

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 086**

51 Int. Cl.:

B01F 1/00 (2006.01)
B01F 3/12 (2006.01)
B01F 5/10 (2006.01)
B01F 11/02 (2006.01)
B01F 15/04 (2006.01)
G01N 1/40 (2006.01)
B01F 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2009 E 09784893 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 2326411**

54 Título: **Sistema de extracción y método relacionado**

30 Prioridad:

18.08.2008 GB 0815093

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

26.04.2013

73 Titular/es:

**PA KNOWLEDGE LIMITED (100.0%)
123 Buckingham Palace Road
London SW1W 9SR, GB**

72 Inventor/es:

**HOWELLS, JONATHAN, SPENCER y
DEANE, KEVIN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 086 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

Sistema de extracción y método relacionado

5 La presente invención se refiere a un sistema de extracción rápido y un método para distribuir un producto de ensayo en un fluido de extracción.

10 Ya se conoce cómo tomar un producto sólido, tal como un producto farmacéutico, para ensayar y para distribuir ese producto en un fluido de extracción, por ejemplo al disolver ese producto o al proporcionar ese producto en suspensión, para ensayos posteriores. Se sabe cómo hacer esto usando químicos analíticos preparados que trabajan en laboratorios utilizando materiales de vidrio volumétricos tradicionales. Los materiales de vidrio son típicamente matraces y pipetas calibrados de la clase más alta de calidad disponible.

15 Un producto farmacéutico, tal como un comprimido, se añade a un matraz volumétrico de vidrio que se llena entonces parcialmente con el líquido de extracción. El matraz se agita suavemente o se remueve o se ubica en un baño ultrasónico para disgregar el comprimido. Este proceso se conoce como etapa de extracción del producto y es el mayor cuello de botella en todo el proceso de ensayo. La razón de la baja productividad del proceso de ensayo es que los matraces volumétricos son frágiles y no pueden ser usados en procesos de mezcla vigorosos. Por lo tanto, el método existente es de baja energía y, por consiguiente, un método de extracción lento. Esta etapa de extracción puede demorarse desde algunos minutos hasta varias horas dependiendo del producto. Los matraces se revisan frecuentemente por químicos analíticos, y el proceso puede ser variable. Los matraces, entonces, se enrasan con más líquido de extracción y finalmente se filtran para obtener una solución clara. Normalmente, el filtrado se diluye con precisión utilizando más matraces y pipetas. Puede ensayarse entonces con una técnica de análisis apropiada, por ejemplo utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

25 El proceso consume mucho tiempo y está sujeto a variabilidad. La preparación de muestra de laboratorio en general es un cuello de botella conocido y la preparación manual está sujeta a errores humanos, con muchos resultados atípicos y costosas investigaciones posteriores.

30 Se han propuesto algunas soluciones automatizadas. Sin embargo, estas se basan en recipientes y utilizan robótica que tiene dispositivos de extracción altamente molestos para disgregar los productos.

35 La presente solicitud contempla la extracción para amplios tipos de productos tales como alimentos, materiales, minerales, etc., al igual que productos farmacéuticos. Contempla la obtención de una muestra, que puede ser sólida, a una extracción de líquido para análisis.

40 El documento US 4.247.298 se refiere a la medición del comportamiento de disolución utilizando una celda de flujo continuo, de lecho de barrera de cascada cargado, clasificada por tamaño de poro. La celda que contiene una carga porosa de sólidos multi-particulados insoluble está diseñada para retener, en un flujo de disolvente, sólidos particulados tales como los contenidos en suspensiones y pastas o como resultado de la disgregación de comprimidos, cápsulas o similares. El lecho vertical se carga en capas discretas con partículas inertes con tamaño uniforme, que van desde capas de partículas pequeñas en el fondo hasta capas de partículas grandes en la parte superior. El material sólido para disolver, cuando se introduce en la parte superior, se conduce hacia abajo dentro del lecho por gravedad y el flujo descendente del disolvente, se separa por el lecho en fracciones de tamaño de partícula y se mantiene en contacto con el disolvente en flujo. La celda se usa en junto con medios adecuados para bombear y controlar el flujo del disolvente, para controlar la temperatura ambiente y del disolvente, y para medir la concentración del sólido disuelto en el disolvente efluente. Adicionalmente, se hace referencia también a los documentos WO 2009/141151 A2 (AA,54(3)EPC), US 5142920 A y US 3620675 A (compárese con Directrices [2012] C-V 7,2, 7.3).

50 Es un objetivo de la presente invención al menos reducir los problemas mencionados anteriormente.

55 De acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 15 anexada.

Al conducir el fluido a través de la celda de flujo de esta manera, es posible crear una turbulencia vigorosa.

60 De acuerdo con la presente invención se proporciona un sistema de extracción tal como se define en la reivindicación 1 anexada.

La forma de la celda de flujo es provechosa para disgregar el producto de ensayo.

65 Las ranuras son muy efectivas para permitir que el fluido de extracción continúe fluyendo y para crear una potente turbulencia adicional que incrementa la velocidad de extracción. Pueden inhibir la obturación por el producto de ensayo de la región de extracción. Además, las ranuras pueden ser efectivas para crear turbulencia y vórtices que ayuden en la disgregación del producto de ensayo.

Puede proporcionarse al pasaje interno elementos para promover el flujo rápido, la turbulencia y evitar obturaciones.

La presente invención utiliza un proceso para re-circular continuamente el disolvente de extracción en un bucle cerrado, logrando pases múltiples a través del producto que se mantiene en un recipiente contenedor de la muestra en algún lugar en la trayectoria del fluido. La recirculación se describe en la técnica anterior para diversas celdas de flujo con el propósito de disolver una diversidad de solutos desde matrices sólidas en una manera de flujo continuo. Este proceso de recirculación continua proporciona eficiencias al reciclar continuamente la alícuota inicial de disolvente añadido al bucle sin necesidad de añadir disolvente fresco. Los beneficios que se logran provienen de una operación desatendida sin intervención manual y el proceso puede dejarse aumentando gradualmente la concentración del soluto durante largos periodos de tiempo. Sin embargo, para propósitos de ensayo de laboratorios se requiere una rápida extracción para incrementar la productividad. Se necesita completar la extracción del producto en varios minutos para dar cualquier beneficio al ensayo del producto.

La investigación ha mostrado que para lograr una rápida extracción de comprimidos, se requiere un caudal muy alto para pasar rápidamente sobre la superficie del producto para separar en las capas de la formulación. Cuanto mayor es la turbulencia en el flujo, más agresivo es el efecto, y con caudales muy altos incluso los componentes más duros de los productos erosionan rápidamente. La investigación también ha mostrado que cualquier material insoluble que se libera de los productos en disgregación actúa como un chorro de arena, lo que incrementa adicionalmente la velocidad de extracción del producto.

Los sistemas de re-circulación pueden trabajar bien a caudales bajos, pero tienden a obturarse a caudales altos con potenciales consecuencias desastrosas. Por las razones descritas más adelante, la técnica anterior no puede funcionar para la extracción rápida y se requieren nuevos elementos para sobreponerse a los siguientes problemas:

Un proceso de extracción por percolación tal como se describe en el documento US 2003/0124204 A 1 que utiliza un reciclado de líquido en bucle cerrado en una celda de flujo que contiene un lecho de polvo no permitirá suficiente flujo para lograr cualquier extracción rápida. La percolación es un proceso más adecuado para velocidades de presión baja y caudales bajos, permitiendo tiempo para la difusión lenta de solutos desde una matriz. Incrementar el caudal conducirá a problemas de alta presión y obturaciones. Se requieren elementos adicionales en la celda de flujo para evitar este problema.

Un proceso de flujo laminar controlado tal como se describe en el documento US 5.439.288 para clasificación de partículas por tamaño no proporciona condiciones óptimas para la extracción rápida donde la investigación ha mostrado que se requiere un flujo turbulento rápido. La celda de flujo ultrasónica descrita necesita ser re-diseñada para sostener un producto de ensayo y tener elementos adicionales para promover la turbulencia y para evitar obstrucciones a caudales altos.

Un proceso que se basa en un ciclón tal como se describe en el documento EP 1 152 081 A1 logra un arremolinamiento controlado de disolvente que es sustancialmente laminar y no trabajaría eficientemente si está parcialmente obstruido por un comprimido, que puede ser de tamaño sustancial. Los ciclones trabajan bien para la clasificación de partículas por tamaño pero no ofrecen ventajas para la extracción rápida.

Un proceso de extracción de baja presión en una celda de flujo tal como se describe en el documento WO90/07975 que pretende la extracción de un lecho de resina con el propósito de la síntesis química es preferente a tener un flujo que es sustancialmente laminar para evitar el riesgo del colapso mecánico del lecho. Este tipo de invención no puede funcionar bien cuando es alto el caudal de un líquido en re-circulación ya que no promueve la turbulencia y las condiciones agresivas de extracción.

La presente invención describe la aplicación de una celda de flujo de extracción rápida con elementos novedosos que tiene como fin superar los problemas descritos anteriormente en la técnica anterior existente para hacer que funcione para propósitos de extracción rápida.

