

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 185**

51 Int. Cl.:

G01N 33/15 (2006.01)

B01F 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09749641 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2300818**

54 Título: **Dispositivo para la incorporación de un sólido en una celda de medición**

30 Prioridad:

23.05.2008 DE 102008024840

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.05.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**LANGE, THOMAS y
PARTHEIL, ANETTE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 404 185 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivo para la incorporación de un sólido en una celda de medición

La invención se refiere a un dispositivo para la incorporación de un sólido en una celda de medición, en la cual se puede determinar la liberación del sólido en un medio de disolución que fluye a través de la celda de medición.

5 Para estudiar las propiedades de un principio activo y en particular su velocidad de liberación y/o disolución en medios líquidos, se conoce cómo introducir el principio activo en forma sólida en una celda de medición apropiada con un medio de disolución y registrar la cantidad liberada de principio activo en función del tiempo. Puesto que la liberación de un principio activo se debe tener en cuenta, y a menudo es de gran importancia, tanto en la fabricación como en la dosificación y administración de preparados farmacéuticos, se han desarrollado diferentes celdas de medición y procedimientos de medición mediante los cuales se puedan obtener resultados de medición lo más reproducibles posible, para permitir una comparación de los resultados de medición de diferentes series de ensayos y a partir de diferentes fuentes. Los dispositivos de medición empleados deben permitir un manejo útil y sencillo y al mismo tiempo deben permitir obtener resultados de medición fiables y precisos.

15 La velocidad de liberación de un principio activo que se encuentra en forma de polvo, granulado o comprimido se puede determinar por ejemplo mediante las celdas de medición de flujo continuo descritas en la FARMACOPEA EUROPEA (2.9.3. "Dissolution test for solid dosage forms" y 2.9.43 "Apparent dissolution"), USP <711> y JP XIV General Tests 15. Las celdas de medición de flujo continuo descritas allí presentan un espacio de medición aproximadamente en forma de columna, en el cual el medio de disolución escogido se introduce preferentemente desde abajo y se bombea a través del espacio de medición, para salir por el extremo superior del espacio de medición e introducirse en un dispositivo de medición. Por lo general, en el interior del espacio de medición se encuentra un dispositivo de inserción en forma de reja o vaina para un comprimido o un granulado que contiene en su interior el principio activo. El dispositivo de inserción está sujeto o dispuesto de forma permanente en el espacio de medición, para poder garantizar también a lo largo de muchas series de mediciones una geometría constante y con ello condiciones de medición comparables. Una celda de medición de este modelo empleada a menudo en la práctica se describe por ejemplo en US 5,142,920 A.

Para poder poner el principio activo en forma de comprimidos o en forma de granulado, de modo que las mediciones se puedan realizar con una celda de medición de flujo continuo descrita anteriormente, el principio activo de interés se debe mezclar homogéneamente con un coadyuvante apropiado que presente las propiedades físicas y en particular mecánicas necesarias para la fabricación de comprimidos y/o granulado. Por consiguiente, la velocidad de liberación del principio activo medida en una celda de flujo continuo depende considerablemente del coadyuvante empleado. Adicionalmente, se ha demostrado que la velocidad de liberación del principio activo que se puede medir en la práctica no depende sólo del tipo y/o la composición del coadyuvante, sino que depende también de otras propiedades, como por ejemplo de la presión empleada en la fabricación de los comprimidos o de la proporción del principio activo respecto al coadyuvante. Por consiguiente, para poder comparar diferentes resultados de medición, a pesar del uso más extendido de celdas de medición de flujo continuo estandarizadas, es necesario registrar muchos parámetros y tenerlos en consideración en la valoración y/o en la comparación de los resultados de medición para la velocidad de liberación determinada.

