

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 937**

51 Int. Cl.:

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.08.2009 PCT/IB2009/053424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10016023**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2009 E 09786822 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 2321399**

54 Título: **Dispositivo para el cultivo de células**

30 Prioridad:

06.08.2008 IT MO20080215

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

02.04.2020

73 Titular/es:

RIGENERAND S.R.L. (100.0%)

**Via Statale 12n. 62
41036 Medolla (MO), IT**

72 Inventor/es:

**CONTE, PIERFRANCO;
DOMINICI, MASSIMO;
BELLINI, GIANNI y
BROGLI, MATTEO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 751 937 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

Dispositivo para el cultivo de células

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un dispositivo para el cultivo de células.

5 Técnica antecedente

Desde hace mucho tiempo se conoce cultivar células en recipientes especialmente diseñados para el cultivo de células.

10 En la técnica anterior, un número predeterminado de células que va a ser cultivado es suspendido en soluciones líquidas, que son más tarde introducidas en recipientes especiales en los que se produce la proliferación de las células, en condiciones ambientales particulares preparadas para este fin, posiblemente adhiriéndose las células a un soporte especial.

Las condiciones ambientales para el cultivo pueden requerir que a las células se les suministre oxígeno y sean calentadas a una temperatura predeterminada.

15 Por esta razón, las células que van a ser cultivadas son introducidas en recipientes que más tarde son colocados en una incubadora, cuyo ambiente se mantiene en condiciones de esterilidad y con una temperatura y composición de gases controladas.

El cultivo de células se puede realizar esencialmente con dos tipos de métodos, a saber, un método estático y un método dinámico.

20 En resumen, de acuerdo con el método estático, una solución que contiene células es colocada en un recipiente de cultivo y se deja en el mismo con una segunda solución de cultivo hasta que las células proliferan hasta unas cantidades predeterminadas, mientras que, de acuerdo con el método dinámico una solución que contiene células que van a ser cultivadas es introducida en el recipiente de cultivo en el que una segunda solución de cultivo es hecha circular más tarde entre una entrada y una salida del mismo, y en el que estructuras de soporte apropiadas soportan las células en el recipiente mientras hacen que la solución de cultivo perfundido fluya al exterior.

25 Esta solución puede ser recirculada mediante un circuito especial de tuberías o estar diseñada para deshacerse de ella.

Las estructuras de soporte son utilizadas cuando los flujos de solución requieren elementos de unión de células, es decir elementos cuya estructura morfológica o características físico-químicas favorecen la unión de las células.

30 Cuando el cultivo de células proporciona las cantidades requeridas de células, tanto en las superficies de los recipientes como en aquellos elementos de unión, las células son recuperadas utilizando un agente químico o biológico que más tarde es retirado mediante lavado y mediante una acción de raspado mecánico en combinación con el lavado.

35 Un aparato para el crecimiento y envasado de cultivos de tejido en tres dimensiones se conoce del documento US 5.843.766 de acuerdo con el cual una cámara de cultivo está descrita en el mismo, cuya cámara es una carcasa que proporciona el crecimiento de tejidos de piel que pueden crecer, ser preservados en una forma congelada y transportados hasta el usuario final en el mismo recipiente aséptico.

40 La cámara incluye un sustrato dentro de la carcasa y diseñado para facilitar el crecimiento tridimensional de los tejidos. La carcasa tiene una lumbrera de entrada y de salida que ayuda en la entrada de flujo y en la salida de flujo del medio e incluye un distribuidor de flujo que en una primera realización es un deflector utilizado para distribuir el flujo del medio dentro de la cámara para crear una pieza continua e uniforme de tejido, mientras que, en una segunda realización, el distribuidor de flujo es una combinación de placas deflectoras, canales de distribución y canales de flujo.

En ambas realizaciones la carcasa incluye también una junta de obturación para garantizar un ambiente aséptico dentro de la cámara durante el crecimiento y el almacenamiento del tejido.

45 La técnica anterior descrita anteriormente tiene ciertas desventajas.

Una primera desventaja consiste en que el cultivo de células está expuesto a la contaminación por los agentes ambientales durante la manipulación, debido a que los recipientes a menudo están abiertos o diseñados para ser cerrados mediante tapones, pero no tienen un dispositivo para preservar la esterilidad cuando se produce el cultivo de células.

50 Otra desventaja consiste en que, antes de transportar o administrar las células cultivadas a un paciente, se requiere

que éstas sean transferidas a un recipiente adecuado, lo cual debería afectar lo menos posible a su función hasta su administración o utilización.

Sin embargo, la cadena de esterilidad se rompe durante dicha transferencia, ya que los recipientes en los que las células son transportadas son abiertos varias veces.

- 5 Una desventaja más consiste en que los recipientes de la técnica anterior están alternativamente contruidos y diseñados para el cultivo o bien estático o bien dinámico y no pueden ser utilizados para ambos.

Otra desventaja consiste en que los recipientes de la técnica anterior no pueden intercambiar gases fácilmente, particularmente oxígeno, con las células, especialmente cuando éstas están situadas en áreas de los recipientes que están alejadas de los puntos de entrada del oxígeno.

- 10 Una desventaja más consiste en que, cuando se utilizan elementos de unión de células, éstos deben mantenerse totalmente sumergidos en la solución en la que las células están suspendidas, pero sin permitir que el nivel de tal solución esté demasiado elevado por encima de dichos elementos, debido a que la solución actúa como una barrera para el paso de oxígeno (u otros gases) hasta las células, y cuanto más elevado está el nivel del recipiente, más difícil es el intercambio de gas con las células.

- 15 Se ha de observar en este sentido que, durante su ciclo de vida, las células generalmente absorben oxígeno y emiten dióxido de carbono que debe ser evacuado de los recipientes para evitar la saturación.

Una desventaja más del cultivo dinámico consiste en que el paso continuo de flujos de solución puede generar turbulencia en el recipiente, y de este modo dificultar la proliferación de células.

- 20 Todavía otra desventaja consiste en que la etapa de separación de las células cultivadas de sus superficies de cultivo produce daños en parte de las células separadas, y reduce la efectividad del cultivo.

Una desventaja más consiste en que están disponibles espacios de cultivo limitados en los dispositivos de la técnica anterior.

Otra desventaja consiste en que una parte considerable del volumen interno de los dispositivos de cultivo se tiene que dejar vacío para la libre circulación de gas.

- 25 Otra desventaja consiste en que algunos recipientes de cultivo requieren tratamientos especiales de las superficies de cultivo para favorecer la adherencia de las células que van a ser cultivadas.

