

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 243897 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **439461**

(22) Data zgłoszenia: **2021.11.08**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.05.15 BUP 20/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.10.30 WUP 44/2023**

(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:

**MARCELA STANISZEWSKA, Krzyżanowice, PL
BARTOSZ KOŁODZIEJ, Wrocław, PL
JADWIGA PASZKOWSKA, Wrocław, PL
JUSTYNA DOBOSZ, Kielczów, PL
GRZEGORZ GARBACZ, Wrocław, PL
GRZEGORZ BANACH, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Andrzej Rosa, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

**Komora przepływowa do badania zachowania postaci farmaceutycznej, układ ją
zawierający i sposób homogenizacji płynu pomiarowego**

PL 243897 B1

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest komora przepływowa do badania zachowania postaci farmaceutycznej, a zwłaszcza jej konstrukcja umożliwiająca homogenizację zawartości komory przepływowej. Ponadto przedmiotem wynalazku jest również układ zawierający komorę przepływową, a także sposób homogenizacji płynu pomiarowego, poprzez środki zapewnione przez komorę przepływową i układ zawierający tę komorę przepływową. Wynalazek może znaleźć zastosowanie w badaniu postaci farmaceutycznej dzięki zapewnieniu bardzo szybkiej homogenizacji zawartości komory przepływowej w całej jej objętości, co skutkuje możliwością wykonywania precyzyjnych pomiarów dynamiki procesu uwalniania i/lub rozpuszczania postaci farmaceutycznej.

Tło wynalazku

Leki, środki lecznicze i odżywcze zapewniane są w różnych postaciach farmaceutycznych do podania doustnego, takich jak na przykład tabletki lub kapsułki. Szybkość i zakres wchłaniania przez organizm składników aktywnych z danej postaci farmaceutycznej jest zależny między innymi od warunków występujących w różnych częściach przewodu żołądkowo-jelitowego. Aby móc poprawić rozpuszczalność, uwalnianie i biodostępność pożądaných składników postaci farmaceutycznej, ważne jest zdobycie wiedzy na temat zachowania postaci farmaceutycznej w przewodzie żołądkowo-jelitowym.

Jednym ze sposobów jest wykorzystanie modelu pomiarowego, w którym postać farmaceutyczna jest wystawiona na warunki występujące w przewodzie żołądkowo-jelitowym. Takie warunki fizjologiczne określone poprzez pH, temperaturę, stężenie odpowiednich związków i parametry mechaniczne i fizykochemiczne (takie jak np. skurcze czy natężenie przepływu płynów) można modelować na przykład w komorach przepływowych. Ostatnio, przy postaciach farmaceutycznych o pożądanym złożonym uwalnianiu substancji aktywnych, bardzo istotne stają się badania dynamiki rozpuszczania i/lub uwalniania substancji aktywnej z postaci farmaceutycznej.

Opis stanu techniki

Komory przepływowe i warunki pomiarowe używane do badania postaci farmaceutycznych są w znacznie mierze normalizowane lub standaryzowane w krajowych lub międzynarodowych farmakopeach, jak na przykład Farmakopea Europejska 5.0, rozdział 2.9.3 „*Test rozpuszczania stałej postaci farmaceutycznej*”. Taka komora przepływowa typu USP została również ujawniona w patencie amerykańskim US 10,940,480 B2. Komora ta, zawiera cylindryczną komorę próbki umieszczoną w cylindrycznej obudowie, z wlotem w dnie komory próbki i wylotem w głowicy komory próbki. Utworzona tak dwusścienna komora przepływowa umożliwia sterowanie natężeniem przepływu płynu pomiarowego i zapewnienie stabilnych warunków temperaturowych i pH. W komorze takiej nie można jednak modelować skurczów przewodu żołądkowo-jelitowego, które jednak pełnią istotną rolę w rozpuszczaniu postaci farmaceutycznej.

Problem ten próbowano rozwiązać w układzie poziomych komór przepływowych TIM, opisanych na przykład w rozdziale „*The TNO Gastro-Intestinal Model (TIM)*” publikacji *The Impact of Food Bio-Actives on Gut Health. In Vitro and Ex Vivo Models* (Minekus, Mans; 2015). Z kolei w zgłoszeniu EP 2 284 821 A1 próbowano rozwiązać ten problem w oparciu o układ pionowych komór z elastyczną ścianą wewnętrzną, przy czym komora ta jest połączona przepływowo z kolejną komorą jedynie przez otwory w podstawie komory. Sterowanie przepływem w układach z elastyczną ścianą wewnętrzną, realizowane dzięki wypychaniu zawartości komory poprzez deformację elastycznej ściany wewnętrznej jest zatem mniej dokładne i precyzyjne niż w typowym układzie komory przepływowej USP.

Ponadto w obu opisanych układach pomiarowych, pomiar substancji aktywnej rozpuszczonej i/lub uwolnionej wykonywane jest poza komorą przepływową, w której umieszczona jest postać farmaceutyczna. Tak wykonywane pomiary, umożliwiają jedynie uśrednione w czasie i objętości pomiary stężenia substancji, które nie są wystarczająco dokładne do modelowania i badania dynamicznych efektów rozpuszczania postaci farmaceutycznej.

Powyższy problem można pozornie rozwiązać poprzez wykonywanie pomiarów pożądaných parametrów wewnątrz komory przepływowej. Jednak, Twórcy niniejszego wynalazku zaobserwowali, że pomiary stężenia substancji aktywnej wykonywane wewnątrz komór przepływowych są obciążone błędami wynikającymi w dużej mierze z turbulentnego przepływu strumienia cieczy przez komorę przepływową i gradientu stężenia substancji uwalnianej z rozpuszczanej postaci farmaceutycznej. Laminarność przepływu płynu wewnątrz komory przepływowej można częściowo poprawić poprzez kształt komory

(jak na przykład kształt lejka, ujawniony w patencie US 10,940,480 B2) czy też różne przegrody sferyczne. Wadą tego rozwiązania jest jednak brak możliwości dostosowania kształtu czy regulacji objętości płynu pomiarowego w komorze przepływowej. Natomiast brak elementów mieszających w znormalizowanych farmakopealnie komorach przepływowych uniemożliwia szybką homogenizację zawartości komory przepływowej prowadząc do znacznych fluktuacji mierzonych wartości stężeń.

Znane ze stanu techniki komory przepływowe nie zapewniają zatem możliwości łatwego dostosowywania warunków pomiarowych w obszarze zmiany objętości pomiarowej, a także szybkiej i efektywnej homogenizacji płynu wewnątrz komory przepływowej, uniemożliwiając tym samym przeprowadzenie dokładnych pomiarów dynamiki rozpuszczania postaci farmaceutycznej.

Nieoczekiwanie Twórcy niniejszego wynalazku stwierdzili, że zestawienie łącznie wybranych cech technicznych dla komór przepływowych wytwarza synergistyczny efekt, który umożliwia łatwą i szybką homogenizację płynu wewnątrz komory przepływowej.

Dodatkowo niniejszy wynalazek rozwiązuje też problemy związane z łatwą regulacją objętości płynu pomiarowego w komorze przepływowej.

Istota wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest komora przepływowa do badania zachowania postaci farmaceutycznej zawierająca:

- zewnętrzną ścianę boczną i wewnętrzną ścianę boczną, które są oddzielone przestrzenią międzyścienną;
- dno zaopatrzone w otwór dopływowy, i
- pokrywę zaopatrzoną w co najmniej jeden otwór odpływowy;

przy czym wewnętrzna ściana boczna, dno i pokrywa wyznaczają przestrzeń pomiarową przeznaczoną do wprowadzenia płynu pomiarowego i postaci farmaceutycznej, która charakteryzuje się tym, że pokrywa jest ukształtowana tak, że ujście otworu odpływowego od strony przestrzeni pomiarowej znajduje się poniżej punktu szczytowego przestrzeni pomiarowej; wewnętrzna ściana boczna jest elastyczna; zewnętrzna ściana boczna wyposażona jest w co najmniej jeden otwór doprowadzający przeznaczony do doprowadzania płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej i wywierania ciśnienia na płyn pomiarowy oraz postać farmaceutyczną poprzez deformację wewnętrznej ściany bocznej.

Korzystnie komora przepływowa według wynalazku, charakteryzuje się tym, że kształt pokrywy jest wybrany spośród kształtu: wypukłego, cylindrycznego wypukłego, wklęsłego, zasadniczo płaskiego.

Korzystnie komora przepływowa według wynalazku, charakteryzuje się tym, że otwór odpływowy jest w postaci rurki skierowanej do wnętrza przestrzeni pomiarowej, której długość jest korzystnie regulowana.

Korzystnie komora przepływowa według wynalazku, charakteryzuje się tym, że wewnętrzna ściana boczna jest rozmieszczona wewnątrz komory przepływowej i zamocowana rozłącznie z dnem i pokrywą za pomocą uszczelki typu o-ring i środków mocujących.

Korzystnie komora przepływowa według wynalazku, charakteryzuje się tym, że dno i/lub pokrywa są połączone z zewnętrzną ścianą boczną rozłącznie połączeniem gwintowym.

Korzystnie komora przepływowa według wynalazku, charakteryzuje się tym, że dno po stronie przestrzeni pomiarowej jest zasadniczo płaskie lub ma kształt lejka.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest układ do badania zachowania postaci farmaceutycznej, charakteryzujący się tym, że zawiera:

- komorę przepływową według wynalazku;
- środki doprowadzające płyn pomiarowy do otworu dopływowego;
- środki doprowadzające płyn ciśnieniowy do otworu doprowadzającego;
- środki zamykające dla otworu odpływowego; i
- procesor.

Korzystnie układ według wynalazku, charakteryzuje się tym, że zawiera ponadto środki zamykająco-rozgałęziające dla otworu odpływowego.

Korzystnie układ według wynalazku, charakteryzuje się tym, że zawiera ponadto czujnik pomiarowy, korzystnie elektrodę pomiarową pH.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób homogenizacji płynu pomiarowego w komorze przepływowej według wynalazku w trakcie przeprowadzania płynu pomiarowego w układzie według wynalazku, charakteryzujący się tym, że obejmuje następujące etapy:

- a) zatrzymuje się doprowadzanie płynu pomiarowego za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy do przestrzeni pomiarowej i zamyka się środki zamykające otworu odpływowego, przy ciśnieniu p_0 w komorze przepływowej;
- b) doprowadza się płyn ciśnieniowy do przestrzeni międzyściennej dla wytworzenia w przestrzeni pomiarowej ciśnienia p_1 w przedziale czasu Δt za pomocą środków doprowadzających płyn ciśnieniowy;
- c) powraca się do ciśnienia p_0 w komorze przepływowej i wznowia się doprowadzanie płynu pomiarowego do przestrzeni pomiarowej za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy i otwiera się środki zamykające otworu odpływowego;

przy czym ciśnienie p_1 jest większe niż ciśnienie p_0 .