Para poder medir de forma fiable y sencilla la velocidad de liberación interna de un principio activo, la cual describe la liberación de una sustancia sólida pura idealmente sin considerar la porosidad, y permitir una comparación de los valores de medición obtenidos para la velocidad de liberación interna, se han desarrollado diferentes procedimientos y dispositivos para la medición de la velocidad de liberación interna. En un procedimiento de medición conocido en gran medida y descrito también en la monografía de la FARMACOPEA EUROPEA (2.2.29 "Intrinsic dissolution") se fabrica un cuerpo prensado en forma de disco a partir de un principio activo y se dispone en una cabeza medidora de manera que exclusivamente una superficie externa circular del cuerpo prensado sea accesible desde fuera. Entonces la cabeza medidora se introduce en una varilla giratoria en un depósito con un medio de disolución, de manera que el lado externo del cuerpo prensado accesible desde fuera se dirige hacia abajo en la dirección del cuerpo del depósito. La cabeza medidora gira durante la duración de la medición para realizar por un lado una mezcla uniforme del medio de disolución y por otro lado impedir que las burbujas de gas se acumulen en la superficie expuesta del cuerpo prensado, las cuales podrían disminuir la liberación y disolución del principio activo y falsear los resultados de medición.

Por ejemplo, en US 6,497,157 B1 se describe una variante de desarrollo de esta celda de medición. En la celda de medición allí descrita el cuerpo prensado se dispone con la superficie expuesta hacia arriba fija en el suelo de un recipiente lleno con un disolvente. Por encima del cuerpo prensado se dispone un agitador que mezcla el disolvente en el depósito durante el proceso de medición y debe impedir cambios locales de concentración u otras no homogeneidades.

Es común en los dispositivos de medición conocidos de este tipo que se pueda medir la velocidad de liberación interna de un cuerpo prensado a partir de un principio activo y se pueda evitar una influencia a menudo no deseada del aglutinante necesario para la fabricación de comprimidos, sin embargo los dispositivos de medición de este tipo normalmente no permiten un análisis continuo sino que se puede determinar la cantidad disuelta de principio activo liberada en el medio de disolución una vez ha transcurrido un tiempo de medición fijado. Puesto que los dispositivos de medición descritos en monografías y/o empleados con frecuencia en la práctica presentan a menudo depósitos para el medio de disolución con un volumen de llenado de más de 200 ml y en parte hasta 4000 ml, las mediciones que se pueden realizar con estos dispositivos de medición son costosas en materiales y gastos. Sin embargo, el volumen de medio de disolución empleado en una medición no puede ser fijado en cualquier volumen pequeño, ya que en este caso, tras poco tiempo, al no cumplirse las condiciones sumidero o "sink" el comportamiento de disolución del principio activo puede verse influido por el principio activo ya disuelto.

En WO2006/108908 A1, además de los dispositivos de medición mencionados anteriormente se describe otro dispositivo de medición que está configurado como una celda de medición de flujo continuo y se puede emplear para la medición de la velocidad de liberación. Así, el medio de disolución pasa como una película delgada con flujo laminar o turbulento sobre la superficie de un cuerpo prensado o de un principio activo solidificado. No obstante, los resultados de medición obtenidos durante un proceso de medición no se pueden comparar sin más con aquellos resultados de medición que se han obtenido para el mismo sólido con otros dispositivos de medición, ya que las condiciones de borde externas, como por ejemplo el control del flujo del medio de disolución en el entorno alrededor del principio activo solidificado se diferencian apreciablemente respecto a las de otros dispositivos de medición.

Por consiguiente, es objetivo de la presente invención construir un dispositivo para la realización de mediciones de la velocidad de liberación interna de un principio activo, de manera que con medios sencillos se puedan obtener resultados de medición precisos y comparables para la determinación de la velocidad de liberación interna.

