

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238830**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431703**

(22) Data zgłoszenia: **04.11.2019**

(51) Int.Cl.

**A61F 2/00 (2006.01)**

**G01N 33/15 (2006.01)**

**A61F 2/04 (2013.01)**

**A61F 2/07 (2013.01)**

**A61F 2/82 (2013.01)**

(54) **Przepływowe urządzenie do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
**17.05.2021 BUP 10/21**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
**11.10.2021 WUP 28/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**KATARZYNA NAWROTEK, Byszewy, PL**

**MARIUSZ MĄKIEWICZ, Koluszki, PL**

**DAWID ZAWADZKI, Pomorzany Fabryczne, PL**

**BARTOSZ OPARA, Łódź, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska**

**PL 238830 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest przepływowe urządzenie do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym przeznaczonych zwłaszcza do regeneracji lub zastąpienia tkanek i narządów o budowie cylindrycznej.

Dostępność farmaceutyczna jest to mierzona *in vitro* ilość substancji aktywnej biologicznie, uwalnianej z preparatu farmaceutycznego (z postaci leku) i rozpuszczającej się w otaczającym go płynie ustrojowym. Parametr ten określa również szybkość procesu uwalniania.

Znane urządzenia stosowane do badania dostępności farmaceutycznej imitują warunki panujące w obszarze organizmu, w którym odbywa się uwalnianie leku. Urządzenia te winny zapewnić utrzymanie stałej temperatury, stałej szybkości mieszania lub przepływu podczas prowadzenia procesu uwalniania farmaceutycznej substancji aktywnej. Ponadto płyn, do którego następuje uwalnianie, winien swym składem naśladować skład docelowego płynu ustrojowego. Pomiar stężenia uwolnionego leku w płynie odbywać się może różnymi metodami, jednakże najczęściej stosowaną jest spektrofotometria UV-Vis.

W Farmakopei Europejskiej (European Pharmacopoeia Ph. Eur. 9th Edition) podane są szczegółowe opisy metod uwalniania dla konkretnych postaci leku. Definiują one między innymi częstość pobierania próbek, sposób przeprowadzania badań oraz interpretacji wyników. W Farmakopei Europejskiej zaleca się sześć rodzajów aparatów do badań uwalniania się leków: aparat koszyczkowy, łopatkowy, aparat z ruchomym cylindrem, aparat przepływowy, aparat z dyskiem nośnym oraz aparat z wirującym cylindrem. Znany jest również aparat z ruchomym uchwytem.

Aparaty do badania uwalniania się leków wyposażone są najczęściej w zestaw zlewek, najczęściej od 6 do 8, umożliwiających jednoczesne prowadzenie pomiarów dla próbek kilku postaci leku. Zlewki mają najczęściej objętość 1 dm<sup>3</sup> i są wyposażone w pokrywkę z otworami umożliwiającymi umieszczenie elementu mieszającego, termoelementu kontrolującego temperaturę płynu oraz pobór próbek. Pokrywy zabezpieczają zawarty w zlewce płyn, do którego prowadzi się uwalnianie, przed nadmiernym parowaniem. Zestaw zlewek umieszcza się w łaźni wodnej, która pozwala na utrzymanie zadanej temperatury płynu 37 ± 0,5°C lub 32 ± 0,5°C. Temperatura prowadzenia procesu uwalniania zależy od rodzaju formy leku: dla leków do stosowania wewnętrznego stosuje się temperaturę 37 ± 0,5°C, dla systemów transdermalnych temperaturę 32 ± 0,5°C. Poboru próbek do pomiaru stężenia uwolnionego leku dokonuje się najczęściej w odległości nie większej niż jeden centymetr od ścianki zlewki dla wszystkich aparatów, z wyjątkiem aparatów przepływowych. Częstotliwość pobierania próbek uzależniona jest od formy leku, większa powinna być dla form o uwalnianiu kontrolowanym, u których obserwuje się efekt wybuchu, czyli szybkiego uwalniania w początkowej fazie procesu.

