(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 750 303**

(51) Int. Cl.:

B01D 71/68 (2006.01)
B01D 67/00 (2006.01)
B01D 69/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2011 PCT/US2011/031094**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11126980**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011 E 11714477 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 2555857**

(54) Título: **Membranas poliméricas con propiedades de permeabilidad similares a la piel humana y usos de las mismas**

(30) Prioridad:

05.04.2010 US 341855 P
01.11.2010 US 408864 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2020

(73) Titular/es:

EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803 , US

(72) Inventor/es:

CHERNOKALSKAYA, ELENA;
JOSHI, VIVEK;
KAVONIAN, MARK y
BREWSTER, DAVE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 750 303 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

Membranas poliméricas con propiedades de permeabilidad similares a la piel humana y usos de las mismas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas membranas poliméricas con propiedades de permeabilidad similares a la piel humana y métodos de fabricación y uso de la misma.

Antecedentes

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas candidatas generalmente se ensayan para la difusión a través de la piel. Lo más preferiblemente, la piel de cadáver humano extirpada o la piel humana sobrante de la cirugía estética se usa para tales ensayos, típicamente en una configuración experimental *in vitro.* Aunque no es ideal, la piel de animal extirpada también se usa a veces para investigar la difusión transdérmica de diversos compuestos y formulaciones, *por ejemplo*, piel de rata, ratón o cerdo. Sin embargo, los resultados obtenidos con modelos anuales de piel y animales extirpados no siempre se pueden extrapolar a la piel humana. Además, obtener un suministro suficiente de piel humana y animal extirpada es a menudo un desafío y tiende a ser costoso.

Además, existen equivalentes de piel diseñados por bioingeniería tales como Graftskin™ LSE, que también están disponibles para los ensayos de difusión transdérmica de formulaciones y compuestos candidatos. Sin embargo, tales equivalentes a menudo son costosos y se ha demostrado que no son adecuados para el ensayo de todos los compuestos, ya que a menudo muestran una velocidad de difusión mucho más alta para varios compuestos que la piel humana. Véase, Schmook et al., Int J. Pharm. 215:51-56 (2001).

Por último, además de la piel humana y animal extirpada y equivalentes de piel diseñados por bioingeniería, se han intentado crear membranas sintéticas que pueden usarse como modelos de piel humana para investigar las propiedades de difusión transdérmica de compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Estos incluyen membranas tales como la membrana de polietileno de baja densidad (LDPE), membrana de acetato de celulosa, membrana de silicona, membrana de fluoruro de polivinilideno hidrofóbico (PVDF), membrana de policarbonato, membrana de quitosano, membrana de celofán compuesta, membrana de poli (dimetilsiloxano) y membrana de nitrato de celulosa, con diversas modificaciones. Véanse, *por ejemplo,* Wang et al, Int. J. Pharm., 310: 110-117 (2006*);* Dias et al, Int. J. Pharm., 182:41-47 (1999*);* Leveque et al. Int. J. Pharm., 318:49-54 (2006*);* Ottaviani et al, J. Med. Chem., 49: 3948-3954 (2006*);* Ottaviani et al., J. Med. Chem., 50:742-748 (2007*);* Leveque et al, Int. J. Pharm., 269: 323-328 (2004*);* Dureja et al, Int. J. Pharm., 213:193-198 (2001*);* Loftsson et al, Int. J. Pharm., 326:60-68 (2006*);* Frum et al, Eur. J. Pharm. Biopharm., 67: 434-439 (2007*); y* Mura et al, Eur. J. Pharm. Biopharm., 67:86-95 (2007*).*

Sin embargo, ninguna de las membranas sintéticas existentes proporciona un sustituto adecuado de la piel para investigar las propiedades de difusión transdérmica de una amplia gama de compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas debido a su baja reproducibilidad y/o alta variabilidad en comparación con la piel humana.

Compendio de la invención

La presente invención describe membranas de ultrafiltración modificadas, dispositivos que contienen tales membranas y métodos para fabricar dichas membranas de ultrafiltración modificadas según las reivindicaciones.

La presente invención se basa, al menos en parte, en la observación de que una membrana de ultrafiltración, cuando se trata de cierta manera, exhibe propiedades de permeabilidad similares a la piel humana y, en consecuencia, proporciona un sustituto adecuado de la piel para investigar las propiedades de difusión transdérmica de un amplio conjunto de compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

Las membranas sintéticas según la presente invención son superiores como un sustituto de la piel humana sobre las membranas sintéticas de la técnica anterior, ya que exhiben un alto grado de correlación con la piel humana con respecto a la difusión transdérmica de una amplia variedad de compuestos con diversas propiedades fisicoquímicas. En otras palabras, aunque varias de las membranas sintéticas de la técnica anterior parecen exhibir propiedades de permeabilidad similares a la piel humana para un número limitado de compuestos en ciertos casos o para compuestos que tienen propiedades fisicoquímicas similares, no parecen ser confiables como sustitutos de la piel humana para la investigación de la difusión transdérmica de compuestos que pueden diferir ampliamente en sus propiedades fisicoquímicas.

Las membranas sintéticas según la presente invención exhiben propiedades de permeabilidad similares a la piel humana para una amplia variedad de compuestos que difieren ampliamente en sus propiedades fisicoquímicas, por lo que son un sustituto deseable de la piel humana para investigar la difusión transdérmica de una amplia variedad de compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una membrana de ultrafiltración modificada, en donde la modificación comprende el tratamiento de una membrana de ultrafiltración con una mezcla de un éster de ácido graso (miristato de isopropilo) y un polidimetilsiloxano (aceite de silicona), en donde la membrana de ultrafiltración modificada

comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana.

La membrana de ultrafiltración de la invención es una membrana de polietersulfona (PES).

En diversas realizaciones, las propiedades de permeabilidad similares a la piel humana de la membrana de ultrafiltración modificada según la presente invención comprenden un alto grado de correlación con la piel humana con respecto a la difusión de uno o más compuestos a través de la membrana.

En otro aspecto según la presente invención, se proporciona un método para fabricar una membrana sintética que comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana, en donde el método comprende las etapas de: (a) proporcionar una membrana de ultrafiltración de polietersulfona; y (b) recubrir la membrana con una mezcla de miristato de isopropilo y aceite de silicio, dando como resultado una membrana sintética que comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana.

En algunas realizaciones de la presente invención, una membrana sintética descrita en la presente memoria está sellada en una placa multipocillo, que puede usarse, *por ejemplo*, para el análisis de alto rendimiento de compuestos.

La presente invención también abarca dispositivos que contienen una membrana sintética según la presente invención. En una realización particular, tal dispositivo es una placa multipocillo utilizada para el cribado de alto rendimiento.

Para que la presente descripción se entienda más fácilmente, se definen algunos términos. Las definiciones adicionales se exponen a lo largo de la descripción detallada.

I. Definiciones

El término "membrana de ultrafiltración" o "membrana UF", como se usa indistintamente en la presente memoria, generalmente se refiere a una membrana polimérica que tiene un tamaño de poro de 0,1 *µ*m o menor que 0,1 *µ*m, que típicamente varía de 10 nm a aproximadamente 100 nm. Las membranas UF también se definen por el peso molecular del analito que pueden retener. Una membrana UF representativa que se modifica como se describe en la presente memoria, es una membrana UF de polietersulfona (PES), *por ejemplo.* Biomax® 5 PBCC (Millipore Corporation).

El término "modificado", "modificar" o "modificación", como se usa en la presente memoria, se refiere al tratamiento de una membrana, *por ejemplo* , una membrana UF tal como la membrana Biomax® 5 PBCC (Millipore Corporation), que da como resultado que la membrana tenga propiedades de permeabilidad similares a la piel humana, medidas usando uno o más ensayos descritos en la presente memoria y/o los conocidos en la técnica. En diversas realizaciones, la modificación comprende el tratamiento de una membrana UF PES tal como la membrana Biomax® 5 PBCC (Millipore Corporation) con una mezcla de un miristato de isopropil éster de ácido graso) y un aceite de silicona polidimetilsiloxano).

El término "propiedades de permeabilidad similares a la piel humana", como se usa en la presente memoria, se refiere a la velocidad de permeación o difusión de un compuesto a través de la membrana UF modificada, como se describe en la presente memoria, que tiene un alto grado de correlación con la velocidad de permeación del mismo compuesto a través de la piel humana.

La piel humana se compone típicamente de tres capas principales: (a) estrato córneo (10-15 *µm* de espesor); (b) epidermis (-100 *µm* de espesor); y (c) dermis (2000-3000 *µm* de espesor). La morfología de la piel humana, como se ve usando microscopía electrónica de barrido (SEM), se muestra en la figura 1.

Una gran cantidad de lípidos (*por ejemplo*, ceramidas, colesterol y ácidos grasos) están presentes en la piel, lo que influye en las características de transporte de la piel humana. Varios estudios han informado que el estrato córneo es la capa de piel que ofrece la mayor resistencia a la difusión de compuestos a través de la piel; sin embargo, una vez que un compuesto atraviesa la capa del estrato córneo, es fácil que el compuesto se difunda a través de las otras capas, ya que parecen ofrecer menos resistencia.

Las membranas UF representativas tienen un tamaño de poro de aproximadamente 30 nm a 0,45 µm y un espesor que varía de 100 a 350 *µm*. La morfología de algunas de las membranas representativas como se ve usando SEM se muestra en las figuras 2, 3 y 4. La figura 2, no según la invención, es una imagen SEM representativa de la membrana Viresolve® V70; la figura 3, no según la invención, es una imagen SEM representativa de la membrana de celulosa regenerada compuesta UF PLCCC 5000 MWCO sobre soporte de UPE; y la figura 4 es una imagen SEM representativa de la membrana Biomax® 5 UF PBCC.

La membrana Biomax® 5 PBCC parece ser la más similar en morfología a la piel humana, al menos según lo observado por SEM. La capa superior de la membrana, como se ve en la imagen SEM, es una capa delgada "similar a la piel" seguida de una estructura más porosa y abierta, y la capa inferior consiste en una base de polipropileno no tejida aún más porosa y abierta. El tratamiento de esta membrana con miristato de isopropilo y aceite de silicona imita aún más los lípidos que están presentes en la piel.

El término "propiedades fisicoquímicas", como se usa en la presente memoria, se refiere a diversas propiedades físicas y/o químicas de compuestos, tales como, por ejemplo, peso molecular, polaridad, hidrofobicidad, valor de coeficiente

de partición, valor de coeficiente de distribución y constante de disociación de compuestos. Las membranas UF modificadas de la presente invención proporcionan un sustituto deseable para la piel humana, ya que muestran un alto grado de correlación con la piel humana para la difusión de una amplia variedad de compuestos que tienen diversas propiedades fisicoquímicas, en relación con las membranas sintéticas de la técnica anterior. Por consiguiente, las membranas UF modificadas según la presente invención pueden usarse para investigar la difusión de una amplio conjunto de compuestos y formulaciones farmacéuticas y cosméticas a través de la piel humana, que varían desde compuestos altamente polares a compuestos no polares, por ejemplo, como se demuestra por ejemplos expuestos en la presente memoria.

