

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 521**

21 Número de solicitud: 201201027

51 Int. Cl.:

G01N 13/00 (2006.01)

B01D 61/24 (2006.01)

G09B 23/30 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

08.10.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.12.2014

Fecha de la concesión:

05.10.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

13.10.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE ALMERÍA (50.0%)
Ctra. de Sacramento, s/n, OTRI, Edf. Central
04120 Almería (Almería) ES y
CIBNOR, SC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NOLASCO SORIA, Héctor Gerardo y
MOYANO LÓPEZ, Francisco**

74 Agente/Representante:

MARTÍNEZ VIDAL, José Luis

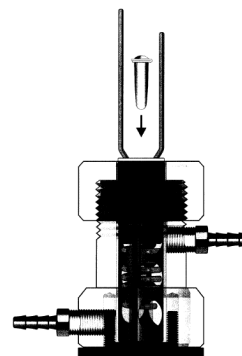
54 Título: **Celdilla de digestión-lixiviación con membrana semipermeable, sistema de cerrado hermético y de control de temperatura**

57 Resumen:

La invención es una celdilla de digestión-lixiviación con membrana semipermeable, sistema de cerrado hermético y de control de temperatura que es un dispositivo para pruebas de digestibilidad y lixiviación de moléculas o iones a nivel laboratorio.

La invención es un diseño novedoso que permite mantener aislada la cámara interna (donde se realiza la digestión-lixiviación de materiales) de la cámara externa (donde se reciben los productos de la digestión-lixiviación) conectadas exclusivamente a través de la membrana semipermeable, de tamaño de poro intercambiable, para el paso de las moléculas o iones de tamaño deseado. La celdilla contiene un dispositivo que permite mantener un control de la temperatura en el interior de la cámara interna.

Las aplicaciones de la celdilla están en laboratorios académicos o de investigación (empresas, centros de investigación, institutos, Universidades) para la realización de pruebas de digestibilidad in vitro de macromoléculas o de lixiviación de moléculas o iones.



Dibujo D

ES 2 524 521 B1

DESCRIPCIÓN

Celdilla de digestión-lixiviación con membrana semipermeable, sistema de cerrado hermético y de control de temperatura.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra en los sectores de agroalimentación y salud, concretamente en nutrición y alimentación, como es la evaluación preliminar de la biodisponibilidad de proteína y carbohidratos en ingredientes y piensos para acuicultura.

10 Los sectores química y farmacia también entrarían dentro del campo de aplicación de la invención, concretamente la evaluación de la lixiviación o liberación de moléculas solubles a partir de comprimidos o materiales que contengan moléculas solubles.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La primera descripción de los parámetros operativos y las características estructurales de un sistema de digestibilidad in vitro basado en el empleo de una membrana de diálisis es publicada en 1986 por L. Savoie y S.F. Gauthier en dos trabajos de la misma revista:

20 • Savoie L & Gauthier SF. 1986 Dialysis cell for the in vitro measurement of protein digestibility. J. Food Science, 51 (4):494-498.

• SF Gauthier, C. Vachon & L. Savoie 1986. Enzymatic conditions of an in vitro method to study protein digestion. J. Food Science, 51 (4): 960-964.

25 En dichos trabajos se describe la posibilidad de utilizar una celda formada por dos vasos. El vaso interno está rodeado por una membrana tubular con un capacidad de separación de 1000 Da y está incluido en un compartimento externo provisto de una circulación constante de tampón. Los trabajos describen las dimensiones de los compartimentos y membrana, así como la tasa de flujo del tampón circulante más idónea para garantizar una adecuada difusión de los
30 productos de la hidrólisis de proteína. En este sistema, se utiliza siempre pancreatina comercial como fuente de enzimas para la hidrólisis de proteína.

Este mismo sistema ha sido utilizado posteriormente para evaluar la capacidad de hidrólisis proteica de las enzimas presentes en extractos semipurificados del intestino de peces. Los
35 resultados se resumen en:

• Moyano, F.J. & Savoie, L. 2001. Comparison of in vitro systems of protein digestion using either mammal or fish proteolytic enzymes. Comp.Biochem. Physiol. A 128: 359-368.

40 Una modificación del dispositivo descrito en los trabajos anteriores, en el que se reducen el número de piezas de la celdilla y se modifican ligeramente sus dimensiones se aplicó para un estudio más detallado de algunos de los parámetros aplicables al estudio de la digestión en peces por:

45 • Mariam Hamdan, Francisco J Moyano and Dominique Schuhardt. 2009 Optimization of a gastrointestinal model applicable to the evaluation of bioaccessibility in fish feeds J Sci Food Agric 2009; 89: 1195-1201.

Aún sobre este modelo se han realizado algunas otras modificaciones relacionadas
50 fundamentalmente con la inclusión en la tapa de la celdilla de huecos provistos de cierre que

permiten tanto la colocación de una sonda de temperatura como la toma de muestras de la cámara interna de reacción (delimitada por la membrana). Esto ha permitido ampliar el número de parámetros a muestrear, como por ejemplo la solubilización de la proteína durante el curso de la reacción, tal y como se describe en:

5

- Morales, G. & Moyano, F.J. 2010 Application of an in vitro gastrointestinal model to evaluate nitrogen and phosphorus bioaccessibility and bioavailability in fish feed ingredients- Aquaculture 306; 244-251.

