



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 704**

51 Int. Cl.:

**G01N 13/00** (2006.01)

**G01N 33/15** (2006.01)

**G01N 35/00** (2006.01)

**B01L 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02733877 .1**

86 Fecha de presentación : **21.03.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1390713**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54

Título: **Aparato para automatización de estudios cinéticos de reacciones químicas.**

30

Prioridad: **23.03.2001 US 816787**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2007**

73

Titular/es: **Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.**  
**U.S. Route 3202**  
**Raritan, New Jersey 08869, US**

72

Inventor/es: **Fermier, Adam, M.;**  
**Oyler, Alan, R.;**  
**Armstrong, Barbara, L.;**  
**Weber, James, V. y**  
**Nalasco, James**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 269 704 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

Aparato para automatización de estudios cinéticos de reacciones químicas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un aparato diseñado para realizar estudios cinéticos de reacciones químicas y más en particular a un aparato que es capaz de realizar estudios cinéticos automatizados acelerados con perfiles de temperatura y períodos de muestreo definidos por el usuario.

10 **Descripción de la técnica relacionada**

A medida que la industria farmacéutica y otras industrias relacionadas son cada vez más competitivas, cada vez resulta más importante tener un programa eficiente y efectivo de desarrollo de medicamentos. Por lo general, uno de los pasos culminantes del desarrollo de medicamentos es someter una solicitud de medicamento nuevo (NDA) a la autoridad reguladora correspondiente que controla el área. El proceso de solicitud es bastante detallado y lento y requiere diferentes niveles de pruebas clínicas y análogos. Uno de los estudios implicados en la evaluación de un nuevo medicamento se denomina un estudio de estabilidad en tiempo real (RTS) del medicamento producido en la forma de envase final para una indicación de duración propuesta (por ejemplo, dos años). Esto es necesario para presentar la NDA. La capacidad de optimizar de forma acelerada (por ejemplo, 2 semanas) el resultado del estudio RTS durante dos años es esencial si se desea disminuir el período de tiempo que se tarda en completar la NDA y obtener la aprobación del nuevo medicamento. La reducción del tiempo de solicitud general es obviamente importante para las compañías que compiten entre sí puesto que cada compañía intenta obtener una ventaja competitiva.

Así, estudiar la cinética de las reacciones de degradación de los medicamentos es una parte importante en el desarrollo a tiempo de nuevos productos terapéuticos. Estos estudios de degradación incluyen la recogida de datos sobre cinética de reacción así como las distribuciones de productos en el tiempo. Como entienden los expertos en la materia, la muestra, por ejemplo, el medicamento, se degradará con el tiempo y formará varios productos. Parte del estudio general es determinar qué productos se han formado y la distribución relativa de estos productos uno con relación a otro. Los datos pueden ser usados para optimizar los estudios RTS realizando experimentos sobre la sustancia del medicamento y formulaciones de investigación. Una formulación de investigación es la formulación preliminar inicial para el medicamento muestra que entonces se estudia con el fin de determinar la formulación óptima final. Suponiendo que la cinética de las reacciones puede ser modelada con la ecuación de Arrhenius, los estudios cinéticos de la degradación pueden ser acelerados realizándolos a temperaturas elevadas. Generalmente, la cinética de las reacciones se duplica con cada incremento de 10°C. La figura 1 muestra en general los ahorros de tiempo logrados realizando reacciones de degradación a temperaturas elevadas.

Los estudios acelerados pueden ser realizados usando reacciones isotérmicas (misma temperatura durante todo el período de reacción) o reacciones no isotérmicas (temperatura programada durante el período de reacción). Los estudios cinéticos de reacciones implican típicamente la recogida y análisis de gran número de muestras obtenidas a intervalos de tiempo regulares. Se evalúan varias muestras en un período de tiempo predeterminado sacando selectivamente muestras a intervalos periódicos y realizando entonces pruebas para evaluar la cinética de las reacciones del medicamento producido en todo el período de tiempo del estudio.

Tradicionalmente, la cinética de las reacciones se ha estudiado en condiciones isotérmicas y las constantes de velocidad se han medido a múltiples temperaturas. Por ejemplo, los datos para una reacción de primer orden pueden ser ajustados o modelados con una ecuación de velocidad diferencial a la que la disminución en la muestra padre (por ejemplo, un medicamento) (-dC/dt) es directamente proporcional a la concentración de la muestra en el tiempo t (ecuación 1: -dC/dt = kC) donde k es la constante de velocidad, y C es la concentración de la muestra padre en el tiempo t. Al estudiar la cinética de las reacciones, las velocidades de reacción se pueden prever a diferentes temperaturas usando la ecuación de Arrhenius (ecuación 2:  $k = Ae^{-E/RT}$ ) donde A es la frecuencia de colisiones moleculares, E es la energía de activación, R es la constante de gas, y T es la temperatura absoluta. Típicamente, se generan datos experimentales a partir de tres o más temperaturas con el fin de lograr estos resultados.

Alternativamente, se puede obtener datos de velocidad equivalente (es decir, la capacidad de calcular constantes de velocidad a cualquier temperatura) en un experimento en el que se utiliza un programa de temperatura. Los datos resultantes se ajustan con una ecuación de velocidad que contiene términos para la temperatura y la concentración del medicamento. Así, para una reacción de primer orden, se puede combinar las ecuaciones 1 y 2 para obtener la ecuación siguiente 3:  $-dC/dt = (Ae^{-E/RT}(t))C$  donde la temperatura, T(t), es ahora una función del tiempo. Se han estudiado varias funciones de temperatura que se resumen en la tabla 1.

TABLA 1

Modelos no isotérmicos para datos cinéticos de degradación

Programa	Modelo	Referencia <sup>1</sup>
Logarítmico	$\frac{1}{T} - \frac{1}{T(t)} = 2.303 \cdot b \log(1+t)$ T, T(t); donde b es el fac-	Rogers, A.R., An Accelerated Storage Test with

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

	<p>tor de escala</p>	<p>Programmed Temperature Rise. J. Pharm. and Pharmacol., 1963. 15: p. 101t-105t; Tucker, I.G., An assessment of a logarithmic nonisothermal storage test. Drug Dev. Ind. Pharm., 1981. 7(2): p.231-246; Rosenberg, L.S., y colaboradores, Nonisothermal methods for stability prediction. J. Parenter. Sci. Technol., 1986. 40(4): p. 164-168; Cole, B.R. and L. Leadbeater, A critical assessment of an accelerated storage test. J. Pharm. Pharmacol., 1966. 18: p. 101-111; Anderson, R.A. and M. Campbell, Simple nonisothermal method for predicting stability of pharmaceuticals. Australas. J. Pharm., 1971. 52(623): p. S81-S83.</p>
<p>Recíproco</p>	<p><math>\frac{1}{T(t)} = \frac{1}{T_0} - at</math> donde a es la</p>	<p>Zhan, X., y colaboradores, Computer-controlled heating system and new computa-</p>

ES 2 269 704 T3

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p>	<p>constante de calentamiento recíproco</p>	<p>tion for reciprocal heating stability experiment. Int. J. Pharm., 1995. 115(2): p. 167-173; Eriksen, S.P. and H. Stelmach, Single-step stability studies. J. Pharm. Sci., 1965. 54(7): p. 1029-1034.</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>Lineal</p> <p><math>T(t)=bt+T_0;</math> Donde b es la bomba de calentamiento</p>	<p>Kipp, J.E. and J.J. Hlavaty, Nonisothermal stability assessment of stable pharmaceuticals: testing of a clindamycin phosphate formulation. Pharm. Res., 1991. 8 (5): p. 570-575; Junnarkar, G.H. and S. Stavchansky, Isothermal and nonisothermal decomposition of famotidine in aqueous solution. Pharm. Res., 1995. 12(4): p. 599-604; Zhan, X., G. Yin, and B. Ma, New heating controller and computation for linear heating stability experiment. Int. J. Pharm., 1995. 115(2): p. 161-166; Rosenberg,</p>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

L.S., y colaboradores, Nonisothermal methods for stability prediction. J. Parenter. Sci. Technol., 1986. 40(4): p. 164-168; Zoglio, M.A., y colaboradores, Linear nonisothermal stability studies [of pharmaceuticals]. J. Pharm. Sci., 1968. 57(12) : p. 2080-2085; Kay, A.I. and T.H. Simon, Use of an analog computer to simulate and interpret data obtained from linear nonisothermal stability studies. J. Pharm. Sci., 1971. 60(2): p. 205-208; Okusa, N., Prediction of the stability of drugs. IV. Prediction of the stability by a multilevel nonisothermal method. Chem. Pharm. Bull., 1975. 23(4): p. 803-809; Tucker, I.G. and W.R. Owen, Estimation of all parameters from nonisothermal kinetic data. J. Pharm. Sci.,

		<p>1982. 71(9): p. 969-974; Walters-son, J.O. and P. Lundgren, Nonisothermal kinetics applied to pharmaceuticals. Acta Pharm. Suec., 1982. 19(2): p. 127-136. 21. Ahlneck, C. and P. Lundgren, Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. Acta Pharm. Suec., 1986. 22(6): p. 305-314.</p>
Lineal (cont.)	$T(t)=bt+T_0;$	<p>Ahlneck, C. and P. Lundgren, Methods for the evaluation of solid state stability and compatibility between drug and excipient. Acta Pharm. Suec., 1986. 22(6): p. 305-314.</p>
Temperatura lineal escalonada	Paso de 0,3°C cada 3 horas	<p>Edel, B. and M.O. Baltzer, Nonisothermal kinetics with programmed temperature steps. J. Pharm. Sci., 1980. 69(3): p. 287-290.</p>
Lineal seguido de isotérmico	Se explica por sí mismo	<p>Zoglio, M.A., y colaboradores, Nonisothermal kinetic studies. III. Rapid noni-</p>

ES 2 269 704 T3

		sothermal- isothermal method for stability prediction. J. Pharm. Sci., 1975. 64(8): p. 1381-1383.
Lineal arriba y abajo	Rampa triangular	Zhan, X., G. Yin, and B. Ma, Deter- mination of Rate Order for Degrada- tion of Drugs with Nonisother- mal Stability Ex- periment. J. Pharm. Sci., 1997. 86(10): p. 1099-1104.
No controlado	Se explica por sí mismo	Hodgson, S.C., y colaboradores, A student experi- ment in non- isothermal chemi- cal kinetics. J. Chem. Ed., 1998. 75(9): p. 1150- 1153.
Polinómico	$T(t)=T_0+a_1t+a_2t+\dots$	Maulding, H.V., Jr. and M.A. Zoglio, Flexible nonisothermal stability stud- ies. J. Pharm. Sci., 1970. 59(3): p. 333- 337.
Potencia función del tiempo	$T(t)=T_0+kt^n$ Donde k es una constante y n es de 1 a 5	Yoshioka, S., Y. Aso, and Y. Ta- keda, Isothermal and nonisothermal kinetics in the stability predic- tion of vitamin A preparations. Pharm. Res., 1990.7 (4) : p. 388-391; Yoshi-

		<p>oka, S., Y. Aso, and M. Uchiyama, Statistical evaluation of nonisothermal prediction of drug stability. II. Experimental design for practical drug products. Int. J. Pharm., 1988. 46(1-2): p. 121-132.</p>
<p>Modelo de calentamiento exponencial (a = constante 2-4)</p>		<p>Zhan, X., y colaboradores, Exponential Heating in Drug Stability Experiment and Statistical Evaluation of Nonisothermal and Isothermal Prediction. J. Pharm. Sci., 1997. 86(6): p. 709-715.</p>

Una vez que la energía de activación (E) y el factor de frecuencia (A) han sido determinados ajustando los datos a un modelo como la ecuación 3, se calculan las constantes de velocidad para varias temperaturas con la ecuación de Arrhenius (ecuación 2). Estudios comparativos con acercamientos isotérmicos han dado resultados casi idénticos (por ejemplo, véase los artículos antes citados de Rogers; Kipp y colaboradores; Junnarkar y colaboradores; Zhan y colaboradores y Davis, A. R., Temperature as a variable during kinetic experiments. J. Phys. Chem., 1959. 63: p. 307-309; Lee, M.L., y colaboradores Isothermal and nonisothermal decomposition of thymopentin and its analogs in aqueous solution. Pharm. Res., 1998. 15(11): p. 1702-1707.

En general, la realización de estudios de reacciones de degradación isotérmica o no isotérmica implica las operaciones siguientes: (1) obtener suficientes puntos de datos (generalmente 30-40) para obtener un buen ajuste para los modelos cinéticos; (2) realizar múltiples reacciones en paralelo para completar el estudio en un período de tiempo razonable; (3) programar perfiles de temperatura deseados; (4) programar intervalos de muestreo; (5) mantener soluciones del medicamento o muestras de la sustancia medicamentosa a temperaturas programadas; (6) sacar muestras de las mezclas de producto de reacción a intervalos programados; (7) guardar las muestras a una temperatura suficientemente baja para enfriar la reacción; (8) registrar las temperaturas del bloque actual; (9) registrar tiempos de muestreo reales; y (10) analizar las muestras por técnicas como cromatografía de líquido a alta presión (HPLC).

Los análisis de muestras usando un aparato HPLC pueden ser realizados en un modo automatizado usando instrumentación comercialmente disponible. Debido al gran intervalo de tiempo entre muestreo (por ejemplo, 12 horas) y la duración del estudio (por ejemplo, hasta 3 semanas más o menos) sería inapropiado dedicar un aparato HPLC por reacción puesto que esto sería una inefectiva asignación de recursos. Lo que se necesita en la técnica y hasta ahora no ha estado disponible es un aparato completamente automatizado para estudiar la cinética de las reacciones químicas y estudiar distribuciones de producto en el desarrollo farmacéutico y otros entornos. Lo que también se necesita es un aparato que permita al usuario programar independientemente los perfiles de temperatura y períodos de muestreo para cada bloque de reacción, permitiendo por ello reacciones paralelas que dan lugar a mayor producción y ahorros de costo. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

Se deberá observar, sin embargo, que un robot usado para transferir racks de muestras biológicas entre depósitos termostáticamente controlados para ciclo térmico para sucesivas etapas de tratamiento de muestras biológicas ya se conoce por FR2633310.

## Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un aparato y un método para realizar estudios de degradación para determinar la estabilidad de un compuesto de prueba, por ejemplo, un medicamento. Más específicamente, el aparato de la presente invención permite la programación de la temperatura y el automuestreo de las reacciones. Ventajosamente, el aparato de la invención permite que los estudios incluyan reacciones tanto isotérmicas como no isotérmicas que se realizan en un solo aparato.

En una realización según la presente invención definida en la reivindicación 1, el aparato incluye al menos un bloque de reacción caliente para calentar una cantidad predeterminada de recipientes de reacción a temperaturas elevadas durante un período de reacción de tiempo y al menos un bloque de reacción frío para almacenar uno o varios recipientes de reacción después de sacarse del bloque de reacción caliente para análisis posterior. Cada bloque de reacción caliente somete los recipientes de reacción a parámetros de reacción variables dependiendo de los requisitos de estudio precisos y somete generalmente los recipientes de reacción a elevadas temperaturas en un período de tiempo. Cada bloque de reacción frío somete los recipientes de reacción a temperaturas que son suficientemente bajas para enfriar la reacción química y así permitir que los recipientes sean almacenados con seguridad para análisis posterior. El aparato también incluye un dispositivo robótico para mover recipientes de reacción de muestra del bloque de reacción caliente al bloque de reacción frío en un período de tiempo específico y también se usa un controlador de temperatura para regular las temperaturas de los bloques de reacción calientes y fríos. Una interface de usuario que incluye un sistema operativo permite al usuario introducir cierta información seleccionada y también sirve para registrar datos. La presente invención permite que todo el proceso de preparación y prueba sea completamente automatizado de modo que todas las tareas que requieren mucha mano de obra antes de analizar el recipiente de muestras se realicen de manera completamente automatizada. Además, todos los componentes del aparato de la invención están integrados preferiblemente y por lo tanto se logra excelente control de los parámetros experimentales.

La presente invención proporciona un número de ventajas sobre los dispositivos y procesos convencionales usados para realizar estudios cinéticos de reacciones químicas. Por ejemplo, la presente invención permite el registro continuo de datos que proporciona una pista de auditoría conveniente para los analistas. Esta característica también cumple procedimientos operativos estándar para asegurar que las temperaturas reales de un estudio sigan las temperaturas definidas por el usuario. Cada recipiente de muestra puede representar un solo punto de datos y así no puede tener lugar contaminación cruzada entre muestras durante el experimento, en contraposición al muestreo de un solo recipiente de reacción que experimenta dicha desventaja. Los bloques de reacción calientes y fríos se diseñan preferiblemente en vista de esta finalidad y por lo tanto permiten que el recipiente de muestras se introduzca y saque fácilmente a medida que el estudio progresa. Los recipientes de reacción preferidos son ideales para este tipo de estudios de reacción porque se pueden cargar directamente en un aparato HPLC para análisis después de sacarse de uno de los bloques de reacción calientes y fríos.