El término "valor del coeficiente de partición" o "log P", como se usa en la presente memoria, se refiere a la relación de concentraciones de compuesto no ionizado entre las dos fases del disolvente, *por ejemplo*, agua y n-octanol. El coeficiente de partición proporciona una medida de la polaridad de un compuesto. Para medir el coeficiente de partición de solutos ionizables, el pH de la fase acuosa se ajusta de manera que la forma predominante del compuesto no esté ionizada. El logaritmo de la relación de las concentraciones del soluto no ionizado en los disolventes se conoce como el valor log P. En general, cuanto mayor es el valor de log P de un compuesto, más no polar es el compuesto y cuanto más pequeño es el valor de log P del compuesto, más polar es el compuesto. Las membranas descritas en la presente memoria pueden usarse para investigar la difusión transdérmica de una amplia variedad de compuestos que tienen valores de log P variables, como se ejemplifica en la tabla 1 a continuación.

El término "valor del coeficiente de distribución" o "log D", como se usa indistintamente en la presente memoria, se refiere a la relación de la suma de las concentraciones de todas las formas del compuesto (ionizado más no ionizado) en cada una de las dos fases del disolvente, *por ejemplo*, agua y n-octanol. Log D es otra medida de polaridad de un compuesto; sin embargo, es diferente del log P en que también tiene en cuenta el efecto del pH de la solución acuosa. Por ejemplo, para la medición del coeficiente de distribución, el pH de la fase acuosa se tampona a un valor específico de tal manera que el pH no sea perturbado significativamente por la introducción del compuesto. El logaritmo de la relación entre la suma de las concentraciones de las diversas formas del soluto en un disolvente y la suma de las concentraciones de sus formas en el otro disolvente se conoce como el valor log D. Las membranas descritas en la presente memoria pueden usarse para investigar la difusión transdérmica de una amplia variedad de compuestos que tienen valores de log D variables, como se ejemplifica en la tabla 1 a continuación.

El término "constante de disociación", "constante de acidez", "constante de ionización" o "valor de pKa", como se usa indistintamente en la presente memoria, se refiere al valor usado para describir la tendencia de los compuestos o iones a disociarse.

En algunas realizaciones, una membrana sintética descrita en la presente memoria se sella en una placa multipocillo que tiene una pluralidad de pocillos, por ejemplo, para el cribado de alto rendimiento de compuestos. Sin desear limitarse a la teoría, se contempla que una placa de cribado multipocillo puede tener cualquier número de pocillos, *por ejemplo* , 4, 6, 8, 16, 24, 48, 96, 384, *etc.* En una realización particular, una membrana sintética según la presente invención se sella en una placa multipocillo que contiene una pluralidad de pocillos y la placa se sumerge posteriormente en una placa receptora que contiene un número correspondiente de pocillos.

La membrana se puede unir a la placa de cribado multipocillo utilizando una variedad de métodos que incluyen, pero no se limitan a, sellado por calor, soldadura ultrasónica, unión adhesiva y sellado por compresión.

El uso de las membranas sintéticas descritas en la presente memoria en un formato de placa multipocillo presenta una gran ventaja sobre los modelos de piel humana y animal, ya que generalmente no es posible colocar la piel humana y animal en un formato de placa multipocillo. Por consiguiente, las membranas según la presente invención proporcionan una herramienta novedosa para el cribado de alto rendimiento de compuestos y formulaciones, que típicamente no es posible con modelos de piel humana y animal. Por lo tanto, mientras que los modelos de piel humana y animal se limitan a la detección de compuestos en un modo en serie, las membranas sintéticas según la presente invención permiten la detección de compuestos en un modo de alto rendimiento.

La tabla 1 a continuación proporciona una lista de compuestos ilustrativos, cuyas propiedades de difusión transdérmica se investigaron usando las membranas descritas en la presente memoria. En particular, varios de estos compuestos se encuentran en cosméticos o formulaciones de insecticidas/pesticidas, y difieren ampliamente en una o más de sus propiedades fisicoquímicas. Notablemente, se demostró que la mayoría de estos compuestos tienen una difusión similar usando la membrana reivindicada para la piel humana.

Tabla I:

Clase de compuesto	Nombre del compuesto	Peso mol.	Log P	Solubilidad acuosa, LogS	pKa	Log D (pH 7,4)
Derivado de xantina	Cafeína	194,2	-0,131	-1,25	0,63	-0,13
Alcaloide	Nicotina	162,23	0,72	-0,24	8	0,02
Der. diamina pirimidina	Trimetoprima	290,3	0,791	-2,67	7,2	0,58
Alcaloide	Escopolamina (forma de sal)	303,1	0,8	-1,66	7,55	
Ácido carboxílico	Ácido acetilsalicílico (Aspirio)	180,2	1,19	-2,09	3,48	-1,89
Corticosteroides	Hidrocortisona	362,4	1,462	1,462	12,48	1,42
Glucocorticoides	Dexametasona	392,5	1,869	-3,89	12,14	1,87
Ácido carboxílico	Ácido benzoico	122,12	1,96		4,2	-0,4
Ésteres de hidroxibenzoato	Metil parabeno	152,14	1,96			
Der. ácido acético heterocíclico	Ketorolaco	255,2	2,1	-2,7	3,5	
Derivado de dimetilfenilacetamida	Lidocaína	234,3	2,3	-2,6	8,53	1,2
Derivado de aminobeazoato	Tetracaína	264,4	3,649	-2,75	8,24	2,75
Fenilalquilamina	Verapamilo	454,6	3,899		8,97	2,33
Ácido carboxílico	Diclofenaco	318,13	4,05		4,18	0,95
Derivado del ácido fenil alcanoico	Flurbiprofeno	244	4,115	-4,49	4,14	0,98
Policloro fenoxifenol	Triclosan/Irgasan	289,55	4,76			
Pesticida organofosforado	Cloropirifos	350,59	4,96			
Ácido carboxílico	Ácido flufenámico	281,23	5,2		3,9	
Der. fenotiazina	Clorpromazina	318,86	5,203	-5,01	9,41	3,22
Derivado de fenilimidazol	Clotrimazol	344,8	6,1	-5,37		

Las realizaciones se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una micrografía de una sección transversal de la piel humana, generada mediante microscopía electrónica de barrido (SEM), que representa diferentes capas de la piel.

La figura 2 es una micrografía de una sección transversal de la membrana Viresolve V70 (fluoruro de polivinilideno), generada usando microscopía electrónica de barrido (SEM).

La figura 3 es una micrografía de una sección transversal de la membrana PLCCC (una membrana UF basada en celulosa regenerada), generada usando microscopía electrónica de barrido, que muestra diferentes porosidades y tamaños de poros a través del espesor de la membrana.

La figura 4 es una micrografía de una sección transversal de la membrana Biomax® 5 PBCC, generada usando microscopía electrónica de barrido, que muestra una morfología de poros y una porosidad variables a través del espesor de la membrana.

La figura 5 es una representación esquemática de un aparato de difusión vertical de células Franz típico utilizado para investigar la difusión transdérmica.

La figura 6 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de cafeína, un compuesto polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con la piel humana, de rata y de cerdo. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide

en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de correlación entre la membrana y la piel humana con respecto a la difusión de cafeína, así como una alta reproducibilidad y baja variabilidad entre dos lotes diferentes de la membrana.

La figura 7 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de hidrocortisona, un compuesto moderadamente polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con la piel humana, de rata y de cerdo/mini cerdo. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de correlación entre la membrana y la piel humana, así como la piel de cerdo/mini cerdo con respecto a la difusión de hidrocortisona; sin embargo, la piel de rata, que es el modelo más utilizado para los estudios de difusión transdérmica, no parece mostrar un alto grado de correlación con la piel humana.

La figura 8 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de metil p-hidroxibenzoato, un compuesto no polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con tres muestras de piel humana separadas. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de variabilidad entre las diferentes muestras de piel humana.

La figura 9 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de ácido flufenámico, un compuesto no polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada, en relación con la piel humana. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de correlación entre la membrana no tratada y la piel humana, con respecto a la difusión del ácido flufenámico.

La figura 10 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de clotrimazol, un compuesto no polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con la piel humana y de rata. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de correlación entre la membrana tratada y la piel humana, con respecto a la difusión de clotrimazol.

La figura 11 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de dexametasona, un compuesto moderadamente polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con la piel humana, de rata y de cerdo. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, medido en µg/m^2. Los datos demuestran un alto grado de correlación entre la membrana tratada y la piel humana y de cerdo, con respecto a la difusión de dexametasona.

La figura 12 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de flurbiprofeno, un compuesto no polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con muestras de piel de rata de varias edades. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran un alto grado de variabilidad entre las diferentes muestras de piel de rata, con respecto a la difusión de flurbiprofeno.

La figura 13 es un gráfico que resume los resultados de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de nicotina, un compuesto polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada en relación con la piel humana y de rata. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos parecen sugerir variabilidad entre la piel de rata y humana, con respecto a la difusión de nicotina.

La figura 14 es un gráfico que resume el resultado de un experimento representativo para investigar el flujo acumulativo de Diclofenaco Na, un compuesto no polar, a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada en relación con la piel humana. El eje X indica el tiempo en horas y el eje Y indica el flujo acumulativo, como se mide en g/cm^2. Los datos demuestran la variabilidad entre las diferentes muestras de piel, con respecto a la difusión de Diclofenaco Na.

La figura 15 es un esquema de una sección transversal de un dispositivo (*por ejemplo*, una placa multipocillo) que contiene una membrana sintética según la invención, que puede estar en un formato desechable y útil para el cribado de alto rendimiento.

La figura 16 es una fotografía de un dispositivo representativo de placa multipocillo que contiene una membrana sintética según la invención, que puede usarse para la detección de alto rendimiento de compuestos y formulaciones.

La figura 17 es otra fotografía de un dispositivo representativo de placa multipocillo que contiene una membrana sintética según la invención junto con la placa receptora, que puede usarse para el cribado de alto rendimiento de compuestos y formulaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1: Generación de una membrana de ultrafiltración modificada que tiene propiedades de permeabilidad similares a la piel humana.

