

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 juillet 2009 (16.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/087314 A1

(51) Classification internationale des brevets :
G09B 23/32 (2006.01) **G09B 23/36** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001474

(22) Date de dépôt international :
21 octobre 2008 (21.10.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0707631 30 octobre 2007 (30.10.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT 1** [FR/FR]; 49, boulevard François Mitterrand, F-63000 Clermont-Ferrand (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ALRIC, Monique** [FR/FR]; Le Clos, F-63520 Saint Flour l'Etang (FR). **DENIS, Sylvain, Georges, Jean** [FR/FR]; 4, rue Roberval, F-63000 Clermont-Ferrand (FR).

(74) Mandataire : **MYON, Gérard**; Cabinet Lavoix, 56, avenue de Royat - B.P. 27, F-63401 Chamalières Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DEVICE FOR SIMULATING THE STOMACH OF A MONOGASTRIC MAMMAL OR OF A HUMAN BEING

(54) Titre : DISPOSITIF DE SIMULATION D'UN ESTOMAC D'UN MAMMIFERE MONOGASTRIQUE OU D'UN ETRE HUMAIN

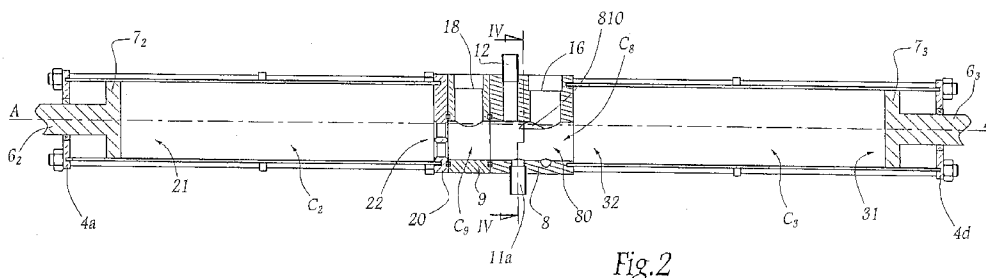


Fig.2

(57) Abstract: The invention relates to a device for simulating the stomach of a monogastric mammal or of a human being that includes at least two compression chambers (C₂, C₃) connected together by an intermediate chamber. Each compression chamber (C₂, C₃) includes a piston (7₂, 7₃) adapted for urging the content of a compression chamber (C₂, C₃) towards the other compression chamber (C₂, C₃). The device includes means (20) capable of generating turbulent flow of the device content when passing through the intermediate chamber (C₈). The intermediate chamber (C₈) is formed in an intermediate block (8) provided with an access means (11a, 12, 16) for supplying products (12) and/or tapping the content of the device at any moment of the operation cycle thereof.

(57) Abrégé : Ce dispositif de simulation d'un estomac d'un mammifère monogastrique ou d'un être humain, comprend au moins deux chambres de compression (C₂, C₃) connectées entre elles par une chambre intermédiaire. Chaque chambre de compression (C₂, C₃) comporte un piston (7₂, 7₃) adapté pour pousser le contenu d'une chambre de compression (C₂, C₃) en direction de l'autre chambre de compression (C₃, C₂). Il comprend des moyens (20) aptes à provoquer un écoulement turbulent du contenu du dispositif lors de son passage par une chambre intermédiaire (C₈). La chambre intermédiaire (C₈) est ménagée dans un bloc intermédiaire (8) équipé d'au moins un moyen d'accès (11a, 12, 16) permettant une alimentation en produits (12) et/ou un soutirage du contenu du dispositif à tout moment de son cycle de fonctionnement.



WO 2009/087314 A1



Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

DISPOSITIF DE SIMULATION D'UN ESTOMAC D'UN MAMMIFERE MONOGASTRIQUE OU D'UN ETRE HUMAIN

L'invention a trait à un dispositif de simulation d'un estomac d'un
5 mammifère monogastrique ou d'un être humain.

Un tel dispositif permet d'étudier, in vitro, la digestion des aliments
ainsi que le comportement de certains produits ingérés ou susceptibles
d'être ingérés, par exemple des compléments alimentaires, des
xénobiotiques, des agents pathogènes ou des médicaments. Les études
10 réalisées à l'aide d'un tel dispositif permettent d'apprécier les effets des
conditions régnant dans l'estomac sur ces produits, par exemple le temps
mis par un composé solide pour être dégradé en particules suffisamment
fines pour poursuivre son trajet dans l'intestin, la cinétique de libération de
composés actifs, les interactions entre divers produits soumis à
15 l'environnement gastrique, et/ou la survie de microorganismes.

Un tel dispositif doit, pour être représentatif de l'environnement
gastrique, présenter certaines caractéristiques et réaliser plusieurs-fonctions.
Le dispositif doit avoir un volume utile adapté pour assurer une simulation
efficace des phénomènes de digestion gastrique.

20 Le dispositif doit maintenir le contenu à une température comprise
entre 35°C et 45°C, et dont le pH varie entre 1 et 8 environ.

A tout moment du fonctionnement normal du dispositif, on doit pouvoir
l'alimenter et y injecter des substances similaires à celles secrétées par un
mammifère monogastrique ou un être humain, au niveau de l'estomac, en
25 réponse à l'ingestion d'un bol alimentaire.

Un tel dispositif doit simuler le tonus gastrique, c'est-à-dire assurer un
mélange et un broyage non agressif du contenu liquide et/ou solide du
dispositif. Il doit également reproduire le transit gastrique. Ce dernier
comprend le remplissage du dispositif, avec un contrôle de l'arrivée du bol
30 alimentaire, une période de résidence du bol dans le dispositif et une
vidange contrôlée et différenciée du contenu gastrique en direction de
l'intestin grêle selon la taille des particules du contenu du dispositif, les
composants liquides étant évacués en premier. Par composants liquides, on

désigne soit de l'eau, soit des solutions, chargées ou non, la charge des solutions comprenant des particules dites fines, dont le diamètre est inférieur à environ 5 millimètres. De fait, on désigne par composants solides, toute particule d'un diamètre supérieur à environ 5 millimètres.

- 5 Bien entendu, toutes ces variables sont paramétrables en fonction du mammifère ou de l'être humain simulé et/ou des conditions physiologiques ou pathologiques à reproduire.

On connaît par WO-A-94/09895 un dispositif comprenant deux
10 chambres de compression reliées entre elles par une chambre intermédiaire. Ces chambres de compression abritent chacune une poche fermée souple. Un fluide injecté alternativement dans l'une ou l'autre chambre, dans l'espace ménagé entre la paroi interne de la chambre de compression et la paroi externe de la poche souple, permet de comprimer sélectivement les
15 poches. Ces mouvements alternés de compression et de relâchement de chaque poche sont sensés reproduire les contractions stomacales. Or, dans un tel dispositif, la compression et le relâchement des poches n'assurent pas un mélange optimal du bol alimentaire avec les produits simulant les sécrétions gastriques. Des zones mortes existent dans lesquelles il n'y a pas
20 de simulation satisfaisante de la digestion gastrique.

De plus, le dispositif décrit dans WO-A-94/09895 ne peut avoir qu'un fonctionnement discontinu, c'est-à-dire que son remplissage initial se fait en une seule fois, en début de cycle. Un tel fonctionnement n'est pas conforme à la réalité physiologique puisque l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac
25 est progressive et dure le temps d'un repas.