Korzystnie sposób według wynalazku, charakteryzuje się tym, że ciśnienie p_1 jest zawarte w przedziale od 1,3 bara do 2 barów i przedział czasu Δt jest zawarty w przedziale od około 1 s do 10 s.

Korzystnie sposób według wynalazku, charakteryzuje się tym, że obejmuje ponadto kolejny etap d), w którym dokonuje się pomiaru czujnikiem umieszczonym wewnątrz przestrzeni pomiarowej.

Szczegółowy opis wynalazku

W ramach wynalazku, ilekroć jest mowa o płynie pomiarowym, należy przez to rozumieć zarówno płyn wprowadzany do komory przepływowej jak i płyn pomiarowy wraz substancją uwolnioną i rozpuszczoną z postaci farmaceutycznej w trakcie przepływu płynu pomiarowego przez komorę przepływową. Postać farmaceutyczna jest umieszczana zwykle przy dnie przestrzeni pomiarowej komory przepływowej według wynalazku, choć rozmieszczenie postaci farmaceutycznej w komorze przepływowej nie jest do tego ograniczone, i może obejmować ponadto dowolne środki mocujące. Rozmieszczenie postaci farmaceutycznej w komorze przepływowej nie jest przedmiotem wynalazku. W kontekście wynalazku możliwe jest dowolne rozmieszczenie postaci farmaceutycznej.

Ponadto jeśli nie określono inaczej, wartości ciśnienia w niniejszym opisie są wartościami bezwzględnymi.

Komora przepływowa według wynalazku zawiera zewnętrzną ścianę boczną i wewnętrzną ścianę boczną, oddzielone od siebie przestrzenią międzyścienneą. Komora przepływowa zawiera ponadto dno zaopatrzone w otwór dopływowy i pokrywę zaopatrzoną w co najmniej jeden otwór odpływowy. Wewnętrzna ściana boczna, dno i pokrywa tworzą przestrzeń pomiarową, w której umieszczana jest postać farmaceutyczna i, do której przez otwór dopływowy wprowadzany jest płyn pomiarowy a przez otwór odpływowy wyprowadzany jest płyn pomiarowy.

Komora przepływowa według wynalazku charakteryzuje się tym, że pokrywa i otwór odpływowy są ukształtowane tak, że ujście otworu odpływowego od strony przestrzeni pomiarowej znajduje się poniżej punktu szczytowego przestrzeni pomiarowej. Pokrywa może mieć dowolny kształt i konstrukcję, przy czym korzystnie może być zasadniczo płaska, wypukła, wypukła w kształcie cylindra, wklęsła. Również otwór odpływowy może mieć dowolny kształt i konstrukcję. Otwór odpływowy może być na przykład otworem w pokrywie, może mieć kształt i/lub postać rurki skierowanej od pokrywy do wnętrza przestrzeni pomiarowej. Kształt i konstrukcja pokrywy i otworu odpływowego jak ujawniono powyżej powodują, że ujście otworu odpływowego od strony przestrzeni pomiarowej znajduje się poniżej punktu szczytowego przestrzeni pomiarowej co oznacza, że gdy płyn pomiarowy przepływa przez przestrzeń pomiarową, jego poziom może podnosić się zasadniczo w przestrzeni pomiarowej jedynie do ujścia otworu odpływowego i dalej wypływa przez otwór odpływowy. W trakcie przepływu płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową wytwarzana jest zatem powyżej ujścia otworu odpływowego pusta przestrzeń, pozbawiona płynu pomiarowego, zwana dalej poduszką gazową. Innymi słowy w trakcie przepływu płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową, jedynie część przestrzeni pomiarowej jest wypełniona płynem pomiarowym, co określa się jako wytworzenie poduszki gazowej w górnej części przestrzeni pomiarowej, czyli pomiędzy ujściem otworu odpływowego a punktem szczytowym przestrzeni pomiarowej.

Korzystnie otwór odpływowy ma postać rurki, skierowanej co najmniej od otworu odpływowego do wnętrza przestrzeni pomiarowej, tak że gdy przez przestrzeń pomiarową przepływa płyn pomiarowy od otworu dopływowego do otworu odpływowego, poziom płynu pomiarowego w przestrzeni pomiarowej na zewnątrz otworu odpływowego w postaci rurki jest niższy niż poziom płynu wewnątrz otworu odpływowego w postaci rurki. Ponadto kształt, średnica i długość otworu odpływowego w postaci rurki jest tak dobrana w stosunku do wymiarów przestrzeni pomiarowej i natężenia przepływu i ciśnienia płynu pomiarowego, że gdy płyn pomiarowy przepływa przez przestrzeń pomiarową z określonym natężeniem

przepływu, przestrzeń pomiarowa na zewnątrz otworu odpływowego w postaci rurki nie jest wypełniona płynem pomiarowym.

Ponadto komora przepływowa według wynalazku charakteryzuje się tym, że wewnętrzna ściana boczna jest elastyczna a zewnętrzna ściana boczna wyposażona jest w co najmniej jeden otwór doprowadzający przeznaczony do doprowadzania płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej i wywierania ciśnienia na płyn pomiarowy oraz postać farmaceutyczną poprzez deformację wewnętrznej ściany bocznej.

Poduszka gazowa, wytworzona dzięki rozmieszczeniu ujścia otworu odpływowego poniżej punktu szczytowego przestrzeni pomiarowej wraz ze środkami zapewnionymi przez elastyczną ścianę boczną i otwór doprowadzający rozmieszczony w zewnętrznej ścianie bocznej, powodują łącznie, że płyn ciśnieniowy doprowadzany do przestrzeni międzyściennej, wywiera ciśnienie na płyn pomiarowy poprzez deformację wewnętrznej ściany bocznej i powoduje efekt mieszania, czyli homogenizacji, przez podniesienie poziomu płynu pomiarowego i ponowne jego obniżenie, dzięki większej ściśliwości gazu w wytworzonej poduszce powietrznej niż ściśliwości płynu pomiarowego przepływającego przez przestrzeń pomiarową.

Otwór odpływowy w komorze przepływowej według wynalazku może mieć zasadniczo dowolny kształt, długość i średnicę o ile jego wymiary i kształt pozwalają na przepływ płynu z otworu dopływowego przez przestrzeń pomiarową z badaną postacią farmaceutyczną i dalej do otworu odpływowego. Korzystnie otwór odpływowy ma postać rurki skierowanej do wnętrza przestrzeni pomiarowej. Korzystnie długość otworu odpływowego w postaci rurki jest regulowana. Regulację długości otworu odpływowego w postaci rurki można realizować poprzez wymianę rurki lub przesuwanie jej w pokrywie w górę i w dół. Zasadniczo im dłuższy jest otwór odpływowy w postaci rurki tym większa objętość przestrzeni pomiarowej jest wyłączona z przepływu płynu pomiarowego, czyli zwiększa się objętość poduszki gazowej i zmniejsza się objętość płynu pomiarowego zawartego w przestrzeni pomiarowej. Można przez to zasadniczo łatwo dopasowywać objętość płynu pomiarowego w przestrzeni pomiarowej. Jeśli przyjmuje się, że wysokość komory przepływowej określona jako odległość pomiędzy wlotem otworu dopływowego do przestrzeni pomiarowej a ujściem otworu odpływowego z przestrzeni pomiarowej to korzystnie ujście otworu odpływowego znajduje się w zakresie od 0,5 do 0,9 wysokości komory przepływowej, bardziej korzystnie 0,70 wysokości komory przepływowej.

Dodatkowo poprzez dobór kształtu pokrywy i otworu odpływowego, można zapewnić, że ujście otworu odpływowego (a zatem maksymalny poziom płynu pomiarowego), będzie rozmieszczone w przestrzeni pomiarowej w obszarze, gdzie rozmieszczona jest elastyczna wewnętrzna ściana boczna lub powyżej elastycznej wewnętrznej ściany bocznej, w części gdzie rozmieszczona jest pokrywa, na przykład cylindryczna, wypukła pokrywa.

Zasadniczo komora przepływowa może mieć dowolny kształt i wymiary o ile można zapewnić zasadniczo sztywną zewnętrzną ścianę boczną i elastyczną wewnętrzną ścianę boczną i otwór dopływowy w dnie, czyli dolnej części komory przepływowej, i otwór odpływowy w pokrywie czyli górnej części komory przepływowej. Komora przepływowa według wynalazku jest przeznaczona zwłaszcza do pracy z przepływem płynu pomiarowego od dołu do góry.

Korzystnie komora przepływowa ma kształt cylindryczny, z rurową, sztywną, zewnętrzną ścianą boczną, na końcu której rozmieszczone są elementy zamykające komorę przepływową i tworzące dno i pokrywę komory przepływowej. Zewnętrzna ściana boczna może mieć zasadniczo dowolny kształt, ale korzystnie ma kształt cylindryczny, rurowy. W zależności od potrzeb, wymiary zewnętrznej ściany bocznej mogą być dowolne, ale korzystnie jej wysokość zawiera się w przedziale od 100 do 50 mm, i może wynosić na przykład 90 mm, 80 mm, 70 mm, 60 mm, korzystnie wynosi 66,5 mm. Natomiast średnica zawiera się w przedziale od 50 do 20 mm i może wynosić na przykład 30 mm, 40 mm. Materiał, z którego wykonana jest zewnętrzna ściana boczna może być zasadniczo dowolny o ile zapewnia sztywność konstrukcji komory przepływowej i jest korzystnie przezroczysty i zachowuje swoje parametry w zakresie temperatur co najmniej 15 do 50°C i ciśnienia do 2 barów. Znawca w dziedzinie bez trudu wybierze materiał do wytworzenia zewnętrznej ściany bocznej, przy czym korzystny jest polimetakrylan metylu.

Elementy składowe komory przepływowej mogą tworzyć korpus nierozłączny, ale też elementy te mogą być połączone rozłącznie. Zasadniczo ponieważ dno, pokrywa i wewnętrzna ściana boczna komory przepływowej tworzą przestrzeń pomiarową, oznacza to, że wewnętrzna ściana boczna rozciąga się wewnątrz, i wzdłuż zewnętrznej ściany bocznej. Połączenie zewnętrznej ściany bocznej, we-

wewnętrznej ściany bocznej, dna i pokrywy może być wykonane dowolnymi znanymi technikami. Na przykład połączenie dna i zewnętrznej ściany bocznej lub pokrywy i zewnętrznej ściany bocznej może być zatrzaskowe, gwintowe lub dowolne znane specjalistom w dziedzinie.