En un experimento representativo, se modificó una membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración con una mezcla de un éster de ácido graso y un polidimetilsiloxano para generar una membrana sintética con propiedades de permeabilidad similares a la piel humana. La membrana Biomax® 5 PBCC se lavó con agua Milli-Q durante 24-48 horas usando un frasco rotativo. El agua se reemplazó 1-2 veces durante las 24-48 horas con agua Milli-Q de nueva aportación para garantizar la limpieza de la membrana. Al final del proceso de lavado, se desechó el agua y se reemplazó con metanol (Fisher Scientific, Cat # A454SK-4) y se continuó el lavado durante 2-4 horas. Al final del lavado con metanol, el metanol se desechó y se reemplazó con 1-butanol (Sigma-Aldrich. Cat # 34867). El lavado con 1-butanol se continuó durante 2-4 horas.

Durante el tiempo que se estaba lavando la membrana, se preparó una mezcla de un éster de ácido graso, miristato de isopropilo (Cat # 172472-1L) y un polidimetilsiloxano, aceite de silicona (Cat # 378364), ambos adquiridos de Sigma Aldrich, de modo que la proporción del miristato de isopropilo y el aceite de silicio fue de 30:70 (v/v). Esta mezcla se conoce como una "membrana líquida". La membrana líquida, al 35% en volumen, se diluyó adicionalmente con 65% en volumen de 1-butanol.

La membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración lavada se revistió con la membrana líquida diluida con 1-butanol durante 2-4 horas. La membrana tratada se secó posteriormente en una campana extractora durante aproximadamente 24 horas, después de lo cual la membrana se almacenó en un recipiente hermético a temperatura ambiente hasta su uso.

Ejemplo 2: Investigación de la difusión de cafeína a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada

En un experimento representativo, se investigó la difusión de cafeína, que es un compuesto altamente polar (Peso mol.: 194.2. Log P: -0.131), a través de la membrana de ultrafiltración tratada y no tratada Biomax® 5 PBCC, en comparación con piel de humana, de rata y de cerdo.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se representa en la Figura 5

Se usó una solución saturada de cafeína (Sigma Aldrich, Cat # C0750) en agua Milli-Q® como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp. Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento del donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 ºC. Después se estabilizó la temperatura. Se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV. Las condiciones de análisis para HPLC de cafeína fueron las siguientes: columna utilizada: Zorbax XDB C18, 46 mm X 150 mm, 5 µm; y fase móvil utilizada: 20% de acetonitrilo + 80% de agua.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 6, lo que demuestra que las membranas tratadas, de dos lotes diferentes, exhiben una difusión similar a la piel humana para un compuesto altamente polar, la cafeína.

Ejemplo 3: Investigación de la difusión de hidrocortisona a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada

En un experimento representativo, se investigó la difusión de hidrocortisona, que es un compuesto moderadamente polar (peso mol.: 362,4, log P: 1,462), a través de la membrana de ultrafiltración tratada Biomax® 5 PBCC en relación con la piel humana, de rata y de cerdo/mini cerdo.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la Figura 5.

Se usó una solución saturada de hidrocortisona (Sigma Aldrich, Cat # H4001) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q.

El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp. Somerset, NJ), se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con una camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las

siguientes horas 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de hidrocortisona fueron las siguientes: columna utilizada: Zorbax XDB C18, 3,9 mm X150 mm, 5 *µm*; fase móvil utilizada: 40% de acetonitrilo + 60% de agua; y una longitud de onda de detección de 242 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 7, que demuestran que las membranas tratadas según la invención reivindicada exhiben una difusión similar a la piel humana y de cerdo/mini cerdo para hidrocortisona, un compuesto moderadamente polar.

Ejemplo 4: Investigación de la difusión de p-hidroxibenzoato de metilo a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada

En otro experimento representativo, se investigó la difusión de p-hidroxibenzoato de metilo, que es un compuesto moderadamente polar (peso mol.: 152,14, log P: 1,96), a través de la membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración tratada y no tratada, y se comparó con tres muestras separadas de piel humana.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la Figura 5.

Se usó una solución saturada de p-hidroxibenzoato de metilo (Sigma Aldrich, Cat # 54750) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada o no tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de que la temperatura se estabilizó, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se observó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC del p-hidroxibenzoato de metilo fueron las siguientes: Columna utilizada: Zorbax XDB C18, 3,9 mm X 150 mm, 5 µm; Fase móvil utilizada: 40% de acetonitrilo + 60% de agua.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 8, que demuestran un alto grado de variabilidad entre las diferentes muestras de piel humana, con respecto a la difusión de p-hidroxibenzoato de metilo.

Ejemplo 5: Investigación de la difusión del ácido flufenámico a través de la membrana Biomax® 5 PBCC no tratada

En otro experimento más, se investigó la difusión del ácido flufenámico, que es un compuesto altamente no polar (peso mol.; 281,23, log P: 5,2), a través de la membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración tratada y no tratada, en comparación con la piel humana.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la Figura 5.

Se usó una solución saturada de ácido flufenámico (Sigma Aldrich. Cat # F9005) en agua Milli-Q como solución donadora y tampón de Sorensen 0,10 M, pH 7,4, como solución receptora (Fisher Scientific, Cat # 79885). El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada o no tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor a las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC del ácido flufenámico son las siguientes: Columna utilizada: Zorbax XDB C18, 3,9 mm X 150 mm, 5 µm Fase móvil utilizada: 90% de metanol + 10% de agua que contiene ácido acético 40 mM; Longitud de onda de detección: 280 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 9, que demuestran que para el ácido flufenámico, un compuesto no polar, la membrana no tratada parece tener una mejor correlación con la piel humana que la membrana tratada.

Ejemplo 6: Investigación de la difusión de clotrimazol a través de la membrana Blomax® 5PCC tratada

En otro experimento, se investigó la difusión de clotrimazol, que es un compuesto altamente no polar (peso mol.; 344,8, log P: 6,1), a través de la membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración tratada y no tratada en comparación con la piel humana y de rata.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la figura 5.

Se usó una solución saturada de clotrimazol (Sigma Aldrich, Cat # C6019) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset. NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada o no tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimiento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de clotrimazol fueron las siguientes: columna utilizada: µBondapak C18, 4,6 mm X 300 mm, 10 µm, fase móvil utilizada: 65% de metanol que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético + 35% de agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético; y longitud de onda de detección: 260 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 10, lo que demuestra que las membranas tratadas exhiben un alto grado de correlación con la piel humana para el clotrimazol, un compuesto no polar.

Ejemplo 7: Investigación de la difusión de dexametasona a través de la membrana de Blomax® 5PBCC tratada

En otro experimento, se investigó la difusión de dexametasona, que es un compuesto moderadamente polar (peso mol.; 392,5, Log P: 1.896), a través de la membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración tratada y no tratada, en comparación con la piel humana de cerdo y de rata.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la figura 5.

Se usó una solución saturada de dexametasona (Sigma Aldrich, Cat # D1756) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01M, pH 7,4: la solución se usó como solución receptora. Se preparó disolviendo una bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con la camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para muestreo Se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor a bajas horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de dexametasona fueron las siguientes: columna utilizada: Zorbax XDB C18, 4,6 mm X 150 mm, 5 µm; fase móvil utilizada: acetonitrilo + agua y longitud de onda de detección: 240 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 11, que demuestran que las membranas según la invención reivindicada exhiben una difusión similar a la piel humana y de cerdo para la dexametasona, un compuesto moderadamente polar.

Ejemplo 8: Investigación de la difusión de flurbiprofeno a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada

En otro experimento, se investigó la difusión de flurbiprofeno, que es un compuesto no polar (peso mol. 244, log P: 4,115), a través de la membrana Biomax® 5 PBCC de ultrafiltración tratada y no tratada, en comparación con tres muestras de piel de rata separadas de diferentes edades.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la figura 5.

Se usó una solución saturada de flurbiprofeno (Sigma Aldrich, Cat # F8514) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 001M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento de células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento receptor se llenó completamente con solución receptora. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se obtuvo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de flurbiprofeno fueron las siguientes: columna utilizada: µ Bondapak C18, 4,6 mm X 300 mm, 10 µm; fase móvil utilizada: 70% de metanol + 30% de agua que contiene 0,1% de ácido fórmico y longitud de onda de detección: 260 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 12, que demuestran un alto grado de variabilidad entre las muestras de piel de rata de diferentes edades, con respecto a la difusión de flurbiprofeno.

Ejemplo 9: Investigación de la difusión de nicotina a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada

En otro experimento, se investigó la difusión de nicotina, que es un compuesto polar (peso mol.; 162,23, log P: 0,72), a través de la membrana de ultrafiltración Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada, en comparación con la piel humana y de rata.

Los experimentos de difusión transdérmica se obtuvieron utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la figura 5.

Se usó una solución saturada de nicotina (Sigma Aldrich, Cat # N0267) de agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0,01 M, pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de células de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp. Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de que la temperatura se estabilizó, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se anotó el tiempo y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se llevó a cabo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de nicotina fueron las siguientes: columna utilizada: Zorbax XDB C18, 4,6 mm X 150 mm, 5 µm; fase móvil utilizada; 2% de acetonitrilo + 98% de agua que contiene 0,1% de ácido fórmico y longitud de onda de detección; 260 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 13, que muestra la variabilidad entre las muestras de piel de rata y humana, con respecto a la difusión de nicotina, un compuesto polar.

Ejemplo 10: Investigación de la difusión de diclofenaco Na a través de la membrana Biomax® 5 PBCC tratada

En otro experimento, se investigó la difusión de Diclofenaco Na, que es un compuesto no polar (peso mol.; 318,13, log P: 4,05), a través de la membrana de ultrafiltración Biomax® 5 PBCC tratada, en relación con dos muestras de piel humana separadas.

Los experimentos de difusión transdérmica se llevaron a cabo utilizando un conjunto de células Franz vertical similar al que se muestra en la figura 5.

Se usó una solución saturada de diclofenaco Na (Sigma Aldrich, Cat # D6899) en agua Milli-Q como solución donadora y solución salina tamponada con fosfato 0,01 M (PBS), pH 7,4; la solución se utilizó como solución receptora. Se preparó disolviendo 1 bolsa de las sales tampón (Sigma Aldrich, Cat # P3813) en 1000 ml de agua Milli-Q. El instrumento células Franz, la consola de accionamiento de celda de difusión Franz FDC-6T con inclinación (Logan Instruments Corp, Somerset, NJ) se ensambló con la membrana Biomax® 5 PBCC tratada y no tratada colocada con el lado brillante hacia el compartimento donador. El compartimento del receptor se llenó completamente con la solución

de receptor. El conjunto con camisa de agua se conectó a un baño de circulación de agua capaz de controlar la temperatura del baño de agua dentro de ± 0,1 °C. La temperatura del baño se ajustó a 37 °C. Después de estabilizar la temperatura, se añadieron 500 µl de solución donadora al compartimento donador. Se observó la cal y esto se registró como tiempo cero. Para el muestreo, se extrajeron 500 µl de muestras del compartimento receptor en las siguientes horas: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 24 y 26. Después de cada punto de tiempo, el compartimento del receptor se reponía con la solución receptora. El análisis de la muestra se obtuvo utilizando HPLC de fase inversa empleando un detector UV.