Z czasopisma *International Journal of Pharmaceutics*, 343 (2007) znana jest metoda „sample and separate” badania uwalniania się leków, w której nośnik leku z lekiem umieszcza się w naczyniu z płynem, do którego uwalnia się lek i próbki do analizy otrzymuje się przez rozdzielanie płynu oraz nośnika z lekiem w drodze filtracji lub wirowania. Płyn zostaje poddany analizie spektrofotometrycznej, zaś naczynie z nośnikiem leku zostaje uzupełnione świeżą porcją płynu, do którego prowadzone jest dalsze uwalnianie leku. Masa leku uwolnionego z nośnika jest wyznaczana jako suma mas leku uwolnionego w każdym etapie procesu.

W czasopiśmie *Biotechnology Letters*, 32 (2010) opisano badanie uwalniania się leków metodą dializy, w której stosuje się membranę do fizycznego oddzielenia nośnika leku od medium, do którego zachodzi uwalnianie. Naczynie, w którym znajduje się nośnik z lekiem, jest wyposażone w membranę i najczęściej zanurzone jest w drugim naczyniu wyposażonym w układ mechanicznego mieszania. Substancja aktywna pokonuje dodatkowo opór dyfuzyjny membrany.

Badanie obiema wymienionymi powyżej metodami najczęściej wykorzystywane jest do badań kinetyki uwalniania leku z nośników o małych rozmiarach, na przykład z mikrosfer.

W metodzie „odwróconej dializy”, znanej z czasopisma *International Journal of Pharmaceutics*, 426 (2012), nośnik z lekiem znajduje się w zewnętrznym naczyniu, natomiast pobór próbek następuje z naczynia z membraną.

Badanie uwalniania się leku metodą wywodzącą się z metody dializy, tak zwaną „sag dialysis”, ujawnioną w czasopiśmie *Pharmaceutical Research*, 23 (2006) prowadzi się w naczyniu wyposażonym w membranę, wprowadzanym w ruch obrotowy.

Z opisu nieopublikowanego zgłoszenia patentowego P. 430422 jest znane urządzenie do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym, wyposa-

żone w cylindryczne naczynie na płyn, do którego ma być uwalniany lek, wewnątrz którego, wspólnie z nim są umieszczone dwa usytuowane pionowo, jeden na przedłużeniu drugiego cylindry zewnętrzne o jednakowych średnicach zewnętrznych i wewnętrznych, połączone ze sobą rozłącznie. Wewnątrz każdego z tych cylindrów zewnętrznych jest umieszczony, wspólnie z nim, cylinder wewnętrzny o długości mniejszej od długości cylindra zewnętrznego i o średnicy zewnętrznej mniejszej od średnicy wewnętrznej cylindra zewnętrznego o tyle, że odległość między ścianką wewnętrzną cylindra zewnętrznego i ścianką zewnętrzną cylindra wewnętrznego jest równa grubości ścianek implantu, do badania którego jest przeznaczone urządzenie. Krawędzie końców cylindrów wewnętrznych są przymocowane do krawędzi przelotowych, osiowych otworów w płaskich pokrywach, jednej zamykającej od góry górny cylinder zewnętrzny i drugiej zamykającej od dołu dolny cylinder zewnętrzny. Ponadto dolny cylinder zewnętrzny jest osadzony w objęciu umieszczonej wewnątrz pierścieniowej podstawy urządzenia i połączonej prętami z tą podstawą. Dodatkowo dolna część dolnego cylindra zewnętrznego jest połączona wspornikami z pierścieniową podstawą. Elementy urządzenia są wykonane korzystnie za pomocą technologii drukowania przestrzennego 3D, korzystnie z żywic fotoutwardzalnych. Cylindry zewnętrzne są korzystnie połączone połączeniem wpustowym.

Dostępne dotychczas urządzenia do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym nie pozwalają na dokładny pomiar ilości substancji uwolnionej z powierzchni wewnętrznej implantu. Przy użyciu tych urządzeń substancja aktywna jest bowiem uwalniana do całej objętości płynu, w którym urządzenie jest zanurzone. Urządzenie według wynalazku umożliwia pomiar ilości substancji uwalnianej w płynie mającym bezpośrednią styczność tylko z badaną powierzchnią implantu, po opuszczeniu przez ten płyn analizowanego odcinka implantu.