Wewnętrzna ściana boczna jest elastyczna. Może ona mieć postać elastycznego rękawa. Materiał, z którego jest wykonana wewnętrzna ściana boczna może być zasadniczo dowolny, pod warunkiem że w wymaganym zakresie temperatur co najmniej 15 do 50°C i pH od 1 do 8 zachowuje właściwości elastyczne i może być poddawany działaniom ciśnienia rzędu 2 barów. Materiałem tym może być na przykład lateks. Znacząca w dziedzinie bez trudu dobierze odpowiedni materiał do wykonania elastycznej wewnętrznej ściany bocznej. Wewnętrzna ściana boczna może być rozmieszczona wewnątrz komory przepływowej i połączona w komorze przepływowej dowolnymi technikami znanymi specjalistom w dziedzinie, tak, żeby zapewniona była szczelność pomiędzy przestrzenią międzyścienną a przestrzenią pomiarową. Innymi słowy zapewniony jest brak kontaktu pomiędzy płynem pomiarowym a płynem ciśnieniowym gdy są wprowadzane do komory przepływowej.

Korzystnie wewnętrzna ściana boczna jest rozmieszczona wewnątrz komory przepływowej. Wewnętrzna ściana boczna może być zamocowana dowolnie w komorze przepływowej, na przykład zewnętrzna ściana boczna i wewnętrzna ściana boczna mogą być ze sobą połączone przy krawędzi górnej lub dolnej nierozłącznie – na przykład poprzez klejenie, zgrzewanie i inne techniki znane specjalistom w dziedzinie, pod warunkiem że między zewnętrzną ścianą boczną a wewnętrzną ścianą boczną jest zapewniona przestrzeń międzyścienna, przy czym przestrzeń międzyścienna oznacza przestrzeń, do której może być wprowadzony płyn ciśnieniowy. Korzystnie wewnętrzna ściana boczna jest zamocowana rozłącznie z dnem i pokrywą za pomocą uszczelki typu o-ring i środków mocujących, takich jak na przykład pierścieniowy element dociskowy. Takie rozłączne zamocowanie wewnętrznej ściany bocznej pozwala na wymienne wykorzystanie różnych wewnętrznych ścian bocznych w zależności od wymaganych właściwości mechanicznych. Ponadto pozwala na łatwą wymianę elementu, który ze swej natury może być najbardziej podatny na uszkodzenia w trakcie ściskania przestrzeni pomiarowej.

Rozłączne połączenie poszczególnych elementów składowych pozwala na dowolną modyfikację kształtu komory przepływowej ze względu na taką modułową konstrukcję. Korzystnie połączenie pokrywy i zewnętrznej ściany bocznej jest gwintowe. Korzystnie połączenie dna i zewnętrznej ściany bocznej jest gwintowe. Ponadto korzystnie dno po stronie przestrzeni pomiarowej jest zasadniczo płaskie. Korzystnie też, dno po stronie przestrzeni pomiarowej ma kształt lejka. Odpowiedni dobór kształtu dna po stronie przestrzeni pomiarowej wpływa na poprawę jednorodności przepływu. Dodatkowo, za pomocą na przykład otworu odpływowego w postaci rurki o regulowanej długości wewnątrz przestrzeni pomiarowej, można dla zadanych wymiarów ściany bocznej i kształtu dna zapewnić dopasowanie objętości płynu pomiarowego przepływającego przez komorę przepływową.

Podsumowując, należy zauważyć, że dobór materiału, z którego są wykonywane poszczególne elementy komory przepływowej jest zasadniczo dowolny i będzie uzależniony od planowanych warunków fizyko-chemicznych, którym ma być poddawana komora przepływowa. Materiały te zwłaszcza muszą być obojętne chemicznie dla badanej postaci farmaceutycznej. Znacząca w dziedzinie bez trudu dobierze materiał elastyczny do wykonania wewnętrznej ściany bocznej i zasadniczo sztywne materiały do wytworzenia pozostałych elementów komory przepływowej.

Komora przepływowa zawiera konstrukcyjne elementy składowe, które umożliwiają zapewnienie korzystnych skutków jak przedstawiono powyżej. Jednak dla uzyskania tych korzystnych skutków jak i zapewnienia przepływu płynu pomiarowego oraz dla doprowadzenia płynu ciśnieniowego konieczne jest zapewnienie środków doprowadzających płyn pomiarowy, środków doprowadzających płyn ciśnieniowy, środków zamykających otwór odpływowy i procesora.

W związku z powyższym, kolejnym przedmiotem wynalazku jest układ zawierający komorę przepływową według wynalazku. Układ według wynalazku zawiera ponadto środki doprowadzające płyn pomiarowy do otworu dopływowego, środki doprowadzające płyn ciśnieniowy do otworu doprowadzającego, środki zamykające dla otworu odpływowego. Układ według wynalazku zawiera także procesor do sterowania środkami doprowadzającymi i zamykającymi.

Środki doprowadzające płyn pomiarowy do komory przepływowej według wynalazku mogą być dowolnymi środkami zapewniającymi przepływ płynu pomiarowego z zadaniem natężeniem przepływu do komory przepływowej. Środkami tymi może być na przykład pompa perystaltyczna, pompa strzykawkowa, pompa wirnikowa, czy też doprowadzenie grawitacyjne z regulacją przepływu. Korzystnie środkami doprowadzającymi płyn pomiarowy jest pompa perystaltyczna. Korzystnie natężenie przepływu mieści się w zakresie od 0 do 240 ml/min, bardziej korzystnie w zakresie 3 do 60 ml/min.

Środki doprowadzające płyn ciśnieniowy do przestrzeni międzyściennej komory przepływowej według wynalazku mogą być dowolnymi środkami zapewniającymi dostarczanie płynu ciśnieniowego, także o zadanym ciśnieniu w określonym przedziale czasu lub z określoną częstotliwością z możliwością regulacji ciśnienia od ciśnienia normalnego (1 bar) do ciśnienia około 2 barów, i z powrotem od tego ciśnienia do ciśnienia normalnego. Środkami doprowadzającymi płyn ciśnieniowy mogą więc być zawory, pompy, butle ze sprężonym gazem w wybranej kombinacji. Korzystnie płynem ciśnieniowym jest sprężony gaz, korzystnie powietrze. Korzystnie środki doprowadzające płyn ciśnieniowy zapewniają wytworzenie w przestrzeni międzyściennej ciśnienia do 1,3 bara, a nawet 1,5 bara w czasie około 1 s, korzystnie od 1 s do 10 s. Znacząca w dziedzinie bez trudu dobierze środki doprowadzające płyn ciśnieniowy dla zapewnienia odpowiedniego ciśnienia w zadanym czasie.

Układ zawiera środki zamykające dla otworu odpływowego. Korzystnie środkami zamykającymi dla otworu odpływowego są zawory. Zawory są korzystnie automatyczne dla skutecznej korelacji środków doprowadzających płyn ciśnieniowy i środków doprowadzających płyn pomiarowy.

Układ według wynalazku zawiera procesor do sterowania co najmniej środkami doprowadzającymi płyn pomiarowy, środkami doprowadzającymi płyn ciśnieniowy, środkami zamykającymi dla otworu odpływowego i środkami zamykająco-rozgałęziającymi dla otworu odpływowego dla skutecznej korelacji działania tych środków. Przez procesor w ramach wynalazku rozumie się każde urządzenie programowalne zdolne do zapamiętywania i przetwarzania instrukcji dla układu według wynalazku i sterowania działaniem układu według wynalazku. Korzystnie więc środki doprowadzające i zamykające są sterowane automatycznie, za pomocą procesora.

Dodatkowo, układ korzystnie zawiera czujnik pomiarowy w komorze przepływowej. Do komory przepływowej można wprowadzić dowolny czujnik. Czujnik taki może mieć połączenie przewodowe z procesorem, ale może też komunikować się z procesorem bezprzewodowo. Przy połączeniu przewodowym, przewód czujnika wyprowadzany jest z komory przepływowej przez otwór odpływowy lub przez złącze rozmieszczone w pokrywie. Czujnik może być umieszczony w przestrzeni pomiarowej w części wypełnionej płynem pomiarowym lub w części wypełnionej poduszką gazową. Na przykład czujnik może być rozmieszczony w przestrzeni pomiarowej w części wypełnionej płynem pomiarowym powyżej wewnętrznej ściany bocznej. Dzięki takiemu rozmieszczeniu, czujnik nie jest poddawany ścisłom podczas doprowadzania płynu ciśnieniowego i deformacji wewnętrznej ściany bocznej. Korzystnie czujnikiem tym jest elektroda pH.

Korzystnie układ może zawierać dodatkowo środki zamykająco-rozgałęziające, dla rozgałęziania płynu pomiarowego po jego wyjściu z komory przepływowej zgodnie z pożądanymi wymaganiami pomiarowymi. Ponadto układ może zawierać dodatkowo pierwszy zbiornik na końcu jednego z odgałęzień. Korzystnie przepływ płynu pomiarowego w układzie może odbywać się w obwodzie otwartym lub w pętli zamkniętej.

Za pomocą układu według wynalazku, zawierającego komorę przepływową według wynalazku, można przeprowadzać badania zachowania postaci farmaceutycznej zgodnie z różnorodnymi sposobami powiązanymi z przepływem płynu pomiarowego i oddziaływaniem na nią przez płyn ciśnieniowy poprzez środki zapewnione przez układ według wynalazku i komorę przepływową według wynalazku. Jednak podstawowym sposobem przeprowadzania pomiarów postaci farmaceutycznej jest stałe doprowadzanie płynu pomiarowego do otworu dopływowego, tak, że przepływając dalej wypełnia przestrzeń pomiarową komory przepływowej zasadniczo do poziomu ujścia otworu odpływowego, i następnie wypływa przez otwór odpływowy. Dokładniej, w trakcie pomiaru, przeprowadza się płyn pomiarowy przez przestrzeń pomiarową do otworu odpływowego przy otwartych środkach zamykających otworu odpływowego, za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy.

Jednym z problemów, które występują w stanie techniki przy badaniach postaci farmaceutycznej w komorze przepływowej jest niewystarczająca homogenizacja substancji uwolnionej i rozpuszczonej z postaci farmaceutycznej w płynie pomiarowym, który jest dostarczany do komory przepływowej przez otwór dopływowy i odprowadzany przez otwór odpływowy. Dodatkowo, część rozdrobnionej postaci farmaceutycznej może bardzo długo pozostawać w komorze przepływowej i nie ulegać rozpuszczeniu. Utrudnia to znacznie pomiary, zwłaszcza analizę dynamiki rozpuszczania postaci farmaceutycznej, gdyż przy braku homogenizacji roztworu w komorze przepływowej pomiary parametrów fizykochemicznych wewnątrz komory przepływowej ulegają znacznym fluktuacjom. W oparciu o układ i komorę przepływową zaproponowano więc sposób homogenizacji płynu pomiarowego w trakcie badania postaci farmaceutycznej w komorze przepływowej według wynalazku w trakcie przeprowadzania płynu pomiarowego w układzie według wynalazku.

