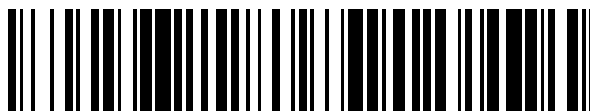


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 391**

51 Int. Cl.:

C12M 3/06 (2006.01)

B01F 11/00 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2016 PCT/EP2016/051970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124505**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016 E 16703086 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019 EP 3253863**

54 Título: **Sistema de biorreactor para el cultivo celular**

30 Prioridad:

05.02.2015 IN 335DE2015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2020

73 Titular/es:

**GENERAL ELECTRIC COMPANY (100.0%)
1 River Road
Schenectady, NY 12345, US**

72 Inventor/es:

**PATIL, HARESH, DIGAMBAR;
RAMAKRISHNA, MANOJ;
BHARGAV, ANOOP;
PAUL, PRAVEEN;
JOHN, SEBASTIAN y
PURANIK, SWAPNIL**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 738 391 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

Sistema de biorreactor para el cultivo celular

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un sistema de biorreactor innovador para el cultivo celular. Más específicamente, la invención se refiere a un sistema de biorreactor compacto que tiene varias funciones integradas y permite el cultivo estático a pequeña escala, así como el cultivo por agitación a gran escala en el mismo biorreactor.

Antecedentes de la invención

La terapia celular es un campo nuevo de la biotecnología, pero en rápida expansión que implica la administración de células autólogas o alogénicas que tienen un efecto terapéutico in vivo. Los protocolos de transferencia de células T adoptivas en el contexto del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés) se basan en la premisa de que la sangre periférica contenía células T para poder mediar la actividad antitumoral y/o antiviral en el receptor del HSCT.

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) es el trasplante de células madre hematopoyéticas multipotentes, generalmente obtenidas de la médula ósea, la sangre periférica o la sangre del cordón umbilical. Puede ser autólogo (se utilizan células madre del propio paciente) o alogénico (las células madre provienen de un donante). Es un procedimiento médico en los campos de la hematología, realizado lo más a menudo para pacientes con determinados cánceres de la sangre o de la médula ósea, tal como el mieloma múltiple o la leucemia. En estos casos, el sistema inmunológico del receptor se destruye generalmente con radiación o quimioterapia antes del trasplante.

La transferencia de células adoptivas se puede referir a la transferencia de células, más comúnmente células de origen inmunológico, de regreso al mismo paciente o a un nuevo huésped receptor con el objetivo de transferir la funcionalidad y las características inmunológicas al nuevo huésped. Si es posible, la utilización de células autólogas ayuda al receptor al minimizar los problemas de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

En las terapias basadas en células T, estas células se expanden in vitro utilizando métodos de cultivo celular que dependen en gran medida de la acción inmunomoduladora de la interleucina-2 y se devuelven al paciente en grandes cantidades por vía intravenosa en estado activado. El anticuerpo Anti-CD3 se utiliza comúnmente para promover la proliferación de células T en cultivo. La investigación sobre la interleucina-21 sugiere que también puede desempeñar un papel importante en la mejora de la eficacia de las terapias basadas en células T preparadas in vitro. Una modalidad de tratamiento emergente para varias enfermedades es la transferencia de células madre para lograr un efecto terapéutico. Clínicamente, este enfoque se ha explotado para transferir tanto células promotoras del sistema inmunológico como tolerogénicas (a menudo linfocitos) a pacientes, ya sea para mejorar la inmunidad contra los virus y el cáncer o ya sea para promover la tolerancia en el contexto de enfermedades autoinmunes, tales como la diabetes tipo I o la artritis reumatoide. Las células utilizadas en la terapia adoptiva se pueden modificar genéticamente utilizando tecnología de ADN recombinante para lograr cualquier número de objetivos. Un ejemplo de esto en el caso de la terapia adoptiva de células T es la adición de receptores de antígenos quiméricos, o CAR, para redirigir la especificidad de las células T citotóxicas y auxiliares.

La transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumor autólogos (LTI) o células mononucleares de sangre periférica redireccionadas genéticamente se ha utilizado para tratar con éxito a pacientes con tumores sólidos avanzados, incluyendo el melanoma y el carcinoma colorrectal, así como a pacientes con enfermedades malignas hematológicas que expresan el CD19.

Los linfocitos infiltrantes de tumor (LTI) son un tipo de glóbulos blancos que se encuentran en los tumores. Los LTI están implicados en la muerte de las células tumorales, y la presencia de linfocitos en los tumores a menudo se asocia con mejores resultados clínicos. Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos utilizando los LTI para tratar a pacientes con melanoma metastásico, una forma mortal de cáncer de piel. Se observó una reducción del tumor del 50% o más, en aproximadamente la mitad de los pacientes con melanoma tratados con los LTI. Algunos pacientes experimentaron respuestas completas sin tumor detectable años después del tratamiento con los LTI.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos que utilizan los LTI para tratar los cánceres del tracto digestivo, tales como el cáncer colorrectal, y los cánceres asociados con el virus del papiloma humano (VPH), tales como el cáncer cervical. Los científicos también están investigando si los LTI se pueden utilizar para tratar otros tumores, incluyendo el pulmonar, de ovario, el vesicular y el de mama.

La terapia de células T adoptivas implica el aislamiento y la expansión ex vivo de células T específicas del tumor para lograr un mayor número de células T que las que se podrían obtener sólo mediante la vacunación. Las células T específicas del tumor se infunden a continuación en pacientes con cáncer en un intento de dar a su sistema inmunológico la capacidad de superar el tumor restante a través de las células T, que pueden atacar y matar el cáncer. Existen muchas formas de terapia de células T adoptivas que se utilizan para el tratamiento del cáncer: el cultivo de tumores que infiltran linfocitos o

LTI, el aislamiento y la expansión de una célula T o clon en particular, e incluso la utilización de células T que se han diseñado para reconocer y atacar tumores con potencia.

En los últimos años se han visto ensayos clínicos que muestran signos de éxito y productos tales como el Prochymal (Osiris Therapeutics Inc.) y el ChondroCelect (TiGenix) han obtenido la aprobación regulatoria. Sin embargo, muchas terapias celulares nuevas están tratando a un número relativamente pequeño de pacientes, por lo que aún no se ha establecido un sistema universal para el suministro de estos productos desde el lugar de fabricación a la clínica. Todavía se tiene que explorar si un sistema universal es realista y explorar las opciones para el suministro de un producto de terapia celular a la clínica. También destaca alguno de los retos a los que aún se enfrenta la industria en este sentido, los cuales se necesita abordar si estas terapias se tienen que adoptar de forma más amplia. La terapia celular implica varias etapas obligatorias desde la recogida celular hasta la inyección celular dentro de un paciente. El cultivo celular para la terapia celular se lleva a cabo en un ambiente de sala blanca. El cultivo celular y las salas blancas tienen muchas regulaciones obligatorias como el tamaño de las partículas y el recuento en la sala blanca, el número de muestras de pacientes manipuladas a la vez, así como el número de instrumentos por habitación y ambiente estéril, etc. El documento US2010316446 describe un sistema de biorreactor que comprende: un recipiente flexible para contener microbios y fluido, una entrada de fluido en comunicación fluida con dicho al menos un recipiente flexible y una salida de fluido en comunicación fluida con dicho al menos un recipiente flexible.

