

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 907 836**

51 Int. Cl.:

A61B 10/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2018** **PCT/EP2018/079077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019** **WO19081539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2018** **E 18788776 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.12.2021** **EP 3700431**

54 Título: **Dispositivo de recogida de líquido intestinal**

30 Prioridad:

25.10.2017 FR 1760069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2022

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES (33.3%)
621 Avenue Centrale
38400 Saint-Martin-d'Hères, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (33.3%) y
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE
GRENOBLE ALPES (33.3%)

72 Inventor/es:

THELU, JACQUES;
CINQUIN, PHILIPPE;
MARTIN, DONALD KEITH;
SORANZO, THOMAS;
ALCARAZ, JEAN-PIERRE y
KWETER, JEAN-MARC

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 907 836 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

Dispositivo de recogida de líquido intestinal

La presente invención se refiere a un dispositivo para recoger una muestra de líquido intestinal, en seres humanos o animales, en particular con fines de investigación y diagnóstico.

5 El conocimiento del sistema digestivo y su microbiota se considera de gran interés para la salud humana o animal. De hecho, en términos de diagnóstico de patologías, es esencial poder caracterizar cualitativa y cuantitativamente la microbiota contenida en diferentes partes del sistema digestivo, particularmente en los intestinos.

10 En la actualidad, la mayoría de los análisis se realizan en las heces, lo que limita las posibilidades de observar la microbiota. Aunque los procedimientos de análisis actuales se mejoran constantemente y se abaratan, se necesita un medio autónomo, sin efectos negativos en la salud, sencillo y barato para recoger la microbiota del líquido intestinal.

15 Se conocen dispositivos de recogida de líquidos intestinales, concretamente de las solicitudes DE 198 01 573 y US 5 971 942 que describen cápsulas de muestreo formadas por una envoltura que delimita un volumen interior en el que predomina una baja presión interna, el líquido intestinal es aspirado al interior de la cápsula a través de un orificio por la diferencia de presión, y el cierre de la cápsula se obtiene por el equilibrio de las presiones fuera y dentro de la cápsula.

El dispositivo del documento US 5 971 942 se caracteriza por un pequeño volumen interno y una baja presión interna. El dispositivo del documento DE 198 01 573 comprende un mecanismo para cerrar un orificio que comprende una espuma que no está en estado comprimido.

20 Así, es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo para recoger una muestra de líquido intestinal a diferentes niveles en los intestinos.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo de este tipo que permita la recogida de volúmenes variables, sin dejar de ser fácil de tragar por el paciente.

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un dispositivo de este tipo que sea barato y fácilmente utilizable y recuperable.

Otros objetivos de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción.

Con este fin, la presente invención se refiere a un dispositivo para recoger una muestra de líquido intestinal que comprende:

- un material polimérico interior:
- 30 - con una estructura alveolar abierta, al menos parcialmente comprimida, y
- con un volumen V_i ,
- una envoltura de polímero elástico, impermeable a los líquidos digestivos, comprendiendo dicha envoltura al menos un orificio,
- 35 - un material gastrorresistente capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C que se coloca sobre cada orificio; y
- al menos un mecanismo para cerrar el o los orificios.

La admisión del líquido intestinal en el dispositivo hace que el material interno se hinche, lo que a su vez hace que el mecanismo de cierre del orificio u orificios se cierre.

40 El material interior es capaz de hincharse hasta un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$ por absorción de líquido intestinal.

La envoltura envuelve el material interior, permitiendo dicho al menos un orificio la admisión de líquido intestinal en el material interior.

Así, el hinchamiento del material interior provoca una deformación elástica de la envoltura.

45 La invención permite así (pre)determinar con exactitud el volumen de líquido intestinal (a recoger) recogido, ya que la fuerza de hinchamiento del material interior equilibra la fuerza ejercida por la envoltura debido a su deformación elástica.

El "líquido intestinal" se refiere al líquido de los intestinos, éste líquido incluye un gran número de gérmenes vivos, también conocidos como "microbiota". El "líquido digestivo" se refiere al líquido gástrico o intestinal.

En adelante, la expresión "comprendido entre X e Y" significa que los límites X e Y están incluidos. "Polimérico" significa que comprende un polímero.