W celu rozwiązania powyższego problemu sposób homogenizacji płynu pomiarowego w komorze przepływowej według wynalazku i w trakcie przeprowadzania płynu pomiarowego w układzie według wynalazku, obejmuje następujące po sobie i opisane poniżej etapy.

Biorąc jako punkt startowy stan, w którym płyn pomiarowy jest doprowadzany za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy do przestrzeni pomiarowej, czyli od otworu dopływowego poprzez przestrzeń pomiarową, do otworu odpływowego i znajduje się pod ciśnieniem p_0 , korzystnie normalnym, w etapie a) zatrzymuje się doprowadzanie płynu pomiarowego za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy do przestrzeni pomiarowej i zamyka się środki zamykające otworu odpływowego. Tym samym zatrzymuje się przepływ tj. przeprowadzanie płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową. W tym momencie w komorze przepływowej i przestrzeni pomiarowej nadal panuje ciśnienie p_0 , korzystnie ciśnienie normalne, a przestrzeń pomiarowa wypełniona jest płynem pomiarowym zasadniczo do poziomu ujścia otworu odpływowego w przestrzeni pomiarowej i w otworze odpływowym, natomiast pomiędzy poziomem ujścia otworu odpływowego w przestrzeni pomiarowej a punktem szczytowym przestrzeni pomiarowej znajduje się poduszka gazowa.

Podstawę współdziałania płynu pomiarowego i płynu ciśnieniowego stanowi równanie stanu gazu, gdzie stan w momencie zatrzymania przepływu przez przestrzeń pomiarową można opisać równaniem:

$$p_0 \cdot V_0 = nRT \quad (1)$$

gdzie

- p_0 to ciśnienie gazu w poduszce gazowej w przestrzeni pomiarowej w trakcie przepływu płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową i tuż po zatrzymaniu przepływu płynu pomiarowego, korzystnie jest to ciśnienie normalne wynoszące 1 bar,
- V_0 to objętość poduszki gazowej,
- n to ilość gazu,
- R to stała gazowa
- T to temperatura.

Następnie w etapie b) doprowadza się płyn ciśnieniowy do przestrzeni międzyściennej pod ciśnieniem p_1 i w przedziale czasu Δt za pomocą środków doprowadzających płyn ciśnieniowy. Oznacza to, że pod wpływem płynu ciśnieniowego doprowadzonego do przestrzeni międzyściennej, wewnętrzna ściana boczna ulega deformacji i wywiera ciśnienie na płyn pomiarowy i gaz w poduszce gazowej. Ponieważ ścisłość płynu pomiarowego, który jest zasadniczo cieczą, jest pomijalna, zmianie objętości ulegnie poduszka gazowa. Natomiast płyn pomiarowy zostanie przemieszczony do góry w przestrzeni pomiarowej.

Dla ciśnienia p_1 panującego w komorze przepływowej, po wprowadzeniu płynu ciśnieniowego, można dla poduszki gazowej zapisać równanie stanu gazu:

$$p_1 \cdot V_1 = nRT \quad (2)$$

gdzie ponadto:

- V_1 to objętość zajmowana przez poduszkę gazową przy ciśnieniu p_1 ,
- n to ilość gazu,
- R to stała gazowa
- T to temperatura.

Stąd, ponieważ wartość nRT dla poduszki gazowej nie zmienia się, możemy obliczyć objętość V_1 poduszki gazowej po dodaniu płynu ciśnieniowego na podstawie równania:

$$V_1 = V_0 \cdot p_0 / p_1 \quad (3)$$

Natomiast objętość zajmowaną przez płyn ciśnieniowy w przestrzeni międzyściennej można obliczyć na podstawie równania:

$$\Delta V = V_0 - V_1 = V_0(1 - p_0 / p_1) \quad (4).$$

Zasadniczo doprowadzone ciśnienie p_1 w przedziale czasu powoduje przemieszczenie płynu pomiarowego (podniesienie poziomu płynu pomiarowego) przy ściśnięciu płynem ciśnieniowym. Zasadniczo ściśnięcie płynem ciśnieniowym przeprowadza się w przedziale czasu Δt , który zasadniczo powinien być impulsem, czyli stosunkowo krótkim interwałem czasowym.

Następnie w etapie c) powraca się do ciśnienia p_0 w komorze przepływowej i wznowia się doprowadzanie płynu pomiarowego do przestrzeni pomiarowej za pomocą środków doprowadzających płyn pomiarowy i otwiera się środki zamykające otworu odpływowego. Tym samym wznowia się przepływ (innymi słowy przeprowadzanie) płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową. W tym momencie w komorze przepływowej i przestrzeni pomiarowej znów panuje ciśnienie p_0 , korzystnie ciśnienie normalne, a przestrzeń pomiarowa jest wypełniona płynem pomiarowym do poziomu z etapu a), czyli do ujścia otworu odpływowego.

Zatem przy wywieraniu ciśnienia p_1 (przy czym p_1 jest większe niż p_0), w przedziale czasu Δt , w komorze przepływowej poziom płynu pomiarowego podnosi się, a po powrocie do ciśnienia początkowego p_0 , korzystnie normalnego, poziom płynu pomiarowego opada, co powoduje efekt zmieszania, czyli homogenizacji płynu pomiarowego zawierającego niejednorodnie rozproszoną i rozpuszczoną postać leku, wewnątrz przestrzeni pomiarowej.

Korzystnie ciśnienie p_0 jest ciśnieniem normalnym. Korzystnie ciśnienie p_1 mieści się w zakresie 1,1 do 2 barów, bardziej korzystnie 1,3 do 2 barów. Zasadniczo dla sposobu homogenizacji korzystny jest plusowy wzrost ciśnienia. Korzystnie więc przedział czasu Δt wynosi około 1 sekundy, ale może mieścić się w przedziale od 1 s do 10 s.

Dodatkowo powtarzanie sposobu homogenizacji w trakcie badania postaci farmaceutycznej nie jest ograniczone. Maksymalna częstotliwość przeprowadzania sposobu homogenizacji jest limitowana warunkami technicznymi układu pomiarowego i realizowanego badania postaci farmaceutycznej, gdyż sposób homogenizacji nie może zakłócać innych zaplanowanych czynności. Korzystne jest wykonywanie sposobu homogenizacji według wynalazku w zakresie 10 razy/min do 1 raz/min, bardziej korzystnie 1 raz/min.

Korzystnie, sposób według wynalazku pozwala na wykonywanie pomiaru czujnikiem umieszczonym wewnątrz przestrzeni pomiarowej zasadniczo na każdym etapie sposobu homogenizacji według wynalazku. Dzięki homogenizacji przeprowadzonej poprzez wykonywanie etapów a) do c) sposobu według wynalazku, płyn pomiarowy tuż po wykonaniu etapu c) jest zasadniczo jednorodny i wartości pomiarowe zmierzone za pomocą czujnika nie podlegają znaczącym fluktuacjom. Niniejsze oznacza, że sposób obejmuje ponadto kolejny etap d), w którym dokonuje się pomiaru dowolnej wartości pomiarowej, którą może zmierzyć dany czujnik umieszczony wewnątrz przestrzeni pomiarowej.

Ponadto, w przypadku gdy nie podane zostało ciśnienie poduszki gazowej i/lub płynu ciśnieniowego, ich ciśnienia są ciśnieniami normalnymi. Natomiast o ile nie wskazano inaczej, należy rozumieć, że postać farmaceutyczna znajduje się w przestrzeni pomiarowej, gdy płyn pomiarowy jest przeprowadzany przez przestrzeń pomiarową. Dodatkowo według wynalazku korzystne są również połączenia wszystkich wskazanych powyżej zakresów i poszczególnych wartości a także każdej z cech technicznych zawartej w niniejszym opisie w dowolnej kombinacji.

Wynalazek w postaci komory przepływowej, układu i sposobu homogenizacji według zaproponowanych powyżej cech technicznych umożliwia łatwe dostosowywanie warunków pomiarowych w obszarze: jednorodności przepływu w szerokim zakresie natężenia przepływu płynu, zmiany objętości pomiarowej, a także szybkiej i efektywnej homogenizacji płynu pomiarowego wewnątrz komory przepływowej bez użycia dodatkowych elementów mieszających w przestrzeni pomiarowej, umożliwiając tym samym przeprowadzenie dokładnych pomiarów dynamiki rozpuszczania postaci farmaceutycznej.

Należy zauważyć, że to zwłaszcza zestawienie łącznie wybranych cech technicznych komory przepływowej, dla komór przepływowych, wytwarza synergistyczny efekt, który umożliwia łatwą i szybką homogenizację płynu pomiarowego wewnątrz komory przepływowej.

Krótki opis rysunku

Przedmiot wynalazku uwidoczniony jest w przykładach wykonania, w odniesieniu do załączonego rysunku, na którym:

- FIG. 1** przedstawia pierwszy przykład wykonania komory przepływowej według wynalazku;
- FIG. 2** przedstawia drugi przykład wykonania komory przepływowej według wynalazku;
- FIG. 3** przedstawia trzeci przykład wykonania komory przepływowej według wynalazku,
- FIG. 4** przedstawia pokrywę komory przepływowej według jednego z przykładów wykonania wynalazku;
- FIG. 5** przedstawia rozłączne mocowanie wewnętrznej ściany bocznej i gwintowe mocowanie dna do zewnętrznej ściany bocznej według jednego z przykładów wykonania wynalazku;

- FIG. 6** przedstawia schematycznie przykład wykonania układu według wynalazku;
FIG. 7 przedstawia schematycznie kolejny przykład wykonania układu według wynalazku;
FIG. 8 i 9 przedstawiają schematycznie zmiany objętości poduszki gazowej przed rozpoczęciem sposobu homogenizacji zgodnie z **FIG. 8** i w trakcie sposobu homogenizacji zgodnie z **FIG. 9**;
FIG. 10 przedstawia porównanie pomiarów przykładowego średniego uwalniania materiału z postaci farmaceutycznej w przypadku gdy płyn pomiarowy w przestrzeni pomiarowej był poddawany sposobowi homogenizacji według wynalazku i nie był poddawany sposobowi homogenizacji według wynalazku;
FIG. 11 przedstawia zdjęcie komory przepływowej pokazując niejednorodności stężenia płynu pomiarowego przepływającego przez tę komorę.

Przykłady wykonania wynalazku

Poniżej opisano szczegółowo przedmiot niniejszego wynalazku w odniesieniu do załączonego rysunku i w odniesieniu do nieograniczających przykładów wykonania wynalazku. Załączone figury przedstawiają wynalazek schematycznie i są wykonane bez zachowania wymiarowania, dla lepszego zilustrowania i zrozumienia wynalazku. Schematyczne przedstawienie bez zachowania wymiarowania dotyczy zwłaszcza wzajemnych odległości wewnętrznej ściany bocznej i zewnętrznej ściany bocznej, a także przestrzeni międzyściennej.

