

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 496**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/02** (2006.01)

**A61M 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2009 PCT/IL2009/001114**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2010 WO10061387**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2009 E 09828728 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2370021**

54 Título: **Aparato de transporte de oxígeno a células implantadas**

30 Prioridad:

**26.11.2008 US 315102**

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

**18.01.2018**

73 Titular/es:

**BETA O2 TECHNOLOGIES LTD. (100.0%)  
6 Efal Street Kiryat Aryeh  
49511 Petach Tikva, IL**

72 Inventor/es:

**STERN, YAKI;  
BARKAI, URIEL;  
ROTEM, AVI;  
REINGEWIRTZ, MEIR y  
ROZY, YORAM**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 650 496 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Aparato de transporte de oxígeno a células implantadas

**Campo de la invención**

5 Algunas aplicaciones de la presente invención se refieren, en general, a dispositivos médicos implantables. Específicamente, algunas aplicaciones de la presente invención se refieren a un dispositivo implantable para generar y proporcionar oxígeno a células trasplantadas, por ejemplo, células en islotes pancreáticos trasplantados.

**Antecedentes**

10 El oxígeno es vital para muchos procesos fisiológicos y metabólicos, incluido el metabolismo aeróbico. Un suministro insuficiente de oxígeno a las células implantadas a menudo conduce a lesiones celulares, o a la muerte. La provisión de oxígeno es un componente vital a la hora de mantener las células trasplantadas.

En individuos sanos, la liberación de insulina está regulada para mantener unos niveles de glucosa en sangre, en el intervalo de aproximadamente 70 a 110 miligramos por decilitro. Los diabéticos no producen insulina en absoluto (diabetes tipo I), o bien las células de su cuerpo no responden adecuadamente a la insulina que produce (diabetes tipo II). El resultado son niveles elevados de glucosa en la sangre.

15 El éxito de muchos de los trasplantes celulares se ve comprometido no solo por los rechazos del injerto por parte del huésped, sino también debido a las condiciones isquémicas generadas por un suministro insuficiente de oxígeno en el trasplante. Tras la implantación de las células, se proporciona oxígeno a las células implantadas desde el tejido corporal (principalmente, a través de difusión) y, en algunos casos, desde las estructuras vasculares que se forman alrededor de las células trasplantadas con la ayuda de factores angiogénicos, por ejemplo, VEGF y bFGF. Sin embargo, la velocidad de difusión natural es demasiado baja como para proporcionar a las células una cantidad significativa y necesaria de oxígeno.

20 La Publicación PCT WO 01/50983 de Vardi y col., y la Solicitud de Patente de Estados Unidos con n.º de Serie 10/466.069 en su fase nacional, describen un dispositivo implantable que comprende una cámara para contener células funcionales y un generador de oxígeno, para proporcionar oxígeno a las células funcionales. En una realización, el generador de oxígeno descrito comprende células fotosintéticas, que convierten el dióxido de carbono en oxígeno cuando se ilumina las mismas. En otra realización, el generador de oxígeno descrito comprende electrodos que producen oxígeno por electrólisis.

30 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2005/0136092, de Rotem, que se incorpora por referencia en el presente documento, describe un aparato que incluye una cámara, adaptada para su implantación en el cuerpo de un individuo, incluyendo la cámara células funcionales y elementos que contienen clorofila, que comprenden clorofila de un fotoautótrofo obligado. Habitualmente, los elementos que contienen clorofila incluyen células fotosintéticas intactas y/o cloroplastos aislados. Los elementos que contienen clorofila proporcionan oxígeno a las células funcionales y/o consumen dióxido de carbono producido por las células funcionales. La cámara tiene una o más paredes que están adaptadas para ser permeables a los nutrientes y sustancias producidas, o secretadas, por las células. Las paredes también suelen inmunaislar las células frente a los constituyentes del cuerpo. La cámara está adaptada para su implantación debajo de la piel del sujeto, o en el peritoneo. El aparato comprende adicionalmente una fuente de luz, que está adaptada para proporcionar luz a los elementos que contienen clorofila. La cámara puede comprender un sensor de oxígeno que detecte una concentración de oxígeno en las proximidades de las células funcionales, y/o en la proximidad de los elementos que contienen clorofila. Proporcionar la luz mediante una serie de pulsos generalmente reduce el consumo de energía del aparato, y/o proporciona control sobre la cantidad de oxígeno producido por los elementos que contienen clorofila, y/o proporciona control sobre la cantidad de dióxido de carbono consumido por los elementos que contienen clorofila. En algunas realizaciones de la invención, la cámara comprende un depósito de oxígeno, que habitualmente comprende un material que almacena y libera oxígeno, por ejemplo al responder a la concentración de oxígeno en la proximidad del depósito. El depósito de oxígeno normalmente almacena oxígeno sobrante producido por los elementos que contienen clorofila, excesivo para las necesidades funcionales de las células, y libera el oxígeno almacenado en caso de que más adelante elementos que contienen clorofila no produzcan suficiente oxígeno.

45 La Publicación PCT WO 06/059322, de Evron y col., describe un aparato que incluye una cámara que está adaptada para su implantación en el cuerpo de un individuo. La cámara incluye células funcionales y elementos que contienen clorofila, que comprenden clorofila de un fotoautótrofo obligado. También se describen otras realizaciones.

50 La Patente de Estados Unidos 5.713.888, de Neuenfeldt y col., describe un conjunto de implante para un tejido huésped. El conjunto de implante comprende una bolsa que incluye medios de pared, que definen una cámara para contener un segundo miembro. Los medios de pared incluyen una membrana vascularizante externa, cuya conformación da como resultado el crecimiento de estructuras vasculares por parte del tejido huésped, cerca de una interfaz entre la membrana vascularizante y el tejido huésped. El conjunto incluye un segundo miembro que puede insertarse de forma extraíble en la cámara, que incluye un interior para recibir células y medios de pared que definen una membrana inmunoisolante, que aísla las células frente a la respuesta inmune del tejido huésped.

5 La Patente de Estados Unidos 6.368.592, de Colton y col., describe técnicas para suministrar oxígeno in vitro o in vivo a las células mediante la generación de oxígeno, con un generador de oxígeno, que electroliza el agua para convertirla en oxígeno e hidrógeno. El generador de oxígeno descrito suministra oxígeno a las células contenidas en una cámara de encapsulación, para su implantación en el cuerpo, tal como una cámara de inmunoisolamiento delimitada por una capa barrera semipermeable, que permita la entrada y salida de componentes seleccionados con respecto a la cámara. Una molécula bioactiva puede estar presente junto a las células.

10 La Patente de Estados Unidos 6.960.351, de Dionne y col., describe un vehículo inmunoisolante para su implantación en células de un individuo que produzcan un producto necesario o proporcionen una función metabólica necesaria. El vehículo comprende una zona central que contiene células aisladas y materiales suficientes para mantener las células, y una zona periférica permeable y biocompatible, libre de las células aisladas, que inmunoisla el núcleo pero aun así permite suministrar el producto secretado al individuo o permite la función metabólica en el mismo. El vehículo descrito resulta particularmente adecuado para el suministro de insulina desde islotes de Langerhans inmunoisolados, y su uso resulta ventajoso para suministrar productos con un alto peso molecular, tales como productos más grandes que IgG. También se describe un procedimiento de fabricación de un vehículo implantable, inmunoisolante y biocompatible, que consiste en una primera realización de un proceso de coextrusión, y en una segunda realización de un proceso por etapas. Se describe un procedimiento para aislar células dentro de un vehículo implantable, inmunoisolante y biocompatible, que protege las células aisladas frente a ataques del sistema inmune del individuo a quien se implanta el vehículo. Se describe un procedimiento para proporcionar a un individuo un producto biológico o función metabólica necesarios, que comprende implantar en el individuo un vehículo inmunoisolante que contenga células aisladas, que produzcan el producto o proporcionen la función metabólica.

15 La patente '351 describe un vehículo que proporciona una proximidad suficiente a los tejidos circundantes del receptor, al menos en una dimensión, de cualquiera de unas células aisladas en el núcleo, incluida la corriente sanguínea del receptor, para mantener la viabilidad y la función de las células aisladas. Sin embargo, las limitaciones de difusión de los materiales utilizados para formar el vehículo no prescriben únicamente los límites de configuración del mismo, al menos no en todos los casos. Pueden utilizarse ciertos aditivos que alteren o mejoren las propiedades de difusión del vehículo básico, o sus propiedades de transporte de nutrientes o de oxígeno. Por ejemplo, el medio interno puede complementarse con perfluorocarburos saturados de oxígeno, reduciendo así las necesidades de contacto inmediato con el oxígeno transmitido por la sangre. En la descripción esto se logra al permitir que ciertas células o tejidos aislados permanezcan viables mientras se libera, por ejemplo, un gradiente de angiotensina desde el vehículo a los tejidos colindantes, estimulando el crecimiento interior de capilares.

20 La Patente de Estados Unidos 4.721.677, de Clark, Jr. y col., describe un biosensor implantable y un procedimiento para detectar productos, tales como peróxido de hidrógeno, generados a partir de una reacción enzimática entre un analito, tal como la glucosa, y una enzima en presencia de oxígeno. El biosensor descrito está equipado con una cámara encerrada, para que contenga oxígeno, y puede adaptarse para la extracción de oxígeno de un tejido animal adyacente al recipiente. El biosensor está diseñado para detectar óptica o eléctricamente productos generados a partir de la reacción enzimática, que sirvan como una función del analito.

25 En los documentos Faithful, N. S. Anesthesia, 42, páginas 234-242 (1987) y NASA Tech Briefs MSC-21480, Oficina de Impresión del Gobierno de Estados Unidos, Washington, D.C. 20402, se describen referencias y procedimientos para el uso de perfluorocarbonos.

30 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2005/0025680, de Monzyk y col., describe una célula fotolítica y un pulmón artificial fotolítico que incorpora dicha célula. El pulmón artificial fotolítico convierte el agua en oxígeno, para su absorción en sangre, regula el pH, elimina el dióxido de carbono y produce energía eléctrica. El pulmón artificial fotolítico incluye una célula fotolítica en la que se producen todas las reacciones químicas. Adicionalmente, Monzyk describe materiales fotolíticamente sensibles, para la generación de oxígeno. Estos materiales son útiles para la fabricación de pulmones artificiales sin gas. La célula fotolítica descrita resulta útil para dirigir reacciones químicas en órganos que no sean el pulmón, y para mantener aire respirable en sistemas confinados.

Las siguientes patentes y solicitudes de patente pueden ser de interés:

- 35 La Publicación PCT WO 01/050983, de Vardi  
 La Publicación PCT WO 07/138590, de Gross  
 La Publicación PCT WO 08/062417, de Rotem  
 La Publicación PCT WO 08/065660, de Rotem  
 La Publicación PCT WO 09/031154, de Stern  
 55 La Patente de Estados Unidos 2.564.977, de Hu

La Patente de Estados Unidos 5.614.378, de Yang y col.

La Patente de Estados Unidos 6.268.161, de Han, y col.

La Patente de Estados Unidos 6.383.478, de Prokop, y col.

La Patente de Estados Unidos 6.630.154, de Fraker, y col.

5 La Patente de Estados Unidos 6.815.186, de Clark, Jr. y col.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2003/0113302, de Revazova y col.

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0133188, de Vardi

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2004/0178358, de Kreiss

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0024276, de Ricordi y col.

10 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0035370, de Lee

La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2009/0012502, de Rotem

Los siguientes artículos pueden ser de interés:

“Liquid Ventilation”, de Kaisers U y col., *British Journal of Anesthesia* 91 (1): 143-151 (2003)

15 “Maintenance of normoglycemia in diabetic mice by subcutaneous xenografts of encapsulated islets”, de Lacy PE y col., *Science* 1782-4 (1991)

“Central Venous Access Ports Placed by Interventional Radiologists: Experience with 125 Consecutive Patients”, de Lorch H y col., *Journal CardioVascular and Interventional Radiology*, páginas 180-184, Volumen 24, Número 3 (2001)

20 “An overview on the development of a bio-artificial pancreas as a treatment of insulin-dependent diabetes mellitus”, de Silva AI y col., *Med Res Rev* 26(2):181-222 (2006)

“Modified haemoglobins and perfluorocarbons”, de Waschke KF y Frietsch T, (*Current Opinion in Anaesthesiology*) 12(2):195-202 (1999)

### Sumario de la invención

25 En algunas aplicaciones de la presente invención, el aparato comprende una carcasa para contener células trasplantadas, que está diseñada para su implantación subcutánea en el cuerpo de un sujeto. Las células trasplantadas habitualmente comprenden células funcionales, por ejemplo células dispuestas en islotes pancreáticos de Langerhans, y en este caso habitualmente están en islotes. Las células funcionales habitualmente están dispuestas en una capa de líquido o gel. La carcasa comprende una interfaz de abastecimiento de oxígeno (por ejemplo, una superficie penetrable, una o más válvulas, o uno o más tubos) que facilita la transferencia de oxígeno a las células. El aparato comprende una fuente de oxígeno o un suministro de oxígeno (por ejemplo, un recipiente que comprenda aire, otra mezcla de gases, u oxígeno puro), que puede conectarse a la carcasa a través de la interfaz. A intervalos regulares, por ejemplo cada pocas horas o cada pocas semanas, habitualmente una vez por semana, el sujeto conecta la fuente de oxígeno a la interfaz, y la fuente de oxígeno suministra una cantidad limitada de oxígeno a la carcasa.

35 En algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende un recipiente que comprende múltiples gases, que incluyen oxígeno. Los gases están dispuestos en el recipiente a una presión de 1 atm, o más. Habitualmente, la fuente de oxígeno comprende aproximadamente un 5 % de dióxido de carbono, para mantener un equilibrio en las concentraciones de dióxido de carbono dentro de la carcasa y fuera de la carcasa. Para algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende un líquido que comprende portadores de oxígeno (por ejemplo portadores de oxígeno a base de hemoglobina, tal como hemoglobina químicamente modificada, o “microburbujas” que comprendan fluorocarbonos, tales como dodecafluoropentano, perfluorodecalina u otros perfluoroquímicos), que se cargan con oxígeno antes de inyectar los portadores dentro de la carcasa.

45 Habitualmente, la carcasa comprende un depósito de oxígeno, que funciona como un conducto para la difusión de oxígeno, así como un depósito para almacenar el exceso de oxígeno que se suministra a la carcasa mediante la fuente de oxígeno. En algunas aplicaciones, el depósito de oxígeno comprende un depósito de gas, que es un área de gas en la carcasa que comprende oxígeno y dióxido de carbono. En algunas aplicaciones, el depósito de oxígeno comprende portadores de oxígeno con base líquida. En tales aplicaciones, los portadores de oxígeno funcionan para almacenar o transportar el exceso de oxígeno, y para liberar el oxígeno cuando sea necesario.

Para algunas aplicaciones, la carcasa comprende múltiples proyecciones que sobresalen radialmente desde el centro de la carcasa. Los portadores de oxígeno se almacenan habitualmente dentro de las proyecciones, que proporcionan un área superficial aumentada para absorber oxígeno de la vasculatura que rodea la carcasa. Los transportadores de oxígeno almacenan en la carcasa el oxígeno absorbido, a través de las proyecciones.

5 Habitualmente, el volumen y la concentración de oxígeno se suministran a la carcasa de acuerdo con el tamaño de la misma, y con el número de células funcionales dispuestas en ella. Además, la cantidad de oxígeno suministrado a la carcasa depende de la composición de los portadores de oxígeno inyectados en la carcasa. Es decir, un volumen dado de fluido que comprenda portadores de oxígeno precargados sustentará las células funcionales en la carcasa durante un período más largo que un mismo volumen de fluido que comprenda oxígeno libre. En general, la interfaz de abastecimiento de oxígeno facilita la provisión de oxígeno a las células funcionales, de manera consistente, con un volumen y concentración suficientes para satisfacer la tasa de consumo de oxígeno de las células funcionales durante un período de tiempo dado, por ejemplo entre 12 horas y 2 semanas.

15 En algunas aplicaciones, la interfaz de abastecimiento de oxígeno comprende una superficie de la carcasa que comprende un material penetrable, por ejemplo caucho, silicona o plástico, y proporciona acceso al interior de la carcasa tras la penetración de dicha superficie. En tales aplicaciones, la fuente de oxígeno está acoplada a un dispositivo, por ejemplo una aguja, que puede acceder de forma transcutánea a la interfaz de abastecimiento de oxígeno de la carcasa. Para las aplicaciones en las que se acople una aguja a la fuente de oxígeno, la aguja perforará la piel del sujeto y posteriormente la superficie de la carcasa.

20 Se extraerá el fluido dispuesto dentro de la carcasa que presente un bajo contenido de oxígeno, al tiempo que se suministra a la carcasa fluido con un alto contenido de oxígeno. (Cabe observar que el ámbito del término "fluido" incluye tanto líquidos como gases). En algunas aplicaciones, la aguja comprende una aguja de doble cámara que presenta una cámara de entrada y una cámara de salida. El fluido con alto contenido de oxígeno se inyecta activamente en la carcasa a través de la cámara de entrada (por ejemplo, el usuario puede utilizar una jeringa normal o puede utilizarse un mecanismo eléctrico). En conjunción con la inyección, y en respuesta a la presión introducida dentro de la carcasa debido a la inyección del fluido con alto contenido de oxígeno, se extraerá el fluido dispuesto dentro de la carcasa de forma pasiva, a través de la cámara de salida.

25 En algunas aplicaciones, la aguja comprende una aguja de una sola cámara, y la fuente de oxígeno comprende una jeringa que está acoplada a una bomba. Antes de suministrar el oxígeno a las células, se acopla la jeringa a la aguja, la aguja perfora la carcasa, y la bomba extrae una porción de fluido con bajo contenido de oxígeno del interior de la carcasa a través de la jeringa. Se inyecta entonces en la carcasa una porción de fluido con alto contenido de oxígeno, contenido dentro de la jeringa. En tales aplicaciones, la bomba facilita los ciclos de (a) extracción activa del fluido del interior de la carcasa, y (b) reposición del fluido. En algunas aplicaciones, el usuario lleva a cabo estos ciclos sin una bomba.

30 En algunas aplicaciones, la carcasa está en comunicación fluidica con una o más accesos, cada uno de los cuales comprende una superficie penetrable que facilita el acceso al interior de la carcasa, mediante una aguja. Los accesos están en contacto con el tejido subcutáneo del sujeto. En algunas aplicaciones, los accesos están acoplados directamente a una superficie de la carcasa, que está en contacto con el tejido subcutáneo. Alternativamente, los accesos están dispuestos remotamente con respecto a la carcasa, y se acoplan a la misma a través de unos respectivos tubos.

35 En algunas aplicaciones, la carcasa está en comunicación fluidica con un tubo de entrada de fluido y con un tubo de salida de fluido, que tienen unos respectivos primeros extremos que están dispuestos dentro de la carcasa. Los respectivos segundos extremos de los tubos de entrada y de salida están dispuestos fuera del cuerpo del sujeto. Habitualmente, el extremo del tubo de entrada que está dispuesto fuera del cuerpo del sujeto sirve como interfaz de abastecimiento de oxígeno. El oxígeno de la fuente de oxígeno se inyecta a través del tubo de entrada y en el interior de la carcasa, para reponer el fluido y aumentar la concentración de oxígeno en la carcasa. En conjunción con la inyección activa de fluido en la carcasa, el fluido dispuesto dentro de la carcasa saldrá de forma pasiva de la misma a través del tubo de salida, o se extraerá activamente de la carcasa mediante el acoplamiento de una fuente de succión al tubo de salida.

40 En algunas aplicaciones, la carcasa es flexible y se implanta en las proximidades de la caja torácica del sujeto. En tales aplicaciones, el fluido que contiene oxígeno se transportará de manera activa y continua al interior de la carcasa en respuesta al movimiento de la carcasa flexible, que se producirá en respuesta a los movimientos naturales de la caja torácica.