- 5 Preferentemente, el material polimérico interior comprendido en el dispositivo tiene una solubilidad en el líquido intestinal medida a 37°C menor o igual al 1% en masa. Preferiblemente, el material interior polimérico es insoluble en el líquido intestinal a 37°C. "Insoluble" significa que el material interior no se disuelve (solubilidad del 0% en masa) tras su inmersión en el líquido intestinal a 37°C durante la duración del tránsito intestinal, preferiblemente durante al menos 24 horas.
- 10 Ventajosamente, el polímero del material interior se selecciona entre poli(alcohol vinílico) al menos parcialmente reticulado, ácidos poli(met)acrílicos al menos parcialmente reticulados y sales de los mismos, polisacáridos al menos parcialmente reticulados, o una mezcla de los mismos. Entre los polisacáridos, se puede mencionar el dextrano o un derivado del mismo.
- 15 La reticulación, al menos parcial, de estos polímeros garantiza que su solubilidad a 37°C en el líquido intestinal sea inferior o igual al 1% en masa, preferiblemente al 0% (insoluble). De hecho, los polímeros no reticulados mencionados anteriormente son generalmente solubles en agua y, por tanto, en el líquido intestinal a 37°C.
- El material polimérico interior tiene una estructura alveolar abierta y un volumen V_i que corresponde a su volumen antes de la ingestión. Por ello, se presenta en forma de espuma o esponja.
- 20 La estructura alveolar abierta del material interior comprende alveolos separados entre sí por paredes de polímero, siendo el grosor medio de dichas paredes preferentemente entre 2 μm y 500 μm . El grosor medio de las paredes de los alvéolos se mide mediante microscopía electrónica de barrido.
- Los alveolos de la estructura alveolar abierta están generalmente llenos, al menos parcialmente, si no completamente, de gas, preferentemente aire. Pueden incluir agua.
- 25 La estructura alveolar abierta está comprimida, al menos parcialmente, por lo que el material interior es capaz de hincharse por absorción de líquido intestinal, hasta un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$, en particular mayor o igual a $2 \times V_i$, preferiblemente mayor o igual a $6 \times V_i$.
- Por "envoltura elástica" se entiende que la envoltura tiene una elasticidad tal que permite que el material interno se hinche hasta un volumen de $1,1 \times V_i$ o más, preferiblemente hasta un volumen de $2 \times V_i$ a $6 \times V_i$. Típicamente, la envoltura polimérica puede estirarse a 25°C bajo una fuerza de 1 N en una longitud de entre 2 y 6 veces su longitud original. Preferiblemente, la envoltura elástica tiene una dureza de entre 30 y 55 Shore (procedimiento Shore A). Preferiblemente, el polímero de la envoltura tiene un módulo de Young de entre 1,1 y 1,9 MPa.
- 30 Preferiblemente, el polímero de la envoltura se selecciona entre látex, polivinilos, polímeros de nitrilo, silicona y una mezcla de los mismos, preferiblemente el polímero de la envoltura se selecciona entre los polímeros de nitrilo como un copolímero butadieno-acrilonitrilo.
- 35 Dado que la envoltura envuelve el material interior, la hinchazón del material interior una vez ingerido está limitada por la elasticidad de la envoltura. Preferiblemente, antes de la ingestión, la envoltura está en un estado no estirado.
- "Envoltura impermeable al líquido digestivo" significa que a 37°C, excepto en el o los orificios, el líquido digestivo no pasa a través de la envoltura. La envoltura es, por tanto, impermeable al líquido digestivo. Normalmente, la envoltura tiene poros con un diámetro medio, medido por microscopía electrónica de barrido, inferior a 0,2 μm .
- 40 Preferiblemente, la envoltura está libre de poros.
- Preferiblemente, la envoltura es estable con respecto al líquido digestivo. "Estable" significa que la envoltura no se desintegra, su composición química y su impermeabilidad no cambian en contacto con el líquido digestivo durante la duración del tránsito intestinal, preferiblemente durante al menos 24 horas.
- 45 La envoltura define un espacio interno, en el que se dispone el material interno. El material interno ocupa generalmente al menos el 80%, especialmente al menos el 90%, preferentemente al menos el 95% del volumen del espacio interior formado por la envoltura. Preferiblemente, la diferencia entre la presión dentro de la envoltura (y, por tanto, dentro del material interno que encierra) y la presión atmosférica es inferior al 5%, en particular inferior al 1%, preferiblemente al 0%. Por lo general, la presión dentro de la envoltura (y, por tanto, dentro del material interno que encierra) es la presión atmosférica (100 kPa).
- 50 Preferiblemente, el recinto comprende 1, 2, 3, 4 o 5 orificios, preferiblemente un solo orificio. El orificio permite la admisión de líquido intestinal en el dispositivo, y por tanto en el material interno.

La envoltura puede comprender un alambre metálico para reforzar la envoltura y soportar mejor los movimientos peristálticos. Este alambre metálico puede disponerse en el grosor de la envoltura. Preferiblemente, se trata de un alambre metálico ferromagnético.

- 5 Se pueden incorporar marcadores de color en la superficie de la envoltura para permitir el reconocimiento de los dispositivos recuperados. También se puede utilizar un chip de silicio, un chip RFID o similar.

Por "material gastrorresistente" se entiende un material que no se desintegra ni se disuelve en contacto con el líquido gástrico. Por "capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C" se entiende que el límite de solubilidad del material gastrorresistente es superior al 95% en masa, preferiblemente superior al 98% en masa en el líquido intestinal a 37°C.

- 10 Preferiblemente, el material gastrorresistente es capaz de disolverse en el líquido intestinal a un pH determinado. De hecho, la solubilidad del material gastrorresistente puede depender principalmente del pH del medio en el que se encuentra. Así, preferentemente, el material gastrorresistente es insoluble a 37°C en presencia de un pH ácido (inferior a 7), preferentemente es insoluble a 37°C a un pH inferior a 5. "Insoluble" significa que el límite de solubilidad del material gastrorresistente a un pH inferior a 5 es inferior o igual al 1% en masa, preferentemente igual al 0% en masa. El pH del líquido intestinal varía de 5 a 8 dependiendo de la ubicación exacta en el intestino. El experto sabe que el estómago en ayunas se caracteriza por un pH de entre 1,5 y 3, que se sitúa entre 2 y 5 después de una comida y que se neutraliza progresivamente al salir del estómago. Por ejemplo, el pH en el duodeno está entre 5,4 y 6,1, el pH en el íleon está entre 7 y 8, el ciego y el colon tienen un pH entre 5,5 y 7, y el recto tiene un pH de 7. Por lo tanto, será fácilmente aparente para el experto que el material gastrorresistente se selecciona sobre la base de su solubilidad al pH en el lugar donde se recogerá la muestra de líquido intestinal. Preferiblemente, se coloca sobre todo el dispositivo un material gastrorresistente que pueda disolverse en el líquido intestinal a 37°C. Por ejemplo, una cápsula gastrorresistente que pueda disolverse en el líquido intestinal a 37°C puede cubrir la envoltura y el material interior. Es probable que el material gastrorresistente se disuelva completamente en el líquido intestinal a 37°C cuando el pH alcance un determinado valor. Preferiblemente, el material gastrorresistente se disuelve rápidamente, en menos de 10 minutos, preferiblemente en menos de 5 minutos.

Preferentemente, el material gastrorresistente se elige entre poli(metilmacrilato), ftalato de acetato de celulosa, carboximetilcelulosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de acetato de polivinilo, lacas, etc. Ventajosamente, el material gastrorresistente se elige entre los compuestos Eudragit® L30 D-55 y Eudragit® L100-55 comercializados por la empresa Evonik®

- 30 Ventajosamente, una o más capas intermedias, típicamente una capa de alginato, pueden estar dispuestas entre el orificio y el material gastrorresistente. Preferiblemente, no hay ninguna capa intermedia entre el orificio y el material gastrorresistente.

- 35 En una realización, la envoltura y el material interior están encerrados en una cápsula de alginato, estando dicha cápsula recubierta de material gastrorresistente como los mencionados anteriormente. La cápsula de alginato es completamente soluble en el líquido intestinal a 37°C, preferentemente el límite de solubilidad de la cápsula de alginato en el líquido intestinal a 37°C es superior al 95% en masa. La parte exterior de la cápsula se hace gastrorresistente, en particular mediante el recubrimiento con un material gastrorresistente.

Ventajosamente, el dispositivo puede ser cilíndrico, esférico o elipsoidal, preferentemente cilíndrico. Preferiblemente, el dispositivo puede ser un cilindro plano en forma de media luna.

- 40 Preferiblemente, el dispositivo es capaz de recoger un volumen de líquido intestinal comprendido entre 0,01 mL y 1 mL, preferiblemente un volumen de líquido intestinal igual a 0,3 mL.

