

(12) **PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2020.12.21</b>	(73) Titular(es): <b>UNIVERSIDADE DO MINHO LARGO DO PAÇO 4704-553 BRAGA</b>	<b>PT</b>
(30) Prioridade(s):		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2022.06.21</b>	(72) Inventor(es): <b>ANA CRISTINA BRAGA PINHEIRO DANIEL ALEXANDRE DA SILVA MADALENA ANTÓNIO AUGUSTO MARTINS DE OLIVEIRA SOARES VICENTE</b>	<b>PT PT PT PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: /	<b>ÓSCAR LEANDRO DA SILVA RAMOS</b>	<b>PT</b>
	(74) Mandatário: <b>MARCO ALEXANDRE GOMES DA SILVA PIRES DE SOUSA RUA QUINTA DO MONTE, 96 - 1º DTO. 4805-151 CALDAS DAS TAIPAS</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **MODELO DINÂMICO DE DIGESTÃO GÁSTRICA E PROGRAMA DE COMPUTADOR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UM MODELO GÁSTRICO MODULAR IN VITRO COM NATUREZA DINÂMICA E ANÁLISE IN SITU, PARA MONITORIZAÇÃO EM TEMPO REAL DO PROCESSO DE DIGESTÃO DE ALIMENTOS, SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA, COMPOSTOS BIOATIVOS E FÁRMACOS. ESTE MODELO COMPREENDE PELO MENOS 7 MÓDULOS CAPAZES DE REPLICAR AS CONDIÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS QUE OCORREM AO LONGO DA DIGESTÃO NO ESTÔMAGO HUMANO. A ENTRADA DO ESTÔMAGO ARTIFICIAL (4) PERMITE A ADIÇÃO DAS AMOSTRAS DE ALIMENTOS OU FÁRMACOS, ASSIM COMO DAS SOLUÇÕES ELETROLÍTICAS E ENZIMÁTICAS. APÓS DIGESTÃO DAS AMOSTRAS POR AÇÃO DO PADRÃO DE BANDAS PERISTÁLTICAS (8), ESTAS SÃO ENCAMINHADAS PELA SAÍDA (7) PARA POSTERIOR ANÁLISE NA CÂMARA DE ANÁLISE (18), COMPOSTA PELO SENSOR DE NÍVEL (17) E ESTRUTURA DE SUPORTE DA SONDA DE FIBRA ÓTICA (16), E POSTERIORMENTE, ELIMINADAS PELA SAÍDA DO SISTEMA (21 E 30). ESTE MODELO DE DIGESTÃO PERMITE ASSIM REDUZIR O ESFORÇO E TEMPO DE ANÁLISE E CUSTOS ASSOCIADOS.

## RESUMO

### MODELO DINÂMICO DE DIGESTÃO GÁSTRICA E PROGRAMA DE COMPUTADOR

Os modelos de digestão *in vitro* são amplamente utilizados como alternativa aos estudos *in vivo* tendo em conta que a sua aplicação é mais célere, menos dispendiosa, não requer tanto esforço e não levanta quaisquer questões éticas. Apesar do recente desenvolvimento de diversos modelos de digestão anatomicamente precisos e com comportamento dinâmico, é ainda possível identificar diversos desafios. A presente invenção diz respeito ao desenvolvimento de um modelo gástrico *in vitro* modular com natureza dinâmica com análise *in situ*, através de espectroscopia de luz ultravioleta-visível-próximo do infravermelho (UV-VIS-NIR) de modo a colmatar alguns desses desafios. Este modelo irá ser capaz de replicar as condições físico-químicas que ocorrem no estômago humano, nomeadamente as suas contrações peristálticas assim como as suas características anatómicas e fisiológicas. O modelo em causa irá permitir a monitorização em tempo real do processo de digestão de alimentos, sistemas de libertação controlada, compostos bioativos e fármacos, sendo assim uma ferramenta bastante importante em investigação, desenvolvimento e controlo para a indústria alimentar e farmacêutica.

## DESCRIÇÃO

### MODELO DINÂMICO DE DIGESTÃO GÁSTRICA E PROGRAMA DE COMPUTADOR

#### DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a um modelo gástrico *in vitro* dinâmico que irá ser utilizado para avaliar a digestão de alimentos e/ou micro/nanossistemas desenvolvidos para a libertação controlada de compostos bioativos e fármacos. Uma segunda realização da presente invenção refere-se à possibilidade da sua utilização por parte da indústria alimentar e farmacêutica de modo a desvendar os mecanismos associados à digestão gástrica.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Diversos estudos foram realizados, por parte da indústria alimentar e farmacêutica, relacionados com a digestão de alimentos e micro/nanossistemas utilizados para a libertação controlada de compostos bioativos e fármacos de modo a avaliar a forma como atuam com o objetivo de otimizar o seu processo de produção. Isto resulta no desenvolvimento de alimentos funcionais e fármacos mais eficientes (i.e., formas de dosagem de fármacos mais precisas, o que pode resultar na redução de perdas de fármaco durante o processo de digestão) (Mahalakshmi et al., 2020).

Para a realização de tais estudos, têm-se utilizado amplamente modelos de digestão *in vitro* como alternativa aos modelos *in vivo*, para: i) estimar a cinética de libertação de compostos bioativos encapsulados em micro/nanossistemas (Simões, Abrunhosa, et al., 2020); ii) estimar e modular matematicamente os perfis de dissolução de fármacos (Sadati Behbahani et al., 2019); iii) quantificar indiretamente a

toxicidade dos metabolitos libertados durante o processo de digestão (Guo et al., 2020); e para iv) estudar os processos físicos e bioquímicos que ocorrem durante a digestão de alimentos (e.g., a cinética de digestão enzimática, a influência dos movimentos peristálticos, os mecanismos associados à presença de sais biliares e o seu papel na digestão de proteínas, lípidos e carboidratos, entre outros).

Os modelos de digestão *in vitro* podem ser classificados como modelos estáticos, semi-dinâmicos e dinâmicos e apresentam algumas vantagens em comparação aos modelos *in vivo*, uma vez que não apresentam restrições éticas e são mais rápidos e menos dispendiosos (Simões, Martins, et al., 2020).

Os modelos estáticos são as ferramentas de digestão mais simples que usam equipamentos de laboratório rotineiros; eles são adequados para estudos bioquímicos sobre o processo de digestão, não sendo adequados para a realização de estudos cinéticos. Os modelos semi-dinâmicos (*i.e.*, apresentam etapas de digestão estáticas e dinâmicas) e os modelos dinâmicos de digestão *in vitro* são ferramentas de digestão *in vitro* que têm em consideração os processos físico-químicos da digestão, e.g., contrações gástricas e intestinais, ajuste gradual do pH, esvaziamento gástrico gradual, entre outros, simulando assim as condições presentes no trato gastrointestinal humano, permitindo estudos cinéticos de digestão de alimentos e micro/nanossistemas (Madalena et al., 2019; Mulet-Cabero et al., 2020).

É possível encontrar descritos na literatura diferentes modelos de digestão *in vitro* e, até ao desenvolvimento de um modelo padrão de digestão *in vitro*, diferentes modelos têm sido utilizados por diferentes grupos de investigação,

impossibilitando assim efetuar comparações precisas entre diferentes estudos.

O estado da arte abrange o desenvolvimento de um modelo estático de digestão *in vitro* padronizado, baseado em dados *in vivo*, que permitiu a realização de estudos interlaboratoriais, assim como estudos relacionados com desenvolvimento de novos modelos gástricos dinâmicos *in vitro*.

Assim, o foco de tais avanços na área tem-se relacionado com a replicação das características anatómicas e físicas do sistema digestivo humano, o que resulta no: i) desenvolvimento de modelos gástricos *in vitro* com a mesma anatomia do estômago humano apresentando assim diferentes compartimentos gástricos (i.e., corpo, antro, esfíncter pilórico, etc.); ii) desenvolvimento de diferentes mecanismos peristálticos; e iii) no uso de materiais flexíveis, entre outros. Além disso, tais avanços irão produzir resultados de digestão *in vitro* mais fiáveis, apresentando assim uma melhor correlação *in vitro/in vivo*.

Contudo, apesar de todos os avanços relacionados com o desenvolvimento de novos modelos de digestão *in vitro* e com a padronização do processo de digestão *in vitro*, ainda existem alguns desafios que necessitam de ser abordados de modo a obter dados de digestão mais fiáveis e que apresentem uma maior correlação *in vitro/in vivo*. Por exemplo, são retiradas várias amostras durante o processo de digestão *in vitro* e, como sua análise muitas vezes não pode ser feita de imediato, as amostras são mantidas a baixas temperaturas através de banhos de gelo ou congelação por azoto líquido para interromper a atividade enzimática. Estas transições térmicas podem alterar significativamente, por exemplo, os perfis de

libertação de compostos bioativos; de facto, existem algumas evidências científicas que mostram que baixas temperaturas podem promover a desnaturação de proteínas, por exemplo na  $\beta$ -lactoglobulina (Davidovic et al., 2009), o que pode induzir uma libertação precoce de compostos bioativos o que, conseqüentemente, resulta numa superestimação da cinética de libertação de compostos bioativos.

Nos protocolos de digestão *in vitro* são também utilizados outros métodos de análise rotineiros para caracterizar as amostras e/ou quantificar a quantidade da amostra absorvida. Por exemplo, a amostra é diluída para analisar o tamanho e distribuição das partículas, ou é realizada uma centrifugação/diálise da amostra para estimar a percentagem de amostra absorvida, assim como filtração ou diluição em solventes orgânicos se o objetivo for a utilização de cromatografia líquida. Isto significa que os procedimentos de preparação de amostras podem induzir tensões mecânicas indesejadas nas amostras que, por sua vez, podem alterar os resultados da digestão *in vitro* (Pinheiro et al., 2017).