Este objetivo se alcanza según la invención, de manera que el dispositivo para la incorporación de un sólido en una celda de medición mencionada al principio presenta una pieza insertada que se puede introducir en la celda de medición, con una cavidad para la incorporación de un cuerpo prensado, presentando la pieza insertada una carcasa con una perforación que la atraviesa, un cartucho insertable en la perforación para la incorporación del cuerpo prensado y un dispositivo de cierre. Así, las dimensiones exteriores de la carcasa se ajustan adecuadamente a las dimensiones de un espacio de medición en la celda de medición. El diámetro exterior del cartucho se ajusta a la perforación que atraviesa la carcasa, de manera que el cartucho esencialmente se puede disponer ajustado con precisión en la perforación. El diámetro interno del cartucho corresponde al diámetro del cuerpo prensado que se puede disponer e incorporar en el cartucho.

El cuerpo prensado se dispone en un extremo del cartucho, de manera que la superficie expuesta del cuerpo prensado se cierra de forma precisa con una parte frontal del cartucho y las paredes contiguas de la carcasa y/o de la pieza insertada. Mediante el dispositivo de cierre, el extremo de la carcasa aplicado al cuerpo prensado se cierra herméticamente, de manera que en la parte posterior no se introduce medio de disolución y no puede entrar en contacto con el cuerpo prensado. De este modo el dispositivo de cierre se configura adecuadamente, de manera que una configuración en forma de punzón del dispositivo de cierre se adentra en el cartucho y cierra encastado con una superficie posterior del cuerpo prensado.

Se pueden prever diferentes cartuchos y dispositivos de cierre correspondientemente ajustados a los cartuchos, que presenten diferentes diámetros internos para un diámetro externo constante del cartucho. Puesto que la superficie expuesta del cuerpo prensado que se introduce en el cartucho aumenta también al aumentar el diámetro interno del cartucho, los cuerpos prensados con superficies expuestas de diferentes tamaños se pueden disponer en la misma carcasa y se pueden introducir con la pieza insertada en la celda de medición. Puesto que la carcasa se puede usar para cualquier medición independientemente del tamaño del cuerpo prensado y solamente se tiene que cambiar el cartucho dispuesto en la carcasa junto con el dispositivo de cierre, de este modo se pueden realizar mediciones precisas, fiables y rápidas con superficies expuestas de cuerpos prensados de diferentes tamaños, que gracias a la geometría constante de la carcasa se pueden comparar directamente entre sí.

Una pieza insertada de este tipo, que se puede introducir de forma sencilla en las ya conocidas celdas de medición de flujo continuo usadas extensamente, permite el uso de celdas de medición de flujo continuo estandarizadas y descritas en monografías para la medición de la velocidad de liberación interna de un principio activo. Las celdas de medición ya existentes se pueden transformar de forma sencilla y así se pueden usar también para la medición de la velocidad de liberación interna. Puesto que las celdas de medición de flujo continuo de este tipo a menudo ya existen y su manipulación también está estandarizada y es conocida, con medios sencillos se pueden obtener valores de medición fiables y reproducibles.

El uso de una celda de medición de flujo continuo tiene además la gran ventaja que el medio de disolución que sale de la celda de medición se puede introducir y analizar de forma continua en un dispositivo de medición, de manera que no sólo son posibles mediciones acumulativas de la liberación obtenida al cabo de un tiempo de medición, sino que también son posibles mediciones en continuo y/o diferenciales de la velocidad de liberación interna.

Por ejemplo, también es posible cambiar respectivamente el medio de disolución empleado en intervalos cortos de tiempo, de manera que en el transcurso de un proceso de medición se pueden obtener valores de medición para diferentes medios de disolución.

5 La pieza insertada también puede estar construida de manera que la pieza insertada se pueda introducir de forma rápida y fiable en la celda de medición y allí se pueda disponer y sujetar en una posición fijada exactamente. De este modo se facilita igualmente una posterior extracción de la pieza insertada o el uso de piezas insertadas diferentes.