La presente invención es más eficiente que los métodos manuales para realizar estudios cinéticos de reacciones químicas porque después de que el aparato ha sido preparado por el usuario, se realizan múltiples operaciones en modo automatizado. El aparato de la presente invención también proporciona la capacidad de ejecutar múltiples reacciones en paralelo para permitir una producción más alta y ahorros de costos.

Otra ventaja de la presente invención es la capacidad de introducir un programa de temperatura y muestreo en función del tiempo para cada bloque de reacción individual. Esto proporciona mayor flexibilidad al usuario porque las reacciones no isotérmicas e isotérmicas, por ejemplo, se pueden ejecutar en paralelo. El aparato está diseñado para proporcionar flexibilidad para desarrollos no previstos en degradación cinética (es decir, programas de temperatura distintos de los enumerados en la tabla 1). Otra ventaja del aparato de la presente invención es que los estudios cinéticos requieren una cantidad de mano de obra sumamente alta y estos instrumentos quitan todas las tareas redundantes como se ha esbozado anteriormente. Por lo tanto, el aparato de la presente invención proporciona un sistema atractivo para compañías de desarrollo de medicamentos que están interesadas en reducir su carga de trabajo y oportunidades al introducir un medicamento en el mercado.

El aparato de cinética de la invención, a diferencia de los dispositivos anteriores, está diseñado para realizar las principales operaciones implicadas en realizar un estudio de degradación acelerada. A causa del gran intervalo entre el muestreo y la duración del estudio, los análisis HPLC no se incorporan en una realización. Sin embargo, se tomaron medidas para el uso opcional de viales del automuestreador HPLC como recipientes de reacción.

La presente invención también proporciona un método de realizar estudios cinéticos de reacciones y recoger datos como se define en la reivindicación 27.

## Breve descripción de los dibujos

Las anteriores y otras características de la presente invención serán más fácilmente evidentes por la siguiente descripción detallada y los dibujos de realizaciones ilustrativas de la invención en los que: La figura 1 es un gráfico que ilustra la duración de estudios de degradación como una función de la temperatura de la reacción.

La figura 2 es un diagrama de bloques que ilustra los componentes principales de un aparato automatizado para realizar estudios cinéticos de reacciones químicas según la presente invención.

## ES 2 269 704 T3

La figura 3 es una vista en perspectiva lateral del aparato según una realización de la presente invención.

La figura 4 es una vista en perspectiva superior de bloques de reacción calientes y fríos usados en el aparato de la figura 3 con una porción cortada.

La figura 5 es una vista lateral ampliada de un mecanismo de agarre usado en un dispositivo robótico del aparato de la figura 3.

La figura 6 es una pantalla de visualización gráfica de una interface de usuario del aparato.

La figura 7 es una visualización gráfica de un panel de control maestro del aparato.

La figura 8A es un gráfico de la degradación isotérmica a 85°C de un medicamento modelo que representa puntos de datos obtenidos para una reacción que tiene un pH de 1,0.

La figura 8B es un gráfico de la degradación del medicamento usado en la figura 8A en condiciones no isotérmicas donde la temperatura es del rango de 50 a 100°C en 80 horas para una reacción que tiene un pH de 1,0.

La figura 9A es un gráfico de la degradación isotérmica a 85°C del medicamento modelo de la figura 8 que representa puntos de datos obtenidos para una reacción que tiene un pH de 11,7.

Y la figura 9B es un gráfico de la degradación del medicamento usado en la figura 9A en condiciones no isotérmicas donde la temperatura es del rango de 50 a 100°C en 160 horas para una reacción que tiene un pH de 11,7.

La figura 10A es un gráfico obtenido de un programa ejemplar de calentamiento/enfriamiento doble ("UDUD" del inglés correspondiente a programa de arriba/abajo/arriba/abajo).

Y la figura 10B es un gráfico de los datos no isotérmicos simulados correspondientes representados obtenidos al ejecutar el programa de la figura 10A.

### Descripción detallada de la invención

Con referencia ahora a las figuras 2-7, un aparato para realizar estudios cinéticos de reacciones químicas según la presente invención se ilustra e indica en general en 100. El aparato 100 está diseñado para realizar estudios de reacciones de degradación isotérmica o no isotérmica y está diseñado para realizar las operaciones 1 a 9 expuestas anteriormente en las páginas 7-8. Más específicamente, el aparato 100 recoge un número suficiente de puntos de datos de modo que se obtenga un buen ajuste para un modelo cinético para uno o más estudios de reacción química en un período de tiempo predeterminado. Como se describirá con más detalle a continuación, un usuario puede programar el aparato 100 con perfiles de temperatura deseados e intervalos de muestreo de modo que las muestras, por ejemplo, soluciones o sustancias, se mantengan a temperaturas programadas y durante intervalos de tiempo programados. A intervalos programados, el aparato 100 quita las muestras de una primera etapa y guarda las muestras en condiciones predefinidas, mientras que la información de temperatura y tiempo correspondiente se registra durante todo el estudio.

El aparato 100 incluye generalmente una pluralidad de bloques de reacción multitemperatura 110. Los bloques de reacción multitemperatura 110 se pueden obtener comercialmente de varias fuentes diferentes y están diseñados para someter las muestras a rigurosas condiciones de reacción química, siendo al mismo tiempo programables de modo que la temperatura de los bloques 110 se pueda variar en el tiempo, si se desea. Los bloques de reacción 110 de la presente invención están divididos en uno o más bloques de reacción calientes 120 y uno o más bloques de reacción fríos 130. En una realización, los bloques de reacción calientes y fríos 120, 130 se forman de bloques extraíbles con agujeros 140, 150, respectivamente, formados en ellos para acomodar un número predeterminado de recipientes de reacción 160. Los recipientes de reacción 160 se pueden seleccionar de cualquier número de tipos de recipientes de reacción que están disponibles a condición de que los recipientes 160 sean adecuados para uso bajo las condiciones de reacción exactas que existen en los bloques 120, 130 durante el estudio particular.

Los agujeros 140, 150 están diseñados para acomodar un tipo específico de recipiente de reacción 160 o los agujeros 140, 150 están dimensionados para recibir recipientes de reacción 160 que tienen dimensiones estándar. Por ejemplo, los recipientes de reacción 160 pueden ser viales estándar de automuestreador HPLC de 2 ml, por ejemplo, viales comercializados bajo el nombre Chromacol 2-CV que tienen tapones, por ejemplo, tapones rizados Teflon® sellados con silicona marcados bajo el nombre Chromacol 11-AC-ST15. Alternativamente, los recipientes de reacción 160 pueden ser ampollas de vidrio selladas estándar de 2 ml. Los diferentes viales tienen diferentes límites de temperatura máxima que determinarán qué tipo de viales pueden ser usados en cualquier aplicación particular. Por ejemplo, los viales de automuestreador HPLC estándar pueden ser usados en aplicaciones donde la temperatura es aproximadamente 100°C o menos, mientras que las ampollas de vidrio estándar pueden ser usadas con temperaturas de hasta aproximadamente 200°C.

Se entenderá que el recipiente de reacción 160 puede mantener un número predeterminado de tubos capilares de punto de fusión (no representados) que contienen un compuesto muestra a someter al estudio de degradación y prueba posterior. En otros términos, varias muestras (por ejemplo, medicamentos) pueden ser probadas a la vez disponiendo

## ES 2 269 704 T3

los tubos en cada uno de los recipientes de reacción. Esto da lugar a datos de reacción para cada una de las múltiples muestras recogidas cuando cada recipiente de reacción es transferido en el intervalo específico. Ventajosamente, esta capacidad del aparato 100 incrementa la eficiencia y versatilidad del aparato 100 al realizar estudios cinéticos.

5 Los bloques 120, 130 se construyen preferiblemente de un material que es sumamente resistente a reactivos corrosivos y disolventes orgánicos, permitiendo por ello que los bloques 120, 130 demuestren destacada compatibilidad química y resistencia al calor. Las propiedades hacen a los bloques 120, 130 especialmente adecuados para las rigurosas condiciones de reacción química que se experimentan durante los estudios de reacción. En una realización  
10 ejemplar, los bloques 120, 130 se forman de aluminio. Cada uno de los bloques 120, 130 tiene un cuerpo 122, 132, respectivamente, que define una cavidad interna (no representada). Los bloques 120, 130 se calientan o enfrían a las temperaturas deseadas usando medios convencionales incluyendo, aunque sin limitación, colocar los bloques 120, 130 en una superficie de transferencia de calor y también está dentro del alcance de la presente invención que el calentamiento y el enfriamiento se pueda realizar llenando las cavidades internas de cada bloque con un fluido circulante y controlando posteriormente su temperatura.

15 Cada uno de los bloques 120, 130 está dispuesto dentro de una caja 124, 134, respectivamente, que está asociada con un dispositivo de calentamiento 170 o un dispositivo de enfriamiento 180. Más específicamente, un bloque de reacción caliente 120 está dispuesto dentro de una caja 124 asociada con uno o más dispositivos de calentamiento 170 y un bloque de reacción frío 130 está dispuesto dentro de una caja 134 asociada con uno o más dispositivos de  
20 enfriamiento 180. Cada una de las cajas 124, 134 incluye un agujero 125 que recibe un bloque de reacción caliente 120 y un bloque de reacción frío 130, respectivamente.

Cada uno de los dispositivos 170, 180 mantiene la temperatura de los bloques 120, 130, respectivamente, a las temperaturas programadas deseadas y los dispositivos 170, 180 junto con los bloques 120, 130 son capaces de proporcionar muy bajas diferenciales de temperatura, por ejemplo, menos que 1°C, a través de las regiones de los bloques  
25 120, 130. Cada uno de los bloques 120, 130 se calienta o enfría así bastante uniformemente a través de todos de sus regiones. En una realización, el dispositivo de calentamiento 170 es un calentador que proporciona calentamiento uniforme de los recipientes de reacción 160 dispuestos dentro del bloque de reacción caliente 120. Por ejemplo, el dispositivo de calentamiento 170 puede ser un calentador de caucho de silicona que tiene un elemento de lámina atado para proporcionar el calentamiento uniforme deseado. Tal calentador 170 se puede obtener comercialmente de  
30 Watlow Controls bajo la denominación comercial F030050C7-A001B. En una realización, cada bloque de reacción caliente 120 está colocado en el calentador 170 que tiene forma de una superficie plana de transferencia de calor. El calor es transferido uniformemente de la superficie al bloque de reacción caliente 120.

35 El dispositivo de enfriamiento 180 actúa para enfriar uniformemente los recipientes de reacción 160 dispuestos dentro del bloque de reacción frío 130. Un dispositivo de enfriamiento adecuado 180 es un enfriador eléctrico, tal como un dispositivo comercialmente disponible bajo la denominación comercial ST3353-02 de Marlow Industries. En una realización, el dispositivo de enfriamiento 180 incluye una superficie plana de transferencia de calor en la que se coloca el bloque de reacción frío 130. La potencia para el dispositivo de enfriamiento 180 la proporciona preferiblemente una fuente de alimentación regulada e conmutación (12 VDC/4,1 amp), por ejemplo, un dispositivo de Acopian comercializado bajo la denominación comercial 12WB410. Preferiblemente, los bloques 120, 130 están  
40 aislados con un material aislante adecuado de modo que los bloques 120, 130 conserven el calor o mantengan las temperaturas frías dentro de la cavidad interior de cada uno de los bloques 120, 130. Un tipo adecuado de material aislante es una espuma blanca de melamina de una pulgada de grosor, por ejemplo, espuma comercializada bajo la designación 86145K54 por McMaster Carr.

El aparato 100 también incluye un dispositivo de control de temperatura 190 y un dispositivo de supervisión de temperatura 200 que se usan en unión con cada uno de los bloques 120, 130. Uno o más dispositivos 190, 200 pueden estar incorporados a las respectivas cajas 124, 134. El dispositivo de supervisión de temperatura 200 sirve para supervisar la temperatura dentro de uno de los bloques 120, 130 con un alto grado de precisión. Por ejemplo,  
50 el dispositivo de supervisión de temperatura 200 puede incluir un sensor de temperatura que detecta la temperatura y después genera una señal representativa y más en particular, el dispositivo de supervisión de temperatura 200 es un detector de temperatura de resistencia de alta precisión (RTD). Como es conocido, un RTD es un sensor que usa la característica de temperatura de resistencia para medir la temperatura. Hay dos tipos básicos de RTDs: UNA RTD de alambre, hecho generalmente de platino, y un termistor, hecho de un material semiconductor. El RTD de alambre es un sensor de coeficiente de temperatura positivo solamente, mientras que el termistor puede tener un coeficiente de temperatura negativo o positivo. Un RTD adecuado para uso en el aparato 100 de la presente invención es un detector de alta precisión que se puede obtener comercialmente de Watlow Controls bajo la denominación comercial S80-100204.

60 El dispositivo de control de temperatura (controlador) 190 sirve para controlar las temperaturas de los bloques 120, 130. Gran número de dispositivos de control de temperatura 190 están disponibles y vienen en diferentes configuraciones, tal como unos controladores de bucle único, bucle doble o multibucle. En una realización, las temperaturas de los bloques 120, 130 se controlan usando un controlador de temperatura de bucle doble comercialmente disponible de  
65 Watlow Controls bajo la denominación comercial 999D-22CC-AURG. El controlador 190 proporciona una señal digital para regular la potencia suministrada a los dispositivos de calentamiento y enfriamiento 170, 180, respectivamente, mediante relés de estado sólido o análogos, por ejemplo, relés que se puede obtener de Grayhill bajo las denominaciones comerciales 70S2-04-B-06-N (asociado con el dispositivo de calentamiento) y 70S2-01-A-05-N (asociado con

## ES 2 269 704 T3

el dispositivo de enfriamiento). El controlador de temperatura 190 está diseñado para mantener los bloques 120, 130 a dentro de 0,1°C de una temperatura definida (introducida) por el usuario. La desviación estándar de temperatura entre los recipientes de reacción 160 dentro de uno de los bloques 120, 130 está dentro de límites experimentales aceptables basados en protocolo experimental, directrices de experimento, especificaciones del producto y literatura del producto.  
5 Por ejemplo, la desviación estándar de temperatura entre los recipientes de reacción 160 espaciados durante todo un bloque de reacción 110 era aproximadamente 0,3°C durante pruebas recientes del aparato 100 de la presente invención.

El aparato 100 también incluye un dispositivo programable 210 (también denominado un “automuestreador”) para automatizar el aparato 100 y más específicamente, para transferir recipientes de reacción de muestra 160 de un bloque  
10 caliente 120 a un bloque frío 130. El dispositivo automatizado 210 está diseñado para mover uno o más recipientes de reacción 160 en un tiempo predefinido especificado durante el estudio cinético químico de modo que la reacción química sea estudiada analizando la muestra dentro de cada uno de los recipientes de reacción 160, siendo cada recipiente de reacción 160 un solo punto de datos usado para obtener un buen ajuste para el modelo cinético seleccionado. Como se describirá con más detalle a continuación, el dispositivo automatizado 210, junto con el controlador de temperatura  
15 190 y el dispositivo de supervisión de temperatura 200, están preferiblemente en comunicación con un controlador maestro 300.

Como se representa bien en la figura 1, el dispositivo 210 incluye un bastidor 220 que permite mover el dispositivo 210 a una posición deseada con relación a los bloques 120, 130 de modo que uno o más recipientes de reacción 160  
20 puedan ser movidos de una posición a otra usando el dispositivo 210. En la realización ejemplar, el bastidor 220 es generalmente de una configuración en forma de caja que tiene elementos horizontales 222 y elementos verticales 224. Los bloques 120, 130 están dispuestos en general dentro del bastidor 220 y el bastidor 220 también incluye una o más pistas 226 que permiten mover un dispositivo robótico 230 tridimensionalmente con relación al bastidor 220. En otros términos, las pistas 226 están dispuestas de modo que el dispositivo robótico 230 se pueda mover a lo largo de tres  
25 ejes (x, y, y z) de modo que el dispositivo robótico 230 se pueda colocar adecuadamente con relación a cualquiera de los bloques 120, 130, permitiendo por ello que el dispositivo robótico 230 agarre uno de los recipientes de reacción 160 dispuestos en él para su recolocación.

