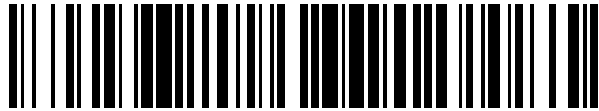


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 891**

51 Int. Cl.:

**G09B 23/12** (2006.01)

**G09B 23/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2010 PCT/NL2010/050500**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO11016726**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2010 E 10742608 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2462578**

54 Título: **Método, dispositivo y producto de programa informático para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal**

30 Prioridad:

**07.08.2009 EP 09167516**

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

**30.04.2018**

73 Titular/es:

**TRISKELION B.V. (100.0%)**

**Utrechtseweg 48**

**3704 HE Zeist, NL**

72 Inventor/es:

**MINEKUS, MANS**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 665 891 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

- 5 Método, dispositivo y producto de programa informático para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal
- 10 La invención se refiere a un método para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, a un dispositivo para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal y a un producto de programa informático para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal.
- 15 Los compuestos farmacéuticos y los suplementos nutricionales pueden administrarse al cuerpo cuando se ingieren formas de dosificación, tales como tabletas, que comprenden estos compuestos y/o suplementos. La velocidad y el grado de captación en el cuerpo de estos componentes de la forma de dosificación generalmente se influyen por las condiciones presentes en las diferentes partes del tracto gastrointestinal (tracto GI). Con el propósito de ser capaces de mejorar la biodisponibilidad de los componentes, es importante ganar conocimiento sobre el comportamiento de las formas de dosificación en el tracto gastrointestinal, particularmente el conocimiento de la desintegración de las formas de dosificación y/o la liberación del ingrediente activo de la forma de dosificación.
- 20 Un método importante para obtener tal conocimiento es hacer uso de un modelo en donde una forma de dosificación se expone a las condiciones fisiológicas que existen en el (en las diferentes partes del) tracto gastrointestinal. Tales condiciones fisiológicas generalmente pueden discriminarse por parámetros ambientales tales como el pH, la temperatura y la presencia/concentración de compuestos (por ejemplo, el material ingerido, las sales, las enzimas, los metabolitos) y por parámetros mecánicos tales como la fuerza, el alcance, la duración, la velocidad y la frecuencia de contracción de una pared de una parte del tracto gastrointestinal.
- 25 El documento EP 0 642 382 B1 describe un modelo para imitar las condiciones fisiológicas en el estómago y el intestino delgado. Este modelo denominado "Modelo de Ingestión TNO" (TIM) comprende diferentes cámaras que representan los diferentes compartimientos del tracto GI (por ejemplo, el estómago, el duodeno, el yeyuno y el íleon). Cada una de estas cámaras se diseña para simular en estas el pH, la temperatura, los movimientos peristálticos, el mezclado mecánico, la secreción de las enzimas de digestión, los jugos biliares y pancreáticos, y la absorción de los productos digeridos con membranas.
- 30 Los compartimientos del modelo comprenden camisas de vidrio que encierran membranas/manguitos flexibles en donde está presente el quimo. Al cambiar la presión (de agua) en el espacio entre las camisas y las membranas, las membranas pueden comprimirse y relajarse, de manera que el quimo se mezcla y puede simularse el movimiento peristáltico. Estos movimientos peristálticos se usan para transportar el quimo de un compartimiento al otro. Además, el monitoreo de los parámetros ambientales, el transporte del quimo, la secreción de los diferentes jugos de digestión y la eliminación de productos digeridos y agua pueden controlarse continuamente.
- 35 Hasta ahora, el uso del TIM se ha centrado más en la imitación de los parámetros ambientales que en la imitación de parámetros mecánicos. Los parámetros mecánicos en las diferentes partes del tracto GI pueden desempeñar un papel destacado en la desintegración de las formas de dosificación en el tracto GI. Por lo tanto, sería una mejora importante incorporar también parámetros mecánicos realistas, y de esta manera permitir estudiar la desintegración de las formas de dosificación en condiciones mecánicas realistas para diferentes partes del tracto gastrointestinal en el tiempo.
- 40 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un nuevo dispositivo que pueda servir como una alternativa para un dispositivo conocido para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto GI. Es particularmente un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo que simule el tracto gastrointestinal más apropiadamente.
- 45 Más particularmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar un dispositivo que sea adecuado para evaluar la liberación de componentes a partir de una forma de dosificación en el tracto GI.
- 50 Además, es un objetivo proporcionar un nuevo método para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto GI.
- 55 Ahora se ha encontrado posible hacer uso de un cierto compartimiento presurizable en combinación con medios de control específicos.
- 60 En consecuencia, la invención se refiere a un método de acuerdo con la reivindicación 1.
- 65 La invención se refiere además a un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5.
- La deformación entre los dos estados de la pared se logra al introducir un gas o un líquido dentro del compartimiento presurizable, o al extraer un gas o un líquido fuera del compartimiento presurizable. Debido a la deformación de la pared, el volumen de la celda cambia; la introducción de un gas o un líquido dentro del compartimiento presurizable da como resultado una reducción del volumen de la celda, y la succión de un gas o un líquido fuera del compartimiento presurizable

da como resultado un aumento del volumen de la celda. Como un resultado de la disminución o el aumento del volumen en la celda, el fluido presente en la celda se expulsará fuera de la celda y se introducirá dentro de la celda, respectivamente. Al controlar la presión en el compartimiento presurizable, la celda se contrae o se relaja.