10 Preferentemente se prevé que la cavidad para la inserción del cuerpo prensado esté dispuesta sobre uno de los lados de la pieza insertada encarados al flujo de medio de disolución. Una disposición y una orientación de la superficie expuesta del cuerpo prensado de este tipo favorece una interacción lo más uniforme posible de la superficie expuesta del cuerpo prensado con el medio de disolución. De esta manera se pueden mantener alejados de la superficie expuesta del cuerpo prensado, por ejemplo, efectos de sombreado a través de la pieza insertada
15 a travésada por el medio de disolución o turbulencias no deseadas, que dado el caso se pueden formar junto a un lado encarado al flujo de la pieza insertada. En las celdas de medición de flujo continuo conocidas en la práctica, en las que el medio de disolución se bombea desde abajo hacia arriba a través de la celda de medición, la cavidad para la introducción del cuerpo prensado se encuentra convenientemente en el lado inferior de la pieza insertada, disponiéndose la superficie expuesta del cuerpo prensado esencialmente en horizontal.

20 Según una configuración ventajosa de la idea de la invención se prevé que una pared de la pieza insertada que rodea la cavidad para la introducción del cuerpo prensado presente una inclinación en la dirección del flujo, de manera que el medio de disolución que circula salga lateralmente del cuerpo prensado. El lado de la pieza insertada encarado al medio de disolución que fluye, que rodea el cuerpo prensado, se puede construir, por ejemplo, en forma de cono truncado. El medio de disolución que fluye se conduce, a través de la superficie frontal de la pieza insertada que transcurre inclinada junto al cuerpo prensado, lateralmente hacia fuera del cuerpo
25 prensado y alrededor de la pieza insertada. A causa de las condiciones de flujo formadas, el medio de disolución no puede permanecer delante del cuerpo prensado durante un tiempo prolongado. De este modo pasa continuamente un medio de disolución limpio por el cuerpo prensado, de manera que no se pueden formar condiciones de concentración locales diferentes ni se puede producir la formación no deseada de burbujas en la zona alrededor del cuerpo prensado, lo cual posiblemente podría disminuir la precisión de la medición.

30 De forma más ventajosa se prevé que la carcasa, así como el dispositivo de cierre, se compongan esencialmente de un material plástico y el cartucho se componga de metal. El cuerpo prensado se fabrica convenientemente por compresión del principio activo en el cartucho. Las fuerzas de compresión necesarias para ello a menudo son tan altas que el cartucho se debe componer convenientemente de un material lo suficientemente resistente a la presión, como por ejemplo metal, para permitir dado el caso una fabricación repetida fiable de un cuerpo prensado, sin tener que temer una deformación indeseada o cualquier deterioro del cartucho.

35 Por el contrario, es ventajoso que tanto la carcasa como el dispositivo de cierre se compongan de un material lo más ligero posible, como por ejemplo de un material plástico inerte y de este modo se pueda mantener tan bajo como sea posible el peso total de la pieza insertada junto con el cuerpo prensado incorporado en su interior. Se ha demostrado que en un modelado y una elección de material apropiados, las piezas individuales de la pieza insertada cuyo peso total puede ser claramente inferior a 200 g y las determinaciones de este peso son posibles
40 con balanzas analíticas habituales, presentan regularmente un intervalo de medida limitado a un peso máximo de 210 g.

Para poder llevar a cabo también un control óptico y dado el caso mediciones ópticas adicionales durante la realización de una medición preferentemente se prevé que la carcasa y el dispositivo de cierre se fabriquen a partir de un material plástico en su mayor parte transparente.

45 Preferentemente se prevé que la pieza insertada presente canales de flujo, a través de los cuales el medio de disolución puede pasar por la pieza insertada. Los canales de flujo pueden estar contruidos dispuestos en el interior, por ejemplo como perforaciones o pueden estar formados por cavidades o ranuras laterales. A través del número, la disposición y las configuraciones respectivas de los canales de flujo se puede favorecer un curso del flujo constante, en su mayor parte laminar en el entorno de la pieza insertada y por tanto en la zona del cuerpo
50 prensado.