45 En algunas aplicaciones de la presente invención, el aparato comprende una carcasa que contiene las células funcionales, que se implanta subcutáneamente en la proximidad de la tráquea del sujeto. La carcasa se acopla indirectamente a la tráquea mediante un tubo de transporte de fluido, que tiene un primer extremo dispuesto dentro de la carcasa y un segundo extremo, dispuesto adyacente a la tráquea. Una montura traqueal en forma de "T" acopla el tubo de transporte de fluido a la tráquea, y sirve como interfaz de abastecimiento de oxígeno al crear un conducto para suministrar aire a la carcasa desde la tráquea. La carcasa comprende una superficie superior compresible, que está en contacto con el tejido subcutáneo del sujeto. El sujeto puede comprimir la superficie

compresible al presionar sobre una porción de su piel que esté dispuesta sobre la superficie compresible. Al empujar la superficie compresible, se expulsa aire de la carcasa a través del tubo de transporte de fluidos, y se fuerza el mismo hacia la tráquea del sujeto. La superficie compresible es resiliente y regresa a su estado original una vez que el sujeto ha empujado la superficie. En consecuencia, se genera una presión reducida en la carcasa, que extrae aire de la tráquea y lo lleva al interior de la carcasa, a través del tubo de transporte de fluido.

5 Para algunas aplicaciones, dentro de la carcasa está dispuesta al menos una capa de células funcionales, así como un generador de oxígeno que comprende al menos un suministro fotosintético de oxígeno. Habitualmente, las células funcionales se disponen en una capa de líquido o gel, tal como alginato, agarosa o polietilenglicol (PEG) y/o se dispersan en una matriz fibrilar tridimensional biodegradable o no biodegradable. El generador de oxígeno habitualmente se acopla a un soporte, que está dispuesto dentro de la carcasa.

La carcasa comprende huecos para aire, por ejemplo un área con gas que comprenda oxígeno y dióxido de carbono, dispuestos parcialmente entre las capas del sistema. En algunas aplicaciones, el aparato comprende uno o múltiples suministros fotosintéticos de oxígeno, por ejemplo entre dos y cuatro suministros de oxígeno, habitualmente dos suministros de oxígeno.

15 Habitualmente, cada suministro fotosintético de oxígeno comprende al menos una fuente de luz y al menos una capa, por ejemplo un par, de una fuente fotosintética, por ejemplo algas. Habitualmente, para aplicaciones en las que se utiliza un par de capas de algas, la fuente de luz estará dispuesta entre la primera y segunda capas del par de capas de algas.

Los múltiples suministros fotosintéticos de oxígeno están dispuestos como capas con respecto al soporte. Habitualmente, las capas de algas de cada suministro de oxígeno proporcionan una gran área superficial en la cual la proporción del área superficial de las algas con respecto al área superficial de las células funcionales es superior a 1:1. Se proporciona un hueco para aire entre cada capa de los suministros fotosintéticos de oxígeno, que funciona como un conducto para la difusión de oxígeno así como un depósito para almacenar el exceso de oxígeno producido por el generador de oxígeno. Los inventores sostienen la hipótesis de que el almacenamiento de moléculas de oxígeno en un hueco para aire será al menos cuatro veces mayor con relación a la capacidad de almacenamiento de oxígeno de una cámara para líquido.

Los huecos para aire habitualmente aumentan la difusividad del oxígeno que pasa desde el suministro de oxígeno a las células funcionales.

El suministro fotosintético de oxígeno habitualmente comprende una fuente de luz y al menos una capa de algas, dispuesta sobre una matriz de agarosa. Habitualmente, el suministro fotosintético de oxígeno comprende una primera y una segunda capa de algas, y la fuente de luz está dispuesta entre las mismas. Cabe señalar que pueden disponerse hasta 12 capas de algas a cada lado de la fuente de luz. En algunas aplicaciones, al menos una de las capas de algas hace contacto físico con la fuente de luz. Dicha configuración aumenta el área superficial de las algas, permitiendo que una mayor cantidad de luz entre en contacto con las algas, y, de ese modo, se facilita de manera efectiva el aumento de la producción de oxígeno. El suministro fotosintético de oxígeno habitualmente está dispuesto entre la primera y segunda capas de las células funcionales, y está separado de las mismas por unas respectivas primera y segunda membranas permeables a los gases. La primera y la segunda capas de células funcionales habitualmente dispuestas están en extremos opuestos de la carcasa, pero esto no es necesario. El gas dentro de la carcasa está dispuesto al menos en parte en un hueco para aire, situado entre la primera capa de células funcionales y la primera capa de algas, y en un hueco para aire situado entre la segunda capa de células funcionales y la segunda capa de algas.

En algunas aplicaciones, dentro de la carcasa están dispuestos múltiples suministros fotosintéticos de oxígeno. Los suministros de oxígeno están dispuestos habitualmente en capas, entre la primera y la segunda capas de células funcionales. Cada suministro de oxígeno está separado del siguiente suministro de oxígeno por un hueco para aire. Para aplicaciones en las que el suministro de oxígeno comprenda una primera y una segunda capas de algas, cada capa de algas estará en contacto con el gas contenido en un respectivo hueco para aire, adyacente al mismo.

Habitualmente, los huecos para aire están configurados para almacenar el oxígeno generado por las capas de algas y proporcionar una reserva del mismo. Habitualmente, las algas producen oxígeno a una velocidad generalmente constante, mientras que las células funcionales consumen oxígeno a una velocidad variable. Para aplicaciones en las que las células funcionales comprendan islotes de Langerhans, al detectar la necesidad de insulina, las células funcionales consumirán oxígeno a mayor velocidad durante la producción de insulina de lo que lo hacen durante el reposo. Así, los depósitos proporcionados por el hueco para aire almacenan el exceso de oxígeno producido por el generador de oxígeno, para satisfacer la demanda variable de las células funcionales. Alternativa o adicionalmente, los huecos para aire permiten la difusión del oxígeno a las células funcionales desde los suministros de oxígeno. En tales aplicaciones, la carcasa habitualmente comprende un canal que comunica con los huecos para aire, que está configurado para captar oxígeno de los huecos para aire y para canalizar el oxígeno hacia la membrana permeable a gases, desde la cual se difundirá finalmente a las células funcionales.

Habitualmente, el generador de oxígeno está configurado para suministrar oxígeno a las células funcionales y para

5 sustentar las células funcionales durante el período previo a la formación de vascularización alrededor de la carcasa, por ejemplo al menos varias semanas o meses. Durante el período en el que el generador de oxígeno suministra oxígeno a las células, las células habitualmente secretan factores que inducen la vascularización en el tejido fibrótico que rodea la carcasa. Una vez que el tejido fibrótico ha pasado a estar vascularizado, las células trasplantadas generalmente sobrevivirán debido a la transferencia de oxígeno desde el tejido recién vascularizado, incluso en ausencia del oxígeno producido por el generador de oxígeno.

En la Publicación PCT WO 01/50983, de Vardi y col., o en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2005/0136092, de Rotem, se describe el uso de un sistema de fotosíntesis, tal como algas fotosintetizantes y una fuente de luz.

10 En algunas aplicaciones, el soporte comprende un armazón que aloja las algas sobre una matriz de agarosa.

En algunas aplicaciones, cada capa de algas está dispuesta dentro de una membrana permeable a gases, y las algas envueltas en la membrana están dispuestas adyacentemente a la fuente de luz.

15 Para algunas aplicaciones, la membrana se acopla al soporte de manera que un hueco para aire quede dispuesto entre la capa de algas y la fuente de luz. En tales aplicaciones, se proporciona un primer hueco para aire adyacente a la superficie de las algas que está alejada de la luz (es decir, entre la superficie de las algas dispuesta a distancia de la fuente de luz y la superficie alejada de la luz de una capa de algas colindante), y se proporciona un segundo hueco para aire adyacente a la superficie de las algas cercana a la luz (es decir, entre la fuente de luz y la superficie de las algas dispuesta adyacente a la fuente de luz). El primer y segundo huecos para aire permiten difundir el oxígeno al interior de la carcasa a través de ambas superficies de la capa (es decir, la superficie alejada de la luz y las superficies adyacentes a la luz de la capa), aumentando de este modo la velocidad de difusión del oxígeno desde la capa de las algas. Las algas producen la mayor parte del oxígeno en las proximidades de la capa que está más cerca de la fuente de luz (es decir, la superficie adyacente a la luz). El oxígeno situado en las proximidades puede difundirse hacia el hueco para aire a través de la superficie adyacente a la luz, sin tener que difundirse primero a través de la capa de algas antes de salir hacia el hueco para aire, a través de la superficie alejada de la luz.

20 Para aplicaciones en las que haya dispuestos al menos dos suministros fotosintéticos de oxígeno dentro del soporte, las capas de algas de cada suministro de oxígeno serán relativamente delgadas y tendrán una anchura de entre 150  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , habitualmente de aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . La anchura de la capa de algas permite: (a) que la luz atraviese la capa de algas desde el primer suministro de oxígeno, a través de un hueco para aire y hasta la capa de algas del segundo suministro de oxígeno colindante, y (b) una mejor difusión del oxígeno desde las algas dispuestas adyacentes a la fuente de luz, a través de la capa de algas, y finalmente hasta los huecos para aire. La anchura de las capas de algas reduce el tiempo necesario para el transporte de oxígeno a través de las capas de algas, facilitando de este modo una mayor difusión del oxígeno a través de la capa y hacia los huecos para aire. Esta mayor difusión permite que el dispositivo suministre más rápidamente el oxígeno suficiente como para cumplir con la tasa de consumo de oxígeno de las células funcionales. Adicionalmente, esta difusión del oxígeno en sentido opuesto a las algas dispuestas adyacentemente a la fuente de luz ayudará a reducir el riesgo de toxicidad del oxígeno para las algas dispuestas adyacentemente a la fuente de luz.

35 Para las aplicaciones en las que las células funcionales sean islotes de Langerhans, el suministro de oxígeno normalmente suministrará oxígeno a los islotes con una velocidad de entre 4 y 40 micromoles/hora por cada 100.000 islotes trasplantados, o según resulte apropiado en función del tipo y el número de células funcionales y/o el peso corporal del sujeto.

Por lo tanto, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención se proporciona un aparato, que incluye:

45 una carcasa, configurada para su implantación en el cuerpo de un sujeto;  
células funcionales, acopladas a la carcasa;  
una fuente de oxígeno, configurada para suministrar oxígeno a las células funcionales; y  
una interfaz de abastecimiento de oxígeno acoplada a la carcasa, configurada para recibir oxígeno desde la fuente de oxígeno y para facilitar el paso del oxígeno a las células funcionales, mientras la carcasa está dispuesta dentro del cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, las células funcionales incluyen células dispuestas en islotes pancreáticos.

50 Para algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno incluye múltiples gases.

Para algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno incluye portadores de oxígeno precargados con oxígeno.

Para algunas aplicaciones, la interfaz de abastecimiento de oxígeno puede acoplarse de manera reversible a la fuente de oxígeno.

55 Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para proporcionar un gas que contenga un volumen suficiente de oxígeno como para sustentar las células funcionales, durante un período de entre 12 horas y 2

semanas.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está conformada de manera que proporcione múltiples proyecciones que sobresalgan hacia el interior del tejido del sujeto, estando configuradas las proyecciones para absorber oxígeno de la vasculatura del sujeto.

- 5 Para algunas aplicaciones, las células funcionales están dispuestas al menos en una capa de hidrogel, configurada para inmunoaislar las células con respecto al cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está conformada para proporcionar una capa de depósito de oxígeno, y las células funcionales están dispuestas al menos en una primera y segunda capas de hidrogel, estando dispuestas la primera y segunda capas a cada lado de la capa de depósito de oxígeno.

- 10 Para algunas aplicaciones, la dimensión más larga de la capa de depósito de oxígeno es más larga que la dimensión más larga de cualquiera de la primera y segunda capas de las células funcionales, y la capa de depósito de oxígeno proporciona un área superficial para absorber oxígeno de la vasculatura circundante del sujeto.

Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno está conformada de modo que proporcione una serie de canales que faciliten el transporte dirigido de fluidos, dentro de la capa de depósito de oxígeno.

- 15 Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno incluye al menos una válvula, configurada para facilitar el transporte dirigido de fluidos dentro de la capa de depósito de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para su implantación en la proximidad de la caja torácica del sujeto, y la carcasa está configurada para hacer circular el oxígeno en la capa de depósito en respuesta a los movimientos de la carcasa que, a su vez, lo hace en respuesta a los movimientos de la caja torácica del sujeto.

- 20 Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno incluye un hidrogel conformado para que defina un canal configurado para facilitar el transporte dirigido de oxígeno, dentro de la capa de depósito.

Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno incluye la interfaz de abastecimiento de oxígeno, y puede acoplarse con la fuente de oxígeno y recibe oxígeno de la misma.

- 25 Para algunas aplicaciones, la interfaz de abastecimiento de oxígeno incluye una interfaz entre la capa de depósito y una de la primera y segunda capas de células.

Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno incluye un gas.

Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno incluye transportadores de oxígeno.

Para algunas aplicaciones:

en un primer tiempo, la interfaz está configurada para facilitar:

- 30 el acoplamiento de la fuente de oxígeno a la carcasa,  
el suministro de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células acopladas a la carcasa, y  
el desacoplamiento de la fuente de oxígeno con respecto a la interfaz, tras el suministro de oxígeno, y

en un segundo tiempo, la interfaz está configurada para facilitar:

- 35 el acoplamiento de la fuente de oxígeno a la carcasa,  
el suministro de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células acopladas a la carcasa, y  
el desacoplamiento de la fuente de oxígeno con respecto a la interfaz, tras el suministro de oxígeno.

Para algunas aplicaciones:

- 40 la interfaz incluye una superficie penetrable,  
el aparato incluye adicionalmente una aguja, configurada para penetrar transcutáneamente en la superficie,  
la carcasa puede acoplarse indirectamente a la fuente de oxígeno mediante la aguja, y  
la aguja facilita el suministro de oxígeno a las células desde la fuente de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para definir una superficie superior, y la superficie penetrable incluye la superficie superior de la carcasa.

- 45 Para algunas aplicaciones, el aparato incluye al menos un acceso de abastecimiento de oxígeno que tiene una superficie superior y un tubo, acoplado al acceso por un primer extremo del mismo y por un segundo extremo del mismo a la carcasa, en el que la superficie superior del acceso incluye la superficie penetrable que puede penetrarse mediante la aguja.

Para algunas aplicaciones, el acceso está acoplado a una superficie superior de la carcasa.

Para algunas aplicaciones, el acceso está dispuesto de forma remota con respecto a la carcasa.

Para algunas aplicaciones:

- 5 la interfaz incluye al menos un tubo de entrada de fluido, en comunicación fluidica con la carcasa, la carcasa puede acoplarse indirectamente a la fuente de oxígeno mediante el tubo de entrada de fluido, y el tubo facilita el suministro de oxígeno a las células desde la fuente de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, el tubo de entrada de fluido está configurado para su disposición transcutánea en el cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para definir un depósito de oxígeno, para almacenar oxígeno proporcionado a la carcasa desde la fuente de oxígeno.

- 10 Para algunas aplicaciones, el depósito de oxígeno está configurado para almacenar el fluido a una presión de al menos 1 atm.

Para algunas aplicaciones, el volumen del depósito está entre 100 ml y 300 ml.

Para algunas aplicaciones, el depósito de oxígeno incluye un gas.

- 15 Para algunas aplicaciones, el depósito de oxígeno incluye portadores de oxígeno, configurados para absorber el exceso de oxígeno dispuesto en el depósito de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye una membrana permeable a gases, dispuesta entre el depósito y las células funcionales.

Para algunas aplicaciones:

- 20 la interfaz de abastecimiento de oxígeno incluye al menos un tubo de entrada de fluido, en comunicación fluidica con la carcasa, y un primer extremo del tubo puede acoplarse de manera reversible a la fuente de oxígeno, de manera que permita que la fuente de oxígeno suministre oxígeno a las células funcionales a través del tubo.

- 25 Para algunas aplicaciones, el tubo de entrada de fluido está configurado para su disposición transcutánea en el cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye un tubo de salida de fluido en comunicación con la carcasa, y el tubo de salida de fluido está configurado para facilitar el paso de fluido desde el interior de la carcasa hasta una ubicación externa a la carcasa.

- 30 Para algunas aplicaciones, el tubo de salida de fluido está configurado para su disposición transcutánea en el cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, el tubo de salida de fluido está configurado para facilitar el paso pasivo del fluido desde el interior de la carcasa, junto con el suministro de oxígeno a la carcasa por parte del tubo de entrada de fluido.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye adicionalmente una fuente de succión, configurada para facilitar la aspiración activa de fluido desde el interior de la carcasa.

- 35 Para algunas aplicaciones, la interfaz de abastecimiento de oxígeno incluye una superficie penetrable.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye una aguja que tiene al menos una cámara, la aguja es acoplable a la fuente de oxígeno, y está configurada para la penetración transcutánea de la superficie penetrable de la carcasa.

Para algunas aplicaciones, la al menos una cámara está configurada para facilitar el abastecimiento de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células funcionales, acopladas a la carcasa.

- 40 Para algunas aplicaciones:

- 45 la al menos una cámara incluye una primera cámara y una segunda cámara, la primera cámara está configurada para facilitar el abastecimiento de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células funcionales, acopladas a la carcasa, y la segunda cámara está configurada para facilitar el paso de fluido desde el interior de la carcasa hasta el exterior del cuerpo del sujeto.

Para algunas aplicaciones, la segunda cámara está configurada para facilitar el paso pasivo del fluido desde el interior de la carcasa, junto con el suministro de oxígeno a la carcasa por parte de la primera cámara.

De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención, se proporciona adicionalmente un procedimiento de

uso de un aparato que incluya una carcasa implantable, que incluya células funcionales, y una interfaz de abastecimiento de oxígeno, incluyendo el procedimiento:

en un primer tiempo:

- 5           acoplar una fuente de oxígeno a la interfaz;  
          suministrar oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células; y  
          desacoplar la fuente de oxígeno de la interfaz; y

en un segundo tiempo:

          acoplar la fuente de oxígeno a la interfaz; suministrar oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células; y  
          desacoplar la fuente de oxígeno de la interfaz.

- 10   Para algunas aplicaciones, las células funcionales incluyen células dispuestas en islotes pancreáticos de Langerhans, y el suministro de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células incluye suministrar oxígeno desde la fuente de oxígeno a los islotes.

Para algunas aplicaciones, el procedimiento incluye facilitar el paso pasivo del fluido desde la carcasa, junto con el suministro de oxígeno a la carcasa durante el primer y segundo tiempos.

- 15   Para algunas aplicaciones, el procedimiento incluye extraer activamente fluido de la carcasa, junto con el suministro de oxígeno a la carcasa durante el primer y segundo tiempos.

Para algunas aplicaciones, el procedimiento incluye regular una velocidad de transporte de oxígeno desde el depósito hasta las células funcionales.

- 20   Para algunas aplicaciones, la regulación de la velocidad de transporte de oxígeno incluye proporcionar portadores de oxígeno en el depósito, que absorban el exceso de oxígeno en el mismo y liberen el oxígeno a un ambiente de bajo oxígeno.

De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención se proporciona adicionalmente un aparato, que incluye:

una carcasa, configurada para su implantación en el cuerpo de un sujeto, la carcasa:

- 25           está conformada para definir un depósito de oxígeno, e  
          incluye una superficie superior flexible de la misma;

- 30           células funcionales, acopladas a la carcasa; y  
          un tubo acoplado a la carcasa, teniendo el tubo un primer extremo del mismo que está en comunicación fluidica con el depósito, y un segundo extremo del mismo configurado para estar en comunicación fluidica con la tráquea del sujeto, estando configurado el tubo para facilitar el transporte de oxígeno a las células funcionales en respuesta a una fuerza de empuje, aplicada sobre la superficie superior de la carcasa.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para su disposición remota con respecto a la tráquea.

- 35   Para algunas aplicaciones, la superficie superior está configurada para facilitar el bombeo de gas desde la tráquea al interior de la carcasa.

Para algunas aplicaciones, la superficie superior está configurada de modo que, en respuesta a la fuerza de empuje aplicada sobre la misma, fuerce el aire del depósito hacia el exterior y a través del tubo, hacia la tráquea.

- 40   Para algunas aplicaciones, tras la fuerza de empuje aplicada sobre la superficie superior, la superficie superior está configurada para reducir la presión en el depósito y aspirar aire hacia el depósito, desde la tráquea, a través del tubo.

Para algunas aplicaciones, las células funcionales están dispuestas al menos en una capa de hidrogel, configurada para inmunoaislar las células con respecto al cuerpo del sujeto.