Além disso, o uso de solventes orgânicos, e.g. clorofórmio, como um método de preparação de amostras para análise implica a adoção de medidas de descarte de resíduos a fim de minimizar o seu impacto no meio ambiente e, conseqüentemente, aumentar o custo do procedimento de digestão *in vitro*.

Podem ser encontrados alguns documentos relevantes nesta área relacionados com o desenvolvimento de modelos de estômago *in vitro* realistas com precisão anatômica e flexíveis. Por exemplo, o pedido de patente EP2884480A1 descreve o desenvolvimento de um estômago artificial e intestino delgado utilizando materiais flexíveis (e.g. borracha de silicone) com um sistema de contração de íris (*i.e.* devido à sua semelhança

com o mecanismo que os dispositivos óticos utilizam para controlar a quantidade de luz que é transmitida). Não é mencionado no documento a utilização de nenhum atuador eletroativo, pneumático ou robótico... *Soft Robotic*. Além disso, não possui um sistema de análise em tempo real o que implica a utilização de técnicas analíticas *ex situ*, o que aumenta o tempo de trabalho e, dependendo da ferramenta analítica escolhida, a análise da digestão *in vitro* torna-se mais dispendiosa e a gestão de resíduos deve ser tida em consideração se, por exemplo, for utilizada cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Em relação ao estômago artificial, o documento EP 2884480 levou em consideração as dobras longitudinais internas (i.e., rugosidades).

O pedido de patente CN109722464A descreve o desenvolvimento de um esófago, estômago e duodeno *in vitro* utilizando materiais flexíveis (e.g. silicone). Relativamente ao estômago *in vitro*, este é composto por dobras internas, os sucos gástricos são secretados em diferentes locais do corpo do estômago e o mecanismo de contração é composto por um conjunto de rolos que contraem as paredes do estômago. O esófago e estômago *in vitro* flexíveis (i.e. usando gel de sílica ou borracha) com um sistema de contração baseado na aplicação de rolos que aplicam pressão à parede do estômago é também descrito no pedido de patente CN108735060. Considerando a matéria divulgada em ambos os documentos, um especialista na área não pode prever o uso de qualquer atuador eletroativo, pneumático ou robótico... *Soft Robotic*. Além disso, não possui um sistema de análise em tempo real, o que implica que técnicas analíticas *ex situ* devem ser utilizadas, o que aumenta o tempo de trabalho e o custo da análise, como mencionado anteriormente.

O pedido de patente CN108172091A descreve o desenvolvimento de um estômago artificial flexível (*i.e.* feito de gel de sílica) com um sistema de contração composto por um conjunto de calhas guia que exercem pressão na parede do estômago. Este é outro exemplo de um modelo de estômago *in vitro* realista com precisão anatômica e flexível que não possui um sistema de análise em tempo real, o que aumenta o tempo de trabalho e torna a análise mais dispendiosa, conforme mencionado anteriormente.

Não obstante, não há dúvida de que, apesar de sua contribuição significativa para a área através do desenvolvimento de sistemas de digestão *in vitro* próximos da realidade, um especialista na técnica reconhece que nenhum dos documentos mencionados anteriormente apresenta um sistema de análise em tempo real e, como tal, o protocolo torna-se mais trabalhoso e torna a análise mais dispendiosa, conforme mencionado anteriormente.

Uma possível solução para os desafios discutidos anteriormente seria a incorporação de um sistema de análise em tempo real que pudesse detetar e quantificar a libertação de metabolitos que resultam da digestão de alimentos ou a libertação de compostos bioativos/fármacos a partir de micro/nanossistemas, tornando assim o armazenamento e preparação de amostras obsoletos. Até ao momento, e apesar de todos os esforços realizados para desenvolver um modelo gástrico *in vitro* mais realista, nenhum dos modelos existentes está equipado com um sistema de análise em tempo real. Assim, esta invenção pretende solucionar os desafios acima mencionados através da incorporação de um sistema analítico de fibra ótica UV-VIS-NIR capaz de realizar análises do processo de digestão em tempo



real, reduzindo assim o trabalho de análise e o custo por ensaio.

### **DESCRIÇÃO GERAL**

A presente invenção refere-se a um modelo gástrico *in vitro* modular e dinâmico com análise *in situ*. Particularmente, será possível analisar em tempo real a digestão de alimentos, micro/nanossistemas para a entrega controlada de compostos bioativos e fármacos. Uma vez que nenhuma preparação de amostra é necessária, este modelo promove um sistema mais realista, mais próximo do comportamento gástrico *in vivo*, e uma análise mais precisa e célere. Além disso, é necessário menos trabalho intensivo (*i.e.* não requer preparação de amostras), o que reduz o custo por análise e torna o sistema mais ecológico (*i.e.* não há necessidade de descartar solventes orgânicos). Em linhas gerais, este modelo será composto por pelo menos 7 (sete) módulos capazes de replicar as condições físico-químicas que ocorreram ao longo do estômago humano em relação às contrações peristálticas (*i.e.* através da aplicação de, por exemplo, atuadores eletroativos), características anatômicas (*i.e.* a forma "J" e tamanho do estômago) e fisiológicas (*e.g.* movimentos peristálticos gástricos, retropulsão, moagem mecânica, digestão química, entre outros). Para além disso, este modelo estará conectado a um sistema analítico de fibra ótica UV-VIS-NIR *in situ* para monitorizar em tempo real o processo de digestão de alimentos, sistemas de libertação controlada, compostos bioativos e fármacos, sendo uma importante ferramenta para as indústrias alimentar e farmacêutica. Particularmente, o modelo compreende uma entrada de amostras (módulo 1); um modelo de estômago artificial com sistema de contração eletroativa peristáltica (módulo 2); um suporte de elétrodo de pH; um filtro pilórico, um suporte de fibra ótica, saída de amostra e sensor de nível de líquidos

(módulo 4); uma plataforma de suporte do módulo 3 e 4 (módulo 5); garras de suporte de banda peristáltica (módulo 6) e uma plataforma de suporte de electroválvula (módulo 7). Este modelo gástrico *in vitro* pode ser aplicado para estudar em tempo real: i) a cinética de libertação de compostos bioativos e/ou fármacos; ii) dissolução de compostos bioativos e/ou fármacos *in situ*; iii) digestão de produtos alimentares e/ou fármacos e quantificação da libertação dos seus metabolitos; iv) a influência de tensões mecânicas durante a digestão gástrica *in vitro*; v) os fenómenos mecânicos que ocorrem durante a digestão gástrica *in vitro* (e.g. retropulsão); e vi) os mecanismos bioquímicos da digestão gástrica, entre outros.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS**

A fim de explicar as realizações da presente invenção ou as soluções técnicas no estado da arte de forma mais clara, a seguir serão brevemente apresentados os desenhos que necessitam de ser usados na descrição das realizações ou do estado da arte. Obviamente, os desenhos na descrição a seguir são apenas algumas realizações da presente invenção. Para aqueles que são especialistas na técnica, outros desenhos podem ser obtidos com base nesses desenhos sem trabalho criativo.

A Figura 1 corresponde a uma ilustração esquemática do modelo gástrico *in vitro*.

A Figura 2 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 1.

A Figura 3 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 2.

A Figura 4 corresponde a uma ilustração esquemática do dispositivo de imersão em latex líquido.

A Figura 5 corresponde a uma ilustração esquemática do molde do estômago como uma técnica de produção alternativa.

A Figura 6 corresponde a uma ilustração esquemática do sistema de contração eletroativo.

A Figura 7 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 3.

A Figura 8 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 4.

A Figura 9 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 5.

A Figura 10 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 6.

A Figura 11 corresponde a uma ilustração esquemática do módulo 7.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Esta invenção está relacionada com desenvolvimento de um modelo modular e dinâmico de digestão gástrica *in vitro* com a capacidade de simular as condições físico-químicas do estômago humano, o que implica, pelo menos, a existência de movimentos peristálticos, filtragem pilórica, mudanças graduais de pH e esvaziamento gradual do estômago. Este sistema permite analisar, em tempo real, a digestão de alimentos, sistemas de liberação controlada de compostos bioativos e fármacos, sendo, portanto, uma importante ferramenta para as indústrias alimentar e farmacêutica.

Além disso, também será possível analisar em tempo real os micro/nanossistemas para a libertação controlada de compostos bioativos e fármacos. Uma vez que não é necessária a preparação da amostra, este modelo promove uma análise mais rápida e menos trabalhosa, reduzindo o custo por análise, além de ser mais ecológico, uma vez que não utiliza nenhum solvente para a preparação da amostra (e.g. não há necessidade de descartar solventes orgânicos).

Particularmente, este modelo será composto por pelo menos 7 módulos capazes de replicar as condições físico-químicas que ocorrem ao longo do estômago humano em relação às contrações peristálticas (*i.e.* através da aplicação de, por exemplo, atuadores eletroativos), às características anatômicas (*i.e.* forma "J" e tamanho do estômago) e fisiológicas (e.g. movimentos peristálticos, retropulsão, moagem mecânica, digestão química, entre outros). Para além disso, encontra-se conectado a um sistema analítico de fibra ótica UV-VIS-NIR *in situ* para monitorizar em tempo real o processo de digestão de alimentos, sistemas de libertação controlada, compostos bioativos e fármacos, sendo uma importante ferramenta para as indústrias alimentar e farmacêutica.