WO-A-2007/010238 décrit un appareil de simulation de la digestion gastrique comprenant deux parties, reproduisant chacune une zone de l'estomac. L'appareil comprend une partie supérieure conique, souple, reliée à une partie inférieure rigide. Cette partie inférieure est formée de deux
30 cylindres concentriques, le cylindre intérieur recevant un piston. Le bol alimentaire passe de la partie supérieure à la partie inférieure par un passage muni d'une valve anti-retour. Le bol alimentaire remplit le volume libéré dans le cylindre intérieur par déplacement du piston. Il y a ensuite un

mouvement descendant du cylindre intérieur, simultanément à un mouvement ascendant du piston. Ainsi, le bol alimentaire passe en force, par une ouverture du cylindre intérieur, dans la lumière du cylindre extérieur. Ceci permet un broyage des particules. Si un tel appareil simule la

5 physiologie des différentes parties d'un estomac, il ne permet pas l'introduction de produits et/ou un soutirage sélectif en cours de cycle. De plus, dans la partie supérieure, le mélange du bol alimentaire n'est pas homogène ce qui rend délicat la prise d'un échantillon représentatif du bol et la reproductibilité des expériences.

10 Par ailleurs, lors d'une vidange naturelle de l'estomac, les particules sont évacuées dans l'intestin en fonction de leur granulométrie, ce que ne permettent pas les appareils décrits dans WO-A-94/09895 et WO-A-2007/010238.

Enfin, les appareils décrits dans WO-A-94/09895 et WO-A-

15 2007/010238 ne permettent pas de gérer et contrôler facilement l'introduction et/ou l'évacuation de produits, par exemple de produits à tester, à un moment précis de la simulation de la digestion.

C'est à ces inconvénients qu'entend plus particulièrement remédier

20 l'invention, en proposant un dispositif de simulation d'un estomac sans zone morte, représentatif du fonctionnement global d'un estomac d'un mammifère monogastrique ou d'un être humain qui permet l'introduction de produits et/ou un soutirage contrôlés en cours de digestion et qui assure un mélange homogène du contenu du dispositif.

25

A cet effet, l'invention a pour objet un dispositif de simulation d'un estomac d'un mammifère monogastrique ou d'un être humain, comprenant au moins deux chambres de compression connectées entre elles par une chambre intermédiaire, caractérisé en ce que chaque chambre de

30 compression comporte un piston adapté pour pousser le contenu d'une chambre de compression en direction de l'autre chambre de compression et en ce qu'il comprend des moyens aptes à provoquer un écoulement turbulent du contenu du dispositif lors de son passage par une chambre

intermédiaire ménagée dans un bloc intermédiaire équipé d'au moins un moyen d'accès à la chambre intermédiaire permettant une alimentation en produits et/ou un soutirage du contenu du dispositif à tout moment du cycle de fonctionnement du dispositif.

- 5 Un tel dispositif permet une agitation et une homogénéisation efficaces du contenu du dispositif simulant un contenu gastrique. Du fait de la présence d'un piston dans chaque chambre de compression, un tel dispositif présente aucune zone morte.

10 Du fait de la présence de moyens d'accès à la chambre intermédiaire, on réalise une alimentation et/ou un soutirage du dispositif de manière progressive et indépendante.

Selon des aspects avantageux mais non obligatoires de l'invention, le dispositif peut incorporer une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- 15 - Chaque piston est mobile selon une direction parallèle à un axe longitudinal commun aux deux chambres de compression et forme un fond mobile à chaque chambre.

- La chambre intermédiaire comprend deux cavités de forme et de dimensions différentes.

- 20 - Une première cavité est cylindrique à section circulaire et une seconde cavité est configurée en L dont une branche est reliée à la première cavité et dont l'autre branche est non débouchante dans les chambres de compression, en fonctionnement normal du dispositif.

25 - Les moyens aptes à provoquer l'écoulement turbulent comprennent au moins une flasque d'obturation montée entre une extrémité d'une chambre de compression et une extrémité de la chambre intermédiaire.

- Cette flasque est pourvue d'au moins un orifice calibré de passage du contenu du dispositif, d'une chambre de compression à la chambre intermédiaire et réciproquement.

- 30 - La flasque d'obturation est disposée de manière que son ou ses orifices soient en regard d'une cavité cylindrique de la chambre intermédiaire.

- Le bloc intermédiaire comprend un orifice d'accès permettant l'introduction d'une sonde de pH et/ou de température dans la chambre intermédiaire.

5 - Le bloc intermédiaire comprend un orifice d'accès permettant l'introduction d'un capteur de pression dans la chambre intermédiaire.

- Un bloc complémentaire délimitant une chambre complémentaire, apte à recevoir un produit à tester dans le dispositif, est intercalé entre la flasque d'obturation et le bloc intermédiaire.

10 - Le bloc complémentaire délimitant la chambre complémentaire est intercalé de manière amovible entre la flasque et le bloc intermédiaire.

- Le bloc complémentaire comprend un orifice propre à recevoir un accessoire destiné à contenir un produit à tester.

15 L'invention sera mieux comprise et d'autres avantages de celle-ci apparaîtront plus clairement à la lecture de la description qui va suivre de deux modes de réalisation d'un dispositif conforme à l'invention, donnée uniquement à titre d'exemple et faite en se référant aux dessins annexés dans lesquels :

20 - la figure 1 est une vue en perspective, simplifiée, d'un premier mode de réalisation d'un dispositif conforme à l'invention équipé d'un bloc complémentaire,

- les figures 2 et 3 sont des coupes longitudinales du dispositif de la figure 1 respectivement dans le sens des flèches II-II et III-III,

25 - la figure 4 est une coupe selon la ligne IV-IV à la figure 2,

- la figure 5 est une vue en perspective, à plus grande échelle, d'un accessoire, destiné à contenir un produit, dans le dispositif des figures 1 à 3,

30 - la figure 6 est une vue de face, à une plus grande échelle que les figures 1 à 3, d'une flasque d'obturation située entre une chambre de compression et un bloc complémentaire du dispositif représenté aux figures 1 à 3,

- la figure 7 est une vue similaire à la figure 1, d'un deuxième mode de réalisation du dispositif, celui-ci n'étant pas équipé d'un bloc complémentaire et

- la figure 8 est une coupe longitudinale du dispositif de la figure 7 selon les flèches VIII-VIII.

Le dispositif 1, représenté aux figures 1, 2, 3, 7 et 8, comprend deux
5 chambres de compression C_2 , C_3 . Ces chambres sont délimitées par des manchons 2 et 3 tubulaires à section cylindrique et, avantageusement sur au moins une partie, réalisés en un matériau transparent, chimiquement et biologiquement neutre et aisément stérilisable, par exemple en verre ou en polyméthacrylate. Un tel matériau transparent permet une surveillance
10 visuelle du contenu des chambres C_2 et C_3 .

Les manchons 2 et 3 sont insérés dans des orifices de forme correspondante ménagés dans des plaques carrées 4a, 4b, 4c, 4d. Dans le mode de réalisation illustré à la figure 7, des tiges 5 relient les angles des plaques 4 à un bloc intermédiaire 8, dit bloc principal, de forme globalement
15 cubique et qui délimite une chambre intermédiaire C_8 , dite chambre principale. Les plaques 4a à 4d et les tiges 5 forment ainsi un bâti de maintien et de protection des manchons 2, 3.