Objetivos de la invención

Es un objetivo de la invención mejorar la técnica anterior.

- 30 Otro objetivo de la invención es proporcionar un dispositivo de cultivo de células que mantenga un campo de cultivo estéril desde el principio hasta el final del ciclo de cultivo.

Otro objetivo de la invención es permitir el intercambio homogéneo de gas entre las células y el medio de cultivo en todo el dispositivo de cultivo, siempre que esto sea requerido por el tipo de células que van a ser cultivadas, obteniendo con ello un gran número de células disponibles en un tiempo de cultivo muy corto.

- 35 Un objetivo más de la invención es permitir la administración de las células cultivadas a un paciente sin que ello afecte a la esterilidad de la zona de cultivo y sin que se requiera ninguna transferencia ni transporte de las células en recipientes auxiliares.

Otro objetivo de la invención es permitir tanto el cultivo estático como dinámico de las células en un recipiente, que pueda ser utilizado para ambos.

- 40 Un objetivo más de la invención es proporcionar un dispositivo de cultivo de células que puede ser utilizado con protocolos de cultivo y administración conocidos, sin que se requiera ningún cambio particular ni la utilización de dispositivos especialmente contruidos.

Todavía otro objetivo de la invención es limitar de forma considerable la turbulencia y facilitar la expulsión de aire en caso de cultivo dinámico.

- 45 Un objetivo más de la invención es proporcionar un dispositivo para el cultivo de células que puede ser aplicado fácil y directamente a un paciente.

Un objetivo más de la invención es proporcionar un dispositivo de cultivo de células que asegure una eficiencia de cultivo excelente, es decir, un gran número de células con respeto al tamaño de la superficie cubierta por el dispositivo de cultivo y limite los requisitos de volumen de los medios de cultivo.

Un objetivo más de la invención es proporcionar un dispositivo de cultivo de células que no requiera el uso de un aparato incubador tradicional.

5 De acuerdo con un aspecto la invención, se proporciona un dispositivo para el cultivo de células, que comprende: un cuerpo de recipiente que tiene un compartimento interno para contener una cantidad de células que van a ser cultivadas y una superficie de cultivo para dichas células situada en dicho compartimento interno; una abertura de introducción para introducir dichas células que van a ser cultivadas en dicho compartimento; caracterizado por que dicho cuerpo de recipiente comprende: primeros medios de media carcasa y segundos medios de media carcasa que pueden ser fijados en una relación de enfrentamiento mutuo mediante medios de fijación retirables y que juntos definen dicho compartimento interno y dicha superficie de cultivo; al menos una abertura de salida para transportar y/o cultivar fluido para dichas células.

10 El dispositivo para el cultivo de células, por ejemplo para el cultivo de células madre, permite:

- que de cultivo se ha realizado en perfectas condiciones asépticas, es decir, evitando contaminaciones externas;
- la provisión rápida y cómoda de células listas para su uso, tal como para la administración a pacientes;
- 15 - el transporte del dispositivo durante el cultivo de células sin utilizar un aparato auxiliar para la preservación y el transporte en el mismo;
- proporcionar una superficie de cultivo grande con respecto al tamaño del dispositivo;
- la oxigenación sustancialmente homogénea de todas las células cultivadas en todas las áreas de cultivo del dispositivo;
- la utilización en combinación con un aparato de cultivo, transfusión y perfusión;
- 20 - la retirada aséptica del soporte de cultivo de células del dispositivo de cultivo;
- evitar la turbulencia en caso de cultivos dinámicos.

Breve descripción de los dibujos

25 Características y ventajas adicionales de la invención resultarán más evidentes de la siguiente descripción detallada de una realización preferida, no exclusiva, de un dispositivo para el cultivo de células, que se muestra como un ejemplo no limitativo mediante los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 es una vista en perspectiva y esquemática de una primera realización de un dispositivo para el cultivo de células de la invención;

30 La Fig. 2 es una vista en sección longitudinal del dispositivo de la Fig. 1, tomada a lo largo de dos planos desplazados II-II;

La Fig. 2A es una vista en sección transversal de un detalle de un área periférica del dispositivo de la Fig. 2;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva y despiezada de una posible realización alternativa de un dispositivo para el cultivo de células de la invención;

35 La Fig. 4 es una vista en perspectiva esquemática y despiezada del dispositivo de la Fig. 4, a una escala ligeramente mayor;

La Fig. 5 es una vista en sección transversal longitudinal del dispositivo de la Fig. 3;

Las Figs. 6A, 6B, 6C son vistas en perspectiva de tres etapas del proceso para abrir el dispositivo de la Fig. 3, para recuperar un elemento de cultivo interno para que sea administrado a un paciente;

40 La Fig. 7 es una vista en perspectiva despiezada de una primera realización de un dispositivo de la invención que tiene un elemento de soporte;

La Fig. 8 es una vista en perspectiva despiezada de una segunda realización de un dispositivo de la invención que tiene un elemento de soporte;

La Fig. 9 es una vista en sección transversal longitudinal interrumpida del dispositivo para el cultivo de células de la Fig. 8;

45 La Fig. 10 es una vista esquemática de un circuito de cultivo de células que incorpora un dispositivo para el cultivo de células de la invención.

Realizaciones de la invención

Haciendo referencia las Figs. 1 y 2, el número de referencia 1 indica una primera realización de un (.....)

El dispositivo 1 comprende un cuerpo de recipiente 2 que se obtiene uniendo dos semicarcasas 3 y 4, formadas por respectivos elementos de lámina en relación de enfrentamiento mutuo.

- 5 Al menos una de estas dos semicarcasas 3 y 4, tales como la designada, en la Fig. 1, con el número de referencia 4, está hecha a partir de un material poroso al gas, tal como una hoja laminar flexible similar a una membrana.

Sin embargo, ambas semicarcasas 3 y 4 están hechas de materiales y hidrofóbicos, que la hacen impermeable a los líquidos.

- 10 Un compartimento interno 5 está definido entre las dos semicarcasas 3 y 4, y está diseñado para recibir las células que van a ser cultivadas, que están contenidas en una solución de transporte líquida que fluye a través del dispositivo 1 en la dirección de las flechas "A" y "B", desde una abertura de introducción, designada por el número de referencia 6 hasta una abertura de salida, designada con el número de referencia 7.

- 15 Se ha de observar que las dos aberturas 6 y 7, es decir las secciones de entrada y salida respectivamente (aunque pueden ser intercambiadas), están situadas en lados opuestos del cuerpo de recipiente 2, para realizar una función que se describirá con más detalle más adelante.