Przepływowe urządzenie do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym, wyposażone w dwa usytuowane jeden na przedłużeniu drugiego cylindry zewnętrzne o jednakowej średnicy zewnętrznej i wewnętrznej, połączone ze sobą rozłącznie, korzystnie połączeniem wpustowym, których niepołączone końce są zamknięte pokrywami, z których każda jest wyposażona w przelotowy osiowy otwór, i wewnątrz każdego z cylindrów zewnętrznych jest umieszczony, wspólnie z nim, cylinder wewnętrzny o długości mniejszej od długości cylindra zewnętrznego i o średnicy zewnętrznej takiej, że odległość między ścianką wewnętrzną cylindra zewnętrznego i ścianką zewnętrzną jego cylindra wewnętrznego jest równa grubości ścianek implantu, do badania którego jest przeznaczone urządzenie, a nadto krawędź od strony pokrywy każdego z cylindrów wewnętrznych jest przymocowana do krawędzi otworu w pokrywie, **według wynalazku** charakteryzuje się tym, że cylindry zewnętrzne są usytuowane poziomo i pokrywy tych cylindrów mają także postać cylindrów, których jedno końce są zaopatrzone w kołnierze przymocowane do krawędzi cylindrów zewnętrznych i do krawędzi tych końców cylindrycznych pokryw są przymocowane krawędzie cylindrów wewnętrznych. Drugi koniec jednej z cylindrycznych pokryw jest złączony z końcem przewodu do doprowadzania płynu, do którego ma być uwalniany lek, a drugi koniec tego przewodu jest połączony za pośrednictwem pompy tłoczącej ze zbiornikiem tego płynu. Drugi koniec drugiej cylindrycznej pokrywy jest połączony z końcem przewodu do odprowadzania płynu z uwolnionym lekiem do urządzenia pomiarowego. Powierzchnia zewnętrzna każdej z pokryw korzystnie jest nagwintowana lub karbowana. Elementy urządzenia są wykonane korzystnie za pomocą technologii drukowania przestrzennego 3D, korzystnie z żywic fotoutwardzalnych.

Urządzenie według wynalazku umożliwia pomiar ilości substancji uwalnianej z implantu w płynie mającym bezpośrednią styczność tylko z badaną powierzchnią implantu, po opuszczeniu przez ten płyn analizowanego odcinka implantu. Urządzenie według wynalazku umożliwia badanie dostępności farmaceutycznej leków z implantów o budowie cylindrycznej, o różnej strukturze, wykonanych z różnych materiałów, w warunkach odpowiadających warunkom uwalniania leku w organizmie w miejscu wszczepienia implantu, z uwzględnieniem wpływu dyfuzji oraz degradacji implantu na proces uwalniania leku. Urządzenie zapewnia stabilizację implantu podczas badania oraz zabezpiecza przed kontaktem z cieczą, do której jest uwalniany lek, powierzchnię implantu, która nie podlega analizie ilości uwolnionego z niej leku tj. powierzchnię zewnętrzną. Urządzenie według wynalazku można stosować do badania implantów spersonalizowanych tj. o zadanych średnicach zewnętrznych i wewnętrznych, dzięki możliwości szybkiego wytwarzania elementów urządzenia przy użyciu technologii drukowania przestrzennego. Urządzenie nadaje się do wielokrotnego użycia, a wykonanie jego elementów z żywic fotoutwardzalnych umożliwia sterylizację urządzenia za pomocą promieniowania UV.

Przedmiot wynalazku przedstawiono w przykładzie wykonania na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia urządzenie według wynalazku w częściowym przekroju, fig. 2 – urządzenie według wynalazku

w częściowym przekroju, wraz z przewodem do doprowadzania płynu i przewodem do odprowadzającym płynu z substancją czynną, fig. 3 i fig. 4 wykresy ilości substancji czynnej uwalnianej z implantu, w funkcji czasu.