- 45   Para algunas aplicaciones, el procedimiento incluye adicionalmente una capa de depósito de oxígeno, y las células funcionales están dispuestas en una primera y una segunda capas de hidrogel, estando dispuestas la primera y la segunda capas a cada lado de la capa de depósito de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, la capa de depósito está configurada para absorber oxígeno de la vasculatura circundante del sujeto.

- 50   Para algunas aplicaciones, la capa de depósito de oxígeno está en comunicación con el primer extremo del tubo, y recibe oxígeno desde la tráquea a través del tubo.

De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención también se proporciona un procedimiento, que incluye:

- 5 implantar por vía subcutánea en el cuerpo de un sujeto una carcasa, conformada para definir un depósito de oxígeno y conformada para proporcionar una superficie superior flexible, que esté en contacto con el tejido subcutáneo del sujeto;
- implantar una primera porción de un tubo en la tráquea del sujeto, teniendo el tubo un segundo extremo en comunicación con el depósito de oxígeno de la carcasa; y
- facilitar el transporte de oxígeno desde la tráquea al interior del depósito de la carcasa, y hacia las células, mediante la aplicación de una fuerza de empuje en la superficie superior de la carcasa.
- 10 Para algunas aplicaciones, la aplicación de la fuerza de empuje incluye forzar el aire fuera del depósito y al interior de la tráquea del sujeto.

De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención también se proporciona adicionalmente un aparato, que incluye:

- 15 una carcasa, configurada para su inserción en el cuerpo de un sujeto;
- uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno, dispuestos dentro de la carcasa;
- al menos una capa de células funcionales, dispuesta dentro de la carcasa, y configurada para recibir oxígeno desde el uno o más suministros de oxígeno; y
- un gas, dispuesto para permitir que el oxígeno procedente del uno o más suministros de oxígeno pase a las células a través del mismo, estando dispuesto el gas al menos en parte entre la capa de células funcionales y al
- 20 menos uno de los suministros de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, las células funcionales incluyen células de islotes pancreáticos.

Para algunas aplicaciones, el gas incluye oxígeno y dióxido de carbono.

- 25 Para algunas aplicaciones, la carcasa incluye una membrana semipermeable que tiene asociada con la misma un peso molecular cortado, estando la membrana dispuesta con respecto a las células funcionales para proteger las células funcionales ante los componentes de un fluido corporal del sujeto cuyos pesos moleculares sean más altos que el corte.

Para algunas aplicaciones, la membrana incluye una membrana permeable a gases.

Para algunas aplicaciones, cada suministro fotosintético de oxígeno incluye:

- 30 una fuente de luz; y
- al menos una primera capa de algas, posicionada para recibir luz de la fuente de luz.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye una membrana dispuesta entre el suministro de oxígeno y las células funcionales, teniendo la membrana asociada con la misma un peso molecular cortado, configurado para restringir el paso de algas a través del mismo.

- 35 Para algunas aplicaciones, la fuente de luz tiene una potencia eléctrica de entrada de entre 5 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 50 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

Para algunas aplicaciones, la energía de iluminación aplicada a las algas por la fuente de luz presenta una velocidad de entre 0,2 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 2,0 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

Para algunas aplicaciones, la primera capa de algas tiene una anchura de entre 100 μm y 2000 μm.

- 40 Para algunas aplicaciones, la primera capa de algas tiene una anchura de entre 100 μm y 300 μm.

Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas está en contacto con el gas.

Para algunas aplicaciones, el gas está dispuesto en parte entre la capa de algas y la fuente de luz.

Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas incluye una primera y una segunda capa de algas, y la fuente de luz está dispuesta entre la primera y la segunda capas.

- 45 Para algunas aplicaciones, tanto la primera como la segunda capa de algas están en contacto con el gas.

Para algunas aplicaciones, la una o más capas de células funcionales incluyen una primera y una segunda capa de células funcionales, y la primera y segunda capas de células funcionales están en comunicación con la primera y segunda capas de algas.

- 50 Para algunas aplicaciones, la primera capa de células funcionales está separada de la primera capa de algas por una distancia de entre 1000 μm y 6000 μm.

Para algunas aplicaciones, la primera capa de células funcionales está separada de la primera capa de algas por una distancia de entre 100 µm y 500 µm.

Para algunas aplicaciones, el gas está dispuesto al menos en parte entre la primera capa de algas y la primera capa de células funcionales, y entre la segunda capa de algas y la segunda capa de células funcionales.

- 5 Para algunas aplicaciones, la primera capa de células funcionales está separada de la primera capa de algas por una distancia de entre 1 µm y 1000 µm.

10 Para algunas aplicaciones, la fuente de luz incluye una primera fuente de luz configurada para estar en comunicación óptica al menos con una primera superficie de la primera capa de algas, y el aparato incluye adicionalmente una segunda fuente de luz configurada para estar en comunicación óptica al menos con la primera superficie de la primera capa de algas, estando dispuesta la primera capa de algas entre la primera y la segunda fuentes de luz.

Para algunas aplicaciones:

15 el aparato incluye una segunda capa de algas, estando la segunda capa de algas en comunicación óptica con la segunda fuente de luz,  
el gas está dispuesto al menos en parte entre la primera y la segunda capas de algas, y  
la luz de la segunda fuente de luz se desplaza a través de la segunda capa de algas, y hacia la primera superficie de la primera capa de algas.

Para algunas aplicaciones:

20 el uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno incluyen un primer y un segundo suministros de oxígeno,  
el primer suministro de oxígeno incluye la primera capa de algas y la primera fuente de luz,  
el segundo suministro de oxígeno incluye la segunda capa de algas y la segunda fuente de luz,  
la luz de la primera fuente de luz está configurada para proporcionar luz a la primera capa de algas y al menos a una porción de la segunda capa de algas y  
25 la luz de la segunda fuente de luz está configurada para proporcionar luz a la segunda capa de algas y al menos a una porción de la primera capa de algas.

Para algunas aplicaciones, la segunda capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 2000 µm.

Para algunas aplicaciones, la segunda capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 300 µm.

Para algunas aplicaciones, el uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno incluyen múltiples suministros de oxígeno.

- 30 Para algunas aplicaciones, cada uno de los múltiples suministros de oxígeno está separado de un suministro de oxígeno adyacente de los suministros de oxígeno por un área, cuya anchura es de entre 100 µm y 300 µm.

Para algunas aplicaciones, el aparato incluye un canal en comunicación con el área, estando configurado el canal para recolectar una porción del oxígeno de dicha área y para transportar el oxígeno a las células funcionales.

- 35 Para algunas aplicaciones, el gas está dispuesto entre cada suministro fotosintético de oxígeno, al menos parcialmente.

Para algunas aplicaciones, cada suministro fotosintético de oxígeno incluye:

una fuente de luz; y  
al menos una capa de algas, posicionada para recibir luz de la fuente de luz.

- 40 Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas está en contacto con el gas.

Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas incluye una primera y una segunda capas de algas, y la fuente de luz está dispuesta entre la primera y la segunda capas de algas.

Para algunas aplicaciones, tanto la primera como la segunda capas de algas están en contacto con el gas.

- 45 De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención también se proporciona adicionalmente un aparato, que incluye:

una carcasa, que tiene al menos una salida;  
uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno, dispuestos dentro de la carcasa y en comunicación con la salida; y  
50 un gas dispuesto para permitir que el oxígeno generado en la una o más fuentes de oxígeno pase a través del mismo hacia la salida, estando el gas dispuesto al menos parcialmente entre la salida y al menos uno de los

suministros de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, cada suministro fotosintético de oxígeno incluye:

una fuente de luz; y  
al menos una primera capa de algas, posicionada para recibir luz de la fuente de luz.

- 5 Para algunas aplicaciones, la fuente de luz tiene una potencia eléctrica de entrada de entre 5 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 50 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

Para algunas aplicaciones, la energía de iluminación aplicada a las algas por la fuente de luz presenta una velocidad de entre 0,2 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 2,0 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

Para algunas aplicaciones, la primera capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 2000 µm.

- 10 Para algunas aplicaciones, la primera capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 300 µm.

Para algunas aplicaciones, la fuente de luz incluye una primera fuente de luz configurada para estar en comunicación óptica con al menos una primera superficie de la primera capa de algas, y el aparato incluye adicionalmente una segunda fuente de luz configurada para estar en comunicación óptica con al menos la primera superficie de la primera capa de algas, estando dispuesta la primera capa de algas entre la primera y la segunda fuentes de luz.

- 15 Para algunas aplicaciones:  
el aparato incluye una segunda capa de algas, estando la segunda capa de algas en comunicación óptica con la segunda fuente de luz,  
el gas está dispuesto al menos parcialmente entre la primera y la segunda capas de algas, y  
20 la luz de la segunda fuente de luz se desplaza a través de la segunda capa de algas, y hacia la primera superficie de la primera capa de algas.

Para algunas aplicaciones:

- 25 el uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno incluye un primer y un segundo suministros de oxígeno, el primer suministro de oxígeno incluye la primera capa de algas y la primera fuente de luz, el segundo suministro de oxígeno incluye la segunda capa de algas y la segunda fuente de luz, la luz de la primera fuente de luz está configurada para proporcionar luz a la primera capa de algas y al menos a una porción de la segunda capa de algas y  
la luz de la segunda fuente de luz está configurada para proporcionar luz a la segunda capa de algas y al menos a una porción de la primera capa de algas.

- 30 Para algunas aplicaciones, la segunda capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 2000 µm.

Para algunas aplicaciones, la segunda capa de algas tiene una anchura de entre 100 µm y 300 µm.

Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas está en contacto con el gas.

Para algunas aplicaciones, el gas está dispuesto parcialmente entre la capa de algas y la fuente de luz.

- 35 Para algunas aplicaciones, la al menos una capa de algas incluye una primera y una segunda capas de algas, y la fuente de luz está dispuesta entre la primera y la segunda capas.

Para algunas aplicaciones, tanto la primera como la segunda capas de algas están en contacto con el gas.

Para algunas aplicaciones, tanto la primera como la segunda capas de algas están en contacto con la fuente de luz.

Para algunas aplicaciones, el uno o más suministros fotosintéticos de oxígeno incluyen múltiples suministros de oxígeno.

- 40 Para algunas aplicaciones, el gas está dispuesto, al menos en parte, entre cada suministro fotosintético de oxígeno.

Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para su inserción en el cuerpo de un sujeto, y el gas está configurado para permitir que el oxígeno del suministro fotosintético de oxígeno pase a través del mismo hacia la salida y, posteriormente, a un punto próximo del cuerpo del sujeto que sea externo a la carcasa.

- 45 Para algunas aplicaciones, la carcasa incluye una membrana semipermeable que tenga asociada con la misma un peso molecular cortado, estando la membrana dispuesta con respecto a la carcasa para proteger el suministro fotosintético de oxígeno ante los componentes de un fluido corporal del sujeto cuyos pesos moleculares sean más altos que el corte.

Para algunas aplicaciones, la membrana incluye una membrana permeable a gases.

De acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención se proporciona adicionalmente un aparato, que incluye:

- 5 una carcasa;  
al menos una primera capa de una fuente fotosintética dispuesta dentro de la carcasa, teniendo la capa al menos una primera superficie;  
al menos una primera fuente de luz en comunicación óptica con la primera superficie de la primera capa de la fuente fotosintética;  
10 al menos una segunda fuente de luz en comunicación óptica con la primera superficie de la primera capa de la fuente fotosintética; y  
un gas, dispuesto para permitir que el oxígeno de la primera capa de la fuente fotosintética pase a través del mismo.

Para algunas aplicaciones, la primera superficie de la fuente fotosintética está en contacto con el gas.

- 15 Para algunas aplicaciones, la fuente fotosintética está en contacto con la primera fuente de luz.

Para algunas aplicaciones, cada una de la primera y segunda fuentes de luz tiene una potencia eléctrica de entrada de entre 5 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 50 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

Para algunas aplicaciones, la energía de iluminación aplicada a las algas por la primera y la segunda fuentes de luz tiene una velocidad de entre 0.2 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 2.0 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

- 20 Para algunas aplicaciones, la capa de la fuente fotosintética tiene una anchura de entre 100 μm y 2000 μm.

Para algunas aplicaciones, la capa de la fuente fotosintética tiene una anchura de entre 100 μm y 300 μm.

Para algunas aplicaciones:

- 25 la al menos una primera capa de la fuente fotosintética incluye una primera y una segunda capas de fuentes fotosintéticas, estando la segunda capa de la fuente fotosintética en comunicación óptica con la segunda fuente de luz,  
el gas está dispuesto al menos parcialmente entre la primera y la segunda capas de las fuentes fotosintéticas, y la luz de la segunda fuente de luz se desplaza a través de la segunda capa y hacia la primera superficie de la primera capa.

Para algunas aplicaciones, la segunda capa tiene una anchura de entre 100 μm y 2000 μm.

- 30 Para algunas aplicaciones, la segunda capa tiene una anchura de entre 100 μm y 300 μm.

Para algunas aplicaciones, la carcasa incluye al menos una capa de células funcionales configuradas para recibir oxígeno de la fuente fotosintética, y el gas está dispuesto al menos parcialmente entre la capa de células y la fuente fotosintética, y está configurado para permitir que el oxígeno pase a través del mismo desde la fuente fotosintética a las células.

- 35 Para algunas aplicaciones, las células funcionales incluyen células de islotes pancreáticos.

Para algunas aplicaciones, la fuente fotosintética incluye algas, y el aparato incluye adicionalmente una membrana dispuesta entre la fuente fotosintética y las células funcionales, teniendo la membrana asociado con la misma un peso molecular cortado, configurado para restringir el paso de algas a través del mismo.

Para algunas aplicaciones, la membrana incluye una membrana permeable a gases.

- 40 Para algunas aplicaciones, la carcasa está configurada para su inserción en el cuerpo de un sujeto, y el gas está configurado para permitir que el oxígeno pase a través del mismo desde la fuente fotosintética, hacia un punto próximo del cuerpo del sujeto que sea externo a la carcasa.

- 45 Para algunas aplicaciones, la carcasa incluye una membrana semipermeable que tiene asociado con la misma un peso molecular cortado, estando la membrana dispuesta con respecto a la carcasa para proteger la fuente fotosintética ante los componentes de un fluido corporal del sujeto cuyos pesos moleculares sean más altos que el corte.

Para algunas aplicaciones, la membrana incluye una membrana permeable a gases.

La presente invención se comprenderá de manera más completa a partir de la siguiente descripción detallada de sus aplicaciones, tomadas junto con los dibujos, en los que:

- 50 **Breve descripción de los dibujos**

Las Figs. 1A-B son ilustraciones esquemáticas de una carcasa, que comprende una superficie penetrable y que alberga células funcionales;

5 La Figura 2 es una ilustración esquemática de una carcasa, acoplada a múltiples accesos de suministro de fluido;

La Fig. 3 es una ilustración esquemática de la carcasa acoplada a múltiples accesos de abastecimiento de fluido, de acuerdo con algunas otras aplicaciones de la presente invención;

10 Las Figs. 4A-B son ilustraciones esquemáticas de una capa de depósito de oxígeno, rodeada por dos capas de células funcionales;

Las Figs. 5A-C son ilustraciones esquemáticas de una carcasa acoplada indirectamente a la tráquea de un sujeto;

15 Las Figs. 6 y 7 son ilustraciones esquemáticas de una carcasa acoplada a un tubo de entrada de fluido y a un tubo de salida de fluido, y que alberga células funcionales;

La Fig. 8 es una ilustración esquemática de un generador de oxígeno;

20 La Fig. 9 es una ilustración esquemática de una carcasa, que comprende el generador de oxígeno de la Figura 1 y capas de células funcionales;

Las Figs. 10-12 son representaciones gráficas de parámetros simulados y calculados del generador de oxígeno;

25 La Fig. 13 es una ilustración esquemática de un flujo de oxígeno situado entre el generador de oxígeno y las células funcionales; y

La Fig. 14 es una ilustración esquemática de la carcasa, que comprende el generador de oxígeno.

**Descripción detallada de los dibujos**

30 Con referencia a las Figs. 1A-B, que son ilustraciones esquemáticas de un sistema 20 que comprende una carcasa 24, implantable subcutáneamente, que contiene una capa 32 de células funcionales, por ejemplo dispuestas en islotes pancreáticos de Langerhans trasplantados. La carcasa 24 comprende un armazón 25, por ejemplo de silicona o metal, que separa la capa 32 de células funcionales de una superficie 28 que comprende un material penetrable, por ejemplo caucho, silicona o plástico. Habitualmente, una superficie superior 31, es decir la superficie de la carcasa 24 que está en contacto con el tejido subcutáneo de un sujeto 22, comprende una superficie penetrable 28. La superficie 28 sirve como una interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno que, al ser perforada, facilita el acceso a la carcasa 24 mediante una aguja 50 desechable. A la aguja 50 está acoplada una fuente de oxígeno (que no se muestra), por ejemplo un recipiente tal como una jeringa, que comprende una fuente de fluido que comprende oxígeno, y suministra mediante la aguja 50 un fluido que contiene oxígeno a las células funcionales (por ejemplo, situadas en islotes) que están dispuestas dentro de la carcasa 24. En algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende aire. Alternativamente, la fuente de oxígeno comprende oxígeno puro.

Habitualmente, la capa 32 comprende entre 40,000 y 400,000 islotes, por ejemplo, habitualmente 400.000 islotes, que están distribuidos uniformemente en una única capa 32. El número de islotes también puede estar fuera de este intervalo, según resulte apropiado para una aplicación dada. En algunas aplicaciones, los islotes están dispuestos de manera tal que cada segunda fila de islotes de la capa 32 esté desplazada con respecto a su fila colindante de islotes (esta configuración se muestra en la Fig. 2). Habitualmente, se suministra a los islotes de la capa 32 un volumen y una concentración de oxígeno tales, que la presión parcial del oxígeno en cada islote será de entre 8 y 40  $\mu$ M, o de entre 40 y 200  $\mu$ M.

50 En algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende múltiples gases, que incluyen oxígeno. Los gases se disponen en el contenedor a una presión de 1 atm o más. Habitualmente, la fuente de oxígeno comprende aproximadamente un 5 % de dióxido de carbono, para poder mantener un equilibrio de las concentraciones de dióxido de carbono dentro y fuera de la carcasa. Para algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende un fluido que comprende portadores de oxígeno (por ejemplo, portadores de oxígeno con base de hemoglobina, tal como hemoglobina químicamente modificada, o "microburbujas" que comprendan fluorocarburos, tales como el dodecafluoropentano o la perfluorodecalina) que se cargan con oxígeno antes de inyectar los mismos en la carcasa 24. Los portadores facilitan el transporte al interior de la carcasa 24 de un mayor volumen de oxígeno comprimido.

Habitualmente, las células funcionales de la capa 32 se disponen en una capa de líquido o de gel, tal como alginato, agarosa o polietilenglicol (PEG) y/o se dispersan en una matriz fibrilar tridimensional biodegradable o no biodegradable. En algunas aplicaciones, la capa 32 comprende una placa de alginato que aloja las células funcionales, y que funciona para inmunoaislar las células. Esta aplicación puede ponerse en práctica en combinación con las técnicas descritas en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos 61/192.412, de

Barkai y col.

5 La capa 32 tiene una interfaz 30, en contacto con el cuerpo de un sujeto 22. Habitualmente, se liberan al cuerpo insulina y/u otros subproductos de las células funcionales a través de la interfaz 30. En algunas aplicaciones, la interfaz 30 comprende una superficie de la placa de alginato. En algunas aplicaciones, la interfaz 30 comprende una membrana selectivamente permeable, que inmunoaisla las células trasplantadas, así como facilita el transporte (a) de moléculas, por ejemplo insulina, desde las células al cuerpo del sujeto 22, y (b) de moléculas, por ejemplo glucosa, desde cuerpo del sujeto 22 a las células contenidas en la carcasa 24.

10 El almacén 25 define un espacio que comprende un depósito 42 de oxígeno que, habitualmente, tiene un volumen de entre 100 ml y 300 ml, por ejemplo de entre 150 ml y 200 ml. El depósito 42 de oxígeno comprende espuma, por ejemplo una espuma de silicona de células abiertas, o simplemente un hueco para aire que funcione como un depósito de gas dentro del dispositivo. El depósito 42 funciona como un conducto para la difusión de oxígeno a las células funcionales, así como un depósito para almacenar el exceso de oxígeno que la fuente de oxígeno suministra a la carcasa. Las técnicas descritas en el presente documento con respecto al depósito 42 pueden ponerse en práctica en combinación con las técnicas descritas, con respecto a un hueco para aire, en la Solicitud de Patente 15 PCT/1L08/001204 de Stern y col.