Especificamente, o modelo gástrico dinâmico modular é um estômago artificial flexível compreendendo pelo menos 7 (sete) módulos e todos eles desenvolvidos usando materiais poliméricos. Mais particularmente, um fluoropolímero sintético selecionado do grupo de politetrafluoroetileno - PTFE, policlorotrifluoroetileno - PCTFE, fluoreto de polivinilideno - PVDF, etileno-tetrafluoroetileno - ETFE, etileno propileno fluorado - FEP, perfluoroalcoxi alceno - PFA, entre outros. No entanto, um especialista na técnica sabe que o material polimérico usado pode ser qualquer outro material polimérico

que apresente uma alta resistência química e pode ser produzido usando um torno elétrico ou técnicas de produção alternativas (e.g. moldagem por injeção, moldagem rotacional, moldagem por extrusão de sopro, moldagem por extrusão de injeção, entre outros, dependendo do material a ser utilizado).

O modelo gástrico *in vitro* completo pode ser visto na Figura 1 e, referindo-se aos desenhos que a acompanham, o modelo gástrico compreende:

- adaptador de tubo de silicone (1);
- tampa roscada (2);
- sistema de acoplamento módulo 2 (3);
- entrada de solução eletrolítica e enzimática assim como da amostra (4);
- curvatura maior do estômago artificial (5);
- menor curvatura do estômago artificial (6);
- saída da digestão (7);
- padrão das bandas peristálticas (8);
- câmara de contração (9);
- eletrodo positivo (10);
- eletrodo negativo (11);
- eletrodo de pH (12);
- adaptador de tubo (13) para ajuste de pH;
- rosca macho (14);
- estrutura cilíndrica (15);

- suporte de sonda de fibra óptica (16);
- sensor de nível (17);
- câmara de análise (18);
- rosca fêmea (19);
- piloro (20);
- saída de amostra (21)
- curvatura do suporte (22);
- transdutor (23);
- sistema de junta de encaixe (24);
- sistema de junta de encaixe do módulo 5 (25);
- peça central (26);
- garras para travar o sistema de contração eletroativa (27);
- encaixe da eletroválvula (28)
- peça de suporte da eletroválvula (29);
- saída da amostra (30); e
- eletroválvula (31).

O Módulo 1, que é ilustrado na Figura 2, é construído em PTFE e corresponde à entrada da amostra. Para o propósito da presente invenção, a amostra a ser analisada é selecionada a partir de alimentos, tais como leite, iogurte, micro/nanoestruturas (e.g. micro/nanoestruturas com base proteica, lipídica ou polissacarídica ou micro/nanocomplexos formados através da mistura de micro/nanoestruturas com diferentes naturezas - e.g., emulsões lipídicas com emulsificantes proteicos), produtos farmacêuticos ou suas

misturas. Numa realização preferencial da presente invenção, as soluções eletrolíticas serão constituídas por sais de ácido clorídrico (KCl), fosfato monopotássico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ), cloreto de sódio (NaCl), cloreto de magnésio hexa-hidratado ( $\text{MgCl}_2(\text{H}_2\text{O})_6$ ), carbonato de amoníaco ( $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ) e cloreto de cálcio di-hidratado ( $\text{CaCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$ ) e a solução enzimática composta por pepsina e lipase gástrica.

Este módulo é composto por uma estrutura cilíndrica com um diâmetro externo entre 20 e 30 mm e um diâmetro interno entre 15 e 25 mm com uma tampa roscada (2) e um adaptador de tubo (1), de preferência um tubo de silicone provido de um diâmetro entre 1 e 5 mm, onde são inseridos dois tubos distintos, através da aplicação de um conector de tubo em "Y" não mostrado nas Figuras, que corresponde à entrada de diversos eletrólitos. Para o propósito da presente invenção, este módulo pode ser disposto em qualquer forma geométrica. No entanto, a secção final da estrutura deve ser ajustável de forma a ser compatível com sua inserção na seção circular do estômago através do sistema de acoplamento do módulo 2 (3). Numa realização preferencial da presente invenção, a solução eletrolítica selecionada para ser usada é KCl,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , NaCl,  $\text{MgCl}_2(\text{H}_2\text{O})_6$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  e  $\text{CaCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2$  e a solução enzimática é composta por pepsina e lipase gástrica. Essas secreções são bombeadas para o modelo gástrico a uma taxa constante variando entre 0,05 e 10 ml/min para o módulo 2, onde ocorre a entrada de amostra (4), solução eletrolítica e enzimática.

O Módulo 2, ilustrado na Figura 3, corresponde ao modelo de estômago artificial que é responsável pelo armazenamento, mistura, moagem, digestão enzimática e transporte (i.e. através das contrações peristálticas) da amostra durante o

processo de digestão *in vitro* através da saída da digestão (7). Este módulo é produzido usando uma impressora 3D de modelagem de deposição fundida (FDM) para imprimir um modelo do estômago, criado com o auxílio de técnicas de desenho assistido por computador (CAD), com as dimensões do estômago humano que são amplamente relatadas na literatura (Li et al., 2019; Wilson & Stevenson, 2019). Possui um formato em "J", semelhante ao estômago humano, apresentando assim as diferentes características anatómicas gástricas, e.g., corpo, antro, esfíncter pilórico, a pequena (6) e grande curvatura (5), devendo possuir um sistema de contração peristáltica eletroativo que se baseia em atuadores mecânicos e é descrito no estado da técnica. O modelo CAD é então impresso em 3D usando filamentos de suporte solúveis em água (por exemplo, álcool polivinílico - PVA) que podem ser impressos em 3D. O modelo do estômago é subsequentemente mergulhado em látex líquido, ou material semelhante (por exemplo, silicone, nitrilo, borracha sintética de polietileno clorossulfonado - CSPE, borracha de etileno propileno dieno - EPDM, borracha de butilo, entre outros), devido à sua resistência química e propriedades elásticas, e é colocado em rotação a uma velocidade constante variando de 30 a 50 rpm para homogeneizar a camada de látex usando um dispositivo imerso representado na Figura 4.

Este dispositivo foi desenvolvido especificamente para a presente invenção e é composto por um motor DC (32), uma peça de suporte esquerda (33), um conector central (34), uma peça de suporte direita e um conector de motor a passo (35), um acoplador do motor a passo (36), um fixador de suporte (37), um suporte de rolamento (38), um apoio de suporte (39), um apoio para suporte esquerdo (40), um acoplador do molde (41), um apoio para o suporte direito (42), um suporte de motor a passo



(43), um motor a passo (44) e uma estrutura de suporte (45). Uma pistola de ar quente é usada com uma temperatura que pode variar entre os 40 a 60 °C durante cerca de 5 min para secar a camada de látex (Hill, 2018). Alternativamente, é possível utilizar um forno com temperaturas que variam entre 40 e 60°C. Este procedimento é repetido pelo menos 5 vezes para atingir uma camada de látex de pelo menos cerca de  $1,0 \pm 0,5$  mm para que possa ser mecanicamente resistente. O número de mergulhos dependerá da viscosidade do latex.

Alternativamente, uma técnica de moldagem de borracha pode ser usada para produzir o modelo de estômago flexível. Para isso, um molde pode ser impresso em 3D compreendendo uma peça oca em forma de estômago e uma peça em formato de estômago menor e interna (Figura 5). A diferença de tamanho entre as duas peças em forma de estômago irá definir a espessura da parede do estômago (52). Desta forma, o molde do estômago é composto por um molde do estômago externo (46), uma guia de alinhamento horizontal (47), pontos de ancoragem do molde interno do estômago (48), um molde do estômago interno (49), uma guia de alinhamento vertical (50) e uma guia de alinhamento vertical do molde do estômago interno (51). O estômago de borracha pode então ser separado do molde usando uma solução de, por exemplo, NaOH 0,1 M como um agente de libertação ou qualquer outro agente de libertação apropriado. As duas peças de borracha podem então ser conectadas através da aplicação de mais borracha líquida nas junções.

O estômago de borracha é então colocado a temperatura ambiente (24-27 °C), preferencialmente 25 °C, por um período que varia de 12 a 24 h. Posteriormente, pode ser colocado em água em temperaturas variando de 70 a 95 °C com agitação magnética constante variando de 200 a 500 rpm para promover a dissolução do PVA, tendo em consideração que altas temperaturas e

agitação promovem uma dissolução mais rápida do PVA com base no procedimento relatado por Lin et al., 2014. Alternativamente, se uma técnica de moldagem for usada, não é necessário dissolver o PVA.

Assim que o PVA esteja completamente dissolvido, o estômago de borracha passa por um tratamento de cloração para remover a sua adesividade. Dessa forma, um procedimento utilizado no estado da técnica menciona uma solução de hipoclorito de sódio (com uma concentração de cloro variando de 10 a 20%), ácido clorídrico a 25% e uma solução aquosa preparada na proporção de 2: 1: 100, respectivamente. O estômago artificial flexível é mergulhado nesta solução por 3 min. De seguida, é lavado em uma solução de hidróxido de amoníaco a 2 % e colocado a uma temperatura variando de 35 a 50°C por pelo menos 24 h para secar (Radabutra et al., 2009).