Urządzenie jest wyposażone w dwa usytuowane poziomo, jeden na przedłużeniu drugiego, cylindry zewnętrzne 1, 2 o jednakowej średnicy zewnętrznej i wewnętrznej, połączone ze sobą połączeniem wpustowym. Średnica zewnętrzna cylindrów 1, 2 jest równa 12 mm, wewnętrzna 8 mm, zaś długość 24 mm. Wewnątrz cylindrów 1, 2 są umieszczone, współosiowo z nimi, cylindry wewnętrzne odpowiednio 3, 4, każdy o długości 5 mm, średnicy zewnętrznej 4,5 mm i średnicy wewnętrznej 3 mm. Odległość między ścianką wewnętrzną cylindra zewnętrznego 1 i ścianką zewnętrzną jego cylindra wewnętrznego 3 oraz odległość między ścianką wewnętrzną cylindra zewnętrznego 2 i ścianką zewnętrzną jego cylindra wewnętrznego 4 jest równa grubości ścianek badanego implantu. Krawędź końca cylindra wewnętrznego 3 jest przymocowana do krawędzi końca cylindrycznej pokrywy 5 zamykającej cylinder zewnętrzny 1. Nadto koniec pokrywy 5 od strony cylindra zewnętrznego 1 jest wyposażony w kołnierz przymocowany do krawędzi cylindra zewnętrznego 1. Powierzchnia zewnętrzna pokrywy 5 jest pokarbowana. Drugi koniec pokrywy 5 jest połączony przyłączem karbowanym z jednym końcem przewodu rurowego 7 do doprowadzania płynu, do którego ma być uwalniany lek, a drugi koniec tego przewodu jest połączony za pośrednictwem pompy infuzyjnej ze zbiornikiem tego płynu. Krawędź końca cylindra wewnętrznego 4 jest przymocowana do krawędzi końca cylindrycznej pokrywy 6 zamykającej cylinder zewnętrzny 2. Nadto koniec pokrywy 6 od strony cylindra zewnętrznego 2 jest wyposażony w kołnierz przymocowany do krawędzi cylindra zewnętrznego 2. Powierzchnia zewnętrzna pokrywy 6 jest pokarbowana. Drugi koniec pokrywy 6 jest połączony przyłączem karbowanym z jednym końcem przewodu rurowego 8 do odprowadzania płynu z uwolnionym lekiem do urządzenia pomiarowego. Elementy urządzenia wykonano z żywicy termoutwardzalnej High Temp firmy Formlabs (USA) techniką druku 3D przy użyciu drukarki Form 2. Prędkość przepływu płynu, do którego miał być uwalniany lek, wymuszana pompą infuzyjną była równa 50 ml/h.

Badaniu poddano implant cylindryczny, w postaci hydrożelu, który zawierał homogenicznie rozproszony barwnik – błękit metylenowy. Implant został otrzymany na drodze elektrodpozycji z roztworu na bazie chitozanu zawierającego 0,375% barwnika w stosunku do masy chitozanu. Grubość ścianek implantu była równa 1,75 mm. Wytworzony cylindryczny implant umieszczono wewnątrz cylindrów 1 i 2, po ich rozłączeniu tak, że jedną część implantu zamocowano na cylindrze wewnętrznym 3 cylindra zewnętrznego 1, zaś drugą część implantu na cylindrze wewnętrznym 4 cylindra zewnętrznego 2, po czym połączono cylindry 1, 2 połączeniem wpustowym. Implant wypełniał szczelnie przestrzeń między cylindrem zewnętrznym 1 i jego cylindrem wewnętrznym 3 oraz przestrzeń między cylindrem zewnętrznym 2 i jego cylindrem wewnętrznym 4. Następnie przewodem 7 doprowadzano w sposób ciągły z szybkością 50 ml/h roztwór buforowanej soli fizjologicznej o pH 7,4 (roztwór PBS). Powierzchnia kontaktu implantu z roztworem soli fizjologicznej była równa 188 mm<sup>2</sup>. Roztwór PBS zawierający uwolniony błękit metylenowy odprowadzano przewodem rurowym 8 do urządzenia pomiarowego. Pomiar stężenia uwalnianego barwnika w roztworze PBS prowadzono w temperaturze 37°C w czasie 2 godzin metodą spektrofotometryczną przy długości fali 664 nm. Wykres ilustrujący wyniki pomiarów stężenia błękitu metylenowego w roztworze PBS, w funkcji czasu przedstawiono na fig. 3 rysunku.