A chaque extrémité 40, 41 du bâti, une plaque d'extrémité 4a, 4d, respectivement est pourvue d'un orifice central permettant le passage d'un
20 vérin 6₂, 6₃. Le passage de chaque vérin 6₂, 6₃ s'effectue de manière étanche, l'intérieur des chambres C_2 , C_3 restant isolé de l'extérieur. Les vérins 6₂, 6₃ sont avantageusement de type hydraulique ou électrique.

Chaque vérin 6₂, 6₃ déplace respectivement un piston 7₂, 7₃. Chaque piston est mobile selon une direction parallèle à un axe longitudinal A-A'
25 commun aux chambres C_2 , C_3 . Chaque piston 7₂, 7₃ forme une extrémité ou fond mobile 7₂, 7₃ de la chambre C_2 , C_3 dans laquelle il est installé. Les plaques 4a à 4d, les pistons 7₂, 7₃ et les vérins 6₂, 6₃ ainsi qu'avantageusement d'autres pièces constitutives du dispositif 1, sont réalisés dans un matériau rigide, chimiquement et biologiquement neutre et
30 aisément stérilisable.

La course de chaque piston 7₂, 7₃ est adaptée pour que celui-ci se déplace, dans chaque chambre C_2 , C_3 , respectivement d'une extrémité 21,

31 de la chambre C_2 , C_3 proche d'une plaque 4a, 4d en direction de l'autre extrémité respectivement 22, 32 proche du bloc 8, et inversement.

La course de chaque piston 7_2 , 7_3 s'effectue en préservant l'étanchéité dans chaque chambre de compression C_2 , C_3 .

5 Dans un mode de réalisation non illustré, chaque piston 7_2 , 7_3 peut se déplacer indépendamment de l'autre à une vitesse et une fréquence réglables.

Les chambres de compression C_2 , C_3 sont reliées au niveau de leurs extrémités 22 et 32 à la chambre principale C_8 . Dans le mode de réalisation
10 illustré aux figures 7 et 8, l'extrémité 22 de la chambre C_2 est adaptée pour assurer le passage du contenu de la chambre C_2 à la chambre principale C_8 .

Cette extrémité 22 est délimitée par une plaque ou flasque d'obturation 20. Cette flasque 20, représentée en vue de face à la figure 6, reçoit l'extrémité du manchon 2 dans une rainure circulaire 201. Lorsqu'il est en fin
15 de course, le piston 7_2 est en appui sur la flasque 20. La flasque d'obturation 20 comprend quatre orifices traversants et circulaires, 202, 203, 204, 205, qui permettent le passage du contenu de la chambre C_2 en direction de, ou venant de, la chambre principale C_8 . En variante, le nombre des orifices traversants de la flasque 20 est différent de quatre, en étant supérieur ou
20 égal à un.

Les orifices 202 à 205 sont disposés au voisinage d'un bord de la flasque 20. Deux orifices 202, 203, d'un diamètre voisin de 10 millimètres sont disposés l'un au dessus de l'autre. Deux orifices 204, 205, d'un diamètre plus faible, voisin de 5 millimètres sont disposés de part et d'autre
25 d'une droite A_{20} verticale passant par les centres des orifices 202 et 203. Une telle disposition et une telle différence de section entre les orifices 202 à 205 induisent des passages privilégiés des différents composants du contenu du dispositif dans ces orifices.

On distingue des composants liquides contenant des fluides et des
30 particules dites fines dont la taille est inférieure à 5 millimètres et des composants solides contenant des particules d'une taille supérieure à 5 millimètres. Les composants liquides peuvent emprunter tous les orifices 202 à 205 alors que les composants solides ne peuvent emprunter que les

orifices 202 et 203, de plus grande section. Ainsi, on provoque des flux différents des composants entre les chambres C_2 et C_8 , selon que les composants empruntent l'un ou l'autre des orifices 202 à 205. Il en va de même lorsque le mélange passe de la chambre C_3 vers la chambre C_2 à travers la chambre C_8 . La disposition des orifices 202 à 205 et les diamètres différents des orifices 202 à 205 favorisent la création d'un écoulement turbulent permettant le mélange homogène du contenu du dispositif 1 lors de son passage d'une chambre C_2 , C_3 à l'autre à travers la flasque 20. De plus, les orifices 202 à 205 de la flasque 20 ont une action mécanique sur les particules, lors du passage du flux entre les chambres C_2 et C_8 . Cette action mécanique permet de réduire la taille des particules du contenu initial du dispositif, un tel contenu simulant un bol alimentaire arrivant dans l'estomac.

Le volume utile de la chambre principale C_8 est divisé en deux cavités 80, 81. Comme visible à la figure 4, les cavités 80, 81 sont de formes et de dimensions différentes.

La première cavité 80 est cylindrique à section circulaire. Le diamètre et la position de la cavité 80 sont adaptés pour qu'elle soit, d'un côté, en regard de tous les orifices 202 à 205 de la flasque 20 et de l'autre côté en regard de la chambre de compression C_3 , selon le mode de réalisation illustré aux figures 7 et 8.

La cavité 80 est, d'un côté, en regard de la chambre de compression C_3 et, de l'autre côté, en regard d'une chambre complémentaire C_9 , selon le mode de réalisation illustré aux figures 1 à 3.

La seconde cavité 81 est configurée en L dont une branche 810 est reliée à la cavité 80. La section de la branche 810 est telle que les composants, essentiellement les composants liquides, pénètrent dans cette branche et ainsi passent de la cavité 80 vers une branche 811. L'autre branche 811 de la cavité 81 est fermée à son extrémité libre 10a, en configuration normale d'utilisation du dispositif 1. Le volume de la cavité 81 est inférieur à celui de la cavité 80. Cette seconde cavité 81 n'est ni en regard des orifices 202 à 205 de la flasque 20 ni en regard de la chambre de compression C_3 . La branche 811 définit donc une zone isolée de stockage

temporaire du contenu du dispositif 1, en particulier des composants liquides. Les composants solides sont reçus, de même que les composants liquides, dans la cavité 80 lors d'un cycle de fonctionnement normal du dispositif.

5 Comme représenté à la figure 4, les parties basses des cavités 81, 80 sont reliées respectivement à des orifices de sortie 10a, 10b, eux-mêmes respectivement connectés à des embouts 11a, 11b qui sont fermés en configuration normale d'utilisation du dispositif 1. Ces embouts 11a, 11b peuvent être reliés à des dispositifs d'évacuation ou de soutirage du contenu
10 du dispositif 1. Ces dispositifs sont, par exemple, des pompes péristaltiques.

 La cavité 81 est reliée à l'embout 11a au niveau de l'extrémité libre de la branche 811. Lors d'un cycle de simulation de la digestion, les orifices 10a, 10b sont normalement fermés. Ils ne sont ouverts qu'en cas de besoin, pour effectuer des soutirages de l'une ou l'autre des cavités 81, 80. Ainsi, il
15 est possible de soutirer sélectivement les composants liquides du contenu du dispositif en ouvrant uniquement l'orifice 10a. L'ouverture de l'orifice 10b permet le soutirage des composants solides et liquides indifféremment. De cette manière, on reproduit de façon contrôlée et plus représentative la vidange gastrique d'un être humain ou de mammifères monogastriques.