A Figura 6 mostra as bandas peristálticas eletroativas (PB), que estão montadas no módulo 2, e são responsáveis por realizar pelo menos 3 contrações por minuto de forma progressiva. Em particular, o ciclo de contração segue o protocolo devidamente estabelecido pelo estado da técnica, ou seja, de 40% de contração no corpo gástrico a 80% na saída do estômago. Este sistema de contração eletroativa é baseado nos atuadores mecânicos usuais para um especialista na técnica com alterações significativas, e é composto por uma câmara de contração (9) que apresenta um elétrodo positivo (10) e um elétrodo negativo (11), um em cada lado da PB compostos por uma tinta à base de carbono, ou material condutor similar (e.g. tinta prateada) permitindo que uma tensão seja aplicada que, por sua vez, irá contrair a câmara de contração (9), exercendo pressão sobre a estrutura. Devido ao padrão apresentado (8) a estrutura irá curvar, aplicando assim uma

força de contração nas paredes do estômago. Para o presente propósito, o padrão (8) da banda peristáltica possui a forma de diamante. No entanto, esta não é uma forma limitativa dos padrões (8) utilizados. A forma geométrica dos padrões (8) também pode ser selecionada a partir de: forma pregueada, forma de nuvem, etc. É claro que se podem usar outras formas geométricas padrão, considerando toda a adaptação necessária, como é do conhecimento de um especialista na técnica.

De preferência, o sistema de contração eletroativa é produzido com duas folhas de polipropileno orientado biaxialmente (BOPP) ou um termoplástico semelhante (e.g. polietileno - PE, tereftalato de polietileno - PET, entre outros). O padrão (8) apresentado na Figura 6 é então passado para as folhas de BOPP e lacrado por meio de uma impressora 3D adaptada para esse fim de acordo com o procedimento desenvolvido por Mitchell et al. (2019). Assim, pelo menos 2 folhas de poliimida (i.e., Kapton) são usadas na parte superior e na parte inferior das folhas de BOPP para distribuir uniformemente o calor gerado pela cabeça da impressora e para evitar que o plástico derreta completamente.

Após o processo de selagem ser concluído, tanto a câmara de contração (9) quanto a banda peristáltica são preenchidas com um líquido dielétrico (e.g. óleo de transformador ou qualquer outro líquido com excelentes propriedades de isolamento elétrico) usando uma seringa. A abertura da seringa é então fechada com um ferro de solda. Finalmente, os elétrodos (10, 11) são pintados em ambos os lados da câmara de contração (9) (Mitchell et al., 2019). Quando uma alta tensão (V) é aplicada (e.g. entre 1000 e 10000 V), os elétrodos (10, 11) comprimem a câmara de contração que transporta o fluido dielétrico para a banda peristáltica. Devido ao seu padrão (8), a banda peristáltica curva-se, de forma progressiva, devido ao aumento

da pressão, contraindo o estômago artificial. Como alternativa, o mesmo padrão de projeto (8) da Figura 6 pode ser usado com um sistema de ar comprimido. Neste caso, em vez de usar um fluido dielétrico e tensão como mecanismo atuador, pode-se utilizar ar comprimido para obter as contrações peristálticas. Neste caso, a câmara de compressão do desenho não é mais necessária. Como alternativa ao desenho atual para a banda peristáltica, também pode ser possível aplicar a tecnologia de Soft Robotics com base na tecnologia descrita no estado da técnica (US10,006,444 B2).

O módulo 3, ilustrado na Figura 7, é responsável por suportar o eletrodo de pH (12) e também pode ser desenvolvido usando um material polimérico, conforme anteriormente mencionado. Numa realização preferencial da presente invenção, é construído em PTFE e é composto por uma estrutura cilíndrica (15) com um diâmetro externo que varia de 30 a 70 mm, uma espessura que varia de 1 a 5 mm e uma largura entre 50 e 90 mm. Para o propósito da presente invenção, este módulo pode ser disposto em qualquer forma geométrica. No entanto, a secção final da estrutura deve ser ajustável para ser compatível com sua inserção na seção circular do estômago. Apresenta um adaptador tubular (13), preferencialmente em silicone, para que possam ser feitos ajustes de pH, um suporte para o eletrodo de pH (12) e uma rosca macho (14) para que possa ser conectado ao módulo 4. Desta forma, o seu principal objetivo é monitorizar o pH durante a digestão gástrica e conectar o módulo 2 ao módulo 4 (Figura 8).

O módulo 4, ilustrado na Figura 9, é responsável por suportar o suporte da sonda de fibra ótica (16), o sensor de nível de líquidos (17), a saída de amostra (21), uma conexão roscada fêmea (19) para o módulo 3 (Figura 7) e um disco perfurado

apresentado na Figura 8 com um diâmetro que varia entre 30 a 70 mm, apresentando orifícios com diâmetro entre 0,5 e 3 mm para simular o piloro humano (20). Este módulo é desenvolvido com um material polimérico como o módulo anterior. Numa forma de realização preferida da presente invenção, é construído em PTFE e é composto por uma estrutura cilíndrica com um diâmetro externo de 30 a 70 mm e uma largura entre 70 e 110 mm. Este módulo é composto por um espectrofotômetro que fará a análise da digestão em tempo real. Numa forma de realização preferida da presente invenção, o espectrofotômetro utilizado é um espectrofotômetro UV-VIS-NIR. O espectrofotômetro é acoplado a uma sonda de fibra ótica que será conectada à estrutura de suporte de fibra ótica (16) para que a amostra filtrada possa ser analisada na câmara de análise (18). Como tal, o sistema de análise precisa de ser calibrado antes da digestão e os aminoácidos (e.g. leucina ((Darrouzet-Nardi et al., 2013)), ácidos gordos (e.g. padrões de ácidos gordos livres saturados e insaturados) e os padrões de glicose serão utilizados para a análise da digestão de proteínas, lipídios e carboidratos, respetivamente.

Uma vez que a região NIR do espectro é usada para esta análise, os métodos convencionais (quimiométricos) e não convencionais (inteligência artificial) são usados para a interpretação e análise do espectro. Para este propósito, várias técnicas são aplicadas para redução de ruído (e.g. suavização de Savitsky-Golay), remoção de *outlier* (e.g. análise de componente principal - PCA), correção de linha de base (e.g. normalização - SNV), aumento de resolução (e.g. SNV, 1ª e 2ª derivadas), seleção de comprimento de onda (e.g. análise de coeficientes do *partial least squares* - PLS), separação de amostragem (e.g. dendrograma), modelagem por regressão (e.g., regressão PLS, redes neuronais artificiais,

*random forest*,) e avaliação de modelo (e.g. erro médio quadrático da calibração e da previsão, coeficientes de correlação, etc.).

O Módulo 5, Módulo 6 e Módulo 7 são apresentados na Figura 9, Figura 10 e Figura 11, respetivamente. O Módulo 5 é responsável por apoiar os módulos 3 e 4 através da sua curvatura de suporte (22) e serve como peça central onde os módulos 6 e 7 são conectados através de um primeiro sistema de junta de encaixe (24) que é usual para um especialista na técnica, e um transdutor vertical para horizontal para tubos (23). Este módulo 5 tem um comprimento que varia de 100 a 150 mm, largura entre 30 e 60 mm e altura que varia de 30 a 60 mm. Além disso, o Módulo 6 é responsável por suportar o sistema de contração eletroativa e é conectado ao módulo 5 por meio de um segundo sistema de junta de encaixe (25), localizado na peça central (26), que é usual para um especialista na técnica, identificado na Figura 10, e tem um comprimento entre 150 e 200 mm, uma largura entre 100 e 150 mm (*i.e.* na extremidade das garras), uma altura entre 40 e 70 mm nas garras (27) localizados nas faces laterais do Módulo 6 que se destinam a fixar a PB. O módulo 7 é responsável por apoiar a electroválvula (31) colocada no correspondente encaixe de electroválvula (28) por uma peça de suporte de válvula elétrica (29) e é conectada ao módulo 5 de modo a permitir o controlo da saída da amostra (30). Este módulo 7 tem um comprimento que varia de 130 a 160 mm, uma largura entre 30 e 60 mm e uma altura entre 15 e 30 mm. Ambos os módulos são produzidos usando um FDM 3D impresso usando PLA (ácido polilático) ou um termoplástico semelhante compatível com impressão 3D (por exemplo, ABS, nylon, entre outros).

Para controlar todos os componentes eletrônicos do modelo gástrico *in vitro*, um *software*, isto é, uma aplicação *web*, foi desenvolvida para que o modelo gástrico *in vitro* possa ser controlado remotamente, sendo assim possível a consulta dos resultados da digestão e manipulação do sistema serem feitos em diferentes dispositivos e diferentes sistemas operacionais (SO) sem a necessidade de criar uma aplicação diferente para cada SO (*i.e.* para *Windows, MAC, Linux, Android, IOS, etc*). Esta aplicação *web* funciona como uma interface de utilizador para controlar o modelo gástrico *in vitro*. O desenvolvimento desta aplicação *web* também promove a criação de uma base de dados de digestão *in vitro* que pode ser utilizada para encontrar padrões nos dados usando algoritmos de inteligência artificial para a análise de espectros UV-VIS-NIR de digestão *in vitro*. Isso permite que um utilizador crie a sua conta e faça a autenticação na aplicação *web*. Na visualização autenticada da aplicação, o utilizador poderá gerir seu perfil (*e.g.* definir se o perfil é público ou privado) e consultar todos os projetos públicos de digestão *in vitro*. O utilizador também pode criar um projeto que, por sua vez, pode ser definido como um projeto público ou privado e, dentro de cada projeto, o utilizador pode iniciar novas experiências (*i.e.* protocolos de digestão *in vitro*). Isto implica que o componente da nova experiência da aplicação só estará disponível para o utilizador que iniciar o protocolo de digestão *in vitro*. No entanto, o mesmo utilizador pode controlar o processo de digestão simultaneamente em diferentes dispositivos. Os dados de digestão (*i.e.* análise de metabolitos de digestão em tempo real) e todo o estado do *hardware* (*e.g.* se o esvaziamento do estômago estiver a ser realizado) são exibidos em tempo real em todos os dispositivos autenticados. Os dados de digestão são então guardados numa

base de dados na Nuvem (e.g. *google firestore*), que pode ser exportado posteriormente para um *excel*.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados na descrição são indicativos do nível dos especialistas na técnica a que esta invenção se refere. Todas as publicações e pedidos de patente são aqui incorporados por referência na mesma medida em que cada publicação individual ou cada pedido de patente foi especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência. Apesar da invenção ter sido descrita em alguns detalhes através de ilustração e exemplos por uma questão de clareza e compreensão, será evidente que certas mudanças e modificações podem ser praticadas dentro do quadro das reivindicações anexas desta descrição.