Las dimensiones de la pieza insertada se ajustan convenientemente a las dimensiones del espacio de medición de la célula de medición, de manera que la pieza insertada se puede disponer de forma rápida y fiable en un lugar permanente dentro del espacio de medición y se mantiene en la posición fijada durante el proceso de medición, por ejemplo mediante su propio peso o por cierre de fuerza.

A continuación se explica más detalladamente un ejemplo de realización del concepto de la invención, que se representa en la figura. Se muestra:

En la Fig. 1 se representa por separado una pieza insertada para una celda de medición,

en la Fig. 2 se representa por separado una vista transversal de la pieza insertada representada en la Fig. 1,

5 la Fig. 3 es una vista oblicua de un dispositivo de compresión que es adecuado para la incorporación de la pieza insertada y para la fabricación de un cuerpo prensado y

en la Fig. 4 se representa un esquema de una celda de medición de flujo continuo con una pieza insertada dispuesta en el interior.

10 Una pieza insertada 1 representada en las Fig. 1 y 2 presenta una carcasa 2 esencialmente cilíndrica hueca con una perforación 3 dispuesta en el centro. En la perforación 3 se dispone un cartucho 4. Tanto la perforación 3 como el cartucho 4 presentan respectivamente en un extremo una cavidad 5 en forma anular saliente hacia fuera concéntrica y/o un modelado 6 en forma anular saliente hacia afuera que se ajusta a ella. De este modo se forman las superficies de choque 7, 8 anulares encaradas entre ellas, mediante las cuales se puede fijar y garantizar un posicionado relativo preciso y repetible del cartucho 4 en la perforación 3.

15 El cartucho 4 está cerrado herméticamente en un extremo 9 encarado al flujo mediante un dispositivo de cierre 10 en forma de tornillo. El dispositivo de cierre 10 en forma de tornillo presenta una zona 11 con una rosca exterior 12, la cual se puede engranar con una rosca interior 13 ajustada a ella en el extremo 9 encarado al flujo, de manera que el dispositivo de cierre 10 se puede atornillar en el cartucho 4. El dispositivo de cierre 10 presenta en el alargamiento de la zona 11 con la rosca exterior 12 un modelado 14 en forma de punzón, cuyo diámetro externo se
20 ajusta al diámetro interno del cartucho 4. El dispositivo de cierre 10 se puede atornillar en el cartucho 4 hasta que el modelado 14 en forma de punzón rellena en su mayor parte un espacio interior 15 en el cartucho 4 y en un extremo 16 del cartucho 4 encarado al flujo deja sólo espacio suficiente para la incorporación de un cuerpo prensado no representado en las Fig. 1 y 2. En un dispositivo de cierre 10 atornillado en el cartucho 4, a través del cartucho 4 y el modelado 14 en forma de punzón se forma una cavidad 17 para la incorporación de un cuerpo prensado.

25 Mediante el uso de un dispositivo de compresión 18 representado a modo de ejemplo en la Fig. 3 se puede fabricar de forma sencilla un cuerpo prensado directamente en la pieza insertada 1 no representada completamente en la Fig. 3. El dispositivo de compresión 18 presenta una placa base plana 19. Una tapa 21 con una cavidad 20 apropiada para la incorporación de la pieza insertada 1 puede estar unida con la placa base 19 mediante tornillos u otros medios de sujeción apropiados, de manera que la pieza insertada 1 se dispone entre la placa base 19 y la
30 tapa 21.

La tapa 21 presenta una perforación 22 dispuesta alineada con el cartucho 4 en la pieza insertada 1 y ajustada a las dimensiones del espacio interno 15 del cartucho 4. A través de la perforación 22 se puede llenar un principio activo en el espacio interno 15 del cartucho 4 y a continuación, con un punzón de compresión 23 que se puede introducir en el espacio interno 15 del cartucho 4 a través de la perforación 22, se comprime en forma de cuerpo
35 prensado.

