

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 499**

51 Int. Cl.:

C12M 3/00 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

B33Y 80/00 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/PT2013/000001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13103306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13704248 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2800807**

54 Título: **Biorreactor compuesto por cámara hermética al agua y matriz interna para la generación de implantes médicos con células**

30 Prioridad:

05.01.2012 PT 12106083

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

18.12.2020

73 Titular/es:

**ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF TISSUE ENGINEERING AND CELL BASED TECHNOLOGIES & THERAPIES (A4TEC) - ASSOCIAÇÃO (100.0%)
Universidade do Minho, DEP-3B's Research Group, Campos De Gualtar
4710-057 Braga, PT**

72 Inventor/es:

**COSTA, PEDRO FERREIRA DA;
MARTINS, ALBINO MANUEL, PEREIRA;
VAQUETTE, CEDRYCK;
NEVES, NUNO JOÃO MELEIRO ALVES DAS;
GOMES, MARIA MANUELA ESTIMA;
HUTMACHER, DIETMAR WERNER;
REIS, RUI LUÍS GONÇALVES DOS y
MELCHELS, FERRY PETRUS WILHELMUS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 799 499 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

Biorreactor compuesto por cámara hermética al agua y matriz interna para la generación de implantes médicos con células

5

Objeto de la invención

La presente invención se refiere a un biorreactor compuesto por una cámara hermética al agua y una o más matrices contenidas en su interior, que se fabrican simultáneamente, cuya matriz puede ser bidimensional o tridimensional, con porosidad variable y diseñado mediante formas simples o complejas, es capaz de soportar la siembra y el cultivo de células para, tras la retirada de la cámara hermética al agua, originar implantes médicos con células para el reemplazo/regeneración de tejidos u órganos de animales o humanos previamente dañados por traumatismo o enfermedad.

10

Estado de la técnica

En el reemplazo o regeneración de tejidos u órganos después del daño físico causado por traumatismo o enfermedad, actualmente se usan auto-, alo- o xenoinjertos en la práctica clínica. Sin embargo, estos injertos médicos tienen limitaciones como la baja disponibilidad de tejido sano, problemas de inmunocompatibilidad o infección cruzada entre diferentes especies animales. Para superar estas restricciones en su uso en la práctica clínica actual, la ingeniería de tejidos surgió como una alternativa prometedora. Esta estrategia incluye el desarrollo de matrices porosas bi- o tridimensionales que soportan la colonización y el cultivo celular, el cultivo *ex vivo* de células y la presencia de factores de crecimiento que inducen diferenciación y/o crecimiento celular. Estos factores pueden usarse de manera independiente, en grupos de dos o tres para permitir la regeneración tisular.

20

25

Siendo el desarrollo de matrices porosas bi- o tridimensionales una etapa clave en el éxito de una estrategia de ingeniería de tejidos, estas matrices deben comprender un conjunto de propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, porosidad, interconectividad, rugosidad, área superficial, propiedades mecánicas, hidrofilia) que permitan adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. El mantenimiento de células en cultivo dentro de estas matrices porosas bi- o tridimensionales puede lograrse mediante el uso de sistemas de cultivo estáticos o dinámicos. Se ha demostrado que el cultivo de células en un entorno bioquímico adecuado y en presencia de estímulos mecánicos puede favorecer la generación de implantes médicos con células. Por tanto, existe un gran interés por replicar *in vitro* el entorno fisiológico de un tejido diana, a través del uso de sistemas biomecánicos de simulación dinámica, científicamente conocidos como biorreactores. Estos biorreactores no solo proporcionan las células en cultivo dentro de matrices porosas bi- o tridimensionales con concentraciones iguales de nutrientes y oxígeno, sino que también permiten la retirada de subproductos resultantes de su actividad metabólica. Además de estas características, los biorreactores también permiten una colonización más uniforme de las matrices porosas bi- o tridimensionales por las células. Por tanto, estos sistemas de cultivo dinámicos constituyen un mejor método de control cuantitativo sobre los parámetros del cultivo celular, y pueden proporcionar un número ilimitado de implantes médicos con células.

30

35

40

El documento WO2010/016023 da a conocer un biorreactor adecuado para el cultivo de tejidos de implante, que comprende una cámara adaptada para recibir una matriz que soporta el cultivo tisular. La cámara está dotada de puertos para lograr el flujo de fluido. El biorreactor está dotado de una pestaña para permitir la retirada de la pared de la cámara retirando la lámina adherida para extraer el tejido.