Las condiciones para el análisis por HPLC de Diclofenaco Na fueron las siguientes: columna utilizada: Zorbax XDB C18, 3,9 mm X mm, 5 µm; fase móvil utilizada: 80% de metanol + 20% de agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% y longitud de onda de detección: 280 nm.

Los resultados de un experimento representativo se muestran en la figura 14, lo que demuestra un alto grado de variabilidad entre las diferentes muestras humanas similares, con respecto a la difusión de Diclofenaco Na.

REIVINDICACIONES

1. Una membrana de ultrafiltración modificada, en donde la membrana es una membrana de ultrafiltración de polietersulfona que tiene un tamaño de poro de entre 0,01 µm y 0,1 µm, en donde la modificación comprende el tratamiento de la membrana con una mezcla de un éster de ácido graso y un polidimetilsiloxano, en donde el éster de ácido graso es el miristato de isopropilo y el polidimetilsiloxano es un aceite de silicona de modo que la membrana de ultrafiltración modificada comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana.

2. Un dispositivo que contiene la membrana según la reivindicación 1.

3. El dispositivo según la reivindicación 2, en donde el dispositivo es una placa de cribado multipocillo que comprende una pluralidad de pocillos, cada uno de los cuales comprende la membrana.

4. Un método para fabricar una membrana sintética según la reivindicación 1 que comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana, comprendiendo el método las etapas de:

(a) proporcionar una membrana de ultrafiltración de polietersulfona que tiene un tamaño de poro de entre 0,01 µm y 0,1 µm; y

(b) recubrir la membrana con una mezcla de un éster de ácido graso y un polidimetilsiloxano, en donde el éster de ácido graso es miristato de isopropilo y el polidimetilsiloxano es aceite de silicona,

lo que da como resultado una membrana sintética que comprende propiedades de permeabilidad similares a la piel humana.

Figura 1

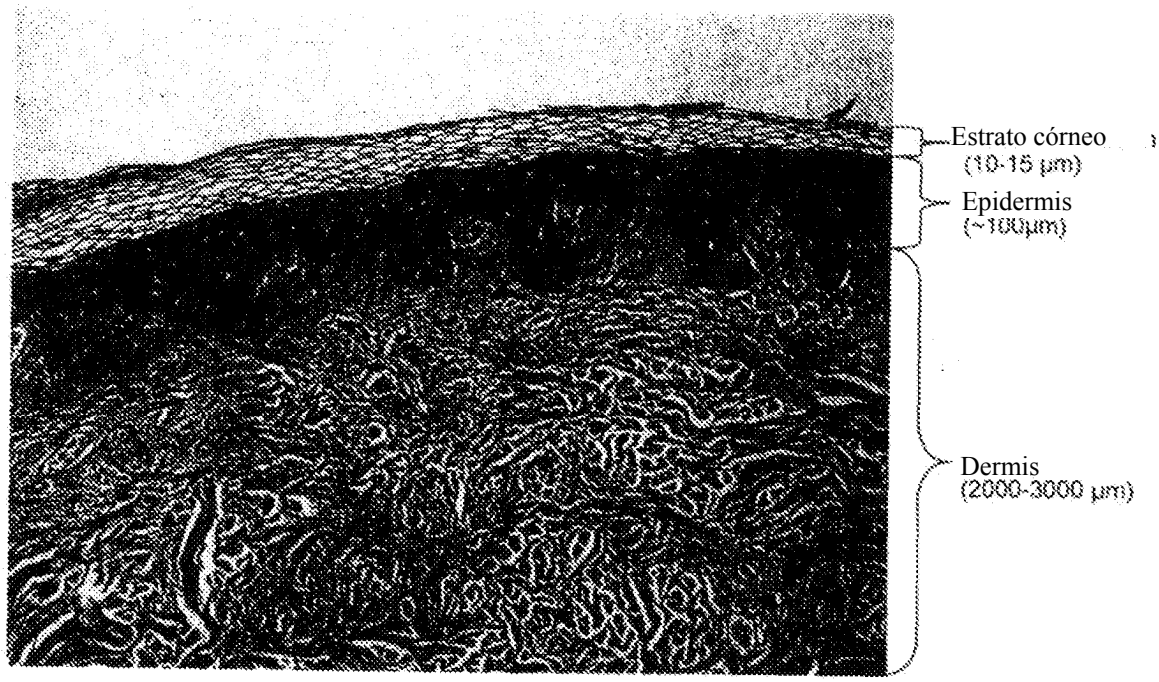


Figura 2

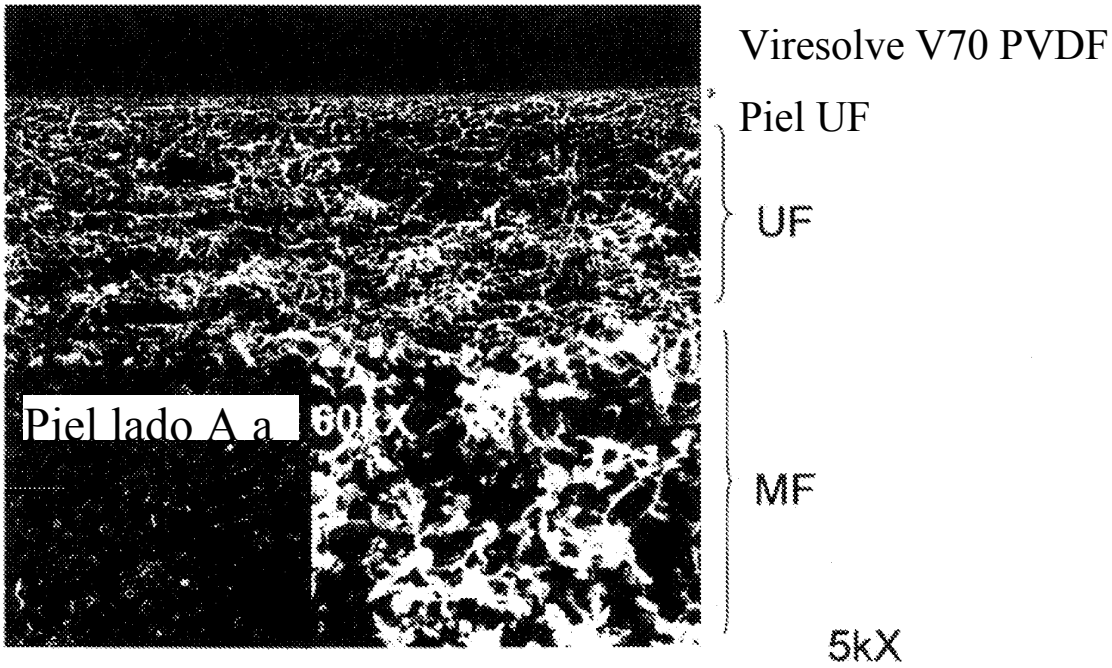


Figura 3

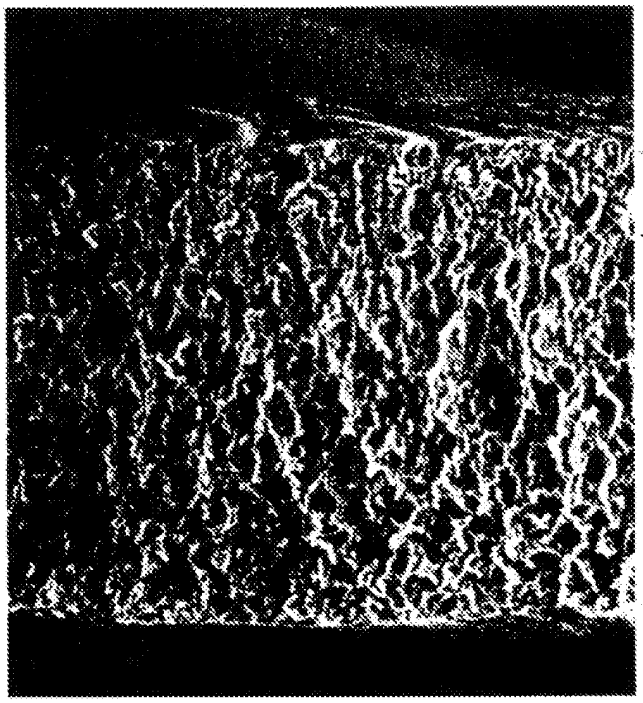

PLCCC 5000 MWCO UF
Membrana RC compuesta sobre UPE
Piel UF RC
Subestructura UF
Mallado en soporte UPE
Subestructura MF UPE
1000 kX Mag.

