskanie prezentowanych zalet.

Wykaz oznaczeń

- 1 – szczelna komora
- 2 – pompa
- 3 – obrotowa podstawa
- 4 – termometr
- 5 – regulowany uchwyt
- 6 – pojemnik do badania
- 7 – dysza
- 8 – pierwsza grzałka z termostatem
- 9 – druga grzałka z termostatem
- 10 – układ sterowania
- 11 – stolik

Zastrzeżenia patentowe

1. Urządzenie do badania uwalniania fizjologicznie aktywnej substancji, **znamiennie tym**, że zawiera układ sterowania (10) oraz szczelną komorę (1), w której wewnątrz umieszczona jest obrotowa podstawa (3) z uchwytem (5) na pojemniki do badania (6) oraz pompa (2) dostarczająca czynnik do szczelnej komory (1), dysza (7) pompy (2) skierowana jest wylotem na co najmniej jeden pojemnik do badania (6) w taki sposób, że strumień czynnika pompowanego przez pompę (2) zapewnia wprowadzenie obrotowej podstawy (3) w ruch obrotowy, a obrotowa podstawa (3) posiada regulowane nachylenie względem podstawy szczelnej komory (1), natomiast w szczelnej komorze (1) umieszczona jest pierwsza grzałka z termostatem (8), przy czym pompa (2) zawiera drugą grzałkę z termostatem (9) tak, że dostarcza czynnik do szczelnej komory (1) o zadanej temperaturze.
2. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że szczelna komora (1) posiada kształt prostopadłościenny lub cylindryczny.
3. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że dysza (7) pompy (2) posiada wylot o regulowanym położeniu względem co najmniej jednego pojemnika do badania (6).
4. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że układ sterowania (10) obejmuje układ zliczający obroty obrotowej podstawy (3), korzystnie wybrany z licznika elektronicznego, mechanicznego lub typu tachometr.
5. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że układ sterowania (10) obejmuje układ sterowania pompą, kontrolujący moc pompy (2) oraz położenie wylotu względem co najmniej jednego pojemnika do badania (6).
6. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że pojemnik do badania (6) stanowi kolba stożkowa.
7. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że szczelna komora (1) wykonana jest ze szkła.
8. Urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że zawiera umieszczony wewnątrz szczelnej komory (1) termometr (4).

