



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2012 00564

(22) Data de depozit: 27.07.2012

(41) Data publicării cererii:
28.02.2014 BOPi nr. 2/2014

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR. DIONISIE LUPU NR. 37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR. 23, BL. D6,
SC. 2, AP. 61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;

• MIRON DALIA SIMONA,
STR. ANASTASIE PANU NR. 23, BL. D6,
SC. 2, AP. 61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;
• CORLAN GEORGE ARISTICĂ,
STR. THOMAS MAZARYK NR. 2,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;
• CIOLAN DRAGOȘ FLORIAN,
BD. MAGHERU NR. 5BIS, FOȘANI, VN,
RO;
• CONSTANTIN MIRCIOIU,
STR. ROBERT KOCH NR. 7, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• VOICU VICTOR, STR. ION NECULCE
NR. 70, SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(54) CELULE VERTICALE ÎN FLUX PENTRU STUDIUL CEDĂRII *IN VITRO* A MEDICAMENTELOR DIN FORME FARMACEUTICE SEMISOLIDE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o celulă verticală, de difuzie, care permite evaluarea unui profil de cedare *in vitro* a unei substanțe dintr-un sistem lichid sau semisolid, într-un compartiment receptor, în flux continuu și cu volum relativ redus. Celula conform invenției este alcătuită dintr-un corp în care este prevăzută o cameră receptoare, deschisă superior, delimitată de niște pereți superior, lung, intermediar, scurt și, respectiv, inferior, mediu, despărțiți între ei de către niște praguri superior și, respectiv, inferior, în dreptul peretelui inferior, în corp, fiind practicate două canale, având axele longitudinale în prelungire, aflate în comunicare cu camera, aceasta din urmă fiind închisă de un capac, canalele fiind în legătură cu niște conducte de împingere și, respectiv, de aspirație, racordate la o pompă peristaltică.

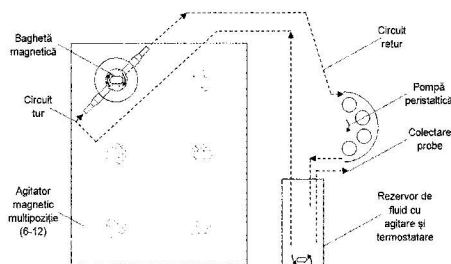


Fig. 7

Revendicări: 1
Figuri: 7

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art. 32 din Legea nr. 64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art. 23 alin. (1) - (3).



36

| |
|--|
| OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI |
| Cerere de brevet de invenție |
| Nr. <i>a 2012 00564</i> |
| Data depozit <i>27-07-2012</i> |

Celule verticale în flux pentru studiul cedării in-vitro a medicamentelor din forme farmaceutice semisolide

Invenția se referă la un model de celulă verticală de difuzie, care permite evaluarea profilelor de cedare in vitro a substanțelor din sisteme lichide sau semisolide într-un compartiment receptor în flux continuu și volum redus.

Celule de difuzie sunt cunoscute și sub denumirea de celule Franz, fiind utilizate frecvent pentru evaluarea profilelor de cedare in-vitro a substanțelor farmaceutice sau toxicelor din sisteme lichide sau semisolide. În general, o celulă de difuzie este compusă din trei compartimente ([Hanson W.A. și col. - US 5198109 1993; Hanson W.A. și col. - US 5296139 1994]), fiind cuplată direct ([Ross E.A. și col. - US 6360588 B1]) sau indirect la un sistem de detecție. Un prim compartiment este cel donor, la nivelul căruia este aplicat un vehicul care conține substanța de interes. Acesta din urmă este transferată, de obicei printr-un compartiment interfacial (membrană artificială sau organică, supusă unui anumit tratament) și este colectată la nivelul unui compartiment receptor ([Higuchi T. - US 4740309 1988]).

Compartimentul donor este deschis, permițând contactul direct al vehiculului cu mediul înconjurător sau închis etanș ([Castro J. și col. - US 2011/0120215 A1 2011]). Poate avea un volum variabil, acomodând astfel cantități diferite, ceea ce determină un element major al procedurilor experimentale (condiții de doză finită sau infinită). Este static sau prezintă elemente de agitare (în designul side-by-side ([Saydek M.E. și col. - US 4863696 1989])). Termostatarea se realizează direct sau indirect, iar aplicarea vehiculului se realizează cu seringă sau cu o spatulă, în funcție de consistență. Utilizarea unor materiale de tip sticlă transparentă, în special în cazul unei timp îndelungat de testare (12-24 de ore), poate determina apariția unor fenomene de fotodegradare.