#### **REFERÊNCIAS**

- Darrouzet-Nardi, A., Ladd, M. P., & Weintraub, M. N. (2013). Fluorescent microplate analysis of amino acids and other primary amines in soils. *Soil Biology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2012.07.017>
- Davidovic, M., Mattea, C., Qvist, J., & Halle, B. (2009). Protein Cold Denaturation as Seen From the Solvent. *Journal of the American Chemical Society*, 131(3), 1025-1036. <https://doi.org/10.1021/ja8056419>
- Guo, Z., Cao, X., DeLoid, G. M., Sampathkumar, K., Ng, K. W., Loo, S. C. J., & Demokritou, P. (2020). Physicochemical and Morphological Transformations of Chitosan Nanoparticles across the Gastrointestinal Tract and Cellular Toxicity in an *In Vitro* Model of the Small Intestinal Epithelium. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(1), 358-368. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05506>
- Hill, D. (2018). *The Science and Technology of Latex Dipping*.
- Li, Y., Fortner, L., & Kong, F. (2019). Development of a



- Gastric Simulation Model (GSM) incorporating gastric geometry and peristalsis for food digestion study. *Food Research International*, 125(March), 108598. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108598>
- Lin, C. C., Lee, L. T., & Hsu, L. J. (2014). Degradation of polyvinyl alcohol in aqueous solutions using UV-365 nm/S2082- process. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 11(3), 831-838. <https://doi.org/10.1007/s13762-013-0280-6>
- Madalena, D. A., Pereira, R. N., Vicente, A. A., & Ramos, Ó. L. (2019). New Insights on Bio-Based Micro- and Nanosystems in Food. In *Encyclopedia of Food Chemistry* (pp. 708-714). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.21859-3>
- Mahalakshmi, L., Leena, M. M., Moses, J. A., & Anandharamakrishnan, C. (2020). Micro- and nano-encapsulation of  $\beta$ -carotene in zein protein: size-dependent release and absorption behavior. *Food & Function*, 11(2), 1647-1660. <https://doi.org/10.1039/C9FO02088H>
- Mitchell, S. K., Wang, X., Acome, E., Martin, T., Ly, K., Kellaris, N., Venkata, V. G., & Keplinger, C. (2019). An Easy-to-Implement Toolkit to Create Versatile and High-Performance HASEL Actuators for Untethered Soft Robots. *Advanced Science*, 1900178. <https://doi.org/10.1002/advs.201900178>
- Mosadegh, B., Tayi, A. S., Ting, J. M., & Whitesides, G. M. (2018). *High throughput fabrication of soft machines* (Patent No. US10006444B2).
- Mulet-Cabero, A.-I., Egger, L., Portmann, R., Ménard, O., Marze, S., Minekus, M., Le Feunteun, S., Sarkar, A., Grundy, M. M.-L., Carrière, F., Golding, M., Dupont, D., Recio, I., Brodkorb, A., & Mackie, A. (2020). A standardised semi-dynamic *in vitro* digestion method

- suitable for food - an international consensus. *Food Funct.*  
<https://doi.org/10.1039/C9FO01293A>
- Pinheiro, A. C., Gonçalves, R. F., Madalena, D. A., & Vicente, A. A. (2017). Towards the understanding of the behavior of bio-based nanostructures during *in vitro* digestion. *Current Opinion in Food Science*, 15, 79-86.  
<https://doi.org/10.1016/J.COFS.2017.06.005>
- Radabutra, S., Thanawan, S., & Amornsakchai, T. (2009). Chlorination and characterization of natural rubber and its adhesion to nitrile rubber. *European Polymer Journal*, 45(7), 2017-2022.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.04.008>
- Sadati Behbahani, E., Ghaedi, M., Abbaspour, M., Rostamizadeh, K., & Dashtian, K. (2019). Curcumin loaded nanostructured lipid carriers: *In vitro* digestion and release studies. *Polyhedron*, 164, 113-122.  
<https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.02.002>
- Simões, L., Abrunhosa, L., Vicente, A. A., & Ramos, Ó. L. (2020). Suitability of  $\beta$ -lactoglobulin micro- and nanostructures for loading and release of bioactive compounds. *Food Hydrocolloids*, 101, 105492.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105492>
- Simões, L., Martins, J. T., Pinheiro, A. C., Vicente, A. A., & Ramos, Ó. L. (2020).  $\beta$ -lactoglobulin micro- and nanostructures as bioactive compounds vehicle: *In vitro* studies. *Food Research International*.  
<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.108979>
- Wilson, R. L., & Stevenson, C. E. (2019). *Chapter 56 - Anatomy and Physiology of the Stomach* (C. J. B. T.-S. S. of the A. T. Yeo 2 Volume Set (Eighth Edition) (ed.)); pp. 634-646).  
 Content Repository Only!  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232->

3.00056-X

**REIVINDICAÇÕES**

1. Modelo dinâmico de digestão gástrica que compreende um estômago artificial flexível composto por um material polimérico com pelo menos 7 (sete) módulos capazes de replicar as condições físico-químicas, através da utilização de atuadores eletroativos, as características anatômicas e fisiológicas e um sistema analítico de fibras óticas UV-VIS-NIR *in situ* para monitorizar em tempo real o processo de digestão de uma amostra em que:
  - Módulo 1: corresponde à entrada da amostra;
  - Módulo 2: corresponde ao modelo de estômago artificial responsável pelo armazenamento, mistura, moagem, digestão enzimática e transporte;
  - Módulo 3: serve para suportar o eletrodo de pH (12);
  - Módulo 4: serve de base de apoio ao suporte da sonda de fibra ótica (16);
  - Módulo 5: serve de suporte ao módulo 3 e 4 através da sua curvatura de suporte (22) e como peça central (26);
  - Módulo 6: serve de suporte ao sistema de contração eletroativa;
  - Módulo 7: serve de suporte para a válvula elétrica (31) e é conectado ao módulo 5 para controlar o lado de saída da amostra (30).
  
2. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o polímero ser um fluoropolímero sintético selecionado do grupo de politetrafluoroetileno - PTFE, policlorotrifluoroetileno - PCTFE, fluoreto de polivinilideno - PVDF, etileno

tetrafluoroetileno - ETFE, fluorado etileno propileno - FEP, perfluoroalcoxi alcano PFA, entre outros.

3. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, caracterizado por a amostra a ser analisada ser selecionada a partir de alimentos, tais como leite, iogurte, micro/nanoestruturas com base proteica, lipídica, ou polisacarídica ou micro/nanocomplexos formados pela mistura de micro/nanoestruturas de naturezas diferentes, tais como, emulsões lipídicas com emulsificantes proteicos, compostos bioativos, produtos farmacêuticos ou as suas misturas.
4. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o módulo 1 compreender uma estrutura cilíndrica com um diâmetro externo entre 20 e 30 mm e um diâmetro interno entre 15 e 25 mm com uma tampa roscada (2) e um adaptador de tubo (1) na secção final da estrutura ajustável, um sistema de acoplamento (3) e um tubo de silicone provido de diâmetro entre 1 e 5 mm, onde são inseridos dois tubos distintos, através da aplicação de um conector de tubo em "Y", que corresponde à entrada da solução eletrolítica e enzimática bombeada a uma taxa constante que pode variar entre 0,05 a 10 ml/min para o módulo 2.
5. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o módulo 2 apresentar uma forma de "J", um corpo, antro, esfíncter pilórico, pequena curvatura (6), grande curvatura (5) e um sistema de contração peristáltica eletroativo, e é produzido usando uma impressora 3D de modelagem por deposição

fundida (FDM) para imprimir um modelo CAD, desenhado com auxílio de computador, do estômago usando um dispositivo de imersão ou uma técnica de modelação de borracha.

6. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o dispositivo imerso promover a homogeneização da camada de látex pelo processo de repetição de pelo menos 5 vezes para atingir uma camada de látex de pelo menos ca.  $1,0 \pm 0,5$  mm para que possa ser mecanicamente resistente e o referido dispositivo compreende um motor DC (32), uma peça de suporte esquerda (33), um conector central (34), uma peça de suporte direita e um conector de motor a passo (35), um acoplador de motor a passo (36), um fixador de suporte (37), um suporte de rolamento (38), um apoio para o suporte (39), um apoio para o suporte esquerdo (40), um acoplador do molde (41), um apoio para o suporte direito (42), um suporte de motor a passo (43), um motor a passo (44), uma estrutura de suporte (45), uma pistola de calor usada a uma temperatura que varia de 40 a 60 °C por cerca de 5 min ou alternativamente, uma incubadora fechada com temperaturas que variam entre 40 a 60 °C.
  