Pierwszy przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 1** przedstawiono pierwszy przykład wykonania wynalazku w postaci komory przepływowej 100. Komora przepływowa 100 zawiera: cylindryczną, sztywną zewnętrzną ścianę boczną 110 wytworzoną z polimetakrylanu metylu, przy czym średnica cylindra tworzącego ścianę boczną wynosi 30 mm a wysokość około 90 mm; i elastyczną, wewnętrzną ścianę boczną 120, wytworzoną z elastycznego latexu, która ma zasadniczo wymiary zbliżone do wymiarów zewnętrznej ściany bocznej 110, i jest rozmieszczona wewnątrz i zasadniczo przyległe do zewnętrznej ściany bocznej 110. Zewnętrzna ściana boczna 110 i wewnętrzna ściana boczna 120 są rozdzielone przestrzenią międzyścinną 130, przeznaczoną do wprowadzania płynu ciśnieniowego. Do obu ścian bocznych przymocowane jest odpowiednio dno 140 i pokrywa 150 o średnicy około 50 mm, wytworzone z politlenku metylenu. Zasadniczo płaskie dno 140 zaopatrzone jest w swojej centralnej części w otwór dopływowy 141 a pokrywa 150 o kształcie wypukło-cylindrycznym zaopatrzona jest w swojej bocznej części w otwór odpływowy 151, tak, że ujście 152 otworu odpływowego 151 znajduje się poniżej punktu szczytowego 161 przestrzeni pomiarowej 160, przy czym przestrzeń pomiarową 160 przeznaczoną do wprowadzania płynu pomiarowego i postaci farmaceutycznej tworzą: wewnętrzna ściana boczna 120, dno 140 i pokrywa 150.

W zewnętrznej ścianie bocznej 110 zapewniony jest otwór doprowadzający 111, przeznaczony do doprowadzania płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej 130.

Łączna wysokość komory przepływowej 100 wyniosła około 135 mm.

W trakcie przepływu płynu pomiarowego przez komorę przepływową 100 według pierwszego przykładu wykonania, płyn będzie wypełniał przestrzeń pomiarową 160 jedynie do poziomu ujścia 152 otworu odpływowego 151 czyli maksymalnego poziomu 162 płynu pomiarowego w trakcie przepływu płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową 160, który został oznaczony linią kropkowaną na **FIG. 1**. Umieszczenie ujścia 152 otworu odpływowego 151 poniżej punktu szczytowego 161 przestrzeni pomiarowej 160 powoduje, że gdy przez przestrzeń pomiarową 160 przepływa płyn pomiarowy, pomiędzy maksymalnym poziomem 162 płynu pomiarowego (lub równoważnie ujściem 152 otworu odpływowego 151) a punktem szczytowym 161 przestrzeni pomiarowej 160 tworzy się poduszka gazowa.

Drugi przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 2** przedstawiono komorę przepływową 100 według drugiego przykładu wykonania wynalazku, która od komory przepływowej 100 z pierwszego przykładu wykonania wynalazku różni się kształtem pokrywy 150 i otworem odpływowym 151. Pokrywa 150 jest zasadniczo płaska i zawiera otwór odpływowy 151 w postaci rurki skierowanej do wnętrza przestrzeni pomiarowej 160. Otwór odpływowy 151 ma średnicę zewnętrzną około 10 mm, i średnicę wewnętrzną 6 mm i długość 40 mm w części przestrzeni pomiarowej 160.

Tak jak w pierwszym przykładzie wykonania, umieszczenie ujścia 152 otworu odpływowego 151 poniżej punktu szczytowego 161 przestrzeni pomiarowej 160 powoduje, że gdy przez przestrzeń pomiarową 160 przepływa płyn pomiarowy, pomiędzy maksymalnym poziomem 162 płynu pomiarowego,

oznaczonym na **FIG. 2** linią kropkowaną (lub równoważnie ujściem 152 otworu odpływowego 151) a punktem szczytowym 161 przestrzeni pomiarowej 160 tworzy się poduszka gazowa.

Jest to spowodowane tym, że gdy płyn pomiarowy zaczyna wypełniać przestrzeń pomiarową 160, po osiągnięciu przez płyn pomiarowy ujścia 152 otworu odpływowego 151 w postaci rurki, część gazu obecna w komorze przepływowej 100 zostaje zamknięta pomiędzy maksymalnym poziomem 162 płynu pomiarowego, pokrywą 150 i po zewnętrznej stronie otworu odpływowego 151 w kształcie rurki. Płyn pomiarowy zaczyna natomiast wypływać przez otwór odpływowy 151 w postaci rurki i jedynie część przestrzeni pomiarowej 160 jest wypełniona płynem pomiarowym co powoduje wytworzenie poduszki gazowej w górnej części przestrzeni pomiarowej 160.

Trzeci przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 3** przedstawiono komorę przepływową 100 według trzeciego przykładu wykonania wynalazku, która od komory przepływowej 100 z drugiego przykładu wykonania wynalazku różni się kształtem dna 140 od strony przestrzeni pomiarowej 160. Dno 140 po stronie przestrzeni pomiarowej 160 jest zasadniczo stożkowe (w kształcie lejka).

Czwarty przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 4** przedstawiono pokrywę 150 komory przepływowej 100 według czwartego przykładu wykonania wynalazku. Na **FIG. 4** przedstawiono też zewnętrzną ścianę boczną 110 i wewnętrzną ścianę boczną 120 komory przepływowej 100. Pokrywa 150 jest zasadniczo wypukła wypełniając górną część przestrzeni pomiarowej 160 i zawiera otwór odpływowy 151 umieszczony zasadniczo centralnie.

Tak jak w powyższych przykładach wykonania, umieszczenie ujścia 152 otworu odpływowego 151 poniżej punktu szczytowego 161 przestrzeni pomiarowej 160 powoduje, że gdy przez przestrzeń pomiarową 160 przepływa płyn pomiarowy, pomiędzy maksymalnym poziomem 162 płynu pomiarowego, oznaczonym na **FIG. 4** linią kropkowaną (lub równoważnie ujściem 152 otworu odpływowego 151) a punktem szczytowym 161 przestrzeni pomiarowej 160 tworzy się poduszka gazowa.

Piąty przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 5** przedstawiono rozłączne mocowanie wewnętrznej ściany bocznej 120 i gwintowe mocowanie dna 140 do zewnętrznej ściany bocznej 110 komory przepływowej 100 według piątego przykładu wykonania wynalazku. Według piątego przykładu wykonania wynalazku wewnętrzna ściana boczna 120 jest mocowana rozłącznie. Na **FIG. 5** przedstawiono fragment komory przepływowej 100, pokazujący takie mocowanie rozłączne wewnętrznej ściany bocznej 120 z dnem 140 i zewnętrzną ścianą boczną 110 za pomocą uszczelki 121 typu o-ring i środków mocujących 122 w postaci pierścienia dociskającego. Ponadto dno 140 jest mocowane gwintowo czyli rozłącznie do zewnętrznej ściany bocznej 110.

Szósty przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 6** przedstawiono szósty przykład wykonania wynalazku. W szóstym przykładzie wykonania wynalazku przedstawiono układ 200 zawierający komorę przepływową 100 według wynalazku, przy czym na schemacie **FIG. 6** przedstawiono schematycznie komorę przepływową 100 według drugiego przykładu wykonania wynalazku. Według tego przykładu wykonania układ 200 zawiera ponadto środki doprowadzające 210 płyn pomiarowy do otworu dopływowego 141 w postaci pompy perystaltycznej (9 QX Boxer 3 roller), środki doprowadzające 220 płyn ciśnieniowy (kompresor Airpress L 9-75 Silent; regulator SMC ir1000 f01, zawór SMC V114) do otworu doprowadzającego 111 i środki zamykające 231 (Asco Scientific SCH384A003) dla otworu odpływowego 151. Środki doprowadzające 210 płyn pomiarowy, środki doprowadzające 220 płyn ciśnieniowy i środki zamykające 231 sterowane za pomocą procesora (nie pokazany) dla skutecznego sterowania przepływem płynu pomiarowego i doprowadzaniem płynu ciśnieniowego do komory przepływowej 100.

Siódmy przykład wykonania wynalazku

Na **FIG. 7** przedstawiono siódmy przykład wykonania wynalazku. W siódmym przykładzie wykonania wynalazku przedstawiono układ 200 zawierający komorę przepływową 100 według wynalazku, przy czym na schemacie **FIG. 7** przedstawiono schematycznie komorę przepływową 100 według drugiego przykładu wykonania wynalazku. Układ 200 według tego przykładu wykonania jest zasadniczo podobny do układu 200 z szóstego przykładu z tym, że oprócz środków zamykających 231 dla otworu odpływowego 151 jest on także wyposażony w środki zamykająco-rozgałęziające 232.

Ósmy przykład wykonania wynalazku

W ósmym przykładzie wykonania przedstawiono realizację sposobu homogenizacji według wynalazku, przy użyciu układu 200 z szóstego przykładu wykonania.

Sposób homogenizacji według wynalazku przeprowadzono dla komory przepływowej 100 z drugiego przykładu wykonania i układzie 200 z szóstego przykładu wykonania z postacią farmaceutyczną umieszczoną wewnątrz przestrzeni pomiarowej 160, w jej dolnej części, na dnie 140, na złożu z kulek szklanych (średnica kulek 1 mm, grubość złoża 1 cm), przy natężeniu przepływu płynu pomiarowego 8 ml/min, przy czym postać farmaceutyczna i złożo kulkowe nie zostały pokazane na figurach schematycznych. Przykładowe złożo kulkowe jest widoczne na **FIG. 11** w dolnej części komory przepływowej 100. W przestrzeni pomiarowej 160 wytworzona została poduszka gazowa (powietrzna) o objętości V_0 wynoszącej 5 ml, przy ciśnieniu p_0 normalnym, 1 bar.

Z częstotliwością 1 raz/minutę przeprowadzano sposób homogenizacji:

- a) zatrzymywano doprowadzanie płynu pomiarowego do przestrzeni pomiarowej 160 poprzez zatrzymanie pracy środków doprowadzających 210 płyn pomiarowy i zamknięto środki zamykające 231 dla otworu odpływowego 151, przy ciśnieniu p_0 równym 1 bar;
- b) doprowadzono płyn ciśnieniowy w postaci sprężonego powietrza o ciśnieniu 1,5 bara do przestrzeni międzyściennej 130 w przedziale czasu Δt około 8 sekund za pomocą środków doprowadzających 220 płyn ciśnieniowy;
- c) powrócono do ciśnienia normalnego p_0 w komorze przepływowej 100 (poprzez wypuszczenie powietrza z przestrzeni międzyściennej 130) i wznowiono doprowadzanie płynu pomiarowego do przestrzeni pomiarowej 160 z natężeniem przepływu 8 ml/min oraz jednocześnie otworzono środki zamykające 231 dla otworu odpływowego 151.