El mecanismo de cierre de los orificios permite cerrar cada orificio del recinto obstruyéndolo. El dispositivo puede comprender tantos mecanismos de cierre de orificios como orificios tenga. Alternativamente, se puede utilizar un único mecanismo de cierre para cerrar varios orificios.

- 45 Los diversos mecanismos de cierre que se describen a continuación son para cerrar un solo orificio, pero pueden utilizarse para cerrar varios. En el caso de que la envoltura tenga varios orificios, se pueden utilizar los mismos o diferentes mecanismos de cierre.

A continuación se describirán con más detalle diversos mecanismos de cierre del orificio u orificios del dispositivo con la ayuda de ejemplos no limitativos referidos a las figuras adjuntas en las que:

- 50 - la figura 1 muestra una primera realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula;
- la figura 2 muestra una primera alternativa de la segunda realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula y una película de polímero;
- la figura 3 muestra una segunda alternativa de la segunda realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula, y partículas de polímero;

- la figura 4 muestra una tercera realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula y dos polímeros en forma de polvo o película;
- la figura 5 muestra una cuarta realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula con espárragos;
- 5 - la figura 5A muestra una vista superior del mecanismo de cierre mostrado en la figura 5;
- la figura 6 muestra una quinta realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula con un botón de presión;
- la figura 6A muestra una vista superior del mecanismo de cierre mostrado en la figura 6;
- la figura 7 muestra una sexta realización del mecanismo de cierre, dicho mecanismo comprende una válvula, dicha válvula comprende un botón de presión y está unida a la envoltura;
- 10 - la figura 7A muestra una ampliación del mecanismo de cierre mostrado en la figura 7;
- la figura 8 muestra una séptima realización del mecanismo de cierre que comprende un obturador;
- la figura 9 muestra una octava realización del mecanismo de cierre que comprende una válvula en forma de copa; y
- 15 - la figura 9A muestra una vista superior del mecanismo de cierre mostrado en la figura 9.

Preferentemente, los mecanismos de cierre según las realizaciones 1 a 7 y 9 comprenden una válvula 4. Esta válvula suele ser impermeable al líquido intestinal. El término "válvula impermeable al líquido intestinal" significa que a 37°C, el líquido intestinal no pasa a través de la válvula. Preferiblemente, la válvula está hecha de polietileno o silicona. La válvula puede tener la forma de un disco que, una vez cerrado el mecanismo de cierre, obstruye completamente el orificio 3. Preferiblemente, la válvula es un disco con un grosor entre 0,1 mm y 0,4 mm. Preferiblemente, la superficie de la válvula es mayor que la superficie del orificio.

En una primera realización ilustrada en la figura 1, el mecanismo de cierre del orificio 3 comprende una válvula 4 que es impermeable al líquido intestinal, estando la válvula interpuesta entre la envoltura 1 y el material interior 2 y dispuesta debajo del orificio 3.

Según una segunda realización, el mecanismo de cierre del orificio 3 del dispositivo de recogida puede comprender:

- una válvula 4 impermeable al líquido intestinal, que se interpone entre la envoltura 1 y el material interior 2 y está situada debajo del orificio 3 ;
- una película 5 o partículas 6 con un diámetro medio de entre 0,10mm y 2mm, dicha película 5 o partículas 6 comprende un polímero capaz de disolverse a 37°C en el líquido intestinal, dicha película 5 o partículas 6 está dispuesta entre la válvula 4 y la envoltura 1,

en el que la película 5 o las partículas 6 y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y llegar al material interior 2.

Más particularmente, según una primera alternativa de la segunda realización mostrada en la figura 2, el mecanismo de cierre del orificio 3 del dispositivo comprende:

- 35 - una válvula 4 impermeable al líquido intestinal, que se interpone entre la envoltura 1 y el material interior 2 y está situada debajo del orificio 3 ;
- una película 5 que comprende un polímero capaz de disolverse a 37°C en el líquido intestinal, estando la película dispuesta entre la válvula 4 y la envoltura 1,

en el que la película 5 y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y llegar al material interior.

El polímero de la película 5 es capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C en menos de 5 minutos.

Preferiblemente, el polímero de la película 5 es biocompatible. Preferiblemente, el polímero de la película 5 que es capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C es un polímero con funciones de hidroxilo, ácido carboxílico o carboxilato, preferiblemente el polímero de la película 5 es alcohol polivinílico (PVA). Preferiblemente, la película 5 tiene una estructura en relieve.

Según una segunda alternativa de la segunda realización mostrada en la figura 3, el mecanismo de cierre del orificio del dispositivo de recogida comprende:

- una válvula 4 impermeable al líquido intestinal, estando la válvula interpuesta entre la envoltura 1 y el material interior 2 y situada debajo del orificio ;
- partículas 6 con un diámetro medio de entre 0,10 mm y 2 mm dispuestas entre la válvula 4 y la envoltura 1, y que comprenden un polímero capaz de disolverse a 37°C en el líquido intestinal;

5 en el que las partículas 6 y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y llegar al material interior.

El diámetro medio de las partículas 6 puede determinarse mediante microscopía electrónica de barrido. Preferiblemente, el polímero de las partículas 6 es capaz de disolverse en el líquido intestinal en menos de 5 minutos. Preferiblemente, el polímero de las partículas es biocompatible. Preferentemente, este polímero de las partículas 6 es un poli(etilenglicol) (PEG), típicamente un poli(etilenglicol) con un peso molecular inferior a 20.000 g/mol, preferentemente con un peso molecular de 8.000 g/mol. Los PEG de mayor peso molecular tardan más en disolverse en el líquido intestinal y son menos adecuados para la presente invención.

Según una tercera realización mostrada en la figura 4, el mecanismo de cierre del orificio 3 comprende:

- 15 - una válvula 4 impermeable al líquido intestinal, estando la válvula interpuesta entre la envoltura 1 y el material interior 2 y situada debajo del orificio 3 ;
- una película o partículas 7 dispuestas entre la válvula 4 y la envoltura 1 y que comprenden un primer polímero con funciones de hidroxilo, ácido carboxílico y/o carboxilato; y
- una película o partículas 8 dispuestas entre la película o partículas 7 y la válvula 4 y que comprenden un segundo polímero con funciones de hidroxilo, ácido carboxílico y/o carboxilato;
- 20 - en el que la película o partículas 7 que comprenden el primer polímero, la película o partículas 8 que comprenden el segundo polímero y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y alcanzar el material interior 2,

a condición de que:

- 25 - cuando el primer polímero lleva funciones de hidroxilo, el segundo polímero lleva funciones de ácido carboxílico y/o carboxilato,
- cuando el primer polímero lleva funciones de ácido carboxílico y/o carboxilato, el segundo polímero lleva funciones de hidroxilo,
- los polímeros primero y segundo son capaces de reaccionar juntos para formar un poliéster cuando el líquido intestinal fluye a través de los canales.