20 Une sortie 10c, visible à la figure 3, est prévue au voisinage de l'orifice 10b. Cette sortie 10c débouche en partie basse de la cavité 80. Elle est fermée en configuration normale d'utilisation. La sortie 10c permet une prise d'échantillons du contenu du dispositif. En cas de besoin, cette sortie 10c permet également une vidange totale et rapide du dispositif 1.

25 Les embouts 11a, 11b peuvent, dans un mode de réalisation non représenté, être reliés à un dispositif simulant le comportement de l'intestin grêle. Un tel dispositif peut comprendre, par exemple, une série de récipients reproduisant les différentes parties de l'intestin grêle, à savoir le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Ces récipients, par exemple de forme
30 conique, sont pourvus de moyens d'agitation, de chauffage et de contrôle du pH. Ils sont également équipés de moyens d'introduction contrôlée de produits tels que des solutions reproduisant des sécrétions pancréatiques et biliaires, de l'eau, du bicarbonate de sodium ou autres. Un système de

désoxygénation, par injection d'azote gazeux dans les récipients, est également prévu. Des pompes relient les récipients entre eux, le soutirage s'effectuant en partie basse du récipient, l'alimentation en partie haute. Des moyens d'introduction sélective de produits à tester peuvent être prévus sur
5 un ou plusieurs de ces récipients. La forme conique des récipients permet d'optimiser le mélange, quel que soit le volume du contenu présent dans les récipients. Ces récipients sont ainsi disposés en cascade à la sortie du dispositif 1.

Il est possible de prévoir un asservissement des récipients simulant un
10 intestin grêle et du dispositif 1 simulant un estomac. Dans ce cas, une modification d'au moins un paramètre relatif au fonctionnement d'un récipient, parmi les récipients simulant l'intestin grêle, influence les paramètres relatifs au fonctionnement des autres récipients. De même, une modification d'au moins un paramètre du dispositif 1, peut influencer au
15 moins un paramètre du dispositif de simulation de l'intestin grêle, et réciproquement.

En variante, ce dispositif simulant le comportement de l'intestin grêle peut comprendre une série de dispositifs 1, adaptés.

En partie supérieure, le bloc principal 8 est équipé d'un orifice 12
20 d'introduction du bol alimentaire dans la chambre C_8 . Ce bol est préparé séparément et il peut provenir d'un dispositif simulant le remplissage gastrique. Un tel dispositif est adapté pour optimiser le temps et la surface de contact entre les ingrédients du bol alimentaire et la salive ou une solution la reproduisant. On peut également introduire directement par
25 l'orifice 12 les composants du bol alimentaire, à savoir des aliments, de l'eau.

Des tubulures 13, 14 et 15 montées sur le bloc 8, débouchent latéralement, en partie haute de la chambre C_8 , au niveau de la cavité 80. Elles permettent l'injection, en quantité désirée et à n'importe quel moment
30 du cycle de simulation de la digestion, de produits intervenant dans la digestion, par exemple, des produits permettant la dégradation des aliments, tels que de l'acide chlorhydrique, des enzymes gastriques comme la

pepsine ou la lipase ou d'autres produits intervenant dans le processus de digestion.

Un autre orifice 16, situé en partie haute du bloc 8, à proximité de l'orifice 12, permet l'introduction d'une sonde 160, visible aux figures 1 et 7,
5 de pH et/ou de température dans la cavité 80 afin de mesurer et contrôler ces paramètres au cours du cycle de fonctionnement du dispositif.

Un autre orifice 16a situé sur le bloc 8, au niveau de la branche 811 et visible à la figure 4, permet l'introduction d'un capteur de pression, non représenté, qui mesure et contrôle la pression dans le dispositif 1 au cours
10 du cycle de digestion. La mesure de la pression permet d'adapter le mouvement des vérins, tout en évitant une surpression dans le dispositif 1. Pour cela, le capteur de pression est avantageusement relié à un organe d'arrêt d'urgence des vérins.

D'autres orifices peuvent être prévus sur le bloc 8 ou sur des blocs
15 intermédiaires disposés entre le bloc 8 et une chambre de compression C₂, C₃ afin de permettre si besoin la mise en place d'autres capteurs. Il est également possible d'équiper le bloc 8 d'une soupape d'évacuation des gaz adaptée pour permettre le prélèvement de gaz présent éventuellement dans le dispositif 1. Une telle soupape participe également au maintien d'une
20 pression contrôlée dans le dispositif 1.

Lorsqu'on souhaite introduire dans le dispositif 1 des produits à tester, on utilise une chambre complémentaire C₉ dite chambre pharmaceutique, intercalée entre la flasque 20 et le bloc principal 8, c'est-à-dire entre les chambres C₂, C₈ comme représenté aux figures 1 à 3.

25 La chambre C₉ est ménagée dans un bloc complémentaire 9, en l'espèce globalement parallélépipédique. La chambre C₉ est cylindrique à section circulaire et identique à celle de la chambre principale C₈. Une telle configuration permet un libre passage du contenu du dispositif entre ces deux chambres C₈ et C₉.

30 Un orifice 18 ménagé en partie supérieure du bloc 9 est adapté pour recevoir un accessoire 17. Cet accessoire, monté de manière amovible ou non, est adapté pour recevoir des produits à tester afin de mettre ceux-ci en contact avec le contenu du dispositif 1 lors de son passage par la chambre

C₉. L'accessoire 17 représenté à la figure 5, comprend un panier percé 170, amovible, propre à contenir des produits à tester sous forme solide.

La forme de l'accessoire 17, en particulier la disposition, le nombre et la taille des trous du panier 170, peut être différente de celle représentée à la figure 5.

Un bouchon 19 obture, de manière amovible, la partie supérieure du panier 170. L'accessoire 17 est dimensionné de telle sorte qu'une fois positionné dans l'orifice 18, le bouchon 19 obture hermétiquement l'orifice 18. Seul le panier 170 plonge dans la chambre C₉, mettant ainsi en contact le produit à tester avec le contenu du dispositif 1.

Le bloc complémentaire 9 est adapté pour être monté et démonté aisément du dispositif 1. Pour cela, il suffit de démonter les plaques 4a, 4b de la chambre C₂, le manchon 2, les tiges 5 correspondantes et la flasque 20.

Dans la configuration sans chambre C₉, représentée aux figures 7 et 8, il n'est pas prévu d'incorporer un produit à tester en cours de cycle de fonctionnement du dispositif autrement que par l'orifice 12, voire par les tubulures 13, 14 et 15. Le produit est alors directement incorporé au contenu du dispositif. Bien entendu, il est possible d'effectuer des cycles de simulation de la digestion en présence du bloc 9 et de l'accessoire 17 dans le dispositif 1 sans introduire de produit à tester dans l'accessoire 17.

Dans le cas où l'on souhaite tester des produits liquides, ceux-ci peuvent être introduits dans le dispositif, à tout moment du cycle de fonctionnement du dispositif, par un des orifices ménagés dans le bloc principal 8, par exemple par les orifices 13, 14, ou 15. Il est également possible d'incorporer directement le produit liquide à tester dans le bol alimentaire lors du remplissage initial du dispositif 1.