Se requieren los siguientes elementos novedosos en la celda de flujo para estimular las siguientes condiciones:

1. Altos caudales del disolvente, donde la presente invención tiene una geometría definida en el recipiente contenedor de la muestra para acelerar el líquido al lado del producto, restringiendo la salida para crear un gran diferencial de presión en la celda. Esto logra un muy alto flujo de líquido en la celda mientras que permite que el resto del circuito de fluido opere con menores caudales, que se pueden lograr a través de una bomba peristáltica, deseable para esta aplicación. La geometría de la celda es sustancialmente una forma cónica que mantiene el producto en contacto con el líquido de aceleración tanto como sea posible. A medida que el producto se erosiona, se desliza adicionalmente por el cono experimentando caudales cada vez mayores y como consecuencia una velocidad de extracción más rápida.
2. La turbulencia en la celda, donde la presente invención tiene elementos adicionales añadidos al recipiente contenedor de la muestra para crear turbulencia adicional o remolinos agresivos en el flujo alrededor del comprimido. En la presente invención, esto se logra teniendo ranuras en la superficie cónica para crear trayectorias complejas para el líquido que se acelera.
3. Elementos adicionales en la salida del recipiente contenedor de la muestra para evitar que ocurran

obturaciones a medida que se disgrega el producto proporcionando pasajes para mantener el caudal alto. En la presente invención, esto se logra definiendo elementos en el agujero de salida que retienen partículas más grandes, pero crean caminos alternativos para el líquido que fluye y previenen obturaciones.

5 4. Elementos adicionales para retener tanto como sea posible partículas más pequeñas o perlas que se disgregan en el cono de modo que se experimente el fluido en su caudal más alto. En la presente invención, esto se logra teniendo un material de filtro de alambre o de malla o grueso cerca o en el agujero de salida para atrapar partículas o perlas sin atenuar el caudal del líquido.

10 A pesar de que varias secciones transversales ahusadas diferentes serían efectivas para realizar la presente invención, típicamente la región de extracción es sustancialmente cónica con lados escalonados o lisos.

Preferentemente, el ángulo incluido de la región de extracción cónica es sustancialmente de 55°.

15 Ángulos similares serán igualmente efectivos para otras formas de producto de región de extracción ahusada. Son posibles ángulos entre 40° y 70°, o más preferentemente, entre 50° y 60°.

20 Para la región de extracción, las paredes que definen el pasaje interior tienen una forma que define una pluralidad de ranuras lado a lado alrededor del pasaje interno, extendiéndose cada una de las ranuras al menos parcialmente desde el extremo aguas arriba hasta el extremo aguas abajo. Sin embargo, preferentemente, adyacente al extremo aguas arriba se proporciona una primera pluralidad de dichas ranuras y adyacente al extremo aguas abajo se proporciona una segunda pluralidad de dichas ranuras.

Esto permite conseguir diferentes efectos en diferentes partes a lo largo de la longitud de la región de extracción.

25 Preferentemente, la primera pluralidad es mayor que la segunda pluralidad.

30 De esta manera, las ranuras de tamaño similar pueden proporcionarse alrededor de la circunferencia más grande adyacente al extremo aguas arriba y un número menor de ranuras puede proporcionarse alrededor de la circunferencia más pequeña adyacente al extremo aguas abajo.

Es posible que la primera pluralidad sea de aproximadamente 10 y la segunda pluralidad sea aproximadamente 4.

35 El recipiente contenedor de la muestra/la celda de flujo puede ser de cualquier volumen y puede proporcionarse de acuerdo con las necesidades del usuario y del tipo de producto a ensayar. Sin embargo, típicamente, para productos farmacéuticos conocidos es preferible que la celda de flujo tenga un volumen interno entre 5 ml y 100 ml.

Esto permite contener y distribuir la mayor parte de productos farmacéuticos de tamaños típicos tal como se requiere.

40 El área interna de sección transversal del extremo aguas arriba está preferentemente en la región de 500 mm². Donde la región de extracción es cónica, esto equivale a un diámetro de aproximadamente 25 mm.

45 De esta manera, pueden insertarse los productos farmacéuticos más típicos en de la región de extracción desde el extremo aguas arriba.

En contraste, para tal región de extracción, el área interna de sección transversal del extremo aguas abajo es aproximadamente de 3 mm². Esto es provechoso al proporcionar el incremento deseado en el caudal para la erosión y disgregación del producto de ensayo.

50 En algunas disposiciones, el orificio en el extremo de salida puede ser de tamaño variable, en particular estrechándose para incrementar la aceleración del líquido para obtener una extracción más vigorosa o ensanchándose si sucede una obturación.

55 Preferentemente, en una posición aguas abajo del extremo aguas arriba, se proporciona un elemento de malla que puentea el pasaje interno para retener el producto de ensayo.

60 Cuando se disgrega un producto de ensayo, partes del producto de ensayo pueden desprenderse. Sin embargo, es preferible que estas se retengan en la región de extracción tanto como sea posible. La malla puede ayudar a retener partes relativamente pequeñas del producto de ensayo que se han desprendido.

El elemento de malla puede proporcionarse en o aguas abajo del extremo aguas abajo de la región de extracción. Como alternativa, el elemento de malla puede proporcionarse en una posición entre el extremo aguas arriba y el extremo aguas abajo.

65 Cuando se proporcionan una primera y una segunda pluralidad de ranuras en la región de extracción, puede proporcionarse el elemento de malla en una posición entre estos dos conjuntos de ranuras.

ES 2 402 086 T3

Es puede ser conveniente en la construcción. En particular, la región de extracción, que tiene dos conjuntos de ranuras puede estar hecha de dos componentes, incluyendo cada uno un conjunto de ranuras respectivo. Puede ubicarse entonces el elemento de malla entre estos dos componentes.

- 5 El elemento de malla puede construirse como un filtro o puede ser solo un alambre individual.

Para productos de ensayo típicos, se propone que es apropiada una malla con capacidad para retener partículas en la región de 0,3 mm de tamaño.

- 10 El fluido de extracción puede re-circular por succión desde el extremo aguas abajo de la celda de flujo o bombeando hacia el extremo aguas arriba de la celda de flujo.

Puede controlarse la temperatura del fluido de extracción, por ejemplo con temperaturas más altas para velocidades de extracción aumentadas. Se proponen temperaturas entre 10 °C y 70 °C.

- 15 Para mejorar adicionalmente la disgregación del producto de ensayo, el sistema puede incluir un generador de vibración ultrasónica. Este se configura para introducir vibraciones ultrasónicas en la celda de flujo.

Las vibraciones ultrasónicas pueden ser ventajosas para ayudar a disgregar el producto de ensayo.

- 20 Puede suministrarse internamente la vibración ultrasónica (por ejemplo usando un sonotrodo) o externamente a través de las paredes de la celda de flujo.

- 25 En una realización preferida, el sistema incluye adicionalmente una válvula de salida que proporciona comunicación fluida entre el extremo aguas abajo y selectivamente uno de la entrada de la bomba y un puerto de recogida desde donde puede recogerse el fluido del sistema.

- 30 De esta manera, una vez que se ha distribuido completamente el producto de ensayo en el fluido de extracción, la válvula puede conectar el extremo aguas abajo de la región de extracción al puerto de recogida de modo que puede recogerse el fluido de extracción.

Preferentemente, se proporciona un filtro aguas arriba del puerto de recogida para proporcionar un filtrado del fluido de extracción en el puerto de recogida.

- 35 Puede proporcionarse un medidor aguas abajo del extremo aguas abajo. Este puede configurarse para medir las propiedades del fluido de extracción que fluye desde el extremo aguas abajo y para emitir una señal correspondiente.

- 40 El medidor proporciona preferentemente información que indica cuando el producto de ensayo ha sido distribuido completamente a través del fluido de extracción.

El medidor puede incluir uno que pueda medir absorción no específica (por ejemplo, medidor de turbidez) o uno que pueda detectar una absorción específica, por ejemplo una sonda para UV (Espectrofotométrico Ultra-Violeta), IR (infrarrojo) o NIR (infrarrojo cercano).

- 45 El sistema incluye preferentemente un controlador configurado para controlar la bomba para bombear el fluido de extracción bajo presión desde el extremo aguas abajo hacia el extremo aguas arriba para recircular el fluido de extracción.

- 50 También puede configurarse el controlador para analizar la señal emitida desde el medidor y para determinar, a partir del análisis, cuándo el producto de ensayo está completamente distribuido en el fluido de extracción.

- 55 De esta manera, el sistema puede automatizarse completamente. En particular, puede configurarse el controlador para disminuir la velocidad de la bomba y controlar la válvula de salida para conectar el extremo aguas abajo al puerto de recogida cuando se determine que el producto de ensayo está completamente distribuido en el fluido de extracción.

- 60 El controlador es preferentemente capaz de determinar cuando suceden obturaciones en el sistema. Esta determinación puede lograrse monitoreando el rendimiento de la bomba y/o la información obtenida por el medidor.

Por lo tanto, preferentemente, el controlador está adicionalmente configurado para revertir la dirección de bombeo de la bomba cuando se determina una obturación.