7. Modelo de digestão gástrica dinâmico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por na técnica de fundição de borracha o molde de fundição do estômago ser composto por um molde externo do estômago (46), uma guia de alinhamento horizontal (47), pontos de ancoragem do molde interno do estômago (48), e molde interno do estômago (49), uma guia de alinhamento vertical (50) e uma guia de alinhamento vertical do molde interno do estômago (51).
  
8. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado

por o módulo 2 também compreender bandas peristálticas eletroativas (PB) produzidas em material condutor com um padrão (8) para promover a contração da banda peristáltica e para atuar com pelo menos 3 contrações por minuto de forma progressiva com base nos atuadores mecânicos que compreende uma câmara de contração (9) fornecida com elétrodo positivo (10) e elétrodo negativo (11) em ambos os lados da banda peristáltica eletroativa e, em alternativa, a referida banda peristáltica pode ser operada por tecnologia de *Soft Robotics*.

9. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por os padrões (8) apresentarem uma forma geométrica selecionada do grupo de: formato de diamante, formato de prega, formato de nuvem, entre outros.
10. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do módulo 3 apresentar uma estrutura cilíndrica (15) com um diâmetro externo que varia de 30 a 70 mm, uma espessura que varia de 1 a 5 mm, uma largura entre 50 e 90 mm, uma secção de extremidade ajustável, um tubo de silicone, um suporte de elétrodo de pH (12) e uma rosca macho (14) para conectar o módulo 3 ao módulo 4.
11. Modelo dinâmico de digestão gástrica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do módulo 4 apresentar uma estrutura cilíndrica com um diâmetro externo de 30 a 70 mm e uma largura entre 70 e 110 mm e compreender o sensor de nível de líquidos (17), a saída de amostra (21), uma conexão de rosca fêmea (19) para o módulo 3 e um disco perfurado com diâmetro variando entre

30 a 70 mm, orifícios com diâmetro variando de 0,5 a 3 mm para simular o piloro humano (20) e um espectrofotómetro acoplado a um sonda de fibra ótica conectada à estrutura de suporte de fibra ótica (16) e uma câmara de análise (18).

12. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o módulo 5 apresentar um comprimento que varia de 100 a 150 mm, uma largura entre 30 e 60 mm, uma altura que varia de 30 a 60 mm e a referida peça central (26) a conectar os módulos 6 e 7 através de um primeiro sistema de junta de encaixe (24) e um transdutor de tubo vertical para horizontal (23).
13. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do módulo 6 ter um comprimento entre 150 e 200 mm, uma largura entre 100 e 150 mm, uma altura entre 40 e 70 mm, ser conectado ao módulo 5 através de um segundo sistema de junta de encaixe (25) localizado na peça central (26) e as faces laterais serem providas de garras (27) para prender a PB.
14. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o módulo 7 apresentar um comprimento que varia de 130 a 160 mm, largura entre 30 e 60 mm e altura entre 15 e 30 mm e a electroválvula (31) ser colocada no correspondente encaixe de electroválvula (28) por uma peça de suporte de electroválvula (29).
15. Modelo de digestão gástrica dinâmico, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado por os módulos 5, 6 e 7 serem produzidos usando uma



impressora 3D FDM com PLA ou um termoplástico semelhante compatível com a impressão 3D.

16. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado por um programa de computador controlar todos os componentes eletrónicos através de uma aplicação *web* que funciona como uma interface para controlar o modelo gástrico *in vitro* e promove a criação de uma base de dados de digestão *in vitro*, usada para encontrar padrões dentro dos dados, usando algoritmos de inteligência artificial para a análise de espectros de UV-VIS-NIR de digestão *in vitro*.
17. Modelo dinâmico de digestão gástrica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo facto de que o utilizador será capaz de criar uma conta e fazer a autenticação para gerir o seu perfil e consultar todos os projetos públicos de digestão *in vitro* e / ou criar um projeto público ou privado e gerir o projeto de diferentes dispositivos, simultaneamente.
18. Programa de computador para controlar os componentes eletrónicos do modelo dinâmico de digestão gástrica, caracterizado por usar uma aplicação *web* como interface de utilizador para controlar o modelo gástrico *in vitro* e promover a criação de uma base de dados de digestão *in vitro*, usado para encontrar padrões nos dados usando algoritmos de inteligência para a análise de espectros UV-VIS-NIR de digestão *in vitro*.
19. Programa de computador de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo facto de que um utilizador será capaz de criar uma conta e fazer a autenticação para gerir o

seu perfil e consultar todos os projetos públicos de digestão *in vitro* e / ou criar um projeto público ou privado e gerir o projeto a partir de diferentes dispositivos, simultaneamente.