El dispositivo robótico 230 incluye una unidad principal 240 que cabalga a lo largo de la única o más pistas 226  
30 y está diseñada para colocarse, por orden, en un punto de coordenadas deseado en un período de tiempo predefinido de modo que el recipiente de reacción 160 puede ser agarrado y quitado del bloque caliente 120 y después recoloca dentro del bloque frío 130 o movido del bloque frío 130 a otra posición, tal como un instrumento HPLC. Alguno de varios dispositivos programables robóticos 230 puede ser usado en la práctica de la presente invención, incluyendo dispositivos robóticos de laboratorio que se denominan células de trabajo robóticas. Tal dispositivo robótico 230 que  
35 es adecuado para uso en la presente invención es una célula de trabajo robótica de tres ejes comercialmente disponible de Arrick Robotics bajo la denominación comercial RW-18b-3-Axis. Cada eje en el que puede moverse el dispositivo robótico 230, contiene componentes que permiten mover la unidad principal 240 con precisión a una posición de coordenadas deseada dentro del bastidor 220. Por ejemplo, el dispositivo robótico 230 puede incluir varios motores paso a paso 232 y varios reductores de polea 234 en cada eje de movimiento con el fin de permitir que la unidad principal 240 sea movida exactamente a dentro de 0,002 pulgadas de la posición de coordenadas predefinida, por  
40 ejemplo, una posición de uno de los recipientes de reacción 160. El suministro de potencia para los motores paso a paso 232 puede ser incorporado al dispositivo robótico 230 o puede ser incorporado a otros componentes o incluso al controlador maestro 300.

Se apreciará que el movimiento del dispositivo robótico 230 a lo largo de los ejes x e y hace que la unidad principal 240 se coloque sobre uno de los recipientes de reacción 160 dispuestos dentro de uno de los bloques 120, 130. El movimiento del dispositivo robótico 230 a lo largo del eje z hace que la unidad principal 240 se aproxime o aleje del recipiente de reacción 160. La unidad principal 240 incluye un mecanismo de agarre 250 que actúa para agarrar uno de los recipientes de reacción 160 que es dirigido para transferencia desde el bloque caliente 120 al bloque frío 130.  
50 Como se representa bien en las figuras 1 y 3, el mecanismo de agarre 250 se monta usando técnicas convencionales y tiene un par de dedos ajustables espaciados opuestos 252, 254 para agarrar selectivamente un recipiente de reacción 160 en respuesta a recibir señales de control. Los dedos 252, 254 están configurados de modo que tengan una forma complementaria con respecto al recipiente de reacción 160. Esto permite que los dedos 252, 254 agarren fijamente y retengan una sección superior de un recipiente de reacción 160 al accionamiento del mecanismo de agarre 250.  
55 Los dedos 252, 254 pueden ser accionados usando varias técnicas adecuadas y en una realización, el mecanismo de agarre 250 es un agarrador neumático comercialmente disponible de SMC Pneumatics bajo la denominación comercial NgiQ2-16D.

En una realización ejemplar, el mecanismo de agarre 250 es operado alternando una presión predeterminada, por  
60 ejemplo, 20 psi, entre una primera línea 256 y una segunda línea 258. La primera línea 256 abre los dedos 252, 254 del mecanismo de agarre 250 cuando se aplica una presión a la primera línea 256, mientras que la segunda línea 258 es ventilada, y a la inversa, los dedos 252, 254 del mecanismo de agarre 250 se cierran aplicando una presión a la segunda línea 258 mientras que la primera línea 256 es ventilada. Las líneas primera y segunda 256, 258 pueden ser reguladas usando alguno de varios dispositivos (no representados) y en una realización, se utiliza un solenoide para regular la  
65 presión dentro de cada una de las líneas primera y segunda 256, 258. Al ser activado, el solenoide presuriza o ventea una de las líneas primera y segunda 256, 258, haciendo por ello que el mecanismo de agarre 250 se abra o cierre dependiendo de cuál de las líneas 256, 258 es presurizada y cuál de las líneas 256, 258 es ventilada. Se aplica presión a las líneas primera y segunda 256, 258 conectando las líneas 256, 258 a una fuente neumática (no representada)

## ES 2 269 704 T3

que aplica presión a las líneas 256, 258 cuando se ordena. La fuente neumática está asociada preferiblemente con el dispositivo robótico 230 pero puede ser un componente separado e integrado con el dispositivo robótico 230.

5 El controlador maestro 300 integra todos los componentes individuales del aparato 100 para permitir ventajosamente que todas las operaciones de transferencia de muestras y registro de datos sean realizadas por un solo aparato automatizado 100. El aparato 100 proporciona así un instrumento cinético químico que realiza las tareas de mano de obra intensiva de realizar las reacciones de degradación. Integrando todos los componentes en un instrumento (aparato 100), se logra excelente control sobre los parámetros experimentales. El controlador maestro 300 está en comunicación con cada uno del dispositivo de control de temperatura 190, el dispositivo de supervisión de temperatura 200 y el  
10 dispositivo automatizado 210 de modo que el usuario puede controlar un estudio de degradación completo, incluyendo programar sus parámetros, usando el controlador maestro centralizado 300.

El controlador maestro 300 es programable y contiene software que, junto con otros componentes, genera señales de orden para operar el aparato 100 y recoger y almacenar datos generados durante el estudio. El controlador maestro  
15 incluye una interface de usuario 310 que permite al usuario programar ciertos parámetros relativos a realizar un estudio de degradación particular o análogos donde se registran datos en un cierto período de tiempo. Por ejemplo, se puede escribir un programa de ordenador en una forma particular, tal como LabVIEW 5.1<sup>®</sup>, que permite al usuario introducir la temperatura y el tiempo de exposición deseados para cada recipiente de reacción 160 dispuestos en uno de los bloques de reacción 120. La interface de usuario 310 incluye así un sistema operativo que permite al usuario  
20 introducir cierta información y también sirve para recoger y registrar datos como se describirá a continuación. El sistema operativo también sirve para ordenar y controlar la operación del dispositivo 210 y más específicamente, controla todo el proceso de transferencia de recipiente de reacción donde los recipientes de reacción 160 son transferidos individualmente del bloque caliente 120 al bloque frío 130 a intervalos de tiempo predefinidos.

25 Una interface de usuario ejemplar 310 se representa en la figura 6. Esta interface de usuario ejemplar 310 permite al usuario al menos introducir el número de muestras, un perfil de temperatura deseado, un intervalo de muestreo, y un modelo para ajustar el punto de datos a un perfil representativo. Más específicamente, el usuario introduce una primera entrada que representa el número de muestras para uso en el estudio y una primera visualización de  
30 entrada 312 representa el número de muestras actualmente seleccionado. El usuario puede introducir el número de muestras en el controlador maestro 300 usando teclas de flecha arriba y abajo 314. Además, el usuario puede introducir manualmente el número deseado de muestras usando un teclado (no representado). En este ejemplo, el usuario puede resaltar simplemente la visualización 312 usando técnicas convencionales e introducir después el número de muestras que se usarán en un estudio particular.

35 Una segunda entrada ( $t_0$ ) representa un punto de tiempo inicial para iniciar el estudio y una tercera entrada ( $t_{\text{final}}$ ) representa un punto de tiempo de terminación para el estudio. Así, el período de tiempo ( $t_0$ ) a ( $t_{\text{final}}$ ) representa el perfil de tiempo introducido para cualquier estudio particular. Una segunda visualización de entrada 316 representa el punto de tiempo inicial actualmente seleccionado ( $t_0$ ) y una tercera visualización de entrada 318 representa el punto de tiempo de terminación actualmente seleccionado ( $t_{\text{final}}$ ). El usuario puede introducir las entradas segunda y tercera  
40 usando teclas de flecha arriba y abajo 314 asociadas con las entradas de visualización segunda y tercera 316 y 318 o el usuario puede introducir manualmente estas entradas usando otras técnicas convencionales. La interface de usuario 310 puede ser programada de modo que el cambio incremental de cada una de las entradas segunda y tercera pueda ser cambiado por el usuario. Por ejemplo, el usuario puede desear aumentar o disminuir las entradas de tiempo en pequeños incrementos, por ejemplo, 0,5 segundos, o el usuario puede desear que las entradas de tiempo aumenten o  
45 disminuyan en incrementos mayores, por ejemplo, 10 minutos al usar las teclas de flecha arriba y abajo 314.

Una cuarta entrada ( $t_0$ ) representa una temperatura inicial para que comience el estudio y una quinta entrada ( $T_{\text{final}}$ ) representa una temperatura de terminación a la que concluye el estudio. Así, el rango de temperatura ( $t_0$ ) a ( $T_{\text{final}}$ ) representa el perfil de temperatura introducido para cualquier estudio particular. Una cuarta visualización de  
50 entrada 320 representa la temperatura inicial introducida ( $t_0$ ) y una quinta visualización de entrada 322 representa la temperatura de terminación introducida ( $T_{\text{final}}$ ). El usuario puede introducir las entradas cuarta y quinta usando teclas de flecha arriba y abajo 314 asociadas con las visualizaciones de entrada cuarta y quinta 320 y 322 o el usuario puede introducir manualmente estas entradas usando otras técnicas. Como con los puntos de tiempo, la interface de usuario 310 puede ser programada de modo que el cambio incremental de las entradas cuarta y quinta pueda ser cambiado por  
55 el usuario.

El usuario también introduce un ajuste de modelo que será usado para aplicar los datos recogidos y formar un gráfico de temperatura representativo en función del tiempo. Una ventana de menú 330 permite al usuario introducir el ajuste de modelo deseado y en una realización ejemplar, el usuario selecciona el ajuste de modelo usando una  
60 visualización de menú desplegable. Se puede usar cualquier número de ajustes de modelo usados en estudios cinéticos. El programa de ajuste de modelo seleccionado se representa en la ventana 330. Los ejemplos de los tipos de programas de ajuste de modelo que pueden ser seleccionados por el usuario se enumeran en la tabla 1, por ejemplo, logarítmico, recíproco, lineal, exponencial, etc. Aunque la tabla 1 enumera programas para uso cuando un modelo de temperatura no isotérmica ha sido seleccionado, se entenderá que algunos de estos programas u otros programas adecuados pueden ser seleccionados cuando se selecciona un modelo de temperatura isotérmica. En la figura 6, el usuario ha seleccionado un programa lineal como se ilustra en la ventana 330. Como es el caso en la figura 6, el usuario ha seleccionado una  
65 pasada no isotérmica dado que las entradas cuarta y quinta no son de la misma temperatura. Si el usuario hubiese deseado ejecutar un estudio isotérmico, las entradas cuarta y quinta serían de la misma temperatura.

## ES 2 269 704 T3

Esto da lugar a que se genere un gráfico lineal de temperatura en función del tiempo que representa los varios puntos de datos que representan transferencias específicas, como se representa en la pantalla de visualización 350. La pantalla de visualización 350 presenta las coordenadas apropiadas en los ejes x e y del gráfico lineal en base a qué ha introducido el usuario para las entradas segunda, tercera, cuarta, y quinta. Por ejemplo, en esta realización ejemplar, el usuario ha seleccionado un perfil de temperatura que comienza en 50,0°C y termina en 150°C y un período de tiempo que comienza en 0,0 horas y que termina en 20,00 horas. Así, estos valores son los puntos de inicio y fin a lo largo de los ejes x e y respectivos.

La interface de usuario 310 también tiene preferiblemente otras ventanas para presentar información al usuario. Por ejemplo, se ha previsto una ventana de ecuación 360 y una ventana de ecuación sustituida 362 para presentar la ecuación primaria y la ecuación secundaria que se están usando para generar la representación gráfica (el ajuste de los datos recogidos) representados en la pantalla de visualización 350. En otros términos, una vez que el usuario ha seleccionado el tipo de ajuste de modelo en la ventana 330 que se ha de usar y el programa que se ha de usar para ajustar los datos recogidos, la correspondiente ecuación primaria y sustituida se representan en las ventanas 360, 262. Por ejemplo, en este ejemplo, el usuario ha seleccionado un programa de ajuste lineal como se representa en la ventana 330 y por lo tanto la ecuación primaria representada en la ventana 360 es de tipo lineal y se ha diseñado para generar un gráfico lineal aplicando los puntos de datos recogidos a la ecuación primaria. La ecuación sustituida representada en la ventana 362 es simplemente la ecuación primaria con las entradas primera, segunda, tercera y cuarta incorporadas en ella. Así, el gráfico lineal representado en la pantalla 350 se genera usando la ecuación sustituida, introduciéndose en ella los datos recogidos durante el estudio para generar puntos de datos. Una ventana de modelo de temperatura 364 también se puede proporcionar y ésta presenta simplemente la respectiva ecuación de temperatura/tiempo en base a qué ajuste de modelo seleccionó el usuario en la ventana 330.

El usuario introduce una sexta entrada que representa el número de muestras (recipientes de reacción 160) que serán transferidos en cada intervalo de transferencia. La sexta entrada se presenta en una sexta visualización de entrada 372 en la interface de usuario 310. Por ejemplo, si el usuario introduce 2 como la sexta entrada, cada acción de transferencia implicará mover 2 recipientes de reacción 160 por cada intervalo de transferencia. La figura 6 representa que, en este ejemplo, el usuario ha introducido que solamente 1 recipiente de reacción 160 será transferido en cada intervalo de transferencia. En una realización, el controlador maestro 300 calcula los incrementos de tiempo entre operaciones de transferencia en base al número de muestras, la sexta entrada y el perfil de tiempo introducido dividiendo simplemente el número de muestras en el período de tiempo general a llegar en incrementos de tiempo uniformes entre las transferencias. Por ejemplo, en la realización representada en la figura 6, el usuario introdujo que se han de transferir 40 muestras transfiriendo solamente un recipiente de reacción 160 en cada intervalo de transferencia. Así, habrá 40 transferencias separadas. Si el usuario hubiese introducido que se han de transferir 2 recipientes de reacción 160 en cada intervalo de transferencia, solamente habría 20 intervalos de transferencia separados, transfiriéndose 2 recipientes de reacción 160 en cada intervalo de transferencia.

En otra realización, el controlador maestro 300 está configurado de modo que el usuario pueda introducir un perfil de transferencia no uniforme en el que la cantidad de tiempo entre transferencias de los recipientes de reacción 160 no es uniforme. En este ejemplo, el usuario puede crear un perfil de transferencia en que el los recipientes de reacción 160 son transferidos en varios tiempos predefinidos. Por ejemplo, el usuario puede transferir un mayor número de recipientes de reacción 160 al comienzo y/o al final del estudio.

Además, se puede prever recuadro de visualización 370 para ilustrar gráficamente una pluralidad de bloques 372 que identifican los intervalos de tiempo en que los recipientes de reacción 160 serán movidos del bloque caliente 120 al bloque frío 130 usando el dispositivo 210. En la realización ejemplar representada, hay 40 bloques individuales 372 que representan hasta 40 muestras que serán movidas del bloque caliente 120 al bloque frío 130 a intervalos de tiempo predefinidos en un período de tiempo predeterminado. Se apreciará que el programa de la interface de usuario 310 puede ser diseñado de modo que los recuadros asociados con las muestras que ya han sido movidas del bloque caliente 120 al bloque frío 130 puedan ser visualizadas de forma diferente en comparación a los bloques 372 asociados con muestras que no han sido transferidas del bloque caliente 120 al bloque frío 130. Como se representa en la figura 6, la fila superior de bloques 372 representa el eje x e indica las 20 últimas transferencias en términos del tiempo de cada transferencia. La fila inferior de bloques 372 representa el eje y e indica las 20 últimas transferencias en términos de la temperatura de cada transferencia.

La interface de usuario 310 puede realizar otras funciones que el usuario puede seleccionar, incluyendo botones hacia adelante y atrás convencionales que permiten al usuario a navegar por múltiples páginas de interface de usuario.

Como se representa en la figura 7, el sistema operativo del controlador maestro 300 también incluye una pantalla de visualización de panel de control maestro 380 para proporcionar cierta información relativa al estudio de reacción corriente. Por ejemplo, la pantalla de visualización de control panel 380 puede tener una ventana 382 que indica si un estudio está en curso o no. Además, se representa una visualización gráfica de los bloques 120, 130 en una ventana de visualización 390. En la realización ilustrada, se representa un bloque caliente 120 que tiene 40 agujeros 140 y un bloque frío 130 que tiene 40 agujeros 150. La posición exacta del único o más recipientes de reacción 160 se representa marcando gráficamente los agujeros particulares 140, 150 de los bloques 120, 130, respectivamente, que contienen recipientes de reacción 160. Por ejemplo, los agujeros particulares 140, 150 que contienen recipientes de reacción 160 pueden ser resaltados como se representa en la figura 7. Junto a cada una de las visualizaciones gráficas de los bloques 120, 130 en la ventana de visualización 390 hay un termómetro 392, 394, respectivamente, que presenta

## ES 2 269 704 T3

gráficamente la temperatura corriente para cada uno de los bloques 120, 130. Por ejemplo, el termómetro 392 indica la temperatura corriente del bloque caliente 120 y el termómetro 394 indica la temperatura corriente del bloque frío 130. En la realización ejemplar, cada uno de los termómetros 392, 394 tiene una representación de termómetro simulado 396 y una lectura digital 398 de la temperatura medida dentro de los bloques 120, 130.