- 65 De esta manera, el sistema es capaz de eliminar fácilmente las obturaciones.

Es también posible incluir un perno móvil que se eleva para desbloquear la salida.

Cuando se proporciona un extremo de salida de tamaño variable, esto puede controlarse en respuesta a obturaciones detectadas.

5 La invención se entenderá más claramente a partir de la siguiente descripción, dada a modo de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

10 La Fig. 1 ilustra esquemáticamente un sistema que incorpora la presente invención;
 la Fig. 2 ilustra esquemáticamente una región de extracción preferida de la presente invención;
 la Fig. 3 ilustra esquemáticamente el extremo aguas abajo de la región de extracción de la Figura 2;
 la Fig. 4 ilustra una malla para la región de extracción de la Figura 2;
 las Figuras 5(a) y (b) ilustran esquemáticamente una realización alternativa del sistema; y
 las Figuras 6 y 7 ilustran ejemplos de implementaciones de sistemas de la presente invención.

15 Se describe en el presente documento un sistema mejorado para usar para la preparación de muestra para contenido de fármaco de productos farmacéuticos. Pueden usarse otros sistemas similares para la extracción con otros tipos de productos tales como alimentos, materiales, minerales, etc.

20 Con la presente invención, se hace posible automatizar la labor de preparación de muestras. Esto puede estar integrado estrechamente en un instrumento de ensayo, tal como se usa para realizar Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC). La invención puede realizarse como un proceso simple que puede hacerse fiable y repetible. Pueden derivarse realizaciones que se cambian de escala como instrumentos científicos compactos, más que grandes dispositivos robóticos, y son adecuados para el uso en laboratorios. En particular, por virtud de la presente invención, no es necesario usar dispositivos mecánicos intrusivos, tales como homogenizadores, para disgregar los comprimidos tal como se ha propuesto anteriormente. También se puede hacer el ciclo de limpieza más rápidamente.

30 Tal como se verá de la descripción a continuación, también se hace posible integrar realizaciones de la invención con HPLC, por lo tanto dándole nuevas herramientas a los analistas que complementen la manera como trabajan y que aportan mayor productividad y mejor calidad.

Un sistema que se realiza en la presente invención se ilustra esquemáticamente en la Figura 1 de los dibujos adjuntos.

35 El sistema incluye una celda (2) de flujo que define un pasaje (4) interno que conduce desde una entrada (6) de fluido hacia una salida (8) de fluido.

Entre la entrada (6) de fluido y la salida (8) de fluido, hay una región (10) de extracción que tiene un extremo (12) aguas arriba y un extremo (14) aguas abajo.

40 Un fluido de extracción, por ejemplo un líquido de extracción de cualquier tipo conocido, es capaz de pasar a través de la celda (2) de flujo desde la entrada (6) de fluido, a través de la región de extracción por el extremo (12) aguas arriba y el extremo (14) aguas abajo y fuera de la salida (8) de fluido. Tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1, este fluido puede bombearse entonces, a través de la bomba (16), de vuelta hacia la entrada (6) de fluido para re-circular el fluido de extracción alrededor del sistema. Preferentemente, el fluido de extracción se bombea bajo alta presión.

50 En uso, se inserta un producto (20) de ensayo, tal como un comprimido o una pluralidad de perlas, en la celda (2) de flujo y luego un controlador (22) controla la bomba (16) para re-circular el fluido de extracción a través de la celda (2) de flujo hasta que el producto (20) de ensayo se haya disgregado o disuelto completamente y distribuido a través del fluido de extracción, por ejemplo en solución o como una suspensión.

55 El fluido de extracción puede reciclarse al succionarse fuera de la celda o bombearse a través, dependiendo de dónde esté ubicada la bomba en el ciclo. Para un sistema sin sellar, la succión puede solo lograr presiones de hasta 0,10 MPa, mientras que el bombeo positivo en el extremo de entrada puede lograr presiones mucho más altas.

La celda de flujo puede llenarse completa o solo parcialmente con fluido de extracción dado que hay presente suficiente líquido para acoplarse con cualquier vibración ultrasónica que pueda estar siendo usada.

60 Preferentemente, cuando está llena solo parcialmente, si se bombea un fluido de extracción a través de la entrada, puede proporcionarse un potente chorro de fluido que ayuda a erosionar el producto (20) de ensayo y cortarlo/detonarlo dentro de la celda de flujo.

65 Las realizaciones preferidas recirculan el fluido de extracción con un caudal en la región de 3 litros por minuto. Se apreciará que la velocidad de la extracción del producto está en relación con el caudal y caudales más rápidos incrementarán la velocidad de extracción.

Es posible controlar la temperatura del fluido. Temperaturas más altas pueden usarse para aumentar la velocidad de extracción y pueden usarse temperaturas más bajas para productos sensibles a la temperatura, por ejemplo los que se degradan en solución. Se consideran temperaturas entre 10 °C y 70 °C.

5 El tamaño particular de la celda (2) de flujo puede escogerse de acuerdo con la cantidad de producto (20) de ensayo, por ejemplo el número de comprimidos, que se van a extraer simultáneamente. Pueden proporcionarse celdas de flujo pequeñas para usarse con productos individuales y pueden tener típicamente un volumen interno de 5 ml a 20 ml. Celdas de flujo más grandes pueden dar cabida a productos múltiples y pueden tener volúmenes típicamente de 20 ml a 100 ml.

10 El tamaño del extremo (12) aguas arriba de la región (10) de extracción se escoge de acuerdo con el producto de ensayo más grande que se busca usar con la celda (2) de flujo. Para dosificaciones farmacéuticas típicas, se considera que un extremo (12) aguas arriba de aproximadamente 25 mm de diámetro sería suficiente, dada un área interna de sección transversal de aproximadamente 500 mm².

15 Como se discutirá en gran detalle a continuación, el extremo (14) aguas abajo de la región (10) de extracción tiene un área interna de sección transversal más pequeña. Se considera que un extremo aguas abajo típico que tiene un área interna de sección transversal de 3 mm² da un caudal de líquido adecuado. El extremo (14) aguas abajo puede hacerse de tamaño variable, al igual que la salida (8) de fluido en caso de que sea apropiado.

20 La celda (2) de flujo permite la extracción rápida y también proporciona una técnica de preparación de muestra no invasiva que puede transformar un producto (20) de ensayo con una matriz sólida, tal como formas de dosificación farmacéutica o material de alimentos, en líquido homogéneo completamente disgregado o suspensión para propósitos de ensayo. Se hace que fluya el fluido de extracción a un caudal alto al lado del producto (20) de ensayo para realizar el proceso de extracción. No se necesita ningún dispositivo de abrasión intrusivo (tal como un homogeneizador). Esto minimiza enormemente los problemas de limpieza y de contaminación cruzada que son críticos para los propósitos del ensayo preciso.

30 El fluido de extracción de flujo rápido que fluye al lado del producto (20) de ensayo crea condiciones agresivas de flujo y corrientes (24) de remolinos turbulentos tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. El efecto global es disolver o someter a abrasión el producto (20) de ensayo para lograr una rápida extracción de los ingredientes de la matriz y lograr la disolución de cualquier componente soluble. Como resultado del ahusamiento de la región (10) de extracción, a medida que el producto (20) se disgrega y disminuye de tamaño, experimenta un caudal de líquido mayor y una disgregación más rápida.

35 El líquido de extracción es reciclado constantemente desde el extremo (14) aguas abajo y la salida (8) de fluido de vuelta a la entrada (6) de fluido y el extremo (12) aguas arriba. Esto asegura que siempre se logra la mezcla completa de los componentes solubles. El material sólido insoluble de los productos que se disgregan también se recicla y actúa como un abrasivo en el producto restante, aumentando adicionalmente la velocidad de extracción.

40 En una realización, puede también proporcionarse un generador (30) ultrasónico para introducir vibración ultrasónica en la celda (2) de flujo. Esto puede lograrse por acoplamiento seco o húmedo.

45 Las vibraciones ultrasónicas ayudan a acelerar el proceso de extracción.

Las realizaciones preferidas utilizan vibración ultrasónica en la región de 30 kHz.

50 La vibración ultrasónica puede suministrarse internamente, por ejemplo utilizando un sonotrodo, o externamente a través de las paredes de la celda de flujo. Para suministrar las vibraciones internamente puede insertarse un dispositivo adecuado, como un sonotrodo, a través de la entrada (6) o a través de un lado de la celda (2) de flujo. Si hay espacio para flujo de fluido alrededor de esto, puede insertarse a través de la salida (8).

55 La realización ilustrada también ilustra esquemáticamente una válvula (32) que es operable para conectar el extremo (14) aguas abajo y la salida (8) de fluido a la entrada de la bomba (16) o a un puerto (34) de recogida. Después de que se haya distribuido completamente el producto (20) de ensayo a lo largo del fluido de extracción, puede disminuirse la velocidad de la bomba (16) y la válvula (32) se puede operar para conectar el extremo (14) aguas abajo y la salida (8) de fluido al puerto (34) de recogida de modo que el fluido de extracción pueda pasar para ensayos posteriores.