Directamente tras la fabricación del cuerpo prensado el punzón de compresión 23 y la tapa 21 se pueden retirar y el extremo abierto del cartucho 4 se puede cerrar con el dispositivo de cierre 10 en forma de tornillo. El modelado 14 en forma de punzón del dispositivo de cierre 10 se introduce al mismo tiempo en el espacio interno 15 del cartucho 4 y el dispositivo de cierre 10 se atornilla con el cartucho 4, de manera que el modelado 14 en forma de punzón
40 aísla el cuerpo prensado fabricado anteriormente. A continuación se puede sacar la pieza insertada 1 y se puede introducir en una celda de medición con el cuerpo prensado dispuesto en su interior.

En la Fig. 4 se representa solamente a modo de ejemplo una vista transversal esquemática de la pieza insertada 1 descrita anteriormente en una celda de medición 24. La celda de medición 24 es una celda de medición de flujo continuo con una sección 25 esencialmente cilíndrica hueca y a continuación una sección de llenado 26 cónica que se va estrechando. A través de una abertura 28, por lo general asegurada contra un reflujo no deseado con una bola de cristal de rubí 27, se puede bombear un medio de disolución no representado en la Fig. 4 al espacio interno 29 de la celda de medición 24. El medio de disolución bombeado en el espacio interno 29 a través de la abertura 28 dispuesta debajo se comprime a continuación mediante varias perlas de vidrio 30, de manera que en el espacio interno 29 de la celda de medición 24 se forman condiciones de flujo esencialmente laminares y en su mayor parte exentas de turbulencias. La pieza insertada 1 está dispuesta en una zona encarada a la abertura 28 de la sección 25 cilíndrica hueca de la celda de medición 24, en que un cuerpo prensado 31 introducido en el cartucho 4 se dispone en el extremo 16 de la pieza insertada 1 encarado al flujo en dirección a las perlas de vidrio 30. El medio de disolución pasa por el cuerpo prensado 31 y se desvía lateralmente en las paredes 32 de la carcasa 2 que
50

ES 2 404 185 T3

retroceden lateralmente en forma de cono truncado y pasa por la pieza insertada 1 a través de los canales de flujo 33, para a continuación poder ser extraído y analizado en una zona superior 34 de la celda de medición 24.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Dispositivo para la incorporación de un sólido en una celda de medición de flujo continuo, en la cual se puede determinar la liberación del sólido en un medio de disolución que circula a través de la celda de medición de flujo continuo, caracterizado porque el dispositivo presenta una pieza insertada (1) que se puede introducir en la celda de medición (24) con una cavidad (17) para incorporar un cuerpo prensado (31), presentando la pieza insertada (1) una carcasa (2) con una perforación (3) que la atraviesa, un cartucho (4) que se puede insertar en la perforación (3) para incorporar el cuerpo prensado (31) y un dispositivo de cierre (10).
2. Dispositivo según la reivindicación 1 caracterizado porque la cavidad (17) para la incorporación del cuerpo prensado (31) se dispone en un lado (16) de la pieza insertada (1) encarado a un medio de disolución que fluye.
- 10 3. Dispositivo según la reivindicación 1 y/o la reivindicación 2 caracterizado porque una superficie de pared (32) de la pieza insertada (1) que rodea la cavidad (17) para la incorporación del cuerpo prensado (31) presenta una inclinación en la dirección del flujo, de manera que el medio de disolución que circula sale lateralmente del cuerpo prensado (31).
- 15 4. Dispositivo según una de las reivindicaciones indicadas anteriormente caracterizado porque la carcasa (2) así como el dispositivo de cierre (10) se componen esencialmente de un material plástico y el cartucho (4) se compone de metal.
5. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones indicadas anteriormente caracterizado porque la pieza insertada (1) presenta canales de flujo (33) a través de los cuales el medio de disolución puede pasar por la pieza insertada (1).
- 20 6. Dispositivo según una o varias de las reivindicaciones indicadas anteriormente caracterizado porque las dimensiones de la pieza insertada (1) se ajustan a las dimensiones de un espacio de medición (29) de la celda de medición (24).