10 Por otra parte, otros autores también han empleado la membrana de diálisis para simular el compartimento intestinal durante la digestión de proteínas y permitir la separación de los productos, aunque la configuración utilizada no responde exactamente al modelo de celdilla descrito anteriormente. Tal sería el caso del trabajo publicado por:

15 • Ph. Gatellier & V. Santé-Lhoutellier. 2009: Digestion study of proteins from cooked meat using an enzymatic microreactor. Meat Science 81: 405-409.

20 • Gatellier y Santé-Lhoutellier describen un microrreactor enzimático provisto de dos compartimentos; la etapa gástrica se lleva a cabo en una celdilla de 65 mm de diámetro interno provista de una membrana de poliéter sulfona con un tamaño de selección de 10 KDa. La celdilla está colocada sobre un agitador magnético y sumergida en un baño termostático y está conectada a una bomba peristáltica que hace recircular constantemente el contenido de la misma. La etapa alcalina se simula incluyendo 15 ml de la solución predigerida en el dispositivo anteriormente descrito conjuntamente con una mezcla enzimática en una membrana de
25 celulosa con tamaño de selección de 1 KDa. Esta membrana está sumergida en un vaso de 25 ml que contiene un tampón termostático. La solución tampón es recirculada constantemente mediante dos bombas peristálticas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 Las celdillas descritas hasta el momento, no se encuentran fácilmente disponibles en el mercado y requieren experiencia en el usuario para garantizar el armado correcto y el sellado de la cámara interna mediante la sujeción de la membrana semipermeable a las paredes de la cámara interna; además de que carecen de un sistema de control de temperatura interno (dentro de la cámara interna donde se desarrolla la digestión o lixiviación).

35

La celdilla de digestión propuesta en nuestra invención, incorpora un nuevo diseño, sobresaliendo su sistema de cerrado hermético y de control interno de temperatura de reacción en la cámara interna, donde se realiza el proceso de digestión in vitro y de lixiviación de moléculas solubles. La celdilla tiene aplicabilidad para medir la digestión de proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos u otras biomoléculas digestibles, y la liberación de péptidos, aminoácidos, oligonucleótidos, nucleótidos, oligosacáridos, monosacáridos, fosfatos y iones en general. La invención propuesta tiene un diseño especial y diferente a los dispositivos desarrollados previamente. Se compone de dos cámaras interna y externa, respectivamente. La cámara externa se cierra herméticamente y se aísla de la cámara interna, al montar el sistema. La cámara externa posee una entrada y una salida de fluido, los cuales permiten recolectar el material que pasa a través de la membrana semipermeable de la cámara interna hacia la externa. La cámara interna está compuesta de un dispositivo hueco, preferentemente de forma cilíndrica, con fondo plano y orificios en la pared lateral de la cámara interna, los cuales permitirán el filtrado, a través de la membrana permeable, de moléculas o iones hacia la
40 cámara externa. La cámara interna está recubierta por una membrana semipermeable que puede intercambiarse y que puede variar el tamaño de poro de acuerdo a las necesidades del usuario. Existe una tapa para la cavidad interna. El tapón posee orificios que conectan el
45
50

5 exterior con la cavidad de la cámara interna. Dos de estos orificios permiten la entrada y salida del sistema de control de temperatura. En la parte inferior y superior del cilindro de la cámara interna cubierto con la membrana se coloca el sistema de sellado hermético que consiste en anillos que permiten mantener la membrana semipermeable sobre el cilindro de la cámara interna y que aísla al mismo tiempo la cámara interna de la cámara externa y evita la pérdida de fluido y contaminación por fluidos en ambas cámaras. Una tapa inferior, con sistema de sujeción que permite la presión del anillo inferior para el sellado de la membrana y de las cámaras interna y externa. Asimismo el diseño incluye una tapa de la cámara externa, que permite presionar la tapa de la cámara interna y el anillo superior para mantener la membrana semipermeable sobre el cilindro por el cual se sella la cavidad interna y externa de forma hermética. Para evitar la fricción, en el caso de que la tapa sea de rosca, se incluyen anillos con sistema de baleros para evitar la fricción de la tapa superior al momento del sellado. El montaje a detalle se explica en una sección posterior. Para el uso del dispositivo, se monta el sistema incluyendo en la cámara interna el material a probar (alimento, peletizado, comprimido, etc.), se cierra la tapa superior de la cámara externa y a través de los orificios de la tapa de la cámara interna, expuestos al exterior, se añaden las soluciones de trabajo. La temperatura de reacción se establece a través del sistema de recirculación o de transferencia de calor ajustado a la temperatura requerida para mantener la temperatura del fluido de la cámara interna a la temperatura deseada. La celdilla de digestión lixiviación se coloca sobre una parrilla de agitación magnética, con el fin de que el magneto que se coloca en el fondo de la cámara interna provoque la agitación deseada en la mezcla de reacción. La cámara externa se conecta a un sistema de circulación de fluido (a la temperatura de reacción) para coleccionar las moléculas (moléculas, libres, productos de digestión o lixiviación) que pasan de la cámara interna, a través de la membrana semipermeable, hacia la cámara externa. El experto conoce que las moléculas coleccionadas se analizan y cuantifican por las rutinas estándar de acuerdo a la naturaleza química de las mismas.

