



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 361 983**

② Número de solicitud: 200901367

⑤ Int. Cl.:  
**B01F 11/00** (2006.01)  
**G01N 33/00** (2006.01)  
**G09B 23/32** (2006.01)  
**F04B 43/12** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **05.06.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **24.06.2011**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**24.06.2011**

⑰ Solicitante/s: **Asociación de Investigación de la  
Industria Agroalimentaria (AINIA)**  
c/ Benjamín Franklin, 5-11  
46980 Paterna, Valencia, ES

⑱ Inventor/es: **García Reverter, José;**  
**Viadel Crespo, Blanca;**  
**Navarro Fayos, María Teresa;**  
**Blasco Piquer, Miguel;**  
**Carreres Malonda, José Enrique;**  
**Rivera Patiño, José Daniel;**  
**Subirats Huerta, Sebastián y**  
**Tenllado Llavador, Isaac**

⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Equipo modular de digestión *in vitro*.**

㉑ Resumen:

Equipo modular de digestión *in vitro*.

Equipo capaz de reproducir las condiciones mecánicas y físicoquímicas acontecidas a lo largo de la digestión gástrica e intestinal del aparato digestivo humano, así como conocer la proporción de nutrientes que finalmente es absorbida por el intestino humano.

ES 2 361 983 A1

## DESCRIPCIÓN

Equipo modular de digestión *in vitro*.

### Sector de la técnica

Equipos de experimentación relacionados con alimentación y salud.

### Estado de la técnica

#### *Estudios de biodisponibilidad*

La calidad nutricional de los alimentos depende en gran medida de su disponibilidad de absorción. Una óptima disponibilidad es el resultado de una completa absorción intestinal de nutrientes.

En la actualidad los estudios de biodisponibilidad de nutrientes son frecuentemente abordados mediante estudios de experimentación animal, dado que los estudios con humanos resultan complicados por su alto gasto en coste y tiempo, su tediosa preparación y seguimiento, posibilidad de problemas éticos, además de generar frecuentemente resultados difícilmente comparables debido a las importantes diferencias entre los individuos participantes. Los estudios con animales resultan más sencillos, sin embargo no llegan a ser totalmente representativos debido a las importantes diferencias existentes en la digestión y absorción entre humanos y animales. Por otro lado, los ensayos *in vitro* no permiten la reproducción de los cambios fisicoquímicos continuos, así como tampoco la simulación de los movimientos propios del sistema digestivo humano. Por tanto para llevar a cabo un estudio de biodisponibilidad de nutrientes en alimentos se pide una metodología que reúna los siguientes requisitos:

1. simule fielmente las complejas condiciones, mecánicas y fisicoquímicas, cambiantes existentes durante la fase digestiva humana de los alimentos.
2. evite aquellos problemas asociados a los estudios *in vivo*.
3. permita el ajuste de las variables del proceso digestivo para reproducir diferentes estados digestivos del individuo: (edad del individuo).

#### *Estudios de caracterización de microencapsulados*

En la actualidad existe un interés creciente por parte de los consumidores por un nuevo tipo de productos alimenticios con nuevas propiedades, más sencillos de usar, más seguros y más saludables, como es el caso de los alimentos con ingredientes funcionales. Estos ingredientes, caracterizados por estar ya presentes en alimentos naturales convencionales, aportan mayores beneficios para la salud al presentarse en mayor proporción o al incorporarse a alimentos en los que no existían de manera natural. Los avances tecnológicos que se han producido en varias disciplinas científicas como la química fina, la farmacología, la tecnología de alimentos o la ingeniería química, han permitido que las empresas puedan dar respuesta a la demanda de este tipo de productos innovadores. Sin embargo, existe una serie de dificultades que se presentan ante el desarrollo de este nuevo tipo de productos alimentarios, como la dosificación de estos nuevos ingredientes, el modo de incorporación a los alimentos o la alteración de sabores. En algunos casos las sustancias se pueden ver alteradas por las condiciones del entorno, perdiendo su funcionalidad, por oxidación de las sustancias activas, degradación por pH o temperatura, etc.

