**توجه: این فایل نمونه پرونده آزمایشی جهت آموزش می‌باشد و واقعی نیست.**

**فرم شرح اختراع**

|  |
| --- |
| 1. **عنوان اختراع (به زبان فارسی): دستگاه آزمون انحلال داروهای حساس** |
| 1. **Title of Invention: Sensitive Drugs Dissolution Test Apparatus (SDDTA)** |
| 1. **زمینه‌ی فنی و کاربردی اختراع (Technical Field)** |
| دارو در دانش پزشکی به ماده‌ای اطلاق می شود که برای درمان، تسکین علائم، تشخیص بیماری و یا پیشگیری از آن به کار رود و بر ساختار یا کارکرد ارگانیسم زنده اثر گذارد و پس از ورود به بدن عملکرد بدن را تصحیح کند. دارو ممکن است منشا طبیعی (گیاهی یا حیوانی) داشته باشد و یا اینکه به طور مصنوعی (شیمیایی) تهیه شود. داروهای شیمیایی معمولا در آزمایشگاه و به دست پزشکان یا داروسازان کشف شده و پس از تحقیقات کافی و تایید مراجع رسمی در کارخانه‌های داروسازی تولید می‌گردند. مصرف دارو ممکن است به صورت خوراکی (قرص و شربت)، مالیدنی (پماد و قطره)، استنشاقی (از راه تنفس) و یا تزریقی (آمپول) باشد.  داروها اصولا باید در شرایط ویژه‌ای نگهداری شوند و نحوه مصرف و دوز مصرفی معینی دارند که توسط پزشک معالج و یا داروساز مشخص می‌گردد. فرآورده هاي داروئي آهسته رهش به آن دسته از فرآورده های دارویي اطلاق مي گردد که با آزاد کردن آهسته دارو باعث حفظ غلظت خوني و يا بافتي دارو در محدوده درماني براي مدت زمان طولاني پس از تجويز يک دوز از دارو مي گردند. در سیستم های نوین دارو رسانی، سیستم های با رهایش کنترل شده (Controlled- Released) سیستم هایی هستند که در آنها سرعت آزاد سازی دارو به طرق مختلف تحت کنترل در آمده و در محدوده زمانی مشخص و با سرعت معین آزاد می گردد.  به منظور تایید کیفی و کمی داروها ، آزمون ﻫﺎي ﻣﺨﺘﻠﻔﯽ از جمله آزﻣﻮن اﻧﺤﻼل ﺑﺮ روي فرآورده های داروﯾﯽ اﻧﺠﺎم ﻣﯽ ﺷﻮد. آغاز توسعه فرایند آزمون انحلال برای حوزه دارو در حدود 100 سال پیش بوده و از آن زمان تا کنون نیز پیشرفت های قابل توجه ای نموده است .علاقه به فرایند آزمون انحلال دارو از زمانی که انحلال به عنوان فاکتور مهمی در فراهمی زیستی دارو[[1]](#footnote-1) در دهه 50 مطرح گردید رشد نمود.  انحلال، فرایندی است که در ان یک ماده حل شدنی وارد محلول میشود. در صنعت داروسازی، انحلال را می توان به عنوان مقدار مواد دارویی که در واحد زمان و در شرایط استاندارد بین مایع / جامد، دما و ترکیب حلال در محلول وارد میشود، تعریف نمود.  آزمون انحلال فراورده های دارویی به عنوان یک آزمون کنترل کیفیت روزمره نقش تعیین کننده ای در کیفیت محصول داشته و همچنین نقش مهمی در توسعه دارو ایفا نموده است.  آزمون انحلال یک آزمایش رسمی است که توسط فارماکوپه ها برای ارزیابی رهایش دارو از اشکال مختلف داروها استفاده می شود. در میان تست های مختلفی که بر روی مواد دارویی انجام می شود، آزمون انحلال، به عنوان یک آزمون قابل اعتماد حساس و همچنین ابزار پیش بینی کننده رفتار فراهمی زیستی دارو در آزمایشهای درون تنی(*in vivo* )میباشد.]1-7[  کاربردهایی از مطالعات آزمون انحلال در آزمایشهای برون تنی(*in vitro* ): ]6-7[   1. انحلال برون تنی یک فرم از اشکال مختلف دارویی به عنوان هدف اولیه در توصیف فرمولاسیون و همچنین توصیف خواص زیست دارویی یک فراورده دارویی بکار رفته است. 2. آزمون انحلال یک روش استاندارد ذکر شده به منظور اطمینان از تکرار پذیری تولید بچ به بچ فراورده های خوراکی داروها میباشد. 