Como se muestra en las Figs. 1 y 2, las dos semicarcasas 3 y 4 están unidas juntas a lo largo de sus respectivos bordes periféricos mediante un sistema de fijación retirable, por ejemplo un cordón de adhesivo 8 que se puede retirar, permitiendo que las dos semicarcasas 3 y 4 sean separadas sin ser dañadas.

- 20 Para facilitar dicha separación, al menos una de las dos semicarcasas, a saber la semicarcasa 3, está equipada con una lengüeta 9 que, a pesar de la adhesión, es separada de la semicarcasa opuesta 4 y puede ser fácilmente agarrada y se puede tirar de ella para la separación mutua progresiva de las dos semicarcasas 3 y 4.

Las dos aberturas 6 y 7 pueden tener conectores 10 y 11 en sus extremos hacia fuera, que tienen características estándar (tales como conectores conocidos como "luer"), para la conexión a los correspondientes extremos de las tuberías de un circuito médico, tal como un circuito de infusión o una jeringuilla.

- 25 El dispositivo 1 para el cultivo de células, la semicarcasa 3 define una superficie interior 3A que forma una superficie de cultivo, estando las células dispuestas para adherirse la misma durante el cultivo.

Haciendo referencia las Figs. 3, 4, 5, el dispositivo para el cultivo de células está designado con el número de referencia 100.

- 30 El dispositivo 100 comprende un cuerpo de recipiente 102 que se obtiene uniendo con adhesivo dos semicarcasas 103, 104 en una relación de enfrentamiento mutuo, para definir un compartimento interno 5 entre las mismas y que comprende respectivas hojas laminares flexibles.

Las dos semicarcasas 103 y 104 están adheridas entre sí de una manera no retirable o utilizando un sistema de fijación retirable 8, por ejemplo, un cordón de adhesivo retirable 108, que se proporciona en la periferia del compartimento interno 5.

- 35 Este último está diseñado para recibir un elemento de cultivo tridimensional 120 de forma sustancialmente plana, que tiene una superficie de cultivo sustancialmente porosa o rugosa, para facilitar la adhesión de las células que van a ser cultivadas.

Las dos semicarcasas 103 y 104 tienen aberturas de superficie 121 y 122 que permiten el acceso al compartimento interior 5 y al elemento de cultivo tridimensional 120.

- 40 Las dos aberturas de superficie 121 y 122 pueden ser obturadas mediante elementos de lámina 123 y 124 para adherirse a las respectivas semicarcasas 103 y 104 mediante correspondientes cordones de adhesivo retirables 108.

Al menos uno de estos elementos de lámina 123 y 124 está formado de un material poroso al gas, a saber, poroso al oxígeno y al dióxido de carbono, que también es hidrofóbico para evitar que pase a su través los flujos de líquido.

- 45 Los poros de tal material hidrofóbico indicativamente tienen un tamaño comprendido entre 0,005 micrómetros y 0,45 micrómetros.

Al menos uno de estos elementos de lámina, por ejemplo, el elemento de lámina 123, tiene una lengüeta 109 que no se adhiere a la correspondiente semicarcasa 103 y está diseñada para ser agarrada por el usuario para abrir el compartimento interno 5, retirando el elemento de lámina 123 de la correspondiente semicarcasa 103.

El dispositivo 100 también tiene dos segmentos de línea o aberturas 106 y 107 que actúan como una entrada y una salida respectivamente (posiblemente intercambiables).

5 El segmento de línea 106 está diseñado para recibir las células que van a ser cultivadas, que están suspendidas en una solución de transporte líquida, mientras que el segmento de línea 107 está diseñado para ser utilizado para la salida de la solución líquida una vez que las células que van a ser cultivadas son liberadas sobre el elemento de cultivo 120.

Se ha de observar que el elemento de cultivo tridimensional 120 está sujeto en contacto con ambas semicarcasas 103, 104, lo que facilita el intercambio de oxígeno y la retirada del dióxido de carbono a través de los poros de los elementos de lámina 123, 124 si ambos son permeables al gas.

10 Haciendo referencia a las Figs. 7, 8, 10, se ha de observar que un elemento de soporte sustancialmente plano 125, que está diseñado para soportar el elemento de cultivo 120, está interpuesto entre el elemento de cultivo tridimensional 120 y una de la semicarcasas, por ejemplo la semicarcasa 104.

Como se muestra en la Fig. 7, este elemento de soporte 125 comprende un cuerpo a modo de malla, o en otras palabras un elemento reticular, 126 compuesto por una matriz de alambres perpendiculares.

15 Como se muestra en la Fig. 8, este elemento de soporte 125 comprende una trama de sedimentos de capilaridad 127 con extremos homogéneos que llegan a una urdimbre que comprende dos elementos de conexión 128 y 129.

20 Cada uno de estos elementos de conexión 128 y 129 tiene una lumbrera de entrada o de salida, designada con los números de referencia 130 y 131 respectivamente, que pueden recibir un líquido auxiliar que está diseñado para fluir al interior de los dos elementos de conexión 128 y 129 y al interior de los segmentos de capilaridad 127, tal como un líquido auxiliar calentado.

Tanto el cuerpo a modo de malla, como el elemento reticular, 126 y la trama de segmentos de capilaridad 127 y los elementos de conexión 128 y 129 pueden estar situados fuera de uno de los elementos de lámina 123 o 124, que en este caso no está hecho de material poroso.

El dispositivo para el cultivo de células tiene el siguiente funcionamiento.

25 Una solución líquida con células que van a ser cultivadas suspendidas en la misma, es introducida en el compartimento interno 5 del cuerpo de recipiente 2, una vez que la abertura de introducción 6 ha sido previamente conectada a una fuente que suministra dicha solución llena de células, tales como células madre, y la abertura de salida 7 es mantenida abierta para descargar el aire contenido en el dispositivo vacío.

30 Cuando las células están en el compartimento interno 5 tienden adherirse a la superficie de cultivo 3A que coincide con la cara interior de la semicarcasa 3.

35 La otra semicarcasa 4 está hecha de un material poroso, tal como silicona, polipropileno (PP), polimetil pentano (PMP) o una combinación de capas de materiales poliméricos o poliolefinas permeables al gas, para permitir el intercambio de gas efectivo entre el exterior y el compartimento interno 5, es decir para permitir el acceso del oxígeno requerido para la supervivencia de las células, a la vez que se evita el paso, y por tanto la pérdida de solución líquida, manteniendo con ello el compartimento interno 5 aséptico.

Al mismo tiempo, el dióxido de carbono producido por las células durante el ciclo de cultivo es eliminado a través de los poros de la semicarcasa 4.

