



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 354 781**

② Número de solicitud: 200803508

⑤ Int. Cl.:

G01N 33/48 (2006.01)

C12Q 1/00 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **11.12.2008**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2011**

Fecha de la concesión: **30.06.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **12.07.2011**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
12.07.2011

⑰ Titular/es: **Universidad de Sevilla**
O.T.R.I.-Pabellón Brasil
Paseo de las Delicias, s/n
41013 Sevilla, ES

⑱ Inventor/es: **Ojeda Monge, Antonio;**
García Luque, Isabel;
Rodríguez Baño, Jesús;
Pascual Hernández, Álvaro;
Conejo Gonzalo, Carmen y
López Serrano, Jorge

⑲ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Dispositivo y método para el estudio dinámico de biocapas sobre catéteres de uso médico.**

㉑ Resumen:

Dispositivo y método para el estudio dinámico de biocapas sobre catéteres de uso médico. El dispositivo permite la introducción de múltiples muestras para ser evaluadas a la vez, por lo que se pueden analizar varios biomateriales en un mismo experimento. El flujo de líquido sobre todas las muestras es paralelo al eje de todo el segmento de catéter, recreando correctamente el flujo tal como se presenta en la realidad cuando los catéteres son implantados. La extracción de las muestras es individual, evitando la exposición de las demás muestras al ambiente, disminuyendo el riesgo de introducir perturbaciones en el análisis o provocar la contaminación del sistema.

ES 2 354 781 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y método para el estudio dinámico de biocapas sobre catéteres de uso médico.

5 **Objeto de la invención**

El objeto principal de la presente invención es un dispositivo que permite el estudio dinámico de biocapas microbianas sobre la superficie de materiales tubulares expuestos a un fluido en movimiento así como su método de utilización para la realización de dicho estudio dinámico.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Diversos estudios realizados en años recientes muestran que los microorganismos son capaces de crecer dando lugar a unas estructuras complejas conocidas como biocapas. Las biocapas bacterianas son el origen de problemas en diversos ámbitos, incluyendo salud y medicina, procesos alimentarios, tratamiento de aguas y otros sectores industriales.

20 Los microorganismos presentes en las biocapas son más resistentes a la acción de los antimicrobianos, antisépticos y desinfectantes que cuando se encuentran en forma planctónica. Tradicionalmente las pruebas de sensibilidad antimicrobiana o a otros agentes biocidas se realizan sobre bacterias en forma planctónica, con lo que sus resultados no son extrapolables al crecimiento en forma de biocapa.

25 La formación y desarrollo de las biocapas es un proceso muy complejo, en el que influyen muchas variables, entre las que son fundamentales el sustrato o superficie a colonizar (rugosidad, hidrofobicidad, presencia de película adherida), hidrodinámica del fluido (velocidad, flujo laminar o turbulento), características del fluido (pH, nutrientes, temperatura, carga iónica), así como las propiedades bacterianas.

30 En el sector de la salud y medicina, el amplio uso de dispositivos protésicos ha determinado un incremento en el riesgo de padecer infecciones asociadas a la presencia de biocapas microbianas. Los resultados obtenidos en un antibiograma convencional no son aplicables a las biocapas, siendo el tratamiento de estas infecciones muy complicado y requiere, en la mayoría de los casos, la retirada del material protésico para erradicar la infección. Existen dos tipos de análisis para caracterizar la acción de un agente biocida (antimicrobiano o desinfectante) sobre el crecimiento de una biocapa. El primero se conoce como análisis estático, y consiste en estudiar el crecimiento de la biocapa sobre el material sumergido en un líquido que permanece en reposo. El segundo tipo se conoce como análisis dinámico y se caracteriza porque el material se expone a un líquido en movimiento. El hecho es que existen diferencias en el crecimiento de la biocapa en función del tipo de análisis. Para el análisis dinámico se necesitan dispositivos específicos y el material sobre el que se forma la biocapa tiene que tener una forma determinada para poder adaptarse a los mismos.

40 Existe un constante avance tecnológico en cuanto al desarrollo de nuevos biomateriales con propiedades antiadhesivas, ya sea mediante algún recubrimiento superficial o por la propia naturaleza del material. La composición de estos nuevos materiales es objeto de patentes y a menudo es difícil disponer de muestras que se adapten a los dispositivos que permiten realizar análisis dinámicos.

45 El crecimiento de biocapas sobre superficies de algún material suele constituir una consecuencia indeseable de la exposición de dichas superficies al contacto con fluidos en los que las bacterias se encuentran en forma planctónica. Así mismo, el desarrollo de la biocapa suele ir acompañado de la deposición de material inerte que se adhiere a la superficie creando un ensuciamiento y degradación de la misma. Por ello se estudian métodos para evitar la formación de las biocapas mediante el empleo de agentes biocidas que disminuyan o regulen su formación. A menudo la concentración adecuada del agente biocida está sujeta a no exceder ciertos límites para no afectar al proceso o función principal según el sector de que se trate. En la industria de la alimentación, por ejemplo, es común la formación de biocapas sobre los conductos y paredes de equipos. Su tratamiento mediante biocidas debe ser estimado adecuadamente, no rebasando ciertos límites que pudieran resultar tóxicos.