5 El primer estado y el segundo estado son las posiciones extremas de la pared durante un ciclo de disminución del volumen de la celda y el aumento del volumen de la celda. En consecuencia, por un ciclo se entiende la deformación de la pared desde el primer estado hacia el segundo estado, seguido por la deformación inversa hasta que se alcanza el primer estado del siguiente ciclo. Cuando se realiza una pluralidad de ciclos posteriores, el primer estado en un ciclo posterior puede ser el mismo que en un ciclo anterior, *es decir*, los primeros estados de los ciclos múltiples pueden corresponder a la misma deformación de manera que los ciclos múltiples comiencen con el mismo volumen de celda. Sin embargo, la primera etapa de un ciclo posterior también puede elegirse de manera diferente a la de un ciclo anterior. Análogamente, la segunda etapa de un ciclo posterior también puede ser la misma o diferente de la segunda etapa en un ciclo anterior. Con tales variaciones en las primeras etapas de los ciclos posteriores y en las segundas etapas de los ciclos posteriores, es posible variar la amplitud del volumen de la celda independientemente de un ciclo a otro. Para el propósito de la invención, el volumen de la celda en el primer estado es mayor que en el segundo estado.

Se entiende que la pared puede estar en un estado intermedio entre el primer y el segundo estado de un ciclo, por ejemplo, cuando se interrumpe la introducción o succión del gas o líquido. Tal operación da como resultado una disminución y un aumento gradual, respectivamente, del volumen de la celda.

20 Mediante el control cuantitativo de la cantidad y el régimen de flujo de un gas o un líquido que se introduce dentro del compartimiento presurizable y la presión ejercida sobre la dosificación desde la pared, ha sido posible ejercer fuerzas en una forma de dosificación de una manera controlada. Particularmente, ha sido posible ejercer y reproducir fuerzas mecánicas en una forma de dosificación, e independientemente de esto controlar la mecánica de fluido del fluido que rodea la forma de dosificación en condiciones fisiológicas que son similares a las del tracto GI.

Se observa que la publicación de patente WO 2007/010238 describe un aparato para simular una parte superior y una parte inferior de un estómago. El aparato incluye una cámara cónica que tiene una membrana flexible que se comprime y se relaja para simular un masaje suave de la membrana, simulando de esta manera la parte superior (principal) del estómago. Además, el aparato incluye un mecanismo de émbolo para inducir un flujo repetido de partículas a través de una abertura entre las cámaras, simulando de esta manera la parte inferior del estómago. Las paredes de las cámaras 533 y 534 no son flexibles. El mecanismo de émbolo se conecta a la parte inferior de la cámara cónica a través de una estructura de válvula.

35 Cabe destacar además que la publicación de patente WO 2006/052742 describe un aparato para simular condiciones en el tracto GI que se aplican a una forma de dosificación. El aparato incluye un pistón que ejerce una fuerza sobre una forma de dosificación que se asienta en una cámara que tiene un suelo rígido y paredes laterales rígidas. La fuerza del pistón puede transferirse a la forma de dosificación a través de un medio de contacto, tal como un relleno de silicona.

40 Adicionalmente, se observa que la publicación de patente FR 2 923 065 describe un aparato que simula el estómago humano.

A manera de ejemplo solamente, las modalidades de la presente invención se describirán ahora con referencia a las figuras acompañantes en las cuales

45 la Figura 1 muestra una vista lateral esquemática de una modalidad de un dispositivo de acuerdo con la invención;  
 la Figura 2a muestra una vista lateral esquemática más detallada de una unidad de desintegración 1a del dispositivo como se muestra en la Figura 1, en donde la unidad de desintegración 1a está en el primer estado;  
 la Figura 2b muestra una vista lateral esquemática más detallada de la unidad de desintegración 1a del dispositivo como se muestra en la Figura 1, en donde la unidad de desintegración 1a está en el segundo estado;  
 50 la Figura 3a muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo de acuerdo con la invención;  
 la Figura 3b muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo adicional de acuerdo con la invención;  
 55 la Figura 3c muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo adicional de acuerdo con la invención;  
 la Figura 3d muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo adicional de acuerdo con la invención;  
 la Figura 3e muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo adicional de acuerdo con la invención;  
 60 la Figura 3f muestra una vista en sección transversal de una parte de la pared de un dispositivo adicional de acuerdo con la invención;  
 la Figura 4 muestra una vista lateral esquemática de una modalidad de un dispositivo de acuerdo con la invención que comprende un número múltiple de compartimientos presurizables;  
 65 la Figura 5 muestra un diagrama de flujo de una modalidad del método de acuerdo con la invención; y  
 la Figura 6 muestra una modalidad adicional del dispositivo de acuerdo con la invención.

Las figuras son simplemente vistas esquemáticas de las modalidades preferidas de acuerdo con la invención. En las figuras, los mismos números de referencia se refieren a partes iguales o correspondientes.

5 La Figura 1 muestra una vista en sección transversal esquemática de una primera modalidad de un dispositivo 1 de acuerdo con la invención, que comprende una unidad de desintegración 1a y un medio de control 1b. El dispositivo 1 se dispone para evaluar la desintegración de una forma de dosificación 2 en el tracto GI. En este, la unidad de desintegración 1a comprende una cámara 3 que tiene una pared externa rígida y una pared interna flexible 4. Existen alternativas para la cámara 3, por ejemplo, una rueda de goma que tiene simplemente secciones de pared flexibles. La pared flexible 4 de la cámara 3 define una celda 5 que está rodeada por la pared flexible 4. Durante la operación, la celda 5 comprende la forma de dosificación 2 que debe evaluarse para su desintegración. En particular, la pared 4 forma un bolsillo que encierra principalmente la celda para recibir la forma de dosificación.