Figura 4

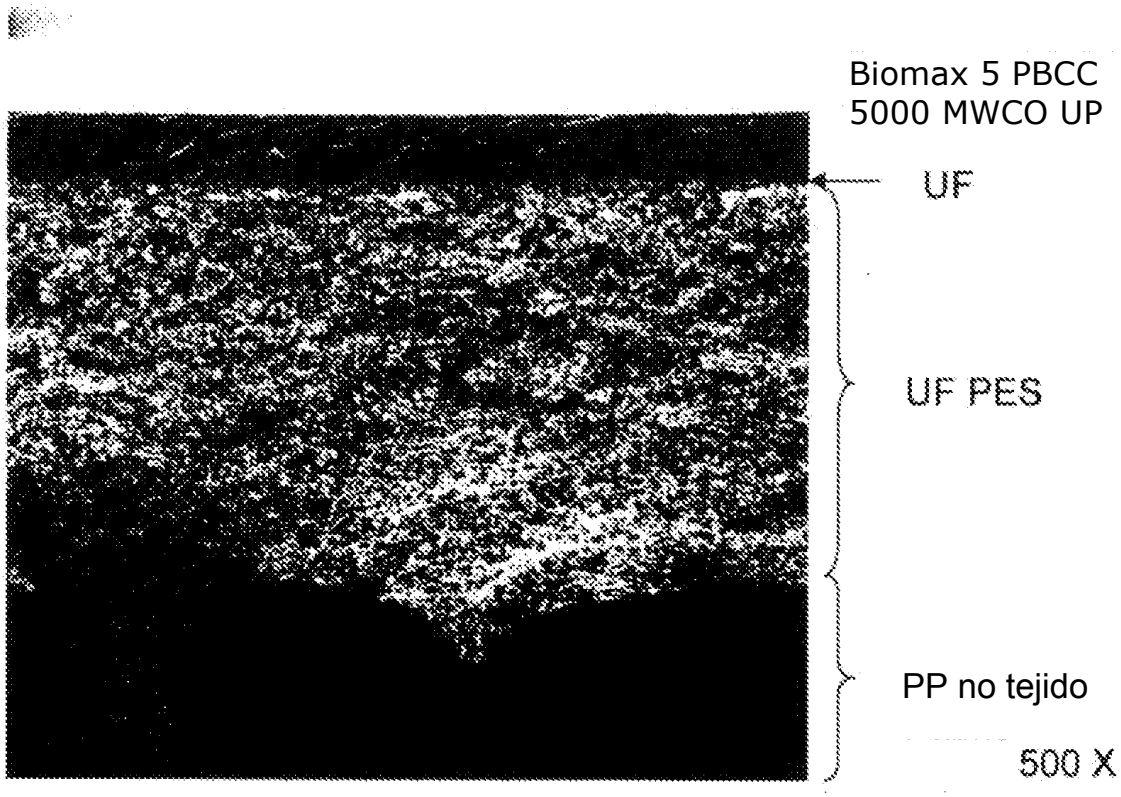


Figura 5

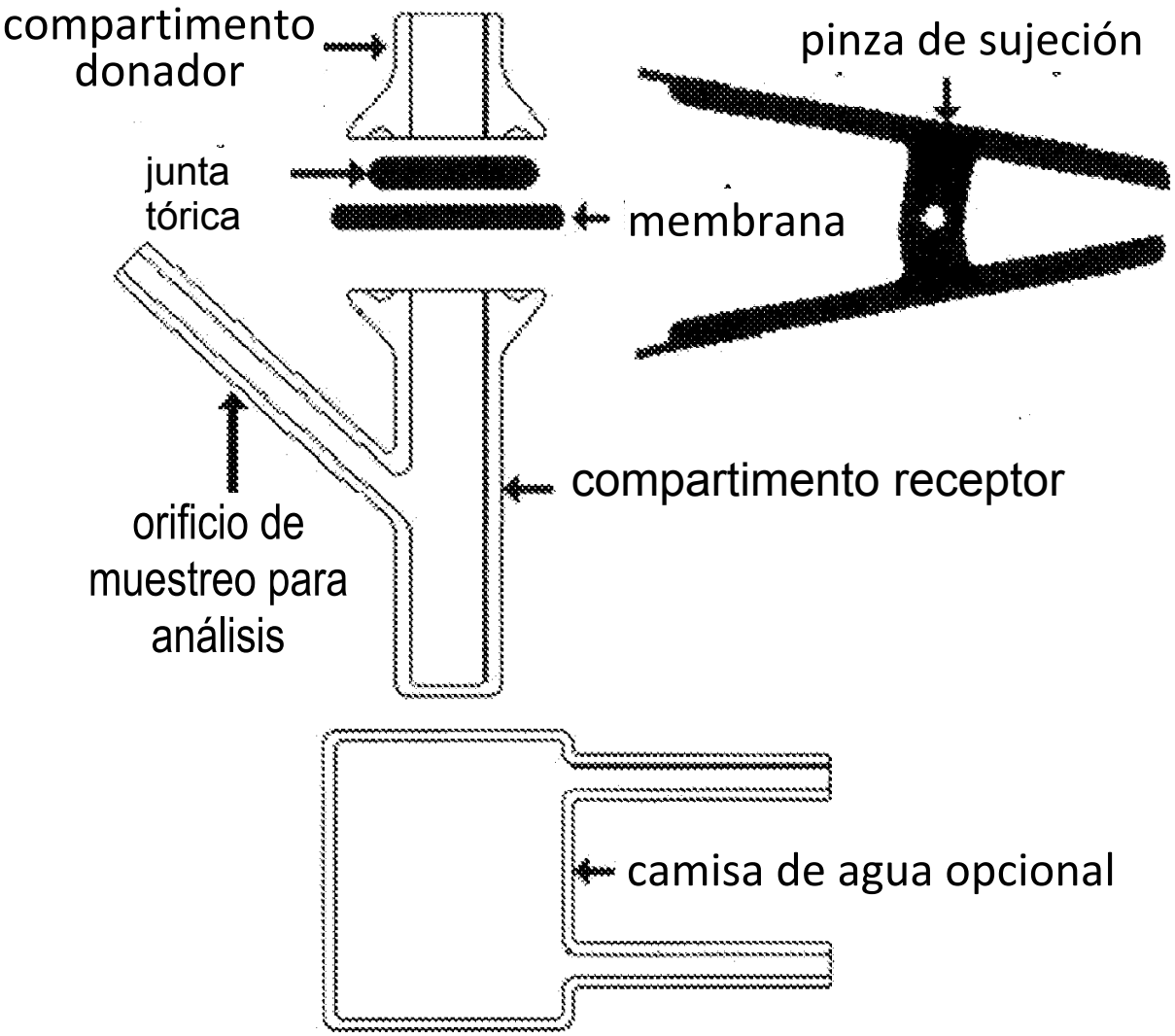

compartimento donador
pinza de sujeción
junta tórica
membrana
compartimento receptor
orificio de muestreo para análisis
camisa de agua opcional

Figura 6

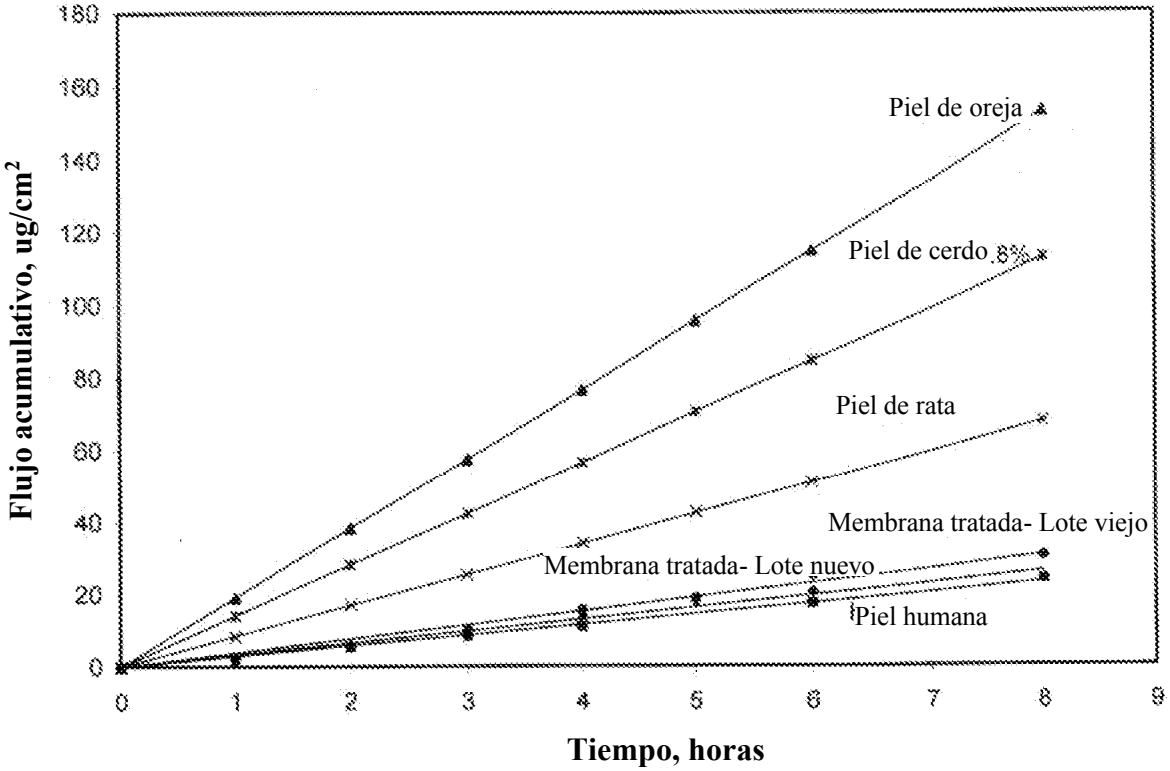

Flujo acumulativo, ug/cm2
Tiempo, horas
Piel de oreja
Piel de cerdo 8%
Piel de rata
Membrana tratada- Lote viejo
Membrana tratada- Lote nuevo
Piel humana
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Figura 7

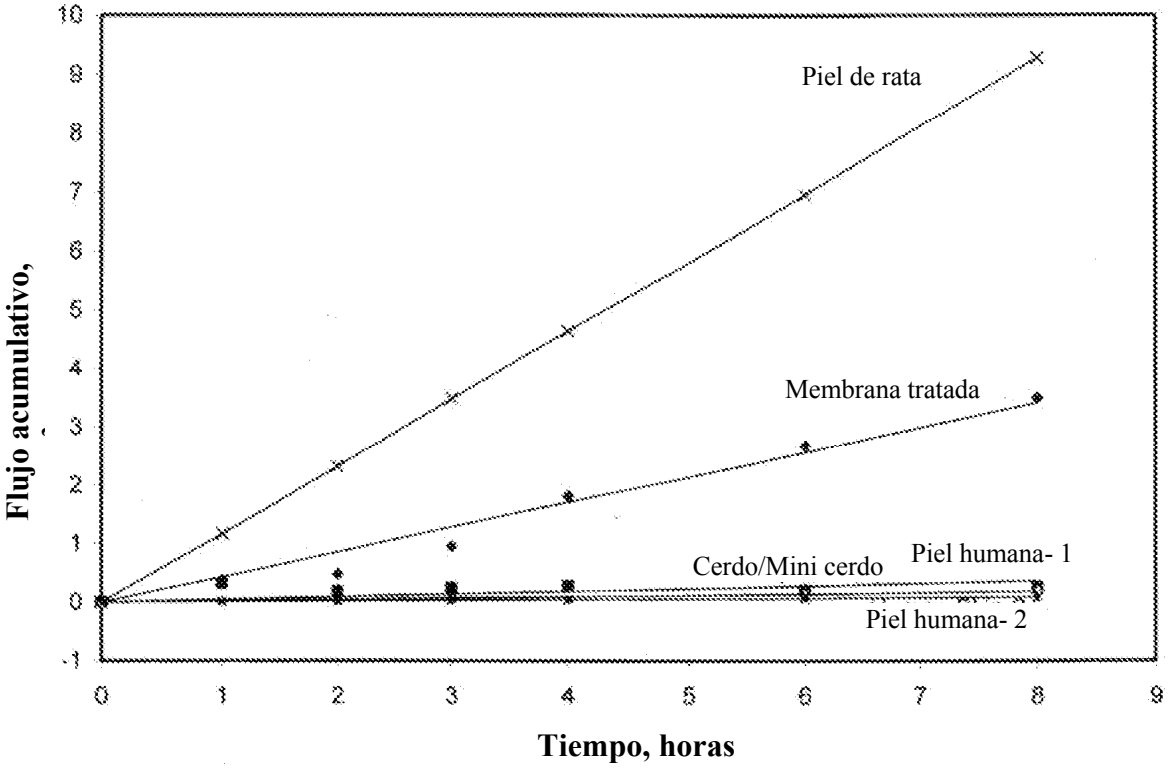

Piel de rata
Membrana tratada
Cerdo/Mini cerdo
Piel humana- 1
Piel humana- 2
Flujo acumulativo,
Tiempo, horas
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Figura 8