En la actualidad, los sistemas disponibles para el cultivo celular son independientes, requieren mucho espacio y no pueden manejar múltiples muestras de pacientes al mismo tiempo. Los procedimientos actuales de cultivo celular para la terapia celular implican gran cantidad de intervención humana, que puede contaminar los cultivos celulares y dañar el crecimiento celular, especialmente los cultivos celulares de pequeño tamaño. Por lo tanto, existe una necesidad de mejores sistemas de biorreactor.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un biorreactor que es compacto en tamaño y comprende un único sistema para controlar varios instrumentos, lo cual significa una utilización óptima del espacio de la sala blanca.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a un sistema de biorreactor (1) para el cultivo celular, que comprende una bandeja (2) para la colocación de una bolsa de cultivo celular (3) que tiene volumen ajustable, una tapa (4) que cubre la bolsa de cultivo celular y se dota con función de calentamiento, una unidad de perfusión integrada (5, 6), una unidad de células de carga integrada (8) y una unidad para el muestreo automático de cultivos celulares integrada, en donde el sistema de biorreactor se controla mediante una sola unidad de control.

La bandeja (2) se puede mover y permite el cultivo estático de células, así como por agitación a las revoluciones por minuto deseadas. Opcionalmente hay varias bandejas (2), tal como por ejemplo 2-5, que se apilan en una dirección vertical en el sistema de biorreactor. Cada bandeja puede contener al menos una bolsa de cultivo celular. Opcionalmente, la(s) bandeja(s) se dota(n) con lector(es) de códigos de barras y la(s) bolsa(s) de células se dota(n) con código(s) de barras.

El volumen de la bolsa de cultivo celular (3) se puede aumentar, por ejemplo, desde 50 ml hasta 3.000 ml. Esto se puede hacer mediante la sujeción automática con una abrazadera de la bolsa de células al volumen deseado. La sujeción con una abrazadera también se puede realizar mediante la tapa, según se describirá en la sección detallada.

En una forma de realización preferida el lado interior de la parte superior de la tapa (4) se dota con elementos de calentamiento. Esto formará un ambiente como el de una incubadora cuando se cierre la tapa sobre la parte superior de la bandeja y se encierre la bolsa de cultivo celular.

Preferiblemente, la unidad de perfusión integrada comprende una bolsa de suministro de medios de cultivo (5) y una bolsa de residuos (6) y los conductos respectivos para la conexión a la bolsa de células (3) y las bombas que impulsan dichos medios de cultivo dentro de dicha bolsa y los residuos fuera de dicha bolsa. La unidad de células de carga integrada (8) comprende preferiblemente una plataforma montada con células de carga de tipo compresión que tienen la capacidad de soportar la totalidad del peso del sistema.

En una forma de realización, el sistema de biorreactor se puede mover y comprende un carro (7) acoplable que hace que todo el sistema compacto del biorreactor se pueda mover.

En una forma de realización múltiple adicional, tal como 2-5 sistemas de biorreactor se apilan unos sobre otros en dirección vertical.

Los múltiples sistemas de biorreactor se controlarán con una sola unidad de control, con la flexibilidad de supervisar y controlar de forma remota desde un ordenador personal o desde dispositivos móviles.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método para los cultivos celulares, que comprende el cultivo de un cultivo celular inicial en un biorreactor como anteriormente en un estado estacionario, en donde el volumen del cultivo

celular se establece a 50-500 ml y el cultivo se calienta a 37 °C, y a continuación después de 1-6, preferiblemente 3-4 días, el volumen de la bolsa se expande hasta 1.500-3.000 ml y se continúa con el cultivo a temperatura ambiente y bajo un movimiento de agitación, en donde tanto el cultivo inicial como el subsiguiente se desarrollan en la misma bolsa de cultivo celular y en el mismo sistema de biorreactor. Preferiblemente, el volumen de cultivo celular inicial es de 30-350 ml y el volumen de cultivo a gran escala es de 500-1.500 ml, lo cual es adecuado para una bolsa de cultivo celular con un volumen máximo de 2.000 ml.

Preferiblemente, el cultivo celular inicial se selecciona a partir de células madre, tales como las células madre hematopoyéticas humanas, las células obtenidas del sistema inmunitario, tales como las células T o las células NK, las células de infiltración tumoral (TIL) o cualquier otra célula adecuada para la terapia celular.