Postępując analogicznie jak opisano powyżej badano ilość barwnika rodaminy B uwalnianego z implantu o kształcie cylindrycznym, wykonanego na drodze elektrodpozycji z roztworu na bazie chitozanu zawierającego 0,375% barwnika w stosunku do masy chitozanu, do roztworu PBS w warunkach jak opisano powyżej, z tym że pomiar stężenia barwnika prowadzono metodą spektrofotometryczną przy długości fali 554 nm. Wykres ilustrujący wyniki pomiarów stężenia rodaminy B w roztworze PBS, w funkcji czasu przedstawiono na fig. 4 rysunku.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Przepływowe urządzenie do badania ilości farmaceutycznej substancji aktywnej uwalnianej z implantów o kształcie cylindrycznym, wyposażone w dwa usytuowane jeden na przedłużeniu drugiego cylindry zewnętrzne o jednakowej średnicy zewnętrznej i wewnętrznej, połączone ze sobą rozłącznie, korzystnie połączeniem wpustowym, których niepołączone końce są zamknięte pokrywami, z których każda jest wyposażona w przelotowy osiowy otwór, i wewnątrz każdego z cylindrów zewnętrznych jest umieszczony, współosiowo z nim, cylinder wewnętrzny

o długości mniejszej od długości cylindra zewnętrznego i o średnicy zewnętrznej takiej, że odległość między ścianką wewnętrzną cylindra zewnętrznego i ścianką zewnętrzną jego cylindra wewnętrznego jest równa grubości ścianek implantu, do badania którego jest przeznaczone urządzenie, a nadto krawędź końca każdego z cylindrów wewnętrznych od strony pokrywy jest przymocowana do krawędzi otworu w pokrywie, **znamiennie tym**, że cylindry zewnętrzne (1, 2) są usytuowane poziomo i pokrywy tych cylindrów (5, 6) mają także postać cylindrów, których jedno końce są zaopatrzone w kołnierze przymocowane do krawędzi cylindrów zewnętrznych (1, 2) i do krawędzi tych końców cylindrycznych pokryw (5, 6) są przymocowane krawędzie cylindrów wewnętrznych (3, 4), zaś drugi koniec jednej z cylindrycznych pokryw (5) jest złączony z końcem przewodu (7) do doprowadzania płynu, do którego ma być uwalniany lek, a drugi koniec tego przewodu doprowadzającego (7) jest połączony za pośrednictwem pompy tłoczącej ze zbiornikiem tego płynu, natomiast drugi koniec drugiej cylindrycznej pokrywy (6) jest połączony z końcem przewodu (8) do odprowadzania płynu z uwolnionym lekiem do urządzenia pomiarowego.

2. Przepływowe urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że powierzchnia zewnętrzna każdej z pokryw (5, 6) korzystnie jest nagwintowana lub karbowana.
3. Przepływowe urządzenie według zastrz. 1, **znamiennie tym**, że jego elementy są wykonane korzystnie za pomocą technologii drukowania przestrzennego 3D, korzystnie z żywic foto utwardzalnych.