55 Los estudios de actividad antimicrobiana o de biocidas sobre biocapas tienen importantes limitaciones metodológicas. Muchos de ellos utilizan ensayos estáticos, donde el fluido permanece en reposo, con lo que no representan de modo adecuado las condiciones reales del flujo del fluido sobre la superficie donde crece la biocapa. Existen otros ensayos, conocidos como ensayos dinámicos, en los que se recrean las condiciones del flujo del fluido sobre la superficie en la que crece la biocapa.

60 En el documento US6361963 de 03/06/2002 de Smith *et al.* se describe un dispositivo para analizar de modo dinámico el efecto de agentes biocidas sobre las biocapas formadas en los equipos utilizados en la industria de la pulpa y fabricación del papel. En este caso las bacterias son el origen de la corrosión indeseada de las superficies de estos equipos. El dispositivo consta de una bandeja con varias cámaras donde se alojan unas piezas rectangulares de acero, sobre las que se forma la biocapa. Cada habitáculo posee un orificio para la entrada del fluido y otro para la salida. De este modo se puede realizar simultáneamente un estudio dinámico sobre varias piezas en paralelo, empleando una concentración diferente del agente biocida en cada habitáculo. La bandeja se cubre con una tapa transparente que permite la visibilidad de los habitáculos. Este método tiene el inconveniente de que se necesita un efluente diferente para cada habitáculo. Además, la extracción de una única pieza implica desmontar todo el conjunto, exponiendo todas

las piezas al ambiente, lo que puede introducir errores en el análisis y aumenta la posibilidad de contaminaciones. Por otro lado no se recrean apropiadamente las condiciones de flujo del fluido en los equipos industriales.

Otro tipo de dispositivo para estudiar de modo dinámico las biocapas microbianas, el dispositivo de Robbins, se describe por McCoy *et al.* en la revista Canadian Journal of Microbiology (1981), Volumen 27, páginas 910-92. Este dispositivo contiene un canal por el cual el líquido puede circular. El canal dispone de varios puertos u orificios equidistantes donde se alojan unos tapones, que una vez situados en los puertos, forman parte de la pared del canal. En la base de los tapones, en la zona que queda formando parte de las paredes del canal, existe un hueco donde se puede alojar una muestra de un determinado material en forma de disco. Sobre la cara del disco que queda expuesta al canal se forma la biocapa microbiana. Los tapones se pueden extraer independientemente a diferentes tiempos, y desencajar el disco para estudiar la biocapa formada sobre éste. Este dispositivo presenta una importante limitación, sólo permite el estudio de biocapas formadas sobre un material con forma y tamaño determinados por el hueco del tapón: forma de disco con un diámetro idéntico al del hueco. Los fabricantes de dispositivos de uso médico difícilmente suministran muestras de los materiales usados en su fabricación que tengan forma de disco y con esas dimensiones concretas. Además, se reservan el conocimiento de la composición química completa de los biomateriales. Al biomaterial base, plástico o metal, suelen añadirle una serie de compuestos químicos con distintos fines, entre ellos mejorar su biocompatibilidad. Se ha comprobado que estos aditivos pueden influir sobre la biocapa microbiana y por tanto deben estar presentes cuando el biomaterial se evalúa *in vitro*... En consecuencia, el dispositivo de Robbins tiene una limitación muy importante: no permite utilizar como sustrato sobre el que se forma la biocapa biomateriales de composición química idéntica a la de los que se utilizan en los dispositivos de uso médico.

En el documento US6596505 de 22/07/2003 de Howard Ceri *et al.* se describe un método y aparato para estudiar dinámicamente el efecto de antimicrobianos sobre biocapas formadas en catéteres de uso clínico. El aparato consta de una bandeja con varios canales paralelos donde se aloja el líquido. La tapa de la bandeja posee parejas de insertos donde se sujetan los segmentos de catéteres. El modo de sujeción consiste en introducir un extremo del catéter en un inserto, y el otro extremo en el inserto adyacente, de modo que el segmento de catéter queda sujeto doblado en forma de U. Al colocarse la tapa sobre la bandeja se introducen los segmentos de catéteres en el líquido. Para permitir el flujo de líquido se dispone el conjunto sobre un dispositivo que lo balancea, moviéndose de un lado hacia el otro, permitiendo que el líquido fluya a través de los canales. Uno de los inconvenientes de este sistema reside en que no todo el catéter queda inundado por el líquido, de modo que se deben cortar los extremos por donde se sujetan cuando se realiza el recuento bacteriano. También se introducen perturbaciones en el ensayo cuando se extrae una única muestra, ya que se debe desmontar toda la tapa, exponiendo al ambiente todo el conjunto de catéteres. Por otro lado, el flujo de líquido circulante no recrea de modo adecuado el flujo real existente en los catéteres implantados en pacientes.