45

El documento JP2002335950 da a conocer un contenedor de almacenamiento/transporte para un tejido de membrana que comprende un soporte permeable al líquido que puede cortar el tejido de membrana de tipo plana que comprende el material biológico de ambos lados laterales y mantener el tejido de la membrana en un estado manteniendo su forma original sin deteriorar sus características biológicas, y un cuerpo de contenedor hermético al gas y/o hermético al fluido que puede abrirse el cual puede recibir al menos un soporte junto con un líquido de almacenamiento/transporte prescrito y mantener el tejido de membrana mantenido en el soporte en un estado húmedo con el líquido de almacenamiento/transporte.

50

La presente invención tiene como objetivo el desarrollo de implantes médicos con células con propiedades biomecánicas mejoradas, mediante el desarrollo de métodos de colonización y cultivo celular sobre matrices porosas bi- o tridimensionales. Está implícito el desarrollo de un biorreactor que contiene, en sí mismo, una o más matrices porosas bi- o tridimensionales, permitiendo un manejo mínimo de los implantes médicos con células para minimizar el riesgo de contaminación durante el cultivo celular *ex vivo*.

55

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un biorreactor que puede utilizarse en la colonización y cultivo de células en el interior de matrices de soporte contenidas en su interior, originando implantes médicos con células para la sustitución/regeneración de tejidos u órganos de animales o humanos, tales como hueso, cartílago, piel y músculo.

60

El biorreactor está principalmente compuesto por una o más matrices, con porosidad variable, tridimensional o

bidimensional, contenidas en el interior de una cámara hermética al agua unicompartimentada o multicompartimentada.

5 Tanto la cámara de cultivo como la matriz contenida en su interior se fabrican simultáneamente a través de un proceso de creación rápida de prototipos, a partir de uno o múltiples materiales. Estos materiales pueden ser biodegradables o no, inertes o no, poliméricos o compuestos, transparentes, translúcidos u opacos, como policaprolactona (PCL), ácido poliláctico (PLA) o ácido poliglicólico (PGA).

10 Durante la fabricación del biorreactor y su matriz interna puede usarse un material de soporte soluble en agua adicional, que también se deposita durante el proceso de creación rápida de prototipos. Este material actúa únicamente como soporte para la deposición del material o materiales depositados durante la fabricación de la cámara y su matriz, retirándose posteriormente por inmersión en agua o disolución acuosa.

15 La arquitectura de la cámara y su matriz interna deben diseñarse preferiblemente para soportarse por sí mismas, no siendo necesaria la utilización de un material de soporte adicional.

20 Las cámaras y sus matrices internas pueden esterilizarse por varios métodos según los materiales utilizados. Pueden esterilizarse por inmersión en etanol, por exposición a radiación ultravioleta o exposición a óxido de etileno, en caso de que ninguno de los materiales utilizados muestre ninguna reactividad adversa, o incluso por esterilización en autoclave, cuando los materiales utilizados son suficientemente estables cuando se exponen a altas temperaturas.

25 En caso de que la cámara externa se someta a creación de prototipos a partir de uno o más materiales transparentes o translúcidos, se vuelve incluso posible analizar su interior por medios ópticos. En caso de que la matriz interna también se someta a creación de prototipos a partir de materiales transparentes o translúcidos, el interior de la matriz interna también puede analizarse por medios ópticos.

30 Con el fin de mejorar el rendimiento de la matriz interna contenida en el interior de la cámara es posible realizar recubrimientos de su superficie mediante llenado o perfusión del interior de la cámara, a través de la matriz interna, con disoluciones o gases capaces de generar esos recubrimientos.

La matriz interna puede diseñarse usando como referencia inicial formas simples como formas cúbicas, cilíndricas, tubulares u otras, o bien a partir de formas complejas obtenidas a partir del análisis de tejidos u órganos mediante tomografía computarizada o técnicas de resonancia magnética.

35 El diseño de la cámara externa se realiza teniendo como referencia inicial la forma de la matriz interna y por extrusión de sus superficies externas.

40 Al diseño de la cámara externa se añaden al menos dos estructuras tubulares que se destinan a conectar el interior de la cámara con el exterior y permitir la entrada y salida de fluidos y/o gases desde/hasta el interior de la cámara. La ubicación de estas estructuras tubulares debe determinarse teniendo en cuenta la mejor eficiencia posible en el drenaje de los fluidos insertados al interior de la cámara, así como la mejora de la dinámica del flujo de fluido al interior de la cámara.