15 La pared flexible 4 de la celda 5 comprende una abertura 6 suficientemente pequeña para evitar que la forma de dosificación (no desintegrada) 2 pase a través de la abertura 6. La celda 5 está - a través de la abertura 6 - en comunicación de fluidos con una celda adicional 7; ambas celdas se rellenan con un fluido 8 como un modelo de quimo u otro fluido. La celda adicional 7 puede implementarse como un globo o un recipiente. Además, la unidad de desintegración 1a comprende un compartimiento presurizable 9, que se define por la cámara 3 y la pared flexible 4. El compartimiento presurizable 9 comprende un medio de medición 10 para medir la presión en el compartimiento presurizable 9. El medio de medición 10 es un componente opcional en el dispositivo 1. Puede usarse un sensor de fuerza en la celda 5 para medir la fuerza que se aplica directamente a las formas de dosificación, por ejemplo, para calibrar el medio de control 1b.

25 La unidad de desintegración 1a se conecta operativamente al medio de control 1b, el cual se diseña para controlar cuantitativamente la introducción o la extracción de un gas o un líquido dentro y fuera del compartimiento presurizable 9, respectivamente. Por conexión operativa se entiende que una conexión operable está presente la cual permite el transporte de un gas o un líquido desde la unidad de desintegración 1a hasta el medio de control 1b y viceversa. Un ejemplo de una conexión operable es el enlace 11', que comprende una guía capaz de transportar un gas o líquido, tal como un tubo, una manguera o una tubería. La unidad de desintegración 1a y el medio de control 1b también pueden integrarse en una sola unidad, en donde no es necesario la presencia de un enlace de una forma alargada tal como el enlace 11'.

35 El medio de control 1b comprende un medio de presurización para presurizar y despresurizar el compartimiento presurizable 9, el medio de presurización que incluye un émbolo 11, una bomba de émbolo 12 y un motor paso a paso 21 para accionar la bomba de émbolo 12. Obviamente, también pueden aplicarse otros actuadores hidráulicos para presurizar y despresurizar el compartimiento 9 de una manera controlable. Además, pueden usarse otros tipos de actuadores para modificar la presión en el compartimiento 9, por ejemplo, un actuador mecánico o un actuador neumático. El medio de control comprende además un ordenador 13, capaz de controlar el motor paso a paso 21 para accionar la bomba de émbolo 12. El ordenador 13 puede ser capaz de recibir datos del medio de medición 10. Si un medio de medición 10 está presente en el dispositivo 1, puede estar presente en el compartimiento presurizable 9 como se muestra en la Figura 1. Sin embargo, también puede estar presente en la celda 5 o en la bomba de émbolo 12. Se observa además que en lugar de aplicar una bomba de émbolo 12, la presión en el compartimiento 9 puede disponerse de cualquier otra manera, por ejemplo, mediante el empleo de válvulas y medidores de flujo.

45 La introducción de un gas o un líquido dentro del compartimiento presurizable 9 da como resultado una deformación de la pared flexible 4 y una reducción del volumen de la celda 5. Análogamente, la extracción de un gas o un líquido fuera del compartimiento presurizable 9 da como resultado una deformación de la pared flexible 4 y un aumento del volumen de la celda 5. La deformación de la pared flexible 4 por la introducción y la extracción posterior de un gas o un líquido desde el compartimiento presurizable 9 define un ciclo. Las posiciones extremas de la pared 4 durante un ciclo de disminución del volumen de la celda y el aumento del volumen de la celda se denominan el primer estado y el segundo estado de la unidad de desintegración 1a, respectivamente. Después de estos cambios en el volumen de la celda 5 en un ciclo, el quimo fluye a través de la abertura fuera o dentro de la celda, respectivamente. La dirección de la comunicación de fluidos en donde el fluido se mueve desde la celda adicional 7 hacia la celda se define como la dirección A. La dirección de la comunicación de fluidos en donde el fluido se mueve desde la celda 5 hacia la celda adicional 7 se define como dirección B. Las direcciones de los movimientos correspondientes de la bomba de émbolo se indican como A' y B'.

55 La pared 4 se fabrica generalmente de un material flexible, tal como un polisiloxano. Una ventaja de un polisiloxano es que es transparente, lo cual permite un control en tiempo real de la desintegración de una forma de dosificación con un medio óptico tal como una cámara.

60 La pared 4 puede comprender secciones de plegado preformadas. Una ventaja de tales secciones es que el plegado de la pared puede realizarse de una manera esencialmente reproducible. Por una manera esencialmente reproducible se entiende que las variaciones eventuales en la forma de deformación de la pared son insignificantes con respecto a la precisión de la medición y/o la precisión del control del flujo de fluido.

65 Aunque las figuras muestran una celda asimétrica, en una situación práctica, la celda puede ser simétrica con respecto a un eje longitudinal.

Las Figuras 2a-2b muestran cada una vista en sección transversal esquemática más detallada de la unidad de desintegración 1a. La Figura 2a muestra la unidad de desintegración 1a en el primer estado, el compartimiento presurizable 9 que se despresuriza. La Figura 2b muestra la unidad de desintegración 1a en el segundo estado, el compartimiento presurizable 9 que se presuriza. A este respecto, se observa que la Figura 1 muestra la unidad de desintegración 1a en una posición arbitraria entre las posiciones correspondientes con el primer estado y el segundo estado, respectivamente. La forma de dosificación 2 experimenta una fuerza de compresión menor en el primer estado que en el segundo estado.

En un dispositivo de acuerdo con la invención, la celda puede estar en comunicación de fluidos con otra celda a través de una abertura en la pared. La celda adicional puede comprender quimo o un modelo de quimo. La Figura 1, la Figura 2a y la Figura 2b muestran modalidades de la invención, en donde la celda comprende una abertura 6.

Las Figuras 3a-3f muestran cada una vista en sección transversal de una parte de la pared 4' de un dispositivo 1 de acuerdo con la invención, la vista en sección transversal se toma a lo largo de las direcciones de comunicación de fluidos A, B hacia la abertura 6.