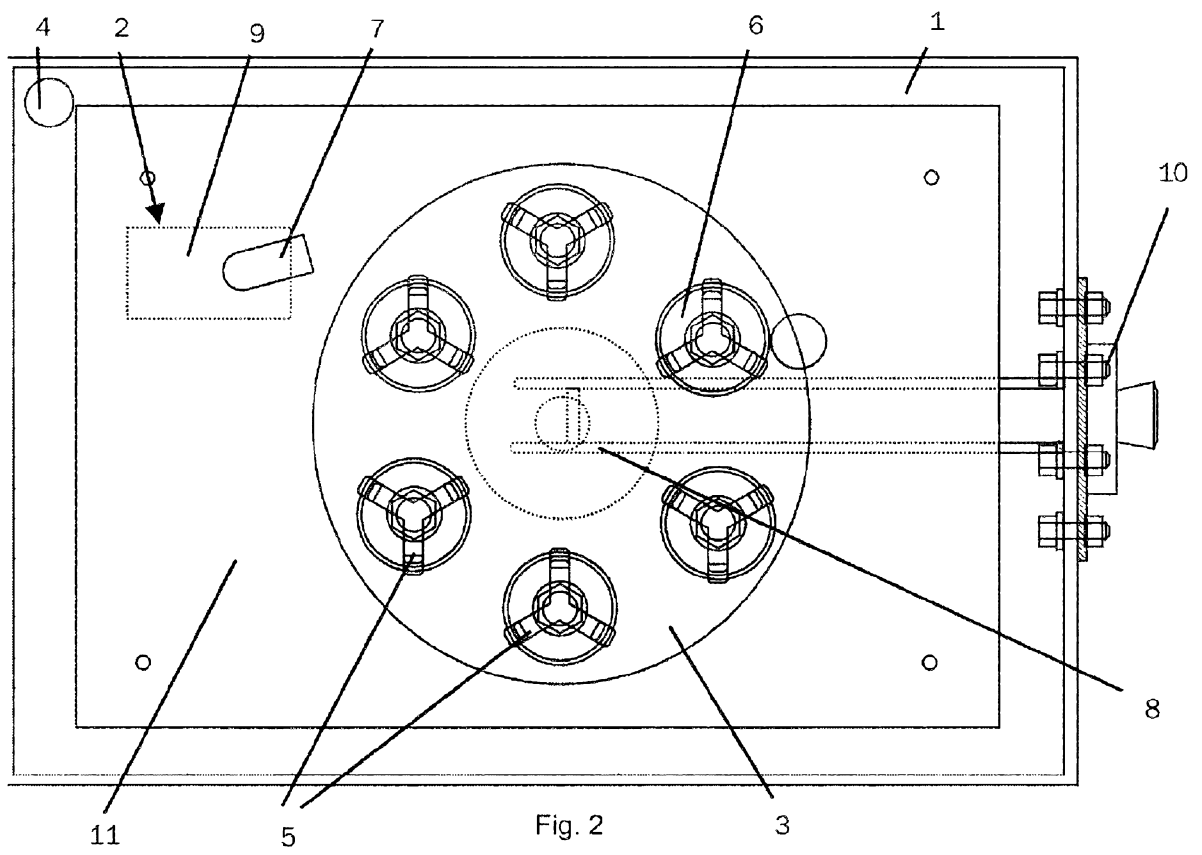


Fig. 2

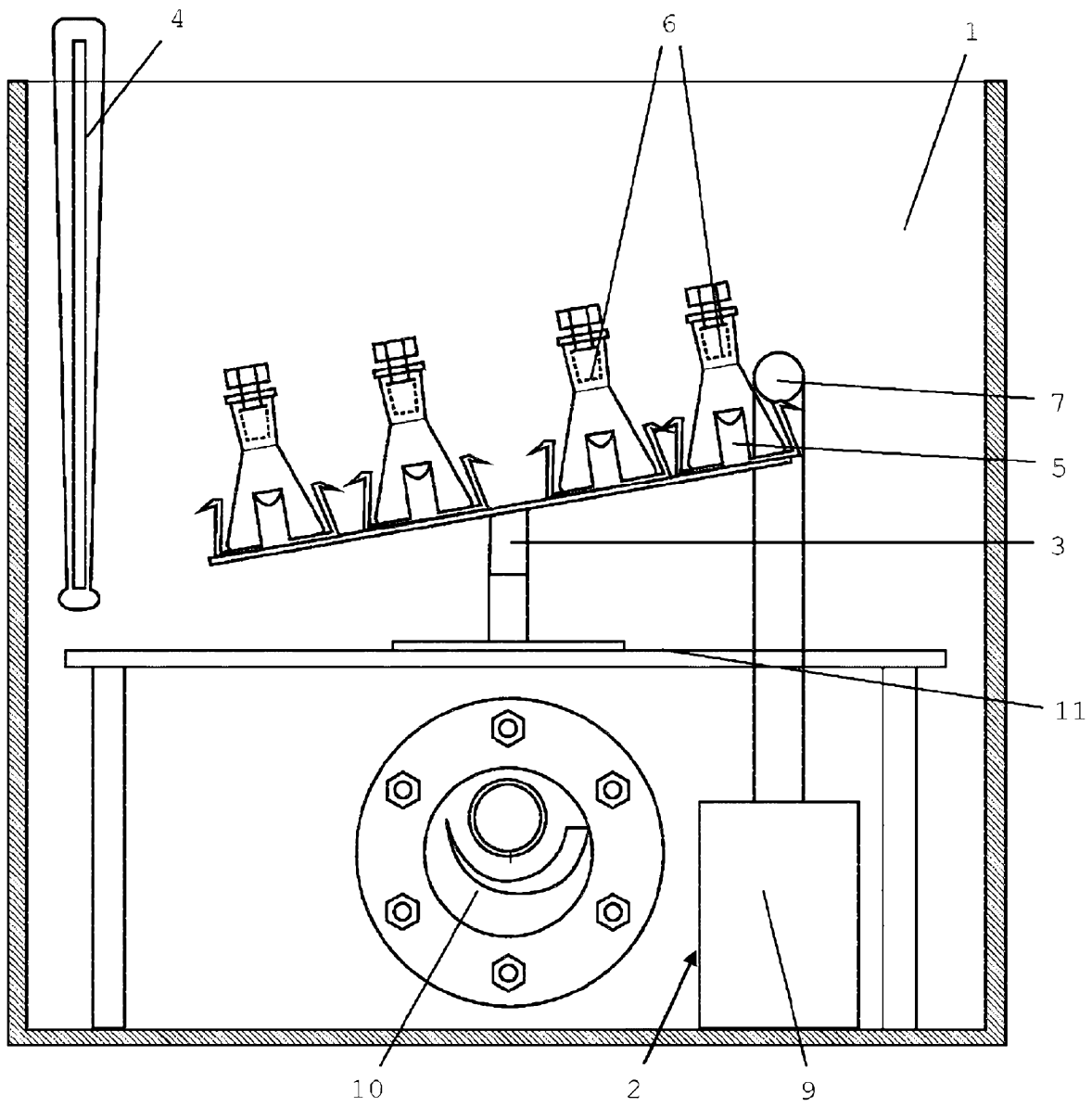


Fig. 3