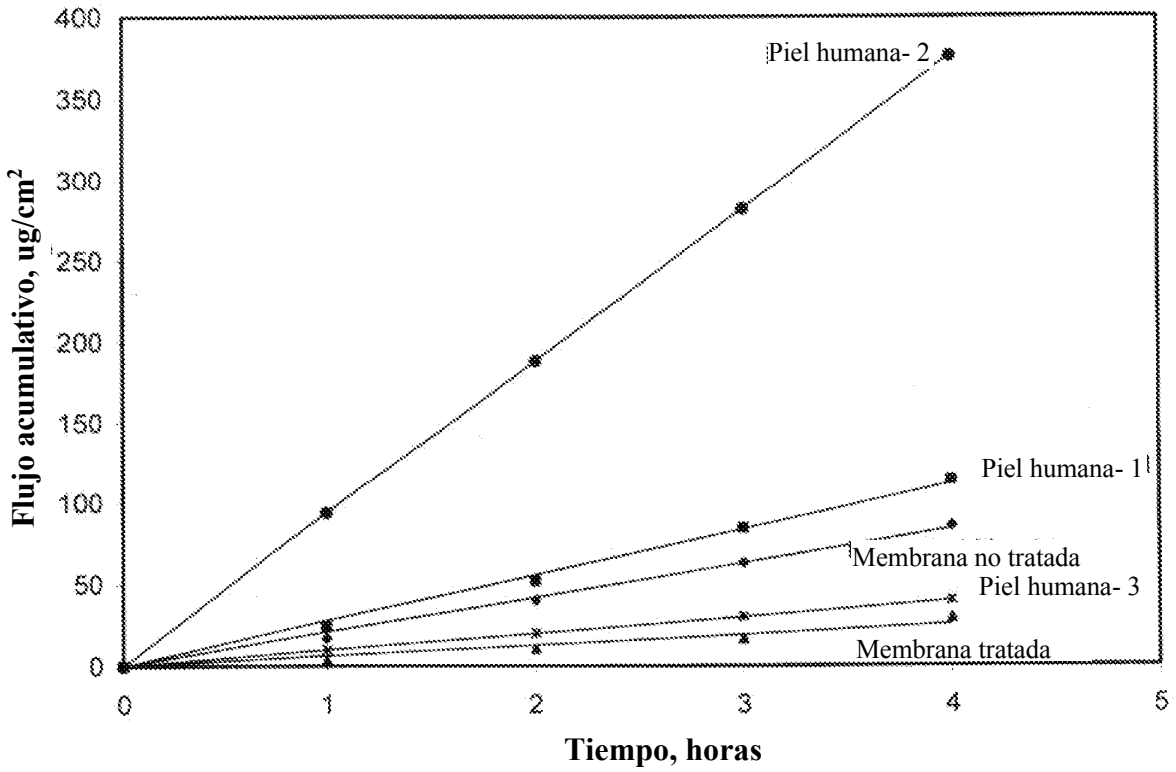

Piel humana- 2
Piel humana- 1
Membrana no tratada
Piel humana- 3
Membrana tratada
Flujo acumulativo, ug/cm2
Tiempo, horas
0
50
100
150
200
250
300
350
400
0
1
2
3
4
5

Figura 9

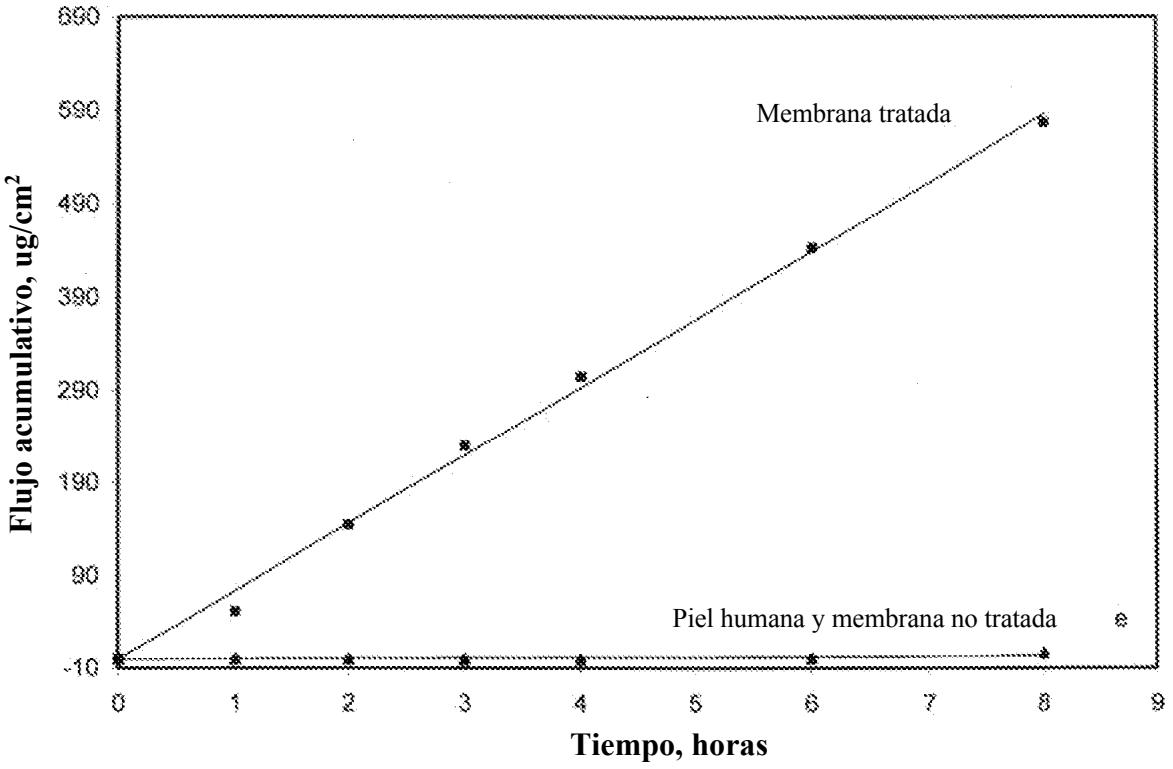

690
590
490
390
290
190
90
-10
Flujo acumulativo, ug/cm2
Membrana tratada
Piel humana y membrana no tratada
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tiempo, horas

Figura 10

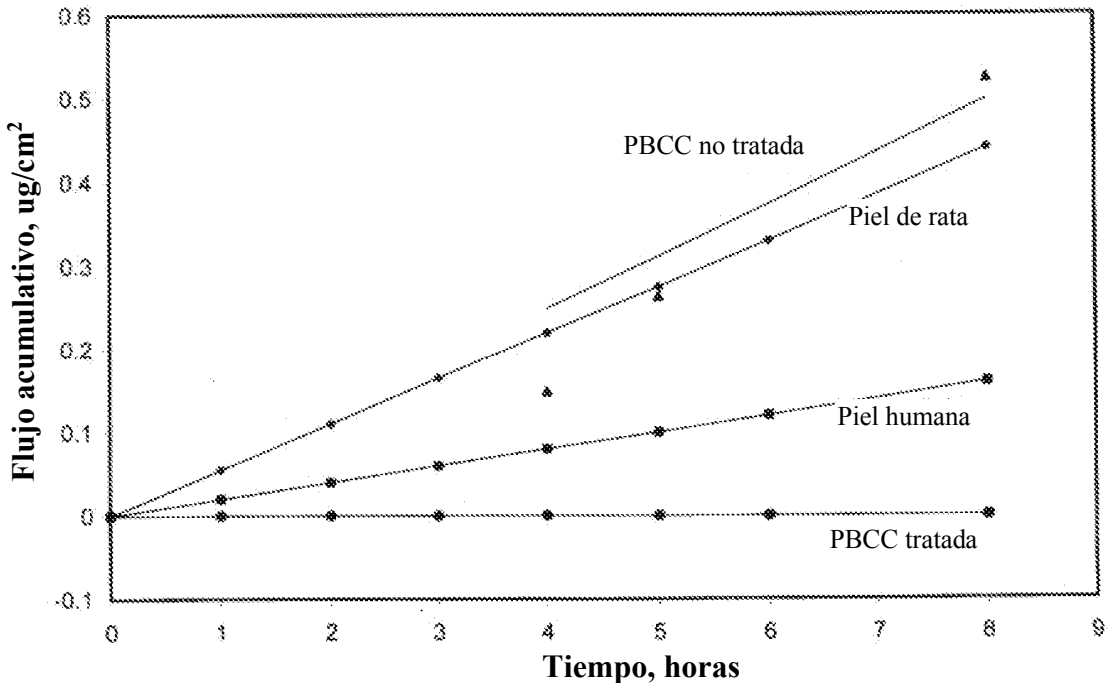

0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
Flujo acumulativo, ug/cm2
PBCC no tratada
Piel de rata
Piel humana
PBCC tratada
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tiempo, horas