En la invención WO 2005/054820 A1 de 16/06/2005 de Cloete *et al.* se presenta un dispositivo y método para monitorizar el crecimiento de biopelículas de un modo dinámico. El dispositivo consta de una noria que aloja las muestras de material donde crece la biocapa. La noria se inunda parcialmente en el líquido. Al girar la noria, las muestras se sumergen y emergen sucesivamente. Además se dispone de un sensor que mide el crecimiento de la biocapa. Este dispositivo posee el inconveniente de no recrear claramente las condiciones exactas de flujo cuando se pretende estudiar la formación de biocapas en catéteres.

Existen dispositivos que permiten simular las condiciones de flujo del fluido a través de la superficie de un biomaterial con una forma determinada, permitiendo estudiar la actividad de agentes biocidas (antimicrobianos, desinfectantes, etc) sobre biocapas desarrolladas en el mismo. El hecho de que la composición de los catéteres sea objeto de derechos que se reservan los fabricantes impide obtener muestras de los mismos con las formas adecuadas para ser adaptadas a los dispositivos existentes para estudios dinámicos. Por ello, la investigación actual se suele realizar utilizando segmentos de catéteres que se introducen en un líquido sin velocidad (análisis estáticos).

Descripción de la invención

El objeto de la presente invención es un dispositivo y un método que permite estudiar la actividad de agentes antimicrobianos en biocapas bacterianas formadas sobre segmentos de catéteres de uso médico de forma dinámica, recreando las condiciones de flujo a las que están expuestos los catéteres cuando son implantados. El dispositivo permite la introducción de múltiples muestras para ser evaluadas a la vez, por lo que se pueden analizar varios biomateriales. El flujo es paralelo al eje de todas las muestras (segmentos de catéter), recreando correctamente las condiciones reales. La extracción de cada muestra es individual, evitando la exposición de las restantes al ambiente, disminuyendo el riesgo de introducir perturbaciones en el análisis y de contaminaciones.

Más concretamente, la presente invención constituye un dispositivo y método para el estudio dinámico de biocapas microbianas sobre la superficie de materiales tubulares expuestos a un fluido en movimiento.

Este es un dispositivo muy conveniente para realizar el análisis dinámico para el estudio de biocapas cuando éstas crecen sobre superficies de materiales u objetos con forma tubular, como catéteres intravasculares, sondas urinarias, conductos de un equipo intercambiador de calor, un tejido, etcétera, cuando el flujo al que están expuestas es normalmente tubular. Por lo tanto no es necesario disponer de una muestra del material con una forma determinada para ser adaptada al dispositivo, ya que se pueden emplear segmentos del mismo material u objeto como muestras.

Descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica de la misma, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1.- Esta figura muestra un despiece en perspectiva del dispositivo.

Figura 2.- Esta figura muestra una vista en perspectiva de los tapones, receptor y portador.

Figura 3.- Esta figura muestra una vista superior del cuerpo.

Figura 4.- Esta figura muestra una vista inferior del cuerpo.

Figura 5.- Esta figura muestra una sección transversal del cuerpo.

Figura 6.- Esta figura muestra una perspectiva de los componentes del dispositivo.

Figura 7.- Esta figura muestra una vista frontal del dispositivo completo cargado.

Figura 8.- Esta figura muestra una sección del tapón receptor.

Figura 9.- Esta figura muestra un esquema del funcionamiento del dispositivo.

Realización preferente de la invención

El dispositivo (1) objeto de esta invención está constituido por varios componentes que permiten su desacople facilitando las labores de limpieza y esterilización del mismo. El dispositivo se caracteriza por poseer un cuerpo (2) que define una pluralidad de cavidades (12) o compartimentos, destinadas a albergar muestras del material objeto de estudio. En un aspecto preferido de la presente invención, dicho cuerpo (2) es alargado con todas las cavidades (12) definidas sobre un mismo plano.

Cada compartimento o cavidad (12) alberga una muestra (9), a la que es posible acceder de modo independiente, sin implicar la exposición de las demás al ambiente exterior, disminuyendo el riesgo de contaminación de todo el sistema. Cada cavidad (12) es de una forma alargada y con una sección adecuada a la muestra que se desea estudiar y/o adecuada para recrear el medio o alojamiento real donde se encuentra el biomaterial. En un aspecto preferido de la presente invención, la forma de la cavidad (12) es cilíndrica, con un diámetro al menos mayor que el de la muestra (9) de segmento de catéter.