60 En la realización ilustrada, también se proporciona el puerto (34) de recogida con un filtro (36). Esto permite cambiar una suspensión turbia en un filtrado claro adecuado para el ensayo de productos.

65 La realización ilustrada también está provista de un medidor (40) para detectar una propiedad predeterminada del fluido de extracción para ayudar a determinar cuándo se ha distribuido completamente el producto (20) de ensayo a través del fluido de extracción. Los medidores adecuados incluyen los medidores de turbidez y sondas espectrofotométricas de UV.

Tal como se ilustra esquemáticamente en la Figura 1, el controlador (22) recibe una señal desde el medidor (40) y, basándose en esa señal, puede controlar la bomba (16) y la válvula (32).

5 El controlador procesa la señal y busca un estado estable para indicar que la extracción está completa. Esto podría hacerse aumentando la señal de absorbancia de UV del fármaco en solución que eventualmente se estabiliza, o aumentando la turbidez de los componentes de muestra no disueltos que eventualmente se estabiliza. Cuando se logra la estabilidad, entonces es una evidencia de que el proceso de extracción está completado y puede detenerse. Esto puede anularse con tiempos de extracción ajustados sin usar la medición para detener el proceso, si se requiere.

10 Por tanto, en esencia, puede usarse el sistema de la Figura 1 del siguiente modo. Un producto (20) de ensayo, tal como uno o varios comprimidos, cápsulas o perlas se ubica en la región (10) de extracción de la celda (2) de flujo. Entonces se añade y recircula el líquido de extracción (cuantitativo, volumétrico o gravimétrico) a través de la bomba (16). Potentes vórtices (24) separan material de los lados del producto (20) de ensayo y a medida que el producto (20) de ensayo disminuye de tamaño, se desliza más aún por la región (10) de extracción ahusada. Las vibraciones ultrasónicas que se transmiten desde el generador (30) de vibraciones transmitidas a través del fluido de extracción pueden usarse para ayudar a desgastar el producto (20) de ensayo. El fluido de extracción y las partes disgregadas del producto (20) de ensayo se reciclan de vuelta hacia la celda de flujo en un bucle continuo para mezclarse completamente. Puede usarse el medidor (40) para monitorear el proceso de extracción. Una vez que el controlador (22) determina que la extracción está completa, disminuye la velocidad de la bomba (16) y controla la válvula (32) para proporcionar un filtrado claro en el puerto (34) de recogida.

25 Por supuesto, en muchos casos puede garantizarse una mezcla completa después de un tiempo predeterminado, de modo que no es necesario utilizar el medidor (40). De manera similar, para un usuario sería posible controlar la bomba (16) manualmente, en vez de usar el controlador (22). La disposición tiene el beneficio de ser simple en la construcción y poder usar componentes de bajo coste con casi ninguna parte móvil. En contraste con técnicas para extracción de la técnica anterior, se mueve el líquido en vez de los recipientes. Como se ha explicado anteriormente, es posible incorporar una diversidad de técnicas de detección para operar el sistema de bucle cerrado.

30 Es posible que las partes disgregadas del producto (20) de ensayo puedan causar obturaciones en la comunicación fluida del sistema. Sin embargo, el sistema permite que el flujo de fluidos sea invertido fácilmente cualquier número de veces, solamente invirtiendo la dirección de la bomba (16). Es posible también que el medidor (40) detecte tales obturaciones o que la respuesta de la bomba (16) indique que hay una obturación. En cualquier caso, puede disponerse el controlador (22) automáticamente para invertir el flujo del fluido a través de la inversión de la dirección de la bomba (16) para despejar la obturación.

35 Como se ha mencionado anteriormente, también es posible que el orificio debajo del centro sea de tamaño variable, para aumentar la aceleración de fluido para obtener una extracción más vigorosa o ampliarlo si se detecta una obturación. Esto puede ser programable de principio a fin y/o en respuesta a las obturaciones.

40 También es posible proporcionar un perno móvil hacia arriba (tal como se ilustra) que se eleve a través de la entrada (8) para desbloquear cualquier obturación. Esto puede controlarse de manera similar.

45 Las Figuras 2 y 3 ilustran esquemáticamente, y no a escala, una realización de la región de extracción de la presente invención.

50 La región de extracción es un medio para sostener el producto en su lugar para bombear líquido al lado del mismo y para exponerlo a vibración ultrasónica. Para incrementar el flujo, la región de extracción incluye paredes inclinadas internas que estrechan el área interna de sección transversal (diámetro) abajo hacia el extremo (14) aguas abajo. Esto ocasiona una aceleración del flujo de fluido de extracción. La forma de la región de extracción puede ser un cono simple con lados lisos o puede ser escalonada. En realizaciones preferidas, las paredes que definen el pasaje interno tienen una superficie interna más compleja con rendijas o huecos para ayudar a localizar los productos (20) de ensayo. Independientemente, para un embudo en forma de cono, el ángulo incluido del cono está preferentemente en la región de 55°.

55 La Figura 2 ilustra una región (10) de extracción que tiene una primera pluralidad de ranuras (50) adyacente al extremo (12) aguas arriba y una segunda pluralidad de ranuras (52) adyacente al extremo (14) aguas abajo. En una realización preferida, pueden proporcionarse 10 ranuras (50) alrededor de la periferia de la región (10) de extracción adyacente al extremo aguas arriba y pueden proporcionarse cuatro ranuras (52) alrededor de la periferia de la región (10) de extracción adyacente al extremo (14) aguas abajo. Esto permite usar un tamaño de ranura similar en las partes más estrechas aguas abajo de la región de extracción a pesar de la circunferencia reducida. Es posible que la región (10) de extracción sea dividida adicionalmente en partes diferentes a lo largo de su longitud axial teniendo diferente número de ranuras respectivas. También es posible proporcionar el mismo número de ranuras a lo largo de toda su longitud axial.

65

Las ranuras (50, 52) se extienden cada una al menos parcialmente en una dirección desde el extremo (12) aguas arriba hacia el extremo (14) aguas abajo, en otras palabras, la dirección axial de la región (10) de extracción ahusada. Con respecto a esto, las ranuras (50, 52) pueden orientarse directamente hacia abajo a lo largo de la superficie ahusada o pueden estar anguladas, por ejemplo en un patrón en espiral. Esto puede incrementar la probabilidad de contacto con el producto (20) de ensayo.

En realizaciones preferidas, las ranuras están típicamente en la región de 0,5 mm de ancho y 1 mm de profundidad. Las ranuras se extienden hacia abajo en la superficie interna de la parte (10) de extracción en forma de embudo desde al menos cerca del extremo (12) aguas arriba de la parte (10) de extracción hacia el extremo (14) aguas abajo.

Las ranuras pueden tener uno o más de una mezcla de perfiles incluyendo superficies paralelas con fondos planos, formas en v o formas en u.

Las ranuras son beneficiosas para crear rutas de escape adicionales para que el líquido pase el producto (20) de ensayo para evitar aumentos indeseados de presión ocasionados por obturaciones en la parte (10) de extracción o en el extremo (14) aguas abajo. También pueden usarse las ranuras (50, 52) para incrementar el rendimiento de extracción proporcionando rutas localizadas adicionales de líquido en aceleración que fluye vigorosamente al lado del producto (20) de ensayo en contacto con la región (10) de extracción.

Las ranuras múltiples en la región de extracción (por ejemplo de 1 a 10 han mostrado ser efectivas) proporcionan buena cobertura de la superficie interna de la región de extracción y proporcionan mayor oportunidad de contacto con el producto (20) de ensayo.

Como se ilustra en la Figura 3, las ranuras (52) pueden extenderse justo dentro del extremo (14) aguas abajo dando escotaduras (52) en lo que de otro modo sería un agujero de salida circular. El área de sección transversal global del agujero se mantiene en un área adecuada para lograr la restricción y el caudal (por ejemplo, 3 mm²) requeridos. Sin embargo, las escotaduras del agujero de salida por lo demás circular, crean puntos de agarre (54) que actúan para ayudar a atrapar partículas más grandes del producto (20) de ensayo dentro de la celda (2) de flujo y retenerlas por más tiempo.

También es posible proporcionar un elemento (60) de filtro, tal como una malla o una disposición de alambres delgados para mantener en su sitio el producto de ensayo. El producto de ensayo que está disgregado puede de otro modo escapar antes de lo que se desea para una buena extracción.

La región (10) de extracción puede incluir el elemento (60) de filtro en su base cerca del extremo (14) aguas abajo, por ejemplo como se ilustra en la Figura 1. Como alternativa, como se ilustra en la Figura 2, puede ubicarse una malla, tal como se ilustra en la Figura 4, a medio camino de la región (10) de extracción, por ejemplo dividiendo las dos regiones de ranuras (50, 52). Con esta disposición, la región (10) de extracción puede ser una construcción de dos partes que mantiene el elemento (60) de filtro en la unión. Preferentemente, para retener perlas farmacéuticas puede usarse un tamaño de malla en la región de 0,3 mm.