În cadrul procedurilor de control al calității produselor farmaceutice, interfața membranară trebuie să fie un suport mecanic inert (fără manifestarea unor fenomene de adsorbție ale substanței de interes și fără limitarea cinetică a procesului de transfer) ([Ueda CT și col. - Pharmacopeial Forum 35(3):750-764, 2010]). Sunt prezente elemente de etanșeizare de tip garnitură de cauciuc ([Bondi J.V. - US 4594884 1986]) și cleme ([Hanson R.A. și col. - US 2003/0144626 A1 2003]).

Compartimentul receptor trebuie să conțină fie un fluid biorelevant, fie un sistem de cosolvenți care să asigure o solubilitate adecvată a substanței de interes, în

ambele cazuri fiind necesară asigurarea unui contact adecvat cu interfața membranară. De remarcat faptul că cele mai utilizate fluide receptoare, menționate de literatura de specialitate sunt fie sisteme de tip tampon fosfat (60%) sau soluții apoase saline (15%) ([Baert B. și col. - J Pharm Pharmaceut Sci.13(2):218-230, 2010]). Majoritatea substanțelor farmaceutice sau toxice evaluate in-vitro în cadrul unor sisteme de difuzie care simulează penetrarea stratului cornos sau a altor bariere biologice sunt lipofile, ceea ce indică faptul că sistemele apoase, chiar și cu un control adecvat al capacității tampon nu le asigură o solubilitate adecvată. Difuzia și implicit relevanța profilelor de cedare in-vitro este limitată, reprezentând o ilustrare directă a unei singure proprietăți fizico-chimice.

Una din problemele majore semnalate în cadrul studiilor in-vitro este apariția bulelor de aer la nivelul membranei, ceea ce limitează, uneori drastic, suprafața disponibilă pentru transferul substanței între cele două compartimente majore. Au fost proiectate segmente (trapă de bule, [Hanson R.A. și col. - US 2003/0144626 A1 2003]) sau dispozitive speciale ([Yang H. și col. - US 2005/0019903 A1 2005]), destinate captării precoce a acestor bule, induse în special prin procedurile de colectare a probelor.

O alternativă disponibilă, în special pentru controlul calității formelor farmaceutice semisolidе topice, este reprezentată de celule de imersie, utilizate în cadrul echipamentelor compendiale de dizolvare ([Zatz J.L. și col. - Dissolution Technologies 5(1):3-13, 1998]). Acestea sunt dispozitive statice, construite din materiale non-reactive hidrofobe, care permit o prelevare facilă a probelor și utilizarea unor cantități mai mari de mediu receptor (până la 150 ml) ([Rege P.R. și col. - J Pharm Biomed Anal. 17(8):1226-33, 1998]). Prezintă dezavantajul unei pierderi semnificative de componente volatile sau de apă, alături de o termostatare dificilă a formulării (procedurile desfășurându-se la 32 sau 37° Celsius).

Invenția de față se referă la un model de celulă verticală în flux care prezintă un volum minim al compartimentului receptor. În prezența unei baghete magnetice de dimensiuni adecvate, acest model permite o omogenizare rapidă a conținutului, reducând la minim grosimea stratului limită, imediat adiacent membranei de difuzie. Astfel poate fi realizată o cedare a substanței sau substanțelor de interes din compartimentul donor, nelimitată de gradientul de concentrație. Conform cerințelor din normativele și ghidurile de control al calității, profilul de cedare in vitro, generat în cadrul procedurilor de control al calității adresate formelor farmaceutice lichide sau semisolidе, trebuie să reprezinte o proprietate intrinsecă a acesteia și nu rezultată

unor procese complexe (rezistența difuzională impusă de interfața membranară, solubilitatea adecvată a substanței în mediul receptor etc.). Pe de altă parte, existența unui circuit extern, termostatat, cu volum teoretic nelimitat, permite eliminarea limitărilor prin solubilitate ale procesului difuzional. Cantitatea de lichid sau semisolid aplicată este standardizată prin volumul inelului dozator, într-un mod similar sistemelor de celule verticale de difuzie statice. Menținerea unei compoziții constante la nivelul compartimentului donor este asigurată prin capacul cu filet. Un alt avantaj major este reprezentat de termostatarea prin intermediul circuitului extern, alături de utilizarea unui material cu transfer termic deficitar (politetrafluoroetilenă). Spre deosebire de celule verticale de imersie, este asigurată o variație extrem de redusă a temperaturii pe durata experimentelor, împreună cu un bun transfer termic de la mediul receptor către cel donor.