La microencapsulación de estos ingredientes funcionales es un método de protección de estos principios activos sensibles a las condiciones ambientales, y goza de una amplia variedad de utilidades en el sector alimentario, entre las que destacan: la conservación, fortificación y liberación controlada en el tiempo de nutrientes, disminución de la higroscopicidad, modificación del estado de agregación aparente de sustancias volátiles, estabilidad durante el almacenamiento, mejora de cualidades organolépticas y funcionales de productos alimenticios, conversión de líquidos en sólidos, etc.. En este contexto, la microencapsulación ha despertado un creciente interés en los últimos años dada su capacidad de conferir altas prestaciones a sustancias diversas, a utilizar no solo en el sector alimenticio sino también en múltiples sectores tan diversos como la agricultura, la cosmética y la farmacia.

La demanda creciente de productos encapsulados, está provocada por una serie de propiedades ventajosas que se atribuyen a las sustancias microencapsuladas, entre las que se pueden destacar:

- facilidad de manejo y dosificación de sustancias de manipulación complicada,
- protección frente a agentes externos como luz, oxígeno, pH, radicales libres, sustancias incompatibles por contacto, etc.
- enmascaramiento de características no deseadas en el producto final: aroma, color, olor, etc.
- liberación controlada en el momento y lugar deseado, según las condiciones ambientales o de forma sostenida en el tiempo.
- disminución de la cantidad necesaria para un efecto dado, como consecuencia de la protección de los principios activos.

Paralelamente al desarrollo progresivo de nuevas tecnologías de microencapsulación, se van desarrollando técnicas de caracterización de estas microcápsulas, que permitan conocer las propiedades de estos materiales y fundamentalmente, predecir el efecto final en el consumidor. Aspectos como la morfología externa de las partículas, o la distribución de tamaños, son características importantes en los productos microencapsulados, cuyos métodos de determinación están plenamente desarrollados.

Sin embargo, existe una mayor dificultad en la evaluación de la velocidad de liberación y velocidad de degradación. Ensayos habituales para conocer la velocidad de liberación consisten en introducir las partículas en recipientes con agitación que reproduzcan las condiciones del estómago o el intestino, del que se toman alícuotas diferentes intervalos de tiempo definidos, cuyo análisis cuantitativo proporciona información acerca de la cantidad de núcleo que se ha liberado de la microcápsulas, así como de la cantidad de principio activo que se ha degradado por efecto de las condiciones del medio. La agitación habitualmente se consigue mediante la introducción de algún material rígido que gira a una velocidad regulable. Sin embargo, el empleo de materiales rígidos con cierta velocidad introduce una fuerza de cizalla sobre el material de recubrimiento que no se produce en la digestión humana. Este efecto degradativo sobre el material de recubrimiento produce una distorsión de la velocidad de liberación o degradación real, en mayor o menor medida en función del tipo de material de recu-

brimiento empleado. Por otro lado, el proceso real de digestión mediante movimientos peristálticos aporta ligeros cambios de presión en el contenido, que no se simulan en las metodologías de liberación habituales.

#### Descripción detallada de la invención

Para solventar los problemas mencionados se ha diseñado un equipo *in vitro* modular capaz de reproducir con exactitud las condiciones mecánicas y fisicoquímicas presentes en el sistema digestivo humano. La presente invención permite realizar estudios de liberación y/o degradación de partículas microencapsuladas con resultados más cercanos a la realidad, puesto que permite una elevada agitación sin el empleo de materiales rígidos externos, de manera similar a la que se produce en el aparato digestivo humano, así como ligeras variaciones de presión, similar al proceso real de digestión.

Por otro lado, además de los equipos de bombeo con control automático para el aumento de presión en las cámaras externas, incorpora también equipos de bombeo para disminuir la presión en éstas cámaras, con una velocidad controlada, perfectamente sincronizados mediante control por ordenador.

La Patente US5525305 revela un sistema de reactores apropiado para reproducir un modelo del tracto gastrointestinal basado en dos o más cámaras de presión con un sistema de mangueras flexibles abiertas en ambos extremos. Este sistema únicamente incorpora sistema de bombeo para la entrada del fluido en la cámara, lo que permite controlar la velocidad de entrada de fluido en cada cámara, pero no la de vaciado, que se produce lentamente por la elasticidad propia de la membrana.