En algunas aplicaciones, la carcasa comprende los portadores de oxígeno. En tales aplicaciones, los portadores de oxígeno funcionan para almacenar o transportar el exceso de oxígeno, y para liberar el oxígeno cuando sea necesario.

20 La carcasa 24 se muestra con forma de disco a modo ilustrativo y no limitante. Por ejemplo, la carcasa 24 puede ser rectangular o tener cualquier otra forma adecuada para su implantación bajo la piel 26 del sujeto 22. En algunas aplicaciones, la carcasa 24 está conformada para proporcionar múltiples proyecciones que sobresalgan radialmente desde la carcasa 24, y hacia un punto próximo del cuerpo del sujeto 22 que incluya vasculatura. En tales aplicaciones, las proyecciones funcionan como una interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno al proporcionar una mayor área superficial de la carcasa 24, para facilitar el transporte de oxígeno desde la vasculatura circundante 25 hacia la carcasa 24. Para algunas aplicaciones, las proyecciones de la carcasa 24 contienen los transportadores de oxígeno, que almacenan el exceso de oxígeno que las proyecciones hayan absorbido en la carcasa 24.

30 En algún momento tras la implantación de la carcasa 24 en el cuerpo del sujeto 22, se ceba la carcasa 24 con una cantidad adecuada de un fluido que contenga oxígeno. (También puede haberse llenado la carcasa previamente con un fluido que contenga oxígeno). Habitualmente, el sujeto 22 perfora de manera transcutánea la superficie 28 de la carcasa 24, utilizando la aguja 50, y hace avanzar la punta distal de la aguja 50 a través del depósito 42 y hacia la capa 32 de células funcionales. El contacto entre la capa 32 de células y la punta distal de la aguja 50 se evita mediante una capa 34 de separación sustancialmente rígida, que está dispuesta encima de la capa 32 de células funcionales y protege la misma. Múltiples soportes verticales 36 están dispuestos entre la capa 34 de separación y la superficie 28 de la carcasa 24.

35 Para algunas aplicaciones, la capa 34 de separación está conformada para definir múltiples canales 38 y 40 que faciliten el transporte bidireccional de (a) oxígeno desde el depósito 42 hacia la capa 32 de células, y de (b) dióxido de carbono desde la capa 32 de células hacia el depósito 42. Alternativamente, el oxígeno se desplaza desde el depósito 42 hasta la capa 32 por otras rutas.

40 En algunas aplicaciones, la carcasa 24 comprende una membrana 35 permeable a gases, por ejemplo una membrana Millipore y/o una membrana que comprenda silicona, que está dispuesta entre la capa 32 de células funcionales y la capa 34 de separación. La membrana 35 permeable a gases facilita el transporte de gases hasta la capa 32 de células funcionales y desde la misma. Habitualmente, los poros de la membrana 35 tienen una anchura y un tamaño que regulan la velocidad de transporte de gases hasta la capa 32 y desde la misma.

45 La imagen ampliada de la Fig. 1B muestra una ilustración en sección transversal de la aguja 50. La aguja 50 comprende una aguja de doble cámara, que comprende una cámara 54 de entrada de fluido y una cámara 56 de salida de fluido. El extremo proximal de la aguja 50 está acoplado a un conector Luer 52, que facilita el acoplamiento de un recipiente (por ejemplo, una jeringa) que comprenda un fluido que contenga oxígeno. El conector Luer 52 está en comunicación fluidica con el extremo proximal de la cámara 54 de entrada de fluido. El fluido se expulsa activamente desde la jeringa a través de la cámara 54, y sale de la cámara 54 a través de una o más perforaciones 55 situadas en el extremo distal de la aguja 50, para entrar en el depósito 42 de la carcasa 24.

50 Cuando se inyecta activamente en el depósito 42 (es decir, en una dirección como se indica mediante la flecha 1) un fluido que comprende un alto contenido de oxígeno, el fluido dispuesto dentro del depósito 42 que tiene un bajo contenido de oxígeno saldrá pasivamente del depósito 42 a través de una o más perforaciones 57, situadas en la cámara 56 de salida de fluido. El fluido que tiene un bajo contenido de oxígeno saldrá de la aguja 50 al desplazarse 55 en la dirección que se indica con la flecha 2, y a través de una o más perforaciones 59 situadas en una porción proximal de la cámara 56, que está dispuesta en el exterior de una superficie de la piel 26 del sujeto 22.

Debe observarse que la aguja 50 comprende tres perforaciones 55, tres perforaciones 57 y tres perforaciones 59 a modo ilustrativo y no limitante, y que la aguja 50 puede estar configurada para que estén definidas en la misma

cualquier cantidad adecuada de perforaciones 55, de perforaciones 57 y de perforaciones 59.

5 Debe observarse que el hecho de que las múltiples perforaciones 55 de la cámara 54 estén dispuestas sustancialmente en el mismo plano de sección transversal de la aguja 50, con respecto a las múltiples perforaciones 57 de la cámara 56, es a modo ilustrativo y no limitante. Por ejemplo, las perforaciones 55 pueden estar dispuestas en una ubicación más proximal de la porción intracorpórea de la aguja 50, mientras que las perforaciones 57 pueden estar dispuestas en una ubicación más distal de la porción intracorpórea de la aguja 50.

10 Habitualmente, se inyecta una cantidad excesiva de fluido con alto contenido de oxígeno en el depósito 42. En algunas aplicaciones, el exceso de oxígeno tiene la forma de un gas libre. Alternativamente, se carga el exceso de oxígeno en portadores de oxígeno, como se ha descrito anteriormente. El hecho de proporcionar un exceso de oxígeno sirve para asegurar que el fluido que contiene oxígeno permanezca dentro del depósito 42 tras el transporte pasivo de fluido a través de la cámara 56 de salida de fluido (que se produce junto con la inyección).

15 Habitualmente, el volumen y la concentración del oxígeno suministrado a la carcasa 24 estarán de acuerdo con el tamaño de la carcasa 24, y con la cantidad de células funcionales dispuestas en la misma. Adicionalmente, la cantidad de oxígeno suministrada a la carcasa 24 dependerá de la composición del fluido inyectado en la misma. Es decir, un volumen dado de fluido que comprenda portadores de oxígeno precargados sustentará las células funcionales en la carcasa 24 durante un período más largo que el mismo volumen de un fluido que comprenda oxígeno libre. En general, la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno facilita la provisión a las células funcionales, de manera recurrente, de un volumen y concentración de oxígeno suficientes para satisfacer la velocidad de consumo de oxígeno de las células funcionales durante un período de tiempo dado, por ejemplo entre 12 horas y 20 2 semanas

La siguiente tabla muestra, a modo ilustrativo y no limitante, los parámetros proyectados relativos a la fuente de oxígeno con respecto al tamaño de la carcasa 24, que comprende dentro de la misma 400.000 islotes en diversas distribuciones de los mismos:

Capas de células #	CAC (µm)	DI	Diámetro	K de Alginato (mm <sup>2</sup> /s)	Espesor de la placa de alginato (µm)	P Mín. (µM)	E (mm)
1	155	4808	103	1,5E-03	250	180	91
1	165	4237	110	1,5E-03	250	161	52
1	175	3769	116	1,5E-03	250	145	36
1	175	3769	116	2,5E-03	250	108	23
1	175	3769	116	1,5E-03	200	125	28
1	185	3769	116	1,5E-03	200	90	20
1	185	3371	123	1,5E-03	250	133	27
2	265	3290	124	1,5E-03	350	176	56

25 donde:

Capas de células # es el número de capas de células (ya sea una (como en la Fig. 1B) o dos (como en la Fig. 7));

CAC es la distancia de centro a centro entre los islotes, es decir la distancia desde el centro de un islote hasta el centro de un islote colindante;

30 DI es la densidad de islotes (islotes/cm<sup>2</sup>);

Diámetro es el diámetro de cada placa de alginato (mm);

K de Alginato es el coeficiente de permeabilidad del oxígeno en el alginato de la placa de alginato (mm<sup>2</sup>/s);

35 P mín. es la presión parcial mínima del oxígeno en el depósito 42, de modo que la presión parcial del oxígeno dentro de cada islote sea de entre 8 y 200 µM, lo que es suficiente para sustentar islotes funcionales.

Habitualmente, el oxígeno en el depósito 42 podrá agotarse hasta un mínimo de aproximadamente 90 µM y restaurarse posteriormente a aproximadamente 215 µM (lo que corresponde aproximadamente al 21 % de oxígeno). Debe observarse que, para algunas aplicaciones, la presión parcial podrá restaurarse a un valor superior a 215 µM, por ejemplo el depósito 42 podrá contener un 21 %-50 % o un 50 %-100 % de oxígeno; y

E es el espesor/anchura del depósito 42.

Habitualmente, la carcasa 24 comprende una única capa 32 de células funcionales, dispuestas en una única placa delgada de alginato que tiene un alto coeficiente de permeabilidad. Habitualmente, la capa 32 de células funcionales comprende 300.000-500.000 islotes de Langerhans (por ejemplo, aproximadamente 400.000) con una densidad de entre 3200 y 5000 islotes/cm<sup>2</sup>, por ejemplo 3700-4000 islotes/cm<sup>2</sup>.

5 En general, la carcasa 24 tiene un diámetro de entre 100 mm y 150 mm, por ejemplo 125 mm, y una anchura de entre 20 mm y 100 mm, por ejemplo 25 mm. La carcasa 24 habitualmente se ceba con un aire que comprenda un 21 % de oxígeno. El oxígeno se suministra habitualmente a la carcasa 24 con una concentración de entre 30 y 500 μM, por ejemplo 57-215 μM. La carcasa 24 está configurada para contener gases a una presión de 1 atm o más.

10 A intervalos regulares (por ejemplo, al menos una vez a la semana, habitualmente una vez al día), el sujeto 22 reintroduce la aguja 50 dentro de la carcasa 24 mediante la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. A tales intervalos, se conecta una fuente de oxígeno (por ejemplo, una jeringa o cartucho previamente lleno) a la aguja 50 y se suministra un fluido que contiene oxígeno a los islotes situados en la carcasa 24.

15 Debe observarse que la aguja 50 mostrada comprende una aguja de doble cámara a modo ilustrativo y no limitante. Por ejemplo, la aguja 50 puede comprender una aguja de una sola cámara. En tales aplicaciones, la fuente de oxígeno puede acoplarse a una bomba que facilite los ciclos de (1) inyectar gradualmente de forma activa una porción de fluido que tenga un alto contenido de oxígeno desde la fuente de oxígeno, y al interior de la carcasa 24, y (2) extraer gradual y activamente (o permitir de forma pasiva) un fluido que tenga un bajo contenido de oxígeno al exterior de la carcasa 24. Para algunas aplicaciones, el usuario puede llevar a cabo las mismas acciones que acaban de describirse para la bomba.

20 Debe observarse que la superficie penetrable 28 de la carcasa 24 puede definir solamente una porción de la superficie superior de la carcasa 24. En tales aplicaciones, la superficie superior de la carcasa 24 comprende una zona de acceso que comprende una superficie penetrable 28.

25 La Fig. 2 muestra un sistema 160 que comprende una carcasa 24 implantable subcutáneamente, acoplada a múltiples accesos 172 de inyección de fluido, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. La superficie superior 31 comprende una superficie impenetrable rígida 161 que está soportada por múltiples soportes mecánicos 36. Los accesos 172 están dispuestos sobre la superficie superior 31 y comprenden una base impenetrable rígida 168, y unas paredes que definen una cámara 169 de acceso. Una superficie superior de cada acceso comprende una superficie penetrable 28, que funciona como interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. Un respectivo tubo 170 facilita la transferencia de oxígeno desde los accesos 172 al depósito 42, y hacia la capa 32 de islotes. Cada tubo 170 proporciona: (a) un primer extremo acoplado al acceso 172 y en comunicación fluidica con la cámara 169, (b) una porción de cuerpo que cruza la superficie superior 31 o el lateral de la carcasa 24, y (c) un segundo extremo que está en comunicación fluidica con el depósito 42 de la carcasa 24.

35 Una rejilla protectora 162 está dispuesta en una porción inferior de la carcasa 24. La rejilla 162 proporciona una base para los soportes 36. Para algunas aplicaciones, la membrana 35 permeable a gases está dispuesta entre la rejilla 162 y la capa 32 de islotes, y facilita el transporte de gases entre el depósito 42 y la capa 32. Una segunda rejilla 164 está dispuesta debajo de la capa 32 de islotes, y proporciona soporte para la misma. Habitualmente, una membrana de permeabilidad selectiva 166 está dispuesta en la interfaz 30 de la carcasa 24 con el tejido del sujeto 22. La membrana de permeabilidad selectiva 166 comprende una membrana Millipore, cuyos poros habitualmente tienen un tamaño de aproximadamente 0,5 μm, inmunoaisla las células trasplantadas y facilita el transporte de (a) moléculas, por ejemplo insulina, desde las células al cuerpo del sujeto 22, y de (b) moléculas, por ejemplo glucosa, desde el cuerpo del sujeto 22 a las células contenidas en la carcasa 24.

45 Habitualmente, tras la implantación de la carcasa 24 en el cuerpo del sujeto 22, se ceba la carcasa 24 con una cantidad adecuada de un fluido que contenga oxígeno. (También puede haberse llenado la carcasa previamente también con un fluido que contenga oxígeno.) Habitualmente, el sujeto 22 palpa con su mano 21 y busca al menos un acceso 172. Al determinar la ubicación del acceso, el sujeto 22 perfora de manera transcutánea la piel 26 con una primera aguja y, posteriormente, penetra la superficie penetrable 28 de un primer acceso 172. En tales aplicaciones, la aguja comprende una aguja de una sola cámara. Habitualmente, el sujeto 22 palpa y busca entonces un segundo acceso 172 y perfora de manera transcutánea la superficie 28 del segundo acceso 172, con una segunda aguja de una cámara. La base impenetrable 168 de cada acceso 172, junto con la superficie impenetrable 161 de la carcasa 24, evita el paso de las agujas al interior de la carcasa 24. La primera aguja se utiliza para extraer fluido del interior de la carcasa 24, al bajar la presión en la cámara 169 del primer acceso 172. En respuesta a la reducción de la presión, se extrae fluido del depósito 42 a través del tubo 170, hacia dentro de la cámara 169 del primer acceso 172 y, finalmente, a través de la primera aguja. Conjuntamente con el drenaje del fluido, la segunda aguja se acopla a una fuente de oxígeno, como se ha descrito anteriormente, y se facilita el paso del fluido que contiene oxígeno al interior de la carcasa 24.

55 En algunas aplicaciones, el fluido que contiene oxígeno se impulsa a través de la primera aguja, y de esta manera se expulsa al exterior de la carcasa 24 el fluido exento de oxígeno, que previamente había estado en la carcasa, para reemplazar el mismo por el fluido que contiene oxígeno.

Para algunas aplicaciones, una estructura común sostiene tanto la primera como la segunda aguja, antes y durante la perforación de la piel y de la superficie 28 de cada acceso.

En algunas aplicaciones, la superficie superior 31 de la carcasa 24 es flexible y penetrable. En tales aplicaciones, solo las respectivas bases 168 de cada acceso impiden el paso de la aguja al interior de la carcasa 24.

5 Ahora se hace referencia a la Fig. 3, que es una ilustración esquemática de un sistema 180 similar al sistema 160, descrito anteriormente en el presente documento con referencia a la Fig. 2, con la excepción de que los accesos 172 están dispuestos de forma remota con respecto a la carcasa 24. El posicionamiento remoto de los accesos 172 con respecto a la carcasa 24 facilita el abastecimiento de fluido a la carcasa 24, sin tener que cambiar sustancialmente la posición de la carcasa 24.

10 Ahora se hace referencia a las Figs. 4A-B, que son ilustraciones esquemáticas de un sistema 150 que comprende dos capas 32 de células funcionales, que rodean una capa 152 de depósito de oxígeno, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. Las capas 32 de las células funcionales comprenden islotes que habitualmente están distribuidos uniformemente con respecto a las capas 32, de la manera que se ha descrito anteriormente en el presente documento. La capa 152 de depósito recibe y almacena el fluido que contiene oxígeno (por ejemplo un gas que comprenda moléculas de oxígeno, o un líquido que comprenda portadores de oxígeno precargados con oxígeno). En algunas aplicaciones, la capa 152 comprende un hidrogel, por ejemplo alginato. En algunas aplicaciones, la capa 152 comprende un depósito de gas.

20 En algunas aplicaciones, la capa 152 de depósito recibe el fluido que contiene oxígeno desde la fuente de oxígeno a través de una aguja (por ejemplo, de la manera descrita anteriormente en el presente documento con referencia a las Figs. 1A-B y 2-3), o a través de un tubo de entrada de fluido (por ejemplo, de la manera descrita a continuación con referencia a las Figs. 5A-C y 6-7). Cabe observar que el sistema 150 puede utilizarse independientemente o en combinación con las aplicaciones descritas en las Figs. 1A-B, 2-3, 5A-C, y 6-7, para suministrar oxígeno a la capa 152 de depósito. Por ejemplo, la capa 152 de depósito puede comprender portadores de oxígeno y absorber oxígeno de una capa 152 circundante a la vasculatura.

25 En algunas aplicaciones, la capa 152 de depósito se carga previamente con portadores de oxígeno (por ejemplo, portadores de oxígeno a base de hemoglobina, tal como hemoglobina químicamente modificada, o "microburbujas" que comprendan fluorocarburos, tales como el dodecafluoropentano o la perfluorodecalina). Habitualmente, los portadores de oxígeno se cargan con oxígeno y se suministran a la capa 152 de depósito a intervalos regulares, tras la implantación del sistema 150.

30 Cada capa 32 de células tiene (a) una interfaz 30 con el tejido del sujeto 22, y (b) una interfaz con la capa 152 de depósito, que funciona como interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. En tales aplicaciones, el sistema 150 funciona como carcasa 24 o 124. Así, las interfaces 30 de cada capa 32 con el tejido del sujeto 22 funcionan como interfaces 27 de abastecimiento de oxígeno, que absorben oxígeno de la vasculatura que rodea al sistema 150. En tales aplicaciones, cualquiera de las superficies de cada capa 32 puede estar expuesta al oxígeno. Es decir, la superficie de cada capa 32 en la interfaz 30 recibirá oxígeno desde la vasculatura del sujeto 22, mientras que la superficie de cada capa en la interfaz situada entre la capa 32 y la capa 152 de depósito recibirá oxígeno desde la capa 152 de depósito.

40 Debe observarse que, aunque solo se muestran dos capas 32 de células, puede acoplarse cualquier número adecuado de capas de células a la capa 152 de depósito. Debe observarse además que las capas 32 mostradas son planas a modo ilustrativo y no limitante. Por ejemplo, la capa 32 puede estar conformada de modo que defina diversos espesores a lo largo de la placa. En algunas aplicaciones, la capa 32 es más gruesa en el centro y más delgada a lo largo de los bordes.

45 En algunas aplicaciones, el sistema 150 está integrado dentro de la carcasa 24 (descrita anteriormente con referencia a las Figs. 1A-B y 2-3, y tal como se describe a continuación con referencia a las Figs. 5A-C) o con la carcasa 124, como se describe a continuación con referencia a las Figs. 6-7. Para las aplicaciones en las que el sistema 150 esté integrado dentro de las carcasas 24 o 124, la interfaz 30 de una primera capa 32 estará en contacto con el tejido del sujeto 22, mientras que la interfaz 30 de una segunda capa 32 estará en contacto con el depósito 42 de la carcasa 24. En tales aplicaciones, la interfaz 30 que está en contacto con el tejido del sujeto 22 funciona como la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno, debido a que la interfaz 30 facilita el transporte de oxígeno a los islotes de la capa 32 desde la vasculatura circundante del sujeto 22.

50 Habitualmente, la capa 152 tiene un diámetro de aproximadamente 10 cm y un espesor de entre 1 mm y 3 cm, por ejemplo de aproximadamente 2 mm, mientras que cada capa 32 de islotes tiene un diámetro inferior a aproximadamente 8 cm y un espesor inferior a 1 mm. El mayor diámetro de la capa 152 de depósito con respecto a las capas 32 de islotes crea unas porciones de la capa 152 que están expuestas al tejido del sujeto 22. Estas porciones crean una mayor área superficial para que la capa de depósito pueda absorber oxígeno de la vasculatura circundante del sujeto 22. Para las aplicaciones en las que la capa de depósito comprenda los portadores de oxígeno, los portadores de oxígeno absorberán el exceso de oxígeno en la capa 152.