5 El controlador maestro 300 también incluye una visualización de reloj 400 que incluye una visualización de reloj maestro 410 y una visualización de reloj de recuento descendente 420. La visualización de reloj maestro 410 tiene preferiblemente una lectura digital que indica el perfil de tiempo del estudio corriente. El perfil de tiempo incluye marcas convencionales que indican varios incrementos de tiempo y también incluye un indicador 411 o análogos para  
10 indicar a qué distancia está el estudio corriente dentro del perfil de tiempo. Por ejemplo, la figura 7 ilustra un estudio que tiene una duración total de 20 horas y el estudio presente es aproximadamente 4,5 horas al tiempo total de 20 horas como indica el indicador 411 (aguja). Como es el caso típico de las visualizaciones de tiempo, el indicador 411 se mueve en una dirección hacia la derecha para indicar el paso de tiempo y el progreso del estudio. La visualización de reloj maestro 410 indica así el tiempo relativo del estudio.

15 La visualización de reloj de recuento descendente 420 indica al usuario la cantidad de tiempo que queda antes de que el siguiente recipiente de reacción 160 sea seleccionado y movido del bloque caliente 120 al bloque frío 130. La visualización de reloj de recuento descendente 420 permite así al usuario determinar fácil y convenientemente cuándo el siguiente recipiente de reacción 160 será movido del bloque 120 al bloque 130. La visualización de recuento descendente 420 es preferiblemente una visualización digital y se basa en general en las entradas del usuario. Más específicamente, la visualización de recuento descendente se basará en el perfil de tiempo específico del experimento y el número de muestras. En la realización ejemplar, la visualización de recuento descendente 420 se descompone en incrementos de tiempo comenzando con 0,0 y se extiende a 0,50. Preferiblemente, la visualización de recuento descendente 420 y la visualización de reloj maestro 410 tienen las mismas unidades de medición y más específicamente, las  
20 visualizaciones ilustradas 410, 420 tienen incrementos medidos en términos de horas. Así, la visualización de recuento descendente 420 ilustra que el período de tiempo entre mover sucesivos recipientes de reacción 160 es 0,50 horas. De nuevo, un indicador 421 o análogos representa el punto de tiempo corriente exacto en la visualización 420. A diferencia del indicador 411, el indicador ilustrado 421 se mueve en dirección hacia la izquierda.

30 También se apreciará que el controlador maestro 300 puede estar configurado de modo que los recipientes de reacción 160 no sean transferidos a intervalos uniformes; sino que más bien sean movidos a intervalos programados introducidos por el usuario. Por ejemplo, el usuario puede introducir en el controlador maestro 300 que los recipientes de reacción 160 sean movidos cada minuto durante los diez primeros minutos y después cada 5 minutos durante el tiempo que quede en el estudio. Tal distribución produce más puntos de datos durante la primera parte de tiempo del estudio.  
35

El controlador maestro 300 también permite al usuario realizar otras operaciones, tal como interrumpir el estudio y también bloquear y desbloquear el dispositivo robótico 230. El controlador maestro ejemplar 300 tiene un botón de interrupción 425 para hacer que el estudio sea suspendido cuando el usuario invoque esta función. En la visualización  
40 427, se indica si el dispositivo robótico 230 está en una posición bloqueada o no bloqueada. El usuario puede poner el dispositivo robótico 230 en cualquier posición usando cualquier número de técnicas incluyendo pulsar un botón (no representado) o manipular manualmente una palanca o análogos en el dispositivo robótico 230 o el usuario puede usar el controlador maestro 300 para cambiar la posición del dispositivo robótico 230. Por ejemplo, el usuario puede pulsar un botón de visualización en el controlador maestro 300 o indicar de otro modo que la posición corriente del dispositivo robótico 230 ha de ser cambiada. Dado que el controlador maestro 300 está conectado operativamente al dispositivo robótico 230, la posición exacta del dispositivo robótico 230 se puede comunicar fácilmente entre ellos. El sistema operativo del controlador maestro 300 se programa de modo que las señales de control incluyendo instrucciones para recolocar el dispositivo robótico 230 sean enviadas desde el controlador maestro 300 al dispositivo 210. Las señales de control son generadas preferiblemente por un procesador central, por ejemplo, una CPU, del controlador maestro  
45 300 y después enviadas al dispositivo 210 que a su vez coloca el dispositivo robótico 230 en una posición específica usando el sistema de procesamiento de coordenadas del aparato 100.

En una realización, el dispositivo robótico 230 se programa para transferir recipientes de reacción 160 en un orden específico del bloque de reacción caliente 120. Por ejemplo, el dispositivo robótico 230 transferirá los recipientes de  
55 reacción 160 por filas en porque el dispositivo robótico 230 transfiere primero el recipiente de reacción 160 dispuesto en un primer agujero de una primera fila (por ejemplo, esquina superior izquierda del bloque 120) y después transfiere el recipiente de reacción 160 en un segundo agujero en la primera fila. El dispositivo robótico 230 está programado así de modo que transfiera recipientes de reacción 160 según una configuración programada en la que cada vez que el dispositivo robótico 230 recibe una señal de orden de transferir un recipiente de reacción 160, se moverá a la posición de coordenadas siguiente donde hay un recipiente de reacción 160.  
60

Una región de visualización central 430 del controlador maestro 300 presenta un gráfico de temperatura en función de tiempo generado por el controlador maestro 300. Este gráfico rastrea la temperatura real del bloque caliente 120 en función de tiempo. Este tipo de gráfico permite que el usuario vea fácilmente el progreso del estudio en términos de ver la temperatura real del bloque caliente 120 a medida que el estudio progresa. Como se representa en la figura  
65 7, el gráfico ilustrado es generalmente de tipo lineal indicando que la temperatura aumentó a una velocidad uniforme en el tiempo como se realizó el estudio. éste no tiene que ser necesariamente el caso y la temperatura puede aumentar de manera no uniforme o la temperatura puede ser constante durante todo el estudio cinético, por ejemplo, un estudio

## ES 2 269 704 T3

isotérmico. En una realización ejemplar, el controlador maestro 300 incluye un ordenador de sobremesa estándar (por ejemplo, IBM 233 MHz, 32 MB RAM) utilizado para realizar las operaciones aquí descritas.

5 El bloque frío 130 actúa para enfriar la reacción química en curso dentro de los recipientes de reacción 160 que se han calentado a una temperatura predeterminada antes de sacarse del bloque caliente 120. Así, el bloque frío 130 se mantiene a una temperatura suficientemente baja que enfría la reacción que está teniendo lugar dentro de los recipientes de reacción 160 transferidos al bloque frío 130. Se apreciará que el bloque frío 130 se puede mantener a una temperatura constante o la temperatura se puede variar a medida que el estudio progresa. Por ejemplo, puede ser deseable en algunos estudios que la temperatura del bloque frío 130 sea progresivamente más fría a medida que progresa el estudio. Dado que el bloque frío 130 y el dispositivo de control de temperatura 190 y su dispositivo de supervisión de temperatura 200 están en comunicación con el controlador maestro 300, el controlador 300 supervisa de forma continua la temperatura del bloque frío 130 y asegura que el bloque frío 130 se mantenga a la temperatura apropiada. El controlador maestro 300 transmite así preferiblemente señales de orden al dispositivo de control de temperatura 190 en base a datos recibidos del dispositivo de supervisión de temperatura 200. Se apreciará que el dispositivo de control de temperatura 190 para el bloque frío 130 puede ser una unidad autónoma que opera independientemente del controlador maestro 300. En este ejemplo, el dispositivo de control de temperatura 190 es programado por el usuario antes del estudio. Por ejemplo, el dispositivo de control de temperatura 190 puede tener simplemente un interruptor de encendido-apagado junto con un termostato que el usuario pone a la temperatura predefinida deseada. Después de ser accionado, el dispositivo 190 enfriará simplemente el bloque frío 130 a esta temperatura predefinida deseada y mantendrá el bloque frío 130 a esta temperatura hasta que se apague el dispositivo.

Aunque no se representa en las figuras, se entenderá que el usuario puede entrar como una entrada la temperatura deseada de la placa fría 130. En otros términos, hay preferiblemente una pantalla de visualización de bloque frío (no representada) como parte de la interface de usuario 310 y su sistema operativo que permite al usuario introducir la temperatura a la que se ha de mantener el bloque frío 130. Además, esta pantalla proporciona preferiblemente al usuario la capacidad de programar perfiles de temperatura y tiempo para el bloque frío 130 si así lo desea. De esta manera, la temperatura del bloque frío 130 puede ser programada de manera que disminuya gradualmente durante el tiempo del estudio. Como con el bloque caliente 120, la pantalla de visualización de bloque frío puede tener una ventana de visualización que representa la temperatura en función de tiempo del bloque frío 130 a medida que el estudio progresa y finalmente se termina. Dado que en muchos casos la temperatura del bloque frío 130 es constante, esta característica no puede ser necesaria.

La operación del aparato 100 se describirá ahora con referencia a las figuras 2-10. Después de que el usuario define los parámetros de un estudio cinético particular de reacciones químicas, el usuario introduce la información de entrada apropiada en el controlador maestro 300 usando la interface de usuario 310. Por ejemplo y como se ha indicado previamente, el usuario introducirá el número de muestras que se ha de usar en el estudio particular. Cada recipiente de reacción 160 representa un solo punto de datos y consiguientemente, usando más recipientes de reacción 160, se generan más puntos de datos y posteriormente se ajustan a un modelo cinético particular seleccionado. El uso de más recipientes de reacción 160 produce resultados más exactos. El usuario también introduce los perfiles de temperatura y tiempo usando las técnicas antes descritas. Cuando cada recipiente de reacción 160 incluye varios tubos capilares de punto de fusión, cada recipiente 160 representa un solo punto de datos para cada una de las muestras dispuestas en los múltiples tubos.

Después de identificar las condiciones experimentales usando la interface de usuario 310, el usuario carga el número correcto de recipientes de reacción 160 en el bloque caliente precalentado 120. El bloque caliente 120 puede tener un número de sensores, estando asociado un sensor con un agujero 140 de modo que el controlador maestro 300 reciba una señal de posición del sensor indicando que el agujero particular 140 contiene un recipiente de reacción 160. Esta información se usa posteriormente por el sistema operativo del controlador maestro 300 para ordenar el dispositivo 210 y también generar la vista simulada del bloque caliente 120 como parte de la visualización 390. Si no se usan sensores en el aparato 100, el usuario carga simplemente los recipientes de reacción 160 según una disposición predefinida. Por ejemplo, el usuario carga los recipientes de reacción 160 por filas comenzando en un extremo de la fila y una vez que la primera fila está llena, el usuario va al extremo de la segunda fila, etc.

Como se representa bien en las figuras 3-5, cada agujero 140 o 150 de los respectivos bloques de reacción tienen coordenadas específicas x, y, y z específicas asociadas y el dispositivo programable 210 y el controlador maestro 300 tienen procesado convencional del sistema de coordenadas. Esto permite al controlador maestro 300 recibir señales de posición del bloque caliente 120 y después procesar las señales y crear un mapa de coordenadas de la posición de los recipientes de reacción 160 dentro del bloque caliente 120. Se apreciará que el bloque frío 130 contiene sensores similares para indicar qué agujeros 150 del bloque frío 130 contienen recipientes de reacción 160. Esta información de posición se utiliza para generar la vista simulada del bloque frío 130 como parte de la visualización 390 y esta información es utilizada también por el sistema operativo para efectuar transferencias de los recipientes de reacción 160 del bloque caliente 120 al bloque frío 130. Consiguientemente, el sistema operativo del controlador maestro 300 genera y guarda un mapa que representa las posiciones específicas de todos los recipientes de reacción 160 en base al sistema de coordenadas antes mencionado. Cuando no se usan sensores, el mapa se genera en base a entradas de usuario, por ejemplo, el número de recipientes de reacción 160, y el usuario tiene que colocar los recipientes 160 según la disposición predefinida. En una realización, el dispositivo robótico 230 transferirá cada recipiente de reacción 160 de uno de los agujeros 140 del bloque caliente 120 al agujero 150 del bloque frío 130 que tiene las mismas coordenadas que el agujero 140 del que se quitó el recipiente de reacción 160. Por ejemplo, un recipiente de reacción 160 en el

## ES 2 269 704 T3

agujero 140 que tiene las coordenadas  $x_2, y_3, z_1$  será transferido al agujero 150 que tenga las coordenadas  $x_2, y_3, z_1$  que estén asociadas con el bloque frío 130. Se apreciará que las coordenadas no son idénticas puesto que hay información de dirección adicional, por ejemplo, una posición de dirección para los bloques caliente y frío 120, 130, que se incluye en las operaciones de aplicación y transferencia; sin embargo, estas operaciones son estándar en el campo de la robótica y se carga e incorpora software adecuado en el diseño del dispositivo robótico 230. Así, con el fin de simplificar, la presente invención se explicará la transferencia del recipiente de reacción 160 de una posición aplicada en el bloque caliente 120 (por ejemplo,  $x_2, y_3, z_1$ ) a una posición aplicada correspondiente en el bloque frío 130 que tiene idénticas coordenadas (por ejemplo,  $x_2, y_3, z_1$ ).

A continuación se inicia el estudio y se activa la visualización de reloj maestro 410 y comienza el registro el tiempo transcurrido del estudio. Además, el reloj de recuento descendente 420 también se activa al mismo tiempo y comienza a contar hacia abajo y presentar el tiempo hasta que se haya de efectuar la transferencia siguiente de recipiente de reacción. El controlador maestro 300 comunica con el dispositivo de control de temperatura 190 y le suministra preferiblemente señales de orden para ordenar al dispositivo 190 que mantenga o aumente la temperatura del bloque caliente 120 dependiendo de los perfiles de temperatura y tiempo introducidos por el usuario y el correspondiente gráfico de temperatura en función de tiempo generado a partir de ellos.

Se apreciará que el dispositivo 190 puede tener su propio sistema operativo de modo que simplemente reciba señal de entradas del controlador maestro 300 y después determine una curva de calentamiento en el tiempo. En otros términos, después de que el usuario ha introducido los perfiles de temperatura y tiempo usando la interface de usuario 310, el controlador maestro 300 genera y administra señales representativas de esta información introducida al dispositivo 190. El dispositivo 190 determina entonces el gráfico exacto de temperatura en función de tiempo que se ha de seguir durante el estudio.

Cuando se aproxima el tiempo para transferir el primer recipiente de reacción 160, el controlador maestro 300 comunica con el dispositivo 210 y más específicamente, su dispositivo robótico 230 y hace que la unidad principal 240 se coloque con relación al primer recipiente de reacción 160 a transferir. Más específicamente, el mecanismo de agarre 250 es movido por encima del primer recipiente de reacción 160 de modo que los dedos 252 y 254 se dispongan cerca del primer recipiente de reacción 160 que tiene un conjunto de coordenadas de posición específicas, por ejemplo,  $x_2, y_3, z_1$ . En el primer tiempo de transferencia, el controlador maestro 300 ordena al dispositivo robótico 230 que inicie la operación de transferencia cerrando los dedos 252 y 254 alrededor del primer recipiente de reacción 160 dando lugar a que el primer recipiente de reacción 160 sea agarrado fijamente por los dedos 252, 254. Como se ha mencionado previamente, el agarre del primer recipiente de reacción 160 tiene lugar cuando se aplica una presión (por ejemplo, 20 psi) a la segunda línea 258 y la primera línea 256 es ventilada haciendo que los dedos 252, 254 converjan y agarren el primer recipiente de reacción 160 entremedio.

El dispositivo robótico 230 eleva entonces el primer recipiente de reacción 160 del agujero respectivo 140 y después de que el primer recipiente de reacción 160 sale del bloque caliente 120, es llevado al agujero correspondiente 150 (coordenadas  $x_2, y_3, z_1$ ) del bloque frío 130. El primer recipiente de reacción 160 se dispone dentro de este agujero 150 del bloque frío 130 para enfriar por ello la reacción química y guardar efectivamente el primer recipiente de reacción 160 a una temperatura suficientemente baja que asegura que la reacción química no prosiga dentro del primer recipiente de reacción 160.

Después de que el primer recipiente de reacción 160 ha sido transferido, se actualiza la visualización gráfica de los bloques 120, 130 en la ventana de visualización 390. Es importante que la temperatura real del bloque caliente 120 se registre en el primer tiempo de transferencia y también se registra el tiempo real de muestreo. Dado que el dispositivo de supervisión de temperatura 200 está preferiblemente en comunicación continua con el controlador maestro 300, la temperatura real del bloque caliente 120 es recibida por el controlador maestro 300 como una corriente de datos y en el tiempo real de muestreo, la temperatura real del bloque caliente 120 es registrada y guardada como un primer punto de datos. Durante el transcurso de un estudio, el controlador de temperatura 190 es actualizado cada cambio de  $0,1^\circ\text{C}$  en el perfil de temperatura definido por el usuario. Si se desea, un archivo delimitado por tabulaciones con columnas de tiempo y temperatura puede ser importado a la interface de usuario 310. El archivo de texto delimitado por tabulaciones registra los cambios de temperatura real superiores a  $0,1^\circ\text{C}$  para cualquiera de los bloques caliente o frío 120, 130. Este archivo también captura el tiempo de muestreo de cada recipiente de reacción 160 y proporciona una pista de auditoría conveniente para el usuario. Los componentes del aparato 100 pueden estar configurados de otras formas a condición de que la temperatura real de los bloques caliente y frío 120, 130 y el tiempo real de muestreo para una transferencia específica se registren y anoten como un punto de datos. Preferiblemente y de forma similar, la temperatura real del bloque frío 130 también se registra y además también se registra el tiempo real en el que el primer recipiente de reacción 160 se dispone dentro del agujero 150.