40 La solución líquida, libre de las células o de la mayoría de ellas, es descargada en tiempos predeterminados a través del segmento de línea 7 y sustituida por un líquido de cultivo de células o posiblemente recirculada mediante un circuito de recirculación adecuado, que es conocido por los expertos en la técnica y no será descrito en la presente memoria con detalle.

Una vez que el cultivo en el compartimento interno 5 ha proporcionado la cantidad de células deseada, el dispositivo 1 está listo para la aplicación a un paciente o para la recogida de las células que están siendo producidas.

45 Cuando el dispositivo 1 va a ser transportado, y en condiciones de cultivo estático, son fijados tapones a los correspondientes conectores 10 y 11 para aislar el dispositivo del exterior y transportarlo cómodamente sin que se requiera un aparato de transporte auxiliar adicional, a la vez que se mantiene aséptico el cultivo de células contenido en el mismo.

50 Cuando el dispositivo 1 alcanza, por ejemplo, un paciente para la administración de las células a un área afectada por una enfermedad que requiere administración local de células, un operador tira de la lengüeta 9 para separar la semicarcasa 3 de la semicarcasa 4, y de este modo hace que la superficie de cultivo 3A sea accesible para la aplicación directa en el área afectada por la enfermedad, colocándola en contacto con la misma.

En el dispositivo de cultivo 100, se produce un semillero de células en el compartimento 5 como se ha descrito anteriormente, pero células se depositan sobre la superficie tridimensional del elemento de cultivo 120 mientras que la solución líquida pasa a través del mismo desde el segmento de línea de entrada 106 hasta el segmento de línea de salida 107.

- 5 Dado que la mayoría de la solución es forzada a pasar a través del elemento de cultivo tridimensional 120, se permite que las células se adhieran al mismo y se mantiene un flujo sustancialmente laminar de solución, sin que se generen vórtices ni turbulencia.

10 También en este caso, una vez que los extremos de los segmentos de línea (o aberturas) 106 y 107 ha sido cerrados por tapones especiales y una cantidad de células deseada ha sido alcanzada después de un tiempo predeterminado, el dispositivo 100 está listo para la aplicación a un paciente o para la recogida de las células que han sido producidas.

15 Una vez más, el dispositivo 100 permite el cultivo de células y es capaz de ser transportado al paciente a la vez que se asegura que el compartimento interno 5, y por tanto el entorno del cultivo de células, se mantiene aséptico, sin utilizar ningún miembro de transporte adicional y ningún tratamiento hipotérmico o hipóxico, que son potencialmente nocivos para las células.

Para la aplicación, el usuario debe simplemente tirar de la lengüeta 109 para retirar el elemento de lámina completo 123 de la semicarcasa 103 y acceder al compartimento interno 5 y al elemento de cultivo 120 a través de la abertura de superficie 121.

Después, el usuario recoge el elemento de cultivo 120 y lo pone en contacto directo con el área enferma.

- 20 Se ha de observar que el elemento de cultivo 120 puede estar también formado por materiales degradables que están diseñados para descomponerse con el tiempo y liberar automáticamente las células sin la necesidad de una etapa de separación con el uso de productos químicos y/o raspado mecánico, lo que podría dañar un considerable número de células.

Además, para ciertas aplicaciones se puede utilizar un material bioabsorbible para el elemento de cultivo 120.

- 25 El dispositivo 100 puede tener un elemento de soporte a modo de malla (o reticular) 126 para soportar el elemento de cultivo tridimensional 120 interpuesto entre una de las semicarcasas 103 o 104 y el elemento de cultivo tridimensional 120 (o dispuesto externo a ambos).

30 Además, cuando el ambiente de cultivo de células necesita ser calentado sin utilizar ningún método de incubación tradicional, se dispone el conjunto de segmentos de capilaridad 127 en una relación paralela de lado con lado y conectado a sus extremos homólogos mediante dos respectivos elementos de conexión 128 y 129.

Por lo tanto, un líquido calentado auxiliar puede ser hecho circular dentro de los capilares 127 y ambos elementos de conexión 128 y 129, introduciéndolo a través de la lumbrera de entrada 130 y descargándolo a través de la lumbrera de salida 131.

- 35 Haciendo referencia la Fig. 10, se puede apreciar que el dispositivo 1 o 100 para el cultivo de células también pueden ser introducido fácilmente en un circuito convencional conocido para este fin, que comprende un depósito 200, a un calentador 300, un oxigenador 400 y una bomba 500 dispuestos en serie a lo largo de una línea de transporte de solución designada con el número de referencia 600, que está conectada a los conectores 10 y 11, o 106 y 107 del dispositivo para el cultivo de células 1 o 100 respectivamente.