30 En resumen la invención propuesta permite mantener aislada la cámara interna (digestión-lixiviación) de la cámara externa (productos de digestión-lixiviación) conectadas exclusivamente a través de la membrana semipermeable, de tamaño de poro intercambiable, para el paso de las moléculas o iones de tamaño deseado. La celdilla contiene un dispositivo que permite mantener un control de la temperatura en el interior de la cámara interna de reacción, mediante la recirculación de un fluido.

35 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

Dibujo A, Partes de la celdilla

40 1.-Cámara externa que posee una entrada y una salida de fluido, los cuales permiten recolectar el material que pasa a través de la membrana semipermeable.

2.-Cámara interna compuesta de un dispositivo hueco, preferentemente de forma cilíndrica, con fondo plano y orificios en la pared lateral de la cámara interna, los cuales permitirán el filtrado de moléculas o iones hacia la cámara externa.

45 3.-Membrana semipermeable que cubre la pared externa de la cámara interna.

50 4.-Tapa para la cavidad interna. El tapón posee orificios que conectan el exterior con la cavidad y el fluido de la cámara interna. Dos de estos orificios permiten la entrada y salida del sistema de recirculación de fluido refrigerante o sistema de transferencia de calor, el cual funciona como control de temperatura.

- 5.-Sistema de recirculación de refrigerante (fluido a la temperatura deseada) o sistema de transferencia de calor, para el ajuste de la temperatura del fluido en la cámara interna.
- 5 6.-Sistema de sellado hermético con anillos que permiten mantener la membrana semipermeable sobre el cilindro de la cámara interna y que aísla al mismo tiempo la cámara interna de la cámara externa y evita la pérdida de fluido en ambas cámaras.
- 10 7.-Una tapa inferior, con sistema de sujeción, que permite la presión del anillo para el sellado de la membrana y de las cámaras interna y externa.
- 8.-Una tapa de la cámara externa, que permite presionar el anillo plástico superior y mantener la membrana semipermeable sobre el cilindro por el cual se sella la cavidad interna y externa de forma hermética.
- 15 9.-Anillo con sistema de baleros para evitar la fricción de la tapa superior al momento del sellado.
- 10.-Entrada de fluido con llave de paso hacia la cámara externa.
- 20 11.-Salida de fluido con llave de paso hacia afuera de la cámara externa.

Dibujo B, Celdilla, sus partes para armado. Las partes señaladas con números son las indicadas en el dibujo A.

- 25 Dibujo C, Procedimiento gráfico para el armado de la celdilla de digestión-lixiviación. Se coloca la membrana sobre el cilindro interno, se coloca dentro de la cámara externa, se sujeta con el anillo plástico inferior, se coloca la tapa inferior, se coloca el anillo plástico sobre la membrana en la parte superior, se coloca la tapa de la cavidad interna, se colocan las arandelas y el balero plano y se coloca la tapa de la cavidad externa, para cerrar el orificio superior de acceso a la cavidad interna se puede usar un tapón.
- 30

- Dibujo D, Celdilla de digestión-lixiviación armada, lista para su uso. El dispositivo posicionado arriba de la flecha que se observa en el dibujo sirve para indicar que la tapa superior tiene un orificio para acceder a la cámara externa desde el exterior y que este puede ser cerrado con un tapón de cualquier material. Las partes de la celdilla se indican en el dibujo B. La forma de armado se explica en el dibujo C.
- 35

MODOS DE REALIZACIÓN PREFERENTE

- 40 La celdilla se arma de la siguiente forma (Dibujo C, los números debajo de cada imagen indican la secuencia de pasos): Los números entre paréntesis en el siguiente texto indican la identificación de las partes señaladas en el Dibujo B. El cilindro de la cavidad externa (2) es cubierto por la membrana semipermeable (3). Se introduce dentro de la cámara interna (1) y se coloca el anillo (o-ring) (6) sobre la membrana permeable en su parte inferior. Se coloca la tapa inferior (7) y se sujeta. Se coloca el anillo plástico (6) en la parte superior de la membrana.
- 45 Se coloca la tapa de la cámara interna (4) que contiene el dispositivo de control de temperatura (5). Se colocan las arandelas metálica-balero plano-arandela metálica (9) y se coloca la tapa de la cámara externa (8). La sujeción y cierre de la tapa inferior (7) y la tapa superior (8) provocan la expansión de los anillos (o-rings) cerrando herméticamente las cámaras interna y externa y sujetando firmemente la membrana semipermeable a la cámara interna evitando la salida indeseable de fluidos internos, por lo tanto, solo comunicando a ambas cámaras a través de la membrana semipermeable. El material a hidrolizar o lixiviar se coloca en la cavidad interna, a través del orificio de alimentación de la tapa de la cámara interna (4) en presencia de una
- 50