Dans un autre mode de réalisation non illustré, l'accessoire 17 comprend une poche perméable propre à recevoir un liquide à tester. Dans tous les cas l'accessoire 17 est adapté au produit à tester.

Le maintien en température du contenu du dispositif est assuré par des films chauffants 25 disposés au niveau des manchons 2, 3 sur la face extérieure de ces derniers. Ces films sont pourvus d'un fil résistif chauffant.

Dans le mode de réalisation représenté, ils sont transparents, ce qui préserve la vision de l'intérieur des chambres C_2 , C_3 . En variante, ces films sont opaques et adaptés pour préserver la vision de l'intérieur des chambres de compression, par exemple par des découpes ménagées dans le film.

5 Dans un mode de réalisation non illustré, le bloc principal 8, éventuellement la flasque 20 et/ou le bloc complémentaire 9 sont positionnés sur un support, par exemple un berceau chauffant.

Dans un autre mode de réalisation non illustré, un tel support thermostaté reçoit également, les manchons 2, 3. Dans ce cas, l'utilisation
10 d'un tel support rend inutile l'utilisation des films chauffants 25.

En variante, tout le dispositif 1 est logé dans une enceinte thermostatée.

Dans la mesure où le dispositif 1 est utilisé pour simuler des conditions physiologiques ou pathologiques de la digestion chez un mammifère
15 monogastrique ou chez l'être humain, les paramètres suivants sont appliqués au dispositif 1, dans un mode de fonctionnement simulant une digestion normale :

La température du contenu est maintenue à une valeur comprise entre 36 et 41°C à au moins 0,2°C près.

20 Le pH du contenu est régulé entre 1 et 8, notamment par l'introduction d'acide chlorhydrique par l'une des tubulures 13 à 15.

Le dispositif 1 est adapté pour recevoir un bol alimentaire, par exemple, de l'eau ou des aliments mixés. Cette introduction s'effectue de manière progressive en cours de cycle ou en une seule fois avant le début
25 du cycle.

Pour introduire un bol alimentaire dans le dispositif, on écarte, si besoin, les pistons 7_2 , 7_3 l'un de l'autre à mesure de l'augmentation du volume du contenu dans le dispositif. Inversement, les pistons 7_2 , 7_3 vont progressivement se rapprocher l'un de l'autre à mesure de la diminution du
30 contenu, par exemple lors d'un soutirage, jusqu'à revenir à une position prédéfinie. Cette variation du volume du contenu au cours d'un cycle de fonctionnement dépend des entrées de bol alimentaire et/ou de sécrétions gastriques, des temps de résidence du bol alimentaire dans le dispositif 1 et

des soutirages réalisés. Les entrées, le temps de résidence et les soutirages du contenu du dispositif sont variables en fonction des conditions digestives à reproduire. Le volume instantané de contenu présent dans le dispositif 1 peut aller jusqu'à 600 millilitres.

5 Des déplacements longitudinaux alternatifs des deux pistons 7_2 , 7_3 sont réalisés lors d'un cycle de fonctionnement du dispositif 1. La fréquence et la vitesse de ce mouvement de va-et-vient des pistons 7_2 , 7_3 sont réglables. Par ce mouvement, synchrone ou asynchrone, des pistons, on provoque un déplacement du bol alimentaire d'une chambre de compression
10 C_2 ou C_3 vers l'autre chambre de compression C_3 ou C_2 à travers la chambre principale C_8 et la flasque d'obturation 20 et éventuellement la chambre complémentaire C_9 , situées entre les chambres C_2 , C_3 . Ces mouvements provoquent un écoulement turbulent du contenu dans l'ensemble du dispositif 1, assurant un mélange homogène de celui-ci ainsi
15 qu'un broyage peu "agressif" vis-à-vis des composants solides. En d'autres termes, on reproduit de manière satisfaisante et représentative une digestion gastrique.

Le mélange et le broyage du contenu gastrique peuvent être optimisés par la présence de plusieurs flasques d'obturation, disposées dans le
20 dispositif 1, notamment entre la chambre principale C_8 et une chambre de compression C_2 , C_3 , voire entre les chambres C_8 et C_9 . Ainsi, on peut avoir un jeu de flasques, avec des orifices identiques ou non, que l'on utilisera en fonction des besoins, par exemple selon la réduction souhaitée de la taille des composants solides du bol alimentaire.

25 Dans un autre mode de réalisation, le mélange et le broyage du bol alimentaire peuvent être améliorés par la présence de pièces de mise en turbulence ou chicanes, disposées soit dans la chambre de digestion C_8 , soit au niveau des chambres C_2 , C_3 , soit dans les orifices 202 à 205 de la flasque 20.

30 L'utilisation de pistons 7_2 , 7_3 pour induire un mouvement du bol alimentaire dans les chambres C_2 , C_3 permet une mise en mouvement complète, régulière et contrôlée du bol. On simule ainsi le tonus stomacal et donc on reproduit de manière représentative ce qui se passe lors de la

digestion. Par ailleurs, le déplacement des pistons 7_2 , 7_3 , respectivement, dans les manchons 2, 3, combiné à un positionnement en butée contre les extrémités 22, 32, respectivement, en fin de cycle de digestion, pour le moins limite considérablement, voire annule, la présence de zones mortes
5 dans les chambres C_2 , C_3 . Par ailleurs, les mouvements alternatifs des pistons réduisent considérablement, par un effet de type lessivage, la présence, en fin de cycle, de particules résiduelles non digérées dans la chambre C_8 dont le volume utile est voisin de 60 millilitres.

Avantageusement, le dispositif 1 est adapté pour étudier le
10 comportement d'un produit à tester, celui-ci étant introduit et/ou retiré à tout moment d'un cycle de fonctionnement. Un tel produit à tester peut être par exemple un comprimé, un cachet, une gélule, une pâte, voire un liquide maintenu par un dispositif adapté. Pour cela, le bloc complémentaire 9 permet la mise en contact du contenu du dispositif avec le produit à tester
15 préalablement déposé dans l'accessoire 17, au sein de la chambre intermédiaire C_9 .

Avec le dispositif 1 on peut suivre, d'une part visuellement, à travers les manchons 2, 3, l'évolution du bol alimentaire, et d'autre part soutirer des échantillons du contenu du dispositif par l'orifice 10c.

REVENDEICATIONS

1. Dispositif de simulation d'un estomac d'un mammifère monogastrique ou d'un être humain, comprenant au moins deux chambres de compression (C_2 , C_3) connectées entre elles par une chambre intermédiaire (C_8), caractérisé en ce que chaque chambre de compression (C_2 , C_3) comporte un piston (7_2 , 7_3) adapté pour pousser le contenu d'une chambre de compression (C_2 , C_3) en direction de l'autre chambre de compression (C_3 , C_2) et en ce qu'il comprend des moyens (20, 202, 203, 204, 205) aptes à provoquer un écoulement turbulent du contenu du dispositif (1) lors de son passage par une chambre intermédiaire (C_8) ménagée dans un bloc intermédiaire (8) équipé d'au moins un moyen d'accès (10a, 10b, 10c, 11a, 11b, 12, 13, 14, 15, 16, 16a) à la chambre intermédiaire (C_8) permettant une alimentation en produits (12, 13, 14, 15) et/ou un soutirage du contenu (10a, 10b, 10c) du dispositif (1) à tout moment du cycle de fonctionnement dudit dispositif (1).