40

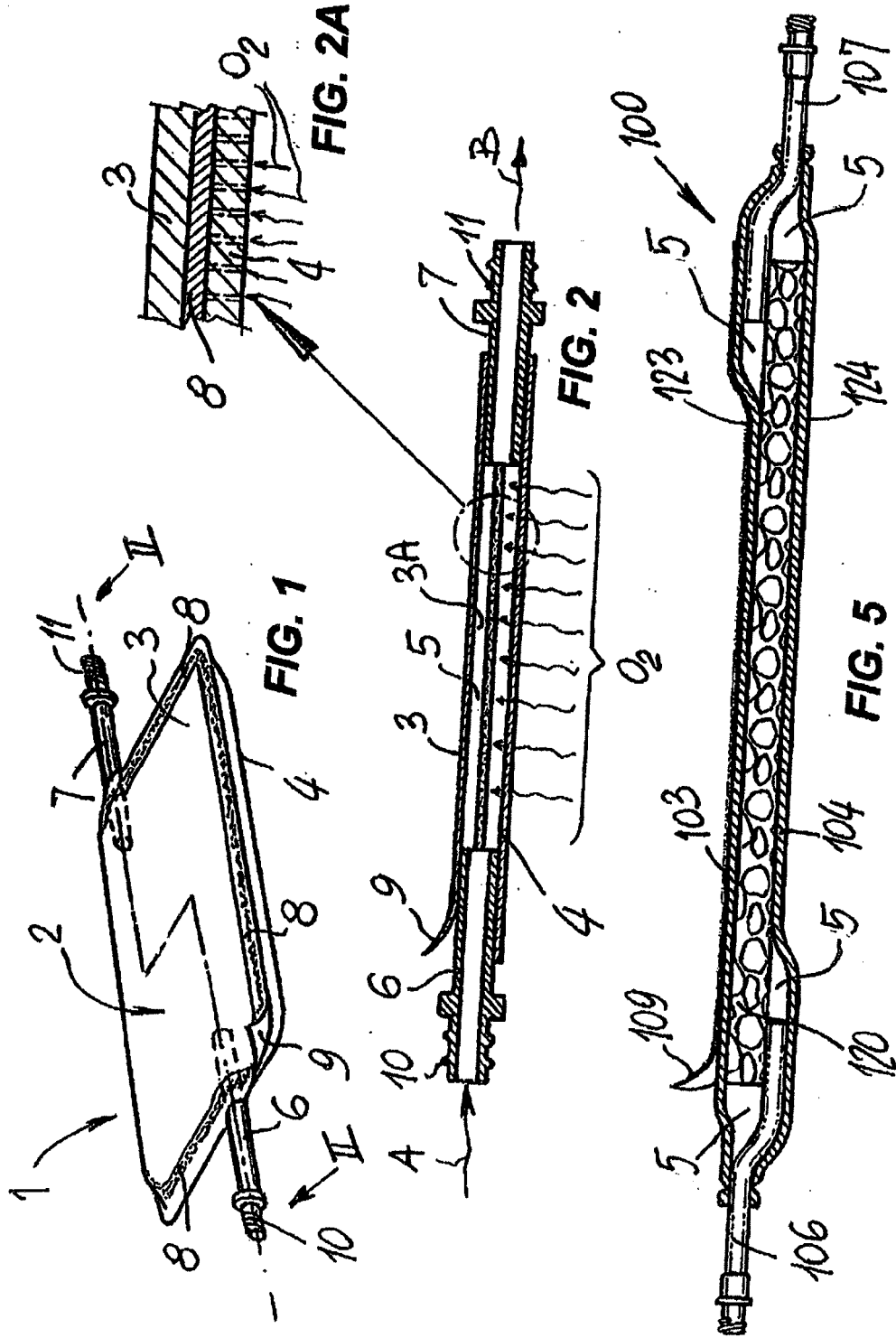
REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para el cultivo de células, que comprende:
 - 5 - un cuerpo de recipiente (2) que tiene un compartimento interno (5) para contener una cantidad de células que van a ser cultivadas y una superficie de cultivo (3A; 120) para dicha células situadas en dicho compartimento interno (5);
 - una abertura de introducción (6; 106) para introducir dichas células que van a ser cultivadas en dicho compartimento (5);

caracterizado por el hecho de que dicho recipiente contenedor (2) comprende:

 - 10 - primeros medios de semicarcasa (3; 103) y segundos medios de semicarcasa (4; 104) que pueden estar fijados enfrentándose entre sí mediante medios de fijación móviles (8; 108, 108') y que juntos definen dicho compartimento interno (5) y dicha superficie de cultivo (3A; 120);
 - al menos una abertura de salida (7; 107) de un fluido de transporte y/o cultivo de dichas células,
 - 15 en donde dichas primera semicarcasa (3; 103) y segunda semicarcasa (4; 104) comprenden respectivas hojas laminares flexibles (3, 4; 103, 104), al menos una de las cuales está hecha de un material permeable al gas, a prueba de agua y microbiológicamente impermeable,
 - en donde dicha superficie de cultivo (3A; 120) que comprende una superficie interna de al menos una de dichas primera semicarcasa (3; 103) y segunda semicarcasa (4; 104) comprende un elemento reticular (126) que comprende hebras dispuestas en urdimbre y trama, y
 - 20 en donde dicha superficie de cultivo (3A; 120) comprende además una superficie tridimensional porosa o rugosa de un elemento de cultivo (120) dispuesto en dicho compartimento interno (5) adhiriéndose al menos a una de dichas primera semicarcasa (3; 103) o segunda semicarcasa (4; 104).
2. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho elemento de cultivo (120) está hecho de un material bioabsorbible.
- 25 3. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho elemento de cultivo (120) está hecho de un material biodegradable de acuerdo con tiempos de degradación preestablecidos.
4. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas hebras de dicha urdimbre comprenden segmentos de capilares (127) que son paralelos e iguales entre sí, que definen respectivos extremos homólogos opuestos y dicha trama comprende al menos dos elementos de conexión (128, 129) cada uno
 - 30 destinado a conectar extremos homólogos de dichos extremos homólogos opuestos.
5. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dichos elementos de conexión (128, 129) comprenden respectivamente medios de alimentación (130) y medios de salida (131) para un fluido auxiliar dispuesto para fluir a través de dichos segmentos de capilares (127) y a través de dichos elementos de
 - 35 conexión (128, 129).
6. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichos medios de fijación comprenden medios de pegado retirables (8; 108, 108').
7. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dichos medios de fijación comprenden:
 - un elemento de marco (103, 104) que delimita dicho compartimento interno (5; 105) y que define dos
 - 40 caras opuestas;
 - respectivos cordones de pegado retirables (108, 108') aplicados sobre cada cara de dichas caras opuestas, en las zonas del perímetro de dicho compartimento interno (5; 105), estando dicho elemento de marco (103, 104) configurado para recibir en pegado retirable dichos primeros medios de carcasa (3; 103) y segundos medios de carcasa (4; 104), cada uno en una respectiva cara de dichas caras opuestas.
8. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde uno o más de dicha superficie de cultivo (3A) y/o dicho elemento de cultivo (120) están configurados para ser aplicados directamente a un paciente.
- 45 9. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha superficie de cultivo (8A) o elemento de cultivo (120) pueden estar hechos a partir de materiales que son degradables en un intervalo de tiempo preestablecido.

10. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha superficie de cultivo (8A) comprende medios de aumento de tamaño para aumentar el tamaño de vista superficie de cultivo.
- 5 11. El dispositivo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dichos medios de aumento de tamaño comprenden una serie de dobleces obtenidos en dicha superficie de cultivo y en relieve en dicho compartimento interno.
12. Un aparato para el cultivo de células, caracterizado por el hecho de que comprende:
- un dispositivo (1; 100) para el cultivo de células que tiene un cuerpo de recipiente (2), comprendiendo el cuerpo de recipiente:
 - un compartimento interno (5) configurado para contener una cantidad de células que van a ser cultivadas,
 - 10 - una superficie de cultivo (3A; 120) para dichas células situada en dicho compartimento interno (5),
 - una primera semicarcasa (3; 103) y una segunda semicarcasa (4; 104) configuradas para estar fijadas enfrentándose entre sí mediante medios de fijación retirables (8, 108, 108') y para definir juntas dicho compartimento interno (5) y dicha superficie de cultivo (3A; 120),
 - 15 - al menos una abertura de salida (7; 107) de al menos uno de un fluido de transporte o cultivo de dichas células, y
 - una abertura de introducción (6; 106) para introducir dichas células que van a ser cultivadas en dicho compartimento (5),
 - 20 - en donde dichas primera semicarcasa y segunda semicarcasa comprenden respectivas hojas laminares flexibles (3, 4; 103, 104), al menos una de las cuales está hecha de un material permeable al gas, a prueba de agua y biológicamente impermeable,
 - en donde dicha superficie de cultivo que comprende una superficie interna de al menos una de dichas primera semicarcasa y segunda semicarcasa comprende un elemento reticular que incluye hebras dispuestas en urdimbre y trama, y
 - 25 - en donde dicha superficie de cultivo comprende una superficie tridimensional porosa o rugosa de un elemento de cultivo (120) dispuesta en dicho compartimento interno para adherir al menos una de dichas primera semicarcasa y segunda semicarcasa.