Zmiana objętości ΔV wyniosła $1/3 \cdot V_0$, czyli 1,65 ml. Na **FIG. 8 i 9** przedstawiono schematycznie zmiany objętości poduszki gazowej przed rozpoczęciem sposobu homogenizacji (patrz **FIG. 8**) i w trakcie sposobu homogenizacji (patrz **FIG. 9**), przy czym oznaczenia na **FIG. 8 i 9** są takie jak opisano w równaniach (1) do (4) niniejszego opisu. **FIG. 8** przedstawia komorę przepływową 100 z objętością V_0 poduszki gazowej przed doprowadzeniem płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej 130, a zatem przed wywarcie dodatkowego ciśnienia na płyn pomiarowy w przestrzeni pomiarowej 160. Z kolei **FIG. 9** przedstawia doprowadzenie płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej 130 powodując wywarcie dodatkowego ciśnienia na płyn pomiarowy w przestrzeni pomiarowej 160 poprzez deformację wewnętrznej ściany bocznej 120 tym samym zmniejszając objętość V_1 poduszki gazowej w przestrzeni pomiarowej 160, a w konsekwencji zapewniając efekt mieszania płynu pomiarowego w przestrzeni pomiarowej 160.

Przy takim przeprowadzaniu sposobu homogenizacji nie obserwowano fluktuacji pomiarów pH wewnątrz przestrzeni pomiarowej 160. Dodatkowo, uwalnianie materiału z postaci farmaceutycznej w funkcji czasu jest krzywą typu S lub typu logarytmicznego. **FIG. 10** przedstawia porównanie pomiarów przykładowego średniego rozpuszczania materiału z postaci farmaceutycznej w przypadku, gdy płyn pomiarowy w przestrzeni pomiarowej 160 był poddawany sposobowi homogenizacji według wynalazku (linia przerywana) lub nie był poddawany sposobowi homogenizacji według wynalazku (linia ciągła). Przeprowadzanie sposobu homogenizacji powoduje znaczne przyspieszenie rozpuszczania: 60 minut zamiast 120 do osiągnięcia plateau. W przypadku rozpuszczania bez przeprowadzania sposobu homogenizacji obserwuje się niecałkowite rozpuszczenie postaci farmaceutycznej przez 120 min. Część materiału postaci farmaceutycznej może więc przez długi czas pozostawać w złożu.

Przykład porównawczy

Celem ilustracji fluktuacji stężenia w komorze przepływowej 100, wykonano przykład porównawczy przepływu płynu pomiarowego przez komorę przepływową 100 w warunkach jak w ósmym przykładzie wykonania, ale bez przeprowadzania sposobu homogenizacji według wynalazku. Na początku przestrzeń pomiarową 160 wypełniono całkowicie płynem zabarwionym na jasny kolor, następnie do przestrzeni pomiarowej 160 zaczęto wprowadzać płyn pomiarowy zabarwiony na ciemny kolor. Na **FIG. 11** przedstawiono zdjęcie komory przepływowej 100, w której przepływający przez przestrzeń pomiarową 160 ciemny płyn pomiarowy przemieszcza się niejednorodnie (turbulentnie) przez przestrzeń pomiarową 160, tworząc obszary o niejednorodnym stężeniu rozpuszczanej substancji (w tym przykładzie – niejednorodnym kolorze). Prowadzi to do dużych fluktuacji wartości stężenia mierzonego w przestrzeni pomiarowej 160 przez czujnik, co uniemożliwia analizę dynamiki rozpuszczania i uwalniania postaci farmaceutycznej.

Powyższy opis przedstawionych przykładów wykonania jest dostarczony dla umożliwienia znawcy w tej dziedzinie zrealizowanie i/lub wykorzystanie niniejszego wynalazku. Możliwe są również modyfikacje i odmiany przedstawionych przykładów wykonania wynalazku, które wchodzą w obszar istoty i zakresu załączonych zastrzeżeń patentowych. Ponadto opisy przykładów wykonania są podane jedynie jako nieograniczające wskazania dotyczące wynalazku i nie mogą w żaden sposób ograniczać zakresu ochrony, który jest określony poprzez zastrzeżenia patentowe. Dodatkowo dowolne cechy techniczne opisu i/lub zastrzeżeń i/lub rysunku, elementy lub komponenty któregośkolwiek z przykładów wykonania omówionych powyżej mogą być zastrzeżone samodzielnie lub w połączeniu z dowolnymi cechami, elementami lub komponentami wskazanymi w opisie lub dowolnym z przykładów wykonania omówionym powyżej.

WYKAZ OZNACZEŃ ODSYŁAJĄCYCH

100	komora przepływowa
110	zewnątrzną ścianą boczną
111	otwór doprowadzający
120	wewnętrzną ścianą boczną
121	uszczelka typu o-ring
122	środki mocujące
130	przestrzeń międzyścienna
140	dno
141	otwór dopływowy
150	pokrywa
151	otwór odpływowy
152	ujście otworu odpływowego
160	przestrzeń pomiarowa
161	punkt szczytowy przestrzeni pomiarowej
162	maksymalny poziom płynu pomiarowego w przestrzeni pomiarowej w trakcie przepływu płynu pomiarowego przez przestrzeń pomiarową
200	układ
210	środki doprowadzające płyn pomiarowy
220	środki doprowadzające płyn ciśnieniowy
231	środki zamykające dla otworu odpływowego
232	środki zamykająco-rozgałęziające dla otworu odpływowego

Zastrzeżenia patentowe

1. Komora przepływowa (100) do badania zachowania postaci farmaceutycznej zawierająca:
 - zewnętrzną ścianę boczną (110) i wewnętrzną ścianę boczną (120), które są oddzielone przestrzenią międzyścienną (130);
 - dno (140) zaopatrzone w otwór dopływowy (141), i
 - pokrywę (150) zaopatrzoną w co najmniej jeden otwór odpływowy (151);przy czym wewnętrzną ścianę boczną (120), dno (140) i pokrywę (150) wyznaczają przestrzeń pomiarową (160) przeznaczoną do wprowadzenia płynu pomiarowego i postaci farmaceutycznej,
znamienna tym, że

pokrywa (150) jest ukształtowana tak, że ujście (152) otworu odpływowego (151) od strony przestrzeni pomiarowej (160) znajduje się poniżej punktu szczytowego (161) przestrzeni pomiarowej (160);

wewnętrzna ściana boczna (120) jest elastyczna;

zewnętrzna ściana boczna (110) wyposażona jest w co najmniej jeden otwór doprowadzający (111) przeznaczony do doprowadzania płynu ciśnieniowego do przestrzeni międzyściennej (130) i wywierania ciśnienia na płyn pomiarowy oraz postać farmaceutyczną poprzez deformację wewnętrznej ściany bocznej (120).

2. Komora przepływowa (100) według zastrzeżenia 1, **znamienna tym**, że kształt pokrywy (150) jest wybrany spośród kształtu: wypukłego, cylindrycznego wypukłego, wklęsłego, zasadniczo płaskiego.
3. Komora przepływowa (100) według zastrzeżenia 1, **znamienna tym**, że otwór odpływowy (151) jest w postaci rurki skierowanej do wnętrza przestrzeni pomiarowej (160), której długość korzystnie jest regulowana.
4. Komora przepływowa (100) według któregośkolwiek z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że wewnętrzna ściana boczna (120) jest rozmieszczona wewnątrz komory przepływowej (100) i zamocowana rozłącznie z dnem (140) i pokrywą (150) za pomocą uszczelki (121) typu o-ring i środków mocujących (122).
5. Komora przepływowa (100) według któregośkolwiek z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że dno (140) i/lub pokrywa (150) są połączone z zewnętrzną ścianą boczną (110) rozłącznie połączeniem gwintowym.
6. Komora przepływowa (100) według któregośkolwiek z powyższych zastrzeżeń, **znamienna tym**, że dno (140) po stronie przestrzeni pomiarowej (160) jest zasadniczo płaskie lub ma kształt lejka.
7. Układ (200) do badania zachowania postaci farmaceutycznej, **znamienny tym**, że zawiera:
 - komorę przepływową (100) według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1 do 6;
 - środki doprowadzające (210) płyn pomiarowy do otworu doprowadzającego (141);
 - środki doprowadzające (220) płyn ciśnieniowy do otworu doprowadzającego (111);
 - środki zamykające (231) dla otworu odpływowego (151); i
 - procesor.
8. Układ (200) według zastrzeżenia 7, **znamienny tym**, że zawiera ponadto środki zamykająco-rozgałęziające (232) dla otworu odpływowego (151).
9. Układ (200) według zastrzeżenia 7 albo 8, **znamienny tym**, że zawiera ponadto czujnik pomiarowy, korzystnie elektrodę pomiarową pH.
10. Sposób homogenizacji płynu pomiarowego w komorze przepływowej (100) według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1 do 6 w trakcie przeprowadzania płynu pomiarowego w układzie (200) według któregośkolwiek z zastrzeżeń 7 do 9, **znamienny tym**, że obejmuje następujące etapy:
 - a) zatrzymuje się doprowadzanie płynu pomiarowego za pomocą środków doprowadzających (210) płyn pomiarowy do przestrzeni pomiarowej (160) i zamyka się środki zamykające (231) otworu odpływowego (151), przy ciśnieniu p_0 w komorze przepływowej (100);
 - b) doprowadza się płyn ciśnieniowy do przestrzeni międzyściennej (130) dla wytworzenia w przestrzeni pomiarowej (160) ciśnienia p_1 w przedziale czasu Δt za pomocą środków doprowadzających (220) płyn ciśnieniowy;
 - c) powraca się do ciśnienia p_0 w komorze przepływowej (100) i wznawia się doprowadzanie płynu pomiarowego do przestrzeni pomiarowej (160) za pomocą środków doprowadzających (210) płyn pomiarowy i otwiera się środki zamykające (231) otworu odpływowego (151); przy czym ciśnienie p_1 jest większe niż ciśnienie p_0 .
11. Sposób według zastrzeżenia 10, **znamienny tym**, że ciśnienie p_1 jest zawarte w przedziale od 1,3 bara do 2 barów i przedział czasu Δt jest zawarty w przedziale od około 1 s do 10 s.
12. Sposób według zastrzeżenia 10 albo 11, **znamienny tym**, że obejmuje ponadto kolejny etap d), w którym dokonuje się pomiaru czujnikiem umieszczonym wewnątrz przestrzeni pomiarowej (160).