La Fig. 4B muestra una sección transversal de la capa 152 de depósito de oxígeno. La capa 152 comprende unas

paredes 153 que comprenden un material flexible, por ejemplo silicona. Las paredes 153 definen una serie de canales 157, para el transporte dirigido de oxígeno a través de la capa 152. Habitualmente, la capa 152 comprende válvulas unidireccionales, por ejemplo válvulas mecánicas o electromecánicas, que facilitan el transporte direccional de los fluidos que contienen oxígeno por dentro de los canales 157.

5 Habitualmente, el transporte de fluido se induce de manera pasiva en respuesta a un aumento de la presión dentro de la capa 152, en respuesta a un aumento de oxígeno en la capa 152. Para algunas aplicaciones, el sistema 150 se implanta en la caja torácica del sujeto 22. En tales aplicaciones, el fluido dentro de la capa 152 circulará en respuesta a los movimientos de la capa 152, que responden a los movimientos de la caja torácica durante la respiración.

10 Debe observarse que el número y las configuraciones espaciales de las paredes 153 y de las válvulas 155 se muestran a modo ilustrativo y no limitante, y que la capa 152 puede comprender cualquier número adecuado de válvulas y de paredes, que dirijan el flujo de oxígeno en cualquier dirección adecuada. Las paredes 153 pueden estar orientadas de manera que proporcionen unos canales 157 con formas diferentes a las ilustradas.

15 Las Figs. 5A-C muestran un sistema 130 que comprende una carcasa 24 implantable subcutáneamente, que está configurada para recibir oxígeno desde la tráquea 100 del sujeto 22. La carcasa 24 habitualmente se dispone remotamente con respecto a la tráquea 100, y está acoplada a la misma a través de un tubo 132 de transporte de aire. Habitualmente, la carcasa 24 se dispone en el abdomen del sujeto 22. Para algunas aplicaciones, la carcasa 24 se dispone en la caja torácica del sujeto 22.

20 El tubo 132 de transporte habitualmente comprende silicona, y se acopla por un primer extremo 134 del mismo a la carcasa 24 y, de este modo, está en comunicación fluidica con el depósito 42 (como se muestra en las Figs. 5A-B). Un segundo extremo del tubo 132 se acopla a la base de una montura traqueal 136 en forma de "T" (como se muestra en la Fig. 5C). Los respectivos extremos 142 y 144 de la montura traqueal 136 se disponen dentro de la tráquea 100 del sujeto 22. Los extremos 142 y 144 definen los extremos de una luz vertical de la montura traqueal 136, y funcionan a modo de derivación para canalizar aire hacia el tubo 132 de manera que el aire canalizado llegue finalmente a la carcasa 24. Como tal, la montura traqueal 136 funciona como la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno.

25 La carcasa 24 comprende un armazón 25, que soporta la superficie superior 31. En las aplicaciones que se muestran en las Figs. 5A-B, la superficie superior 31 es flexible y compresible. La carcasa 24 se implanta por vía subcutánea, de manera que el sujeto 22 pueda comprimir la superficie 31 al aplicar una fuerza sobre la misma, si presiona sobre la piel situada encima de la superficie 31. Como se muestra en la Fig. 5A, en respuesta a la compresión, se expulsa aire del depósito 42 (como indica la flecha) a través del tubo 132, y se vacía en la tráquea 100 por medio de la montura traqueal 136.

30 La Fig. 5B muestra la liberación de la superficie 31 tras su compresión. Dado que la superficie 31 es resiliente, la superficie 31 vuelve a su forma original, como se muestra, lo que crea una menor presión en la carcasa 24 y fuerza el aire que contiene oxígeno desde la tráquea 100, hacia el interior del depósito 42 de la carcasa 24 (como indica la flecha). Así, el sistema 130 funciona como un mecanismo de bombeo que permite al sujeto 22 bombear aire que contiene oxígeno al interior de la carcasa 24, desde la tráquea 100.

35 Ahora se hace referencia a las Figs. 6-7, que son ilustraciones esquemáticas de un sistema 120 que comprende una carcasa 124 implantable subcutáneamente, en comunicación fluidica con un tubo transcutáneo 60 de entrada de fluido y un tubo transcutáneo 62 de salida de fluido, y acoplado con los mismos. Se disponen unos respectivos primeros terminales 64 y 66 de los tubos 60 y 62 dentro de la carcasa 124, mientras se disponen unos respectivos segundos extremos 61 y 63 de los tubos 60 y 62 externamente a la piel 26 del sujeto. El extremo 61 del tubo 60 de entrada de fluido sirve como interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. Unos respectivos tapones 80 están acoplados en cada extremo 61 y 63 de los tubos 60 y 62, respectivamente, y funcionan para sellar reversiblemente los tubos 60 y 62 cuando los tubos no están en uso.

40 Debe observarse que los tubos 60 y 62 están dispuestos en el mismo lado de la carcasa 124 a modo ilustrativo y no limitante. Por ejemplo, los tubos 60 y 62 pueden estar dispuestos en lados opuestos de la carcasa 124.

45 La carcasa 124 comprende un armazón 125, tal como se ha descrito anteriormente con respecto al armazón 25 de las Figs. 1A-B. El armazón 125 rodea el depósito 42, y soporta una o más capas 32 de células funcionales. Habitualmente, una capa 32 está dispuesta en una superficie superior de la carcasa 124, y otra capa 32 está dispuesta en una superficie inferior de la carcasa 124. Entre cada capa 32 de células funcionales y el depósito 42 está dispuesta una respectiva membrana 35 permeable a gases. Para aplicaciones en las que la carcasa 124 contenga 400.000 islotes, cada capa 32 de células funcionales comprenderá 200.000 islotes. Para aplicaciones en las que la carcasa 124 contenga 40.000 islotes, cada capa 32 de células funcionales comprenderá 20.000 islotes.

50 Una fuente de oxígeno (no mostrada), por ejemplo un recipiente tal como una jeringa o un cartucho precargado, que comprende una fuente de fluido que contiene oxígeno, se acopla al tubo 61 en la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. La fuente de oxígeno suministra el fluido a la carcasa 124 a través del tubo 61 de entrada de fluido. En algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende aire u otra mezcla de gases. Alternativamente, la fuente de

oxígeno comprende oxígeno puro. En algunas aplicaciones, la fuente de oxígeno comprende un líquido que comprende portadores de oxígeno, como se ha descrito anteriormente. Junto con el suministro de oxígeno a la carcasa 124, se expulsa un fluido con bajo contenido de oxígeno desde el interior de la carcasa 124, a través del tubo 62 de salida de fluido. En algunas aplicaciones, el fluido se expulsa pasivamente desde la carcasa 124, en respuesta a una presión introducida dentro de la carcasa 124 debido a la inyección del fluido con alto contenido de oxígeno. Alternativa o adicionalmente, se acopla una fuente de succión en el extremo 63 del tubo 62, que extraerá activamente fluido del interior de la carcasa 124.

Como se muestra, el primer extremo 64 del tubo 60 está dispuesto dentro de la carcasa 124 a una distancia sustancial del extremo 66 del tubo 62 (por ejemplo, más del 50 % de la dimensión más larga de la carcasa 124, o más del 75 % de la dimensión más larga de la carcasa 124). Dicha configuración permite transportar fluido desde la fuente de oxígeno a la carcasa 124, a través del tubo 60 de entrada de fluido, al tiempo que se minimiza la posibilidad de una extracción inmediata del fluido transportado a través del tubo 62 de salida de fluido.

Un elemento absorbente de humedad (no mostrado) está dispuesto en la carcasa 124, cerca del extremo 66 del tubo 62 de salida de fluido o en cualquier otra ubicación de la carcasa. El elemento absorbente de humedad ayuda a facilitar el equilibrio de la humedad en la carcasa 124. La carcasa 24 (descrita anteriormente en el presente documento con referencia a las Figs. 1A-B) también puede comprender el elemento absorbente de humedad.

El depósito 42 de la carcasa 24 comprende espuma, por ejemplo una espuma de silicona de células abiertas, para mantener una distancia entre las capas 32 de soporte de las células funcionales (de manera similar a los soportes 36 de la carcasa 24, descritos anteriormente en el presente documento con referencia a las Figs. 1A-B). Alternativa o adicionalmente, los soportes 36 están integrados en la carcasa 124.

Ahora se hace referencia a las Figs. 1A-B, y 2-7. Tras reabastecer las carcasas 24 y 124 con fluido con alto contenido de oxígeno, se desprende la fuente de oxígeno de la interfaz 27 de abastecimiento de oxígeno. A intervalos regulares, por ejemplo una vez cada 1-7 días o una vez cada 7-35 días, el usuario acopla la fuente de oxígeno a la interfaz 27 y suministra oxígeno a la carcasa 24 y 124.

Se hace referencia ahora a las Figs. 3, 4, 5A-C, y 6-7. La capa 152 de depósito del sistema 150 (que se ha descrito anteriormente en el presente documento con referencia a la Fig. 4) puede utilizarse en combinación con cualquiera de las interfaces 27 de abastecimiento de oxígeno descritas anteriormente en el presente documento con referencia a las Figs. 3, 5A-C y 6-7. Es decir, en algunas aplicaciones la capa 152 de depósito se acopla a los tubos 170 y se carga con oxígeno, a través de los accesos 172 que están acoplados a los tubos 170, de la manera que se ha descrito anteriormente en el presente documento con referencia a la Fig. 3. Para algunas aplicaciones, la capa 152 de depósito se acopla al tubo 132 que recibe gas que contiene oxígeno desde la tráquea 100, de la manera anteriormente descrita en el presente documento con referencia a las Figs. 5A-C. En algunas aplicaciones, la capa 152 de depósito se acopla a los tubos transcutáneos 60 y 62 y recibe fluido que contiene oxígeno desde el tubo 60 de entrada de fluido, de la manera anteriormente descrita en el presente documento con referencia a las Figs. 6-7.

Habitualmente, las capas 32 y 152 del sistema 150 son flexibles y están configuradas para su implantación cerca de la caja torácica del sujeto 22. En tales aplicaciones, la capa 152 de depósito se desplaza y retuerce en respuesta a los movimientos naturales de la caja torácica del sujeto 22. En consecuencia, el fluido que contiene oxígeno dispuesto dentro de la capa 152 de depósito se ve forzado, de tal manera que se haga circular el fluido dentro de la capa 152 y hacia las capas circundantes 32 de los islotes. En algunas aplicaciones, la capa 152 comprende un líquido o gel, por ejemplo alginato. Para las aplicaciones en las que la capa 152 comprenda un gel, la capa 152 puede estar conformada de manera que defina canales y/o válvulas que creen una ruta para el transporte dirigido del fluido que contiene oxígeno dentro de la capa 152.

Se hace referencia nuevamente a las Figs. 1A-B y 2-7. El aparato descrito en el presente documento puede comprender capas 32 de células funcionales independientemente de las rejillas 162 y 164 y/o las membranas 35 y 166, o en combinación con las mismas, como se ha descrito anteriormente en el presente documento con referencia a la Fig. 2.

Se hace referencia nuevamente a las Figs. 1A-B y 2-7. Debe observarse que el ámbito de la presente invención incluye el uso del aparato descrito en el presente documento para implantar células funcionales que no sean islotes pancreáticos de Langerhans, por ejemplo células de la glándula tiroideas, células de la glándula suprarrenal, células hepáticas y células que genéticamente modificadas para secretar una proteína terapéutica.

También se hace referencia a las Figs. 1A-B y 2-7. En algunas aplicaciones, las carcasas 24 y 124 se acoplan a una fuente o depósito de oxígeno subcutáneamente implantable. La fuente implantable de oxígeno se acopla a las carcasas 24 y 124 a través de al menos un tubo. Para algunas aplicaciones, el oxígeno se hace pasar desde la fuente de oxígeno a las carcasas 24 y 124 de manera al menos ligeramente regulada. Por ejemplo, el tubo que conecta la fuente implantada de oxígeno a la carcasa 24 o 124 puede comprender una válvula unidireccional (por ejemplo, una válvula mecánica o electromecánica), que ayude a regular la velocidad de transporte de fluido al interior de la carcasa 24 o 124. Habitualmente, la fuente implantada de oxígeno comprende entre 100 ml y 300 ml de fluido, a una presión de hasta 1000 atm (por ejemplo, 1-10 atm, 10-100 atm, o 100-1000 atm).

Ahora se hace referencia a las Figs. 8 y 9, que son ilustraciones esquemáticas de un sistema 1020 que comprende un generador 1022 de oxígeno, configurado para generar y suministrar oxígeno a unas respectivas primera y segunda capas 1070 y 1074 de células funcionales, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. Habitualmente, las células funcionales dispuestas dentro de las capas 1070 y 1074 comprenden células de islotes pancreáticos de Langerhans. Las capas 1070 y 1074 de células funcionales comprenden una rejilla metálica (no representada) que aloja un sustrato al que se adhieren las células, por ejemplo un líquido o gel tal como alginato, agarosa, o polietilenglicol (PEG). Alternativamente, las capas 1070 y 1074 están conformadas para proporcionar una matriz fibrilar tridimensional biodegradable o no biodegradable, sobre la cual estén dispersas las células.

El generador 1022 de oxígeno y las capas 1070 y 1074 de las células funcionales están dispuestos dentro de una carcasa 1060, que está configurada para su implantación dentro del cuerpo de un sujeto. Habitualmente, el generador 1022 de oxígeno genera suficiente oxígeno para sustentar las células funcionales durante el período anterior a la vascularización del tejido fibrótico, que se forma alrededor de la carcasa 1060. El suministro inmediato de oxígeno a las células permite el funcionamiento adecuado de las células inmediatamente después de la implantación. Habitualmente, el generador 1022 de oxígeno genera oxígeno a tiempo real, mediante fotosíntesis. Para algunas aplicaciones, el generador de oxígeno continúa proporcionando oxígeno a las células durante el período posterior a la vascularización del tejido fibrótico.

La Fig. 8 muestra un generador 1022 de oxígeno que comprende una carcasa 1034 de suministro de oxígeno que, a su vez, contiene al menos un suministro fotosintético 1024 de oxígeno. Cada suministro fotosintético 1024 de oxígeno comprende a su vez una fuente 1028 de luz, por ejemplo al menos un LED acoplado a un medio de propagación de luz, tal como un panel de iluminación, y al menos una capa 1026 de algas dispuesta alrededor de la fuente 1028 de luz. Como se muestra, las capas 1026 de algas están dispuestas adyacentemente a la fuente 1028 de luz, y a una distancia adecuada de la misma. En algunas aplicaciones, las capas 1026 entran en contacto con la fuente 1028 de luz (configuración no mostrada).

En algunas aplicaciones, la fuente 1028 de luz tiene una potencia eléctrica de entrada de entre 5 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 50 mW/(cm<sup>2</sup> de algas). Habitualmente, la energía de iluminación aplicada a las capas 26 de las algas tendrá una velocidad de entre 0,2 mW/(cm<sup>2</sup> de algas) y 2,0 mW/(cm<sup>2</sup> de algas).

En algunas aplicaciones de la presente invención, el generador 1022 de oxígeno comprende entre una y cuatro (por ejemplo, habitualmente dos) capas de suministros fotosintéticos 1024 de oxígeno. Un respectivo hueco 1040 para aire está dispuesto en comunicación fluidica con las capas 1026 de algas de cada suministro fotosintético 1024 de oxígeno, y entre el generador 1022 de oxígeno y las capas 1070 y 1074 de células funcionales. Cada una de las capas de suministros fotosintéticos 1024 de oxígeno comprenden una o más capas 1026 de algas. Habitualmente, las capas 1026 de algas proporcionan una gran área superficial, en la que la proporción del área superficial de las algas con respecto al área superficial de las capas 1070 y 1074 de células funcionales es superior a 1:1.

Los huecos 1040 para aire del sistema 1020 proporcionan un medio por el cual las moléculas de oxígeno penetran a través de un medio gaseoso, con una resistencia mínima, desde un área de alta concentración (es decir, las capas 1026 de algas) hasta un área de baja concentración (es decir, las capas 1070 y 1074 de células funcionales).

Como se muestra, cada suministro 1024 de oxígeno comprende un armazón 1030 que alberga la fuente 1028 de luz y las algas. El armazón 1030 comprende un sustrato, p. ej. agarosa o un plástico ópticamente transparente, que rodea la fuente 1028 de luz circundante. Habitualmente, una primera y una segunda capas 1026 de algas están dispuestas sobre el armazón 1030 adyacentes a unas respectivas primera y segunda superficies de la fuente 1028 de luz. Dicha disposición de las capas 1026 con respecto a la fuente 1028 de luz aumenta un área superficial de las algas que se ve expuesta a la luz, emitida desde la fuente 1028, aumentando efectivamente la velocidad de fotosíntesis de las algas.

En algunas aplicaciones de la presente invención, la fuente 1028 de luz comprende múltiples LED acoplados a un panel de iluminación de plástico, que conduce la luz emitida desde los LED.

Se vuelve a hacer referencia a las Figs. 8 y 9. Cada suministro fotosintético 1024 de oxígeno está separado del siguiente suministro 1024 de oxígeno por un hueco 1040 para aire, que comprende un gas, por ejemplo aire enriquecido con oxígeno y dióxido de carbono. El gas está dispuesto en el hueco 1040 para aire entre suministros 1024 de oxígeno adyacentes, de manera que cada capa 1026 de algas esté en comunicación fluidica con el gas y el oxígeno generado por las algas se difunda hacia dentro del hueco 1040 para aire. Los inventores sostienen la hipótesis de que la presencia del gas dispuesto dentro del hueco 1040 para aire aumenta la difusividad del oxígeno a través del hueco 1040 para aire y, posteriormente, hacia las capas 1070 y 1074 de células funcionales. El gas dispuesto dentro del hueco 1040 para aire también permite almacenar en el interior una gran cantidad de oxígeno gaseoso, producido por las algas. Como se muestra en la Fig. 9, cada hueco 1040 para aire entre los respectivos suministros 1024 de oxígeno (que, en el contexto de la Fig. 9, son los suministros 1241, 1242 y 1243 de oxígeno) está configurado para definir una distancia D3 de entre 100 μm y 300 μm, por ejemplo 200 μm.

Los armazones 1030 están conformados para proporcionar al menos un canal 1032, configurado para que el oxígeno generado por los suministros 1024 de oxígeno pase a través del mismo hasta las capas 1070 y 1074 de

células funcionales. Como se muestra en las aplicaciones de las figuras, los canales 32 facilitan la comunicación continua de gas entre los diferentes huecos 1040 para aire. Dado que las células funcionales consumen oxígeno a una velocidad variable, dependiendo de las condiciones locales (por ejemplo, el nivel de glucosa en la sangre), y dado que las algas de las capas 1026 producen oxígeno a una velocidad variable dependiendo de las condiciones locales (p. ej. los niveles de intensidad de la luz), los huecos 1040 para aire funcionan como depósitos de oxígeno que almacenan el oxígeno generado hasta que se difunda el oxígeno, cuando sea necesario para las células funcionales. Dicho almacenamiento regula la concentración de oxígeno dentro de la carcasa 1060.

Así, cuando se proporciona luz a una velocidad constante, las algas producen oxígeno a una velocidad constante, siendo las demás variables constantes. El oxígeno se difunde entonces hacia el interior de los huecos 1040 para aire, en donde, según la necesidad de consumo de oxígeno por parte de las células funcionales, las moléculas de oxígeno pueden: (1) difundirse a través de los huecos 1040 para aire y hacia las células funcionales, en donde se utilizará de inmediato, (2) ser almacenado en huecos 1040 para aire hasta que exista una demanda de oxígeno por parte de las células funcionales, o (3) una vez que los huecos 1040 para aire estén saturados con oxígeno y cuando las células funcionales no necesiten o consuman el oxígeno disponible almacenado en los huecos 1040 para aire, permear a través de las capas 1070 y 1074 de células, a través de las membranas 1072 y 1076, respectivamente, y hacia el tejido circundante del sujeto.