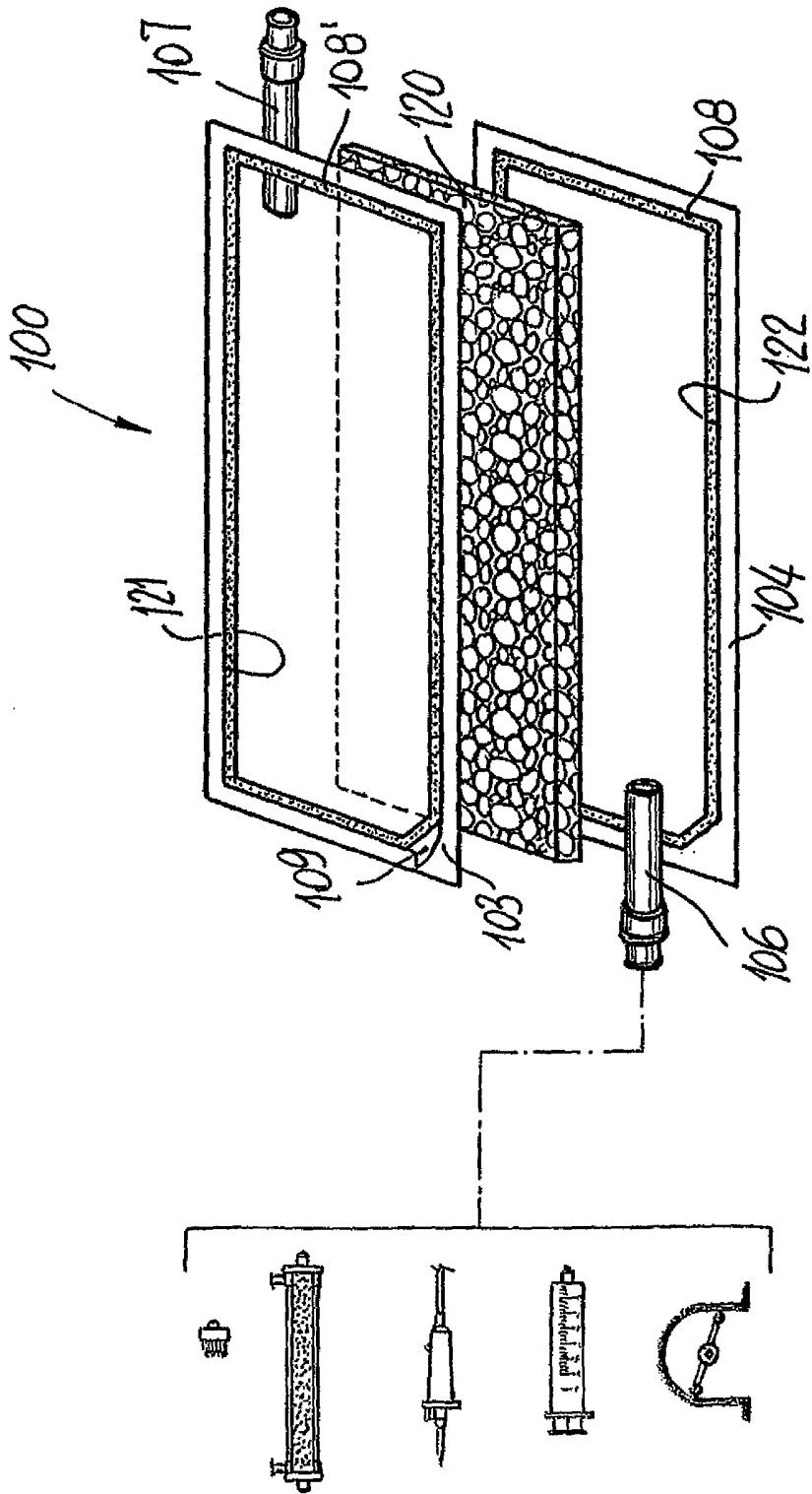
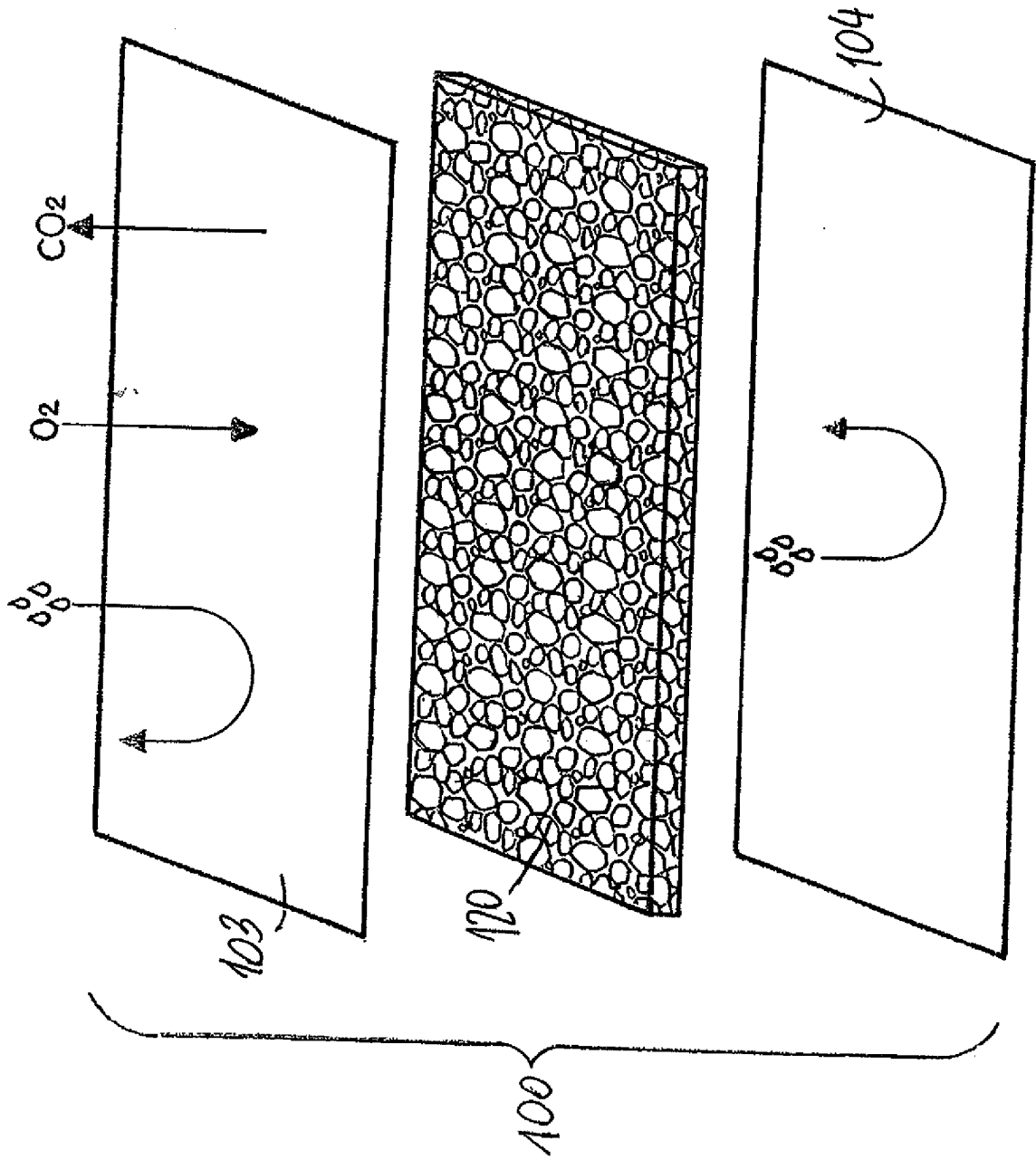