30 Alternativamente, los polímeros primero y segundo pueden estar en forma de película o de partículas 7, 8. El diámetro medio de las partículas puede estar comprendido entre 0,10 mm y 2 mm, medido por microscopía electrónica de barrido. El espesor de la película de los polímeros 7, 8 puede estar comprendido entre 0,1 mm y 0,5 mm.

35 En esta realización, el primer y el segundo polímero son capaces de formar un poliéster que obstruye los canales a través de los cuales fluye el líquido intestinal, y que también obstruye el orificio. El poliéster así formado no se disuelve en el líquido intestinal a 37°C, preferentemente su límite de solubilidad a 37°C en el líquido intestinal es menor o igual al 1% en masa, preferentemente 0% en masa. Preferiblemente, el primer y el segundo polímero son biocompatibles y están en estado deshidratado. Preferiblemente, estos polímeros funcionales de hidroxilo, ácido carboxílico y/o carboxilato son hidrófilos y totalmente solubles en el líquido intestinal, es decir, su límite de solubilidad en el líquido intestinal a 37°C es superior al 95% en masa.

Preferiblemente, el polímero que lleva funciones hidroxilo es el alcohol polivinílico. Ventajosamente, el polímero que lleva funciones de ácido carboxílico y/o carboxilato se elige entre el ácido poliacrílico o una de sus sales, preferentemente poliacrilato de sodio.

45 Según una cuarta realización mostrada en la figura 5, la válvula 4 está moldeada, tiene una forma circular y está provista en su circunferencia de estructuras de intercalación 9 que también pueden ser moldeadas. Estas estructuras de intercalación son como espárragos y forman una sola pieza con la válvula 4. Preferiblemente, la válvula 4 (incluidas sus estructuras de intercalación 9) está compuesta por el mismo polímero que el de la envoltura 1, lo que permite una buena adherencia entre la válvula 4 y la envoltura 1 cuando se cierra el mecanismo de cierre. Por ejemplo, el polímero de la válvula 4 y la envoltura 1 es una silicona. Por lo general, la válvula se moldea en silicona con una dureza de 30 shore T, lo que le confiere tanto flexibilidad como rigidez controlada, así como una muy buena adherencia a una envoltura de silicona.

Según una quinta realización mostrada en las Figuras 6 y 6A, la válvula 4 tiene una protuberancia en forma de botón de presión 10 en su centro, que puede estar hecha de polímero. La parte superior del botón está estructurada en forma de canales radiales 11.

Según una sexta realización mostrada en la figura 7, la válvula 4 comprende un botón de presión 12 en su centro, que tiene conexiones puntuales 13 con la envoltura 1 en su periferia. La válvula 4 (incluyendo el botón de presión 12 y las conexiones puntuales 13) está compuesta por el mismo polímero que el de la envoltura 1, lo que permite una buena adherencia entre la válvula 4 y la envoltura 1 cuando se cierra el mecanismo de cierre. Por ejemplo, el polímero de la válvula 4 y la envoltura 1 es una silicona. El conjunto de la válvula 4 y las conexiones 13 puede estar moldeado en una sola pieza con la envoltura 1 para que no pueda moverse lateralmente. Las conexiones 13 garantizan que el botón de presión 12 esté siempre centrado frente al orificio 3. La pieza puede moldearse en silicona con una dureza de 30 shore T, por ejemplo, lo que le confiere tanto flexibilidad como rigidez controlada, así como una muy buena adherencia a una envoltura de silicona.

Según una séptima realización mostrada en la figura 8, el orificio 3 es tal que puede recibir una pequeña bola 14, por ejemplo de vidrio o poliestireno, que suele tener un diámetro de aproximadamente 1 mm, actuando el conjunto como un obturador. Éste obturador comprende dos cámaras, una inferior 15 y otra superior 16, que pueden recibir la bola 14, siendo la cámara inferior 15 más ancha que la superior 16. Cuando la bola está en la cámara inferior 15, el orificio está abierto. Cuando la bola está en la cámara superior 16, el orificio está cerrado.

Según una octava realización mostrada en la figura 9, la válvula 4 tiene la forma de una copa cóncava, cuyo perímetro está perforado por perforaciones 17 que permiten la admisión de líquido intestinal a través del orificio 3.

Los diversos sistemas de cierre 5 a 9 descritos anteriormente pueden comprender todos una película 5, 7, 8 o partículas 6, 7, 8 que comprenden un polímero para formar canales con la envoltura a través de los cuales el líquido intestinal es capaz de fluir y alcanzar el material interior, facilitando la admisión del líquido intestinal en el dispositivo. Esta película 5, 7, 8 y estas partículas de polímero 6, 7, 8 son, en particular, como se ha definido anteriormente en las realizaciones 2, 3 y 4.

Como se explica a continuación, el material interno, al hincharse, participa en el cierre del sistema de cierre ejerciendo una fuerza sobre uno de sus componentes. Preferentemente, el sistema de cierre del orificio del dispositivo no comprende ningún material interno.

La presente invención también se refiere a un procedimiento (P1) de recogida de una muestra de líquido intestinal que comprende:

- i) la ingestión de al menos un dispositivo de recogida de muestras de líquido intestinal, tal como se ha definido anteriormente;
- ii) el tránsito del al menos un dispositivo hacia el intestino, por lo que el material gastrorresistente se disuelve, liberando así el o los orificios;
- (iii) la admisión del líquido intestinal en la envoltura a través del orificio o los orificios, con lo que el material interior se hincha por absorción del líquido intestinal hasta alcanzar un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$;
- (iv) el cierre del mecanismo de cierre del orificio;
- (v) la recuperación del dispositivo o dispositivos de las heces.

El procedimiento (P1) puede aplicarse a seres humanos o animales.

En la etapa ii) del procedimiento (P1), el dispositivo pasa a través del estómago y está en presencia de líquido gástrico. El dispositivo es estable en presencia de líquido gástrico, en parte porque sobre cada orificio se dispone un material gastrorresistente capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C, y la envoltura es impermeable al líquido gástrico. Esto significa que el dispositivo no se deforma ni se desintegra al entrar en contacto con el líquido gástrico. Al final de la etapa ii) del procedimiento, el dispositivo está en los intestinos y, por tanto, en contacto con el líquido intestinal, lo que provoca la disolución del material gastrorresistente y hace que el orificio sea accesible al líquido intestinal, haciendo posible la etapa iii). En la etapa iii), el orificio está al menos parcialmente abierto, preferiblemente totalmente abierto. El orificio está completamente abierto cuando todo el material gastrorresistente que bloqueaba el orificio se ha disuelto por contacto con el líquido intestinal.