solución, tamponada o no, que permite por digestión microbiana, enzimática o química o por simple lixiviación, la solubilización de las moléculas o iones, en la cámara interna (2), que por su tamaño, solubilidad y concentración, pasan a través de la membrana semipermeable (3) hacia la cámara externa (1), donde son colectadas con ayuda de un flujo de solvente a través de la entrada (10) hacia el exterior de la celdilla (11). El proceso de digestión y lixiviación puede hacerse a diferentes temperaturas mediante el control de la misma a través del sistema de transferencia de calor (5) en la cámara interna. Las moléculas digeridas o lixivadas que pasan a través de la membrana pueden ser cuantificadas por métodos físicos, químicos o enzimáticos ad hoc para cada molécula o ión de interés.

Un ejemplo del tipo de aplicación práctica de la invención es el estudio realizado por: Mariam Hamdan, Francisco J Moyano and Dominique Schuhardt. 2009 Optimization of a gastrointestinal model applicable to the evaluation of bioaccessibility in fish feeds J Sci Food Agríc 2009; 89: 1195-1201, donde solo se sustituyera el reactor por la nueva celdilla propuesta en la presente invención.

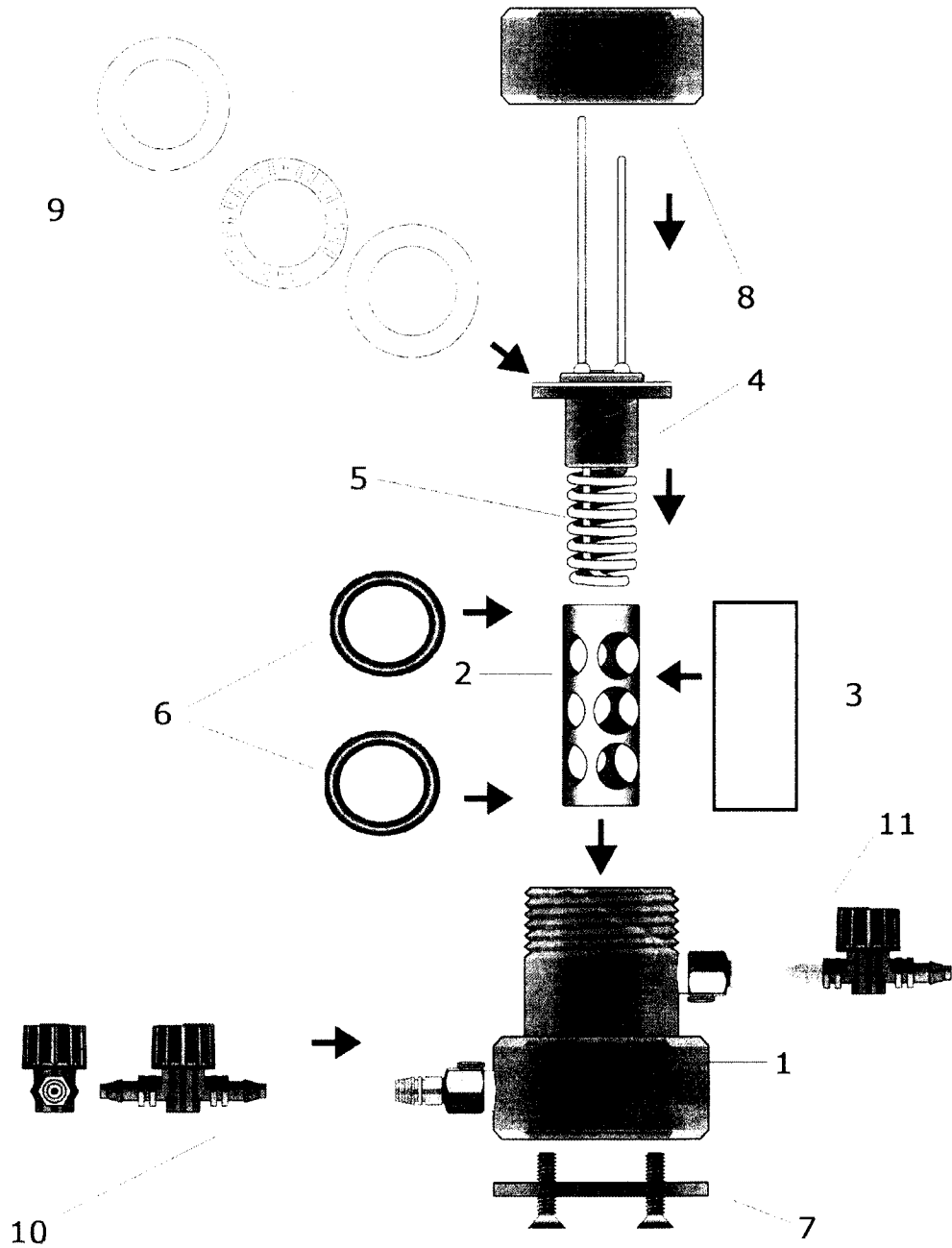
REIVINDICACIONES

1. La invención consiste en una celdilla de digestión-lixiviación con cerrado hermético y control de temperatura, que contiene:

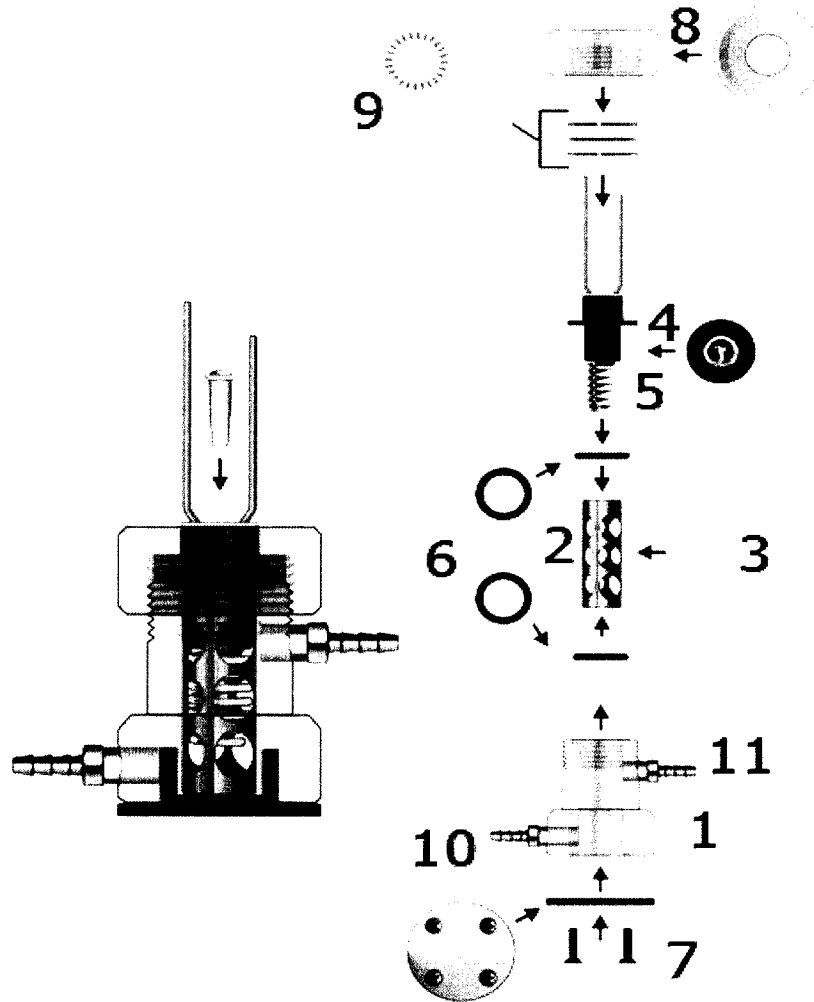
- 5 • Una celdilla (reactor) de digestión-lixiviación (dibujo B) cuyas partes incluyen (la numeración entre paréntesis corresponde a las partes del dibujo B).
- 10 • Una cámara externa (1) caracterizada por su sellado hermético respecto a la cámara interna (2), posee una entrada (10) y una salida (11) de fluido, las cuales permiten recolectar el material que pasa de la cavidad interna (1) a través de la membrana semipermeable (3) a la cavidad externa (2).
- 15 • Una cámara interna caracterizada por ser un dispositivo rígido, hueco (2), preferentemente de forma cilíndrica, con fondo plano, y orificios en la pared lateral de la cámara interna, los cuales permitirán el filtrado de moléculas o iones a través de la membrana (3) hacia la cámara externa (1).
- 20 • Una membrana semipermeable (3) caracterizada porque puede variar el tamaño de poro desde 100 daltons a 100,000 daltons o más, que cubre la pared externa del cilindro de la cámara interna (2) y que permite el paso de moléculas o iones de menor tamaño respecto al poro de la membrana hacia la cavidad externa (1).
- 25 • Una tapa para la cavidad interna (4), preferentemente rígida, caracterizada por que posee orificios de un mm o más de diámetro, que conectan el exterior con la cavidad y el fluido de la cámara interna (2). Dos de estos orificios permiten la entrada y salida del sistema de control de temperatura (5). Los orificios permiten el tomar muestras o introducir dispositivos para la medición de parámetros ambientales y químicos dentro del reactor interno (cámara interna) como, temperatura, pH, salinidad, moléculas, iones, etc.
- 30 • Un sistema de control de temperatura (5) caracterizado por la posibilidad de recirculación de refrigerante (fluido a la temperatura deseada) o por ser un dispositivo o sistema generador de calor, para el ajuste de la temperatura del fluido en la cámara interna (2).
- 35 • Un sistema de sellado hermético con anillos (6), preferentemente flexibles, que permiten mantener la membrana semipermeable (3) sobre el cilindro de la cámara interna (2) y que aísla al mismo tiempo la cámara interna (2) de la cámara externa (1) y evita la pérdida de fluido en ambas cámaras (1 y 2).
- 40 • Una tapa inferior (7), preferentemente rígida, caracterizada por tener un sistema de sujeción por tornillos u otro sistema de presión, que permita la presión del anillo (6) para el sellado de la membrana (3) y de las cámaras interna (2) y externa (1).
- 45 • Una tapa (8) de la cámara externa (1), preferentemente rígida, que genera presión al enroscarse, o por cualquier otro método de presión, que permite presionar el anillo (6) superior y mantener la membrana semipermeable (3) sobre el cilindro (2) por el cual se sella la cavidad interna (2) y externa (1).
- 50 • Un anillo con sistema rotativo, caracterizado por ser un balero plano (9) para evitar la fricción de la tapa superior (8) al momento del cerrado y sellado.
- Una entrada (10) de fluido, que permite controlar por su diámetro o sistema de cierre el paso de fluido hacia la cámara externa (1).