Una desventaja de un dispositivo convencional es que una forma de dosificación que debe evaluarse frecuentemente se mueve fácilmente a ubicaciones posteriormente diferentes cuando se somete a un flujo de fluido. Esto hace que sea difícil monitorear la desintegración de la forma de dosificación, especialmente cuando se usa un equipo electrónico que se enfoca en una ubicación específica del dispositivo de desintegración. Además, la desintegración de una forma de dosificación en otras ubicaciones (no predeterminadas) hace que sea difícil controlar las condiciones en donde tiene lugar la desintegración, y conduce a una reproducibilidad deficiente de las mediciones. Este problema puede resolverse al capturar la forma de dosificación en una red flexible, la cual mantiene la forma de dosificación en (o cerca de) una posición deseada y permite que los componentes fragmentados más pequeños de la forma de dosificación se disipen con el flujo.

En una modalidad, un dispositivo de acuerdo con la invención comprende una abertura 6 dispuesta para bloquear la forma de dosificación que fluye a la celda adicional. Particularmente, la abertura 6 se dispone para bloquear la forma de dosificación y al menos el(los) fragmento(s) principal(es) de la misma formado(s) durante la desintegración que fluye al volumen adicional. La abertura puede comprender, por ejemplo, uno o más elementos seleccionados del grupo de red, barra y tamiz.

Una ventaja de un dispositivo de acuerdo con la invención que comprende una abertura dispuesta para bloquear la forma de dosificación que fluye al volumen adicional, es que la forma de dosificación - o al menos el (los) fragmento(s) principal(es) de ésta formado(s) durante la desintegración - impide(n) que fluya con el quimo desde la celda 5 hacia la celda adicional 7. Además, es una ventaja que de esta manera pueda obviarse el uso de una red flexible.

En caso de que un dispositivo de acuerdo con la invención comprenda una abertura 6, tal abertura es usualmente más pequeña que la forma de dosificación de la cual debe evaluarse la desintegración, en el sentido de que al menos la dimensión más larga de la forma de dosificación es más larga que la dimensión más larga de la vista en sección transversal de la abertura 6 perpendicular a la dirección de comunicación de fluidos, o en el sentido de que al menos la dimensión más pequeña de la forma de dosificación es más larga que la dimensión más pequeña de la vista en sección transversal de la abertura 6 perpendicular a la dirección de comunicación de fluidos.

En una modalidad preferida, la abertura 6 tiene forma de ranura perpendicular a la dirección de comunicación de fluidos. Tal abertura es, por ejemplo, una abertura como se muestra en las Figuras 3a-3e. Una abertura en forma de ranura puede tener una pluralidad de patas que se extienden radialmente que se distribuyen circunferencialmente de una manera sustancialmente uniforme, por ejemplo, dos patas que se extienden radialmente (Figuras 3a-3b), tres que se extienden radialmente (Figura 3c) o cuatro patas que se extienden radialmente (Figura 3d). En una modalidad específica, la abertura 6 puede orientarse en forma de disco en un plano perpendicular a las direcciones de comunicación de fluidos A, B (Figura 3f).

En otra modalidad, la celda puede comprender una pluralidad de aberturas, particularmente una pluralidad de aberturas en forma de ranura, más particularmente una pluralidad de aberturas en forma de ranura que se extienden radialmente, incluso más particularmente una pluralidad de aberturas en forma de ranura que se extienden radialmente que se distribuyen circunferencialmente de manera sustancialmente uniforme (Figura 3e).

En una modalidad preferida, la pared flexible 4 tiene la forma de un manguito o tubo cilíndrico que tiene un extremo abierto con una abertura aproximadamente anular, en donde el extremo abierto se ha comprimido en forma de una abertura 6, particularmente una abertura 6 como se muestra en cualquiera de las Figuras 3a-3f. En una celda que comprende tales paredes, el diámetro del contorno de la pared, en una vista en sección transversal, se reduce gradualmente cuando se mueve hacia la abertura 6. Cuando el área de la celda, en una vista en sección transversal, se reduce gradualmente, una forma de dosificación presente en la celda permanece sustancialmente en la misma posición con respecto a las paredes flexibles, lo cual permite la presurización reproducible.

65

En una modalidad, la abertura 6 (o una pluralidad de aberturas 6, si están presentes) puede ser ajustable. Particularmente, si la abertura 6 es una abertura creada por compresión de una abertura aproximadamente anular, el ajuste puede realizarse de una manera fácil al comprimir aún más la abertura o al liberar al menos parcialmente la fuerza de compresión sobre la abertura.

5

La introducción y extracción de un gas o un líquido por el medio de control 1b puede controlarse cuantitativamente en términos del régimen de flujo y la cantidad de gas o líquido que se introduce. Como el régimen de flujo del gas o líquido puede controlarse independientemente de su cantidad, es posible controlar independientemente la duración y la amplitud de un ciclo. Esto es una ventaja importante de la presente invención. Por ejemplo, al introducir y extraer una cantidad relativamente pequeña de gas o líquido, puede elegirse hacerlo con una velocidad alta o baja. Esto da como resultado ciclos posteriores con una amplitud relativamente baja, y con una duración corta o larga, respectivamente. De otra manera, cuando se introduce y extrae el gas o líquido con una velocidad relativamente baja, se puede elegir hacerlo con una pequeña o gran cantidad de gas o líquido. Esto da como resultado ciclos posteriores de larga duración con una amplitud alta o baja, respectivamente. Se observa que en este contexto alta velocidad significa que la transición del primer estado al segundo estado se realiza relativamente rápido.

10

15

De lo anterior se deduce que la amplitud de un ciclo se determina por la diferencia entre la deformación de la pared en el primer y el segundo estado de ese ciclo; la mayor amplitud posible es el intervalo total en donde la pared flexible puede deformarse: desde la presurización completa hasta la despresurización completa del compartimiento presurizable 9. Cuando la amplitud de un ciclo es menor que la mayor amplitud posible con la unidad de desintegración 1b, existe la opción de realizar tal ciclo en diferentes intervalos del intervalo total en donde la pared flexible puede deformarse. Como la fuerza ejercida sobre la forma de dosificación depende de la fuerza que se aplica a la pared 4 cuando la pared toca la forma de dosificación. En consecuencia, es posible realizar un cierto ciclo con una duración específica y una amplitud específica en combinación con una variedad de diferentes intervalos de la fuerza ejercida sobre la forma de dosificación.