Rysunki

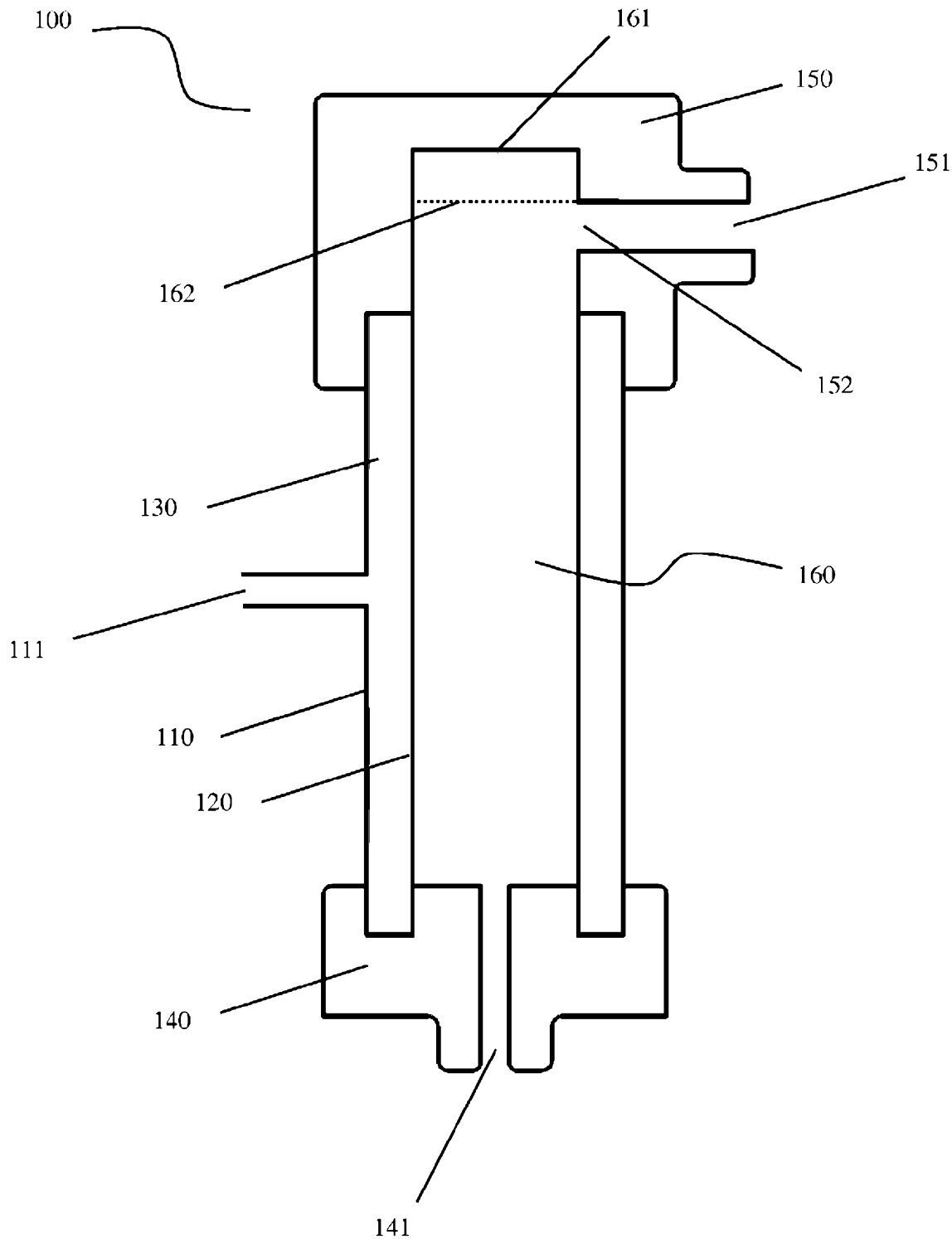


FIG. 1

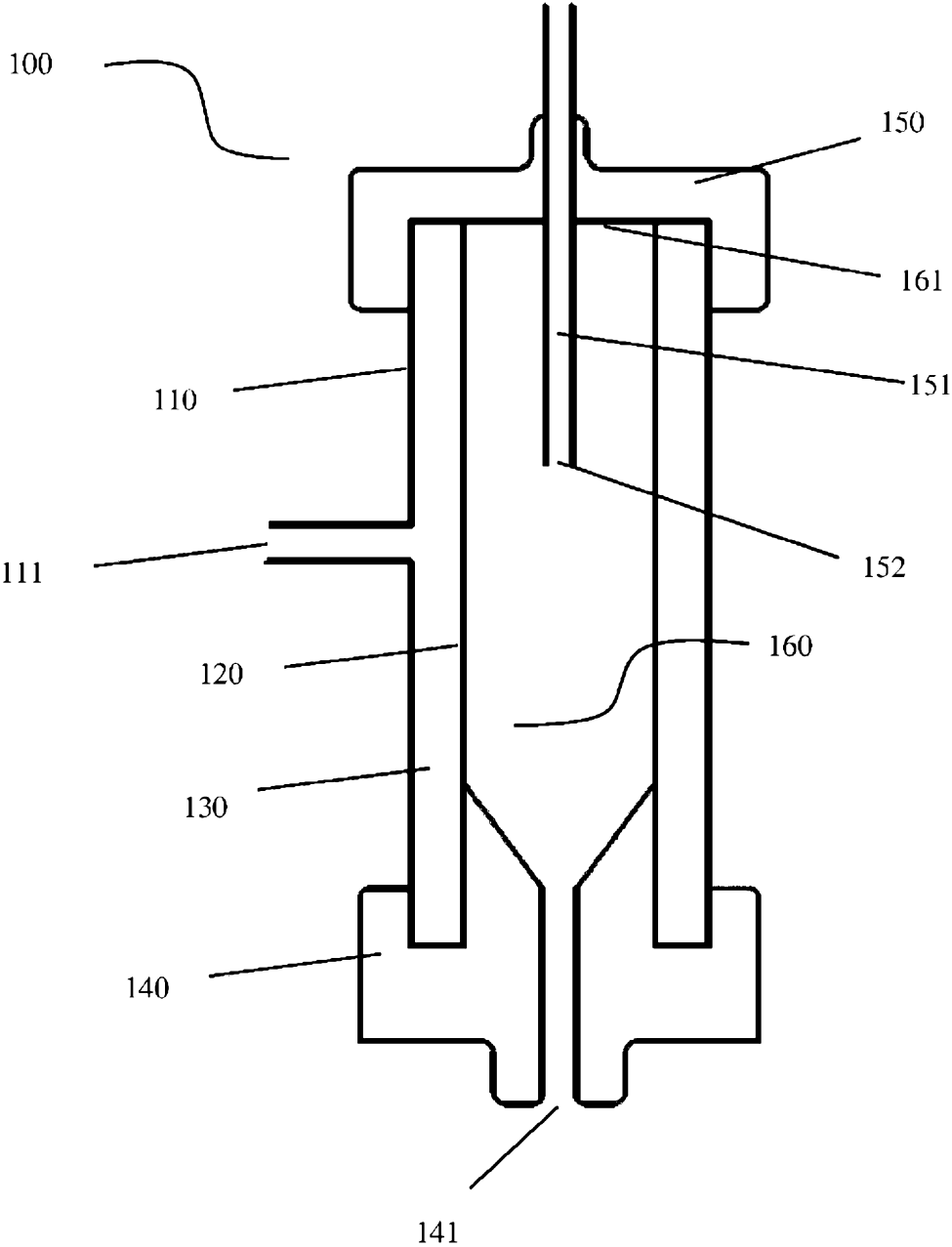
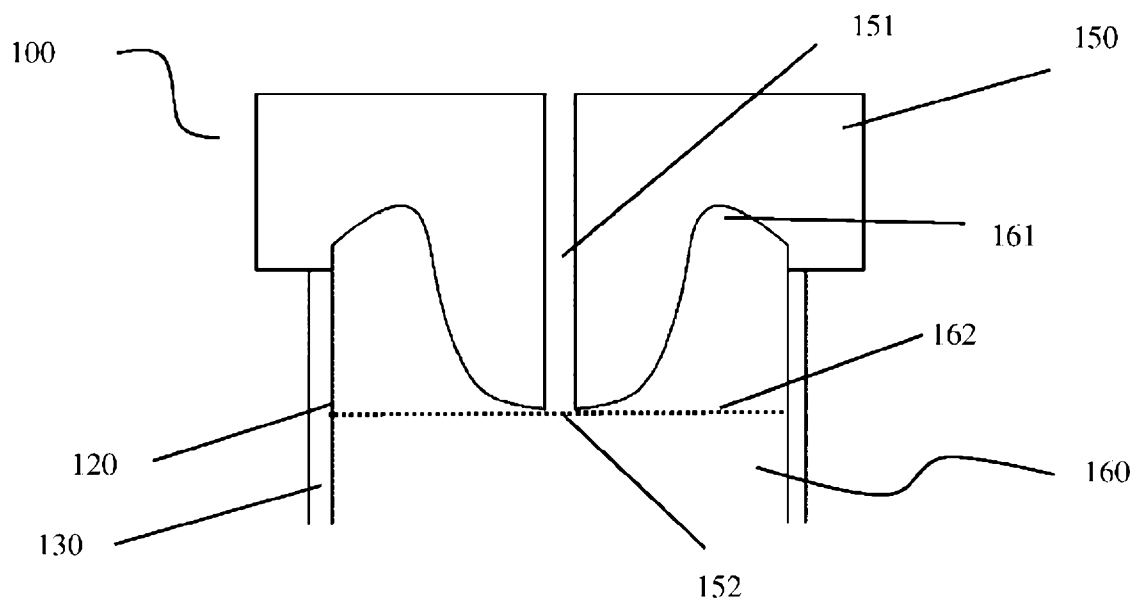
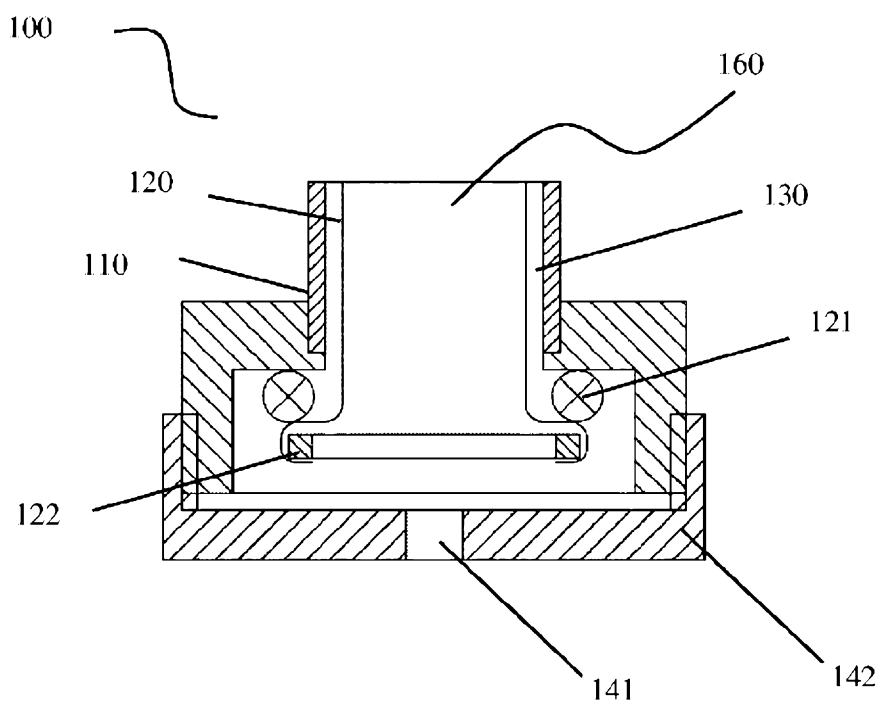