3. آزمون انحلال به توسعه محصول در واحد تحقیق و توسعه کمک میکند. 4. روش کنترل کیفیت برای نظارت بر یکنواختی و تکرار پذیری تولید فراورده در هر بچ. 5. جهت مطالعات پیش فرمولاسیون در انتخاب داروی مورد نظر 6. شبیه سازی اثرات غذایی بر فراهمی زیستی دارو 7. پیش بینی جذب / همبستگی in vivo- in vitro 8. برای اثبات فرآیندهای کنترل و تضمین کیفیت دارو 9. جهت بررسی میزان پایداری دارو در طول زمان 10. بررسی تاثیر تغییرات جزئی در فرمولاسیون   بررسی تغییر محل تولید فرآورده دارویی بر کیفیت فراورده تولیدی |
| 1. **پیشینه‌ و خلاصه‌ی اختراع** |
| اساس تحقیق در آزمون انحلال از سال 1897 پایه گذاری شد. از آن زمان تا کنون نیز این آزمون مسیر تکامل در بازه های زمانی مختلف را به شرح ذیل طی نموده است:  ]1897-19608-11[  - انجام اولین آزمون های انحلال و انتشار مقاله "نرخ حلالیت مواد جامد در محلول خود و پیشنهاد نرخ انحلال کنترل شده توسط لایه ای از محلول اشباع که به سرعت در اطراف یک ذره جامد تشکیل میشود".  - رابطه بین میزان انحلال و ضریب انتشار  - آزمایشات به منظور یافتن ارتباط *in vitro/in vivo* آغاز شد  - در سال 1934،فارماکوپه هلوتیکا( Pharmacopoeia Helvetica )سوئیس اولین سیستم نظارتی بود که ازمون زمان باز شدن برای قرص ها را معرفی نمود.  ]1950-198012-20[   * زمان باز شدن قرص ها به یک روش رسمی USP تبدیل شد * اولین آزمون انحلال رسمی برای فراورده های دارویی جامد با استفاده از یک سبد چرخشی توسط USP 18 در سال 1970 به ثبت رسید. * روش ظروف چرخشی برای مطالعه فرآورده های دارویی آهسته رهش توسعه داده شد. * دستورالعمل FDA برای آزمون انحلال منتشر شد. * USP توسعه کالیبراسیون برای آزمون انحلال را آغاز نمود.   ]1980-200021-27[   * آزمون انحلال به عنوان یک ابزار ضروری برای توسعه و ارزیابی فرمولاسیونهای فراورده های دارویی آهسته رهش به وجود آمد. * در این دوره تاکید اصلی بر این است که آزمون انحلال به عنوان یک ابزار پیش آگهی از نحوه جذب داروهای خوراکی است. * طبقه بندی همبستگی *in vitro/in vivo* توسط [[2]](#footnote-2)USP * تجهیزات آزمون انحلال رسمی مانند سیلندر چرخان[[3]](#footnote-3)، دیسک متحرک متناوب[[4]](#footnote-4)، سیلندر متحرک متناوب[[5]](#footnote-5)، جریان داخل سل[[6]](#footnote-6) معرفی گردید.   دستگاه های آزمون انحلال رسمی ]28-33[  بدلیل تفاوت مشخص در طراحی فرمولاسیون بین اشکال جدید دارویی که باعث ایجاد خواص بسیار مختلف فیزیکوشیمی در آنها میشود، طراحی یک سیستم مجزا که احتمال استفاده در آزمون انحلال برای همه اشکال جدید را دارا باشد امکان پذیر نمیباشد.  