En la etapa iii), el líquido intestinal es admitido en la envoltura a través del orificio, y más particularmente en la estructura alveolar abierta del material interior hinchable, por lo que el líquido intestinal es recogido.

La estructura alveolar abierta del material interior permite el libre flujo del líquido intestinal. La absorción del líquido intestinal en el material interior lleva a su hinchazón a un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$, preferiblemente mayor o igual a $2 \times V_i$, preferiblemente mayor o igual a $6 \times V_i$.

La admisión de líquido intestinal en el dispositivo de recogida en la etapa iii) genera una fuerza motriz de hinchamiento. Esta fuerza de hinchamiento suele calcularse para que coincida con la contrafuerza ejercida por la envoltura que encierra el material interior debido a su elasticidad. Esto permite definir con precisión los parámetros de tamaño, forma y volumen del dispositivo de recogida antes del procedimiento (P1).

5 El procedimiento (P1), y en particular la etapa iii), se basa por tanto en un equilibrio de fuerzas entre el material interior y la envoltura. Antes de ser ingerido, el material interno, al menos parcialmente comprimido, permanece comprimido aunque no se aplique ninguna fuerza. En la etapa iii), el material interior absorbe el líquido intestinal y se hincha. Durante la hinchazón, los alvéolos de la estructura alveolar conectados entre sí se expanden, formando así un depósito de líquido intestinal, y *a fortiori* de microbiota. El líquido intestinal absorbido por el material interior ejerce una fuerza centrífuga de hinchamiento que es permanentemente compensada por la fuerza contraria centrípeta de la envoltura que la deforma. El conjunto, oponiendo por un lado una reserva de presión de hinchamiento del material interior y por otro el esfuerzo de deformación de la envoltura proporciona el motor necesario para la recogida del líquido intestinal.

15 Ventajosamente, el dispositivo es capaz de mantener el líquido intestinal recogido que contiene la microbiota que será analizado en un momento posterior durante la duración del tránsito intestinal. Ventajosamente, el dispositivo permite mantener la microbiota viva.

20 El material gastrorresistente se presenta generalmente en forma de capa sobre cada orificio. Ventajosamente, el tiempo y el lugar de recogida del líquido intestinal están predeterminados por el pH, el grosor y/o la cantidad de la capa de material gastrorresistente dispuesta sobre la superficie exterior del orificio, determinando así la duración de su disolución. Así, una fina capa de material gastrorresistente, o una pequeña cantidad de este material, permite una rápida disolución y, por tanto, una rápida recogida. Por el contrario, una capa gruesa de material gastrorresistente, o una gran cantidad, retrasa su completa disolución y favorece una recogida más lenta. La combinación del grosor y/o la cantidad de la capa de material gastrorresistente con la solubilidad de este último en función del pH permite predeterminar la ubicación exacta de la recogida de líquido intestinal.

25 Generalmente, la realización de la etapa iii) del procedimiento (P1) desencadena la etapa iv). En otras palabras, la admisión del líquido intestinal en el dispositivo hace que el material interno se hinche, lo que a su vez hace que el mecanismo de cierre del orificio o los orificios se cierre. Ventajosamente, la etapa iv) del procedimiento (P1) se activa cuando el dispositivo está al menos parcialmente lleno de líquido intestinal. El mecanismo de cierre del orificio u orificios se acciona mediante el hinchamiento del material interior en contacto con el líquido intestinal. Así, el cierre del mecanismo de cierre se consigue equilibrando la fuerza de inflado y la contrafuerza de la envoltura.

30 Preferiblemente, la duración total de las etapas iii) y iv) es inferior a 5 minutos.

El cierre del mecanismo de cierre permite que la muestra de líquido intestinal recogida no se contamine posteriormente durante el tránsito intestinal.

35 En la primera realización del mecanismo de cierre del orificio 3, en la etapa iii), el material interior 2 se hincha, ejerciendo así presión sobre la válvula 4 que se deforma para ajustarse a la forma de la envoltura 1. A medida que aumenta el volumen de líquido intestinal admitido en el dispositivo, la presión ejercida por el material interior 2 sobre la válvula 4 aumenta, reforzando así el contacto entre la válvula 4 y la envoltura 1, bloqueando eficazmente el orificio 3. En el caso particular de que la envoltura 1 y la válvula 4 estén hechas de silicona, la cohesión entre la válvula 4 y la envoltura 1 se ve reforzada por la consistencia gomosa y por las interacciones hidrofóbicas entre ellas.

40 En la primera alternativa de la segunda realización del mecanismo de cierre del orificio 3, la película 5 y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal es capaz de fluir y alcanzar el material interior, permitiendo que el líquido intestinal sea admitido en el dispositivo. A medida que el líquido intestinal fluye a través de los canales, la película de polímero 5 se disuelve, los canales desaparecen y la válvula 4 se adhiere al orificio 3, lo que conduce al cierre del orificio 3.

45 En la segunda realización alternativa del mecanismo de cierre del orificio 3, las partículas 6 y la envoltura 1 forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal es capaz de fluir y alcanzar el material interno, permitiendo que el líquido intestinal sea admitido en el dispositivo. A medida que el líquido intestinal fluye a través de los canales, las partículas de polímero 6 se disuelven, los canales desaparecen y la válvula 4 se adhiere al orificio 3, lo que conduce al cierre del orificio 3.

50 En la tercera realización del mecanismo de cierre del orificio 3, en la etapa iii) del procedimiento (P1), los polímeros de la película y/o las partículas 7 y 8 se solubilizan en contacto con el líquido intestinal, y reaccionan entre sí mediante una reacción de esterificación. El poliéster así formado se endurece y permite obstruir eficazmente el orificio 3. La duración de la esterificación es lo suficientemente larga para que se produzca la recogida del líquido intestinal.

55 En la cuarta realización del mecanismo de cierre del orificio 3, los espárragos 9 de la válvula 4 mantienen un espacio entre la envoltura 1 y el material interior 2 que permite la entrada de líquido intestinal, por lo que el material interior 1

se hincha. Debido a la presión generada por el hinchamiento del material interior, la válvula 4 se curva para adaptarse a la forma de la envoltura 1, de modo que el orificio 3 queda completamente obstruido.