Breve descripción de los dibujos

10 La FIG. 1 es una vista esquemática del sistema de biorreactor de la invención en donde la tapa o cubierta de la bolsa de cultivo celular se retira.

La FIG. 2 es una vista esquemática del sistema de biorreactor, como en la FIG. 1, pero dotado con un carro acoplable.

La FIG. 3 es una vista esquemática del sistema de biorreactor, como en la FIG. 2, en donde la tapa o cubierta se coloca sobre la bolsa de cultivo celular.

15 La FIG. 4 es una vista esquemática que muestra varias bandejas del biorreactor apiladas una encima de la otra.

La FIG. 5 es una vista esquemática de una unidad de células de carga integrada del sistema de biorreactor.

La FIG. 6 muestra la tapa que cubre la bolsa de células de una forma adecuada para el cultivo estático de pequeños cultivos celulares.

20 La FIG. 7 muestra la tapa que cubre la bolsa de células de una forma adecuada para el cultivo por agitación de cultivos celulares a gran escala.

Descripción detallada de la invención

El biorreactor innovador de la invención proporciona cultivos celulares tanto estáticos como por agitación y el usuario puede seleccionar la opción más apropiada para el cultivo celular en particular. Por ejemplo, el cultivo estático se prefiere normalmente para los cultivos iniciales de pequeño volumen, mientras que el cultivo por agitación se prefiere para los volúmenes de producción más grandes.

25 La invención también permite escalar desde el pequeño volumen hasta el gran volumen ampliando el volumen de la bolsa de células, es decir, se utiliza una sola bolsa para el cultivo pequeño y el cultivo a gran escala. Un determinado volumen de la bolsa de tamaño único se cerrará y se separará del resto del volumen para el cultivo estático de pequeño volumen. Una vez finalizada la fase de cultivo estático, se abrirá el pequeño volumen cerrado, lo que permitirá que el cultivo ocupe hasta el volumen completo de la bolsa para ampliar el cultivo.

30 El biorreactor proporciona, entre otras cosas, la agitación, la perfusión y la adición de medios de cultivo integrada, así como el calentamiento controlado del cultivo celular. Se proporciona un nuevo método de calentamiento que eliminará las pérdidas de los cultivos de pequeño tamaño debidas a la evaporación y la condensación. Las condiciones ambientales como la temperatura y los gases en la bolsa de cultivo celular se mantendrán y controlarán como una incubadora bajo la tapa del biorreactor de la invención. A diferencia del control de temperatura de tipo almohadilla existente, el cual presenta la amenaza potencial de cocer las células durante la fase estática, el biorreactor de la invención proporcionará un calentamiento similar a una incubadora proporcionando el control de calentamiento con circulación de aire caliente al tiempo que mantiene la temperatura del aire en un ambiente cerrado encerrado por la tapa que cubre la bolsa de células.

Además, la posibilidad de supervisión y control remoto reducirá la administración física del proceso de cultivo celular y evitará la contaminación provocada por la entrada en la sala blanca.

40 Las FIG. 1-2 muestra el sistema de biorreactor 1 en un estado abierto, en donde la cubierta o tapa 4 está retirada y se muestra la bolsa de cultivo 3 y sus conexiones con el alimentador de medios de cultivo 5 y la bolsa de residuos 6. La tapa 4 se colocará de nuevo sobre la bolsa de cultivo 3 en la bandeja 2 para mantener la temperatura y restringir la entrada de luz en el cultivo. La bandeja 2 se controla a un estado estacionario o de agitación.

45 Según se muestra en la FIG. 2, el sistema de biorreactor compacto se puede montar en un carro 7 para mayor movilidad. El biorreactor se puede mover fácilmente con la ayuda del carro dentro o fuera de la sala blanca. El carro se puede cargar con todos los accesorios y consumibles a utilizar para el cultivo celular.