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que chaque piston (7_2 , 7_3) est mobile selon une direction parallèle à un axe longitudinal (A-A') commun aux deux chambres de compression (C_2 , C_3) et forme un fond mobile (7_2 , 7_3) à chaque chambre (C_2 , C_3).

3. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que la chambre intermédiaire (C_8) comprend deux cavités (80, 81) de forme et de dimensions différentes.

4. Dispositif selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'une première cavité (80) est cylindrique à section circulaire et une seconde cavité (81) est configurée en L dont une branche (810) est reliée à la première cavité (80) et dont l'autre branche (811) est non débouchante dans les chambres de compression (C_2 , C_3), en fonctionnement normal du dispositif (1).

5. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les moyens aptes à provoquer l'écoulement turbulent comprennent au moins une flasque d'obturation (20) montée entre une extrémité (22) d'une chambre de compression (C_2) et une extrémité de la chambre intermédiaire (C_8).

6. Dispositif selon la revendication 5, caractérisé en ce que la flasque (20) est pourvue d'au moins un orifice calibré (202 à 205) de passage du contenu du dispositif (1), d'une chambre de compression (C_2 , C_3) à la chambre intermédiaire (C_8) et réciproquement.
- 5 7. Dispositif selon la revendication 6, caractérisé en ce que la flasque d'obturation (20) est disposée de manière que son ou ses orifices (202 à 205) soient en regard d'une cavité cylindrique (80) de la chambre intermédiaire (C_8).
- 10 8. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le bloc intermédiaire (8) comprend un orifice d'accès (16) permettant l'introduction d'une sonde de pH et/ou de température dans la chambre intermédiaire (C_8).
- 15 9. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le bloc intermédiaire (8) comprend un orifice d'accès (16a) permettant l'introduction d'un capteur de pression dans la chambre intermédiaire (C_8).
- 20 10. Dispositif selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'un bloc complémentaire (9) délimitant une chambre complémentaire (C_9), apte à recevoir un produit à tester dans le dispositif, est intercalé entre la flasque (20) et le bloc intermédiaire (8).
- 25 11. Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que le bloc complémentaire (9) délimitant la chambre complémentaire (C_9) est intercalé de manière amovible entre la flasque (20) et le bloc intermédiaire (8).
12. Dispositif selon l'une des revendications 10 ou 11, caractérisé en ce que le bloc complémentaire (9) comprend un orifice (18) propre à recevoir un accessoire (17) destiné à contenir un produit à tester.