5 En la quinta realización del mecanismo de cierre del orificio 3, los canales radiales 11 permiten la entrada de líquido intestinal a través del orificio 3, manteniendo la envoltura 1 separada del material interior 2. La presión generada por el hinchamiento del material interior permite que el botón de presión 10 entre en el orificio 3 y lo obstruya de forma no reversible, haciendo que todo el dispositivo sea impermeable al líquido intestinal.

En la sexta realización del mecanismo de cierre del orificio 3, la presión liberada por el hinchamiento del material interior permite que la válvula 4 se incurve de manera que el botón de presión 12 que está frente al orificio 3 se acople a él y lo obstruya.

10 En la séptima realización del mecanismo de cierre del orificio 3, a medida que aumenta la presión liberada por el hinchamiento del material interior, la bola 14 sube en la cámara 16, obstruyendo así el orificio 3. Cuando la presión aumenta aún más, la bola 14 no puede pasar por el orificio 3 y, por lo tanto, bloquea el orificio de forma irreversible.

15 En la octava realización del mecanismo de cierre del orificio 3, la acción combinada del hinchamiento del material interno 2 y del estiramiento de la envoltura 1 tiende a separar los bordes de la válvula 4, aplanándola, y empuja progresivamente la válvula en el sentido de la envoltura 1, invirtiendo así su concavidad. La válvula 4 cierra herméticamente el orificio 3 presionando contra la envoltura 1.

Ventajosamente, el seguimiento del dispositivo de recogida durante las etapas i) a iv) del procedimiento (P1) es posible gracias a la presencia de un alambre metálico ferromagnético incluido en el espesor de la envoltura. Este seguimiento puede realizarse mediante radiografías o ecografías.

20 Ventajosamente, la etapa v) del procedimiento (P1) se ve facilitada por la presencia del alambre metálico ferromagnético dentro del espesor de la envoltura, recuperándose mediante un imán u otro dispositivo magnético.

25 Al final de la etapa v), el líquido intestinal recogido en el dispositivo puede ser caracterizado y la microbiota analizada por cualquier técnica conocida por el experto. Preferiblemente, los alveolos de la estructura alveolar abierta del dispositivo recuperado tienen un diámetro interno medio, medido por microscopía electrónica de barrido, de 10µm a 3mm. Ventajosamente, la mayor dimensión (diámetro o altura) del dispositivo depende del sujeto sobre el que se utiliza el dispositivo. Así, al final de la etapa v), si el dispositivo se va a utilizar en un animal pequeño parecido a una rata, la mayor dimensión del dispositivo es inferior a 2 mm. Cuando el dispositivo se utiliza en seres humanos, la dimensión más grande suele ser inferior a 10 mm, preferiblemente inferior a 8 mm.

30 La presente invención también se refiere al uso del dispositivo para la recogida de líquido intestinal. Ventajosamente, el dispositivo de recogida puede utilizarse para recoger el líquido intestinal en un momento y lugar predeterminados.

La invención también se refiere a un procedimiento (P2) para preparar el dispositivo que comprende las siguientes etapas:

a) Proporcionar un material polimérico con un volumen V_0 mayor que V_i ,

b) Comprimir al menos parcialmente dicho material polimérico hasta un volumen V_i ,

35 c) Envolver dicho material polimérico, al menos parcialmente comprimido, obtenido en la etapa b) en una envoltura,

(d) Aplicar en la superficie exterior de cada orificio un material gastrorresistente capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C,

α) Incorporar un mecanismo de cierre del o los orificios,

40 la etapa a) puede realizarse antes, durante o después de la etapa c).

El material suministrado en la etapa a) es un material correspondiente al material interno definido anteriormente, excepto que tiene un volumen V_0 mayor que V_i , lo que significa que está menos comprimido que el material interno del dispositivo, preferiblemente no está comprimido. Preferiblemente, V_0 es mayor o igual a $2 \times V_i$, preferiblemente mayor o igual a $4 \times V_i$. Normalmente, V_0 está comprendido entre $4 \times V_i$ y $6 \times V_i$.

45 El material polimérico que tiene un volumen V_0 es generalmente un material comercial. Algunos ejemplos son los materiales de alcohol polivinílico en forma de espuma incluidos en mechas quirúrgicas útiles para esponjar la sangre durante la cirugía.

50 Típicamente, la etapa b) se realiza por medio de una pinza o una prensa hidráulica, dependiendo del tamaño máximo del dispositivo. La presión aplicada es del orden de 5 kg/cm². Generalmente, el material polimérico al menos parcialmente comprimido obtenido al final de la etapa b) permanece en el volumen V_i al final de la etapa b), incluso cuando la fuerza de compresión ya no se aplica. Se mantiene en su forma.

Típicamente, la etapa c) se realiza por cualquier medio conocido por el experto.

La etapa a) del procedimiento (P2) puede realizarse antes, durante o después de la etapa c). Así, el o los orificios pueden estar ya presentes en la envoltura cuando se envuelve el material polimérico; o pueden formarse antes o después de colocar la envoltura.

- 5 Típicamente, la etapa d) del procedimiento (P2) se lleva a cabo por cualquier medio conocido por el experto.

Ejemplo: Preparación de un dispositivo según la invención

10 Se utilizó un entorno limpio, estéril y sin polvo. El dispositivo se preparó a partir de un material alveolar de espuma de alcohol polivinílico (PVA) como los que a veces utilizan los cirujanos para esponjar una zona de operación. Se colocó una muestra de 10 mm de espesor de este material sobre una superficie sólida. Utilizando un sacabocados de 10 mm de diámetro, se cortó un cilindro de 10x10 mm y se desprendió. Este cilindro se comprimió con una pinza para obtener un disco de 10x2mm. Utilizando el mismo sacabocados, se cortó una válvula de una película de polietileno de 0,2 mm de espesor y se superpuso al disco comprimido. El conjunto se colocó en una envoltura hecha de un dedo de guante quirúrgico hecha de copolímero de butadieno-acrilonitrilo. El dedo de guante se anudó para formar una envoltura impermeable mientras se marcaba la posición de la válvula en el interior. Con una pinza de 15 punta fina, se hizo un orificio de 1 mm de diámetro en la envoltura de copolímero de butadieno-acrilonitrilo por encima del centro de la válvula sin dañarla. Este dispositivo estaba caracterizado por unas dimensiones adecuadas para la experimentación animal en cerdos.