- Una salida (11) de fluido, que permite controlar por su diámetro o sistema de cierre el paso de fluido hacia afuera de la cámara externa (1).

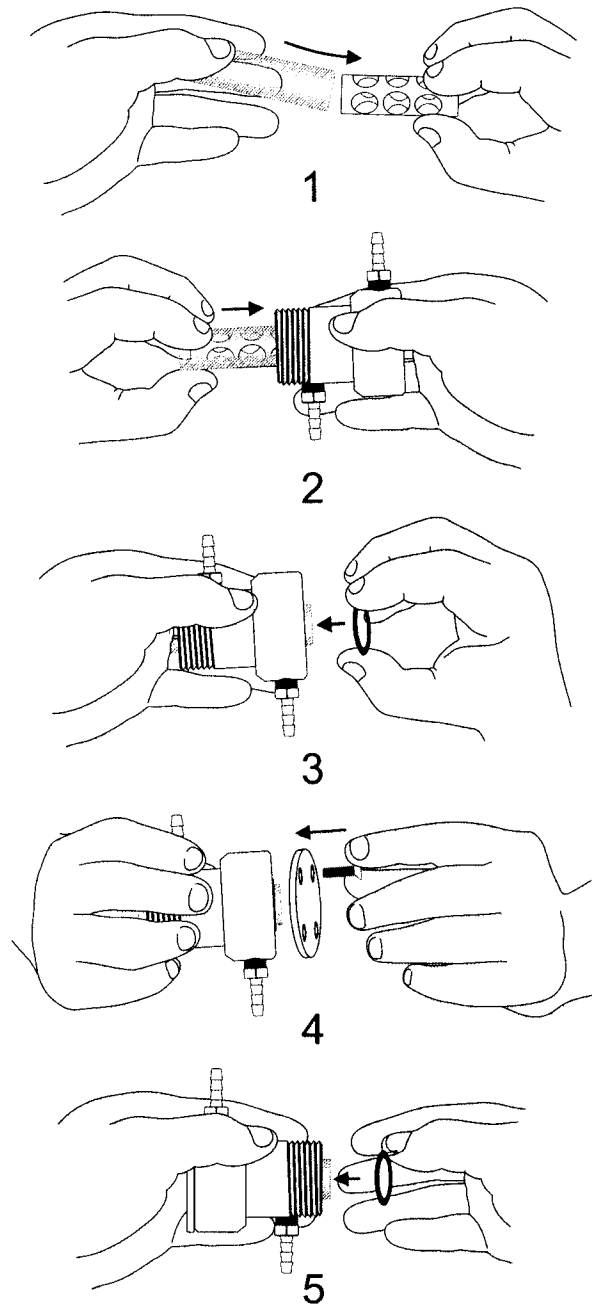
5 2. De acuerdo a la reivindicación 1 una celdilla y con todas o algunas de sus partes, en de cualquier dimensión de reactor (cm a metros), volumen (mililitros a hectólitros) y tipo de materiales (metálicos, plásticos, poliésteres, polietilenos, siliconas, baquelitas, acrílicos, biopolímeros, etc.).