20

25

Por lo tanto, esta propiedad de un dispositivo de acuerdo con la invención permite controlar la frecuencia, la velocidad y la amplitud de la deformación de la pared 4 independientemente de la fuerza ejercida sobre la forma de dosificación. Como tal, controlar el flujo de fluido puede incluir establecer una frecuencia de secuencia de deformación y velocidad de la pared y/o establecer diferencias de presión entre ciclos. Como la mecánica de los fluidos se determina sustancialmente por la frecuencia, la velocidad y la amplitud de la deformación, un dispositivo de acuerdo con la invención permite estudiar la mecánica de los fluidos como una función de la fuerza ejercida sobre la forma de dosificación. Esto es una gran ventaja de la invención. Además, aparte de controlar cuantitativamente el flujo de fluido desde y hacia la celda, puede controlarse una fuerza de contacto que ejerce la pared sobre la forma de dosificación. Además, el proceso de control cuantitativo puede ser dinámico o estático, lo que significa que los ajustes de control pueden ajustarse o mantenerse, respectivamente, a lo largo del tiempo.

30

35

El medio para presurizar y despresurizar el compartimiento presurizable 9 puede ser un líquido o un gas. El medio es preferentemente un líquido, porque la compresibilidad relativamente baja de un líquido en comparación con un gas permite un control más directo sobre la unidad de desintegración 1a.

40

La dirección de la comunicación de fluidos entre las dos celdas puede ser, en principio, cualquier dirección con relación a la dirección de la gravedad. Particularmente, la dirección A forma un ángulo en el intervalo de 0-90° con respecto a la dirección de la gravedad, preferentemente en el intervalo de 0-30° con respecto a la dirección de la gravedad, con mayor preferencia en el intervalo de 0-10° con respecto a la dirección de la gravedad.

45

Un dispositivo de acuerdo con la invención puede comprender un número múltiple de compartimientos 9 presurizables dispuestos en el exterior de la pared para deformar repetidamente la pared entre el estado presurizado y el estado despresurizado. Una ventaja de un número múltiple de compartimientos presurizables 9 es que la deformación de la pared flexible 4 puede controlarse con más precisión. Otra ventaja es que puede mantenerse un mejor control sobre la ubicación de la forma de dosificación. La Figura 4 muestra un ejemplo de un dispositivo de acuerdo con la invención que comprende compartimientos presurizables 9a y 9b. Al tener un número múltiple de compartimientos presurizables 9, es posible, por ejemplo, mantener el compartimiento presurizable 9b relativamente despresurizado para mantener baja la fuerza sobre la forma de dosificación 2, e inducir el flujo de fluido principalmente a través del compartimiento presurizable 9a. Tal disposición permite controlar aún mejor la frecuencia y la amplitud de la deformación de la pared 4 independientemente de la presión ejercida sobre la forma de dosificación 2.

50

55

Puede realizarse una calibración del dispositivo con respecto a la dependencia del volumen de la celda en la posición del émbolo 11 de la bomba de émbolo 12. Dicha calibración puede realizarse, por ejemplo 1) al eliminar una celda eventual adicional 7 de la abertura 6, después 2) llevar el compartimiento presurizable 9 a un estado presurizado, después 3) llevar la abertura 6 del dispositivo hacia un recipiente relleno con líquido, preferentemente una jarra de medición, de manera que la abertura esté por debajo del nivel del líquido, es decir, esté en contacto con el líquido, después 3) determinar para un número de diferentes posiciones del émbolo la cantidad de líquido que se ha extraído del contenedor en la celda durante la despresurización del compartimiento presurizable 9. La determinación puede realizarse fácilmente al leer el nivel del líquido en la jarra de medición.

60

65

Se entiende que en un método alternativo la calibración puede comprender llenar la celda en un estado despresurizado con un líquido, y determinar después para un número de diferentes posiciones del émbolo la cantidad de líquido liberada desde la celda hacia el recipiente durante la presurización del compartimiento presurizable 9.

5 Si el fluido en el compartimiento presurizable 9 tiene una compresibilidad relativamente alta, tal como un gas, la calibración del dispositivo también puede realizarse con respecto a la dependencia de la presión en el compartimiento presurizable 9 en la posición del émbolo 11 de la bomba de émbolo 12. Tal calibración puede realizarse, por ejemplo, mediante la determinación de la presión en el compartimiento presurizable 9 para un intervalo de posiciones del émbolo. La medición de la presión puede realizarse, por ejemplo, con el medio de medición 10, que puede estar presente en el compartimiento presurizable 9 (ver también la Figura 1).

Usualmente, la dependencia de la presión en el compartimiento presurizable 9 sobre la posición del émbolo 11 de la bomba de émbolo 12 se determina por el tipo de medio usado para presurizar y despresurizar. Por ejemplo, la presión generada en el compartimiento presurizable 9 en una cierta posición del émbolo será generalmente menor en caso de que se use un gas que en caso de que se use un líquido.

La dependencia de la presión en el compartimiento presurizable 9 en la posición del émbolo 11 de la bomba de émbolo 12 puede determinarse adicionalmente por las propiedades de la pared flexible 4, por ejemplo, por su rigidez.

20 La calibración del dispositivo también puede realizarse con respecto a la dependencia de la presión ejercida en una forma de dosificación sobre la presión que está presente en el(los) compartimiento(s) presurizable(s). Tal calibración puede realizarse, por ejemplo, colocando un medidor de fuerza en la celda 5, particularmente en una posición en la celda donde se coloca una forma de dosificación durante la evaluación de la desintegración.