Durante todo el estudio, las otras pantallas del sistema operativo de la interface de usuario 310 también se actualizan de forma continua para que el usuario pueda obtener las condiciones en tiempo real de los bloques caliente y frío 120, 130. Por ejemplo, los termómetros 392, 394 son actualizados de forma continua en base a la información recibida del dispositivo de supervisión de temperaturas 200 y sirven para visualizar las temperaturas corrientes de los bloques caliente y frío 120, 130, respectivamente.

Después de disponer el primer recipiente de reacción 160 dentro del agujero correspondiente 150 del bloque de reacción frío 130, el dispositivo robótico 230 es recolocado de modo que pueda agarrar y transferir un segundo

## ES 2 269 704 T3

recipiente de reacción 160 del bloque caliente 120 al bloque frío 130. El controlador maestro 300 ordena al dispositivo robótico 230 al agujero 140 asociado con el segundo recipiente de reacción 160 y entonces, en el segundo tiempo de transferencia, el controlador maestro 300 ordena al dispositivo robótico 230 que agarre el segundo recipiente de reacción 160 y lo transfiera al correspondiente agujero 150 del bloque frío 130. Se apreciará que el tiempo real de muestreo y la temperatura real del bloque caliente 120 para la transferencia del segundo recipiente de reacción 160 se registran usando las técnicas descritas hasta ahora. El segundo recipiente de reacción 160 constituye así un segundo punto de datos.

La recogida de datos continúa hasta que todos los recipientes de reacción 160 son transferidos del bloque caliente 120 al bloque frío 130. Cuando se ha terminado esto, el controlador maestro 300 ha recibido datos asociados con cada transferencia específica de un recipiente de reacción 160 del bloque caliente 120 al bloque frío 130. Más específicamente, el controlador maestro 300 recibe al menos el tiempo real de muestreo y la temperatura real para cada transferencia de recipiente de reacción. Esta información es almacenada y usada para generar varias pantallas para el usuario. Por ejemplo, el controlador maestro 300 está diseñado preferiblemente de modo que el usuario pueda generar cualquier número de tipos de gráficos para visualización e impresión además de otra información generada por ordenador.

Como se ha indicado anteriormente, el dispositivo robótico 230 puede ser usado más adelante para transferir automáticamente los recipientes de reacción 160 del bloque frío 130 a un instrumento de prueba, tal como un instrumento HPLC (no representado). En esta realización, las operaciones de recogida/transferencia y prueba puede ser automatizadas usando el único aparato 100 de la presente invención. Por ejemplo, después de que los recipientes de reacción 160 han sido almacenados en el bloque frío 130 durante un período de tiempo establecido, el usuario puede ordenar al dispositivo robótico 230, usando el controlador maestro 300, que transfiera cada uno de los recipientes de reacción 160 al instrumento de prueba. En el controlador maestro 300 se guardan preferiblemente las coordenadas asociadas del dispositivo de prueba y el controlador maestro 300 tomará entonces cada recipiente de reacción 160 del bloque frío 130 y después lo llevará a una sección predefinida del instrumento de prueba. Después de que la muestra en un recipiente de reacción específico 160 ha sido analizada usando el instrumento de prueba, el recipiente de reacción 160 puede ser transferido del dispositivo de prueba a alguna posición, tal como una zona de colocación de muestras, o el recipiente de reacción 160 puede ser devuelto al bloque frío 130.

El aparato 100 de la presente invención ofrece muchas ventajas. En particular, el aparato 100 es más eficiente al realizar operaciones de transferencia y registro de datos que los métodos manuales porque, después de que el aparato 100 ha sido preparado por el usuario, estas y otras operaciones se realizan de manera completamente automatizada. El aparato 100 proporciona la capacidad de ejecutar múltiples reacciones en paralelo permitiendo una producción más alta y ahorros de costos. Otra ventaja de la presente invención es la capacidad de introducir un programa de temperatura y muestreo en función de tiempo para cada bloque de reacción individual 120, 130. Esto proporciona al usuario mayor flexibilidad y también expande los tipos de aplicaciones disponibles para el usuario. Por ejemplo, el usuario tiene la capacidad de ejecutar reacciones no isotérmicas e isotérmicas en paralelo. El aparato 100 también proporciona flexibilidad para desarrollos no previstos en la degradación cinética. Por ejemplo, se puede programar fácilmente programas de temperatura distintos de los enumerados en la tabla 1 en el controlador maestro 300, dando lugar a que el usuario pueda elegir de un menú de programa. Por ejemplo, se puede programar modelos isotérmicos y otros tipos de modelos en el controlador maestro 300 (su sistema operativo/interface de usuario 310).

Dado que el aparato 100 realiza un registro continuo de datos, se ofrece a los analistas una pista de auditoría conveniente. Esta característica también cumple procedimientos operativos estándar para asegurar que las temperaturas reales de un estudio sigan las temperaturas definidas por el usuario. Además, dado que cada recipiente de reacción 160 representa un solo punto de datos, no hay contaminación cruzada entre muestras durante el experimento y el uso de viales del automuestreador HPLC (recipientes de reacción 160) es especialmente adecuado para estos tipos de estudios porque el dispositivo automatizado 210 puede ser programado para cargar directamente estos viales del bloque frío 130 sobre un instrumento HPLC (no representado) para su análisis, como se ha indicado anteriormente.

El aparato 100 de la presente invención se usó al realizar estudios de viabilidad en los que se usó un nuevo medicamento en desarrollo como un modelo compuesto para estudios de viabilidad. Este medicamento era excepcionalmente estable en condiciones normales y por lo tanto los estudios de viabilidad se realizaron en solución a pH extremo (es decir, pH 1,0 y 11,7). Las distribuciones de producto a cada pH eran similares en el rango de temperaturas estudiado; por lo tanto, se supuso que los mecanismos de reacción y rutas de degradación no eran una función de temperatura.

Se llevaron a cabo reacciones isotérmicas a 85°C (pH 1,0 y 11,7) y los resultados se representan en las figuras BA-9B y la tabla 2.

## ES 2 269 704 T3

TABLA 2

*Resumen de datos experimentales para reacciones cinéticas de un medicamento experimental donde  $k_{obs}$  = constante de velocidad de primer orden aparente*

5

10

15

20

25

30

Modo	Condiciones	Temp. °C	$K_{obs} \text{ h}^{-1}$	Error en $k_{obs}$ $\text{h}^{-1}$	RSD en $k_{obs} \text{ h}^{-1}$
Isotérmico	pH 1,0, 85°C	85	0,030	0,001	3
No isotérmico	pH 1,0, 50-100°C en 80 horas	85	0,030	0,028	93
No isotérmico	pH 1,0, 50-100°C en 20 horas	85	0,049	0,040	80
Isotérmico	pH 11,7, 85°C	85	0,0094	0,0005	6
No isotérmico	pH 11,7, 50-100°C en 160 horas	85	0,0088	0,0050	56

35

La integración de la ecuación de velocidad de primer orden (ecuación 1) da  $\ln(C) = -kt + \ln(C_0)$ . Por lo tanto, los gráficos lineales de  $\ln(C)$  en función de tiempo demostraron cinética de primer orden para la degradación a pH bajo y alto.

40

Se realizaron estudios iniciales con programas de calentamiento lineal. Los datos experimentales (concentración del medicamento en función de tiempo y temperatura) se ajustaron al modelo cinético de primer orden representado en la ecuación 3 con una aplicación de software conocida como SCIENTIST (Versión 2; comercialmente disponible de MicroMath, Salt Lake City, UT). Esta aplicación de software se usó para resolver la ecuación diferencial (ecuación 3) directamente.

45

Los valores para A y E (ecuación 3) resultantes de la operación de ajuste de modelo se usaron posteriormente para calcular constantes de velocidad (k) a temperaturas específicas con la ecuación de Arrhenius (ecuación 2). Las k calculadas a 85°C concuerdan bastante bien con los valores correspondientes medidos realmente en los estudios isotérmicos (tabla 2). Los errores en las k calculadas de los datos no isotérmicos pueden ser significativos en algunos casos, aunque éste es también el caso al usar métodos de prueba más tradicionales. Hay varios factores que pueden influir en la cantidad de error experimental en los valores A, E, y k resultantes. En base a otros experimentos se concluyó que los factores siguientes, en orden aproximado de importancia, pueden incluir en la cantidad de error experimental en los valores A, E, y k resultantes: ensayo HPLC, problemas de escape y condensación de los viales, el programa de temperatura elegido (no lineal es mejor), número de puntos de datos recogidos (más es mejor), número de duraciones medias seguidas, conjeturas de parámetros iniciales (A y E) para ajuste del modelo, y almacenamiento no uniforme de muestras antes del análisis HPLC.

55

El aparato 100 aquí descrito minimizó los errores debidos a almacenamiento de muestras, control de temperatura y intervalos de muestreo exactos. Los intervalos de muestreo uniformes son deseables para reacciones no isotérmicas a causa de la dependencia de la temperatura del tiempo. Dado que el controlador de temperatura y dispositivo de muestreo están integrados en un aparato, el muestreo exacto no es un problema. El control de temperatura del bloque caliente 120 se ha representado como exacto para una pasada no isotérmica típica, proporcionando una correlación perfecta ( $r^2=1,00$ ) entre temperaturas deseadas y reales. La invención también fue capaz de almacenar viales a 4°C y así realizó almacenamiento de muestras uniforme antes del análisis HPLC. Por lo tanto, el aparato era esencial para minimizar estos errores en el estudio.

60

65

Se determinó que una fuente principal de error experimental en las k finales calculadas era el ensayo HPLC (tabla 3) como representan los datos simulados.

TABLA 3

Simulaciones seleccionadas ( $A = 2,54 \times 10^{10} \text{h}^{-1}$ ,  $E = 0,42 \text{ Kcal/mol}$ ; equivalente a  $k = 0,0088 \text{ h}^{-1}$  a  $85^\circ\text{C}$ ). Los datos simulados se ajustaron con condiciones iniciales de  $A = 14,4 \times 10^{10} \text{h}^{-1}$  y  $E = 20 \text{ Kcal/mol}$ ,  $k_{\text{obs}}$  = constante de velocidad de primer orden aparente

Error	Programa de temp.	$A, \text{h}^{-1}$	Error en $A, \text{h}^{-1}$	Eact (Kcal/mol)	Error en Eact (Kcal/mol)	$^\circ\text{C}$	$k_{\text{obs}}, \text{h}^{-1}$	Error en $k_{\text{obs}}, \text{h}^{-1}$	$k_{\text{obs}}$ RDS, calc.
0%	Lineal	$1,40 \times 10^{10}$	$2,53 \times 10^9$	20,00	0,13	85	0,0087	0,0021	24
0,5%	Lineal	$1,40 \times 10^{10}$	$3,40 \times 10^9$	20,00	0,17	85	0,0087	0,0028	32
1%	Lineal	$1,74 \times 10^{10}$	$7,32 \times 10^9$	20,15	0,30	85	0,0088	0,0048	54
1%	UDUD	$2,25 \times 10^{10}$	$3,86 \times 10^9$	20,34	0,12	85	0,0088	0,0021	23

## ES 2 269 704 T3

Los datos simulados se obtuvieron usando SCIENTIST para generar unos datos establecidos (datos de molaridad en función del tiempo/temperatura) con la ecuación 3. Se introdujo una cantidad conocida de error aleatorio en los valores de molaridad (con EXCEL™). Estos datos se ajustaron posteriormente a la Ecuación 3 con SCIENTIST. En un ensayo, se introdujo un 1% de error en unos datos establecidos creados con el fin de imitar los datos reales establecidos para el experimento no isotérmico a pH 11,7 (tabla 2). SCIENTIST predijo un valor k con una RSD de 54% que se compara bien con el 56% RSD obtenido para los datos reales establecidos. Así, el 1% de error nominal esperado normalmente con determinaciones HPLC es suficiente para tener en cuenta la mayor parte de los errores experimentales observados. Si el error en el ensayo HPLC se pudiese reducir a 0,5%, el error correspondiente en k sería 32% (tabla 2).

Dado que en la práctica los errores HPLC no se pueden reducir por debajo de 0,5-1%, se consideraron otras alternativas para disminuir los errores experimentales a las constantes de velocidad previstas. El uso de programas de temperatura no lineales es un acercamiento importante. Se realizaron simulaciones como se ha descrito anteriormente para numerosos programas de calentamiento y calentamiento/enfriamiento no lineales. En la figura 10A se ilustra un programa de doble calentamiento/enfriamiento ("UDUD" o programa arriba/abajo/arriba/abajo) junto con los datos simulados establecidos resultantes representados en la figura 10B. El programa UDUD produjo una curva de molaridad en función de tiempo que tenía mucha más curvatura que las curvas correspondientes de programas de temperaturas lineales (compárese las figuras 8A-B, 9A-B, y 10A-B). Esta curva incrementada facilitó la operación de ajuste de modelo en SCIENTIST. Las estimaciones iniciales para A y E no tenían que ser tan próximas a los valores reales como era necesario con datos obtenidos con programas de temperaturas lineales. Además, el programa de temperatura UDUD dio lugar a errores reducidos en las constantes de velocidad previstas de datos simulados con 1% de error aleatorio (tabla 3). El programa UDUD todavía no ha sido evaluado en experimentos reales, pero el aparato es capaz de producir este perfil de temperatura.

Los experimentos isotérmicos y no isotérmicos (optimizados) deberán dar errores experimentales similares. Los estudios isotérmicos a múltiples temperaturas incluyen preferiblemente 12-20 puntos/reacción x 4-6 reacciones = 48-120 puntos. Los estudios no isotérmicos incluyen preferiblemente (40 puntos/reacción no isotérmica x 1 reacción) + (12-20 puntos para reacción isotérmica x 0-1 reacciones (confirmación de modelo y distribución de producto en función del tiempo) = 40-60 puntos. Así, se requieren menos reacciones y menos análisis HPLC para estudios no isotérmicos. La reducción del número de reacciones es una enorme ventaja para el acercamiento no isotérmico dado que nuestra capacidad robótica es limitada. Las reacciones no isotérmicas requieren menos conocimiento de las velocidades aproximadas antes de realizar experimentos de laboratorio. Así, con el acercamiento no isotérmico hay que desechar menos experimentos a causa de que las velocidades de reacción son demasiado lentas o demasiado rápidas para la velocidad de recogida de muestras.

Las reacciones isotérmicas a temperaturas más bajas podrían durar meses. Sin embargo, los gráficos de primer orden son lineales y cabe pensar que sería suficiente menos de media duración. Los estudios no isotérmicos correspondientes también serían largos (se desean 2-3 duraciones medias), pero el tiempo total será probablemente menos que el tiempo de los estudios isotérmicos. En resumen, los estudios no isotérmicos requerirán menos reacciones (menos demanda para la capacidad robótica limitada), menos tiempo total, menos muestras HPLC, y menos requisitos de documentación. Se apreciará que los estudios experimentales anteriores son simplemente ejemplares y no limitan la presente invención.

Consiguientemente, el aparato 100 de la presente invención es capaz de realizar estudios cinéticos con perfiles de temperatura y períodos de muestreo definidos por el usuario. Dado que los perfiles de temperatura y períodos de muestreo pueden ser programados independientemente en cada bloque de reacción 110, se puede llevar a cabo reacciones paralelas durante el estudio. El resultado es una producción más alta y ahorros de costos.