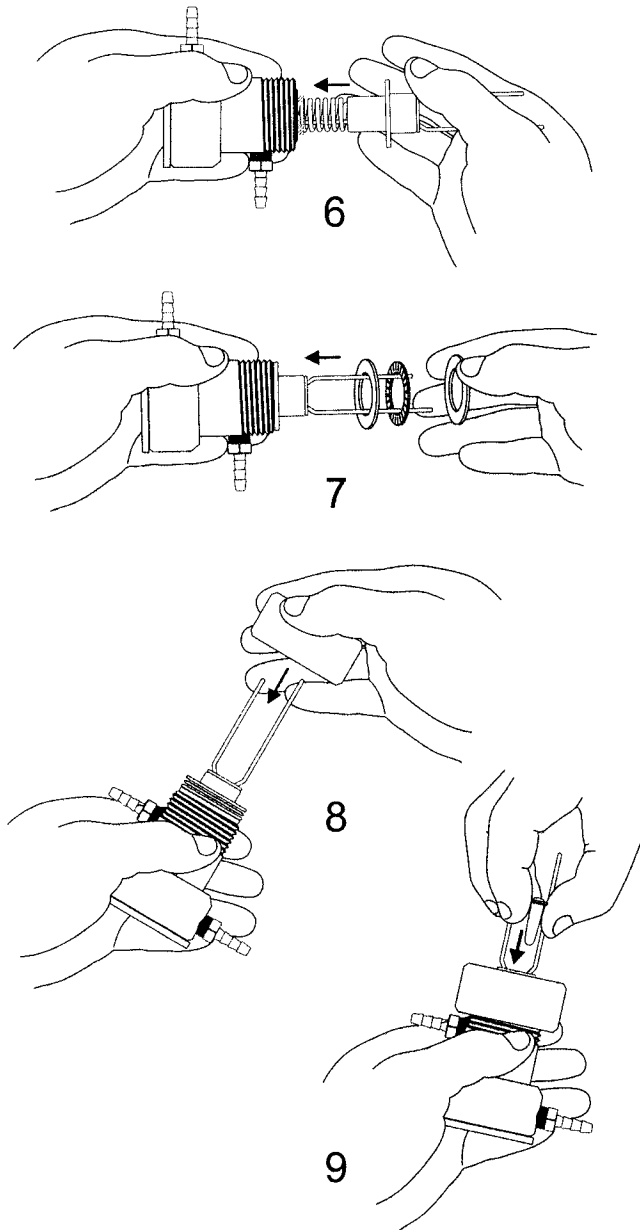
Dibujo A



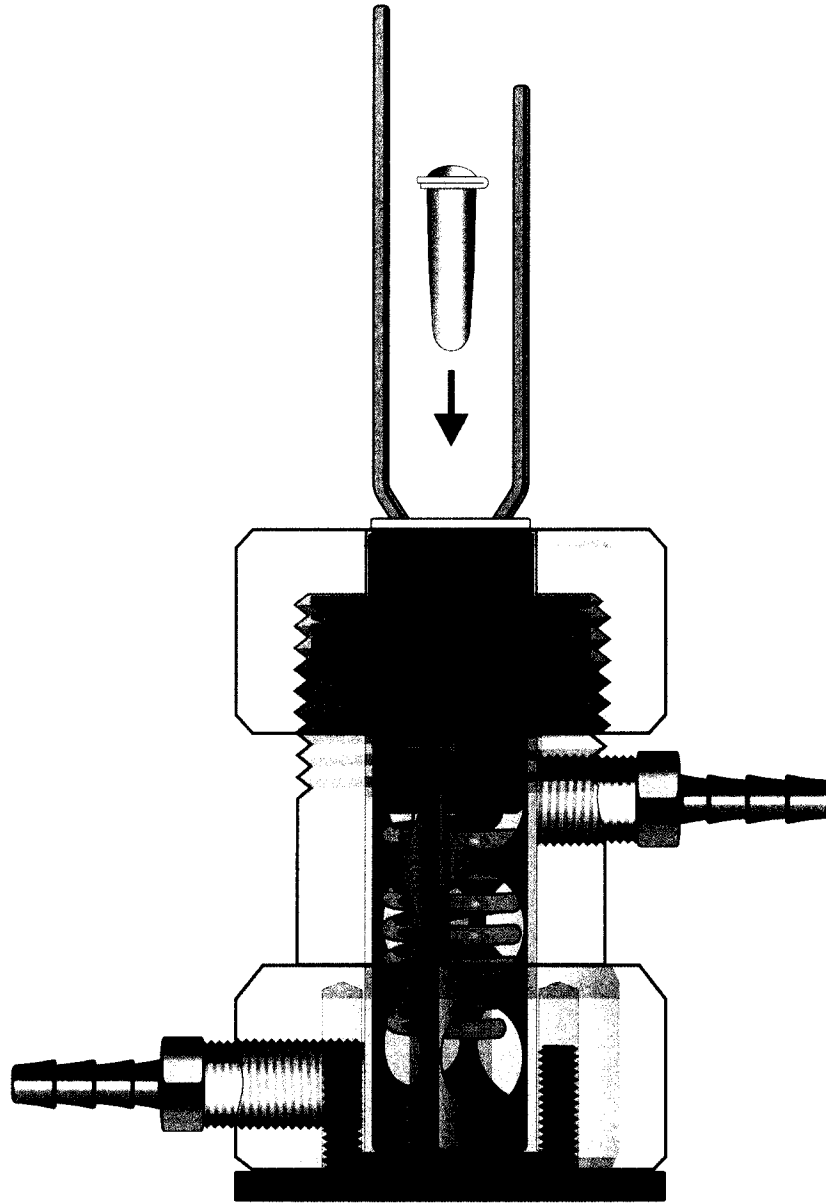
Dibujo B



Dibujo C



Dibujo C cont.