25 En una modalidad ventajosa de acuerdo con la invención, el método también incluye la etapa de recoger datos que son representativos de un grado de desintegración de la forma de dosificación, por ejemplo, para propósitos de análisis.

Además, la invención se refiere a un programa informático para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, el producto de programa informático comprende un código legible por ordenador para hacer que un procesador realice la etapa de controlar cuantitativamente un flujo de fluido desde y hacia una celda rodeada por una pared, y/o controlar cuantitativamente una fuerza de contacto que ejerce la pared sobre una forma de dosificación colocada en la celda, la pared se deforma repetidamente entre un primer estado y un segundo estado, en donde el volumen de la celda en el primer estado es mayor que en el segundo estado.

35 Un producto de programa informático puede comprender un conjunto de instrucciones ejecutables por un ordenador almacenadas en un portador de datos, tal como un CD o un DVD. El conjunto de instrucciones ejecutables por un ordenador el cual permite a un ordenador programable llevar a cabo el método definido anteriormente, puede también estar disponible para descargar desde un servidor remoto, por ejemplo, vía Internet. El método para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal puede realizarse mediante el uso de estructuras de hardware dedicadas, tales como componentes de FPGA y/o ASIC. De cualquier otra manera, el método también puede realizarse al menos parcialmente mediante el uso de un producto de programa informático que comprende instrucciones para hacer que un procesador del sistema informático realice, por ejemplo, la etapa de controlar cuantitativamente un flujo de fluido desde y hacia la celda, y/o controlar cuantitativamente una fuerza de contacto que la pared ejerce sobre la forma de dosificación.

45 La Figura 5 muestra un diagrama de flujo de una modalidad del método de acuerdo con la invención. El método se usa para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal. El método comprende las etapas de colocar (100) una forma de dosificación en una celda rellena con un fluido y rodeada por una pared, deformar (110) repetidamente la pared entre un primer estado y un segundo estado, en donde el volumen de la celda en el primer estado es mayor que en el segundo estado, mediante presurizar y despresurizar, respectivamente, un compartimiento presurizable dispuesto en el exterior de la pared; y controlar (120) cuantitativamente un flujo de fluido desde y hacia la celda, y/o controlar cuantitativamente una fuerza de contacto que ejerce la pared sobre la forma de dosificación.

55 La Figura 6 muestra una modalidad adicional del dispositivo de acuerdo con la invención. Aquí, el dispositivo se proporciona con una unidad de control de presión para asegurar que la presión en el compartimiento 9 no exceda un nivel máximo predeterminado. En este, la unidad de control de presión se proporciona con un sensor de presión 21, tal como un manómetro, que mide la presión en el enlace 11' que interconecta el émbolo 11 con el compartimiento 9. Si se detecta que se alcanza el nivel de presión máximo predeterminado, la presión puede reducirse mediante el envío de una señal al medio de control 1b que controla el medio de presurización tal como el émbolo 11. Alternativamente, la unidad de control de presión puede incluir un dispositivo local para despresurizar el enlace 11' tal como una válvula. Además, la unidad de control de presión podría proporcionarse con un vaso de expansión 20, para poder establecer una presión máxima en el compartimiento 9.

65 Al aplicar un sistema de seguridad que evita una sobrepresión en el compartimiento presurizable, se contrarresta de manera inherente que dicho compartimiento del dispositivo de acuerdo con la invención se someta a una alta presión

interna indeseable. Además, mediante la selección de un nivel máximo de sobrepresión, puede establecerse una fuerza de contacto máxima en la forma de dosificación de una manera relativamente fácil.

5 Se observa que el dispositivo de acuerdo con la invención no puede usarse simplemente para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, sino también para estudiar condiciones patológicas extremas del tracto gastrointestinal.

10 Otras de tales variantes resultarán evidentes para el experto en la técnica y se considera que se encuentran dentro del alcance de la invención tal como se formula en las siguientes reivindicaciones.