El sistema de vaciado de las cámaras se produce por efecto de la tensión del material elástico, eliminando las diferencias entre experimentos a medida que el material elástico se va degradando. De esta manera, se contribuye a la repetibilidad de los resultados, ya que se pueden controlar con mayor precisión tanto los ciclos de presión como de descompresión de cada cámara, así como la velocidad y presión de cada movimiento peristáltico. La capacidad de controlar tanto la velocidad de compresión como de descompresión permite adaptar el ensayo a condiciones de trabajo muy concretas, incluso capaces de reproducir características específicas de casos concretos.

El equipo está compuesto por cuatro unidades bien diferenciadas: reactor estomacal, reactor de intestino delgado, sistema de absorción a través de membrana y reactor de intestino grueso.

Además de las citadas unidades, el sistema requiere de un conjunto de elementos auxiliares para su puesta en marcha, tales como varios circuitos hidráulicos para crear los movimientos mecánicos, lazos de control de pH que permiten el ajuste automático del medio mediante la dosificación de ácido o base, un baño termostático para atemperar el agua de bombeo a la temperatura del cuerpo humano y un controlador programado que permite la completa computarización y ajuste de todas las variables del proceso digestivo.

Cada uno de los sistemas de reactores consta de dos módulos cilíndricos de igual volumen. En ambos casos los reactores han sido diseñados con el volumen propio que alberga tanto el estómago como el intestino de un ser humano. Con objeto de simular los movimientos mecánicos propios de la digestión, se repartió el volumen de los reactores en dos módulos, quedando conectados a través de un paso intermedio en cuya

parte superior quedan situadas un número de entradas auxiliares que permiten funciones tales como medida de temperatura y pH, entrada de alimento, entrada de reactivos, toma de muestras y salida auxiliar para salida de gases. La parte inferior del paso intermedio está destinada, en el caso del reactor estomacal, al paso del digerido gástrico hacia el reactor intestinal; y en el caso del reactor intestinal, para la canalización del digerido intestinal hacia el sistema de difusión de membrana.

Los reactores poseen un diseño en forma cilíndrica con objeto de facilitar el movimiento del alimento, simular la geometría de los órganos humanos, así como para evitar la generación de zonas muertas en las que el alimento pudiera quedarse atrapado no ejerciéndose la homogeneización y movimientos propios de la digestión.

El material empleado es vidrio por sus propiedades inertes y para posibilitar la visualización del interior del equipo, pudiendo así ajustar los parámetros de control a un correcto funcionamiento.

Es importante reseñar que el diseño responde a una configuración modular, incluyendo módulo derecho, zona de unión, módulo izquierdo y dos tapas, y que debido a esta concepción modular el equipo admite futuras ampliaciones o variaciones en su configuración.

La impulsión del alimento desde un módulo a otro y viceversa se realiza a través de una membrana elástica y flexible de látex. Cada una de los módulos lleva instalado una membrana de este tipo en su interior. El diámetro de la goma se ha seleccionado de forma que ocupe el espacio cilíndrico interior del reactor, quedando entre la goma y las paredes de vidrio un espacio libre que es rellenado con el agua procedente del circuito de bombeo hidráulico. Esto permite la opresión de la membrana flexible posibilitando el movimiento del alimento de un módulo al otro. Para tal fin, cada uno de los módulos ha sido diseñado para albergar una boca de entrada y salida de agua. Adicionalmente, este encamisado de agua permite atemperar el interior del reactor a la temperatura del cuerpo humano, consiguiendo así representar con mayor exactitud las condiciones propias de la digestión humana.

El sistema que posibilita los movimientos peristálticos, está basado en el uso de bombas hidráulicas, cuatro por reactor (dos de entrada y dos de salida). La incorporación de bombas de succión permite una evacuación más rápida y efectiva del agua presente en el encamisado. Este sistema permite la regulación de la velocidad de compresión-descompresión de las membranas, y por tanto la ejecución de movimientos peristálticos más o menos bruscos dependiendo de las necesidades existentes. Las bombas empleadas para el bombeo en el circuito hidráulico de la sección estomacal precisan una mayor caudal de entrada, puesto que las cámaras tienen un mayor volumen que en el caso de las bombas empleadas para el circuito intestinal.

La absorción de los nutrientes digeridos desde la luz intestinal a la sangre, es reproducido mediante el paso del digerido intestinal a través de un equipo de diálisis equipado con una membrana semipermeable de determinado tamaño de poro. Transcurrido un periodo de tiempo, la fracción digerida se encontrará en el depósito donde se recoge la corriente capaz de atravesar la membrana.