Rysunki

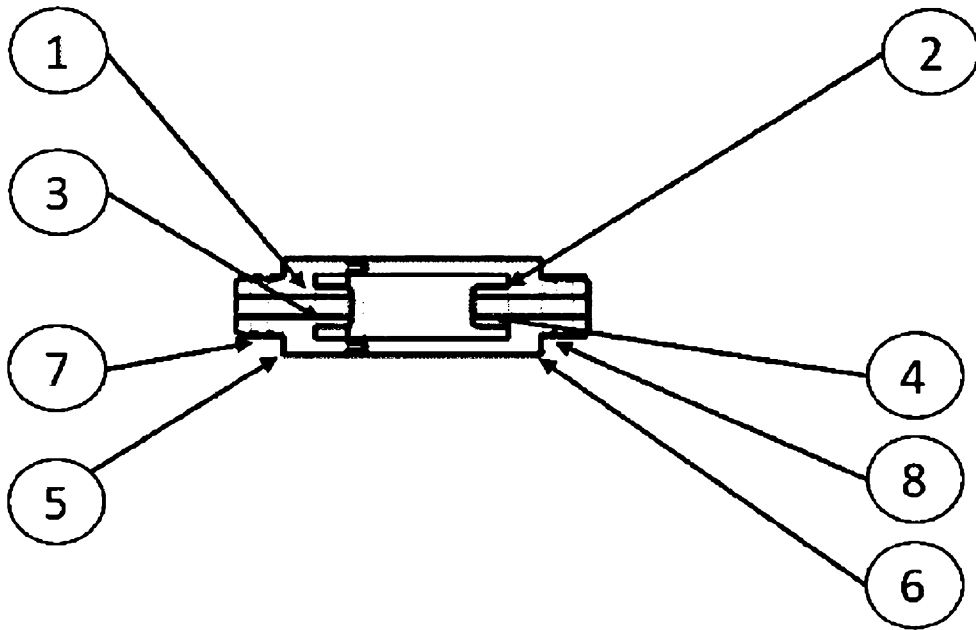


Fig. 1

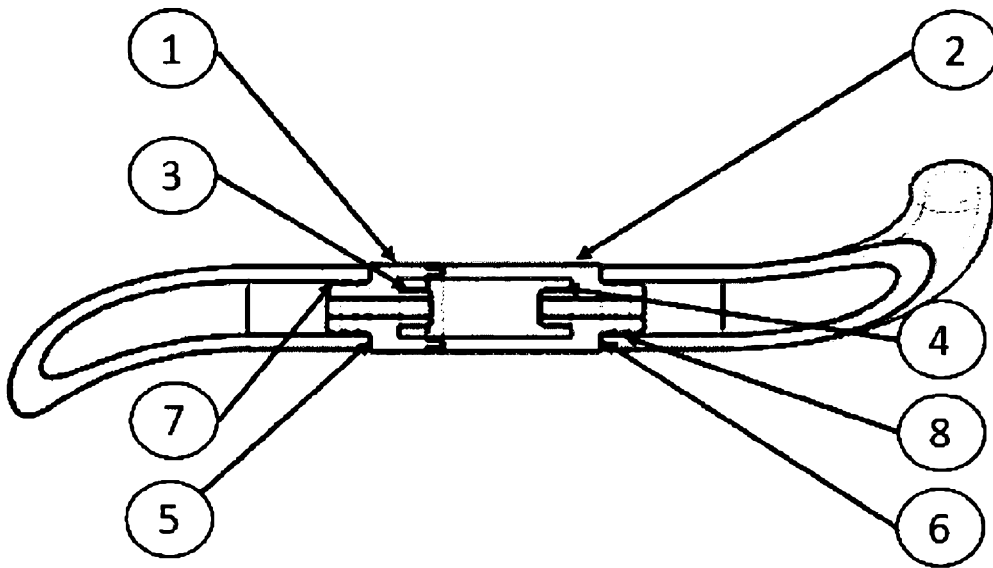