1/5

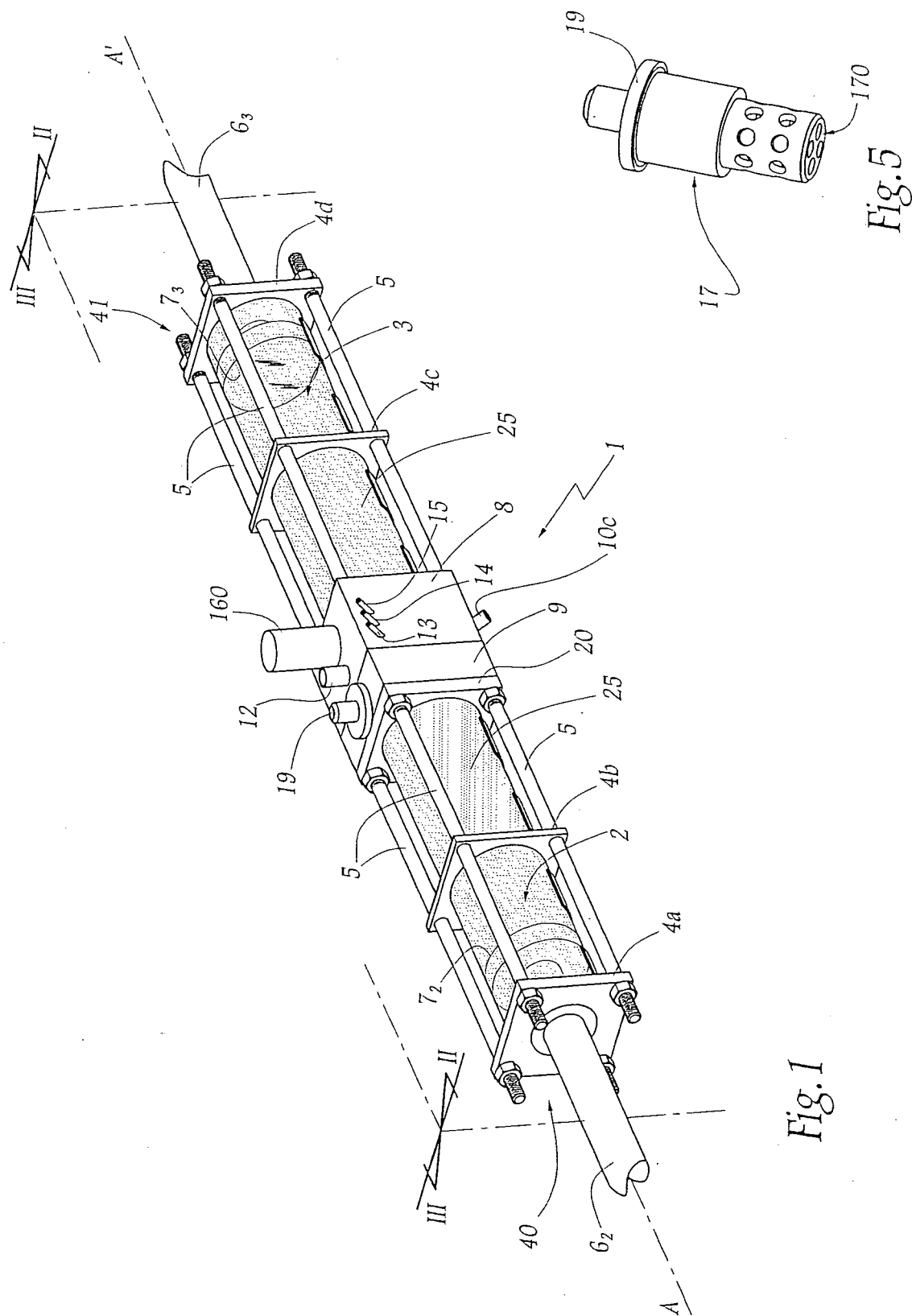


Fig. 1

Fig. 5

2/5

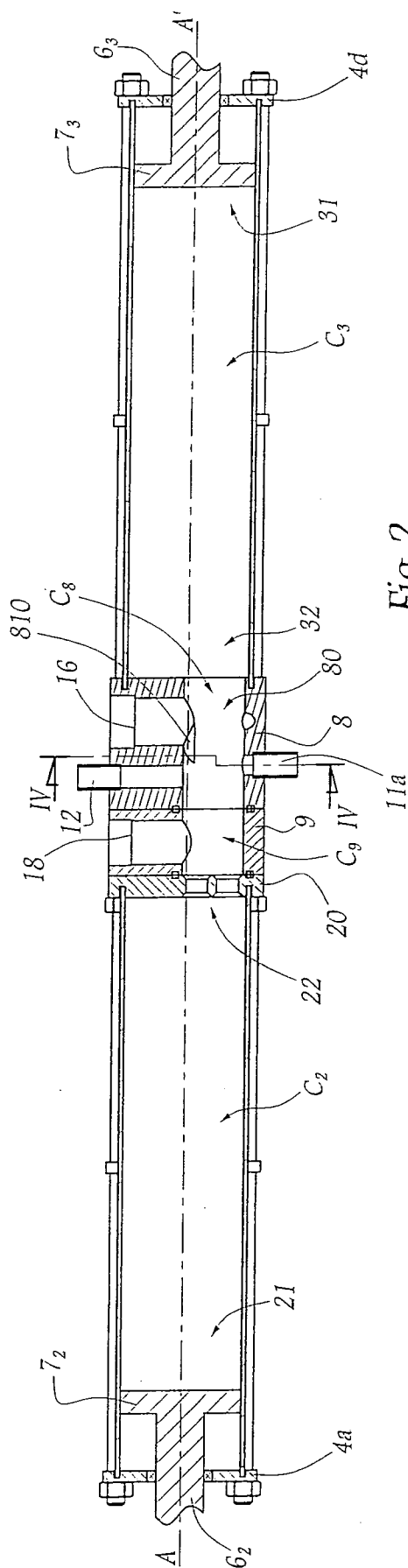


Fig. 2

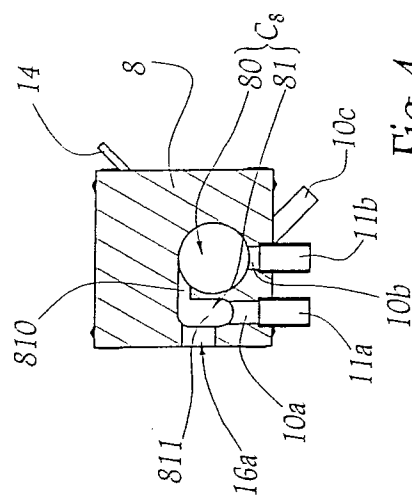


Fig. 4

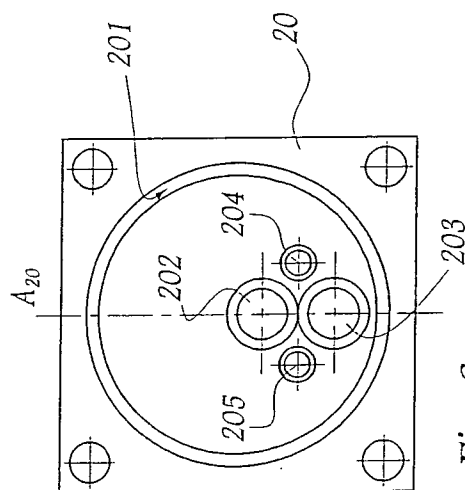


Fig. 6

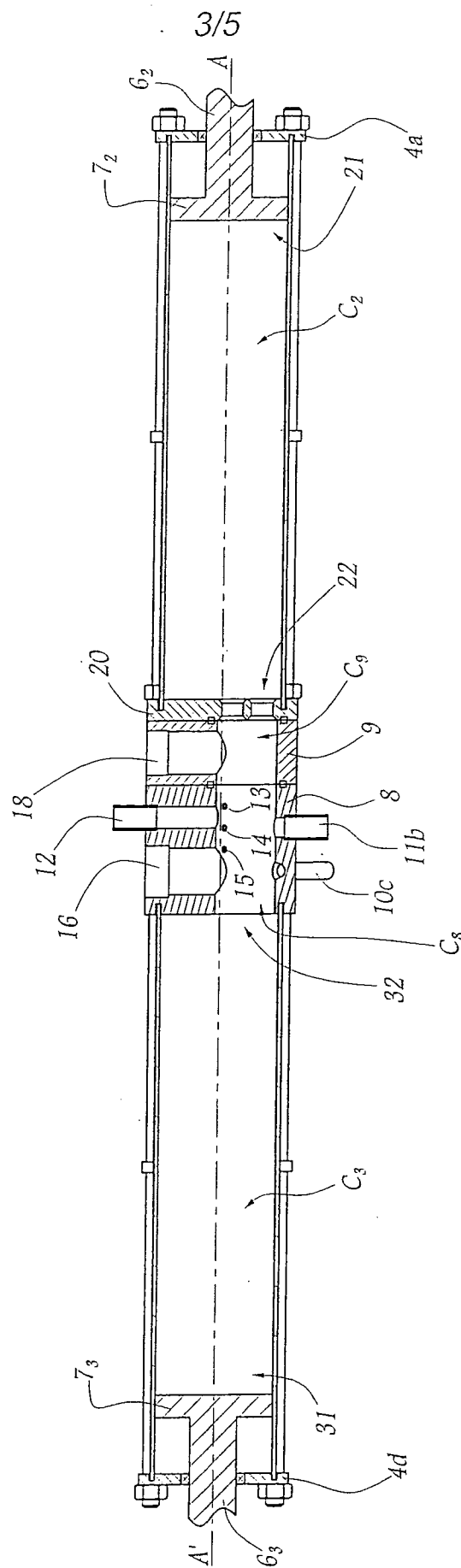


Fig. 3

4/5

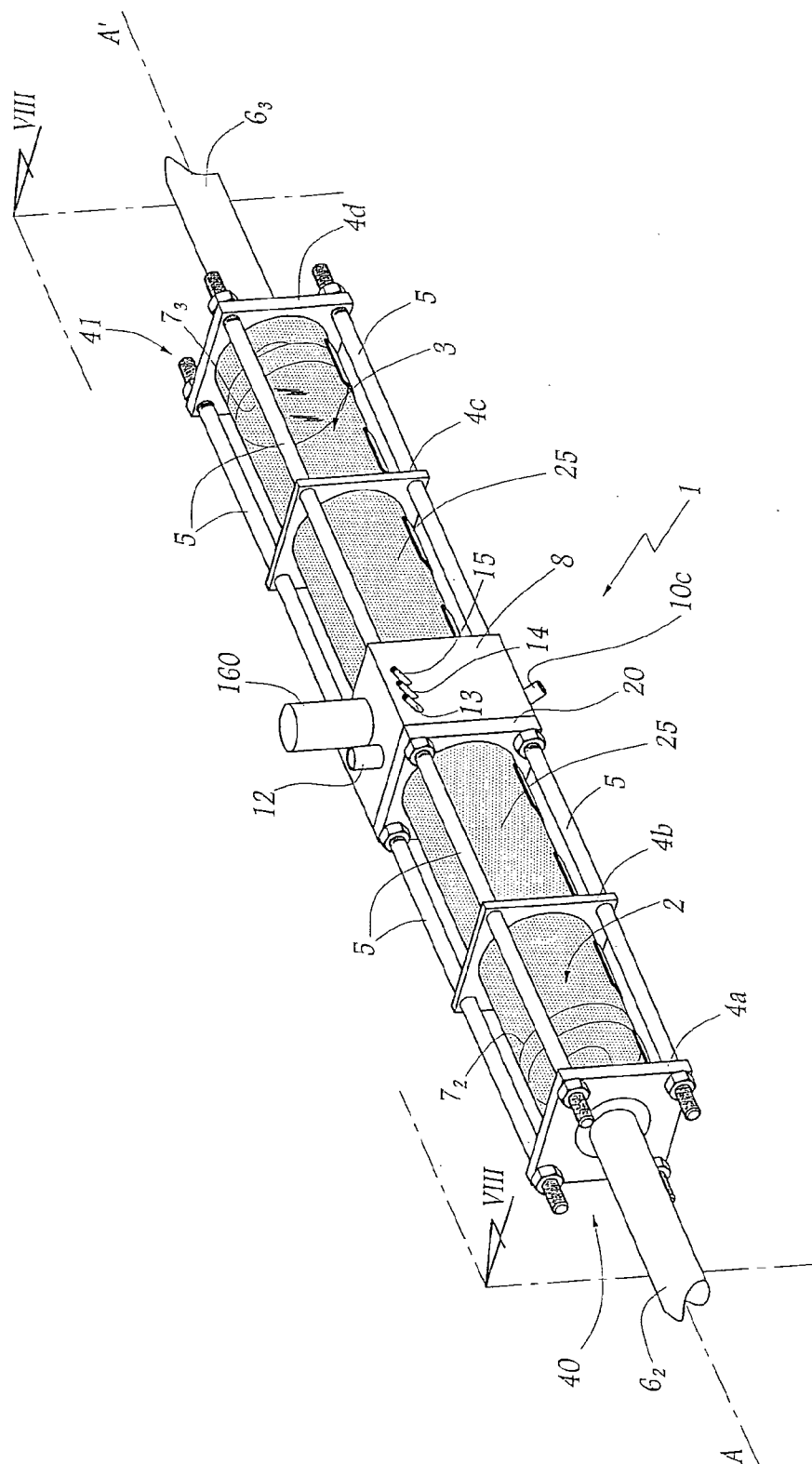
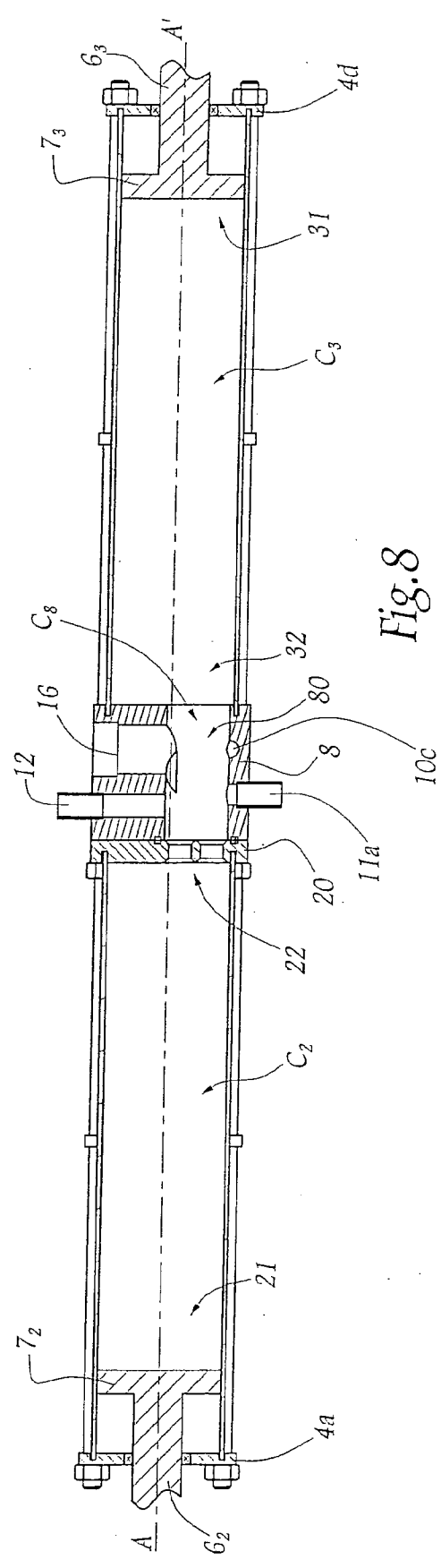


Fig. 7

5/5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G09B23/32 G09B23/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G09B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 40 42 298 A1 (SCHREIBER HANS [DE]) 2 July 1992 (1992-07-02) column 3, line 63 - column 4, line 17; figure 1	1-12
A	WO 94/09895 A (TNO [NL]; MINEKUS MANNES [NL]; HAVENAAR ROBERT [NL]) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application page 4, lines 1-8; figures 1,2	1-12
A	WO 2007/010238 A (PLANT BIOSCIENCE LTD [GB]; WICKHAM MARTIN [GB]; FAULKS RICHARD [GB]) 25 January 2007 (2007-01-25) cited in the application claim 1	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 mai 2009

Date of mailing of the international search report

02/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beauce, Gaetan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001474

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 748 366 A (RADER J ET AL) 24 July 1973 (1973-07-24) claim 1	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001474

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4042298	A1	02-07-1992	NONE	
WO 9409895	A	11-05-1994	AT 163140 T	15-02-1998
			DE 69316981 D1	19-03-1998
			DE 69316981 T2	10-06-1998
			EP 0642382 A1	15-03-1995
			JP 7502688 T	23-03-1995
			NL 9201907 A	01-06-1994
			US 5525305 A	11-06-1996