La FIG. 3 muestra el biorreactor colocado en un carro con la tapa 4 cerrada. La tapa 4 encierra la bolsa de cultivo celular 3 y descansa contra la bandeja 2 para formar un espacio cerrado, como una incubadora para la bolsa de cultivo celular 3. El lado interior de la tapa 4 se dota con calentamiento regulable, por ejemplo, con circulación de aire caliente.

El biorreactor de la invención puede manejar múltiples muestras de pacientes a la vez mediante apilamiento de bandejas. Según se muestra en la FIG. 4, se pueden disponer varias bandejas en paralelo sobre la primera bandeja, tal como 2-5, cada una de las cuales tiene las mismas propiedades que la primera bandeja en lo que se refiere, por ejemplo, a la capacidad de agitación y la posición de la bolsa de células. Las bandejas apiladas aislarán cada muestra con condiciones operativas independientes. En el caso de las bandejas apiladas, se colocará una tapa común sobre todas las bandejas presentes.

Preferiblemente la bandeja 2 se dota con un lector de códigos de barras y las bolsas de células 2 se dotan con códigos de barras. El código de barras de las bolsas de células se registrará con los detalles del paciente y el lector de códigos de barras de la bandeja leerá el código de barras de la bolsa de células para la trazabilidad de las células del paciente.

Los biorreactores compactos también se pueden apilar unos sobre otros como un instrumento independiente, de modo que se pueda aprovechar el espacio vertical para reducir el radio de acción.

Además, el sistema de biorreactor de la invención se dota con una unidad de células de carga integrada 8 según se muestra en la FIG. 5. La unidad de células de carga integrada 8 reduce el tamaño total del sistema de biorreactor y ayuda a supervisar el volumen durante la perfusión.

Durante la expansión celular, las células tienen que pasar por una fase estática inicial de 3-4 días bajo un ambiente controlado de temperatura y gases. En la técnica anterior la fase estática se realiza en incubadoras y después de la expansión celular en la fase estática, las células cultivadas se sacan de las incubadoras y se transfieren desde matraces T o bolsas pequeñas a bolsas de gran volumen para su ampliación. En la presente invención el cultivo estático se realiza en un volumen más pequeño de la bolsa de cultivo celular 3 y el cultivo a gran escala se realiza dentro de la misma bolsa, pero una versión ampliada de la misma. Durante el cultivo estático, la bandeja 2 estará en estado estacionario y la tapa 4 se cerrará. Durante el cultivo a gran escala, la bandeja 2 estará en movimiento de agitación y la tapa 4 se podrá cerrar o abrir de acuerdo con las necesidades del cultivo.

En las FIG. 6 y 7 se muestra como la tapa 4 puede controlar el volumen de la bolsa de cultivo celular 3. El pequeño volumen de la bolsa de cultivo celular se puede controlar mediante la tapa 4, lo que puede restringir el volumen de la bolsa de cultivo celular 3. Según se muestra en la FIG. 6, la tapa 4a puede ser de tamaño más pequeño que la tapa 4 normal mostrada en la FIG. 7. Los bordes de la tapa 4a restringen el volumen de una bolsa de un tamaño, por ejemplo 2 l, a un volumen más pequeño, tal como 300 ml adecuado para cultivos estáticos. Cuando la tapa 4a se cierra y coloca contra la bolsa de células 3 bajo presión, restringirá el volumen de la bolsa de células a un tamaño deseado. En la FIG. 7, la tapa 4 es una tapa de tamaño regular, sin función de restricción de volumen, adecuada para utilizar durante la expansión de un cultivo de 2 l.

Si se utiliza un cultivo a gran escala menor de 2 l, tal como 500-1.000 ml, entonces se utilizará una tapa adaptada a este volumen de cultivo, es decir, una tapa que restrinja el volumen de cultivo deseado.

Después de la fase de cultivo estático, el volumen restringido de la bolsa se liberará retirando la tapa 4a y permitiendo ampliar hasta 2 l. A través de un tubo, la bolsa de medios de cultivo 5 se llenará la bolsa de células 3 con medios de cultivo y la bandeja 2 se agitará para el crecimiento celular. La bolsa de residuos 6 recogerá los residuos de la bolsa de células 3 durante la perfusión a través de un tubo.