Reivindicaciones

1. Un método para evaluar la desintegración de una forma de dosificación (2) en el tracto gastrointestinal, que comprende las etapas de:
  - colocar una forma de dosificación (2) en una celda (5) rellena con un fluido y rodeada por una pared (4), en donde la celda (5) está en comunicación de fluidos con una celda adicional (7) a través de una abertura (6) o una pluralidad de aberturas en la pared, y en donde la abertura (6) se dispone para bloquear una forma de dosificación que fluye desde la celda (5) hasta la celda adicional (7), en donde la abertura (6) tiene forma de ranura o forma de disco, o comprende uno o más elementos seleccionados del grupo de una red, barra y tamiz;
  - deformar repetidamente la pared (4) entre un primer estado y un segundo estado, en donde el volumen de la celda (5) en el primer estado es mayor que en el segundo estado, mediante presurizar y despresurizar, respectivamente, un compartimiento presurizable (9) dispuesto en el exterior de la pared; y
  - controlar cuantitativamente la fuerza de contacto que ejerce la pared (4) sobre la forma de dosificación.
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde controlar el flujo de fluido incluye establecer una frecuencia de secuencia de deformación de la pared, una velocidad de deformación de la pared y/o una diferencia de presión entre las presiones, en el compartimiento presurizable (9), correspondiente al primer y segundo estado, respectivamente.
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la etapa de control cuantitativo se realiza dinámicamente.
4. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la etapa de recoger datos que son representativos de un grado de desintegración de la forma de dosificación.
5. Un dispositivo (1) para evaluar la desintegración de una forma de dosificación en el tracto gastrointestinal, que comprende una pared (4) que rodea una celda (5) para rellenarse con un fluido y para recibir la forma de dosificación (2), que comprende además un compartimiento presurizable (9) dispuesto en el exterior de la pared (4) para deformar repetidamente la pared (4) entre un primer estado y un segundo estado en donde el volumen de la celda (5) en el primer estado es mayor que en el segundo estado, en donde el dispositivo (1) comprende además un medio de control para controlar cuantitativamente una fuerza de contacto que ejerce la pared sobre la forma de dosificación (2), en donde la celda (5) está en comunicación de fluidos con una celda adicional (7) a través de una abertura (6) o una pluralidad de aberturas en la pared, y en donde la abertura (6) se dispone para bloquear una forma de dosificación que fluye desde la celda (5) hasta la celda adicional (7), en donde la abertura (6) tiene forma de ranura o forma de disco, o comprende uno o más elementos seleccionados del grupo de una red, barra y tamiz.
6. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además un medio de presurización para presurizar y despresurizar el compartimiento presurizable, el medio de presurización incluye preferentemente una bomba de émbolo (12) y un motor paso a paso (21) para accionar la bomba de émbolo.
7. Un dispositivo de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en donde la pared (4) forma un bolsillo que encierra principalmente la celda (5) para recibir la forma de dosificación (2).
8. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 5-7, en donde la pared (3) comprende secciones de plegado preformadas.
9. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la abertura (6) se dispone para bloquear la forma de dosificación (2) para que fluya hasta la celda adicional.
10. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la ranura tiene patas que se extienden radialmente que se distribuyen circunferencialmente de una manera sustancialmente uniforme.
11. Un dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 5-10, que comprende además un número múltiple de compartimientos presurizables (9) dispuestos en el exterior de la pared (4) para deformar repetidamente la pared (4) entre el estado presurizado y el estado despresurizado.
12. Un producto de programa informático para evaluar la desintegración de una forma de dosificación (2) en el tracto gastrointestinal, el producto de programa informático que comprende código legible por ordenador para hacer que un procesador realice el paso de controlar cuantitativamente una fuerza de contacto que una pared (4) que rodea la celda (5) ejerce sobre una forma de dosificación (2) colocada en la celda, la pared (4) que se deforma repetidamente entre un primer estado y un segundo estado, en donde el volumen de la celda (5) en el primer estado es mayor que en el segundo estado, en donde la celda (5) está en comunicación de fluidos con la celda adicional (7) a través de una abertura (6) o una pluralidad de aberturas en la pared, y en donde la abertura (6) se dispone para bloquear una forma de dosificación que fluye desde la celda (5) hasta la celda adicional (7), en donde

la abertura (6) tiene forma de ranura o de disco, o comprende uno o más elementos seleccionados del grupo de una red, barra y tamiz.