Construcția dintr-un material slab reactiv (politetrafluoroetilenă) limitează posibilitatea apariției unor fenomene de adsorbție la interfață, facilitează curățarea sistemelor de testare după terminarea experimentului și împiedică fenomenele fotodegradative. Nu sunt necesare elemente suplimentare de etanșizare de tip clemă. Prelevarea și înlocuirea mediului prelevat se realizează la nivelul circuitului extern (rezervorul de fluid), prin intermediul unei pipete sau al unei seringi, cu probabilitate redusă de introducere a bulelor de aer. Totodată, este asigurată o solubilitate adecvată a substanței de interes, prin adaptarea volumului de fluid disponibil la nivelul întregului circuit.

Două modele de celule verticale de difuzie în flux continuu sunt prezentate în figurile 1-6. Ansamblul de 6-12 celule, incluzând o pompă peristaltică multicanal și un agitator magnetic multipoziție, este descris în figura 7.

Revendicări

1. Model de celulă verticală de difuzie, caracterizată prin aceea că permite evaluarea profilelor de cedare in vitro a substanțelor din sisteme lichide sau semisolide într-un compartiment receptor în flux continuu și volum redus, prezintă un design compact, care previne pierderile prin scurgeri sau evaporare și este construită dintr-un material slab reactiv de tip politetrafluoroetilenă.

Figura 1. Corp celulă verticală de difuzie în flux continuu tip A
(dimensiuni în mm)