45 El biorreactor puede integrarse en un sistema de cultivo de perfusión que permite hacer circular el medio de cultivo a través del interior de la cámara externa y a través de los poros de la matriz interna del biorreactor.

50 El medio de cultivo se suministra a la cámara a través de las estructuras tubulares para entrada/salida del medio, preferiblemente ubicadas en los extremos de la cámara de cultivo, y se hace circular desde y hasta un depósito de medio de cultivo aireado por medio de una bomba peristáltica.

55 Cuando se integra en un sistema de cultivo de perfusión, el biorreactor es capaz de realizar una perfusión continua del medio de cultivo de expansión o diferenciación, mejorando el transporte masivo de células al interior de la matriz previamente con células. La perfusión continua del medio de cultivo realizada por el sistema de cultivo es capaz de actuar como un estímulo sobre las células, siendo capaz de regular o aumentar la proliferación y diferenciación de células. La perfusión del medio a través de las matrices con células puede realizarse tanto unidireccionalmente como bidireccionalmente.

60 Después del cultivo, la matriz con células puede retirarse del interior del biorreactor cortando la cámara externa en ubicaciones diseñadas específicamente, usando herramientas quirúrgicas.

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 muestra una sección longitudinal del dispositivo que contiene una estructura porosa tridimensional simple en su interior.

La figura 2 muestra una sección longitudinal del dispositivo que contiene una estructura porosa bidimensional en su

interior.

La figura 3 muestra una sección longitudinal del dispositivo que contiene una estructura porosa tridimensional doble en su interior.

5 La figura 4 muestra una sección longitudinal del dispositivo que contiene una estructura porosa tridimensional tubular en su interior.

10 La figura 5 muestra una sección longitudinal del dispositivo que contiene una estructura porosa tridimensional tubular compleja, fabricado usando un modelo tridimensional obtenido a partir de tomografía computarizada o análisis de resonancia magnética de un tejido u órgano.

La figura 6 muestra el dispositivo en vista isométrica.

15 La figura 7 muestra una sección longitudinal del dispositivo.

La figura 8 muestra una sección parcial del dispositivo en vista isométrica.

20 La figura 9 muestra un implante después de la retirada del recinto externo en vista isométrica.

La figura 10 muestra el dispositivo descrito en las figuras 6 y 9 integrado en un sistema de cultivo celular de perfusión dinámico.

25 Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción se refiere a una configuración preferencial de la invención recurriendo a las figuras de este documento con el fin de permitir un mejor entendimiento de la invención.

30 El biorreactor está esencialmente compuesto por una cámaras herméticas al agua unicompartmentada 1 o multicompartmentada 2 que contienen en su interior una o más matrices, que posee porosidad que puede ser uniforme o variable, homogénea o heterogénea, presente en toda la matriz 3,5,6,7 o parte de la matriz 4, tridimensional 3,4,6,7 o bidimensional 5, que poseen formas simples 3, 4, 5, 6 o complejas 7.

35 El diseño externo de forma simple de la matriz 3,4,5,6 puede lograrse usando formas simples como referencias iniciales como formas cúbicas, cilíndricas, tubulares u otras, mientras que el diseño de la forma externa de la matriz interna compleja 7 se logra recurriendo a formas complejas obtenidas a partir de análisis realizados en tejidos u órganos usando tecnologías como tomografía computarizada o resonancia magnética. Los poros internos de la matriz interna 3,4,5,6,7 pueden generarse mediante la adición de manera manual o automática de poros en el interior del diseño de la matriz interna 3,4,5,6,7 o, también después mediante la adición automática, mediante la definición de propiedades específicas para la deposición de material durante la conversión del diseño tridimensional final en comandos para controlar el equipo que fabricará la matriz interna 3,4,5,6 mediante creación rápida de prototipos.