DESENHOS

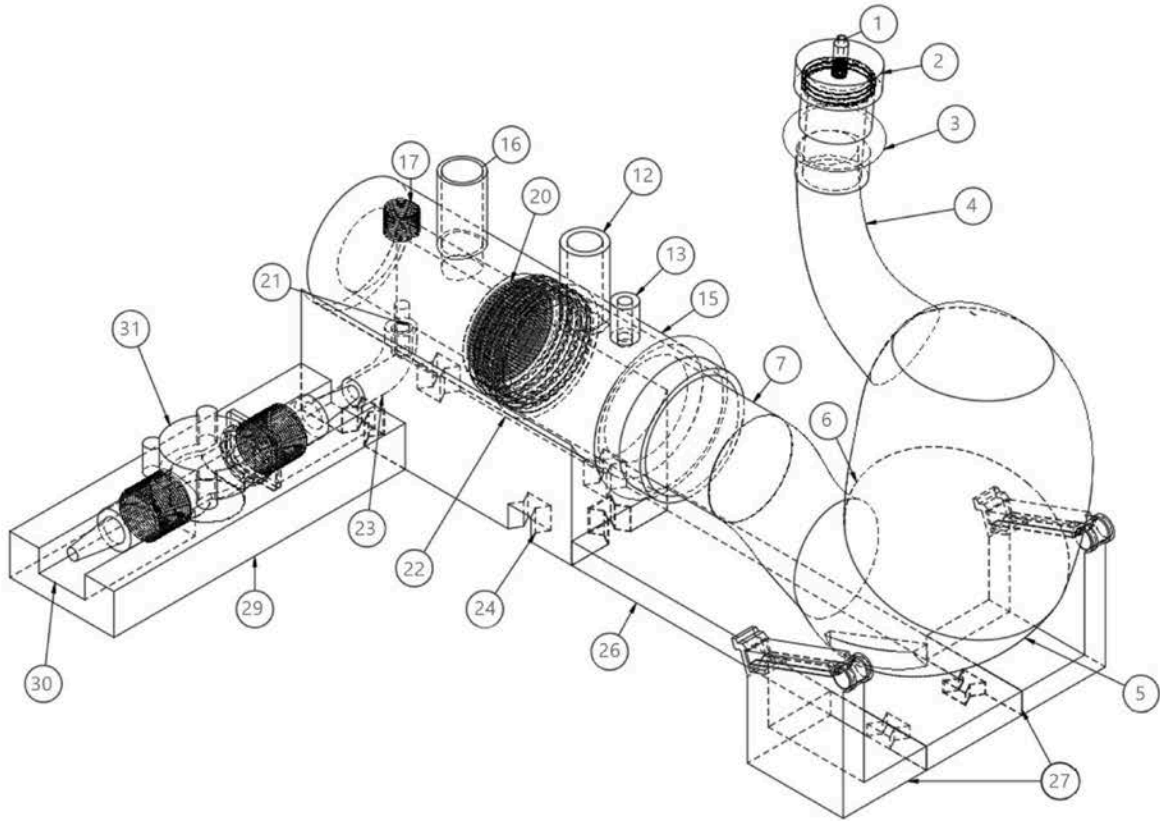


Figura 1

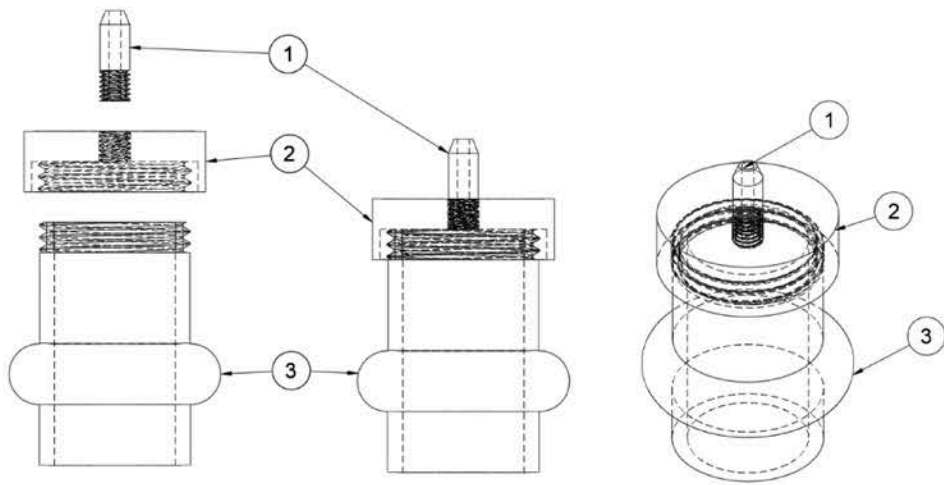
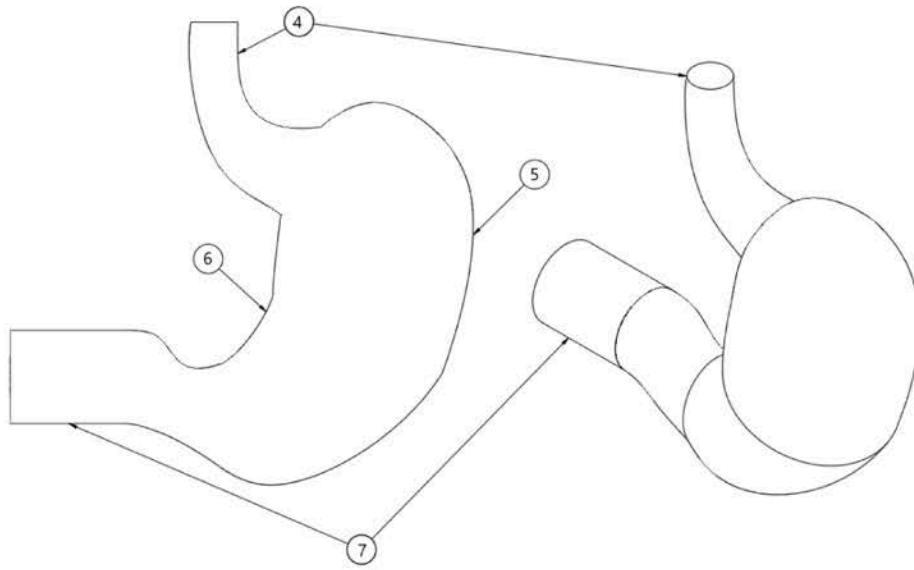
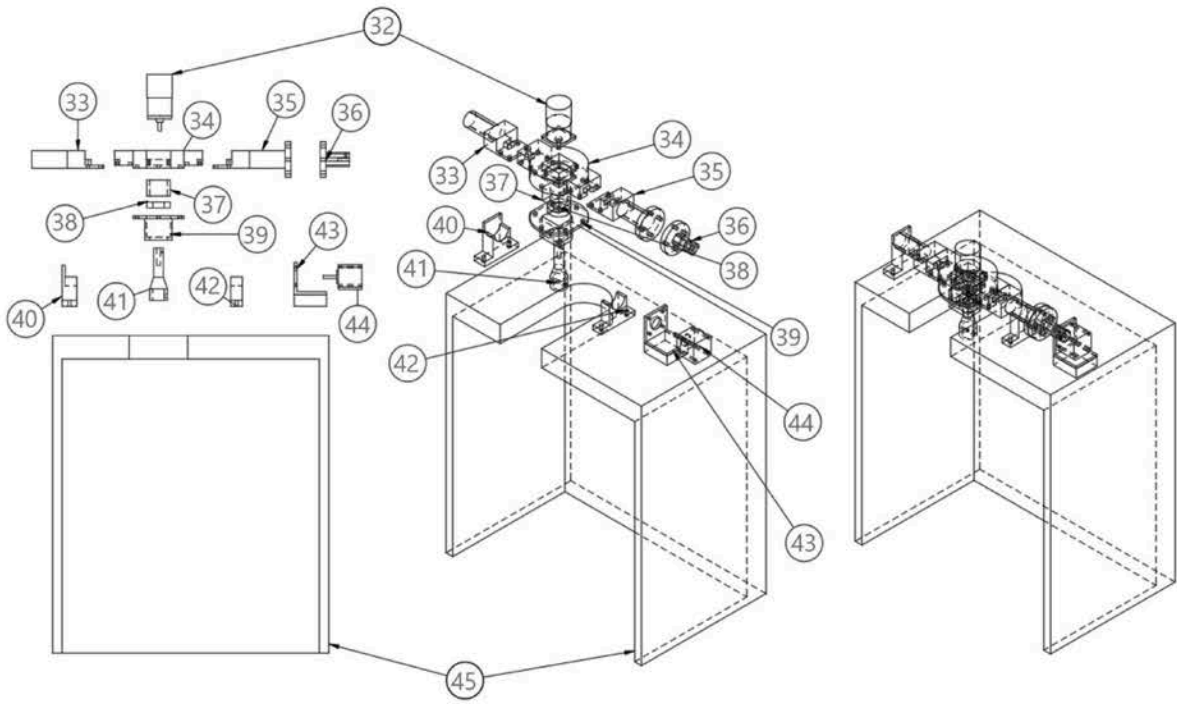