Cada cavidad (12) esta abierta al exterior por dos entradas definidas en las bases de la cavidad tubular. En un aspecto preferido de la presente invención, todas las cavidades (12) se disponen paralelamente dentro del plano que las contiene, de modo que las entradas quedan alojadas en las dos bases del cuerpo (2) del dispositivo (1) Al cerrarse mediante un tapón receptor (7) y un tapón portador (8), ambos tapones (7, 8) quedan enfrentados el uno contra el otro. Los tapones (7, 8) definen un sistema que permite sujetar y posicionar adecuadamente la muestra (9) dentro de la cavidad (12). En un aspecto preferido de la presente invención, el sistema de sujeción consiste en que el tapón portador (8) posee una varilla (13) con un diámetro que permite la inserción de la muestra (9) de segmento de catéter portada por la varilla (13), mientras que el otro tapón receptor (7) posee un rebaje cónico (15) acabado en un orificio (16) cuyo diámetro es ligeramente superior al de la varilla (13). Así mismo, la varilla (13) del tapón portador (8) tiene una longitud ligeramente superior a la longitud de la cavidad (12), de modo que permite atravesar la cavidad (12) e insertarse en el orificio (16) del tapón receptor (7) del otro extremo.

Las cavidades (12) se comunican hidráulicamente entre sí mediante unas ranuras (11) en forma de canales, definidos sobre las bases superior e inferior del cuerpo (2) donde se encuentran las aperturas de las cavidades (12). Cada ranura (11) comunica una o varias aberturas de las cavidades (12), de modo que se pueden definir circuitos hidráulicos con o sin bifurcaciones y/o ramificaciones, describiendo el flujo una trayectoria en forma de serpentín, zig-zag o costura a través de las cavidades (12) y las ranuras (11), de arriba a abajo o viceversa, por una cavidad (12), y tras rebasar las ranuras (11) de esa abertura, de abajo arriba o viceversa en las siguientes cavidades (12) y así sucesivamente. Según el número de ramificaciones, el dispositivo (1) posee los necesarios puertos de entrada o salida de líquido en la parte superior o inferior de la cavidad (12) primera o última. En un aspecto preferido de la presente invención, el sistema de ranuras define un único circuito sin bifurcaciones con dos orificios, uno para la entrada y otro para la salida, y con una única ranura (11) para cada abertura que se comunica con la siguiente abertura de la cavidad (12) adyacente, a no ser que sea la abertura de las cavidades (12) con los orificios de entrada o salida de líquido.

El sistema de ranuras se sella mediante dos tapas (3) y dos juntas (4) ajustadas en las bases del cuerpo (2). Las tapas (3) y juntas (4) contienen orificios que coinciden con las aberturas de las cavidades (12) permitiendo encajar los tapones (7, 8) mediante roscado o apriete elástico. En un aspecto preferido de la presente invención, las tapas (3) se ajustan mediante unos medios de fijación (6) enroscados en el cuerpo (2), de modo que tapas (3), juntas (4)

ES 2 354 781 B2

y cuerpo (2) poseen tanto orificios pasantes como roscados, que permiten realizar el apriete sin perturbar el sistema de canalización. Además los tapones (7 y 8) se ajustan mediante apriete elástico, empleando unas juntas tóricas (14) insertadas en unas ranuras practicadas sobre la pared lateral del tapón.

5 Para alimentar y regular la velocidad del líquido en el interior del dispositivo (1) se emplea un mecanismo externo de bombeo (10), o impulsión de líquido. Para ello se conecta la bomba mediante una tubería o manguera en uno de los puertos de entrada del líquido al dispositivo (1) mediante unos conectores roscados (5). Estos conectores roscados (5), tienen forma de espiga para permitir encajar el extremo del conducto o manguera utilizado. El mecanismo externo de bombeo (10), suministra líquido desde un depósito (17) hasta el dispositivo (1) objeto de la presente invención
10 y desde éste a otro depósito de drenaje (18). El método descrito permite la introducción de modo controlado de microorganismos o agentes biocidas.

Se ha realizado una prueba del prototipo llevándose a cabo un estudio de la actividad *in vitro* de daptomicina y vancomicina sobre biocapas de *Staphylococcus epidermidis* en catéteres de poliuretano. El objetivo ha sido evaluar
15 comparativamente la actividad *in vitro* de daptomicina y vancomicina frente a biocapas de *Staphylococcus epidermidis* sobre catéteres de poliuretano, utilizando un modelo estático y un nuevo modelo dinámico, empleando el dispositivo objeto de la presente invención:

Material y métodos: Se ha utilizado un sistema de flujo continuo asociado a una nueva multicámara con flujo laminar para formar biocapas de *S. epidermidis* ATCC 35984 (slime +) sobre segmentos de 3 cm de longitud de poliuretano durante 24 horas a 37°C (flujo: 40 ml/h). Una vez formada la biocapa (tiempo 0) y utilizando el mismo sistema dinámico, se ha evaluado la actividad de daptomicina y vancomicina a concentración de 20 mg/L durante 24 y 48 horas comparadas con un control sin antimicrobiano. Para ello en cada tiempo (0, 24 y 48 h) se retiraron 3 segmentos de catéteres que se lavaron y se sometieron a un tratamiento de ultrasonido con objeto de desprender las bacterias adheridas.
20 El número de bacterias viables se determinó mediante recuento en agar. En el modelo estático, biocapas bacterianas de 24 horas formadas en condiciones estáticas mediante la incubación de segmentos de catéteres en presencia del microorganismo, se incubaron posteriormente con diferentes concentraciones de antimicrobiano de 1 x concentración mínima inhibitoria (CMI) a 40xCMI. La actividad antimicrobiana se determinó como se describe previamente.

30 Resultados: En el modelo dinámico, la exposición de la biocapa bacteriana a daptomicina durante 24 y 48 horas indujo una reducción en el nº de bacterias adheridas al biomaterial de 2 y 4 logaritmos respectivamente, comparadas con un control sin antimicrobiano (2.28×10^6 y 2.11×10^4 ufc/segmento respectivamente; control 1.37×10^8 ufc/segmento). Tras 48 horas de exposición a vancomicina, ésta tan solo mostró una reducción de 1.5 logaritmos en el nº de bacterias adheridas (5.21×10^6 ufc/segmento; control 1.37×10^8 ufc/segmento). En el modelo estático, daptomicina mostró mayor actividad que en el modelo dinámico. A 20 mg/L (40 x CMI) la reducción de la viabilidad bacteriana comparada con el control fue de 5 logaritmos (2.92×10 ufc/segmento; control 5.30×10^6 ufc/segmento). A las concentraciones evaluadas, vancomicina no mostró actividad frente a la biocapa bacteriana (2.66×10^6 ufc/segmento a 20 mg/L; control 5.30×10^6 ufc/segmento).

40 Conclusiones: Utilizando modelos *in vitro* dinámico/estático, daptomicina mostró mayor actividad frente a biocapas de *S. epidermidis* sobre catéteres de poliuretano.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo (1) para el estudio dinámico de biocapas **caracterizado** porque comprende:

- un cuerpo alargado (2) realizado en material transparente, que dispone de:
 - i. al menos una cavidad (12) destinadas a alojar las muestra (9) de segmento de catéter,
 - ii. al menos una ranuras (11) que unen entre sí las cavidades (12) y que están dispuestas dos a dos generando un circuito en forma de serpentín.
- dos tapas (3) ubicadas en cada lateral del cuerpo (2),
- dos juntas (4) ubicadas entre cada tapa (3) y el cuerpo (2) destinadas a evitar fugas,
- medios de fijación (6) encargados de fijar las tapas (3) y las juntas (4) al cuerpo (2),
- dos conectores roscados (5) con forma de espiga para permitir encajar el extremo del conducto utilizado, situados a cada uno en los extremos del cuerpo (2), que permiten la entrada del líquido desde un mecanismo externo de bombeo (10) al dispositivo (1),
- al menos un tapón receptor (7), situado en una de las tapas (3) y encargado de alojar la varilla (13).
- al menos un tapón portador (8) que se aloja en la otra tapa (3) ubicada en el lado opuesto del cuerpo (2) que comprende una varilla (13) portadora de una muestra (9) de segmento de catéter a estudiar.

2. Dispositivo (1) para el estudio dinámico de biocapas según reivindicación 1 **caracterizado** porque el tapón receptor (7) comprende una junta tórica (14) destinada a evitar fugas de líquido.

3. Dispositivo (1) para el estudio dinámico de biocapas según reivindicación 2 **caracterizado** porque el tapón receptor (7) adicionalmente comprende un rebaje cónico (15) destinado a dirigir la punta de la varilla (13) hacia un orificio (16) donde queda alojada.

4. Método estudio dinámico de biocapas **caracterizado** porque comprende los siguientes pasos:

- se ubica la muestra (9) de segmento de catéter donde crecerá la biocapa en la varilla (13) del tapón portador (8),
- se coloca la muestra de segmento de catéter (9) en la cavidad (12) atravesando el cuerpo (2), las tapas (3) y las juntas (4) dirigiendo la punta de la varilla (13) hacia el tapón receptor (8) ubicado al otro lado del cuerpo (2),
- la punta de la varilla (13) es conducida al orificio (16) del tapón receptor (6) mediante el rebaje cónico (15), la junta tórica (14) sella el conjunto evitando fugas,
- una vez colocada la muestra (9) de segmento de catéter se pone en funcionamiento el mecanismo externo de bombeo (10) que abastece de líquido al dispositivo (1), creando así las condiciones para el cultivo controlado de biocapas sobre la muestra de segmento de catéter (9).