40 El diseño de la cámara externa 1,2 se realiza a su vez tomando como referencia inicial la forma externa de la matriz interna 3,4,5,6,7 y modificando, mediante extrusión de las caras externas, una réplica simplificada de esa misma matriz interna 3,4,5,6,7, de tal manera que las paredes internas diseñadas del dispositivo 1,2 están muy cerca de las paredes externas del diseño de la matriz interna 3,4,5,6,7, pero también suficientemente separadas de modo que no se toquen entre sí. Esta característica permite que, después de la creación de prototipos simultánea de la matriz interna 3,4,5,6 y la cámara externa 1,2, los medios de siembra, cultivo y diferenciación celular usados posteriormente en su interior, sean más eficientes en la siembra, alimentación y estimulación de las células que se adherirán a las superficies interna y externa de la matriz interna 3,4,5,6,7 cuando se hacen circular a través de las mismas, dentro de la cámara externa 1,2, dado que todo el medio de cultivo empleado se mantendrá permanentemente en estrecho contacto con las células adheridas a la superficie interna y externa de la matriz interna 3,4,5,6,7.

45 Dada esta característica, y a pesar de someterse a creación de prototipos simultáneamente, la matriz interna 3,4,5,6,7 y la cámara externa 1,2 no se unen en ningún punto, facilitando la retirada de la matriz interna 3,4,5,6,7 del interior de la cámara externa 1,2 donde tuvo lugar el período de siembra y cultivo celular.

50 Al diseño de la cámara externa 1,2 se añaden preferiblemente dos estructuras tubulares 8 que conectan el interior de la cámara 1,2 al exterior y permiten la entrada y salida de fluidos y gases desde/hasta el interior de la cámara 1,2. La ubicación de estas estructuras tubulares 8 debe determinarse teniendo en cuenta la mejor eficiencia posible en el drenaje de los fluidos introducidos en la cámara, así como la mejora de la dinámica del flujo de fluido al interior de la cámara 1,2.

60 Al diseño de la cámara externa 1,2, también se añaden hendiduras 9, que posteriormente se usarán para facilitar su corte preciso en ubicaciones predeterminadas, facilitando de ese modo la retirada de la matriz 3,4,5,6,7 del interior de la cámara externa 1,2.

La cámara de cultivo 1,2 así como la matriz interna 3,4,5,6,7 contenida en su interior se fabrican simultáneamente, mediante un proceso de creación rápida de prototipos a partir de uno o múltiples materiales. Estos materiales pueden ser biodegradables o no, inertes o no, poliméricos o compuestos, transparentes, translúcidos u opacos.

5 Cuando se emplea un proceso de creación rápida de prototipos para la fabricación del biorreactor, que está compuesto por una cámara de cultivo 1,2 y una matriz interna 3,5,6,7, puede utilizarse un material de soporte soluble en agua adicional, que también se deposita durante el proceso de creación de prototipos. El único propósito de este material es soportar la deposición del material o materiales a partir de los que se harán la cámara y la matriz, y posteriormente pueden retirarse por inmersión en agua o disolución acuosa.

Preferiblemente, la arquitectura de la cámara 1,2 y su matriz interna 3,5,6,7 deben diseñarse de manera que se soporten por sí mismas, eliminando la necesidad de un material de soporte adicional.

15 Cuando la cámara externa se somete a creación de prototipos a partir de uno o múltiples materiales transparentes o translúcidos, se vuelve también posible analizar el interior de la cámara por medios ópticos. Si la matriz interna 3,4,5,6,7 ubicada dentro de la cámara también se somete a creación de prototipos a partir de materiales transparentes o translúcidos se vuelve también posible analizar el interior de esa matriz 3,4,5,6,7.

20 Las cámaras 1,2 y sus matrices internas 3,4,5,6,7 pueden esterilizarse por diversos métodos según los materiales utilizados. Pueden esterilizarse por inmersión en etanol, por exposición a radiación ultravioleta u óxido de etileno, en caso de ausencia de reactividad adversa, o incluso por esterilización en autoclave, en caso de que los materiales utilizados sean suficientemente estables cuando se exponen a altas temperaturas.

25 Con el fin de mejorar el rendimiento de la matriz interna 3,4,5,6,7 contenida al interior de la cámara 1,2 es posible realizar recubrimientos sobre sus superficies mediante llenado y/o perfusión del interior de la cámara, a través de los poros de la matriz, con disoluciones o gases capaces de generar esos recubrimientos. Los recubrimientos adicionales también pueden realizarse sobre las paredes exteriores de la cámara 1,2 para diversos propósitos, como aumentar la hermeticidad al agua de la cámara 1,2.