Se midieron los siguientes volúmenes:

Volumen de material	$V_0 = 0,785\text{ml}$
Volumen comprimido	$V_i = 0,157\text{ml}$
Volumen del material después del hinchamiento	$V = 0,470\text{ml}$
Volumen de líquido intestinal recogido	$V = 0,310\text{ml}$

20 La envoltura de nitrilo tenía una dureza de 50 Shore y un módulo de Young de 1,5MPa. Una vez comprimido, el diámetro medio de los poros del material interior de PVA era de entre 7 y 12 μm . Tras la recogida del líquido intestinal, el diámetro medio de los poros del material interior era de entre 80 y 200 μm . El alargamiento en estado húmedo era del 250%. La porosidad estaba situada entre el 89 y el 91%. En estado seco, el volumen de los poros era de 0,56 $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de recogida de una muestra de líquido intestinal que comprende:
 - una envoltura (1) hecha de un polímero elástico e impermeable al líquido digestivo, dicha envoltura comprende al menos un orificio (3) que permite la admisión de líquido intestinal en el dispositivo;
 - un material gastrorresistente capaz de disolverse en el líquido intestinal a 37°C que se dispone sobre cada orificio; y
 - al menos un mecanismo de cierre del orificio u orificios, **caracterizado porque** el dispositivo comprende además un material interior polimérico que tiene una estructura alveolar abierta, al menos parcialmente comprimida, que tiene un volumen V_i y que es capaz de hincharse hasta un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$ por absorción de líquido intestinal, la envoltura que envuelve el material interior (2), dicho al menos un orificio (3) que permite la admisión de líquido intestinal en el material interior, de manera que la hinchazón del material interior provoca la deformación elástica de la envoltura, y **porque** el mecanismo de cierre del o de los orificios está configurado de manera que la hinchazón del material interno causada por la admisión del líquido intestinal en el dispositivo induce el cierre del mecanismo de cierre del uno o más orificios.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, en el que el polímero de la envoltura (1) se selecciona entre látex, polivinilos, polímeros de nitrilo, silicona y una mezcla de los mismos.
3. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material interior (2) es capaz de hincharse hasta un volumen mayor o igual a $2 \times V_i$, preferiblemente mayor o igual a $6 \times V_i$ por absorción de líquido intestinal.
4. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero del material interior (2) se selecciona entre alcoholes polivinílicos al menos parcialmente reticulados, ácidos poli(met)acrílicos al menos parcialmente reticulados y sus sales, polisacáridos al menos parcialmente reticulados, o una mezcla de los mismos.
5. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el mecanismo de cierre del orificio (3) comprende una válvula estanca al líquido intestinal (4), estando la válvula interpuesta entre la envoltura (1) y el material interior (2) y dispuesta debajo del orificio (3).
6. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que el mecanismo de cierre del orificio (3) comprende una película (5) o partículas (6) de diámetro medio entre 0,10mm y 2mm, comprendiendo dicha película (5) o partículas (6) un polímero capaz de disolverse a 37°C en el líquido intestinal, estando dicha película (5) o partículas (6) dispuestas entre la válvula (4) y la envoltura (1), en el que la película (5) o partículas (6) y la envoltura (1) forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y llegar al material interior (2).
7. Dispositivo según la reivindicación 5, en el que el mecanismo de cierre del orificio (3) comprende:
 - una película o partículas (7) dispuestas entre la válvula (4) y la envoltura (1) y que comprenden un primer polímero con funciones de hidroxilo, ácido carboxílico y/o carboxilato; y
 - una película o partículas (8) dispuestas entre la película o partículas (7) y la válvula (4) y que comprenden un segundo polímero con funciones de hidroxilo, ácido carboxílico y/o carboxilato;
 - en el que la película o partículas (7) que comprenden el primer polímero, la película o partículas (8) que comprenden el segundo polímero y la envoltura (1) forman conjuntamente canales a través de los cuales el líquido intestinal puede fluir y llegar al material interior (2),
 a condición de que:
 - cuando el primer polímero lleva funciones de hidroxilo, el segundo polímero lleva funciones de ácido carboxílico y/o carboxilato,
 - cuando el primer polímero lleva funciones de ácido carboxílico y/o carboxilato, el segundo polímero lleva funciones de hidroxilo,
 - los polímeros primero y segundo son capaces de reaccionar juntos para formar un poliéster cuando el líquido intestinal fluye a través de los canales.
8. Dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores capaz de recoger un volumen de líquido intestinal comprendido entre 0,01mL y 1mL, preferentemente un volumen de líquido intestinal igual a 0,3mL.
9. Procedimiento (P1) de recogida de una muestra de líquido intestinal que comprende:
 - i) la ingestión de al menos un dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores;
 - (ii) el tránsito del al menos un dispositivo hacia el intestino, por lo que el material gastrorresistente se disuelve, liberando así el o los orificios

- iii) la admisión del líquido intestinal en la envoltura a través del orificio u orificios (3), por lo que el material interior (2) se hincha por absorción de líquido intestinal hasta alcanzar un volumen mayor o igual a $1,1 \times V_i$;
- iv) el cierre del mecanismo de cierre del orificio (3);
- (v) la recuperación del dispositivo o dispositivos de las heces.

- 5 10. Uso del dispositivo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la recogida de líquido intestinal.