5. Método estudio dinámico de biocapas según reivindicación 6 **caracterizado** porque el mecanismo externo de bombeo (10) regula el flujo de fluido desde un depósito (17) hacia el dispositivo (1) y desde éste a un depósito de drenaje (18).

6. Método estudio dinámico de biocapas según reivindicación 6 **caracterizado** porque el mecanismo externo de bombeo (10) introduce microorganismos o agentes biocidas en el fluido que está en contacto con la muestra de segmento de catéter (9).

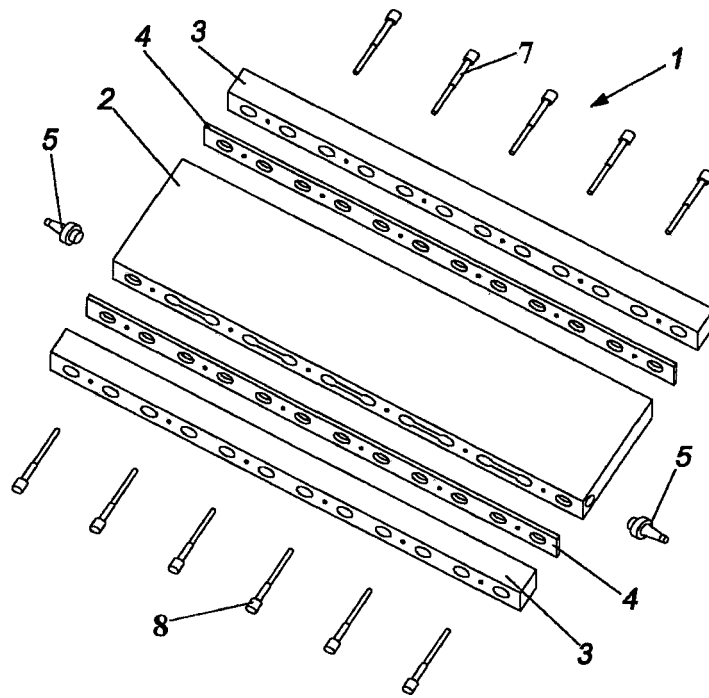


FIG. 1

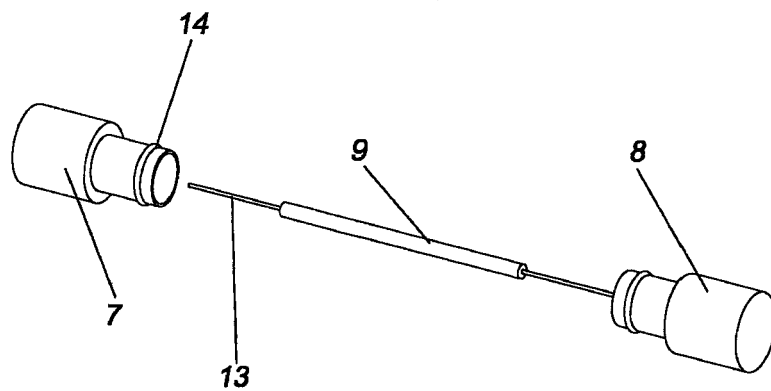
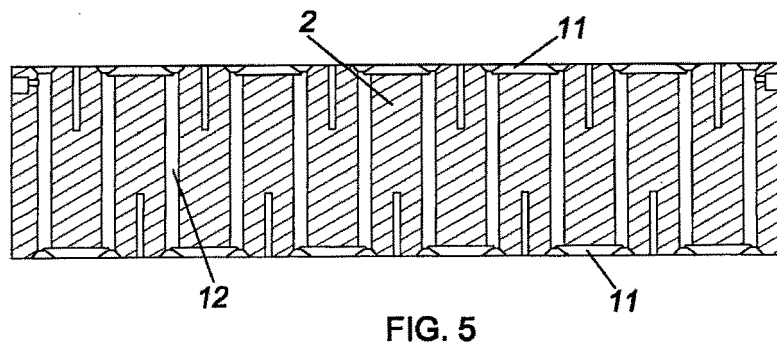
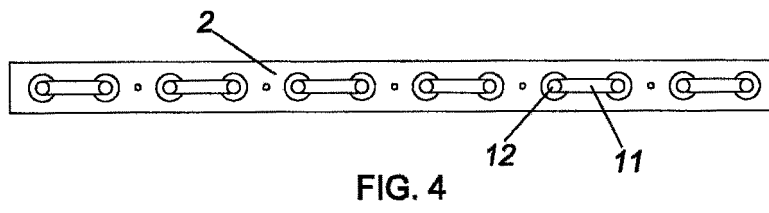
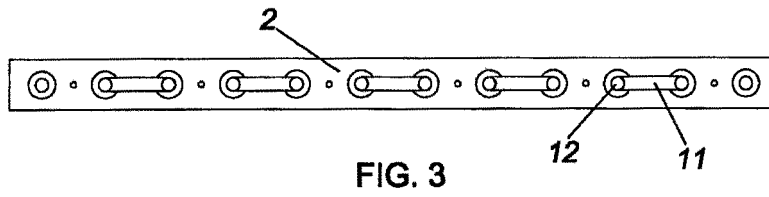