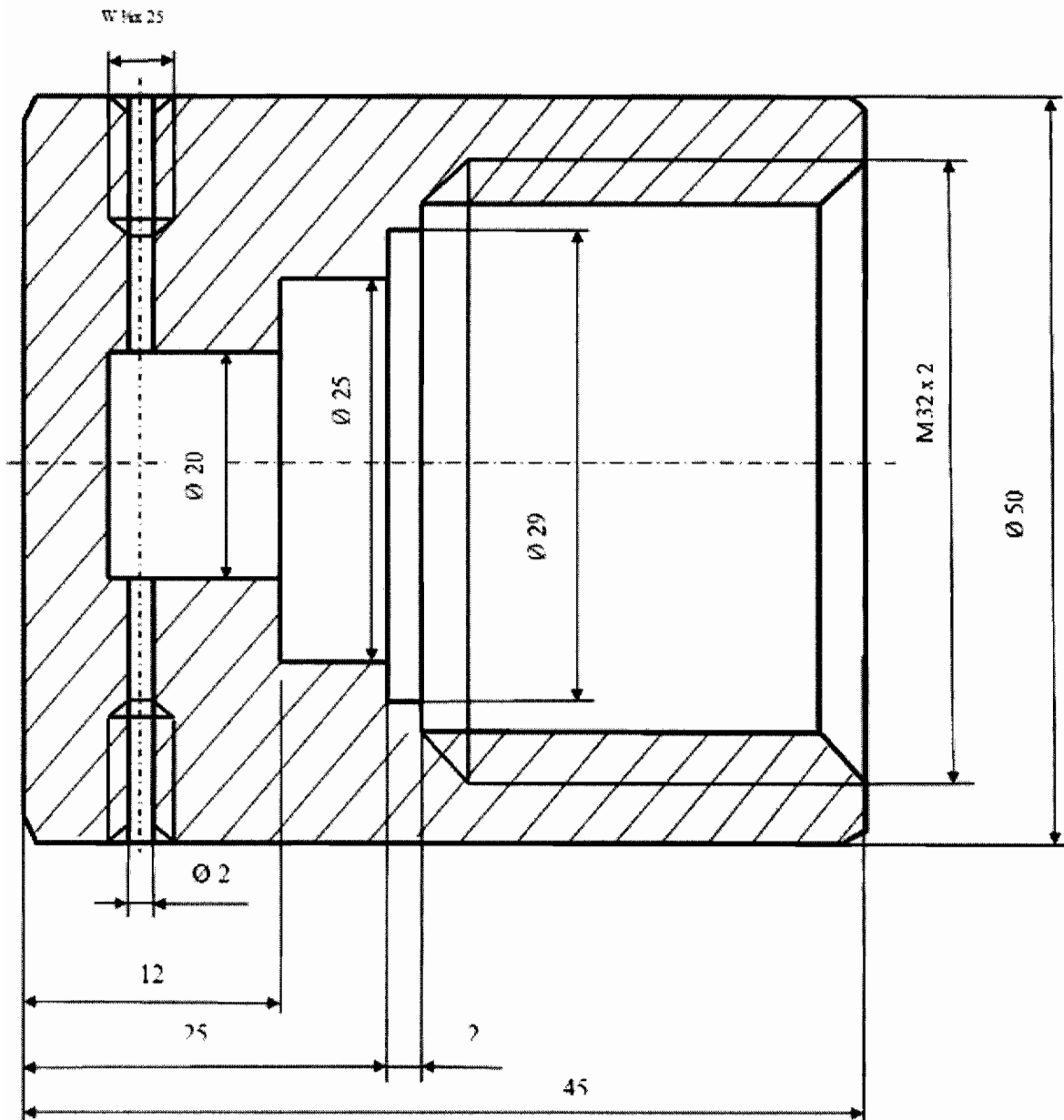


Figura 2. Capac pentru celulă verticală de difuzie în flux continuu tip A
(dimensiuni în mm)

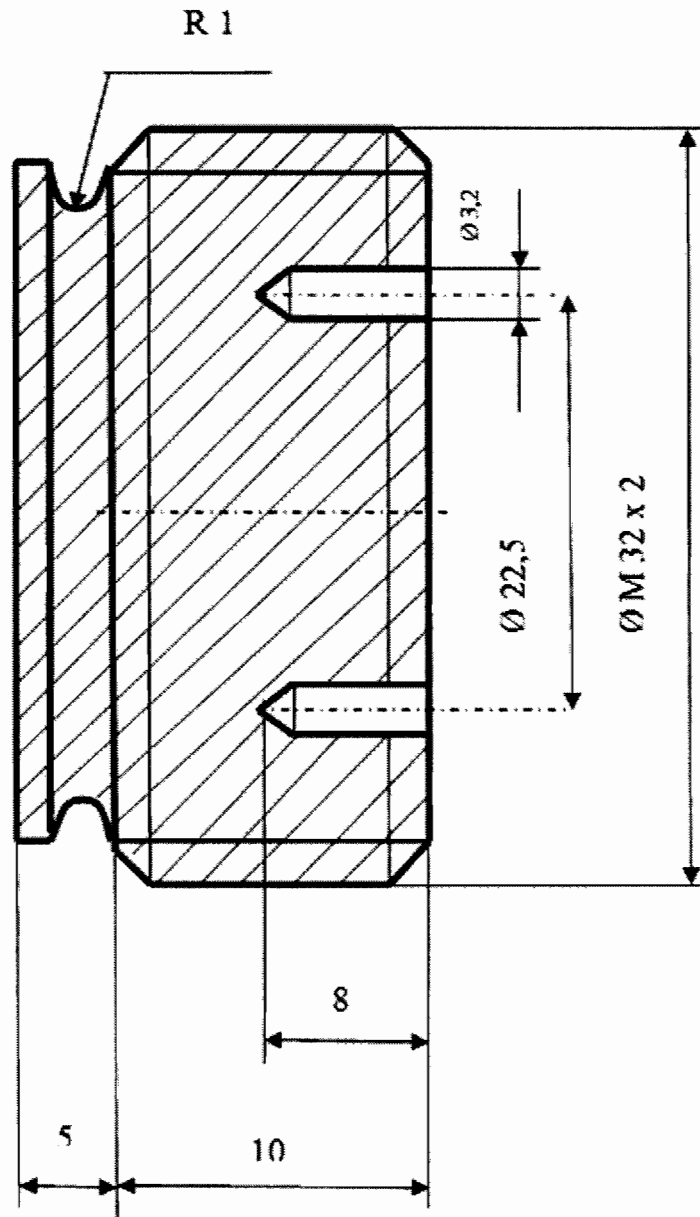


Figura 3. Inel dozator tip A
(dimensiuni în mm)