بعبارت دیگر دستگاه ها، روشها و تکنیک های مختلف بر اساس اشکال مختلف دارویی،انواع فرمولاسیون یا حتی فراورده خاص بکار گرفته میشوند. دستگاه های آزمون انحلال فارماکوپه امروزه برای بررسی انحلال بسیاری از داروها استفاده می شوند(جدول 1).  جدول.1- لیست دستگاه های آزمون انحلال فارماکوپه و کاربرد آنها   |  | | --- | | ردیف نام رسمی ویژگی اصلی دستگاه ها کاربرد | | 1. دستگاه USP-1 بسکت یا سبد قرص ها، گپسول ها، اشکال دارویی شناور 2. دستگاه USP-2 پدالی قرص ها، گپسول ها،فرم های روده ای 3. دستگاه USP-3 سیلندر متحرک فرآورده های دارویی طولانی اثر 4. دستگاه USP-4 جریان داخل سل سوسپانسیون ها، کاشتنی ها، پودرها 5. دستگاه USP-5 پدال روی دیسک سامانه های انتقال دارو از طریق پوست 6. دستگاه USP-6 سیلندر سامانه های انتقال دارو از طریق پوست 7. دستگاه USP-7 دیسک متحرک فرآورده های دارویی طولانی اثر |   دستگاه آزمون انحلال فارماکوپه ی 4 دارای شرایط سینک بوده و میتواند به صورت پیوسته محلول رهایش را در دو حالت سیکل باز و بسته داخل محیط رهایش وارد نماید. از این دستگاه برای بررسی سامانه های حامل دارو مانند سامانه های آهسته رهش( کاشتنی ها ، هیدروژل ها و ...) نیز استفاده می شود. اما همانگونه که اشاره شد اگر از این دستگاه برای آزمون انحلال داروهای آهسته رهش حساس به شرایط محیطی استفاده شود تعداد آزمایشهای مورد نیاز بسیار زیاد بوده و زمان و هزینه های مترتب بر آن نیز افزایش میابد. به منظور حل این مشکل دستگاه آزمون انحلال داروهای حساس با شرایط ذیل طراحی گردید. |
| 1. **توصیف دقیق اختراع (Description)** |

|  |
| --- |
| در این اختراع به ارائه دستگاه آزمون انحلال پرداخته شده است، به گونه ای که به ﭘﺎﯾﺪار ﻧﻤﻮدن شرایط آزمون داروﻫﺎی آهسته رهش منجر شده و از ﺣﺠﻢ آزﻣﺎﯾﺸﻬﺎي ﻣﻮرد ﻧﯿﺎز ﺗﺎ ﺣﺪ اﻣﮑﺎن کم نماید. از آﻧﺠﺎﯾﯿﮑﻪ دﻣﺎ ﻧﻘﺶ مهمی را در ﺗﺨﺮﯾﺐ اﯾﻦ ﮔﺮوه از داروﻫﺎ اﯾﻔﺎ می نماید، ﻟﺬا در این اختراع برای محفظه محیط رهایش و مخزن جمع­آوری نمونه که ﻣﺤﻠﻮل ﺧﺎرج ﺷﺪه از ﻣﺤﯿﻂ رﻫﺎﯾﺶ ﺣﺎوي دارو در آن قرار می گیرد، به صورت مجزا اﺗﺎﻗﮏ های ﺗﻨﻈﯿﻢ دﻣﺎ تعبیه شده است تا بتوان دﻣﺎي ﺑﻬﯿﻨﻪ ﺟﻬﺖ ﺣﺪاﮐﺜﺮ ﻧﻤﻮدن ﭘﺎﯾﺪاري دارو را اﻧﺘﺨﺎب و اﻋﻤﺎل نمود.  دستگاه مورد نظر نسخه جدید و توسعه یافته دستگاه آزمون انحلال فارماکوپه 4 امریکا بوده و شامل بخشهای ذیل میباشد:   1. مخزن محلول رهایش : در این مخزن محلول رهایش تازه جهت انتقال به محفظه محیط رهایش نگهداری میشود. 2. شیر برقی: شیر اتوماتیک برقی که یک شیر سه طرفه میباشد، از یک سو به مخزن نگهداری محلول رهایش و از سوی دیگر به سرنگ متصل بوده و از طرفی نیز به شلنگ انتقال محلول به محفظه محیط رهایش وصل گردیده و تحت کنترل پمپ سرنگی میباشد. از این شیر جهت پر کردن سرنگ از محلول رهایش از مخزن این محلول و انتقال آن به محفظه محیط رهایش استفاده میشود. 3. پمپ سرنگی: این پمپ در وهله اول با فرمان دادن به شیر خوکار برقی ، سرنگ را از محلول رهایش پر نموده و سپس آنرا به محفظه رهایش منتقل می نماید. نقش اصلی این پمپ تنظیم زمان رهایش دارو در محیط رهایش بواسطه تنظیم میزان جریان محلول رهایش میباشد. 