Puede construirse la región (10) de extracción de la celda (2) de flujo en una diversidad de formas diferentes. En algunas realizaciones, puede proporcionarse la región (10) de extracción como un elemento permanente de la celda (2) de flujo y construirse de una material capaz de soportar las presiones altas. Tales materiales pueden incluir el metal, por ejemplo el acero inoxidable 316, o materiales plásticos inertes adecuados que sean resistente a los líquidos de re-circulación. Como alternativa, la unidad (10) de extracción puede proporcionarse como una sección reubicable o intercambiable. Tal disposición permite la minimización de la posibilidad de contaminación cruzada al crear un componente lavable o desechable. También proporciona la opción de cambiar la geometría de la región de extracción para adaptar la celda (2) de flujo tal como se requiera.

También son posibles realizaciones donde se desecha o recicla una ruta de fluido completamente retirable, incluyendo la celda de flujo y la tubería, y por tanto no requiere limpieza.

Son posibles realizaciones donde se proporciona un recipiente contenedor debajo de la salida (8) de fluido de la celda (2) de flujo. La Figura 5(a) ilustra esto como una variación de la realización de la Figura 1.

Se proporciona el recipiente (70) contenedor para contener mayores volúmenes de fluido de extracción, por ejemplo 250 ml. Se proporciona un punto (72) de acoplamiento para la conexión a la salida (8) de fluido. El recipiente (70) contenedor incluye un puerto (74) al cual puede proporcionarse fluido de extracción adicional y se proporciona un pasaje (76) tal como un tubo para conectar la salida (8) de fluido de la celda (2) de flujo y para dirigir el fluido debajo del nivel de fluido por debajo de un espacio (78) de aire.

La Figura 5(b) ilustra una realización similar donde se dispone el recipiente (70) contenedor para rodear la celda (2) de flujo. El recipiente (70) se llena con la cantidad precisa de líquido de extracción y la celda (2) de flujo se sumerge en el líquido. Puede aplicarse una vibración ultrasónica al recipiente (70) que se acopla a través de la celda (2) de

flujo.

5 Puede proporcionarse cualquier sistema con un dispositivo de dilución automática aguas abajo que diluye el fluido para lograr la concentración correcta de componentes deseables para análisis posterior. Después de que el proceso de extracción esté completado, puede vaciarse el fluido a la basura y pueden lavarse los componentes de la ruta de fluido, usando una lavadora remota para los artículos retirables o un sistema de lavado en el sitio para los elementos permanentes.

10 La Figura 6 ilustra esquemáticamente una realización que incluye un casete (80) retirable para usar con un dispositivo (82) de extracción. El casete (80) retirable incluye la celda de flujo, mientras que el dispositivo (82) de extracción proporciona la ruta de fluido y el ciclo de extracción.

15 Se proporciona un producto de ensayo en la celda de flujo del casete (80) y se carga el casete (80) dentro del dispositivo (82) de extracción. El dispositivo (82) de extracción procesa el casete (80) y la celda de flujo automáticamente. Preferentemente, incluye un diluidor automático y un manipulador de viales para contener los líquidos finales. Como alternativa, como se ilustra, puede proporcionarse una salida (84) para la inyección directa al instrumento de ensayo.

20 Pueden retirarse los casetes (80) sucios cuando se finaliza. Los casetes sucios pueden descartarse si son desechables, o como alternativa pueden lavarse y usarse entonces de nuevo. El sistema se lava (se limpia en el sitio) y se seca para dejarlo preparado para el siguiente producto de ensayo que espera en el siguiente casete (80). Durante este tiempo de limpieza, el instrumento de ensayo puede procesar la muestra que fue entregada, necesitando por ejemplo de cinco a veinte minutos.

25 De esta manera, un dispositivo (82) de extracción puede manipular muchos productos de ensayo, proporcionando muestras (justo a tiempo) para el instrumento de ensayo. Para un usuario es suficiente cargar las muestras de producto de ensayo en el casete (80) al inicio del proceso y luego dejar que la máquina las procese automáticamente una a la vez. En este aspecto, preferentemente, se proporciona al dispositivo (82) de extracción una forma apropiada de dispositivo transportador para transportar casetes (80) sucesivos en el sitio para el proceso de extracción. Preferentemente, por lo tanto, el dispositivo (82) de extracción incluye un CIP (sistema de limpieza en el sitio y alguna clase de automuestreador para mover los casetes y viales.

35 En una realización preferida, se proporciona una pluralidad de casetes (80) con la misma geometría exterior para la conexión con el dispositivo (82) de extracción. Sin embargo, puede proporcionarse a esos casetes (80) una diversidad de geometrías de celda de flujo diferentes apropiadas para diferentes productos. El dispositivo de extracción puede ser un sistema de sobremesa con una pantalla LCD y un panel de control. Se proporciona un área "húmeda" independiente en el frente con superficies fáciles de limpiar. Pueden aislarse los elementos de trabajo y los dispositivos electrónicos en la parte trasera del instrumento. Si se desea, el área frontal puede ser un área de trabajo protegida completamente cerrada para proporcionar una operación segura. Puede proporcionarse con una puerta auto-deslizante. Preferentemente, el área de trabajo está provista de paredes transparentes que permiten observar la operación. Esto se puede confirmar mostrando lecturas de sensor en tiempo real en la pantalla LCD. El casete puede tener códigos de barras (o códigos RFID) para proporcionar rastreo y vincularlo a sistemas IT. Puede proporcionarse una bandeja en la superficie superior para la conexión a los fluidos de extracción apropiados.

45 En otra realización, puede proporcionarse un sistema que procese una muestra individual utilizando un casete retirable que es desechable o lavable para reusar. El casete (88) retirable puede incluir una celda (2) de flujo que contiene la muestra, el filtro y potencialmente un vial para la solución de salida. El analista añade el producto de ensayo a la celda de flujo en el casete y acopla manualmente el casete en el sistema de extracción. Luego, el sistema extrae automáticamente el producto y filtra el líquido para producir el filtrado limpio. Puede entonces recogerse el filtrado en el vial en el casete o bombearse directamente al instrumento de ensayo para el análisis o al diluidor automático para la dilución adicional. Si se usa un casete reutilizable, entonces puede vaciarse y limpiarse manualmente por el analista, o en una realización más compleja del sistema, puede vaciarse automáticamente y lavarse y secarse en el sitio utilizando un sistema CIP. Para la siguiente muestra, el analista puede repetir el proceso con un casete nuevo consumible o uno reusable limpio que contiene el siguiente producto para extracción. Tal sistema de extracción puede usarse para extraer múltiples productos de ensayo en paralelo. Pueden acumularse las máquinas en cualquier número para lograr la producción requerida. Este sistema es particularmente útil cuando la técnica de análisis es rápida comparada con el proceso de extracción (por ejemplo, un ensayo simple espectrofotométrico de UV-Vis). La Figura 7 ilustra esquemáticamente esta realización de la presente invención incluyendo un casete (88) retirable para usar con un dispositivo (90) de extracción.

60 El sistema de extracción rápida tiene muchos beneficios.

65 Es posible reducir los gastos generales en plantillas de laboratorios asociados con análisis de rutina, por lo tanto liberando al personal altamente formado para otro trabajo valioso. El tiempo de extracción para preparar una muestra puede reducirse al mínimo y pueden prepararse las muestras justo a tiempo para el análisis. De esta manera, el tiempo de espera puede reducirse para estos instrumentos. Al lograr un mejor uso del instrumento

5 analítico (tal como la HPLC), es posible reducir los tiempo de ciclo para los resultados, mantener la HPLC con una utilización de equipo mayor, reducir el número global de dispositivos de HPLC y llevar a la práctica los beneficios de una nueva generación más rápida de dispositivos de HPLC (conocidos como UPLC) y reducir el tiempo de ciclo global desde la entrada de los comprimidos hasta la emisión de los resultados. Todo esto es importante para desarrollar los procesos de ensayo de apoyo.