Con objeto de simular las condiciones del intes-

tino grueso, el reactor destinado a este fin está diseñado para albergar en el interior de sus membranas microbiota de origen humano inmovilizada mediante empleo de técnicas de microencapsulación. Con objeto de recrear las condiciones anaeróbicas propias del medio, el equipo cuenta con una entrada auxiliar extra que permite un flujo continuo de gas nitrógeno. Además, el equipo dispone de un sistema de filtrado para la continua separación de los metabolitos generados durante el proceso.

El equipo permite trabajar de forma autónoma gracias a su sistema monitorizado de control vía un panel PC programado. El programa permite realizar ajustes sobre la frecuencia de movimiento de las membranas, la fuerza que estas ejercen sobre el alimento, la sincronía de movimientos tanto en los módulos contiguos como entre los reactores. A su vez, permiten automatizar el vaciado estomacal, así como el vaciado intestinal hacia el sistema de dializado. El equipo adquirido deja abierta la posibilidad de incre-

mentar en un futuro el número de automatizaciones posibles.

El presente equipo pretende ser usado para llevar a cabo ensayos de experimentación en las siguientes líneas de trabajo:

- Estudios de biodisponibilidad de nutrientes en alimentos
- Estudios del efecto del procesado sobre la biodisponibilidad de nutrientes
- Estudios de interacción entre nutrientes y conocimiento de su influencia sobre la biodisponibilidad de los mismos.
- Estudio de nuevas formulaciones que posibiliten una mejora en la biodisponibilidad de nutrientes
- Estudios de resistencia al tracto gastrointestinal de compuestos alimentarios.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Equipo modular *in vitro* adecuado para llevar a cabo el procedimiento de simulación de las condiciones *in vivo* del tracto digestivo humano, **caracterizado** por comprender un sistema compartimental con un mínimo de dos módulos de vidrio interconectados, albergando cada módulo en su interior membranas flexibles abiertas por sus dos extremos y colocadas en el interior de cada módulo, generando un espacio intermedio entre la pared del módulo y la propia membrana.

2. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque los módulos que lo comprenden albergan un número abierto de entradas y salidas auxiliares.

3. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque las membranas flexibles se realizan a base de látex.

4. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar un sistema de bombeo hidráulico generador de cambios de presión entre compartimentos adyacentes.

5. Equipo según la reivindicación 4, **caracterizado** por incorporar un sistema calefactor del agua circulada por el espacio libre entre la pared y la

membrana de cada módulo.

6. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar un controlador con capacidad de monitorizar los movimientos de compresión-descompresión de cada uno de los módulos, así como la alimentación interconectada entre unidades.

7. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar un equipo de bombeo recirculatorio dotado de una membrana de ultrafiltración que separa los nutrientes de bajo peso molecular.

8. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar una entrada para la alimentación del reactor y medida de Ph-Temperatura.

9. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar una salida auxiliar para evitar sobrepresiones, y adicionar de reactivos y enzimas.

10. Equipo modular *in vitro*, según la reivindicación 1, **caracterizado** por incorporar microbiota propia del colon humano microencapsulada, una entrada continua de gas nitrógeno y un sistema de filtración para la separación constante de metabolitos generados.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200901367

②② Fecha de presentación de la solicitud: 05.06.2009

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 9409895 A1 (TNO et al.) 11.05.1994, todo el documento.	1-10
A	FR 2923065 A1 01.05.2009, todo el documento.	1-10
A	US 3684448 A (STRICKER HERBERT) 15.08.1972, todo el documento.	1
A	WO 2006052742 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP et al.) 18.05.2006, todo el documento.	1
A	FR 2640698 A1 (STRASBOURG ECOLE NALE SUP ARTS) 22.06.1990, todo el documento.	1

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
10.06.2011

Examinador  
E. Ulloa Calvo

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**B01F11/00** (2006.01)

**G01N33/00** (2006.01)

**G09B23/32** (2006.01)

**F04B43/12** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B01, G01, G09, F04B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.06.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-10	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-10	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.



**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 9409895 A1 (TNO et al.)	11.05.1994
D02	FR 2923065 A1	01.05.2009
D03	US 3684448 A (STRICKER HERBERT)	15.08.1972
D04	WO 2006052742 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP et al.)	18.05.2006
D05	FR 2640698 A1 (STRASBOURG ECOLE NALE SUP ARTS)	22.06.1990

La solicitud se refiere a un equipo modular in vitro destinado a la simulación de las condiciones in vivo del tracto digestivo humano.