4. سرنگ : سرنگ، بسته به نوع و زمان مورد نیاز در آزمایشها میتواند حجم های مختلفی داشته باشد. این سرنگ به پمپ تزریق متصل بوده که با برنامه تنظیم شده پمپ تزریقی، ابتدا از محلول رهایش موجود در مخزن پر شده و سپس با توجه به حجم و زمان مورد نیاز از محلول رهایش بر اساس میزان فشار اعمال شده بر پیستون آن در بازه های زمانی مشخص حجم معینی از محلول رهایش از سرنگ خارج و به سمت محفظه محیط رهایش روانه میشود. 5. شلنگ انتقال محلول رهایش : شلنگ سیلیکونی است که وظیفه انتقال محلول رهایش از سرنگ به محفظه محیط رهایش را دارد. این شلنگ در حمام همدما کننده به منظور انتقال حرارت بهتر به صورت مار پیچ( کویل) قرار گرفته است. 6. حمام همدما کننده محلول و محیط رهایش : این حمام یک ظرف شیشه ای حاوی مایع (معمولا آب) میباشد. با توجه به قرار گیری محفظه رهایش در این ظرف، هم دما شدن محلول رهایش( دمای محیط) با دمای محیط رهایش در اینجا صورت میگیرد. 7. گرم کننده: جهت تنظیم دمای حمام همدما کننده محلول و محیط رهایش از هیتر استفاده میشود. 8. اتاقک تنظیم دمای محیط رهایش: به منظور شبیه سازی بیشتر بین محیط آزمایشگاه و محیط داخلی بدن که دارو در آن آزاد میگردد، معمولا دمای محفظه محیط رهایش با دمای محیط بدن ()یکسان سازی میگردد. این اتاقک دارای دو عملکرد اصلی میباشد:   الف: بعنوان حمام همدما کننده عمل مینماید.  ب: تنظیم دما برای محفظه محیط رهایش که در این اتاقک قرار گرفته است.  اجزاء تشکیل دهنده اتاقک مذکور به شرح ذیل میباشد:   * حمام شیشه ای : این حمام یک ظرف شیشه ای حاوی مایع (معمولا آب) می باشد. طراحی حمام شیشه ای به گونه ای است که محفظه محیط رهایش در آن نصب و از سطح جانبی حمام شیشه ای و از طریق سوراخ هایی که در این سطح ایجاد شده، نمونه ها از محفظه محیط رهایش خارج میشوند. * درب حمام شیشه ای : این درب از جنس شیشه میباشد. همچنین جهت ورود شلنگ محلول رهایش به داخل حمام شیشه ای، سوراخهایی در سطح آن تعبیه گردیده است. * گرم کننده: جهت تنظیم دمای مورد نیاز محیط رهایش از هیتر استفاده میشود. * محفظه محیط رهایش و فیلتر: محفظه ای است که آزاد سازی فراورده دارویی در محلول رهایش درون آن صورت میپذیرد. در این محفظه فرآورده دارویی و محلول رهایش قرار می گیرند.   یک فیلتر در خروجی محفظه محیط رهایش جهت جلوگیری از خروج ذرات جدا شده از سامانه های دارویی آهسته رهش تعبیه شده است.   1. اتاقک تنظیم دمای مخزن نگهداری نمونه ها (محلول رهایش و فراورده دارویی حل شده در آن): عملکرد اصلی این اتاقک که مخزن نمونه ها در آن واقع گردیده است، تنظیم دمای مناسب و مورد نیاز جهت پایدار سازی فراورده دارویی آزاد شده در محلول رهایش برای مدت زمان طولانی در مخزن نگهداری نمونه ها میباشد. اجزاء تشکیل دهنده اتاقک مذکور به شرح ذیل میباشد:  * حمام شیشه ای : این حمام یک ظرف شیشه ای حاوی مایع می باشد. * نگهدارنده مخازن نمونه ها : نقش این نگهدارنده در فضای اتاقک، حفظ تعادل و نگهداری مخازن نمونه ها در حمام شیشه ای میباشد. * خنک کننده : جهت تامین دمای مورد نیاز مخازن نمونه ها از چیلر استفاده میشود. * مخزن نگهداری نمونه ها : این مخازن جهت جمع آوری و نگهداری نمونه های خارج شده از محفظه محیط رهایش در دما و شرایط مناسب مورد استفاده قرار میگیرند.   