10 La disposición puede mejorar la calidad en general del ensayo. Puede diseñarse la celda de flujo para que sea simple y fiable con detección a bordo para monitorear su propio rendimiento sin necesidad de dispositivos mecánicos intrusivos que puedan introducir contaminación cruzada. El sistema puede permitir un ensayo en línea en líneas de fabricación y permitir un control de proceso estadístico verdadero.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de extracción para distribuir un producto (21) de ensayo en un fluido de extracción, incluyendo el sistema:
- 5 una celda (2) de flujo que tiene paredes que definen un pasaje (4) interno que tiene una región (10) de extracción para contener el producto (20) de ensayo y que tiene un extremo (12) aguas arriba y un extremo (14) aguas abajo entre los cuales se extiende la región (10) de extracción; y
- 10 una bomba (16) que tiene una entrada en comunicación fluida con el extremo (14) aguas abajo y una salida en comunicación fluida con el extremo (12) aguas arriba, estando configurada la bomba (16) para re-circular el fluido de extracción desde el extremo (14) aguas abajo de vuelta hacia el extremo (12) aguas arriba para erosionar progresivamente el producto (20) de ensayo y distribuir el producto (20) de ensayo en el fluido de extracción; donde
- 15 el extremo (12) aguas arriba tiene un área interna de sección transversal, el extremo (14) aguas abajo tiene un área interna de sección transversal, siendo el área interna de sección transversal del extremo (12) aguas arriba mayor que el área interna de sección transversal del extremo (14) aguas abajo y ahusándose la región (10) de extracción desde el extremo (12) aguas arriba al extremo (14) aguas abajo; **caracterizado por que:**
- 20 la celda de flujo (2) y la bomba (16) están conectadas y selladas para formar un sistema presurizado; y para la región (10) de extracción, las paredes que definen el pasaje (4) interno tienen una forma que define una pluralidad de ranuras (50, 52) lado a lado alrededor del pasaje (4) interno, extendiéndose cada una de las ranuras (50, 52) al menos parcialmente desde el extremo aguas arriba hasta el extremo (14) aguas abajo.
- 25 2. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 1, donde la región (10) de extracción es sustancialmente cónica y el ángulo incluido de la región de extracción cónica puede ser sustancialmente de 55°.
3. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde, adyacente al extremo (12) aguas arriba se proporciona una primera pluralidad de dichas ranuras (50) y adyacente al extremo (14) aguas abajo se proporciona una segunda pluralidad de dichas ranuras (52), siendo preferentemente dicha primera pluralidad mayor que dicha segunda pluralidad.
- 30 4. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha primera pluralidad es sustancialmente 10 y/o dicha segunda pluralidad es sustancialmente 4.
- 35 5. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde la celda (2) de flujo tiene un volumen interno entre 5 ml y 100 ml, el área interna de sección transversal del extremo (14) aguas arriba es sustancialmente 500 mm² y el área interna de sección transversal del extremo aguas abajo es sustancialmente 3 mm².
- 40 6. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior incluyendo adicionalmente, en una posición aguas abajo del extremo (12) aguas arriba y preferentemente entre el extremo (12) aguas arriba y el extremo (14) aguas abajo, un elemento (60) de malla que puentea el pasaje interno para retener el producto de ensayo, donde el elemento (60) de malla puede ser una malla de sustancialmente 0,3 mm de tamaño de malla.
- 45 7. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 6 cuando depende de la reivindicación 3, donde el elemento (60) de malla está en una posición entre la primera pluralidad de ranuras (50) y la segunda pluralidad de ranuras (52).
- 50 8. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior incluyendo adicionalmente un generador (30) de vibración ultrasónica configurado para introducir vibraciones ultrasónicas en la celda (2) de flujo.
9. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior incluyendo adicionalmente una válvula (32) de salida que proporciona comunicación fluida entre el extremo (14) aguas abajo y selectivamente uno de la
- 55 entrada de la bomba (16) y un puerto (34) de recogida desde el que puede recogerse fluido del sistema y que incluye opcionalmente un filtro (36) de recogida aguas arriba del puerto (34) de recogida para proporcionar un filtrado del fluido de extracción en el puerto (34) de recogida.
10. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior incluyendo adicionalmente un medidor (140) aguas abajo del extremo (14) aguas abajo que incluye preferentemente uno o ambos de un medidor de turbidez y una sonda de UV y configurado para medir las propiedades del fluido de extracción que fluye desde el extremo (14) aguas abajo y para emitir una señal correspondiente.
- 60 11. Un sistema de extracción de acuerdo con cualquier reivindicación anterior incluyendo adicionalmente un controlador (22) configurado para controlar la bomba (16) para bombear fluido de extracción bajo presión desde el extremo (14) aguas abajo hasta el extremo (12) aguas arriba para re-circular fluido de extracción.
- 65

12. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 11 cuando depende de la reivindicación 10, donde el controlador (22) está configurado para analizar la señal de salida del medidor (40) y para determinar, a partir del análisis, cuándo está completamente distribuido el producto (28) de ensayo en el fluido de extracción.
- 5 13. Un sistema de extracción de acuerdo con la reivindicación 11 cuando depende de la reivindicación 9, donde el controlador (22) está configurado adicionalmente para disminuir la velocidad de la bomba (16) y controlar la válvula (32) de salida para conectar el extremo (14) aguas abajo al puerto (34) de recogida cuando se determina que el producto (20) de ensayo está completamente distribuido en el fluido de extracción.
- 10 14. Un sistema de extracción de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 y 13, donde el controlador (22) está adicionalmente configurado para invertir la dirección de bombeo de la bomba (16) cuando se determina una obturación.
- 15 15. Un método de distribución de un producto (20) de ensayo en un fluido de extracción, incluyendo el método:
- 20 proporcionar una celda (2) de flujo que tiene paredes que definen un pasaje (4) interno que tiene una región (10) de extracción para contener el producto (20) de ensayo y que tiene un extremo (12) aguas arriba y un extremo (14) aguas abajo entre los que se extiende la región (10) de extracción, teniendo el extremo (12) aguas arriba un área interna de sección transversal, teniendo el extremo (14) aguas abajo un área interna de sección transversal, siendo el área interna de sección transversal del extremo (12) aguas arriba mayor que el área interna de sección transversal del extremo (14) aguas abajo y ahusándose la región (10) de extracción desde el extremo (12) aguas arriba hasta el extremo (14) aguas abajo;
- 25 ubicar el producto (20) de ensayo en la región (10) de extracción;
- dirigir un fluido con una bomba (16) a través de la celda (2) de flujo desde el extremo (12) aguas arriba hasta el extremo (14) aguas abajo para erosionar progresivamente el producto (20) de ensayo y
- 30 re-circular el fluido de extracción desde el extremo (14) aguas abajo de vuelta al extremo (12) aguas arriba para distribuir el producto (20) de ensayo en el fluido de extracción a medida que se erosiona progresivamente, **caracterizado por:**
- 35 conectar y sellar la celda (2) de flujo y la bomba (16) para formar un sistema presurizado; y para la región (10) de extracción, conformar las paredes que definen el pasaje (4) interno para definir una pluralidad de ranuras (50, 52) lado a lado alrededor del pasaje (4) interno, extendiéndose cada una de las ranuras (50, 52) al menos parcialmente desde el extremo (12) aguas arriba hasta el extremo (14) aguas abajo.