Durante el cultivo celular es importante supervisar el crecimiento celular y esto se basa principalmente en el pH, el oxígeno disuelto (DO) y la densidad celular. El pH y el DO se pueden supervisar con sensores que no están en contacto con el cultivo, tal como los sensores ópticos convencionales, pero para la densidad celular las muestras se deben tomar periódicamente del cultivo. En el biorreactor actual, un subsistema integrado de muestreo automático recogerá la muestra y separará cada muestra.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de biorreactor (1) para el cultivo celular, que comprende una bandeja (2) para la colocación de una bolsa de cultivo celular (3) que tiene volumen ajustable, una tapa (4) que cubre la bolsa de cultivo celular y se dota con función de calentamiento, una unidad de perfusión integrada (5, 6), una unidad de células de carga integrada (8) y una unidad para el muestreo automático de cultivos celulares integrada, en donde el sistema de biorreactor se controla mediante una sola unidad de control.
2. El sistema de biorreactor de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la bandeja (2) se puede mover y permite el cultivo celular estático, así como por agitación a las revoluciones por minuto deseadas.
3. El sistema de biorreactor de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde están presentes varias bandejas (2), tal como 2-5, y se apilan en dirección vertical en el sistema de biorreactor.
4. El sistema de biorreactor de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde el volumen de la bolsa de cultivo celular (3) se puede aumentar desde 50 ml hasta 3.000 ml.
5. El sistema de biorreactor según una o varias de las reivindicaciones anteriores, en donde el lado interior de la parte superior de la tapa (4) se dota con elementos de calentamiento.
6. El sistema de biorreactor de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de perfusión integrada comprende una bolsa de suministro de medios de cultivo (5) y una bolsa de residuos (6) y los respectivos conductos para la conexión a la bolsa de células (3) y bombas que impulsan dichos medios de cultivo dentro de dicha bolsa y los residuos fuera de dicha bolsa.
7. El sistema de biorreactor de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde el sistema de biorreactor se puede mover y comprende un carro acoplable (7).
8. El sistema de biorreactor de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde la unidad de células de carga integrada (8) comprende una plataforma montada con células de carga de tipo compresión que soportan la totalidad del peso del sistema.
9. El sistema de biorreactor de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde la(s) bandeja(s) se dota(n) con lector(es) de códigos de barras y la(s) bolsa(s) de células se dota(n) con código(s) de barras.
10. El sistema de biorreactor de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde múltiples sistemas de biorreactor, tales como 2-5, se apilan unos sobre otros en dirección vertical.
11. El sistema de biorreactor de acuerdo con la reivindicación 10, en donde los múltiples sistemas de biorreactor se controlarán con una sola unidad de control, con la flexibilidad de supervisar y controlar de forma remota desde un ordenador personal o desde dispositivos móviles.
12. Método para el cultivo celular, que comprende el cultivo de un cultivo celular inicial en un biorreactor de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en estado estacionario, en donde el volumen de la bolsa de cultivo celular se ajusta a 50-500 ml y el cultivo se calienta a 37 °C, y a continuación, después de 1-6 días, preferiblemente 3-4 días, se expande el volumen de la bolsa hasta 1.500-3.000 ml y se continúa con el cultivo a temperatura ambiente y bajo un movimiento de agitación para ampliar el cultivo, en donde tanto el cultivo inicial como el cultivo a gran escala se realizan en la misma bolsa de cultivo celular y en el mismo sistema de biorreactor.
13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el cultivo celular inicial se selecciona a partir de células madre, células obtenidas del sistema inmunitario, células infiltrantes tumorales (TIL) o cualquier otra célula adecuada para la terapia celular.