مزایای این اختراع عبارت است از:   1. تعداد آزمون های رهایش به میزان قابل ملاحظه ای کاهش می یابد. 2. امکان تعین میزان رهایش فرآورده های کم محلول میسر میگردد. 3. نفر ساعت کاری و به طبع نیروی انسانی مورد نیاز کاهش می یابد. 4. سرعت عمل افزایش می یابد.   هزینه های مربوطه بشدت کاهش میابد. |
| 1. **ذكر صريح كاربرد صنعتي اختراع** |
| کاربردهای دستگاه SDDTA:  این دستگاه در صنایع ذیل دارای کاربرد می باشد:   1. صنایع دارویی 2. صنایع غذایی 3. تجهیزات پزشکی 4. صنایع شیمیایی   در همه صنایع فوق جهت اندازه گیری مواد موثره و ارزشمند محصولاتی که به مصرف موجودات زنده میرسند از آزمون انحلال استفاده میگردد و این اختراع میتواند به بررسی و تعین مقدار انحلال محصولاتی که به شرایط محیطی مانند دما حساس هستند کمک شایانی نماید. |
| 1. **توضیح سایر مستندات** |
| **ساختار SDDTA**  ساختار کلی این دستگاه بدین صورت است که محلول رهایش درون مخزن خود قرار می گیرد. این مخزن از طریق یک رابط به شیر اتوماتیک برقی وصل می گردد. شیر اتوماتیک برقی نیز به سرنگ و شیلنگ سیلیکونی انتقال محلول رهایش متصل می شود. همچنین شیر اتوماتیک برقی از طریق کابل به پمپ تزریق متصل گردیده تا از این طریق برنامه های تنظیم شده مربوط به پمپ را اجرا نماید. اتاقک تنظیم دمای محیط رهایش قطعه بعدی دستگاه است که شیلنگ سیلیکونی انتقال محلول رهایش با عبور از سوراخهای تعبیه شده در درب شیشه ای این بخش وارد فضای حمام شیشه ای اتاقک می گردد. شیلنگ انتقال محلول رهایش در ادامه به محفظه محیط رهایش متصل می شود. این محفظه نیز در حمام شیشه ای اتاقک تنظیم دمای محیط رهایش نصب گردیده است. اتاقک تنظیم دمای مخزن نگهداری نمونه ها بخش بعدی دستگاه است که خروجی محفظه محیط رهایش با عبور از سوراخ تعبیه شده در سطح جانبی حمام شیشه ای به این مخزن که در اتاقک تنظیم دمای مخزن نگهداری نمونه ها قرار گرفته، متصل می شود.  **نحوه عملکرد SDDTA:**  عملکرد این دستگاه نیز بدین صورت است که پس از تهیه محلول رهایش (معمولا بافر فسفات pH=7.4 که شباهت بیشتری با محیط بدن دارد) مخزن محلول رهایش با آن پر می گردد. به منظور پر کردن خودکار سرنگ از محلول رهایش دربازه های زمانی مختلف و بر اساس حجم سرنگ از پمپ سرنگی استفاده می شود. از طریق شیر اتوماتیک برقی سه طرفه که همزمان به مخزن نگهداری محلول رهایش، سرنگ و شیلنگ انتقال محلول رهایش متصل است، محلول رهایش از طریق شیلنگ به محفظه محیط رهایش انتقال می یابد. به منظور جلوگیری از تنش دمایی ناشی از اختلاف دمای بین محلول رهایش در مخزن نگهداری آن (معمولا دمای محیط) و محیط رهایش (معمولا 37 درجه سانتی گراد)، شیلنگ انتقال به صورت مارپیچ از درون اتاقک تنظیم دمای محیط رهایش عبور نموده تا دمای آن در زمان ورود به محفظه با دمای محفظه یکسان گردد. با این عمل داروی موجود در محیط رهایش در وضعیت پایدار دمایی قرار می گیرد.  