Adicionalmente, un regulador de luz (no mostrado) está acoplado habitualmente a la carcasa 1060 para regular la concentración de oxígeno en la carcasa 1060, mediante la regulación de la velocidad de producción de oxígeno por las algas. El regulador de luz normalmente regula la intensidad de la luz emitida desde la fuente 1028 de luz de cada suministro 1024 de oxígeno, o la frecuencia de pulsos o un ciclo de trabajo de la luz emitida.

Como se muestra en la Fig. 9, cada capa 1026 de algas está conformada para definir una anchura  $W_2$  de entre  $10\ \mu\text{m}$  y  $2000\ \mu\text{m}$ , habitualmente de entre  $100\ \mu\text{m}$  y  $2000\ \mu\text{m}$ , por ejemplo entre  $100\ \mu\text{m}$  y  $300\ \mu\text{m}$ . Adicionalmente, cada capa 1026 de algas está dispuesta sustancialmente en una configuración plana, que define unas dimensiones de entre aproximadamente  $0,05\ \text{cm}$  por  $0,05\ \text{cm}$  y de aproximadamente  $10\ \text{cm}$  por  $10\ \text{cm}$  (por ejemplo,  $1,3\ \text{cm}$  por  $1,8\ \text{cm}$ ).

La Fig. 9 muestra que el generador 1022 de oxígeno comprende unos suministros 1241, 1242 y 1243 de oxígeno. La anchura  $W_2$  de cada capa 1026 de algas en cada suministro 1024 de oxígeno: (a) optimiza la propagación de la luz desde la fuente 1028 de luz dentro de la capa 26, (b) reduce la concentración relativa de oxígeno dispuesto dentro de las capas 1026 y (c) facilita un flujo de oxígeno adecuado entre las capas 1026 y los huecos 1040 para aire. La anchura  $W_2$  de las capas 1026 de algas permite que la mayoría de las algas absorban generalmente un 90 % aproximadamente de la luz emitida por la fuente 1028 de luz.

Adicionalmente, la anchura  $W_2$  de la capa 1026 facilita la transmisión de la luz a la capa 1026 de algas de un primer suministro 1024 de oxígeno, desde una fuente 1028 de luz adyacente de un segundo suministro 1024 de oxígeno. Esto se debe a que la poca anchura de la capa 1026 de algas dispuesta adyacentemente a la fuente 1028 de luz del segundo suministro de oxígeno facilita la transmisión de luz a través de la capa 1026 de algas, y hacia la capa 1026 de algas del primer suministro de oxígeno. Por ejemplo, debido a la anchura  $W_2$  relativamente delgada de la capa 1026 de algas, podrá propagarse una cantidad suficiente de luz generada por la fuente 1028 de luz del suministro 1241 de oxígeno más allá de la superficie 1261, de la capa 1026 de algas del suministro 1241 de oxígeno, y hacia la superficie 1263 de la capa 1026 de algas del suministro 1242 de oxígeno. Adicionalmente, la superficie 1263 de la capa 1026 de algas del suministro 1242 de oxígeno también recibe luz generada por la fuente 1028 de luz del suministro 1242 de oxígeno dado que, debido a la anchura  $W_2$  relativamente delgada de la capa 1026 de algas, la luz podrá propagarse a través (y más allá) de la capa 1026 de algas.

Así, la intensidad de la luz, o irradiancia, en una superficie dada de una capa 1026 de algas dada (es decir, la superficie que está dispuesta en comunicación óptica con la fuente de luz de un suministro de oxígeno colindante) habitualmente es una combinación de las intensidades de: (1) la luz que se emite desde la fuente de luz dispuesta adyacentemente, y (2) la luz que se emite desde la fuente de luz colindante.

Ahora se hace referencia a las Figs. 10-12, que son representaciones gráficas de los parámetros del generador de oxígeno.

La Fig. 10 es una ilustración gráfica de una comparación de la intensidad de la luz en diversas anchuras (es decir,  $250\ \mu\text{m}$  y  $500\ \mu\text{m}$ ) de las capas de algas de unos respectivos suministros fotosintéticos de oxígeno, dispuestos adyacentemente. Habitualmente, de acuerdo con la ley de Beer-Lambert, la luz decae exponencialmente (como se muestra) a través de las respectivas capas de algas que presentan una anchura completa (es decir,  $500\ \mu\text{m}$ ) y que presentan una anchura que es la mitad de la anchura completa (es decir,  $250\ \mu\text{m}$ ). El gráfico representa las capas de algas en las que: (a)  $0\ \mu\text{m}$  define la superficie de la capa de algas dispuesta adyacentemente a la fuente de luz, y (b)  $250\ \mu\text{m}$  o  $500\ \mu\text{m}$  definen la superficie de la respectiva capa de algas más alejada de la fuente de luz.

Así, para la capa de algas que tiene una anchura de  $500\ \mu\text{m}$ , la intensidad de luz decae desde aproximadamente  $8,8\ \text{uE}/(\text{s}\cdot\text{m}^2)$  a  $0\ \text{uE}$  hasta aproximadamente  $0,3\ \text{uE}/(\text{s}\cdot\text{m}^2)$  a  $500\ \mu\text{m}$ , es decir la superficie de la capa de algas más alejada de la fuente de luz. Por el contrario, para la capa de algas que tiene una anchura de  $250\ \mu\text{m}$ , la

intensidad de la luz decae desde aproximadamente  $8,8 \text{ uE}/(\text{s} \cdot \text{m}^2)$  a  $0 \text{ uE}/(\text{s} \cdot \text{m}^2)$  a  $250 \text{ um}$ , es decir la superficie de la capa de algas más alejada de la fuente de luz. Como se ha descrito anteriormente con referencia a la Fig. 9, al reducirse la anchura de la capa de algas a aproximadamente  $250 \text{ um}$ , la luz puede pasar a través de la capa de algas de un primer suministro de oxígeno y hacia la capa de algas de un segundo suministro de oxígeno colindante, para suplementar la luz con la capa colindante que también reciba luz desde una fuente de luz dispuesta adyacentemente a la misma. Este suplemento de la luz en la superficie de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura aumenta la intensidad de la luz en la superficie, en relación con la intensidad de la luz en la superficie de una capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura.

Aunque la intensidad de la luz haya decaído a  $250 \text{ um}$  desde la fuente de luz en cualquiera de las curvas, la curva que representa la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura muestra una intensidad de la luz relativamente más fuerte en la superficie de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura (es decir, la superficie expuesta al hueco para aire y en comunicación fluidica con el mismo). Esto se debe a que, como se describió anteriormente con respecto a la Fig. 9, la anchura  $W_2$  de la capa 1026 de algas permite que las algas a  $250 \text{ um}$  de la fuente de luz reciban luz desde la fuente de luz dispuesta adyacentemente a la capa de algas, así como desde la fuente de luz de un suministro fotosintético de oxígeno colindante.

La intensidad de la luz en la superficie de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura optimiza la producción total de oxígeno de toda la capa de algas, ya que las algas situadas en la superficie de la capa de  $250 \text{ um}$  reciben suficiente luz para efectuar la fotosíntesis, de manera más eficiente que las algas situadas en la superficie de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura.

La Fig. 11 muestra concentraciones relativas de oxígeno dentro de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura, y dentro de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura. El gráfico representa las capas de algas, en las cuales: (a)  $0 \text{ um}$  define la superficie de la capa de algas dispuesta adyacentemente a la fuente de luz, y (b)  $250 \text{ um}$  o  $500 \text{ um}$  definen la superficie de la respectiva capa de algas más alejada de la fuente de luz. Habitualmente, la concentración de oxígeno en cualquiera de las capas de algas es superior a  $0 \text{ um}$ , debido a la proximidad de las algas a la fuente de luz.

Ahora se hace referencia a las Figs. 10, 11 y 12, que son representaciones gráficas de parámetros simulados calculados del generador de oxígeno, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. Como se ha descrito anteriormente con referencia a la Fig. 10, las algas en la superficie de la capa de  $250 \text{ um}$  de anchura que están expuestas al hueco para aire reciben suficiente luz para producir oxígeno. Este oxígeno se difunde inmediatamente al interior del hueco para aire. Adicionalmente, el oxígeno producido por la capa de algas a  $0 \text{ um}$  se difunde una distancia relativamente más corta a través de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura de lo que lo hace a través de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura. Así, como se indica en la Fig. 11, la concentración de oxígeno en la profundidad de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura (es decir,  $\sim 17 \text{ uM}$ ) es menor que la concentración de oxígeno en la profundidad de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura (es decir,  $\sim 48 \text{ uM}$ ). La capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura facilita la difusión mejorada de moléculas de oxígeno a través de la misma, para: (a) reducir la toxicidad del oxígeno de la capa de algas (en particular de las algas dispuestas adyacentemente a la fuente 1028 de luz en las superficies 1262 y 1264, por ejemplo) y (b) difundir más moléculas de oxígeno hacia el interior del hueco 1040 para aire.

La Fig. 12 muestra el flujo de oxígeno para las respectivas capas de algas. Como se muestra, las capas de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura y  $500 \text{ um}$  de anchura generan flujos de oxígeno sustancialmente iguales (es decir,  $34 \text{ pMoles}/(\text{s} \cdot \text{cm}^2)$ ) a través de sus superficies expuestas. Si se tiene en cuenta junto con la información de los gráficos con referencia a las Figs. 10 y 11, la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura proporciona un flujo de oxígeno que es sustancialmente igual al flujo de oxígeno de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura, debido a que: (1) la anchura de la capa de algas de  $250 \text{ um}$  de anchura proporciona una distancia más corta para la difusión del oxígeno hacia el hueco para aire, lo que reduce la concentración de oxígeno dentro de la capa de algas, mientras que (2) la anchura de la capa de algas de  $500 \text{ um}$  de anchura proporciona una mayor distancia para la difusión del oxígeno a través de la capa de algas que retiene el oxígeno, de manera efectiva, dentro de la capa de algas. Así, los huecos para aire en el dispositivo 1020 facilitan la provisión de oxígeno a las células funcionales, al tiempo que reducen la huella general del dispositivo, proporcionando depósitos para las moléculas de oxígeno sobrante y facilitando un uso más eficaz de las algas en toda la capa.

Para las aplicaciones en las que el generador 1022 de oxígeno del dispositivo 1020 solo comprende un suministro fotosintético 1024 de oxígeno, los huecos 1040 para aire proporcionan depósitos de oxígeno para las moléculas de oxígeno sobrante, y facilitan un uso más eficaz de las algas en toda la capa.

Para algunas aplicaciones, unos armazones 1030 están configurados de manera que puedan comprender minerales y/u otras sustancias (por ejemplo, nitrato de potasio, cloruro de sodio, fosfato de sodio y/o un compuesto de magnesio) que regulen el nivel de humedad dentro de la carcasa 1060. Dicha regulación se efectúa mediante el control de la presión osmótica del vapor de agua dentro de los huecos 1040 para aire. Habitualmente, cuando la presión osmótica se eleva por encima de un valor umbral, el vapor de agua se condensa. Para asegurar un nivel de humedad relativa por debajo del  $100 \%$  dentro de la carcasa 1060, se determina una concentración de minerales para cada armazón 1030 durante la producción de armazones 1030, de manera que los minerales absorban

suficientemente el vapor de agua condensado dentro de los huecos 1040 para aire una vez que se haya implantado el armazón 1060 dentro el cuerpo del sujeto. A su vez, al reducir el nivel de humedad dentro de la carcasa 1060, los minerales dispuestos dentro de los armazones 1030 reducen la presión osmótica en la carcasa 1060. La concentración de minerales en los armazones 1030 se elige de tal manera que los minerales absorban la suficiente cantidad de agua condensada como para: (a) reducir el nivel de humedad en la carcasa 1060, y (b) normalizar la presión osmótica, para evitar que se absorba líquido al interior de la carcasa 1060 (desde una ubicación externa a la carcasa 1060) en caso de que los minerales creen un ambiente hipo-osmótico dentro de la carcasa 1060 al absorber demasiada agua. Una concentración apropiada de minerales en los armazones 1030 absorberá suficiente vapor de agua condensado como para que las condiciones de crecimiento de las algas no se vean comprometidas, manteniendo de este modo un nivel consistente de humedad dentro de las capas 1026 de las algas.

En algunas aplicaciones, para evitar que las algas se sequen, se sitúa la fuente 1028 de luz a una distancia de entre 0,1 mm y 2,0 mm de las capas 1026 de algas. En tales aplicaciones, la luz se genera de forma remota mediante la fuente 1028 de luz y se conduce hacia las capas de algas mediante un panel de iluminación, mediante un tubo ópticamente transparente, o mediante fibra óptica.

En algunas aplicaciones, los armazones 1030 comprenden un material configurado para secretar de manera creciente los minerales durante un período de tiempo. En tales aplicaciones, el material ayuda a regular el nivel de minerales en la carcasa 1060 en un momento dado, y ayuda a evitar que las algas se sequen (un efecto de la presencia continua y no regulada de una alta concentración de minerales). Adicionalmente, las algas habitualmente consumen una parte de los minerales que regulan la presión osmótica en la carcasa 1060. Como tal, a intervalos determinados, el material que secreta los minerales proporcionará a los armazones 1030 un suministro renovado de minerales, en ausencia de los mismos. En algunas aplicaciones, la secreción de minerales por parte del material está dirigida por un controlador de bucle abierto, que no responde a los parámetros detectados dentro de la carcasa 1060. En algunas aplicaciones, la secreción de minerales por parte del material se dirige mediante un controlador de circuito cerrado, por ejemplo un controlador PID. En tales aplicaciones, los armazones 1030 comprenden un sensor configurado para detectar un parámetro dentro de la carcasa 1060, por ejemplo la presión osmótica y/o la condensación/humedad. A continuación, el controlador acciona el material para secretar los minerales en respuesta a una señal generada por el sensor, cuando el sensor detecta un nivel elevado de humedad y/o de presión osmótica.

Se vuelve a hacer referencia a la Fig. 9, que es una ilustración esquemática de una disposición del generador 1022 de oxígeno con respecto a la carcasa 1060. La carcasa 1060 está configurada habitualmente para presentar una porción superior 1062 y una porción inferior 1064 de la misma. Cada una de las porciones superior e inferior 1062 y 1064 comprenden cada una respectiva primera y segunda capas 1070 y 1074 de células funcionales. Antes de implantar la carcasa 1060 en el cuerpo del sujeto, se carga la carcasa 1060 con el generador 1022 de oxígeno, de manera que el generador 1022 de oxígeno quede dispuesto entre la primera y segunda capas 1070 y 1074 de las células funcionales. Las porciones superior e inferior 1062 y 1064 de la carcasa 1060 se alinean para que rodeen al menos parcialmente el generador 1022 de oxígeno. Se dispone una junta tórica 1066 dentro de un surco situado entre las porciones 1062 y 1064, y luego se sellan entre sí las porciones superior e inferior 1062 y 1064.

La carcasa 1060 comprende un canal eléctrico 1068, que acopla la carcasa 1060 a una fuente de alimentación remota (no mostrada). Habitualmente, la fuente de alimentación se implanta dentro del cuerpo del sujeto cerca de la carcasa 1060. Alternativamente, la fuente de alimentación se dispone fuera del cuerpo del sujeto, por ejemplo en una prenda de vestir tal como un cinturón, y el canal 1068 acopla vía transdérmica la fuente de alimentación a la carcasa 1060. El canal 1068 aloja unos cables eléctricos 1069, y cada cable eléctrico 1069 suministra energía a una respectiva fuente 1028 de luz del generador 1022 de oxígeno.

La carcasa 1034 de suministro de oxígeno está conformada para proporcionar al menos una membrana 1050 permeable a gases, configurada para difundir oxígeno a través de la misma hacia las capas 1070 y 1074 de células funcionales. Una respectiva membrana 1050 permeable a gases está dispuesta habitualmente entre el generador 1022 de oxígeno y las capas 1070 y 1074 de células funcionales. Cada membrana 1050 permeable a gases habitualmente está conformada para que defina: (a) una anchura W1 de entre 5  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ , por ejemplo de entre 10  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ , y (b) un diámetro de entre 1 cm y 25 cm, por ejemplo de 3,5 cm. La membrana 1050 permeable a gases está separada de las respectivas primera y segunda capas 1070 y 1074 de células funcionales por un hueco 1040 para aire, que define una distancia D2. La distancia D2 habitualmente oscila entre aproximadamente 1  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , tal como 200-500  $\mu\text{m}$  (por ejemplo, 300  $\mu\text{m}$ ). La membrana 1050 permeable a gases está separada, a su vez, de una capa 1026 de algas por un hueco 1040 para aire, que tiene una distancia D1 de entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 6 mm, por ejemplo de 0,5 mm. Como se ha descrito anteriormente, el gas se dispone dentro de cada hueco 1040 para aire entre las respectivas capas de la carcasa 1060.

La carcasa 1060 comprende habitualmente una membrana biocompatible 1071 de permeabilidad selectiva, que encapsula toda la carcasa o bien porciones de la misma (por ejemplo, cubriendo al menos las capas 1070 y 1074 de células, como se muestra). La membrana 1071 comprende una primera membrana 1072, que está dispuesta adyacente a la capa 1070 de células, y comprende una segunda membrana 1076 que está dispuesta adyacente a la capa 1074 de células. La membrana 1071 se caracteriza habitualmente por un peso molecular cortado de aproximadamente 11,000-100,000 daltons, que está adaptado para permitir el paso de nutrientes y sustancias

producidas o consumidas por las células, tales como oxígeno, dióxido de carbono, glucosa, insulina o agua. Habitualmente, la membrana 1071 de la carcasa 1060 también inmunoaisla las células funcionales, impidiendo que las células del cuerpo del sujeto pasen a través de la misma, por ejemplo los glóbulos blancos.

5 Además, el gas dispuesto en cada hueco 1040 para aire de la carcasa 1060 inmunoaisla adicionalmente el sistema 1020, ya que un medio líquido habitualmente facilita la motilidad celular.

Ahora se hace referencia a la Fig. 13, que es una ilustración esquemática de un flujo de oxígeno dentro de la carcasa 1060, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. Las flechas de la Fig. 13 representan el flujo de oxígeno, a medida que se difunde desde el generador 1022 de oxígeno hacia las capas 1070 y 1074 de células funcionales. Dado que cada capa 1026 de algas está en contacto con el hueco 1040 para aire que comprende el gas, las moléculas de oxígeno generadas en las capas 1026 se difunden al interior del hueco 1040 para aire. El oxígeno puede difundirse entre diferentes huecos 1040 para aire y almacenarse dentro de los mismos, a través de los canales 1032, hasta que el oxígeno se difunda finalmente a través de las respectivas membranas 1050 permeables a gases hacia las capas 1070 y 1074 de células funcionales. Debe observarse que el uso de tres capas de suministros 1024 de oxígeno se muestra a modo ilustrativo y no limitante, y que el ámbito de la presente invención incluye aplicaciones en las que se utilicen entre una capa y diez capas, por ejemplo una capa, de suministros 1024 de oxígeno.

Ahora se hace referencia a la Fig. 14, que es una ilustración esquemática del sistema 1020 que comprende el generador 1022 de oxígeno, que comprende dos suministros 1024 de oxígeno que, en el contexto de la Fig. 14, son los suministros 1241 y 1242 de oxígeno, y múltiples huecos 1043 para aire dispuestos entre las capas 1026 de algas y la fuente 1028 de luz, de acuerdo con algunas aplicaciones de la presente invención. Las capas 1026 de algas comprenden algas que están dispuestas dentro de unas respectivas membranas permeables a gases. Un soporte 1034 comprende un armazón, que facilita la relación espacial adecuada entre las capas 1026 de algas ligadas a la membrana y la fuente 1028 de luz.

Como se muestra, para cada suministro 1024 de oxígeno, las capas 1026 de algas están acopladas al soporte 1034 de manera que haya un hueco 1043 para aire entre cada capa 1026 de algas y la fuente 1028 de luz. En tales aplicaciones:

(1) se proporciona un respectivo hueco 1041 para aire adyacente a cada superficie superior 1261 y 1263 de la capa 1026 de algas. Por ejemplo, el hueco 1041 para aire está en comunicación fluidica con (a) la superficie 1261 de la capa 1026 de algas del suministro 1241 que está expuesta al hueco 1041 para aire, y (b) la superficie 1263 de la capa 1026 de algas del suministro 1242 que está expuesta al mismo hueco 1041 para aire; y  
 (2) se proporciona un respectivo hueco 1043 para aire entre cada capa 1026 de algas y la fuente 1028 de luz. Por ejemplo, un respectivo hueco 1043 para aire está dispuesto entre cada superficie inferior 1262 y 1264 de la capa 1026 de algas y la fuente 1028 de luz.