Aunque la invención se ha representado y descrito en particular con referencia a sus realizaciones preferidas, los expertos en la materia entenderán que se pueden hacer en ella varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

# ES 2 269 704 T3

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato automatizado (100) adaptado para realizar estudios cinéticos de reacciones, incluyendo el aparato (100):
- una pluralidad de bloques de reacción (110) incluyendo al menos un bloque de reacción caliente (120) para calentar uno o más recipientes de reacción (160) y al menos un bloque de reacción frío (130) para enfriar el único o más recipientes de reacción (160) después de su calentamiento;
- 10 un dispositivo robótico (230) para transferir un recipiente de reacción (160) de un bloque de reacción caliente (120) a un bloque de reacción frío (130); y
- un controlador (300) que tiene una interface de usuario para introducir un perfil de temperatura predeterminado y un intervalo de muestreo predeterminado, estando el controlador (300) en comunicación con la pluralidad de bloques de reacción (120, 130) y el dispositivo robótico (230) y estando programado de manera que ordene al dispositivo robótico (230) que transfiera un recipiente de reacción (160) de un bloque de reacción caliente (120) a un bloque de reacción frío (130) en un tiempo de transferencia predefinido dentro del intervalo de muestreo predeterminado, representando el perfil de temperatura predeterminado la temperatura de al menos uno de los bloques de reacción calientes (120) en un período de tiempo del estudio.
- 15 2. El aparato (100) de la reivindicación 1, donde cada uno de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130) tiene una pluralidad de agujeros (140,150) formado en él, recibiendo un agujero un recipiente de reacción (160).
- 25 3. El aparato (100) de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, incluyendo además:
- un dispositivo de calentamiento (170) asociado con cada uno de los bloques de reacción calientes (120) para su calentamiento controlado; y
- un dispositivo de enfriamiento (180) asociado con cada uno de los bloques de reacción fríos (130) para controlar su enfriamiento, donde cada uno de los dispositivos de calentamiento y enfriamiento (170, 180) está en comunicación con el controlador (300).
- 30 4. El aparato (100) de la reivindicación 3, donde el dispositivo de calentamiento (170) está configurado para calentar los bloques de reacción calientes (120) según el perfil de temperatura predeterminado.
- 35 5. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el perfil de temperatura predeterminado incluye una temperatura inicial y una temperatura final, definiéndose el perfil de temperatura predeterminado por la temperatura inicial y la temperatura final.
- 40 6. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el intervalo de muestreo predeterminado incluye un tiempo de inicio de estudio y un tiempo de parada de estudio, siendo el intervalo de muestreo el período de tiempo que comienza con el tiempo de inicio y que termina con el tiempo de parada del estudio.
- 45 7. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dispositivo robótico (230) está configurado para moverse en tres dimensiones con relación a la pluralidad de bloques de reacción (120, 130) con el fin de permitir que el dispositivo robótico (230) agarre y transfiera la pluralidad de recipientes de reacción (160).
- 50 8. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el dispositivo robótico (230) tiene un mecanismo de agarre para agarrar y transferir un recipiente de reacción (160) del bloque de reacción caliente (120) al bloque de reacción frío (130) en el tiempo de transferencia predefinido.
- 55 9. El aparato (100) de la reivindicación 8, donde el mecanismo de agarre está configurado para ser accionado alternando una presión predeterminada entre líneas primera y segunda de modo que el mecanismo de agarre se cierre para enganchar fijamente un recipiente de reacción (160) para transferencia del bloque de reacción caliente (120) al bloque de reacción frío (130) cuando se aplica una presión a la primera línea, siendo ventilada la segunda línea, y el mecanismo de agarre se abre para liberar el recipiente de reacción (160) cuando la presión es aplicada a la segunda línea, siendo ventilada la primera línea.
- 60 10. El aparato (100) de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde el mecanismo de agarre incluye un primer dedo y un segundo dedo opuesto con un espacio entremedio, y estando configurado de modo que un recipiente de reacción (160) esté dispuesto dentro del espacio y se mantenga entre los dedos primero y segundo durante la transferencia del recipiente de reacción (160) del bloque de reacción caliente (120) al bloque de reacción frío (130).
- 65 11. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el controlador (300) incluye un reloj maestro y un reloj de recuento descendente, estando configurado el reloj maestro para visualizar el intervalo de muestreo para el estudio y estando configurado el reloj de recuento descendente para contar hacia atrás el tiempo antes de la transferencia siguiente de uno de los recipientes de reacción (160).

## ES 2 269 704 T3

12. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, incluyendo además:

5 un dispositivo de control de temperatura (190) conectado operativamente a uno o más de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130) para controlar una temperatura de cada uno de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130), estando el dispositivo de control de temperatura (190) en comunicación con el controlador (300), y

10 un dispositivo de supervisión de temperatura (200) para supervisar la temperatura dentro de al menos uno de los bloques caliente y frío (120, 130), estando el dispositivo de supervisión de temperatura (200) en comunicación con el controlador (300) con el fin de proporcionar al controlador (300) datos de temperatura que representan la temperatura de uno o varios de los bloques caliente y frío (120, 130).

13. El aparato (100) de la reivindicación 12, donde el dispositivo de control de temperatura (190) incluye uno de un controlador de temperatura de bucle único, bucle doble o bucle múltiple.

15 14. El aparato (100) de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, donde el dispositivo de supervisión de temperatura (200) es un detector de temperatura de resistencia.

20 15. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el perfil de temperatura predeterminado es un perfil de temperatura isotérmica.

16. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el perfil de temperatura predeterminado es un perfil de temperatura no isotérmica.

25 17. Un aparato automatizado (100) según la reivindicación 1, teniendo el controlador (300) una interface de usuario para introducir al menos: (1) un número de recipientes de reacción (160) para el estudio (2), el primer perfil de temperatura predeterminado y (3) un período de tiempo de estudio predeterminado que comienza con un tiempo de inicio y que termina con un tiempo de parada, por lo que se introduce el intervalo de muestreo, incluyendo el controlador (300) un sistema operativo que se programa para ordenar al dispositivo robótico (230) que transfiera la pluralidad de recipientes de reacción (160) de un bloque de reacción caliente (120) a un bloque de reacción frío (130) en tiempos de transferencia predefinidos y donde al menos uno del bloque de reacción caliente (120) se calienta según el primer perfil de temperatura predeterminado en el período de tiempo de estudio, estando programado el controlador (300) para recoger y guardar datos cinéticos para cada transferencia de recipiente de reacción, incluyendo al menos los datos cinéticos una temperatura del bloque de reacción caliente (120) en cada tiempo de transferencia y un tiempo de muestreo cuando se produce cada transferencia de recipiente de reacción del bloque de reacción caliente (120) al bloque de reacción frío (130).

40 18. El aparato (100) de la reivindicación 17, donde el bloque de reacción caliente (120) tiene un número de agujeros (140) formados en él para recibir un número de recipientes de reacción (160), estando conectados los bloques de reacción calientes (120) a uno o más dispositivos de calentamiento (170), estando asociados uno o más dispositivos de control de temperatura (190) con el único o más dispositivos de calentamiento (170) para establecer la temperatura de uno o más bloques de reacción calientes (120) y donde cada bloque de reacción frío (130) tiene un número de agujeros (150) formados en él para recibir un número de recipientes de reacción (160), estando conectados los bloques de reacción fríos (130) a uno o más dispositivos de enfriamiento (180), estando asociados uno o más dispositivos de control de temperatura (190) con el único o más dispositivos de enfriamiento (180).

45 19. El aparato (100) de la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde la interface de usuario tiene una primera pantalla de visualización que tiene una primera ventana de visualización y el aparato está configurado para presentar un gráfico de temperatura en función del tiempo para el estudio en la primera ventana de visualización, teniendo también la interface de usuario una pluralidad de ventanas de visualización de entrada de usuario, estando configurado el aparato para presentar información introducida por el usuario, incluyendo el perfil de temperatura predeterminado y el período de tiempo de estudio predeterminado y el número de recipientes de reacción, en las ventanas de visualización de introducción por el usuario.

50 20. El aparato (100) de la reivindicación 19, donde la interface de usuario incluye una ventana de ajuste de modelo donde un programa de ajuste de modelo seleccionado está configurado para ser visualizado y el aparato está configurado para ajustar datos cinéticos al programa de ajuste de modelo cinético deseado por lo que se genera el gráfico de temperatura en función del tiempo.

60 21. El aparato (100) de la reivindicación 18, la reivindicación 19 o la reivindicación 20, donde el controlador (300) incluye una pantalla de visualización de control maestro que tiene visualizaciones de bloques de reacción calientes y fríos simulados, estando configurado el aparato para indicar posiciones de los recipientes de reacción (160) dentro de cada uno de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130) o las ventanas de bloques de reacción calientes y fríos simulados.

65 22. El aparato (100) de la reivindicación 21, donde la pantalla de visualización de control maestro tiene una visualización de termómetro asociada con cada uno de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130), teniendo cada visualización de termómetro una visualización de termómetro gráfico que está configurada para indicar una temperatura del bloque asociado de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130) y una segunda ventana de

## ES 2 269 704 T3

visualización que está adaptada para indicar numéricamente la temperatura del bloque asociado de los bloques de reacción calientes y fríos (120, 130).

23. El aparato (100) de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, donde el dispositivo robótico (230) incluye un mecanismo de agarre para agarrar y transferir un recipiente de reacción (160) del bloque de reacción caliente (120) al bloque de reacción frío (130) en uno de los tiempos de transferencia predefinidos.

24. El aparato (100) de la reivindicación 23, donde el mecanismo de agarre incluye un primer dedo y un segundo dedo opuesto con un espacio entremedio, y estando configurado de modo que un recipiente de reacción esté dispuesto dentro del espacio y se mantenga entre los dedos primero y segundo durante la transferencia de un recipiente de reacción del bloque de reacción caliente al bloque de reacción frío.

25. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24, donde el controlador (300) incluye un reloj maestro y un reloj de recuento descendente, estando configurado el reloj maestro para presentar el tiempo restante del estudio y estando configurado el reloj de recuento descendente para presentar el tiempo restante antes de la transferencia siguiente de uno de los recipientes de reacción (160).

26. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, estando programado de modo que se usen datos de reacción para cada recipiente de reacción (160) para generar un solo punto de datos.

27. Un método de realizar estudios cinéticos de reacciones y recoger datos usando un aparato automatizado (100), incluyendo el método:

proporcionar el aparato automatizado (100), incluyendo el aparato (100):

una pluralidad de bloques de reacción (110) incluyendo al menos un bloque de reacción caliente (120) para calentar uno o más recipientes de reacción (160) y al menos un bloque de reacción frío (130) para enfriar el único o más recipientes de reacción (160) después de su calentamiento;

un dispositivo robótico (230) para transferir un recipiente de reacción (160) de un bloque de reacción caliente (120) a un bloque de reacción frío (130);

un controlador (300) que tiene una interface de usuario y estando en comunicación con el dispositivo robótico (230);

introducir una primera entrada usando la interface de usuario, correspondiendo la primera entrada a un número de recipientes de reacción (160) usados en el estudio;

introducir una segunda entrada usando la interface de usuario, correspondiendo la segunda entrada a un perfil de temperatura predeterminado que representa la temperatura de al menos uno de los bloques de reacción calientes (120) en un período de tiempo del estudio;

introducir una tercera entrada usando la interface de usuario, correspondiendo la tercera entrada al período de tiempo del estudio que comienza con un tiempo de inicio y que termina con un tiempo de parada;

transferir los recipientes de reacción (160) en tiempos de transferencia predefinidos, calculándose los tiempos de transferencia predefinidos usando las entradas primera y segunda, siendo transferido cada recipiente de reacción (160) de un bloque de reacción caliente (120) a un bloque de reacción frío (130) por el dispositivo robótico (230) que recibe señales de orden del controlador (300); y

recoger datos cinéticos incluyendo al menos una temperatura del bloque de reacción caliente (120) en cada tiempo de transferencia y un tiempo de muestreo que indica cuándo se produjo cada transferencia de recipiente de reacción.

28. El método de la reivindicación 27, donde transferir los recipientes de reacción (160) incluye:

enviar una señal del controlador (300) al dispositivo robótico (230) haciendo que un mecanismo de agarre del dispositivo robótico (230) se coloque en una posición de coordenadas predefinida con relación a uno de los bloques de reacción calientes (120) donde se ordena al mecanismo de agarre que agarre fijamente uno de los recipientes de reacción (160), siendo suministrado entonces el recipiente de reacción (160) a uno de los bloques de reacción fríos (130) para almacenamiento en él.

29. El método de la reivindicación 27 o la reivindicación 28, donde el mecanismo de agarre incluye un primer dedo y un segundo dedo con un espacio entremedio, estando dispuesto un recipiente de reacción dentro del espacio y manteniéndose entre los dedos primero y segundo durante la transferencia, siendo accionado el mecanismo de agarre:

alternando una presión predeterminada entre líneas primera y segunda, cerrándose el mecanismo de agarre alrededor del recipiente de reacción (160) cuando la presión es aplicada a la primera línea y la segunda línea está ventilada,

## ES 2 269 704 T3

abriéndose el mecanismo de agarre para liberar el recipiente de reacción (160) aplicando la presión a la segunda línea, siendo ventilada la primera línea.

5 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 29, donde el al menos único bloque de reacción caliente (120) es calentado por un dispositivo de calentamiento (170), teniendo el dispositivo de calentamiento (170) un dispositivo de control de temperatura (190) y un dispositivo de supervisión de temperatura (200) asociado con él, manteniendo el dispositivo de control de temperatura (190) la temperatura del al menos único bloque de reacción caliente (120) según la primera entrada.

10 31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, incluyendo además:

introducir una cuarta entrada usando la interface de usuario, representando la cuarta entrada un programa de ajuste de modelo en el que se ajustan los datos cinéticos para generar un gráfico representativo de temperatura en función del tiempo.

15 32. El método de la reivindicación 31, donde el programa de ajuste de modelo es uno de un modelo de temperatura isotérmica o un modelo de temperatura no isotérmica.

20 33. El método de la reivindicación 31 o la reivindicación 32, donde la cuarta entrada se selecciona del grupo que consta de un ajuste logarítmico, un ajuste recíproco, un ajuste lineal, un ajuste exponencial, y un ajuste de potencia en función del tiempo.

34. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 33, incluyendo además:

25 introducir otra entrada usando la interface de usuario, siendo la entrada un valor para el número de recipientes de reacción (160) a transferir en cada tiempo de transferencia predefinido; y

transferir los recipientes de reacción (160) según dicha entrada.

30 35. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 a 34, incluyendo además:

35 realizar múltiples estudios cinéticos en paralelo teniendo al menos un bloque de reacción caliente (120) y al menos un bloque de reacción frío (130) asociado con una primera pasada y al menos un bloque de reacción caliente (120) y al menos un bloque de reacción frío (130) asociado con una segunda pasada, donde al menos una de las entradas primera, segunda y tercera es diferente entre las pasadas primera y segunda.

36. El método de la reivindicación 35, donde la primera pasada es una pasada isotérmica y la segunda pasada es una pasada no isotérmica.