FIG 1

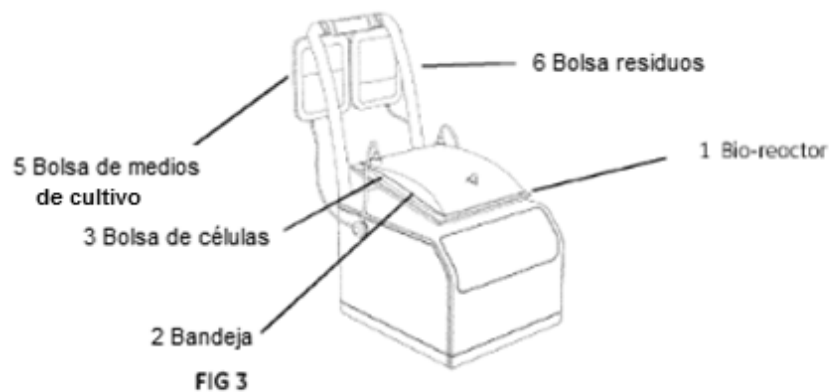


FIG 2



FIG 3

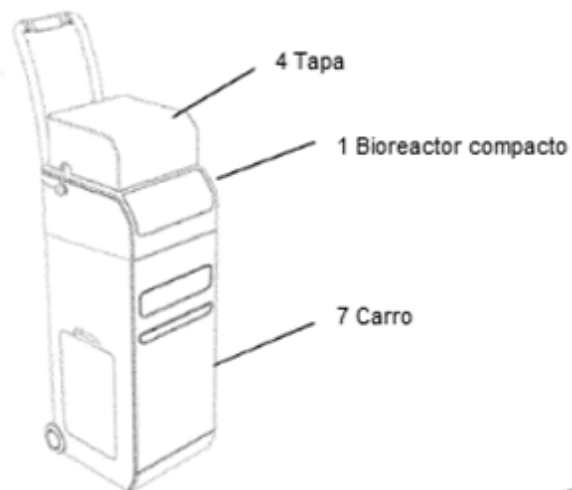


FIG 4

2 Bandejas apiladas

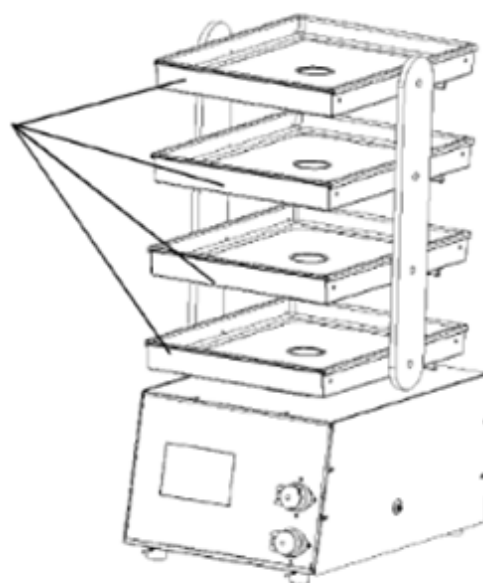


FIG 5

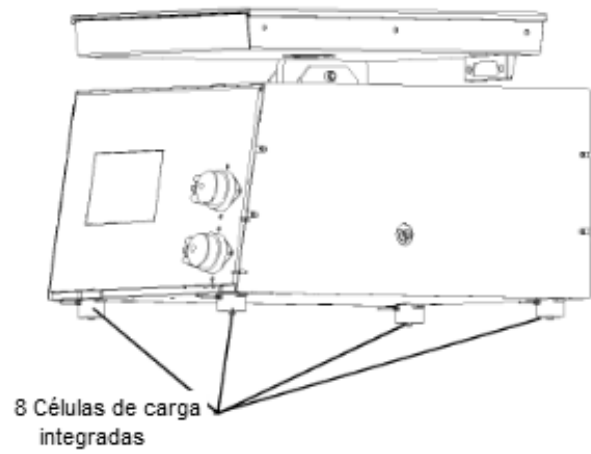


FIG 7

FIG 6