Los huecos 1041 y 1043 para aire permiten que el oxígeno se difunda desde las capas 1026 y entre en la carcasa, a través de ambas superficies de la capa 1026 (es decir, las superficies 1261 y 1263 remotas a la luz y las superficies 1262 y 1264 adyacentes a la luz de cada capa 1026), aumentando de este modo la difusión del oxígeno desde la capa de algas. Las algas producen la mayor parte del oxígeno en las proximidades de la capa que está más cerca de la fuente de luz (es decir, las superficies 1262 y 1264 adyacentes a la luz). Se permite la difusión del oxígeno situado en las proximidades hacia el interior del hueco 1043 para aire, a través de las superficies 1262 y 1264 adyacentes a la luz, sin que tenga que difundirse primero a través de la capa 1026 de algas antes de salir hacia el hueco 1041 para aire, a través de las superficies 1261 y 1263 remotas a la luz.

Debe observarse que el ámbito de la presente invención incluye la oxigenación de células trasplantadas que no sean células de islotes pancreáticos, tales como las células trasplantadas descritas en las referencias citadas en la sección Antecedentes de la presente solicitud de patente. Para algunas aplicaciones, se mejora la vascularización alrededor de la carcasa 1060 utilizando uno o más factores bioquímicos (por ejemplo, VEGF) acoplados a la carcasa 1060, o próximos a la misma.

Debe observarse que el ámbito de la presente invención incluye el uso del dispositivo 1020 independientemente de las capas 1070 y 1074 de células funcionales. En tales aplicaciones, el dispositivo 1020 funciona como un generador de oxígeno y comprende una salida, configurada para liberar el oxígeno generado (dicha aplicación no se muestra). En algunas aplicaciones, tal dispositivo puede implantarse en el cuerpo del sujeto.

Los expertos en la materia apreciarán que la presente invención no se limita a lo que se ha mostrado y descrito en particular anteriormente. Más bien, el ámbito de la presente invención incluye tanto las combinaciones como las subcombinaciones de las diversas características descritas anteriormente, así como las variaciones y modificaciones de las mismas que no se encuentren en la técnica anterior, que los expertos en la materia podrán idear al leer la descripción anterior.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema (20), que comprende:

una carcasa (24) implantable subcutáneamente, configurada para su implantación en el cuerpo de un sujeto; células funcionales (32) dentro de la carcasa;

5 una fuente de oxígeno dispuesta fuera de la carcasa, para suministrar oxígeno a las células funcionales; una interfaz (27) de abastecimiento de oxígeno en una superficie exterior de la carcasa, para recibir oxígeno desde la fuente de oxígeno y para facilitar el paso del oxígeno a las células funcionales, mientras la carcasa está dispuesta dentro del cuerpo del sujeto, comprendiendo la interfaz (27) de abastecimiento de oxígeno una superficie penetrable;

10 una aguja para penetrar transcutáneamente una superficie penetrable, pudiendo acoplarse indirectamente la carcasa (24) a la fuente de oxígeno a través de la aguja, y facilitando la aguja el suministro de oxígeno a las células funcionales (32) desde la fuente de oxígeno,

15 al menos un acceso (172) de abastecimiento de oxígeno que está dispuesto de forma remota con respecto a la carcasa (24), de manera que un tubo (170) esté acoplado por un primer extremo al acceso (172) y por un segundo extremo a la carcasa (24), en el que el acceso (172) de abastecimiento de oxígeno tiene una superficie superior que comprende la superficie penetrable, de la interfaz (27) de abastecimiento de oxígeno, que puede penetrarse con la aguja, y

20 un depósito (42) de oxígeno dentro de la carcasa, para almacenar oxígeno recibido desde la fuente de oxígeno a una presión de 1 atm o más, estando el depósito de oxígeno en comunicación fluidica con las células funcionales.

2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las células funcionales comprenden células dispuestas en islotes pancreáticos.

3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fuente de oxígeno comprende múltiples gases.

25 4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la interfaz de abastecimiento de oxígeno puede acoplarse de manera reversible a la fuente de oxígeno.

5. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un volumen de la carcasa es suficiente para sustentar las células funcionales durante un período de entre 12 horas y 2 semanas.

30 6. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la carcasa se implanta en la proximidad de la caja torácica del sujeto, y en el que la carcasa hace circular el oxígeno en el depósito de oxígeno en respuesta a los movimientos de la carcasa, que responden a los movimientos de la caja torácica del sujeto.

7. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una membrana permeable a gases, dispuesta entre el depósito de oxígeno y las células funcionales.

8. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

35 la aguja comprende al menos una primera cámara y una segunda cámara, la primera cámara facilita el abastecimiento de oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células funcionales situadas dentro de la carcasa, y la segunda cámara facilita el paso de fluido desde el interior de la carcasa hasta el exterior del cuerpo del sujeto.

40 9. Un procedimiento para su uso con un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el procedimiento:

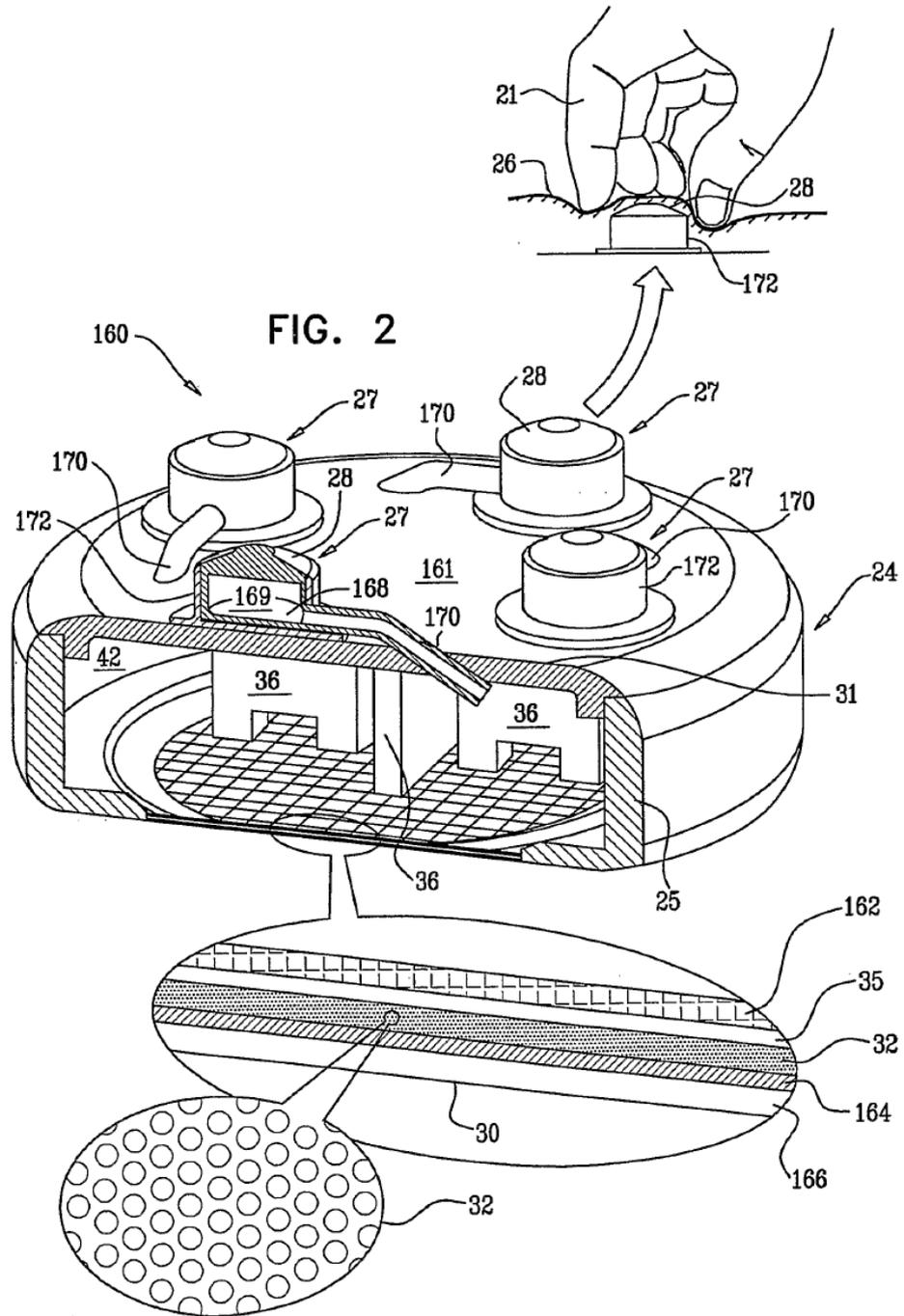
en un primer tiempo:

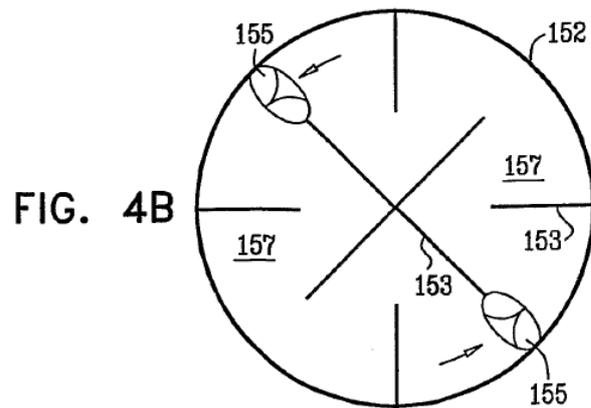
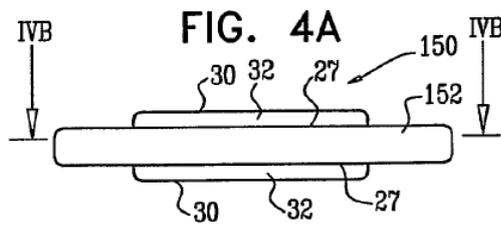
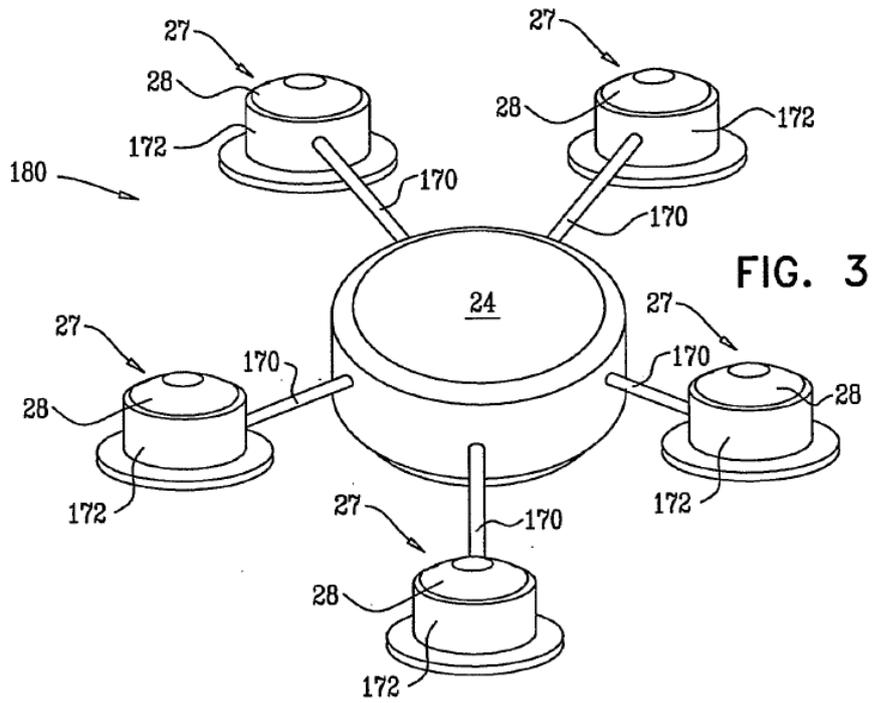
acoplar una fuente de oxígeno a la interfaz;  
suministrar oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células funcionales; y  
desacoplar la fuente de oxígeno de la interfaz; y

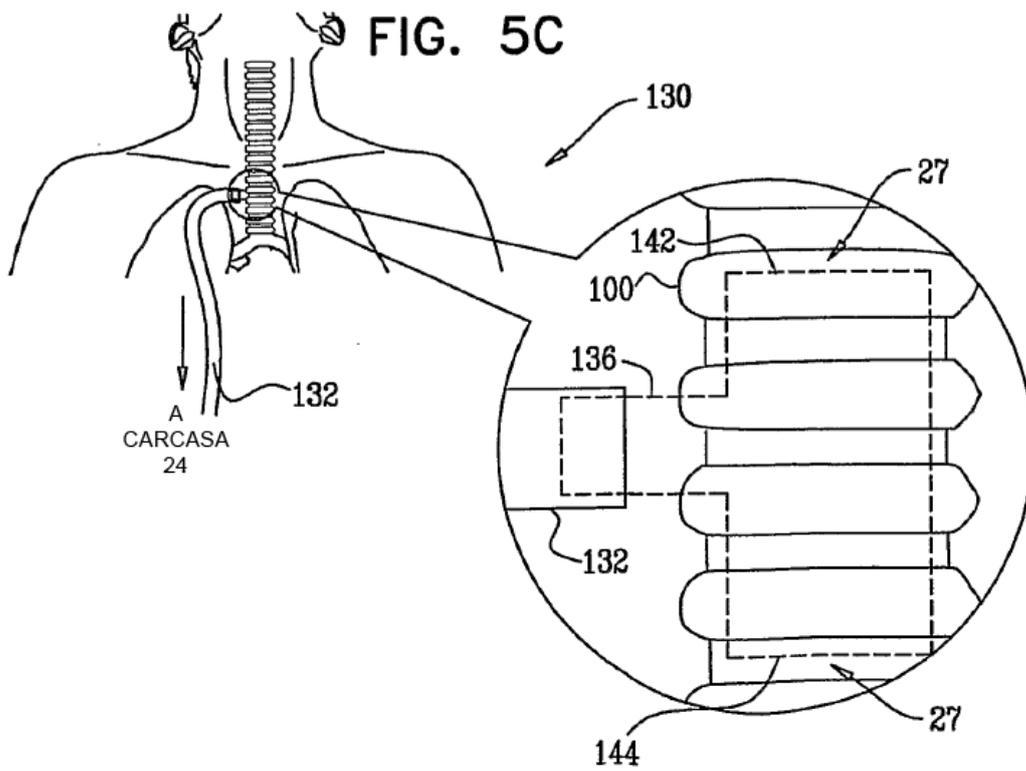
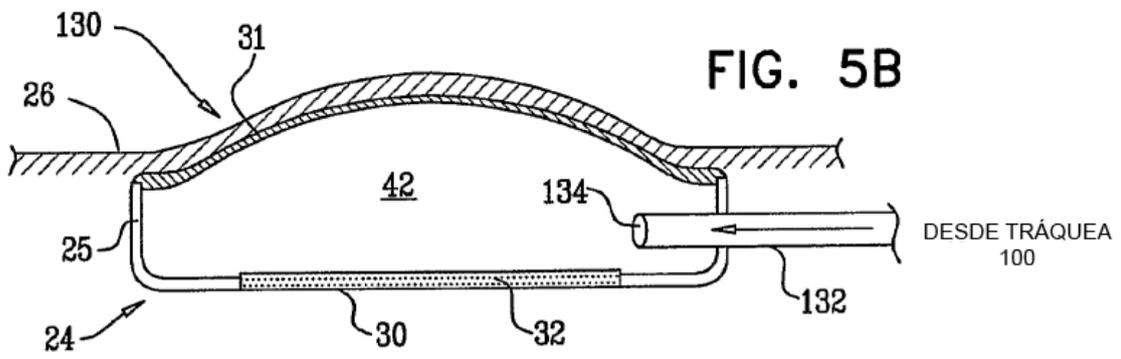
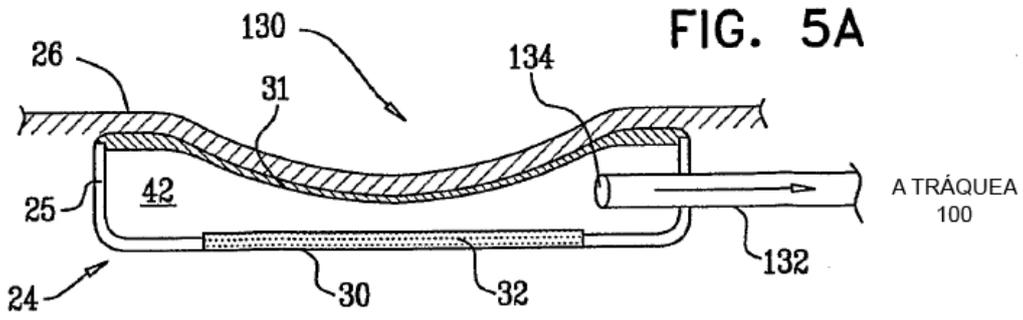
45 en un segundo tiempo:

acoplar la fuente de oxígeno a la interfaz;  
suministrar oxígeno desde la fuente de oxígeno a las células funcionales; y  
desacoplar la fuente de oxígeno de la interfaz.