پس از ورود محلول رهایش به درون محفظه محیط رهایش، آزاد سازی فرآورده دارویی از اشکال مختلف دارویی در شرایطی مشابه با درون بدن (دمای 37 درجه سانتی گراد) آغاز می گردد. بر اساس میزان زمان پایداری فرآورده آزاد شده در دمای محیط رهایش، برنامه تزریق محلول رهایش تازه به محفظه در پمپ تزریقی تنظیم می شود.  با ورود محلول رهایش تازه، محلول رهایش حاوی فرآورده آزاد شده از محفظه خارج و در مخزن نگهداری نمونه جمع آوری می گردد. به منظور ایجاد شرایط بهینه جهت رهایش فرآورده دارویی، محفظه محیط رهایش به گونه ای طراحی گردیده تا خروج محلول رهایش از سطح صورت پذیرد، در حالیکه محلول رهایش تازه در کف محفظه محیط رهایش وارد می شود. این طراحی باعث می گردد تا از اشباع شدگی فرآورده دارویی در محفظه محیط رهایش جلوگیری شده و به محلول رهایش تازه فرصت کافی جهت حل فرآورده در حال آزاد شدن داده شود.  با توجه به عدم پایداری فرآورده های آزاد شده در محیط رهایش برای مدت زمان طولانی در دمای این محیط، نمونه ها پس از سپری شدن زمان مورد نیاز از محفظه محیط رهایش خارج و به مخزن نگهداری در دمای بهینه پایدار برای مدت طولانی منتقل می گردند.  این مخزن در اتاقک تنظیم دمای مخزن نگهداری نمونه ها قرار دارد تا امکان تنظیم شرایط دمایی برای آن فراهم باشد. همچنین می توان جهت افزایش پایداری فرآورده آزاد شده افزودنی های پایدار کننده فرآورده را نیز به مخزن نگهداری اضافه نمود که با این عمل نیز میزان ماندگاری فرآورده می تواند به میزان قابل توجهی افزایش یابد. در این شرایط انجام آزمون انحلال در بازه های زمانی طولانی تر امکان پذیر می گردد. بسیاری از فرآورده­های دارویی که در دمای 37 درجه سانتی گراد فقط برای چند ساعت پایدار هستند، در دمای پایین تر (حدود 8-2 درجه سانتی گراد) و یا در حضور افزودنی های پایدار کننده می توانند برای چندین روز پایدار باقی بمانند و امکان بررسی و انجام آزمون انحلال برای بازه زمانی طولانی تر را فراهم نمایند. در شکل 1 نمای شماتیک اختراع نمایش داده شده است    شکل 1 |
| 1. **بیان نوآوری‌ها و ادعاهای اصلی** |
| 1. بهبود و توسعه دستگاه آزمون انحلال فارماکوپه 4 امریکا و طراحی دستگاه آزمون انحلال پیوسته دارو برای اشکال مختلف داروهای حساس به شرایط محیطی از جمله دما 2. قابلیت تنظیم دمای محلول رهایش در بخشهای مختلف از دستگاه از قبیل قبل از ورود به محفظه محیط رهایش، محفظه محیط رهایش و مخزن جمع آوری نمونه­ها 3. امکان استفاده از افزودنی ها برای پایدار سازی داروی رها شده در مخزن جمع آوری و نگهداری و پایدار نمودن داروی رها شده در این مخزن |

1. Bioavailability - [↑](#footnote-ref-1)
2. - U.S Pharmacopeia [↑](#footnote-ref-2)
3. - Rotating cylinder [↑](#footnote-ref-3)
4. - Reciprocating disk [↑](#footnote-ref-4)
5. -Rreciprocating cylinder [↑](#footnote-ref-5)
6. - Flow through cell introduced [↑](#footnote-ref-6)