Figura 11

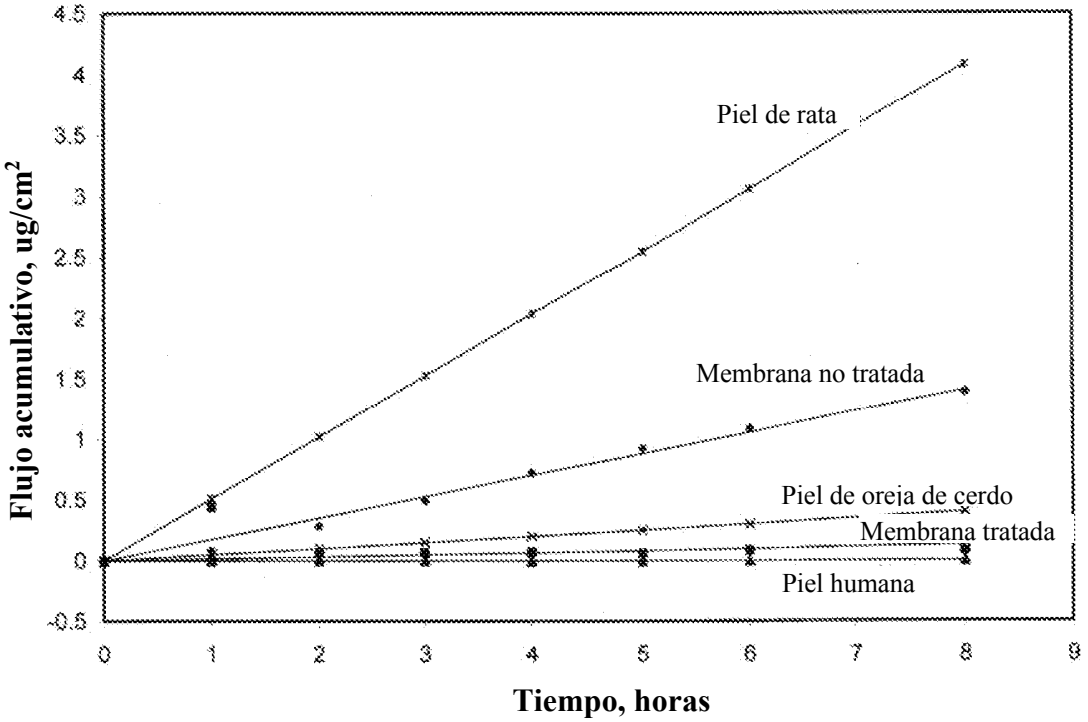

Flujo acumulativo, ug/cm2
Tiempo, horas
Piel de rata
Membrana no tratada
Piel de oreja de cerdo
Membrana tratada
Piel humana
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Figura 12

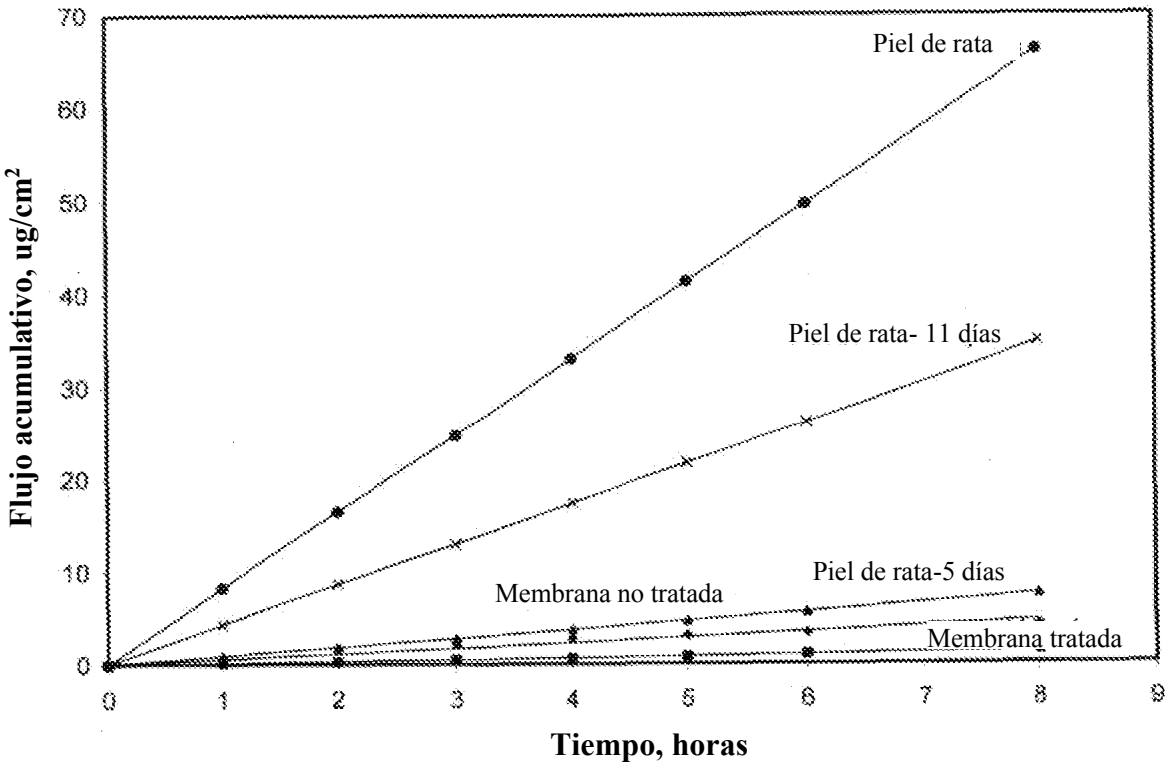

Flujo acumulativo, ug/cm2
Tiempo, horas
Piel de rata
Piel de rata- 11 días
Piel de rata-5 días
Membrana no tratada
Membrana tratada
0
10
20
30
40
50
60
70
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Figura 13

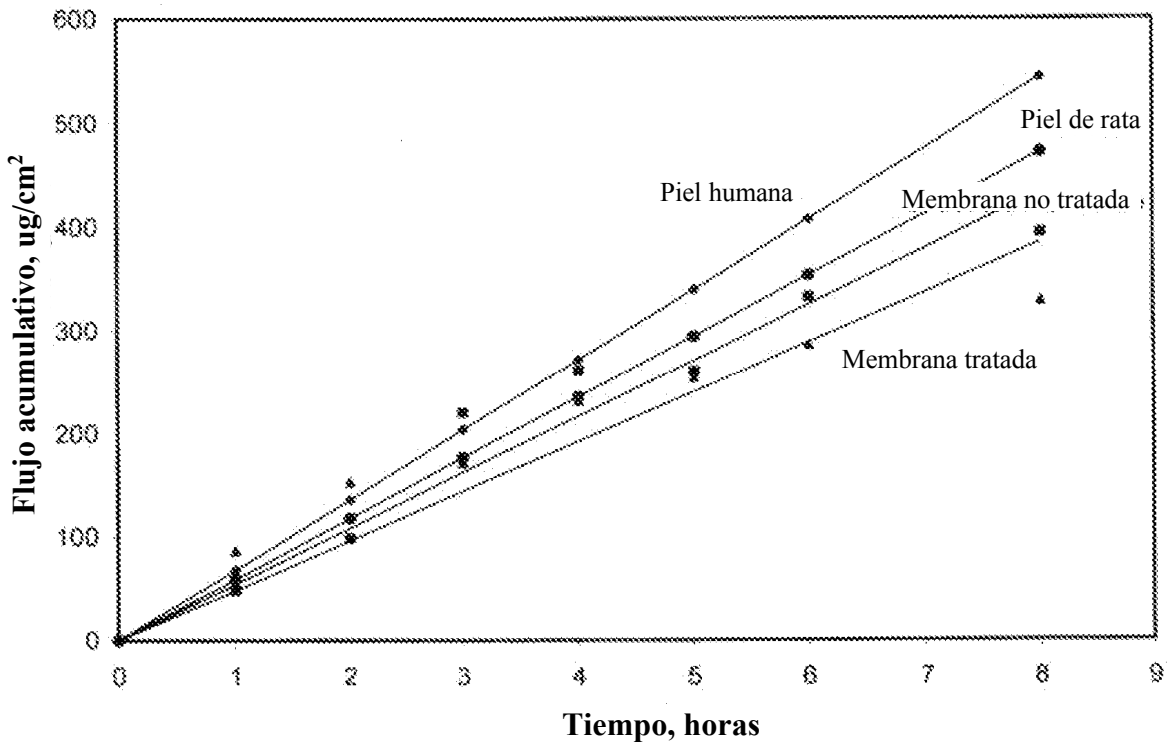
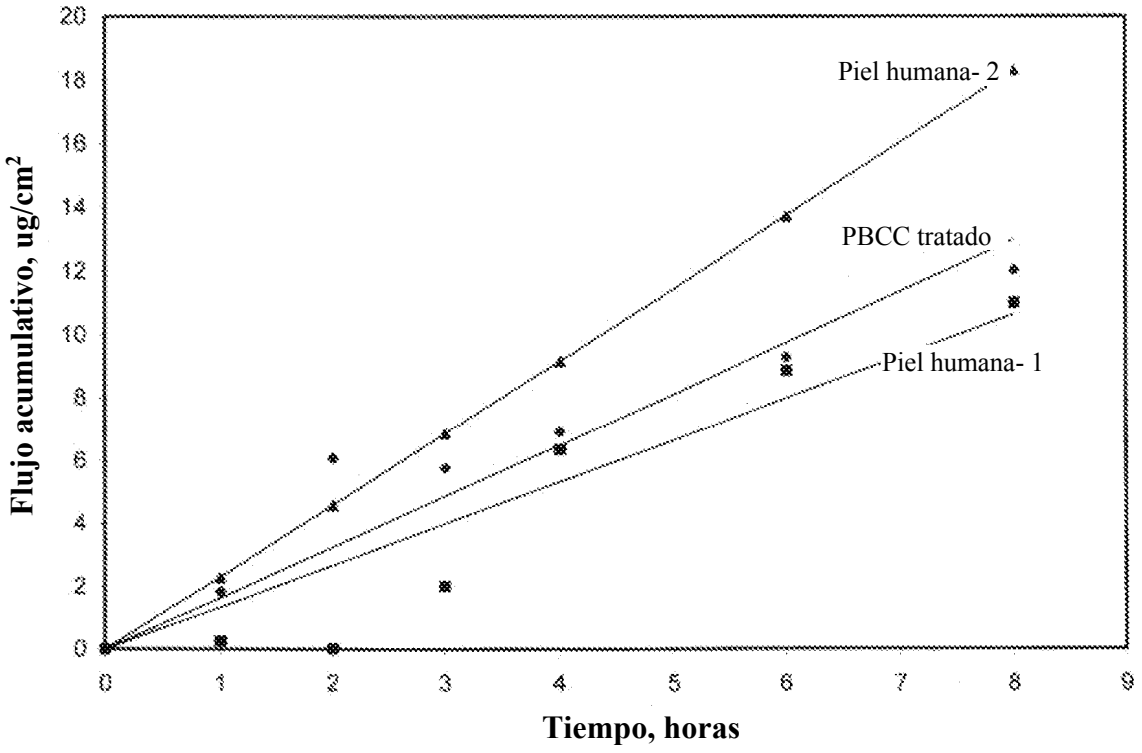

600
500
400
300
200
100
0
Flujo acumulativo, ug/cm2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Tiempo, horas
Piel de rata
Piel humana
Membrana no tratada
Membrana tratada

Figura 14


Piel humana- 2
PBCC tratado
Piel humana- 1
Flujo acumulativo, ug/cm2
Tiempo, horas
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Este sistema es similar a una célula Franz.