30 El biorreactor puede integrarse en el interior de un sistema de cultivo ilustrado en la figura 10. Este sistema está compuesto por el biorreactor en una de sus posibles configuraciones, que comprende una cámara externa 1,2 que contiene una de las diversas clases de matrices internas 3,4,5,6,7, conectadas a un depósito de medio de cultivo 10 por tubos conectados a sus estructuras tubulares 8. Aparte de las dos entradas/salidas del medio, el depósito 10 posee también una conexión adicional para la entrada y salida de gases que se purifican por un filtro de aire 11.

35 El medio de cultivo se recoge del depósito de medio de cultivo 10, se bombea por una bomba peristáltica 12 al interior de la cámara externa 1,2, se perfunde a través de los poros de la matriz interna 3,4,5,6,7 y finalmente se bombea por la misma bomba peristáltica 12 de vuelta al interior del depósito de medio de cultivo 10. Este proceso y circuito se repite para cada cavidad de cultivo individual.

40 Para la circulación del medio de cultivo, deben usarse preferiblemente los tubos hechos a partir de formulaciones como la silicona dado que son altamente permeables a gases como el dióxido de carbono y el oxígeno, aumentando el intercambio de gases entre el medio circulante y la atmósfera circundante.

45 Este sistema de cultivo puede usarse no solo para el cultivo, sino también para la siembra de células sobre las superficies interna y externa de la matriz 3,4,5,6,7 para el crecimiento celular. Dado su pequeño volumen interno, este dispositivo requiere volúmenes muy bajos de medio de cultivo. Por esta razón, es posible realizar procedimientos dinámicos de siembra usando suspensiones celulares altamente concentradas sin usar cantidades extremadamente grandes de células. De esta manera, las células tienen una mayor probabilidad de adherirse a las superficies interna y externa de la matriz 3,4,5,6,7 dado que están altamente concentradas y circulan más a menudo a través de la misma, haciendo que el proceso de siembra sea más eficiente.

50 Cuando se integra en el interior del sistema de cultivo de perfusión descrito en la figura 10, este biorreactor es capaz de mejorar el transporte masivo celular a través de la matriz con células 3,4,5,6,7. La perfusión de medio de cultivo continua proporcionada por el sistema de cultivo puede actuar como estímulo sobre las células, dando como resultado la regulación o aumento de la proliferación y diferenciación celular.

55 Además de permitir la siembra y el cultivo celular por medio de un método basado en la perfusión, este dispositivo también permite utilizar otras metodologías como la siembra estática o agitada. Al realizar la siembra estática, se inyecta una suspensión celular dentro de la cámara llenando todos sus espacios vacíos internos y, en particular, los poros de la matriz interna 3,4,5,6,7. Después de sellar las estructuras tubulares 8 con tapas, la suspensión celular se mantiene dentro de la cámara 1,2 y los poros de la matriz 3,4,5,6,7 durante un período de tiempo suficiente para que las células contenidas en la suspensión celular se adhieran a la matriz interna 3,4,5,6,7. Durante esa siembra, el dispositivo puede mantenerse en condiciones estáticas o también bajo agitación con el fin de aumentar la posibilidad de que las células entren en contacto con las superficies de múltiples matrices 3,4,5,6,7 y de ese modo aumentar la

posibilidad de adhesión, así como permitir una distribución más homogénea de células adheridas sobre la superficie de la matriz 3,4,5,6,7.

5 Después del período de siembra, la suspensión celular que contiene células no adheridas se retira del interior del dispositivo y se reemplaza por un nuevo medio de diferenciación y/o expansión. Asimismo, durante el período de diferenciación y/o expansión, el dispositivo que contiene medio de diferenciación y/o expansión en su interior puede mantenerse en condiciones estáticas o alternativamente someterse a agitación.

10 Con el fin de mantener un entorno estéril, con temperatura y humedad estables y adecuadas, el biorreactor, integrado o no en un sistema de perfusión, se coloca dentro de una incubadora de cultivo celular.