WO 2007010238	A	25-01-2007	AU 2006271423 A1	25-01-2007
			CA 2613980 A1	25-01-2007
			EP 1907108 A1	09-04-2008
			US 2008206728 A1	28-08-2008
US 3748366	A	24-07-1973	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001474

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. G09B23/32 G09B23/36		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) G09B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DE 40 42 298 A1 (SCHREIBER HANS [DE]) 2 juillet 1992 (1992-07-02) colonne 3, ligne 63 - colonne 4, ligne 17; figure 1	1-12
A	WO 94/09895 A (TNO [NL]; MINEKUS MANNES [NL]; HAVENAAR ROBERT [NL]) 11 mai 1994 (1994-05-11) cité dans la demande page 4, ligne 1-8; figures 1,2	1-12
A	WO 2007/010238 A (PLANT BIOSCIENCE LTD [GB]; WICKHAM MARTIN [GB]; FAULKS RICHARD [GB]) 25 janvier 2007 (2007-01-25) cité dans la demande revendication 1	1-12
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 19 mai 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 02/06/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Beauce, Gaetan

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/001474

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US 3 748 366 A (RADER J ET AL) 24 juillet 1973 (1973-07-24) revendication 1</p> <p>-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001474

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4042298	A1	02-07-1992	AUCUN
WO 9409895	A	11-05-1994	AT 163140 T 15-02-1998 DE 69316981 D1 19-03-1998 DE 69316981 T2 10-06-1998 EP 0642382 A1 15-03-1995 JP 7502688 T 23-03-1995 NL 9201907 A 01-06-1994 US 5525305 A 11-06-1996
WO 2007010238	A	25-01-2007	AU 2006271423 A1 25-01-2007 CA 2613980 A1 25-01-2007 EP 1907108 A1 09-04-2008 US 2008206728 A1 28-08-2008
US 3748366	A	24-07-1973	AUCUN