40

45

50

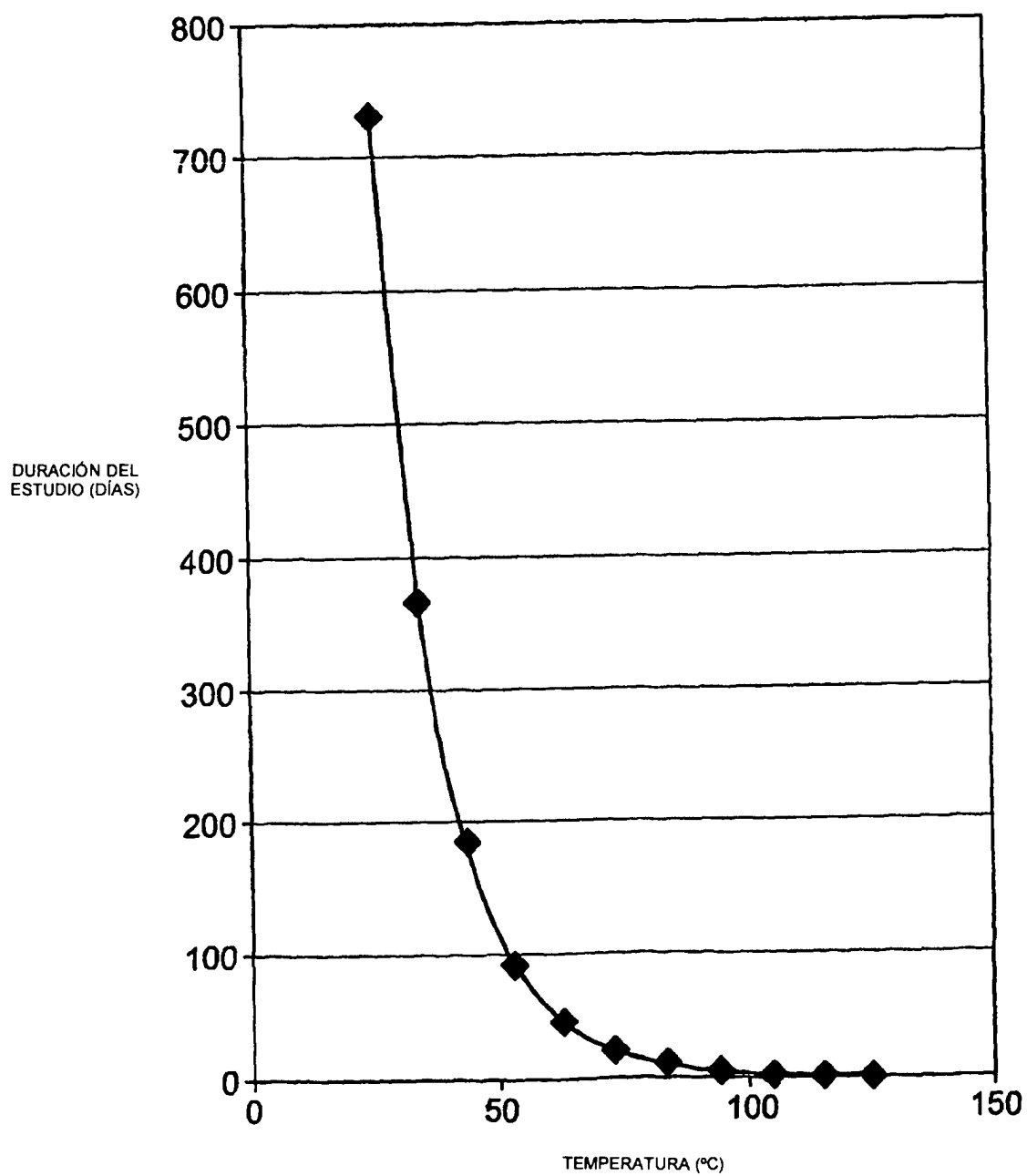
55

60

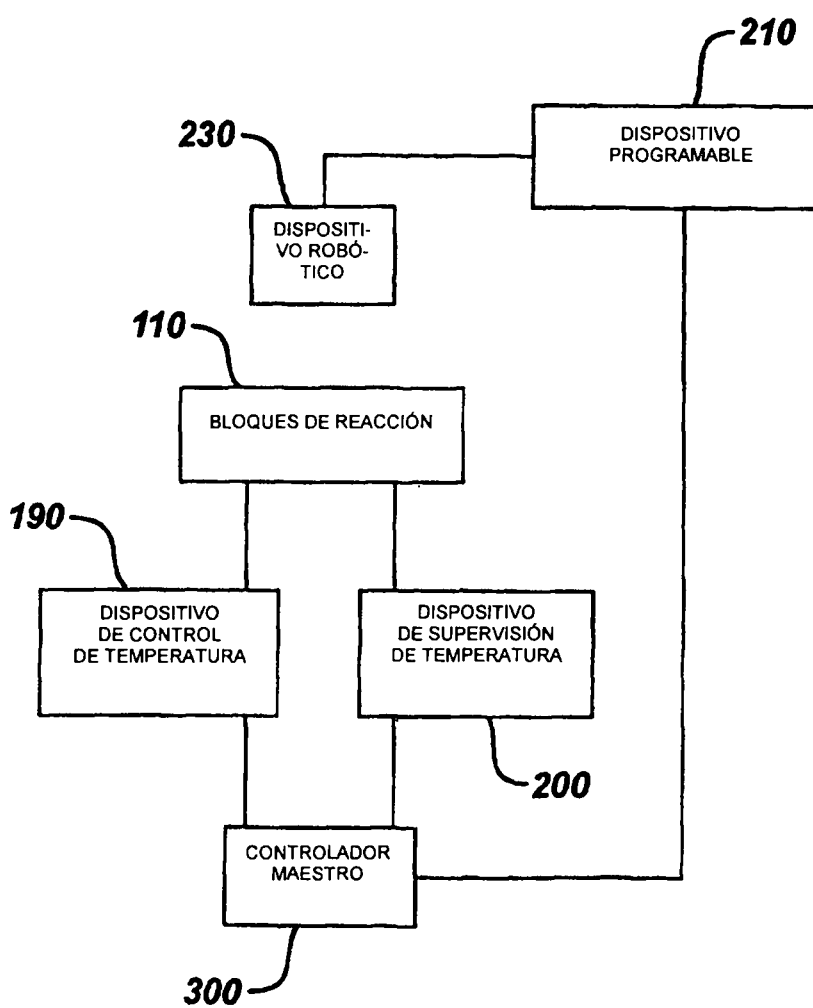
65

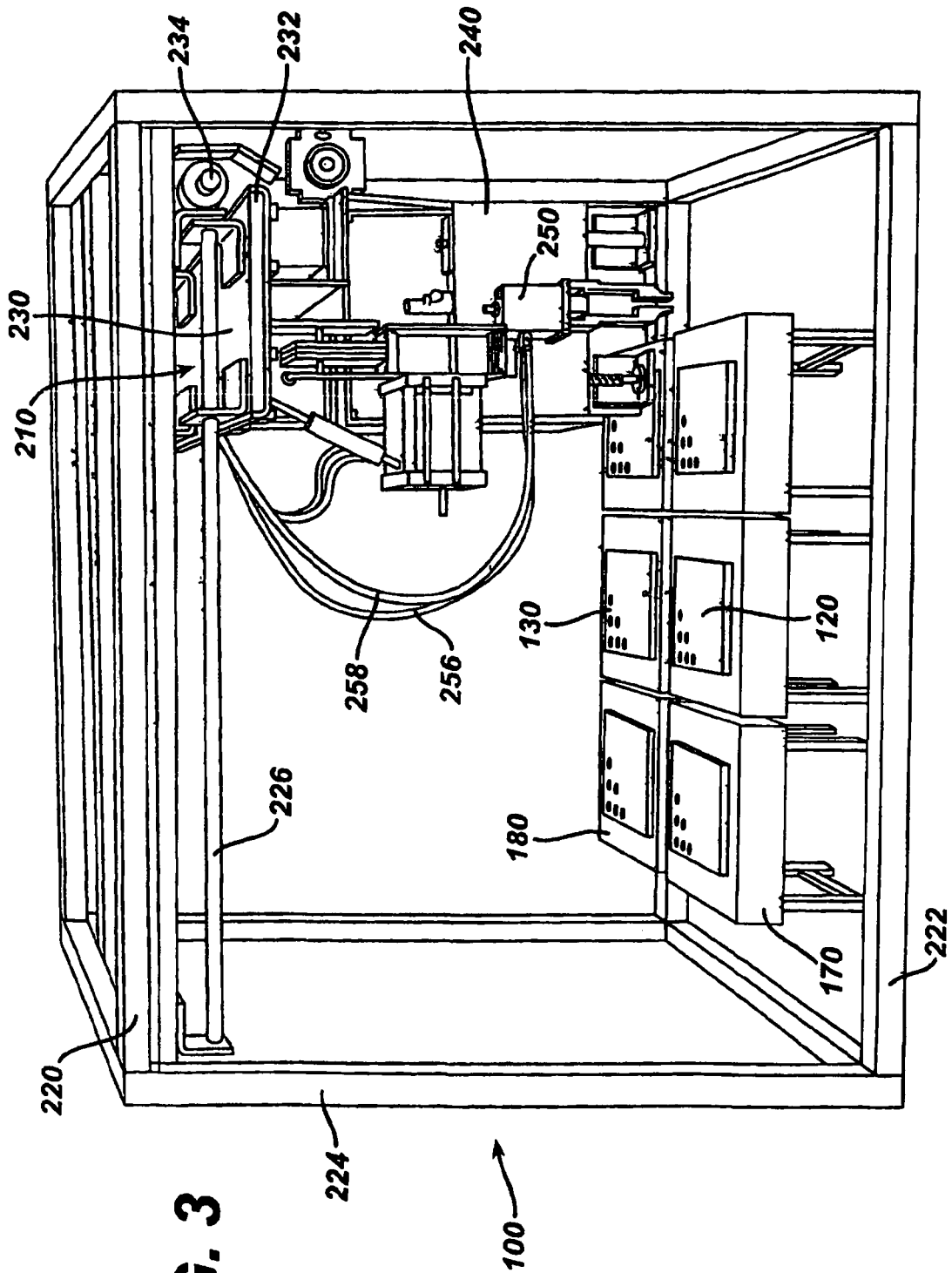
# FIG. 1

EFFECTOS DE LA TEMPERATURA EN LAS VELOCIDADES RELATIVAS Y LA DURACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE DEGRADACIÓN NECESARIOS