El documento D01 anticipa un sistema de simulación del tracto gastrointestinal por medio de uno o más módulos de presión interconectados, con membranas flexibles en su interior y abiertas en ambos extremos.

El documento D02 se refiere a un dispositivo de simulación de un estómago de mamífero o humano mediante el uso de módulos de presión.

El documento D03 describe un aparato de simulación in vitro del tracto digestivo humano para predecir cómo será la absorción de distintos compuestos farmacéuticos en el mismo.

El documento D04 narra un sistema de simulación del tracto intestinal mediante el empleo de un sistema giratorio que confiere movimiento a las sustancias que se introducen en el mismo.

El documento D05 detalla una bomba peristáltica de membrana.

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

**NOVEDAD (Art. 6.1 L.P.)**

Las reivindicaciones 1-10 cumplen con el requisito de novedad.

**ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 L.P.)**

La solicitud describe, en su reivindicación independiente 1, un equipo modular in vitro que comprende dos módulos de vidrio interconectados, con membranas flexibles en el interior de cada uno y abiertas en ambos extremos, generando un espacio entre la pared del módulo y la membrana. Las reivindicaciones dependientes 2-10 hacen referencia a distintos componentes adicionales del equipo: número abierto de entradas y salidas auxiliares (reivindicaciones 2, 8 y 9), membrana de látex (reivindicación 3), sistema de bombeo hidráulico (reivindicación 4), sistema calefactor (reivindicación 5), controlador que monitoriza el movimiento peristáltico y la alimentación (reivindicación 6), equipo de bombeo recirculatorio con membrana de ultrafiltración (reivindicación 7) y una entrada continua de gas nitrógeno y un sistema de filtración para separar metabolitos (reivindicación 10).

El documento más cercano a la solicitud se corresponde con D01.

El documento D01 anticipa un sistema de simulación del tracto gastrointestinal por medio de uno o más módulos de presión interconectados, con membranas flexibles en su interior y abiertas en ambos extremos. Incluye entradas y salidas auxiliares para suministro de gas, líquidos u otros componentes (reactivos, enzimas), así como para descarga de sustancias, cuyas válvulas de apertura/cierre pueden ser controladas por ordenador. Simula los movimientos peristálticos propios del tracto por medio de presiones generadas entre el módulo y la membrana, empleando para ello un fluido que puede estar calefactado. La fuerza y frecuencia del movimiento, dado por bombas, es controlado por ordenador.

El documento D01 difiere de la solicitud, en sus reivindicación independiente 1 y dependientes 2-6, 8 y 9, en no especificar el material de que está hecho el módulo (vidrio) ni el material de la membrana (látex). Sin embargo, se considera que la elección de vidrio y látex son meras ejecuciones particulares que no requieren del ejercicio de actividad inventiva. Por tanto, y a la vista de D01, la reivindicación independiente 1 y sus dependientes 2-6, 8 y 9 carecen de actividad inventiva.

La solicitud, en su reivindicación 7, describe un equipo de bombeo recirculatorio con membrana de ultrafiltración para separar nutrientes de bajo peso molecular, mientras que la reivindicación 10 habla de una entrada de gas y un sistema de filtración para separar metabolitos.

El documento D01 (página 5, líneas 15-20; figura 2, referencia 22) narra un sistema de intercambio por medio de membranas para la eliminación de gases y sustancias de bajo peso molecular. Aunque no especifique el tipo de membrana empleada para ello, tanto la solicitud como D01 consiguen el mismo resultado (eliminación de sustancias de bajo peso molecular), por lo que se considera una mera ejecución particular que no implica del ejercicio de actividad inventiva. Así, y a la vista de D01, las reivindicaciones 7 y 10 no cumplen con el requisito de actividad inventiva.

Se hace constar que las funciones que se dan a las distintas salidas y entradas presentes en el equipo modular no se juzgan como tal, y únicamente se valora la existencia o no de las mismas a la hora de valorar la actividad inventiva del equipo. De esta forma no se tiene en cuenta qué componentes se meten o sacan del mismo (enzimas, reactivos, microbiota, gas nitrógeno,...), sino únicamente el disponer de entradas o salidas para ellos.