REIVINDICACIONES

1. Biorreactor para la generación de implantes médicos con células caracterizado porque comprende una cámara externa hermética al agua unicompartimentada (1) o multicompartimentada (2) que contiene en su interior una o más matrices (3,4,5,6,7), fabricándose simultáneamente estas matrices interiores (3,4,5,6,7) y la cámara externa (1,2) del biorreactor mediante un proceso de creación rápida de prototipos; en el que la cámara externa (1,2) comprende una forma adaptada a la forma de implante para pasar a tener células (matriz interna), y porque permite que los implantes se retiren del interior del biorreactor cortando la cámara externa (1,2) en ubicaciones que comprenden hendiduras (9) justo antes de la implantación, habilitando la esterilidad del implante.
2. Biorreactor según la reivindicación anterior, en el que la cámara de cultivo (1,2) y las matrices internas (3,5,6,7) se soportan por sí mismas, aunque permitiendo el uso de un material de soporte adicional, también se depositan durante el proceso de creación de prototipos, que posteriormente pueden retirarse por inmersión en agua o disolución acuosa.
3. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diseño de forma externa de la matriz simple (3,4,5,6) se logra usando formas simples como referencias iniciales como formas cúbicas, cilíndricas, tubulares u otras, mientras que el diseño de la forma externa de la matriz compleja interna (7) se logra recurriendo a formas complejas obtenidas a partir de análisis de tejidos u órganos realizados mediante tecnologías como tomografía computarizada o resonancia magnética.
4. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el diseño de la cámara externa (1,2) tiene como referencia inicial la forma externa de la matriz interna (3,4,5,6,7) con el fin de que las paredes internas diseñadas del dispositivo (1,2) estén suficientemente separadas de modo que no toquen las paredes externas del diseño de la matriz interna (3,4,5,6,7) con un espaciado similar al diámetro de poro de la matriz interna, cuyo diámetro se sitúa preferiblemente entre 0,25 mm y 3 mm.
5. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las paredes internas de la cámara externa (1,2) están suficientemente separadas de modo que no toquen las paredes externas de la matriz interna (3,4,5,6,7) formando una cavidad, cuyo volumen de relleno interior garantiza la inmersión de la matriz interna, mediante lo cual pueden hacerse circular medios y/o disoluciones o gases de cultivo.
6. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el mismo permite realizar recubrimientos sobre sus superficies mediante llenado y/o perfusión del interior de la cámara, a través de los poros de la matriz interna, con disoluciones o gases que son capaces de generar esos recubrimientos.
7. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cámara externa tiene al menos dos estructuras tubulares (8) que conectan el interior de la cámara externa (1,2).
8. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se fabrica a partir de uno o múltiples materiales transparentes o translúcidos.
9. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las células/tejidos incorporados en el interior de las matrices internas (3,4,5,6,7) cultivados en el interior del biorreactor pueden someterse a condiciones estáticas o dinámicas mediante la integración del biorreactor en un sistema de perfusión y/o agitación.
10. Biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las matrices internas (3,4,5,6,7) se perfunden uni- o bidireccionalmente.
11. Sistema de cultivo para la generación de implantes médicos con células en el que el mismo comprende un biorreactor según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para la generación de implantes médicos con células, una cámara externa (1,2) que contiene una de las diversas clases de matrices internas (3,4,5,6,7), conectada a un depósito de medio de cultivo (10) mediante tubos conectados a sus estructuras tubulares (8) y una conexión adicional para la entrada y salida de gases que se purifican mediante un filtro de aire (11).