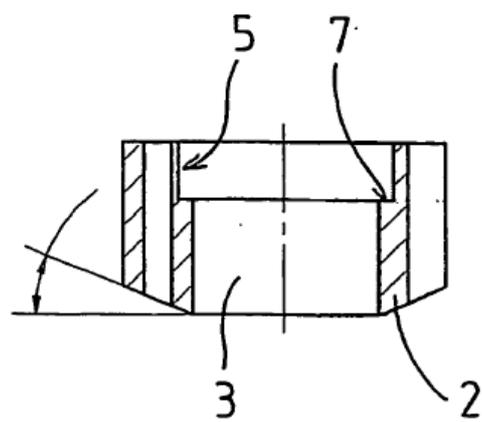
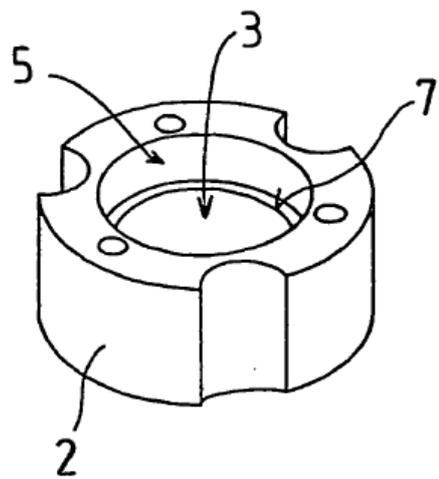
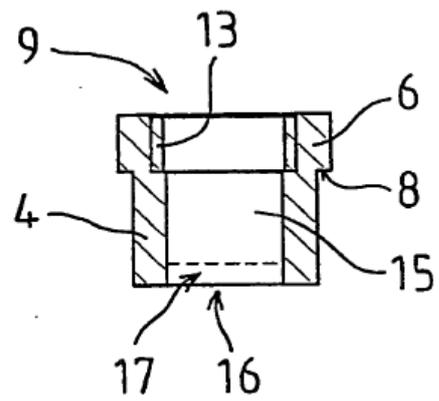
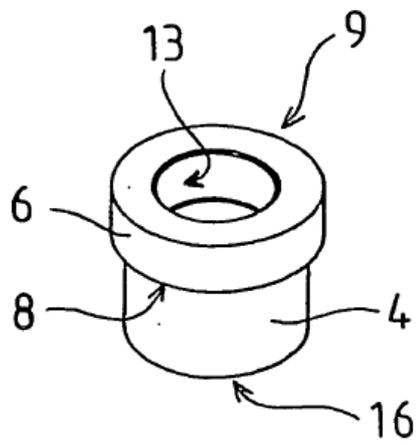
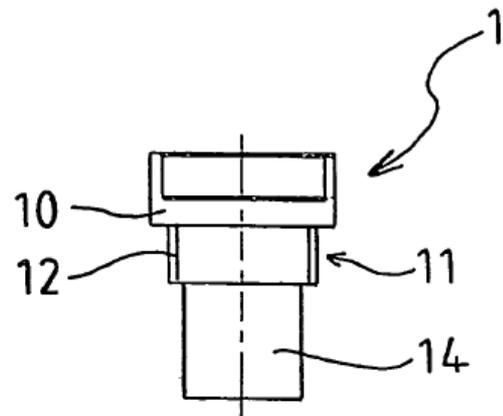
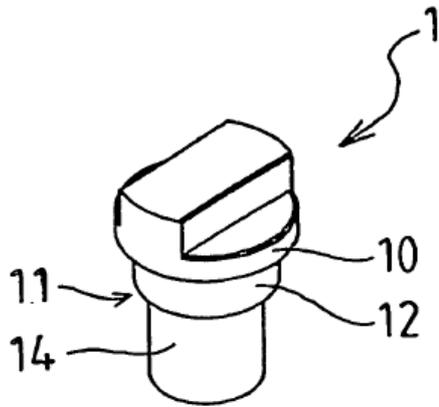