Dibujo D



- ②① N.º solicitud: 201201027
②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.10.2012
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 4667504 A (DAVID W. HOBSON) 26.05.1987, todo el documento.	1-2
A	US 4681858 A (ATMA CHAUDHARI et al.) 21.07.1987, todo el documento.	1-2
A	US 2003054545 A1 (DAMIR JANIGRO et al.) 20.03.2003, página 4, columna 1, línea 26 – página 7, columna 1, línea 14.	1-2
A	WO 2012165962 A1 (NEDERLANDSE ORGANISATIE VOOR TOEGEDERZOEK TNO) 06.12.2012, todo el documento.	1-2

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 n.º:

Fecha de realización del informe
24.11.2014

Examinador
M. Ybarra Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G01N13/00 (2006.01)

B01D61/24 (2006.01)

G09B23/30 (2006.01)

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

C12M, G01N, B01D, G09B

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 24.11.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-2	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-2	SI
	Reivindicaciones	NO

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	US 4667504 A (DAVID W. HOBSON)	26.05.1987
D02	US 4681858 A (ATMA CHAUDHARI et al.)	21.07.1987
D03	US 2003054545 A1 (DAMIR JANIGRO et al.)	20.03.2003
D04	WO 2012165962 A1 (NEDERLANDSE ORGANISATIE VOOR TOEGEDERZOEK TNO)	06.12.2012

El documento D01 describe un aparato para determinar in vitro la tasa de penetración de los productos químicos a través de una membrana biológica. El aparato comprende dos alojamientos, uno sosteniendo un depósito de sustancia de ensayo, y el otro que proporciona una cámara para hacer fluir solución de receptor a través de una membrana realizada en un compartimiento de sujeción de membrana. El compartimiento de sujeción de membrana comprende una depresión cilíndrica que rodea un extremo abierto de la cámara de solución receptora. La inclinación evita las burbujas en la solución de receptor a partir de que se paralican o atrapado dentro de la cámara e interfiriendo con la fiabilidad y reproducibilidad de las pruebas. Un orificio de entrada desde la superficie superior de la carcasa del receptor conduce a un extremo cerrado de la cámara interior de la carcasa del receptor. Un taladro de salida conduce desde la parte superior del extremo abierto de la cámara cerca de la membrana que sostiene compartimento a la superficie superior de la carcasa del receptor. El orificio de entrada tiene un tamaño más pequeño que el taladro de salida. La profundidad de la depresión que forma el compartimiento de sujeción de membrana varía, estrechándose desde una profundidad menor en su intersección con la cámara a una mayor profundidad en la circunferencia exterior de la depresión. El tronco de cono formada de este modo se asegura de que una membrana biológica de la muestra se estira tensa sobre la abertura de la cámara por la fuerza de la fijación de la carcasa del depósito a la carcasa solución receptora

El documento D02 reivindica una célula disolución y método para determinar la velocidad de liberación in vitro de un fármaco en forma adecuada, por ejemplo un supositorio. La célula incluye una sólida pared superior rectangular y un par de paredes laterales trapezoidales que se extienden desde la pared superior. Dispuesto entre las paredes laterales son un par de paredes de extremo y una pared inferior de cada compuesto de un material de malla de alambre. Las paredes de la pared y el extremo inferior se pueden hacer en una sola pieza. La pared superior tiene una abertura y una extensión de brida que se puede acoplar a un dispositivo de rotación adecuado. En uso, la celda que contiene el fármaco se hace girar en un medio de disolución adecuado y la velocidad de liberación del fármaco se determina mediante el análisis de la cantidad de fármaco liberado al medio de disolución a intervalos predeterminados.

El documento D03 presenta un dispositivo de modelado de cultivo de células y de tejido que comprende un alojamiento que tiene una cámara interior, un orificio de entrada en comunicación de fluido con la cámara interna, un orificio de salida en comunicación de fluido con la cámara interna, una pluralidad de fibras huecas dispuestas dentro de la cámara interior y que atraviesa el longitud del alojamiento entre el puerto de entrada y el puerto de salida. Cada uno de la pluralidad de fibras huecas tiene un interior que define un espacio intracapilares y la cámara interior define un espacio extra capilar desocupado por la pluralidad de fibras huecas. Para acceder al espacio extra capilar del dispositivo, una parte de la carcasa es desmontable. El dispositivo se puede utilizar para llevar a cabo la permeabilidad, la eficacia del fármaco, y los estudios de expresión génica.

El documento D04 se refiere a un sistema de digestión para analizar el fluido intestinal. El sistema comprende un compartimento que contiene el contenido de fluido y un filtro de micro para filtrar partículas en el contenido de fluido que tiene un tamaño más allá de la gama micro. El sistema comprende además un pertractor dispuesto aguas abajo del filtro para la eliminación de micro partículas lipófilos digeridos.

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

Ninguno de los documentos anteriores muestra la celdilla de digestión-lixiviación con membrana semipermeable tal y como se reivindican el documento objeto de estudio (reivindicaciones 1-2). Por lo tanto el objeto de estas reivindicaciones cumple con los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial de acuerdo con los Artículos 6.1, 9 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/86.