FIG. 2



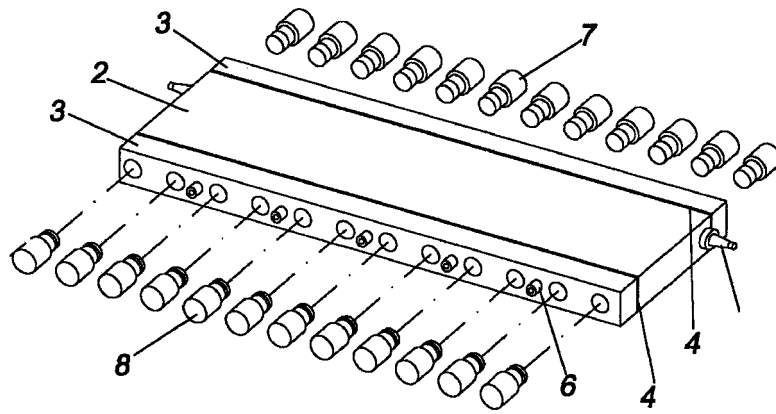


FIG. 6

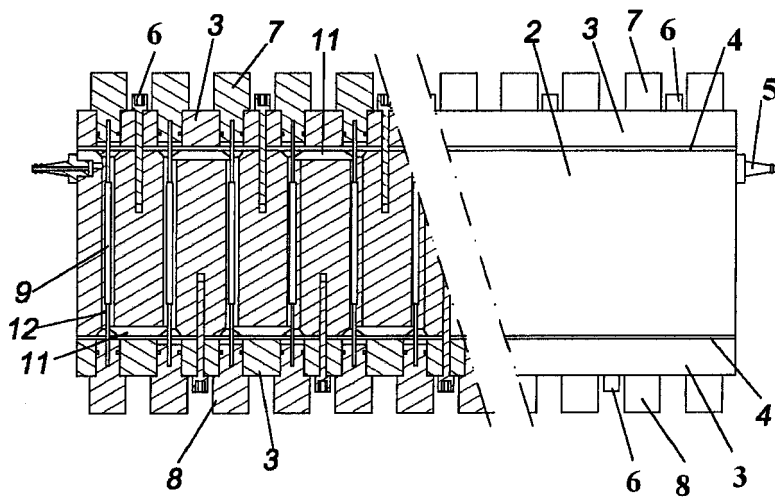


FIG. 7

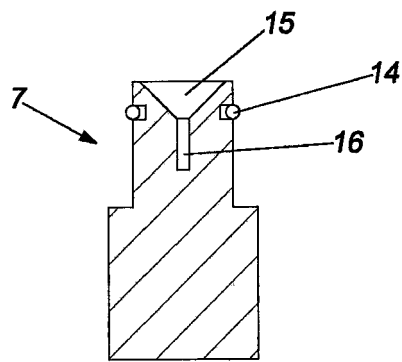


FIG. 8

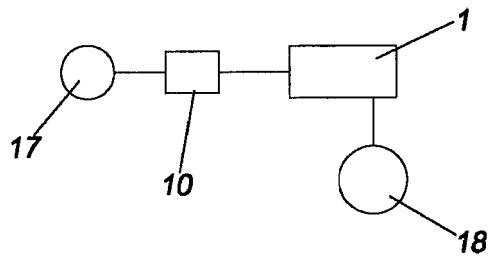


FIG. 9



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 200803508

②² Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2008

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | WO 2006063176 A2 (US GOV HEALTH & HUMAN SERV et al.) 15.06.2006, página 21, línea 16 – página 22, línea 4; figuras 1-4. | 1-6 |
| A | US 6361963 B1 (SMITH KELLY S et al.) 26.03.2002, columna 3, línea 1 – columna 6, línea 53; figuras 1-4. | 1-6 |
| A | US 2006166358 A1 (CERI HOWARD et al.) 27.07.2006, párrafos [0031]-[0066]; figura 3. | 1-6 |
| A | US 2001049975 A1 (CERI HOWARD et al.) 13.12.2001, párrafos [0009]-[0055]; figuras 1-5. | 1-6 |
| A | EVANS y HOLMES. "In vitro modeling of a biomaterial associated Staphylococcal biofilm". Advances in peritoneal dialysis. Vol. 3, p. 93, 1987. | 1-6 |

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
04.03.2011

Examinador
B. Tejedor Miralles

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

G01N33/48 (01.01.2006)

C12Q1/00 (01.01.2006)

C12M3/00 (01.01.2006)

B01L3/00 (01.01.2006)