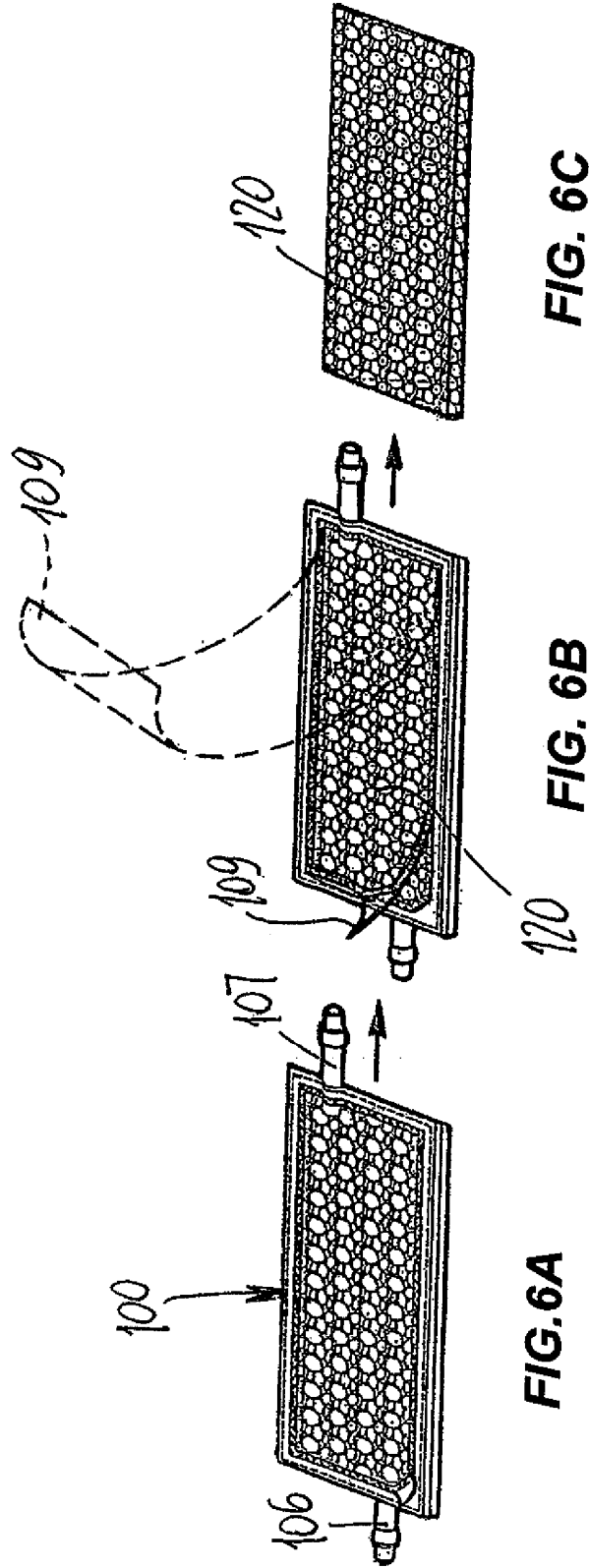