Fig. 1

Fig. 2

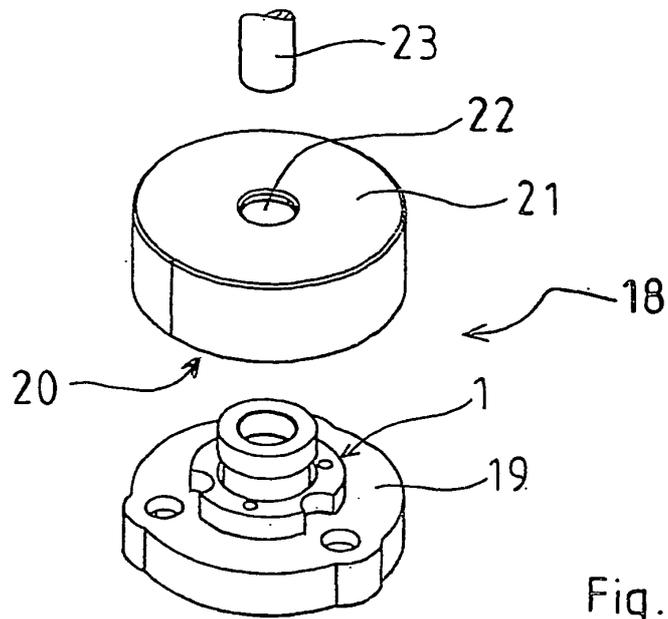


Fig. 3

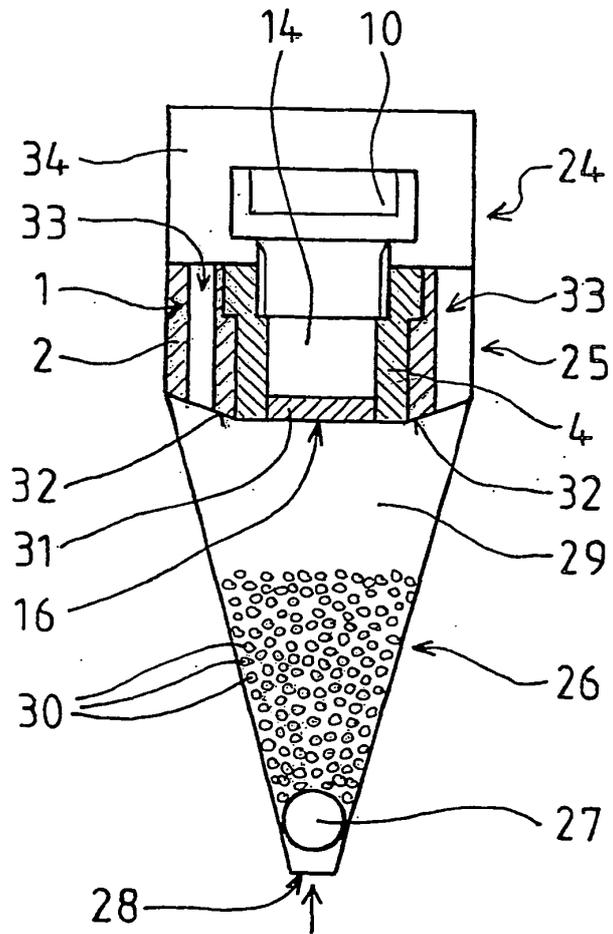


Fig. 4