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

G01N 33/48, C 12Q 1/00, C 12M 3/00, B 01L 3/00, B01L

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, NPL, XPESP, XPIEE, XPAIP, BIOSIS, INTERNET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 04.03.2011

Declaración

| | | |
|---|----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-6 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-6 | 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 | WO 2006063176 A2 (US GOV HEALTH & HUMAN SERV et al.) | 15.06.2006 |
| D02 | US 6361963 B1 (SMITH KELLY S et al.) | 26.03.2002 |
| D03 | US 2006166358 A1 (CERI HOWARD et al.) | 27.07.2006 |
| D04 | US 2001049975 A1 (CERI HOWARD et al.) | 13.12.2001 |
| D05 | EVANS y HOLMES. "In vitro modeling of a biomaterial associated Staphylococcal biofilm". Advances in peritoneal dialysis. Vol. 3, p. 93, 1987. | 1987 |

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

Reivindicación 1:

Se considera como estado de la técnica más cercano al objeto de la invención el documento D01. Dicho documento describe un reactor de crecimiento dinámico de biocapas con drenaje de flujo que proporciona un flujo constante a través de catéteres de distinto tamaño y tipo. Consta de un cuerpo con posibilidad de 4 cámaras de reacción. Cada cámara dispone de un hueco donde situar los segmentos de catéter, que se cierra con una tapa transparente hermética. El segmento de catéter va conectado a las tomas de paso del líquido dentro del dispositivo, ya que cada cámara posee una toma de entrada y otra de salida para la circulación del fluido. Las tomas son conectores roscados que permiten la entrada de líquidos desde un mecanismo externo de bombeo al dispositivo. Se diferencia del dispositivo de la reivindicación 1, básicamente en que la muestra de segmento de catéter no está dispuesta en la varilla de un tapón portador y tampoco dispone de un tapón receptor que aloje la varilla; sino que se haya unida al conducto de paso del fluido (página 21, línea 16 - página 22, línea 4; figuras 1-4). El efecto técnico que se consigue es disponer la muestra independientemente del conducto de bombeo del líquido, ya que de esta manera se puede extraer dicha muestra sin desmontar el circuito de líquido. Por lo tanto, el problema técnico planteado es como tratar de forma individual cada muestra independientemente del bombeo de fluido que se realice sobre la misma. Dicho problema no se haya resuelto en ninguno de los documentos recuperados del estado de la técnica. Por lo tanto, dicha reivindicación presenta novedad y actividad inventiva según los artículos 6 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.

El documento D02 divulga un dispositivo para crecer biocapas de forma dinámica, que consiste en un cuerpo con dos superficies laterales opuestas con varias cámaras donde se alojan unas piezas rectangulares de acero sobre las que se forma la biocapa. Cada habitáculo posee un par de orificios enfrentados para la entrada y salida del fluido. La bandeja se cubre con una tapa hermética transparente. La diferencia con el documento base estriba en que la muestra de catéter no se dispone sobre una varilla que va insertada en un tapón, sino que parece sujetarse a las entradas y salidas del fluido (columna 3 líneas 1-columna 6, línea 53; figuras 1-4). Además la extracción de las muestras no puede realizarse de forma individual.

El documento D03 divulga un equipo para la incubación de biocapas que consiste en una tapa con unas protuberancias que se acopla a una caja que contiene un líquido. En la caja se definen una serie de canales que reciben a las proyecciones. La tapa es hermética. Cada canal lleva un drenaje. Se diferencia del documento base en que las muestras van unidas a una tapa y no pueden ser tratadas de forma individual (párrafos [0031] - [0066]; figura 3).

El documento D04 divulga un aparato y método para estudiar los efectos de materiales en la formación de biocapas sobre catéteres. El aparato consta de una caja adaptada para recibir una tapa. En la tapa se disponen una serie de catéteres en forma de arco. Una vez se ajusta la tapa a la caja, los segmentos de catéter entran en contacto con el líquido que se encuentra en unos canales paralelos formados en la caja. El bombeo puede ser de un cierto líquido o de microorganismos.

El documento D05 divulga un dispositivo Robbins modificado que consta de un cuerpo alargado en cuya tapa se introducen una serie de tapones situados en los orificios respectivos. Los tapones incorporan en la parte introducida una muestra en forma de disco cuya superficie está expuesta al fluido que fluye por el canal interior (figura 2).

En ninguno de los documentos citados, que reflejan el estado de la técnica anterior más próximo al objeto de la solicitud, se han encontrado presentes todas las características técnicas que se definen en la reivindicación 1 de la solicitud. Asimismo, se considera que las características diferenciales no parecen derivarse de una manera evidente de ninguno de los documentos citados, ni de manera individual ni mediante una combinación evidente entre ellos. Por todo lo anterior, se concluye que la reivindicación 1, y por consiguiente, todas sus dependientes, así como la reivindicación 4 de método y sus dependiente satisfarían los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6 y 8.1 de la ley de patentes 11/1986.