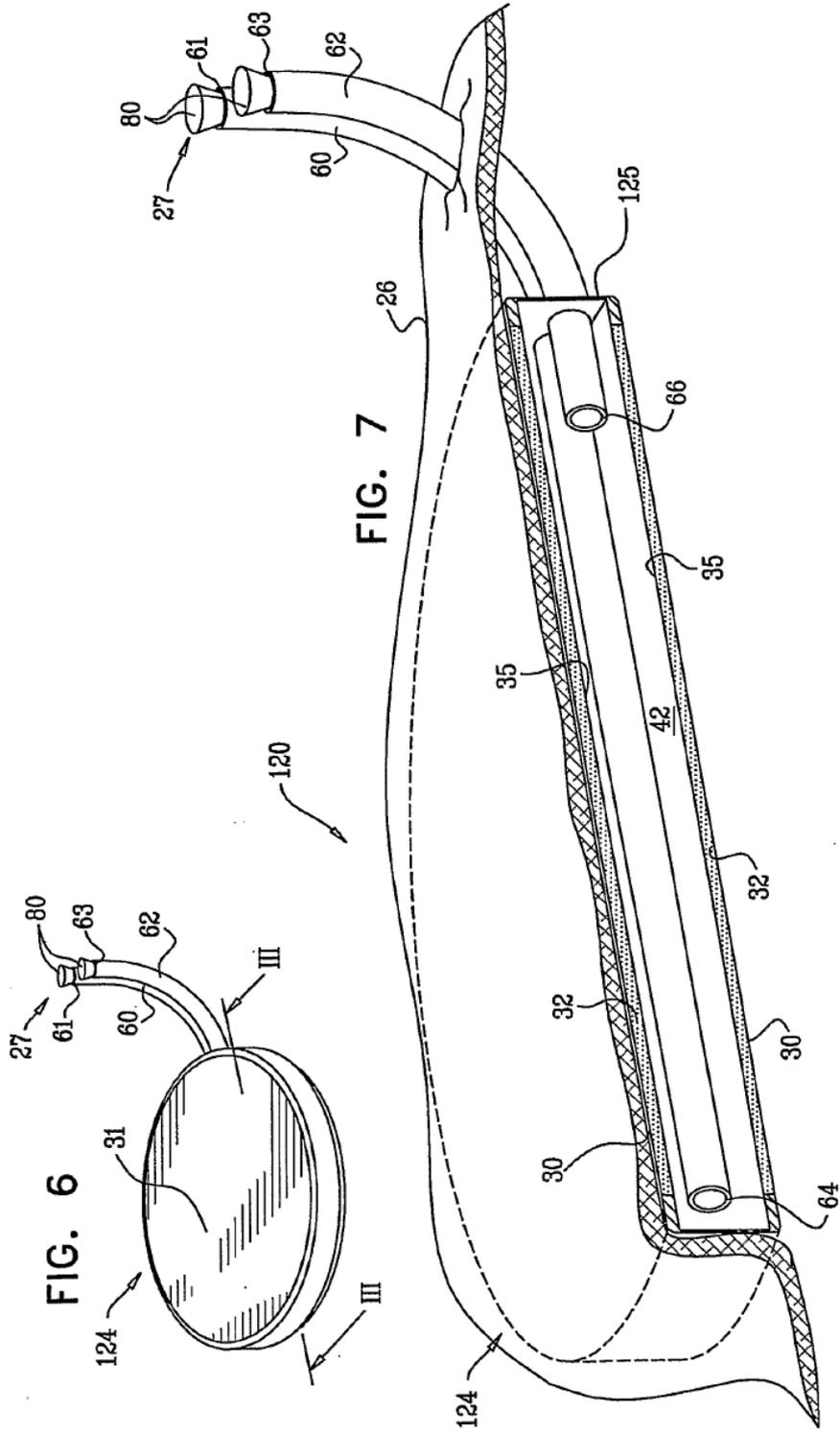


FIG.8

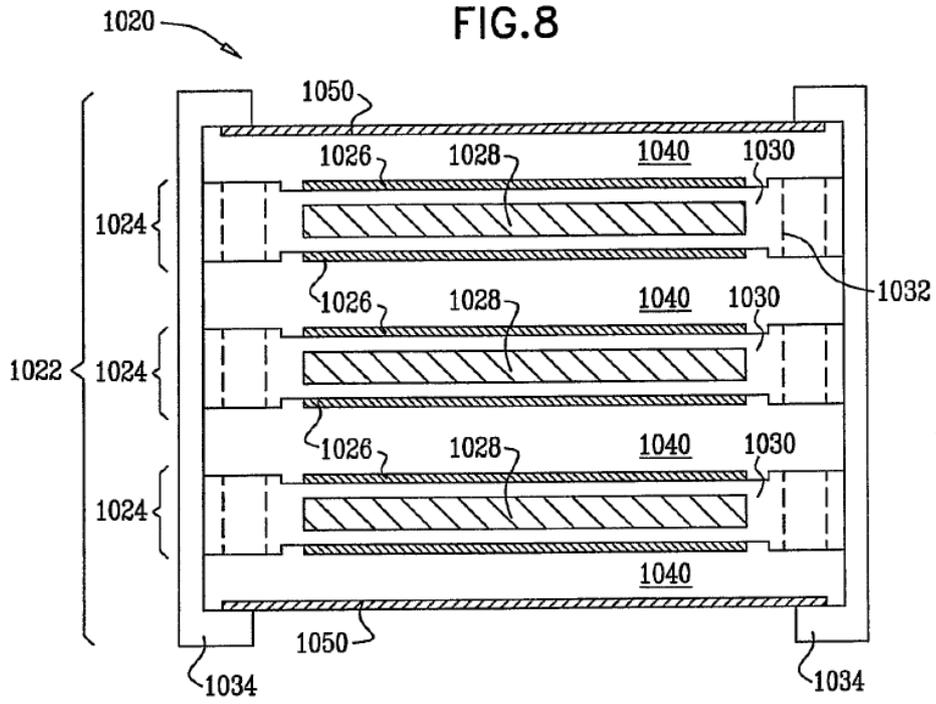


FIG. 9

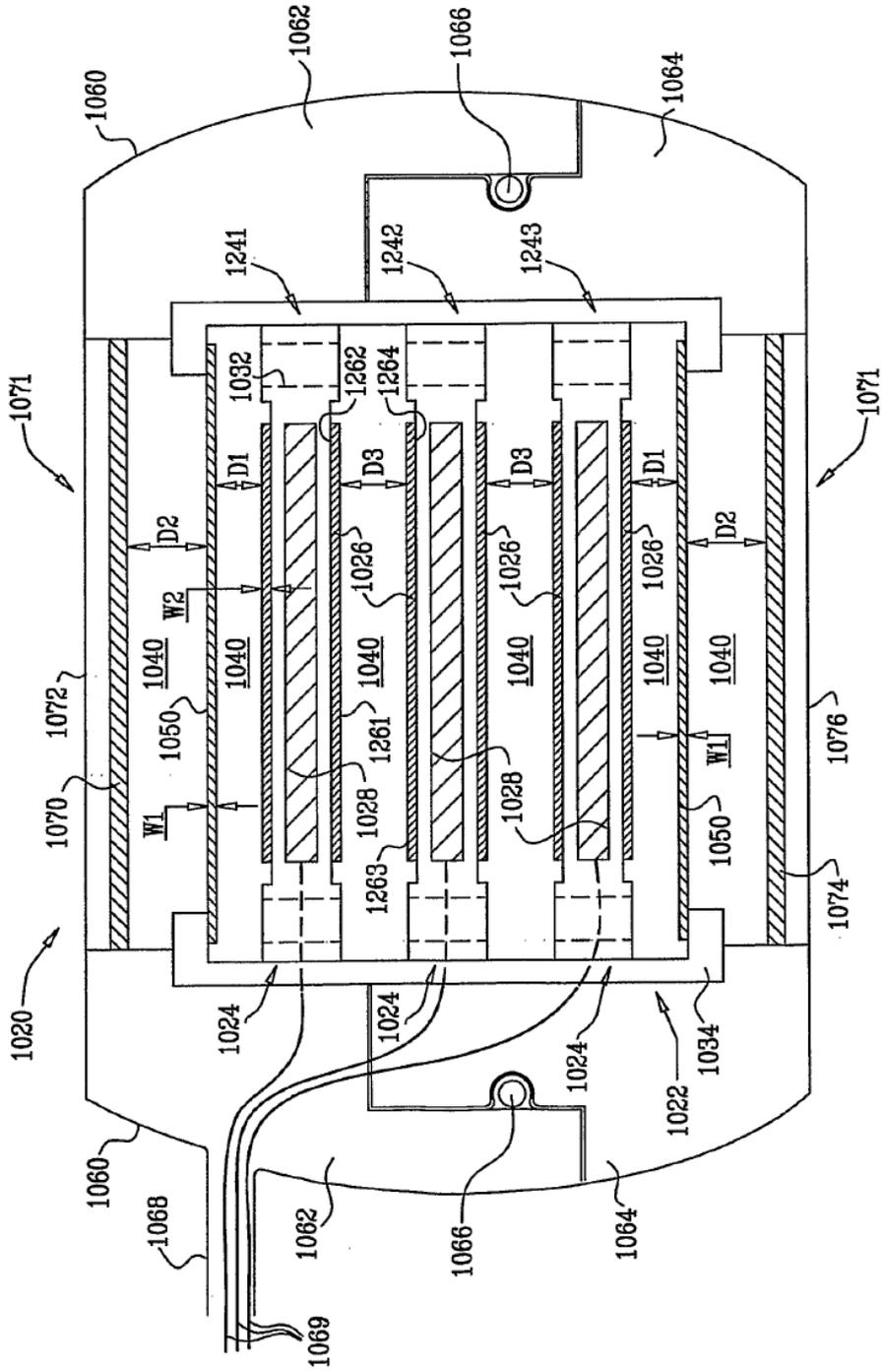


FIG. 10

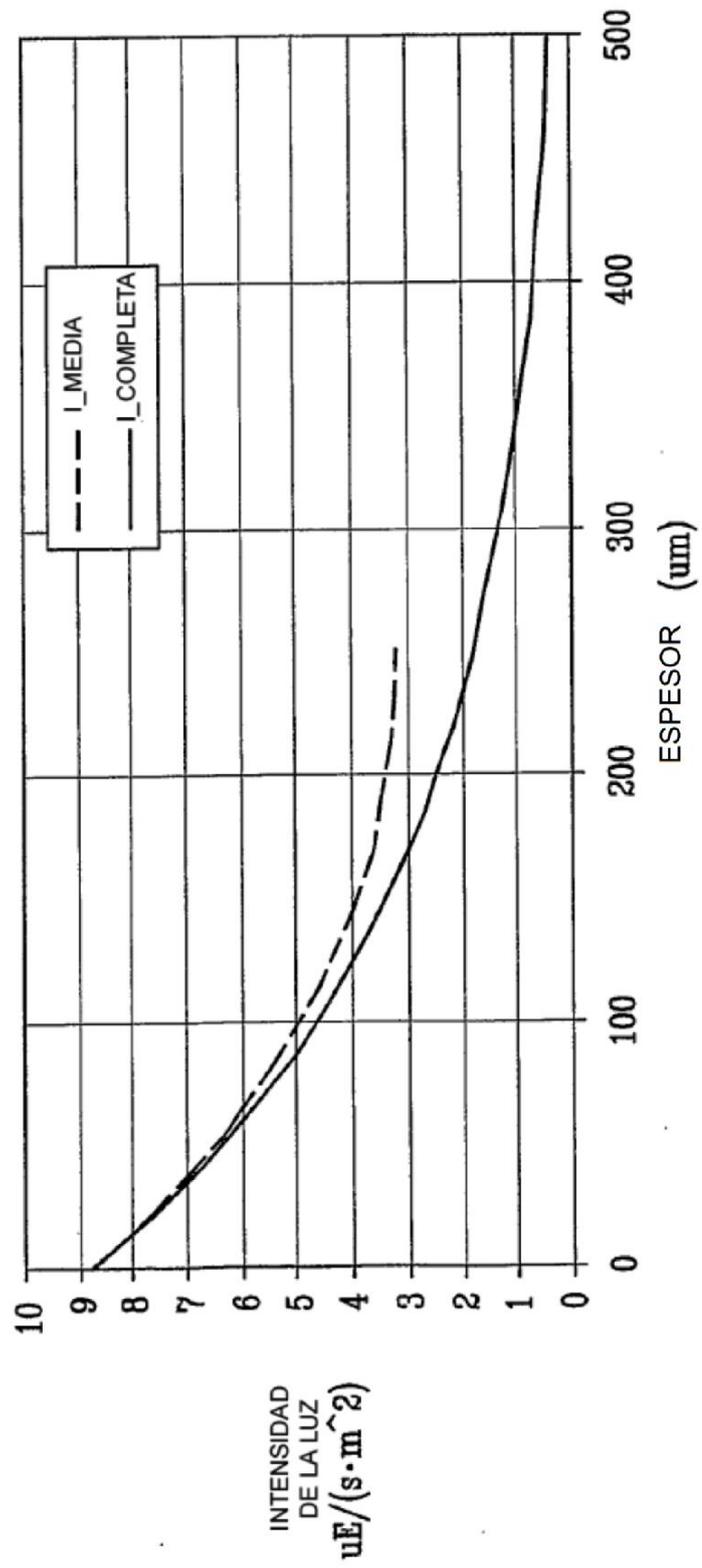


FIG. 11

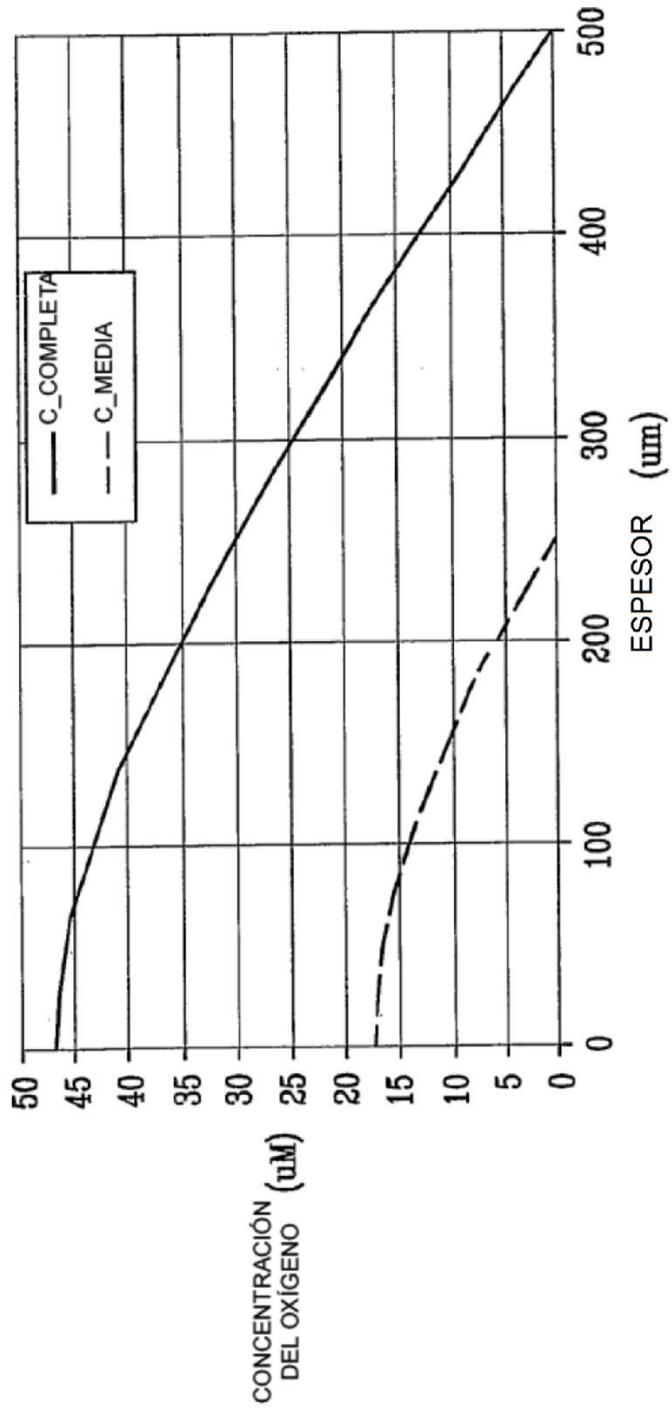


FIG. 12

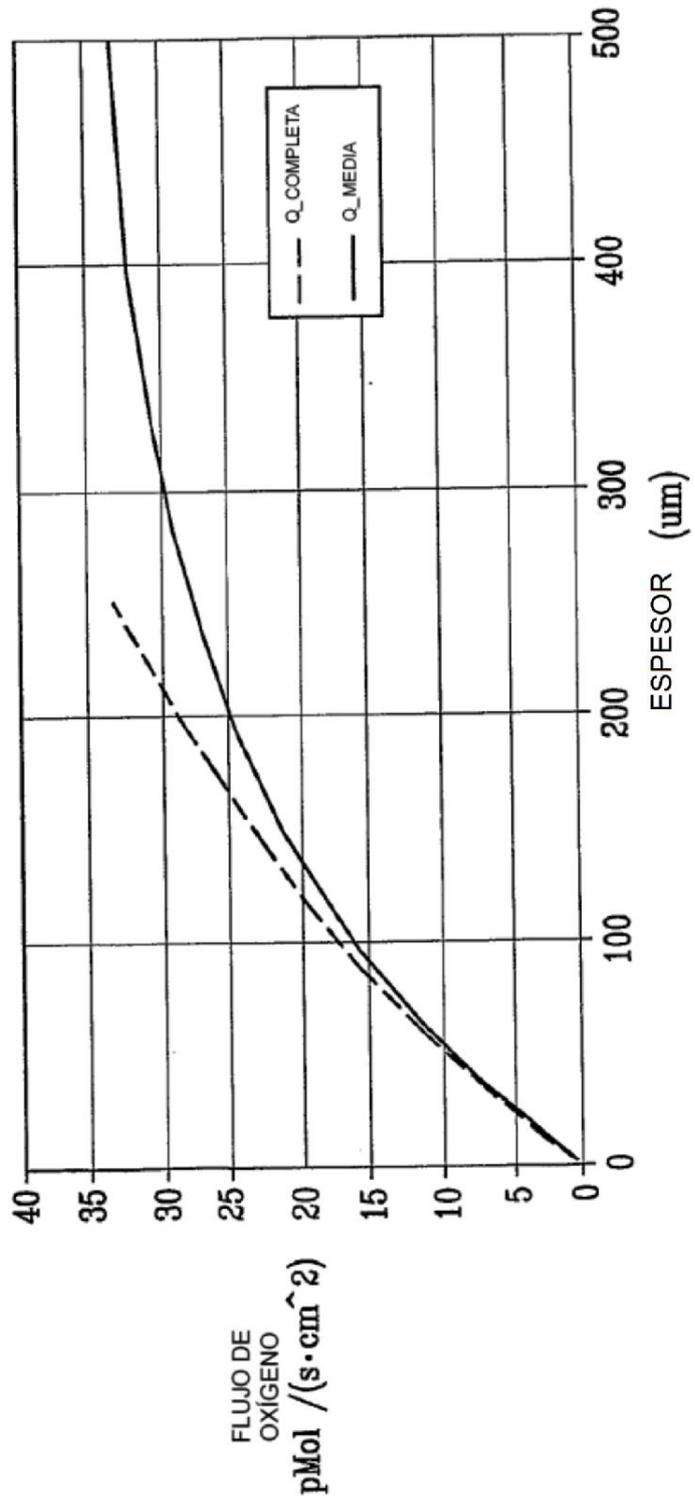


FIG. 13

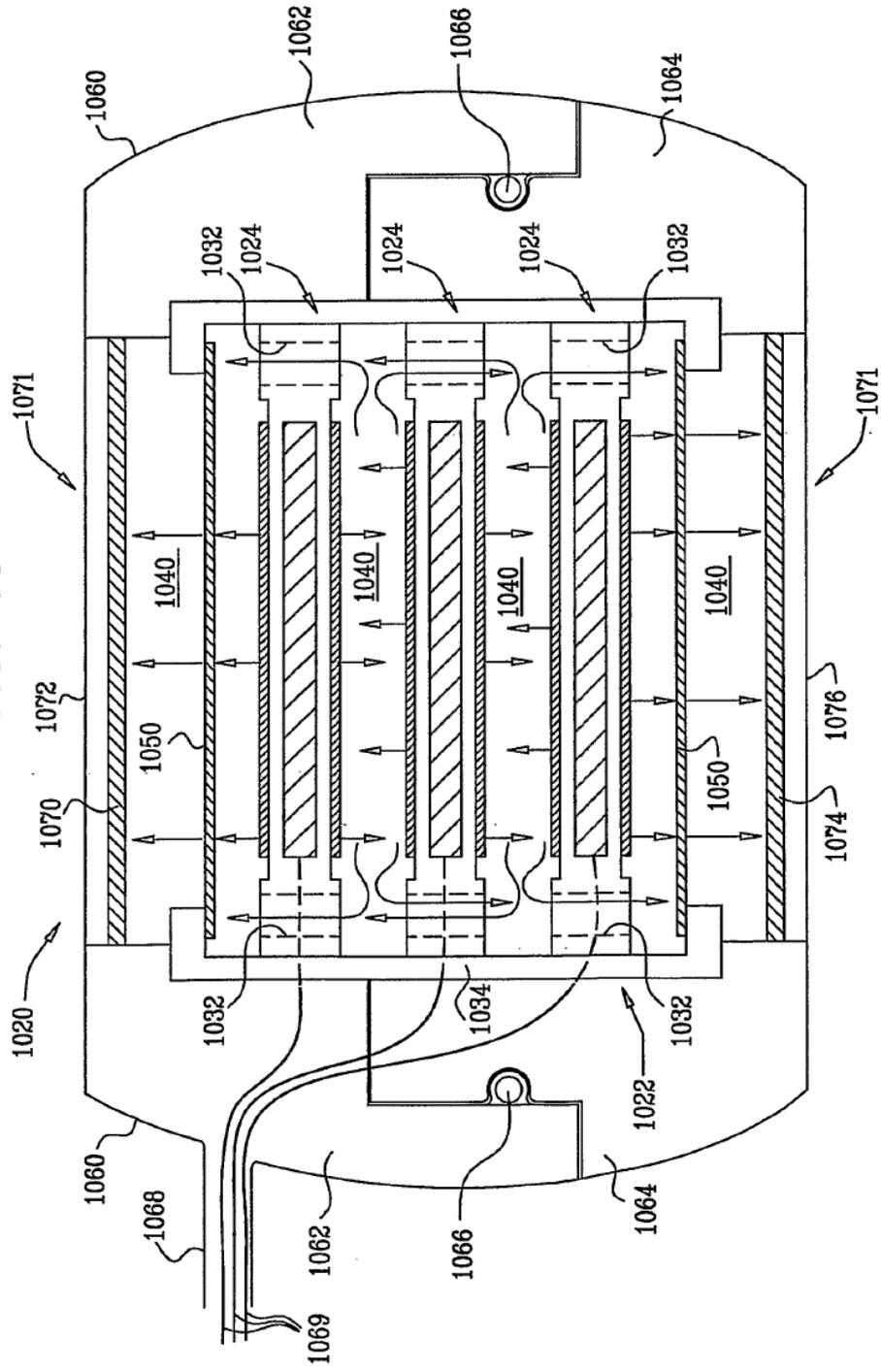


FIG. 14