FIG. 3

**FIG. 4****FIG. 5**

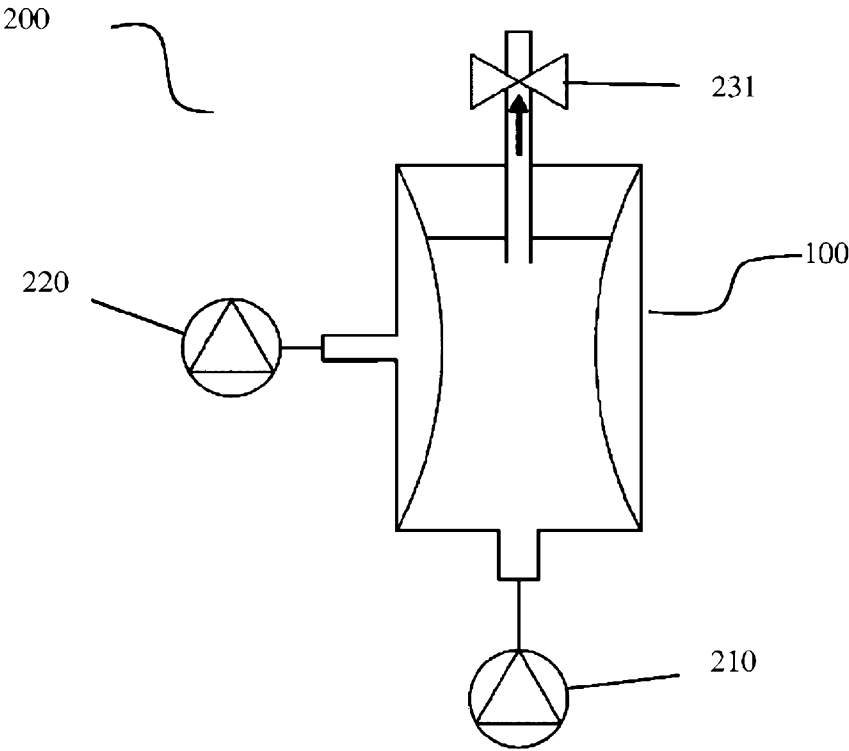


FIG. 6

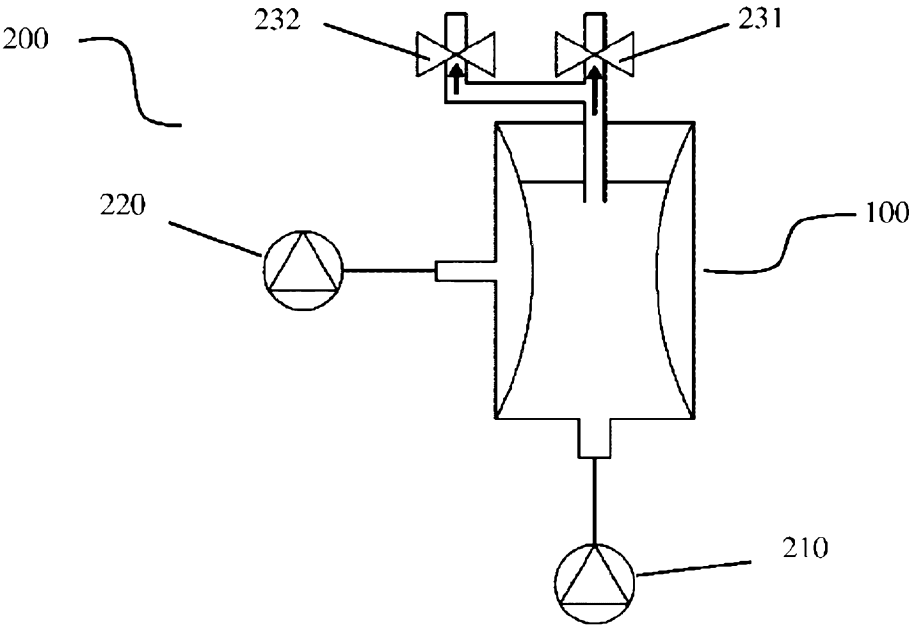
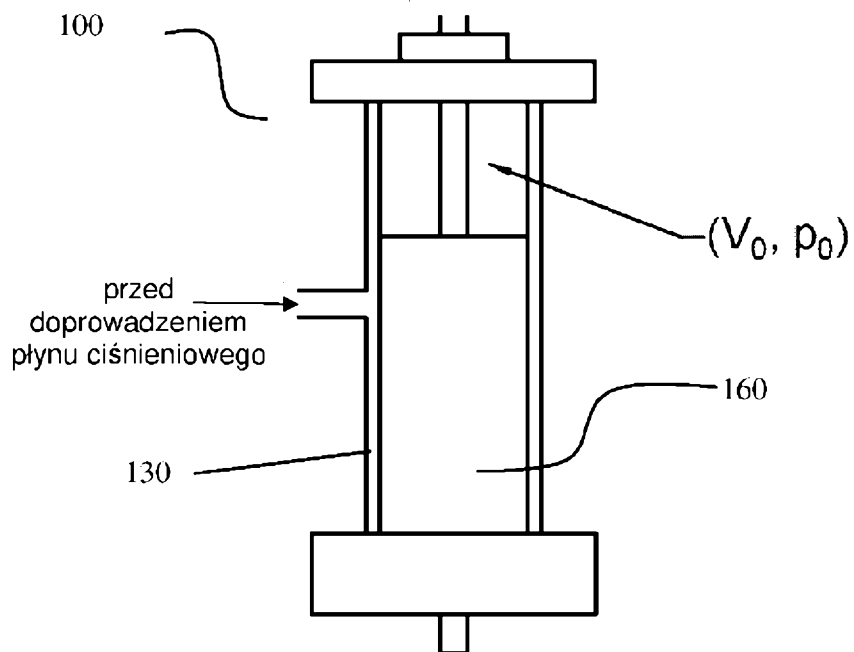
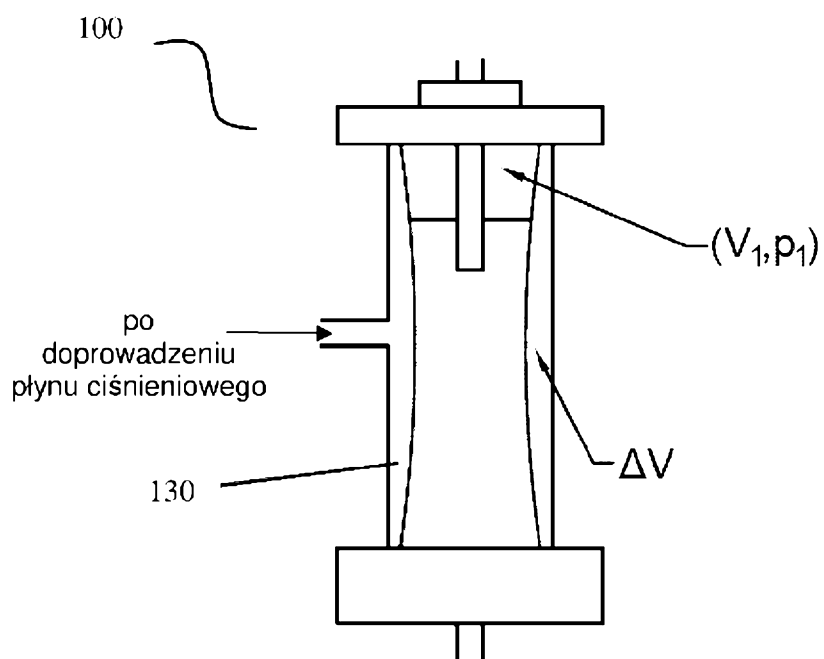
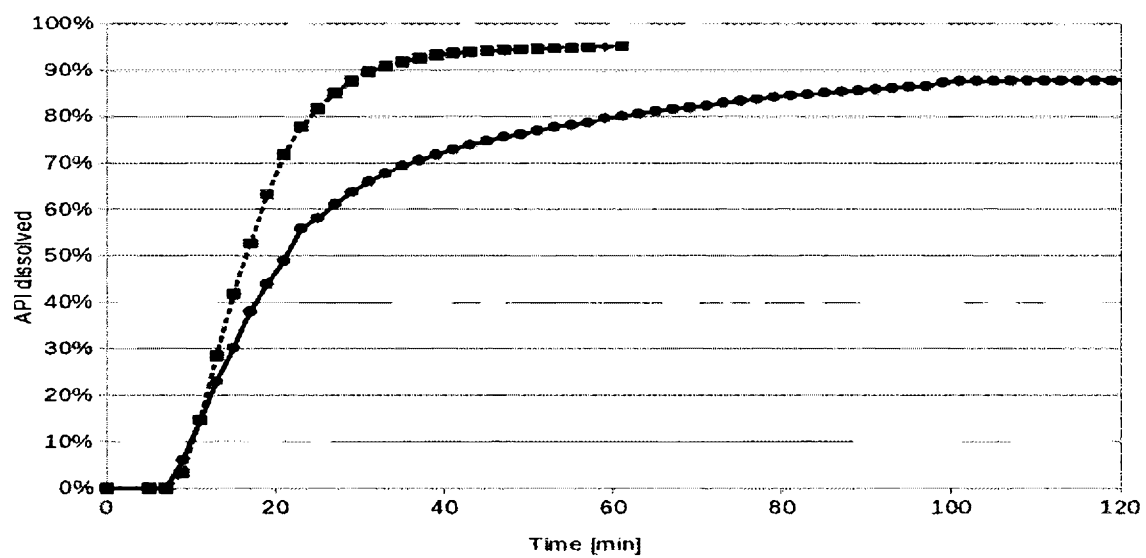


FIG. 7

**FIG. 8****FIG. 9**

**FIG. 10**

**FIG. 11**