Fig. 2

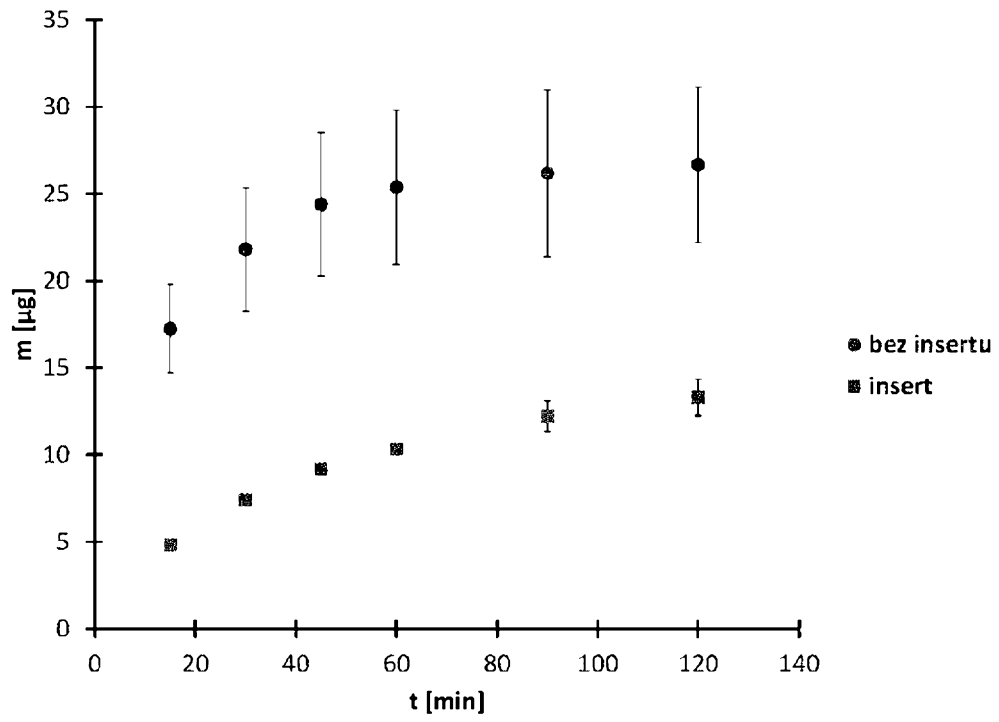


Fig. 3

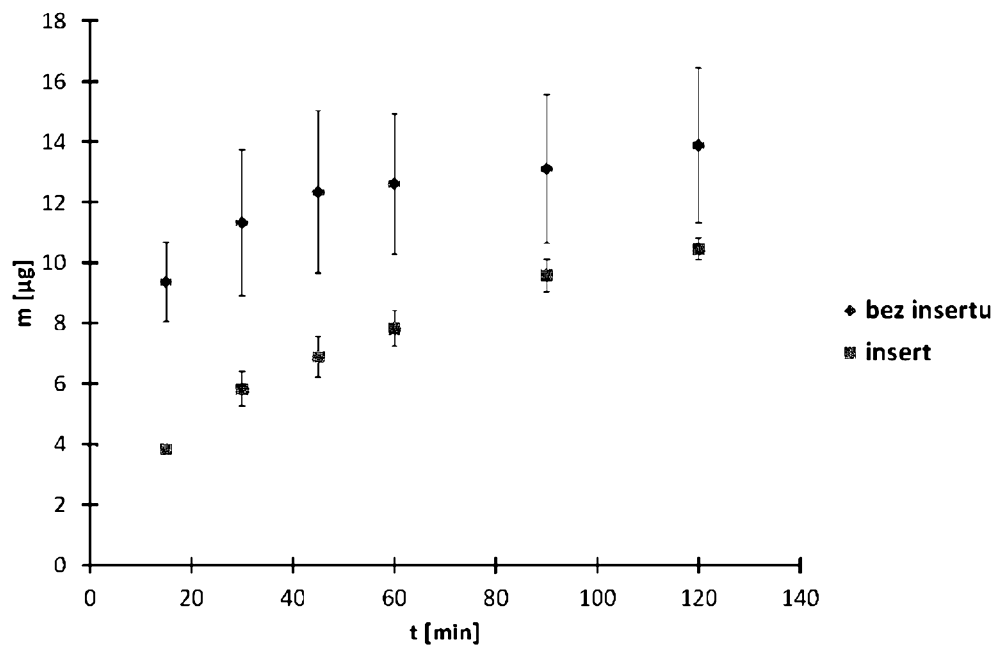


Fig. 4