Figura 2



**Figura 3**



**Figura 4**

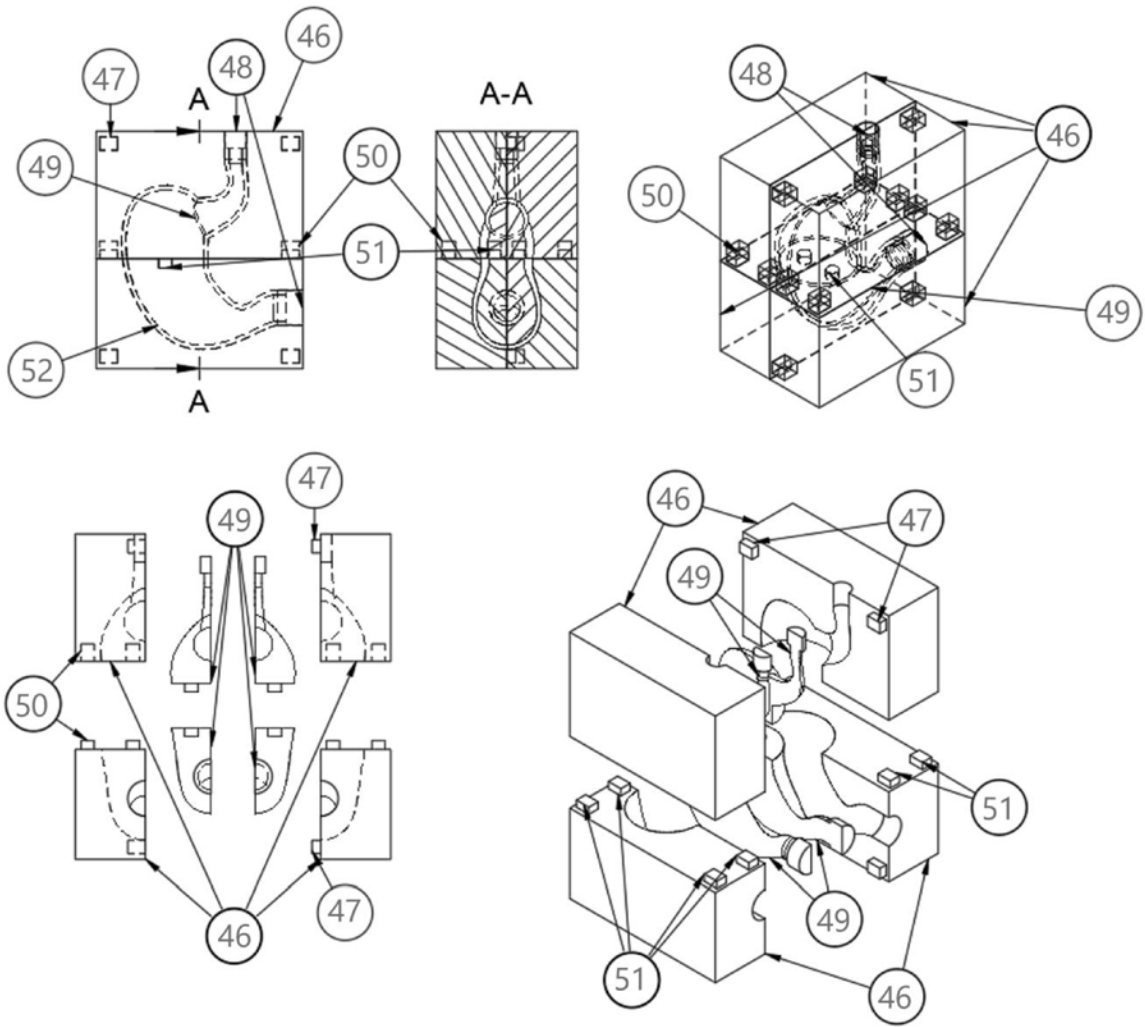


Figura 5

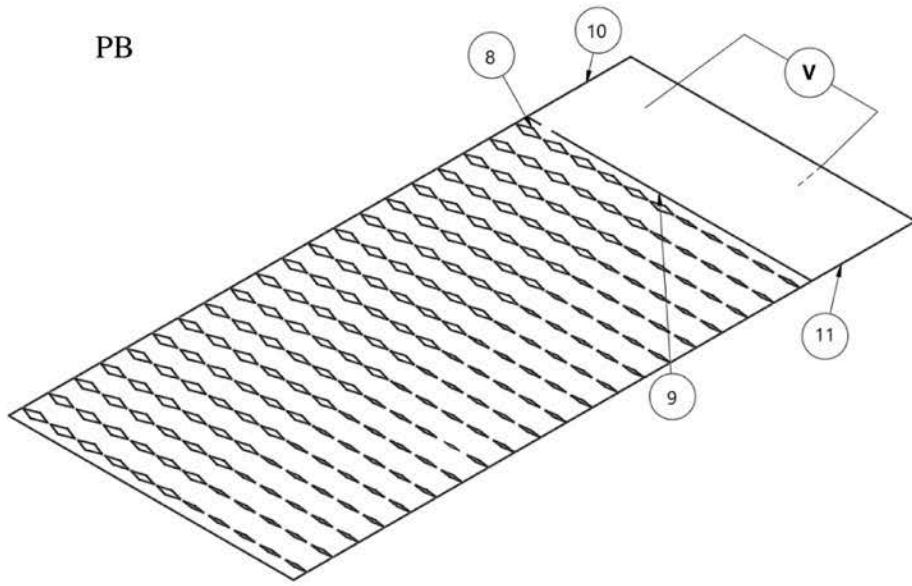


Figura 6

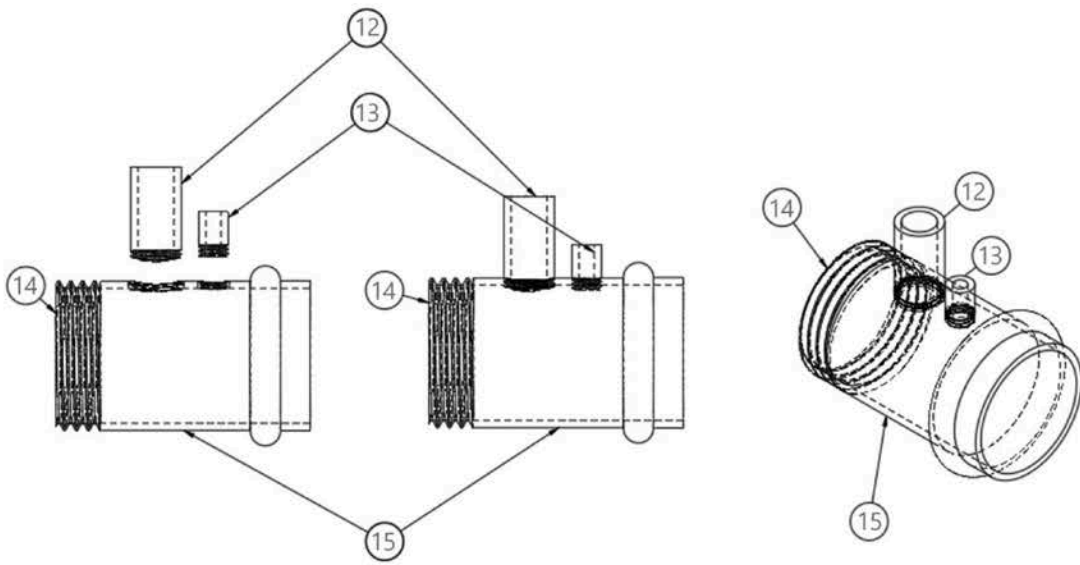


Figura 7

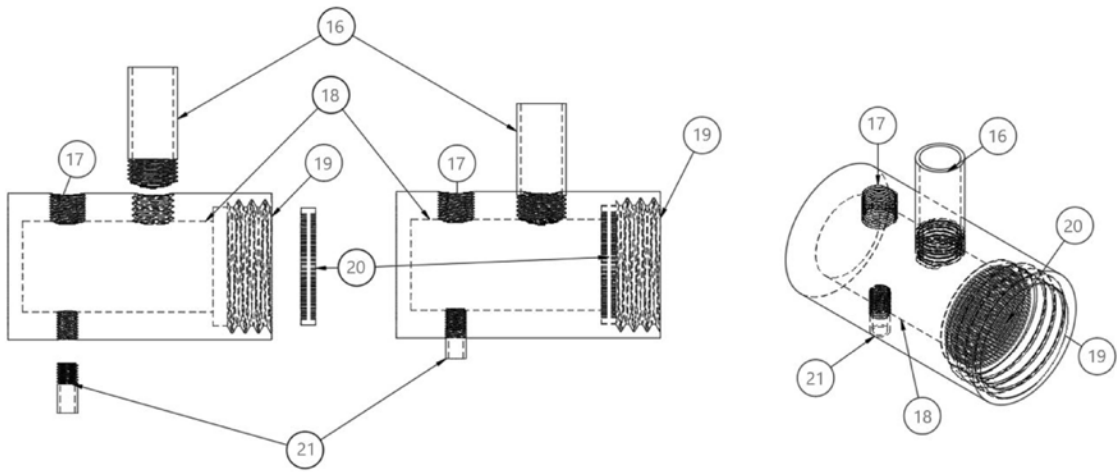


Figura 8

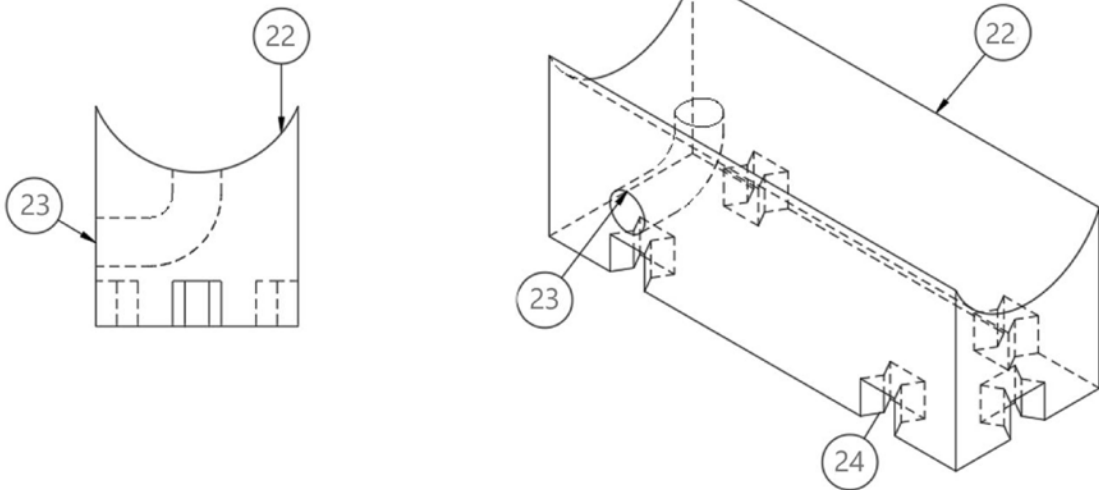


Figura 9

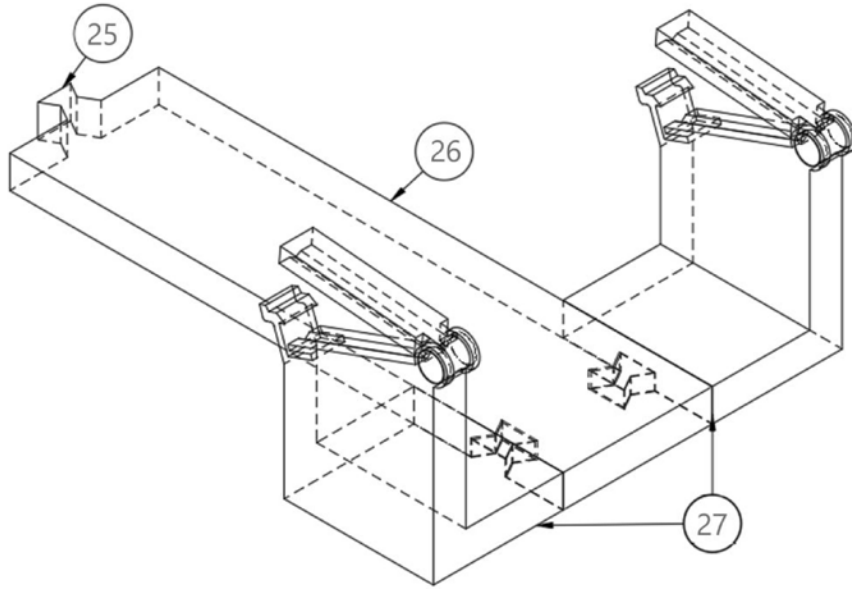


Figura 10

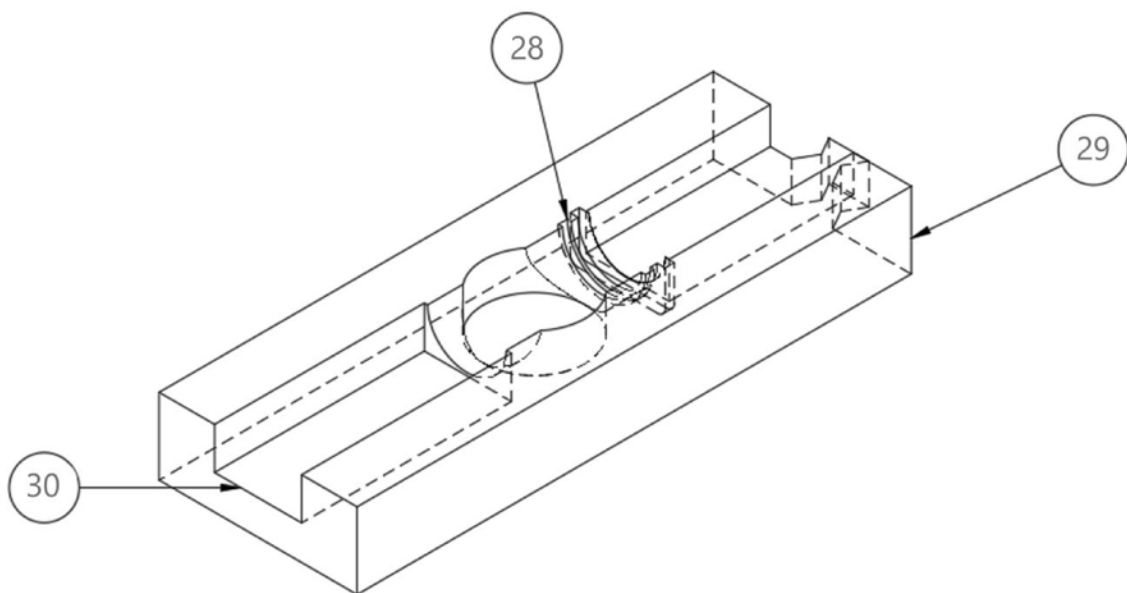


Figura 11