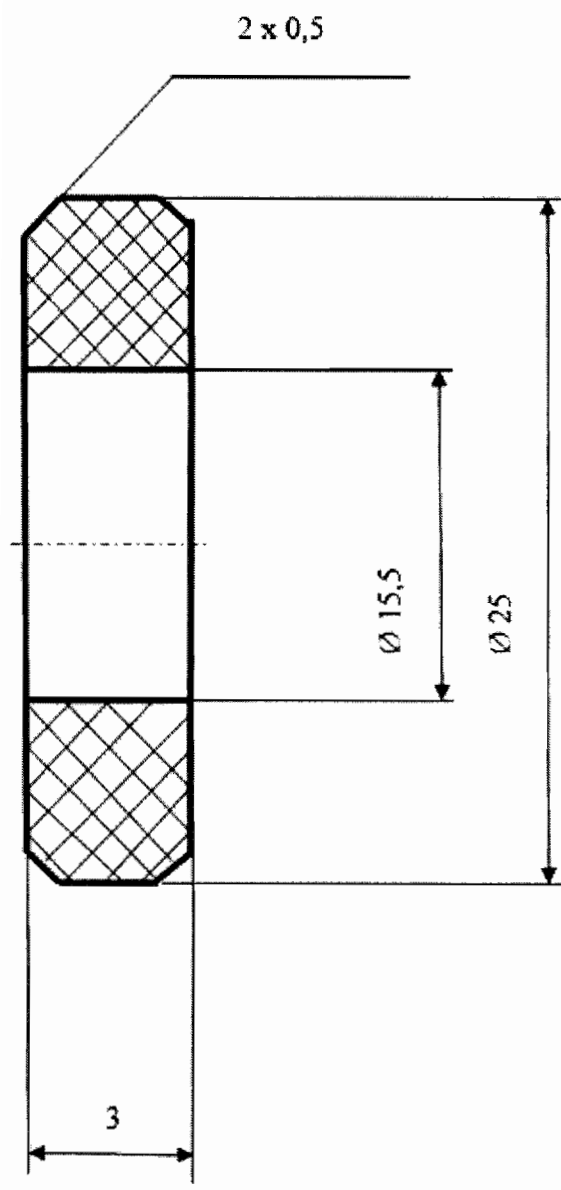


Figura 6. Inel dozator pentru celulă verticală de difuzie în flux continuu tip B
(dimensiuni în mm)

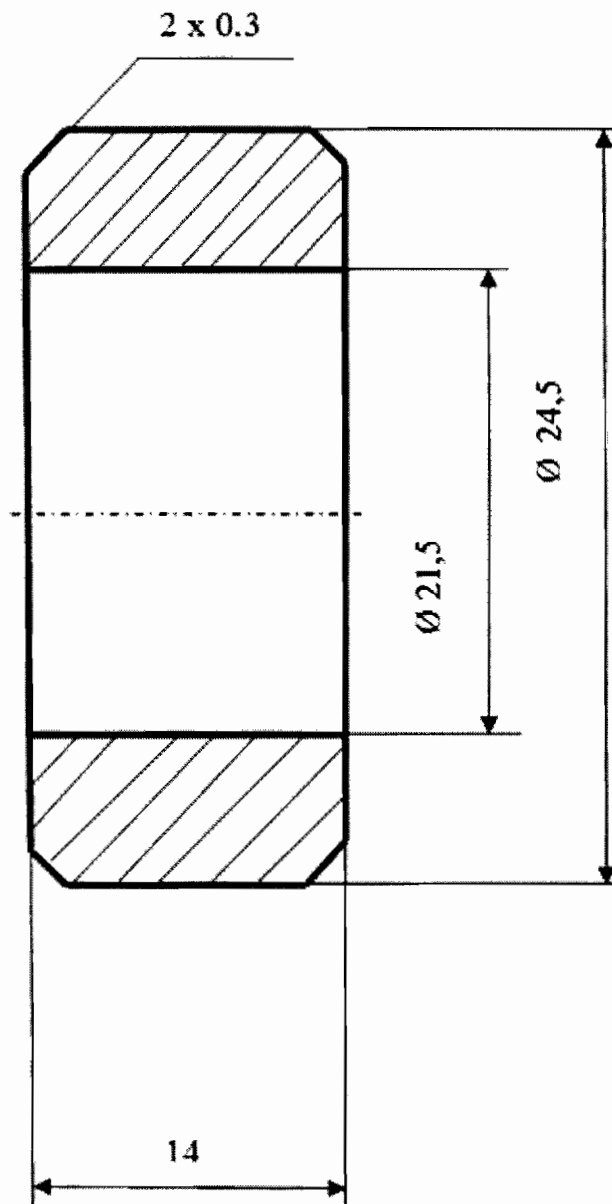


Figura 7. Ansamblu de celule verticale de difuzie în flux