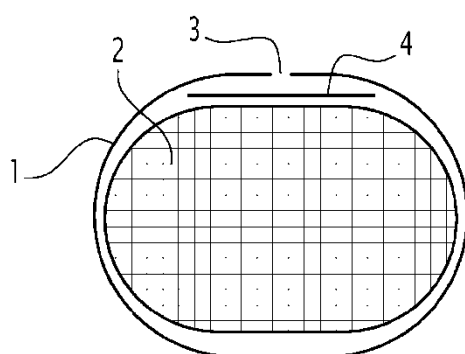


FIG.1

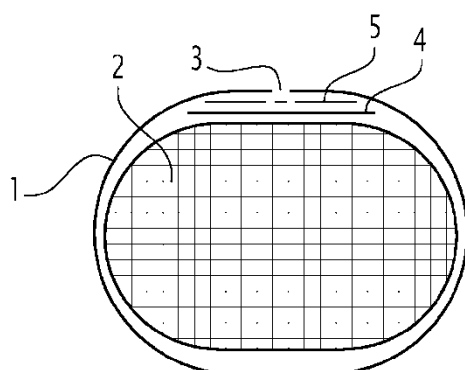


FIG.2

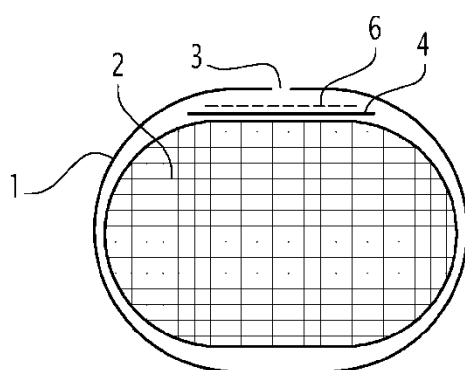


FIG.3

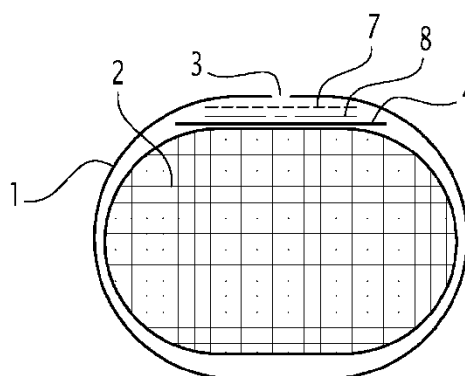


FIG.4

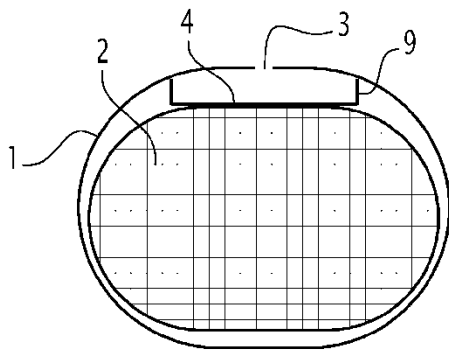


FIG. 5

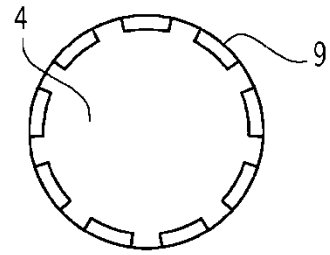


FIG. 5A

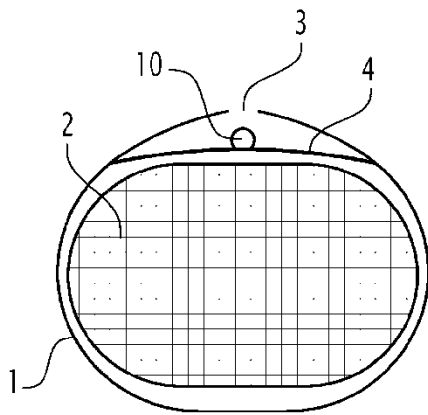


FIG. 6

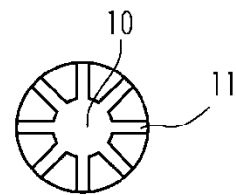


FIG. 6A

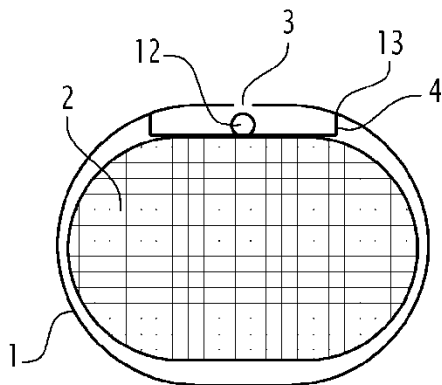


FIG. 7

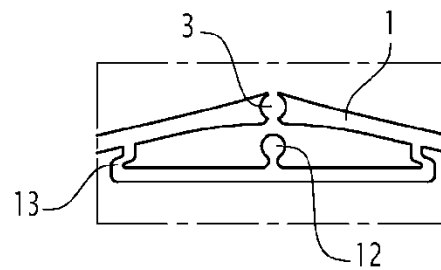


FIG. 7A

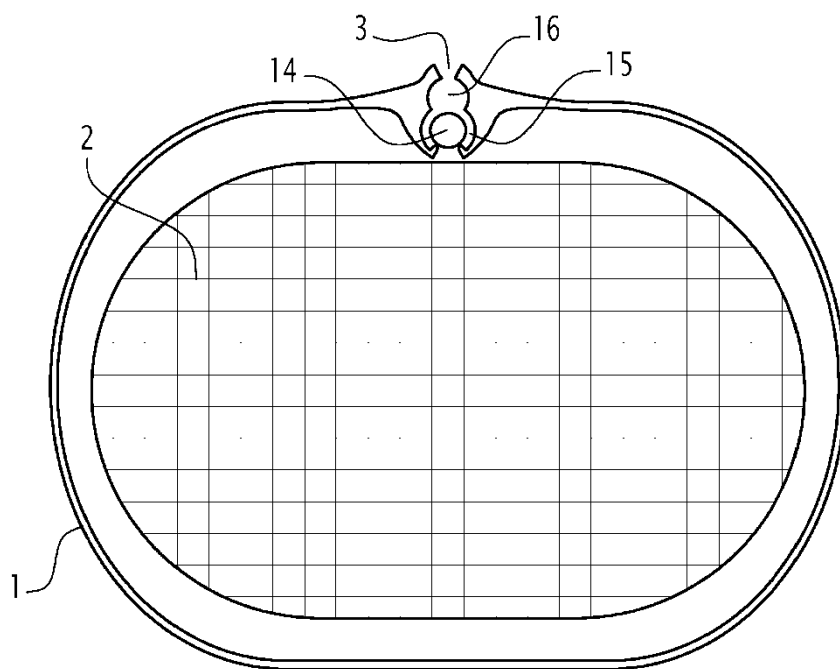


FIG. 8

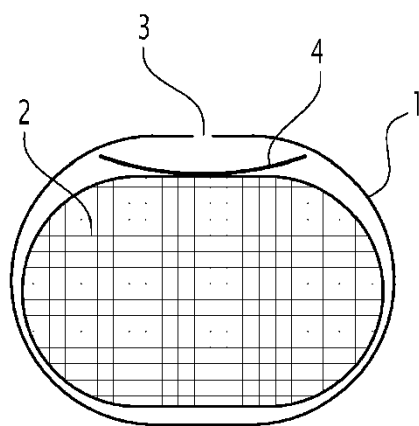


FIG. 9

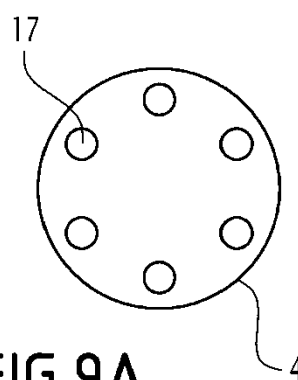


FIG. 9A