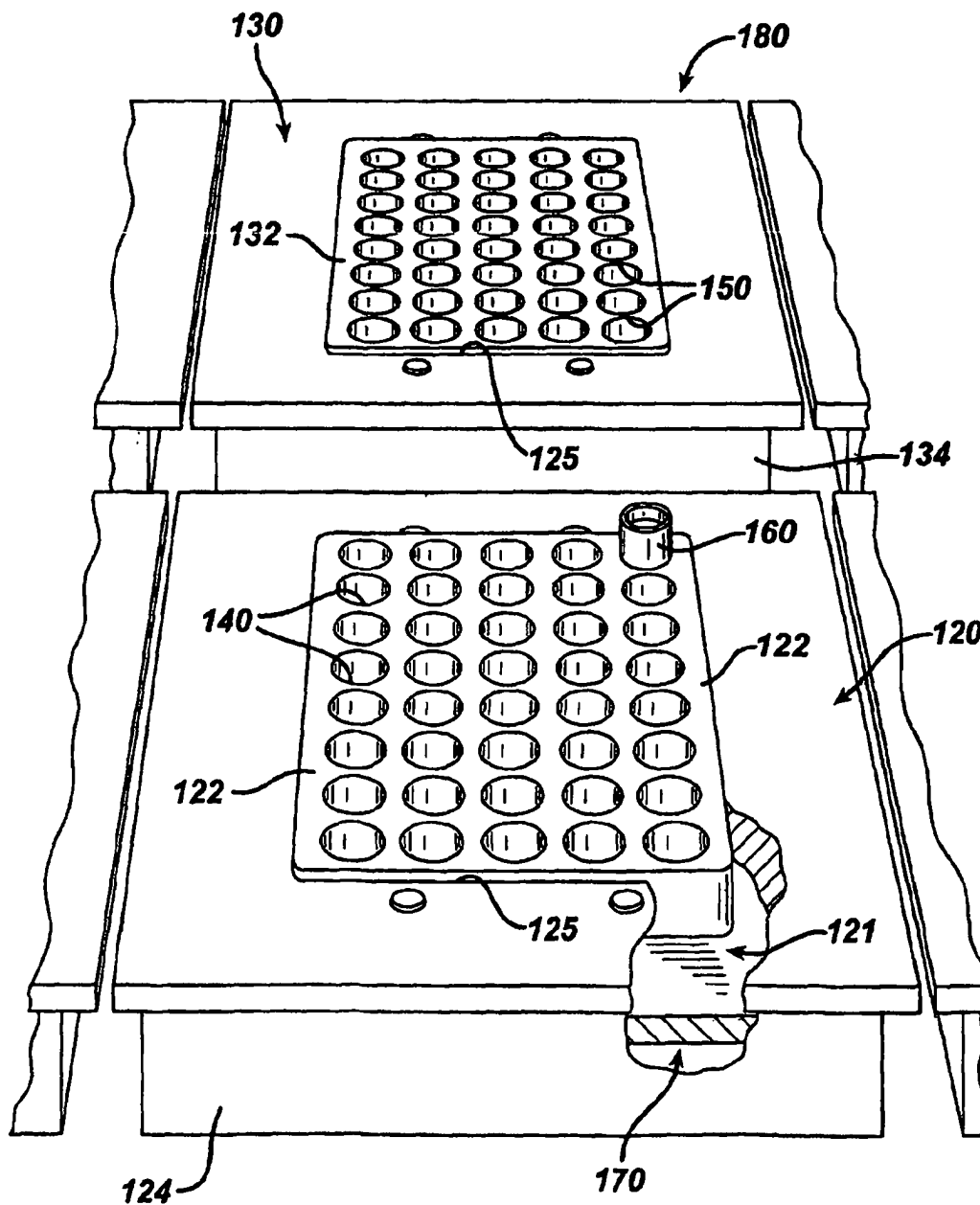


**FIG. 2**

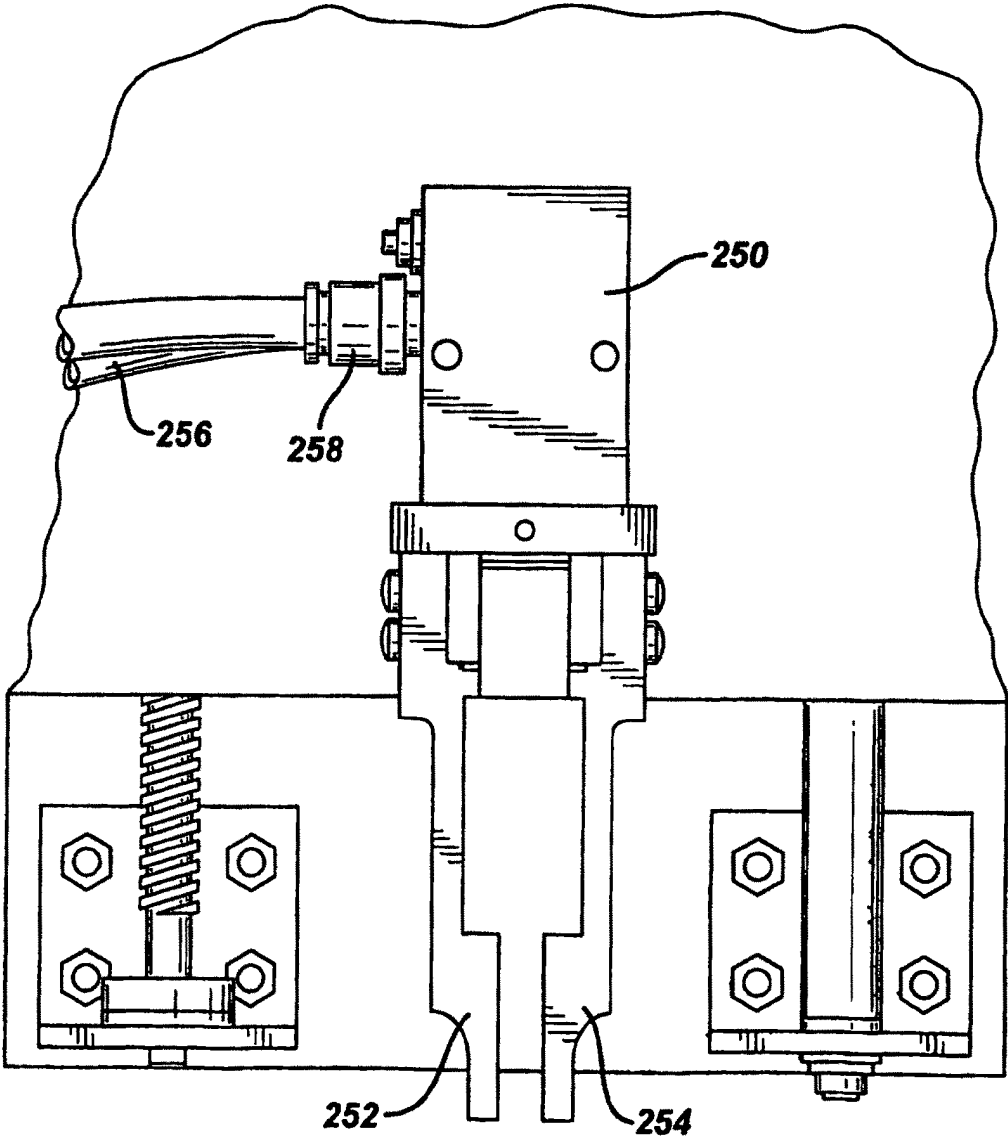


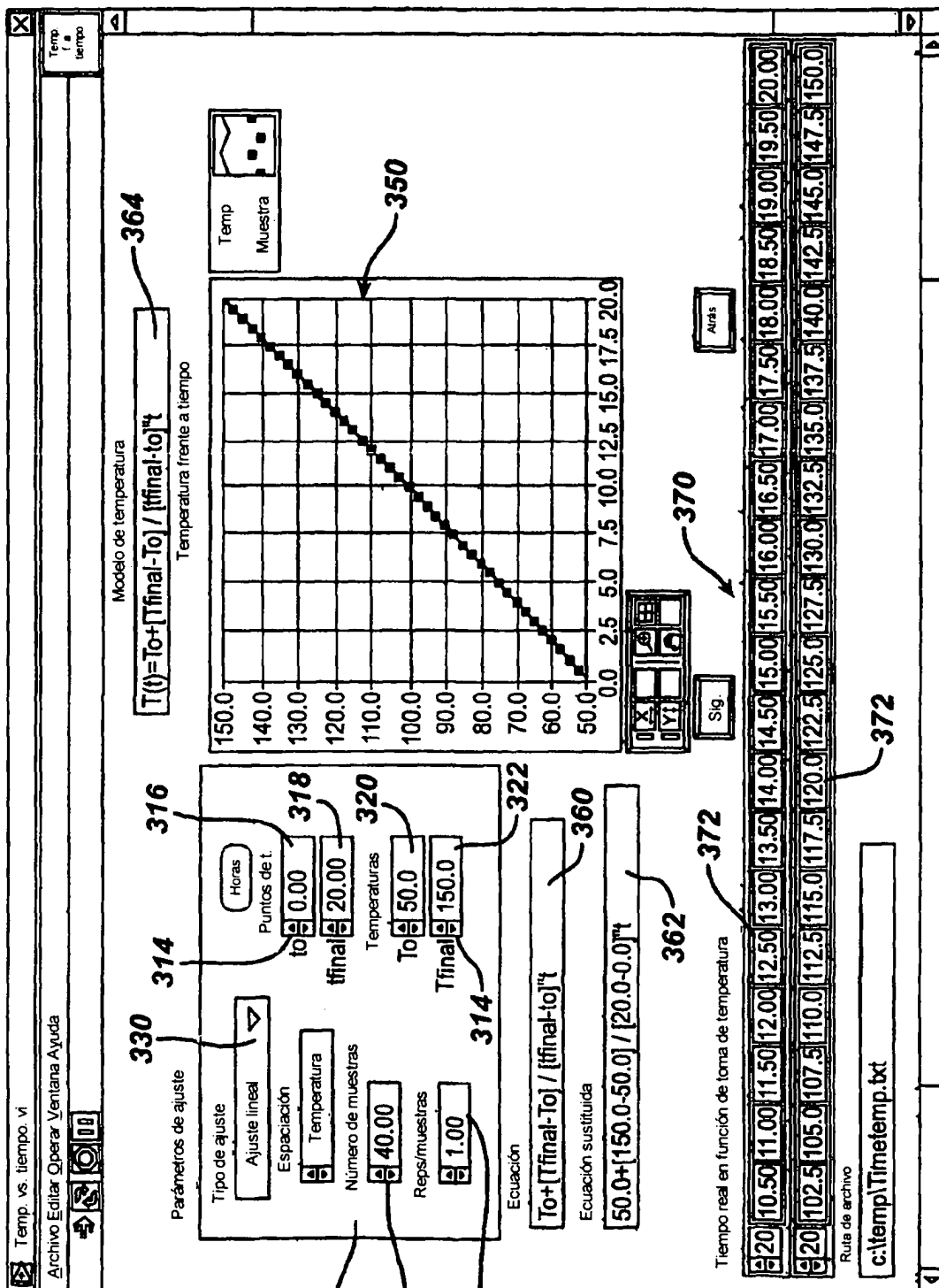


**FIG. 4**



**FIG. 5**





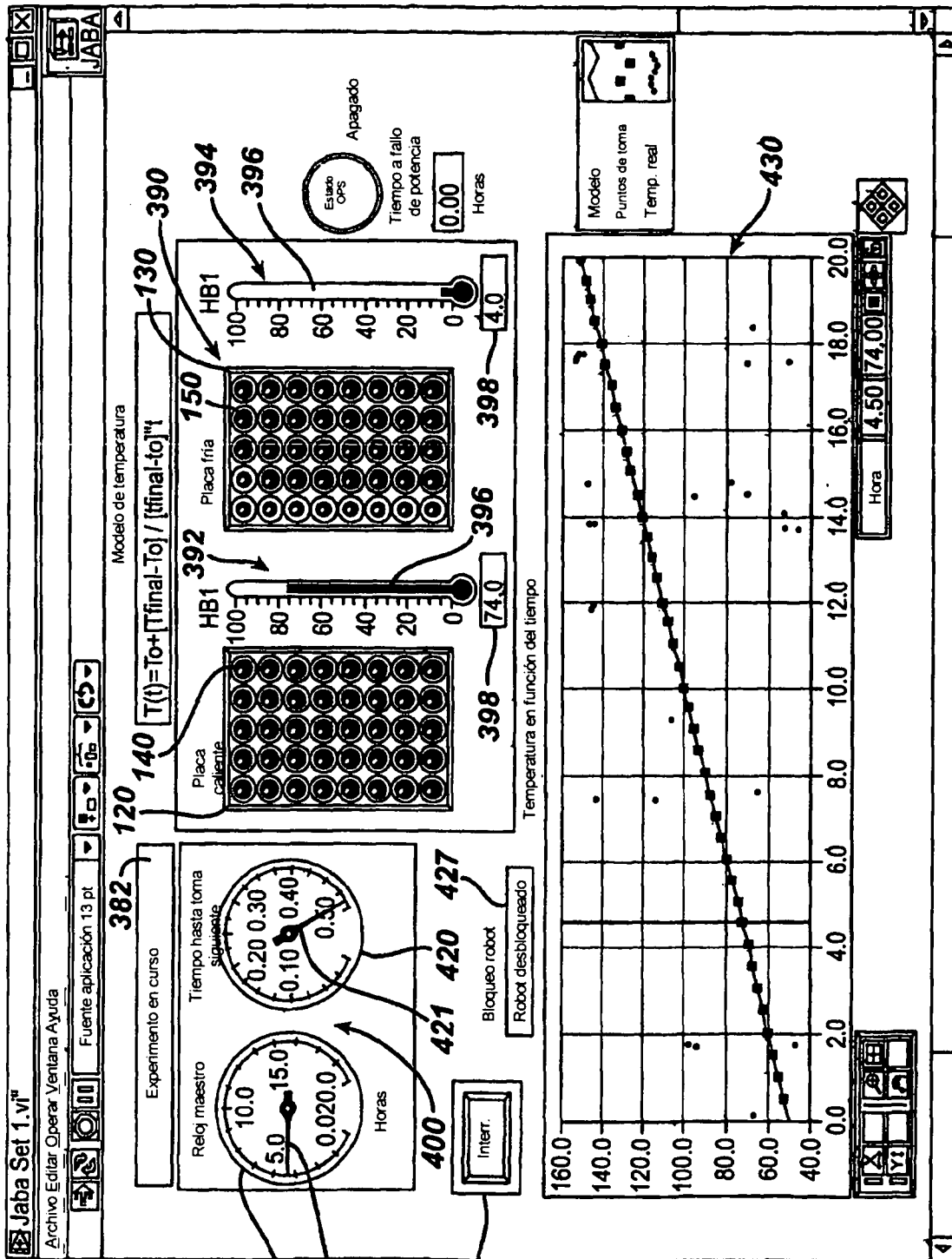
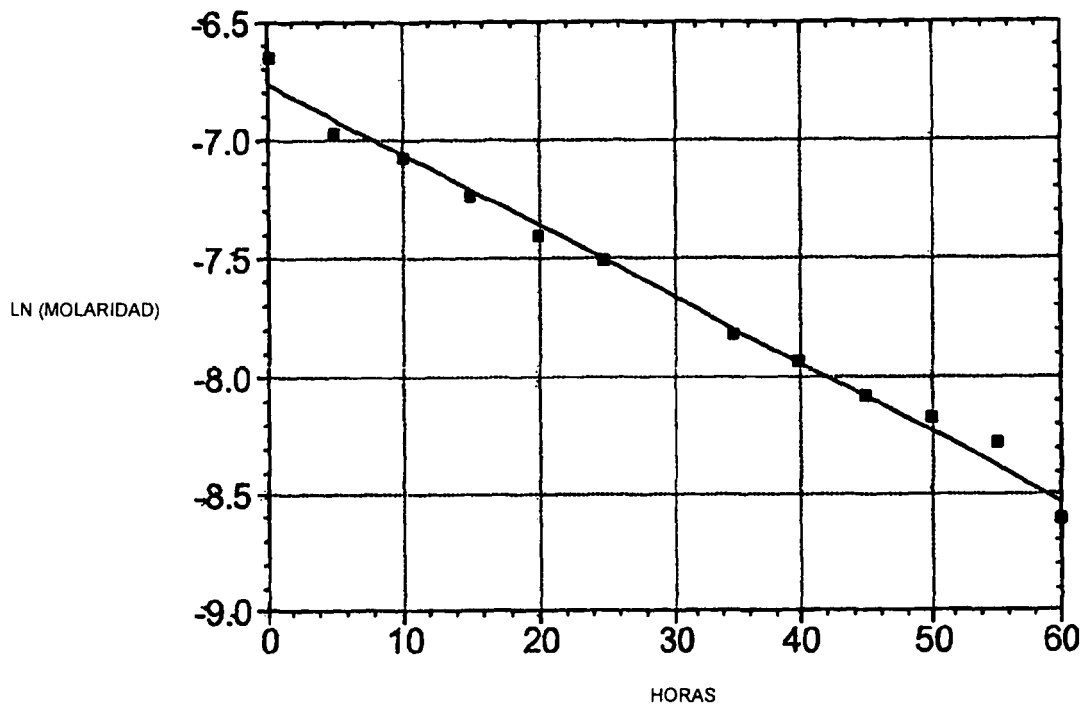


FIG. 7

380

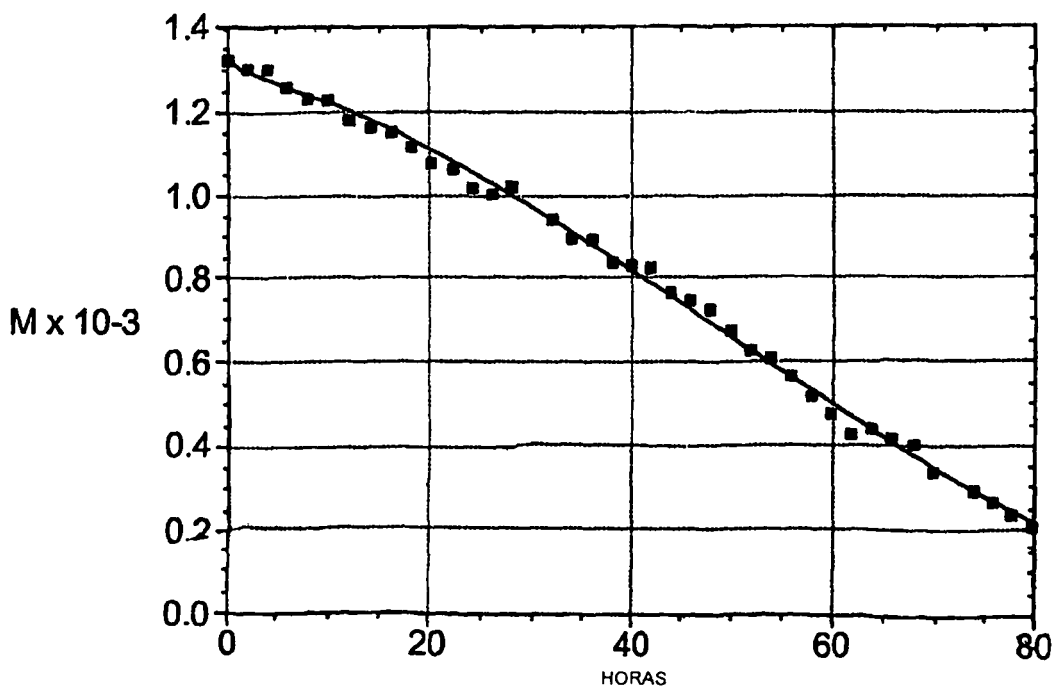
# FIG. 8A

DATOS PARA REACCIONES DE pH 1,0; ISOTÉRMICO A 85°C



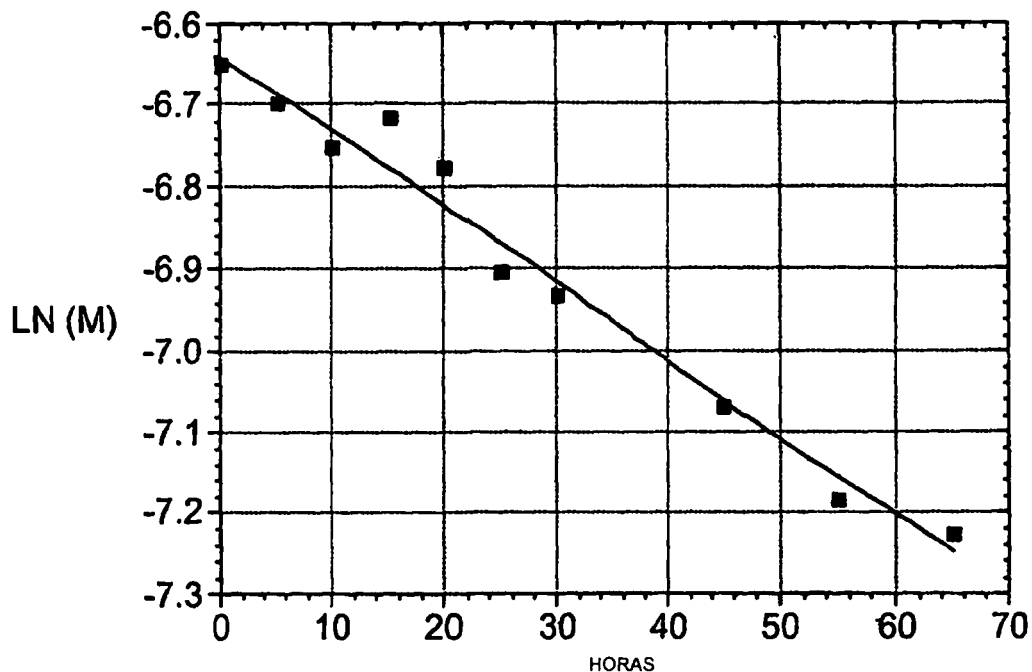
# FIG. 8B

NO ISOTÉRMICO, 50 A 100°C EN 80 HORAS, PROGRAMA LINEAL



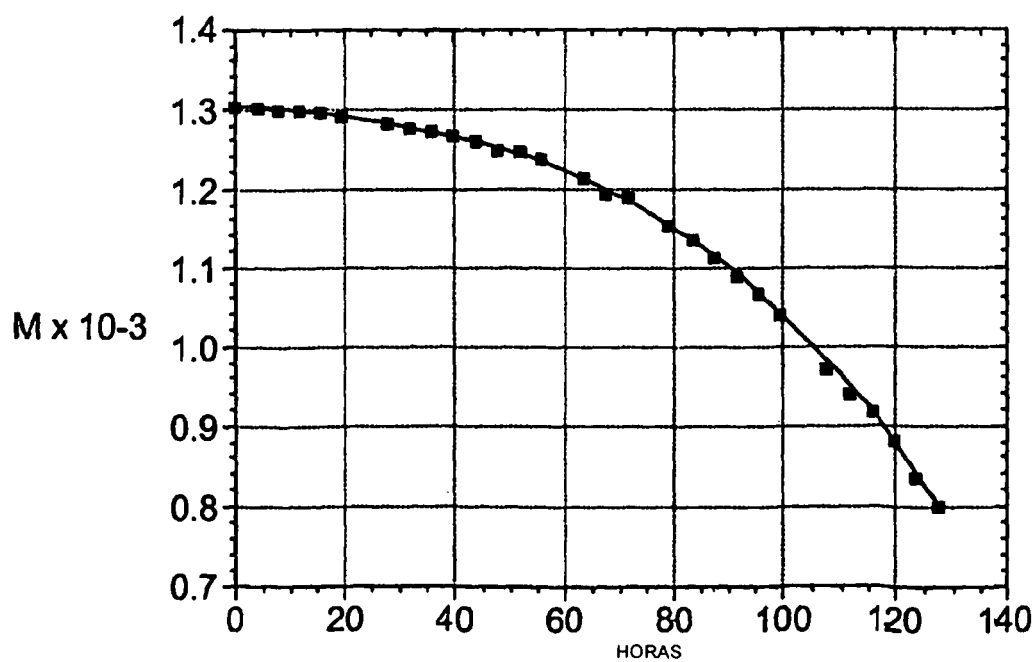
# FIG. 9A

DATOS PARA REACCIONES DE pH 11,7; ISOTÉRMICO A 85°C



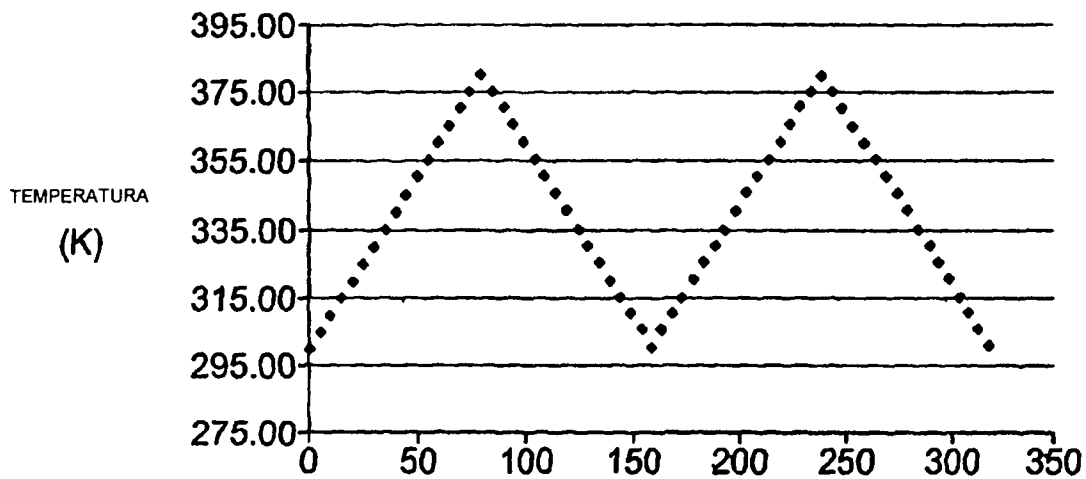
# FIG. 9B

NO ISOTÉRMICO, 50 A 100°C EN 160 HORAS, PROGRAMA LINEAL



# FIG. 10A

PROGRAMA DE TEMPERATURA "UDUD"



# FIG. 10B

$A = 2.43 \times 10^{10} \text{ h}^{-1}$  y  $E = 20.42 \text{ Kcal/mol}$