FIG. 4





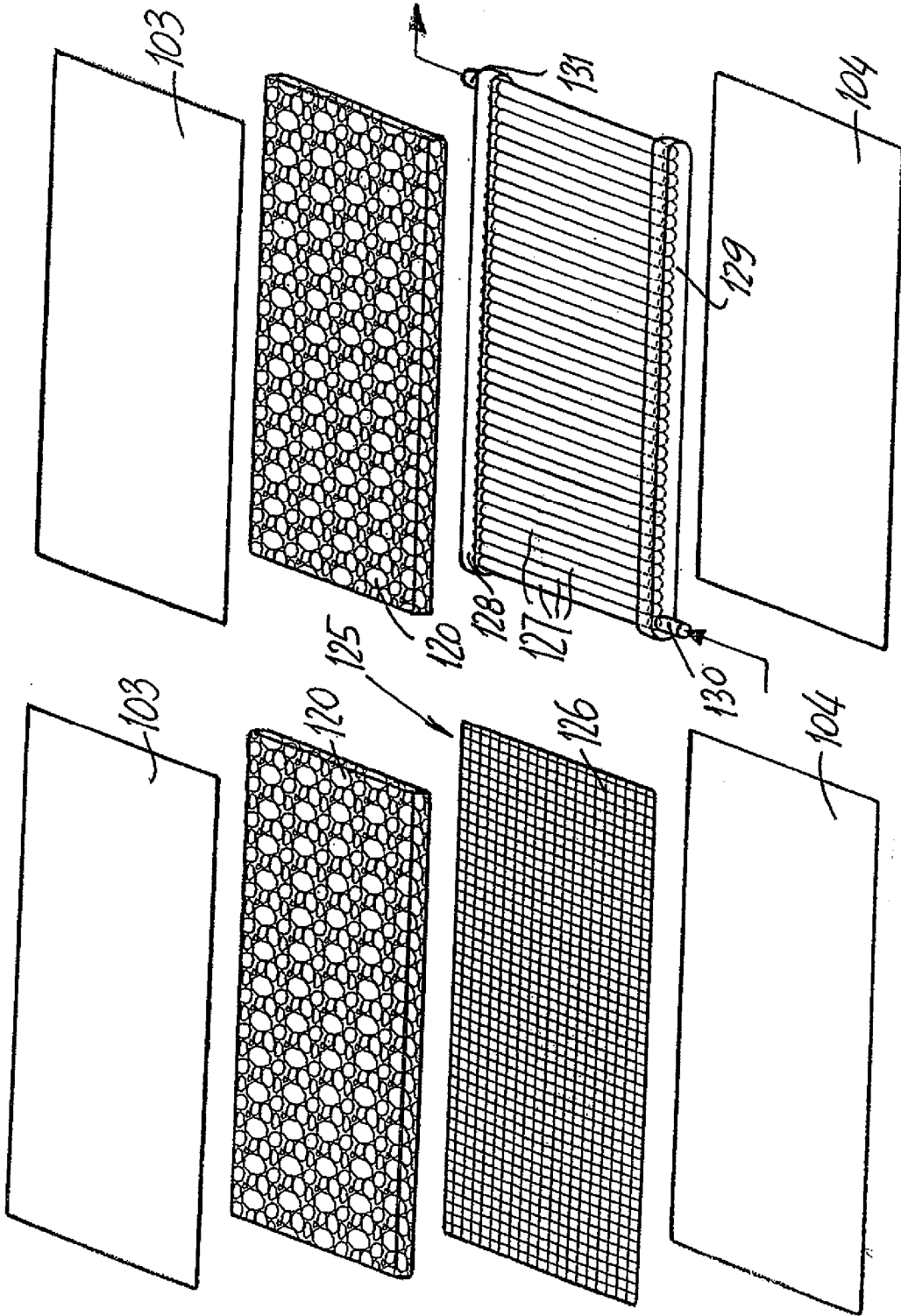


FIG. 8

FIG. 7

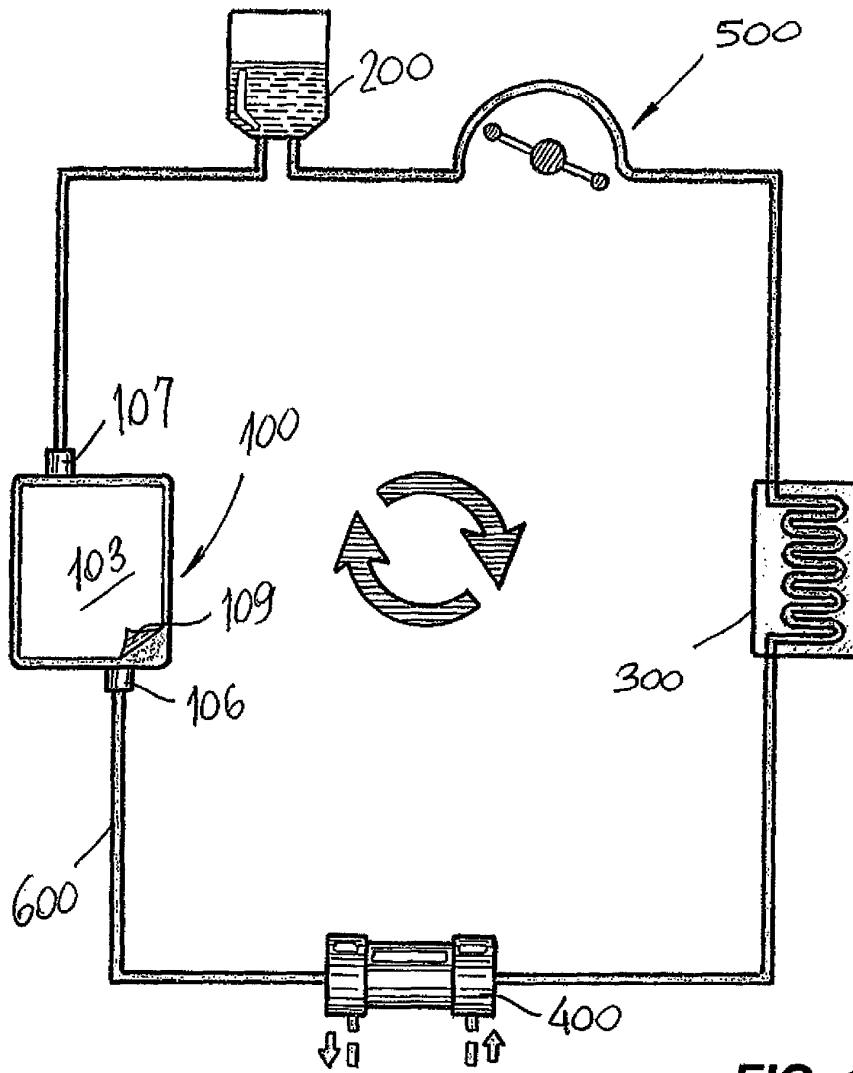


FIG. 10

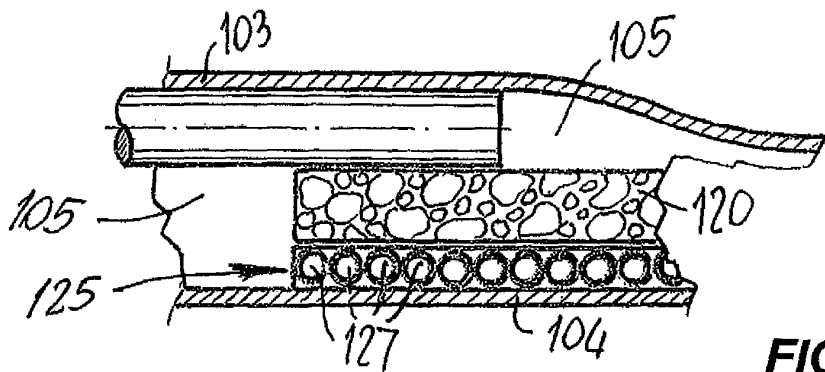


FIG. 9