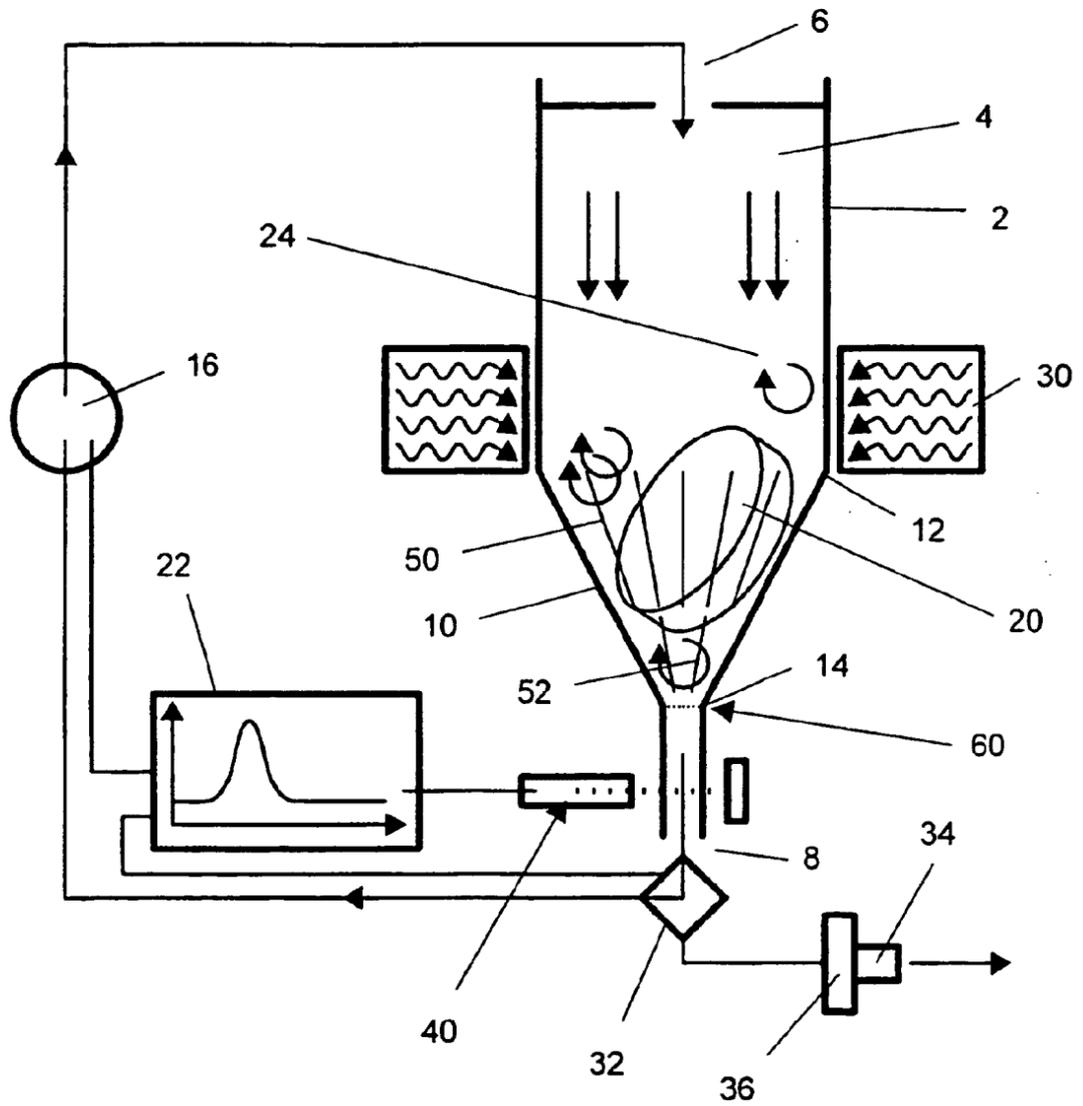
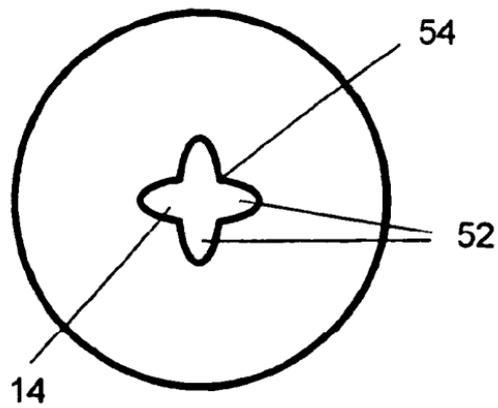
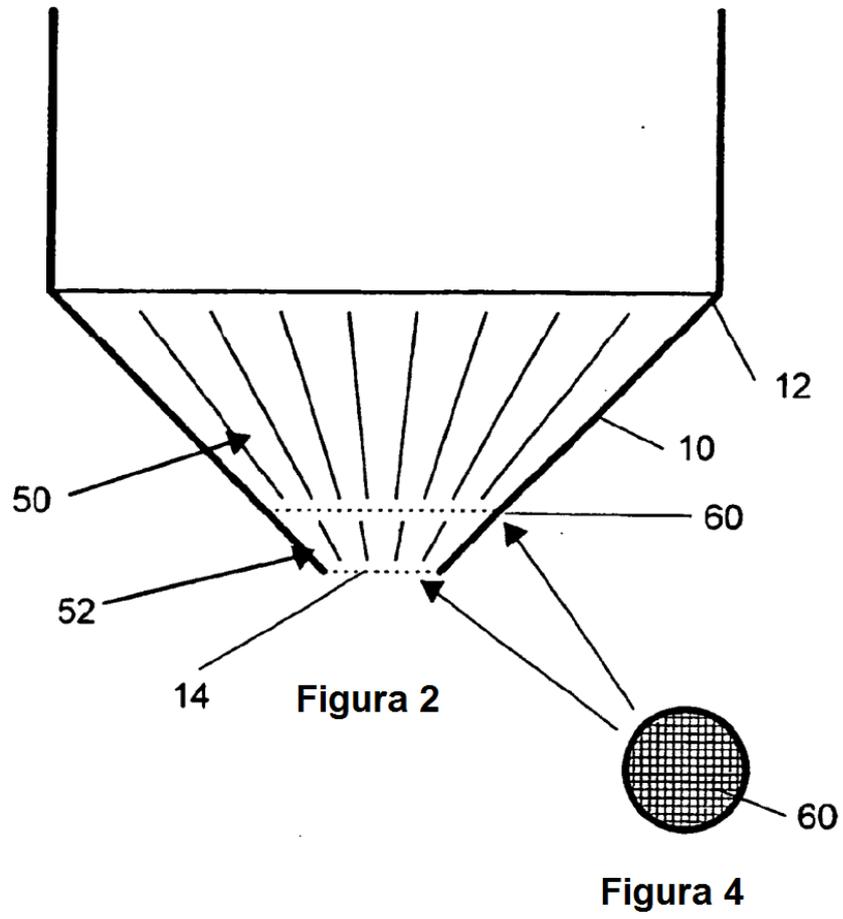


Figura 1



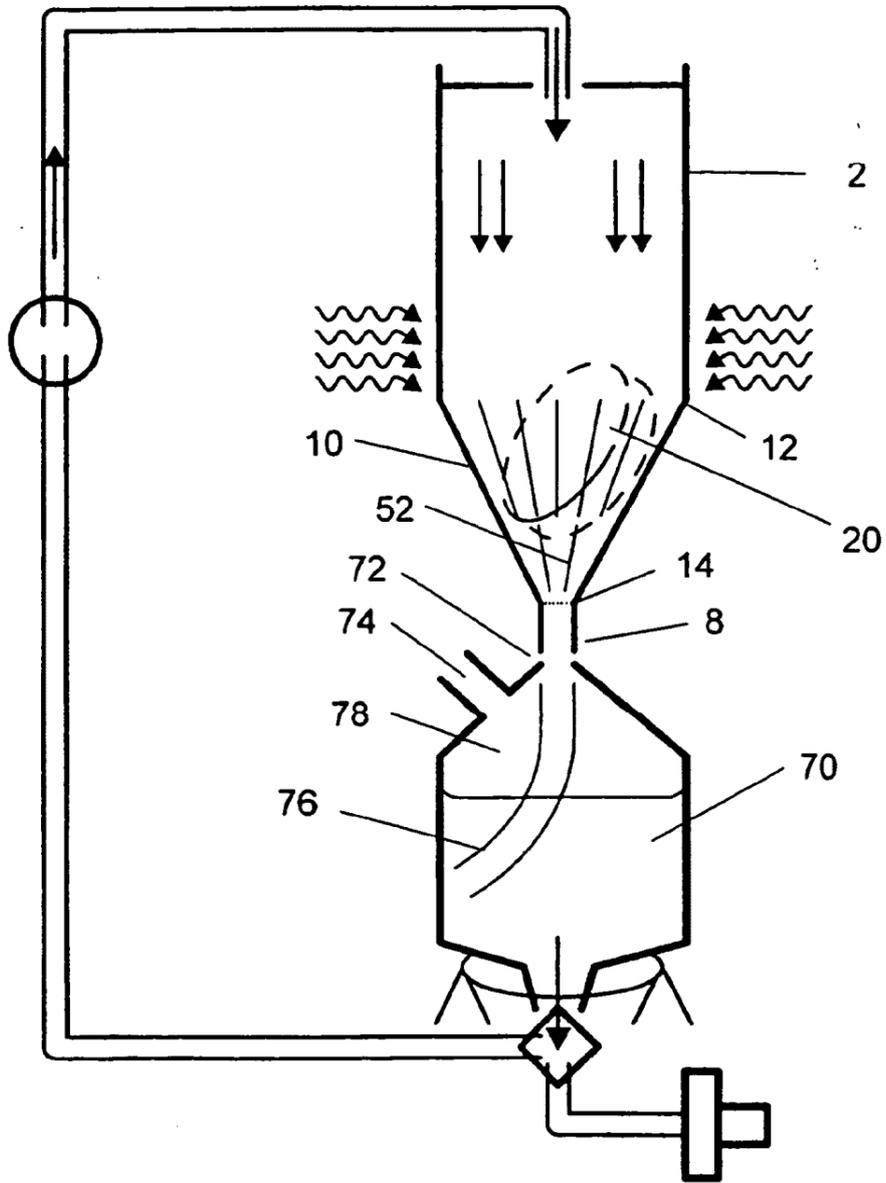


Figura 5(a)