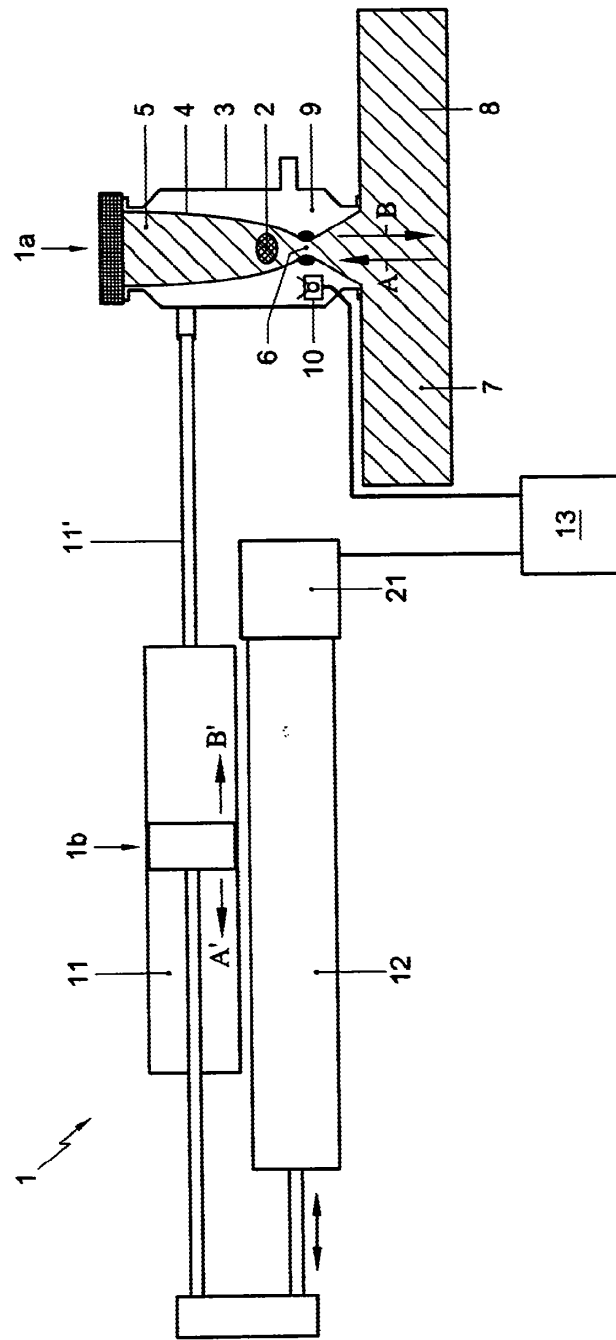


Fig. 1

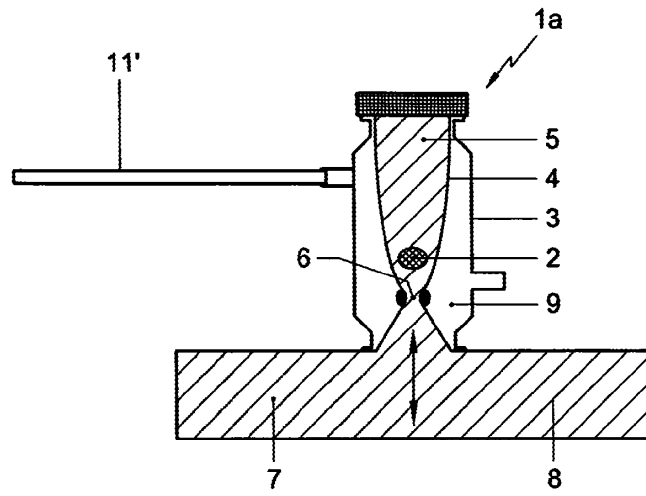


Fig. 2a

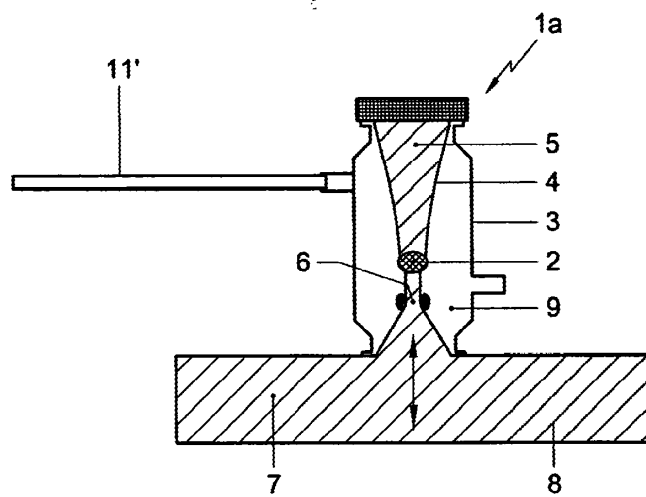


Fig. 2b

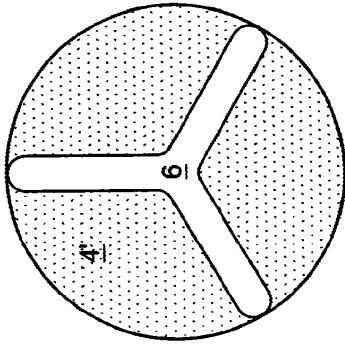


Fig. 3c

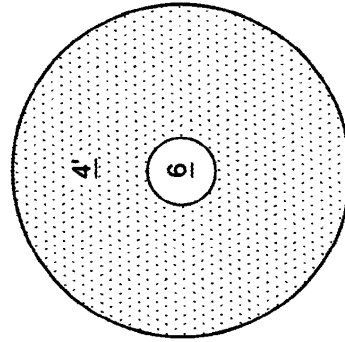


Fig. 3f

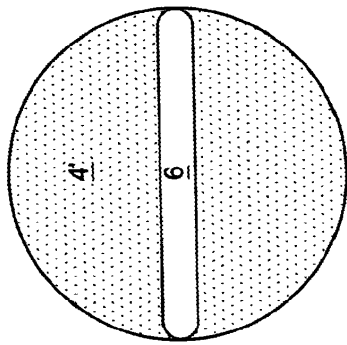


Fig. 3b

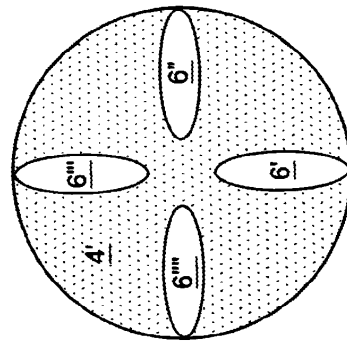


Fig. 3e

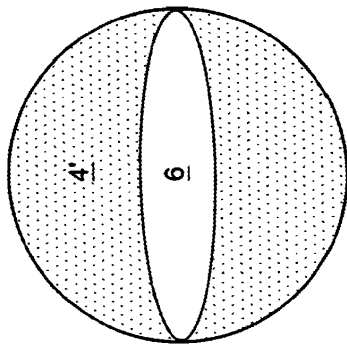


Fig. 3a

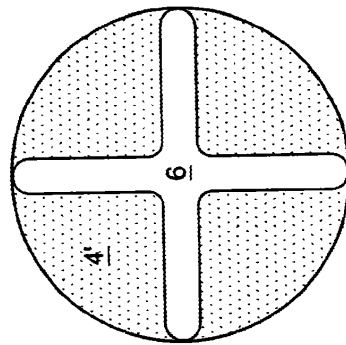


Fig. 3d

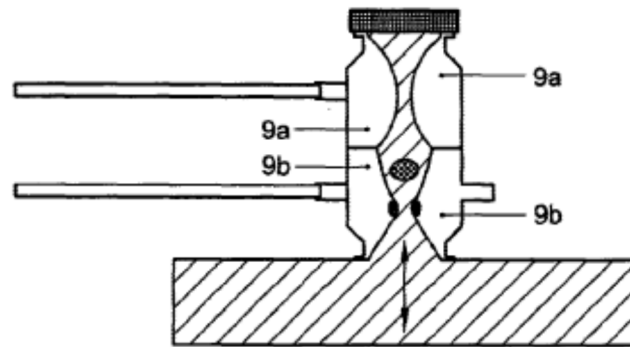


Fig. 4

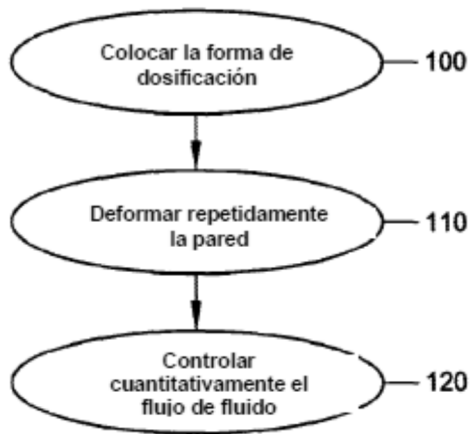


Fig. 5