Unas pocas ventajas clave:

Desechable

Posibilidad de multipocillo

Minimizar la diferencia de presión en la matriz transdérmica

Controlar las diferencias de temperatura de las soluciones

Acceso no disruptivo a la solución tampón

La relación de volumen de fluido no cambia durante el muestreo del tampón

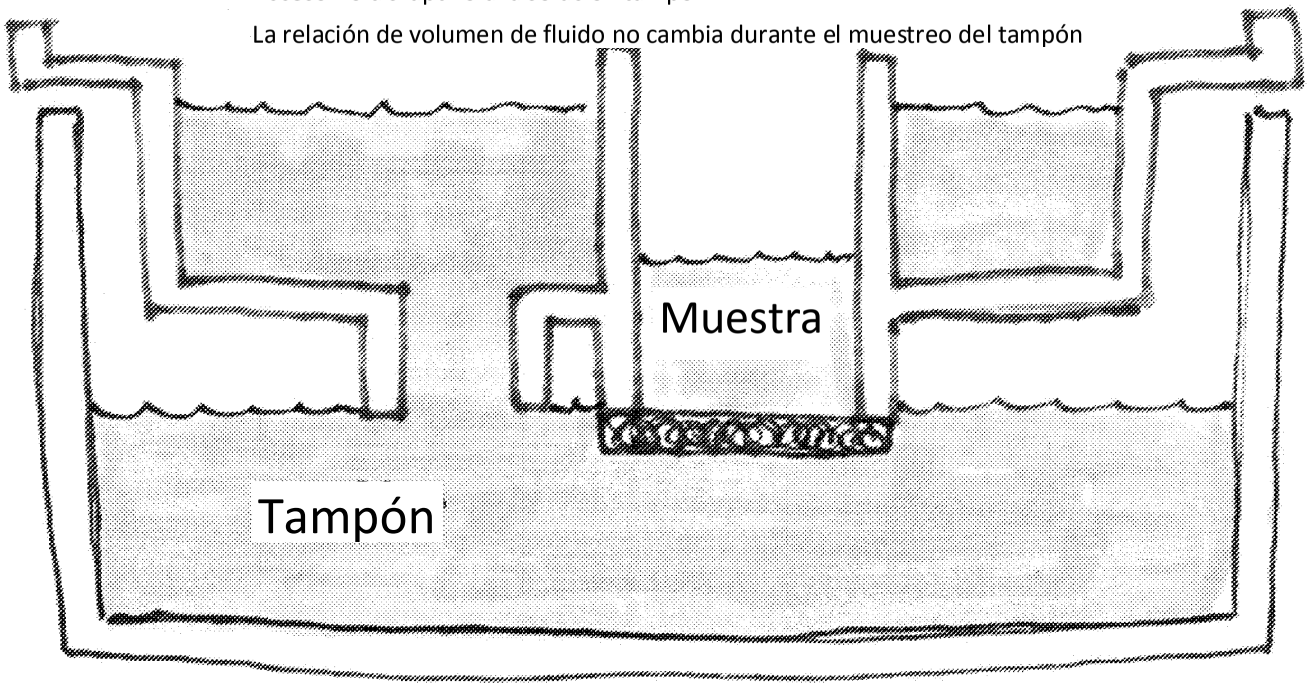


FIG. 15

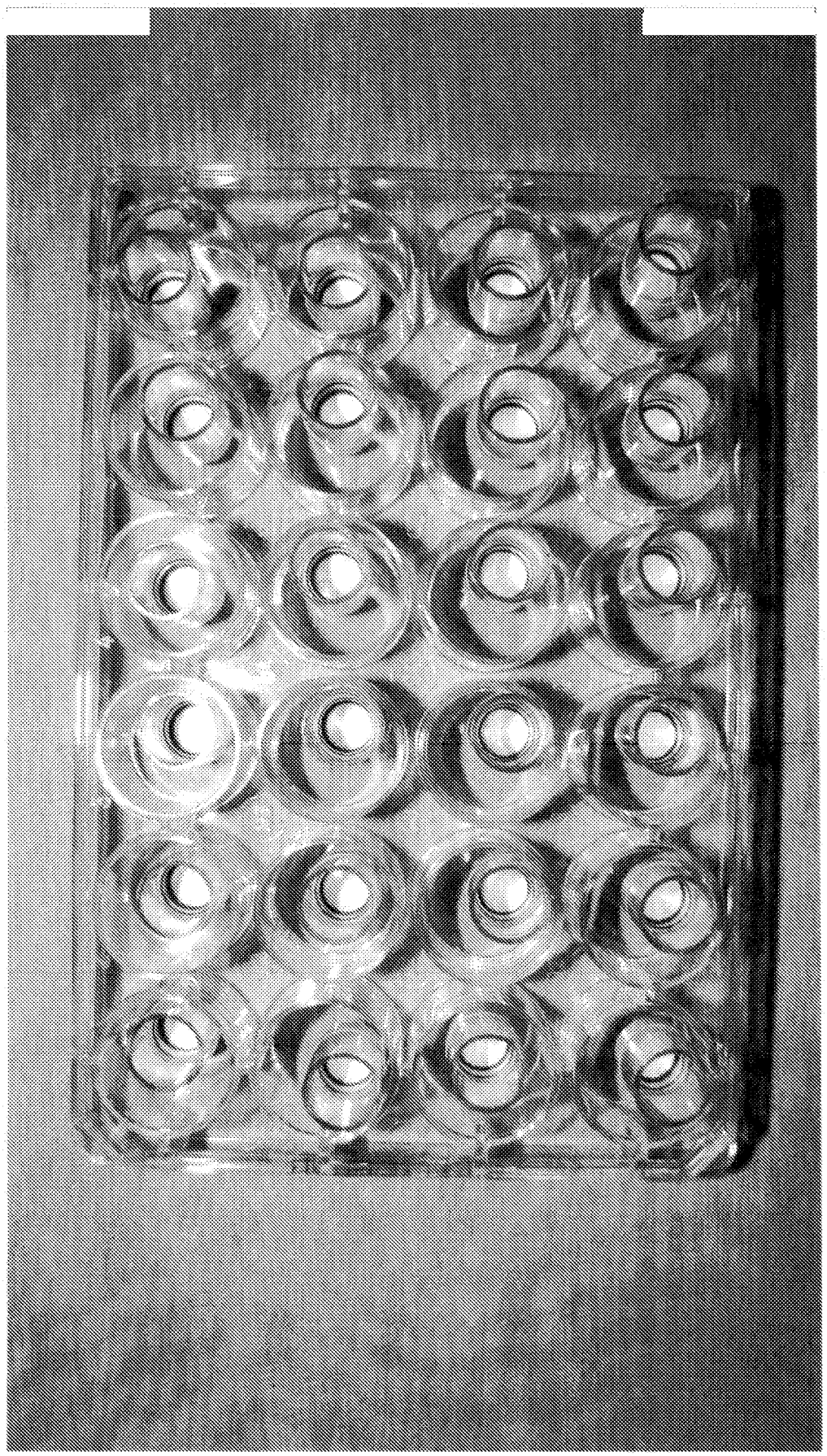


FIG. 16

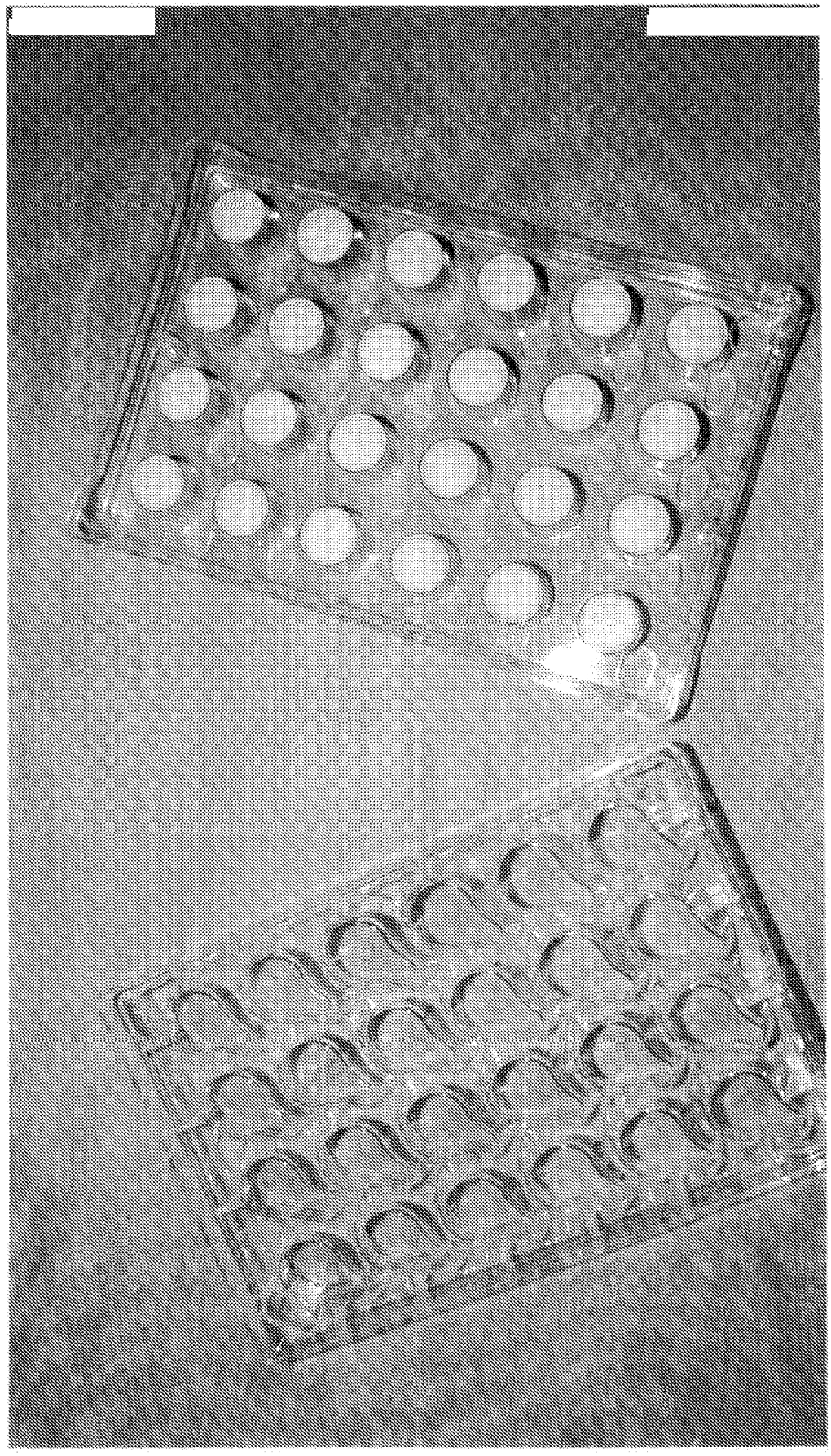


FIG.17