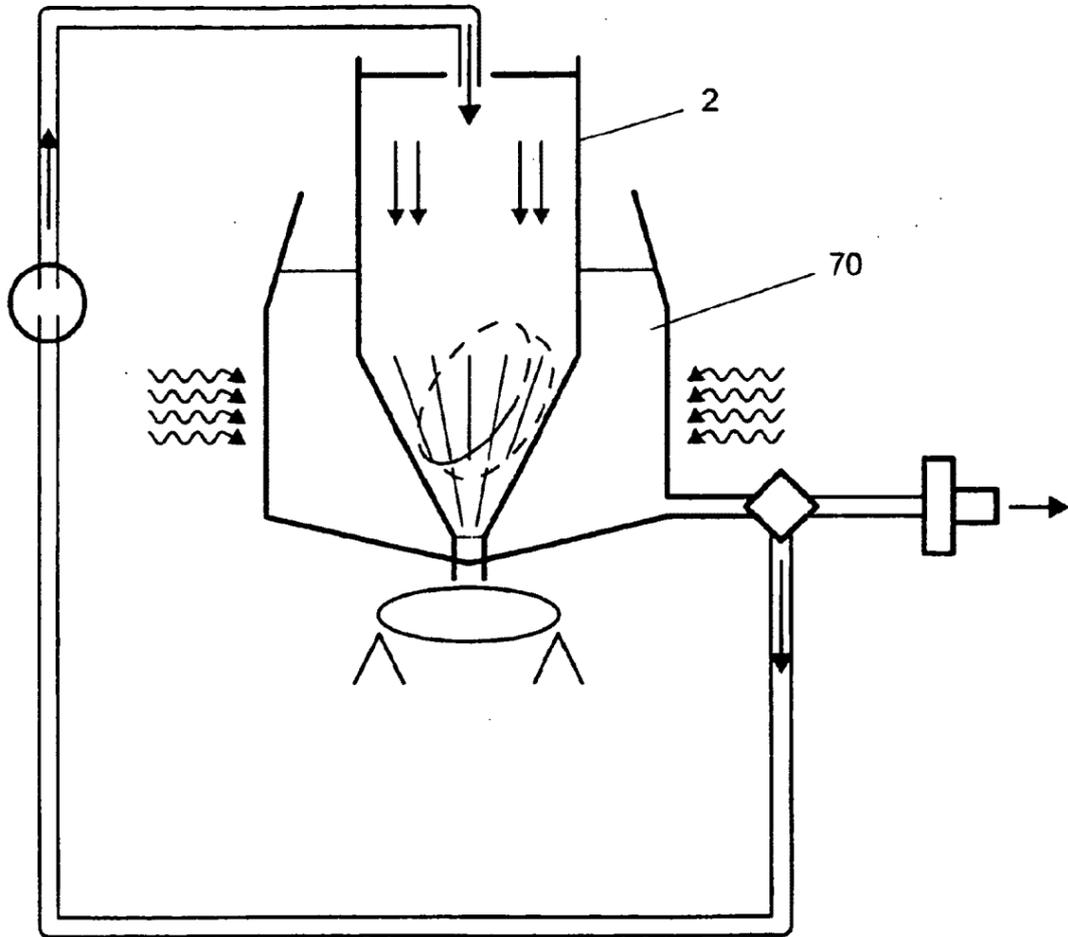


Figura 5(b)

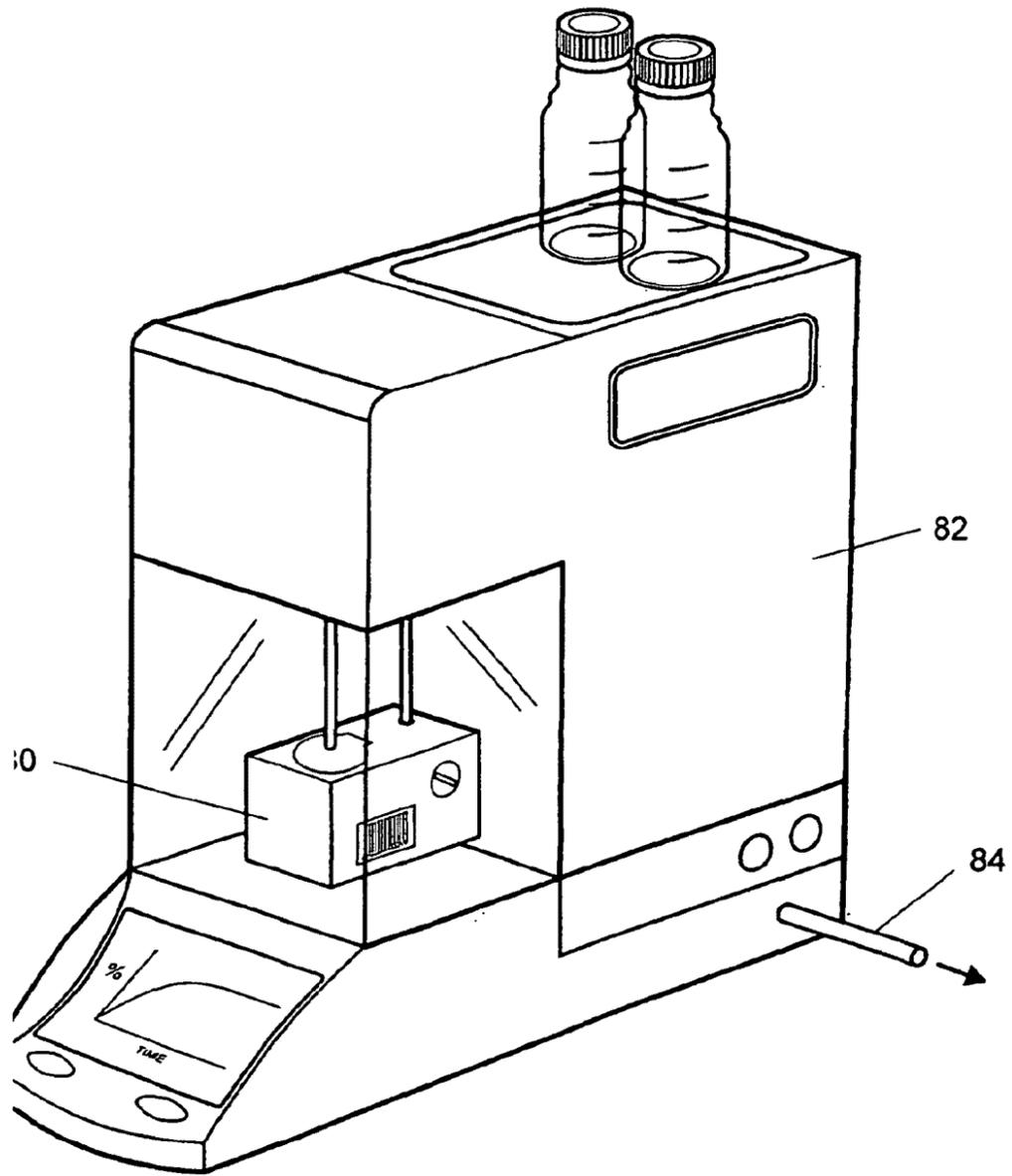


Figura 6

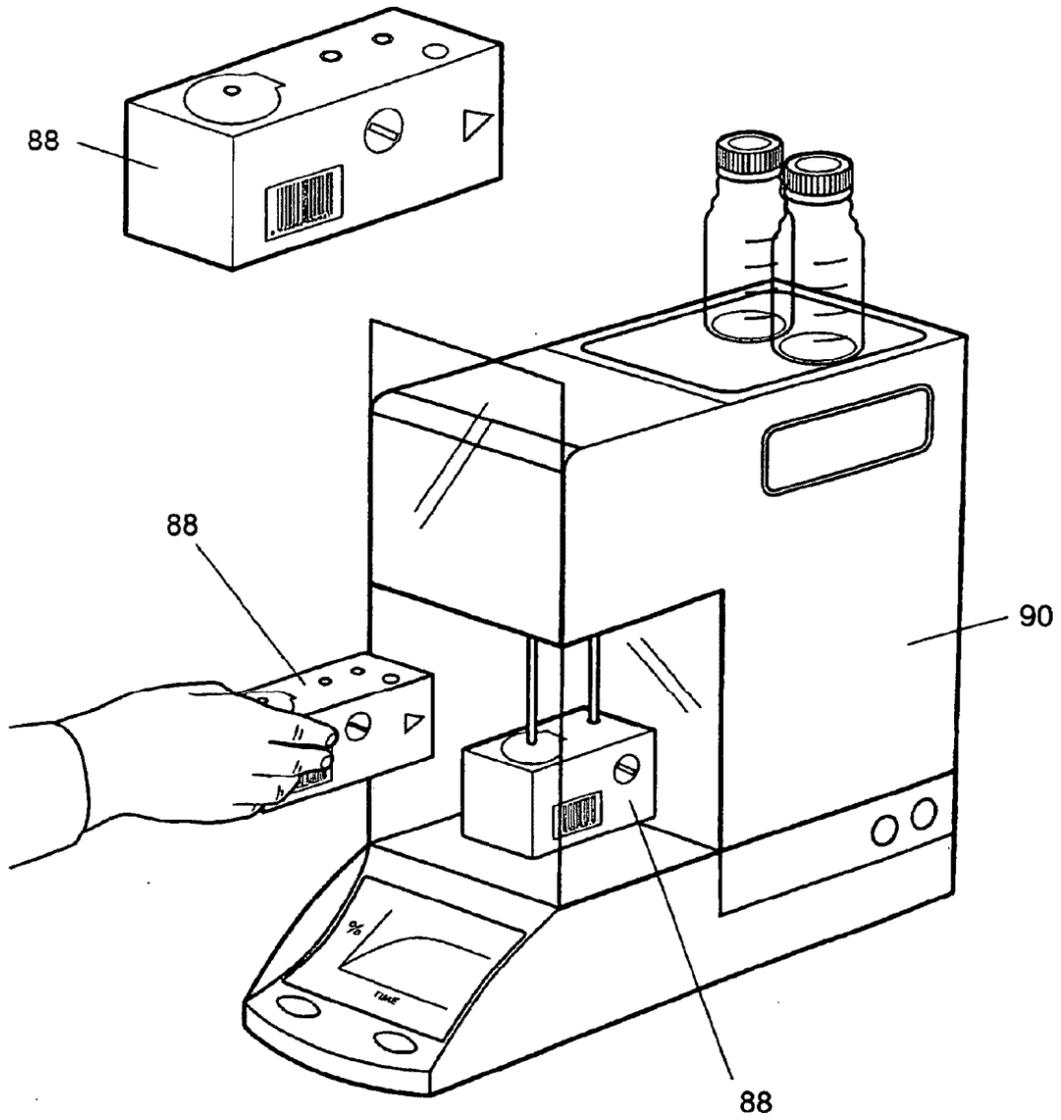


Figura 7