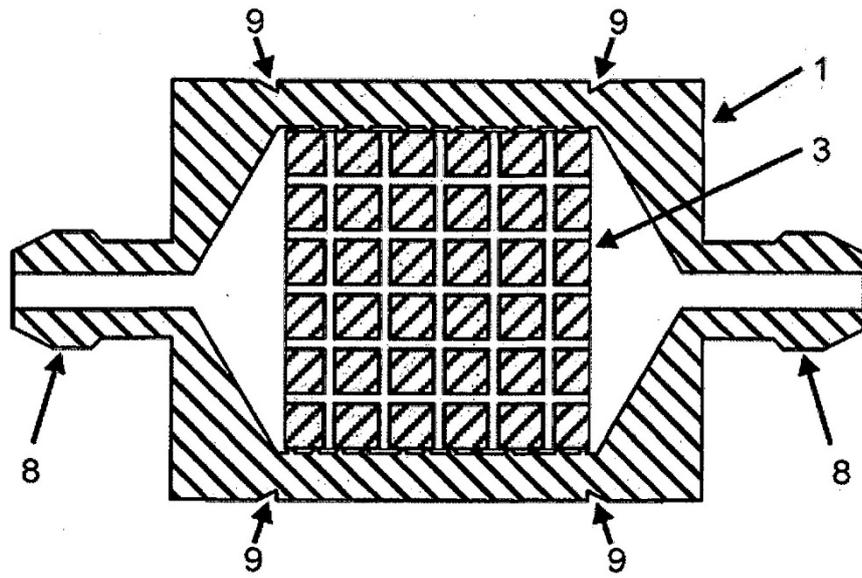


Figura 1

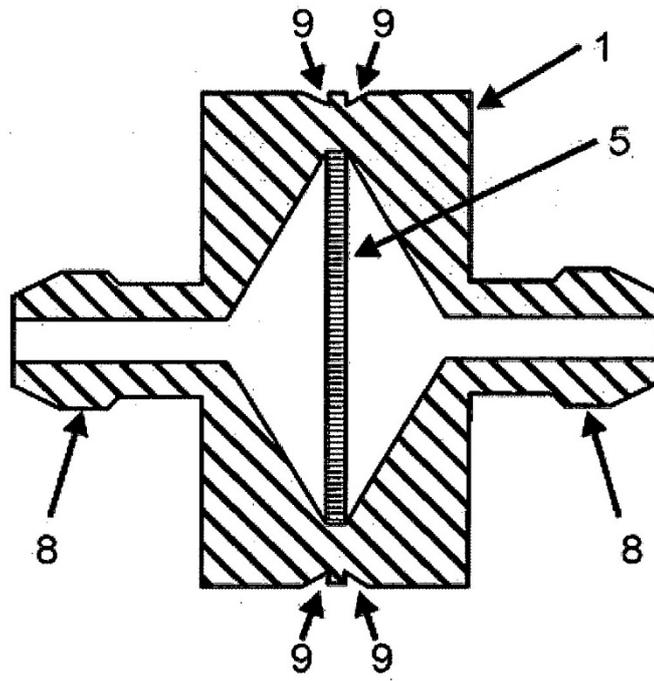


Figura 2

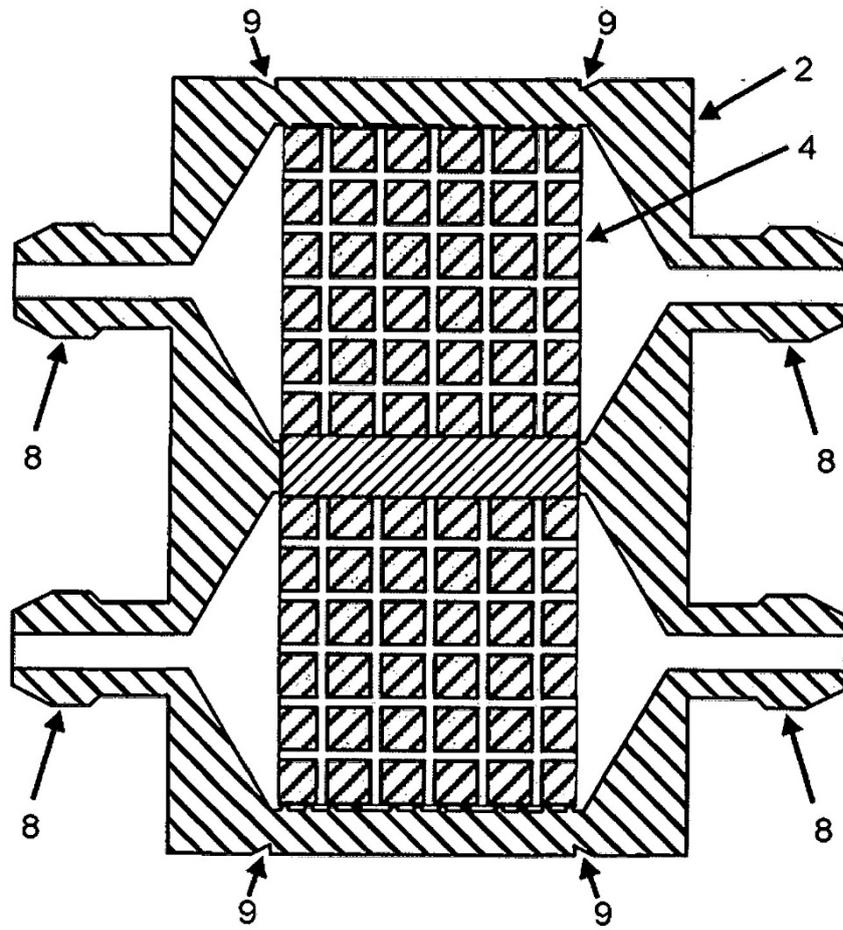


Figura 3

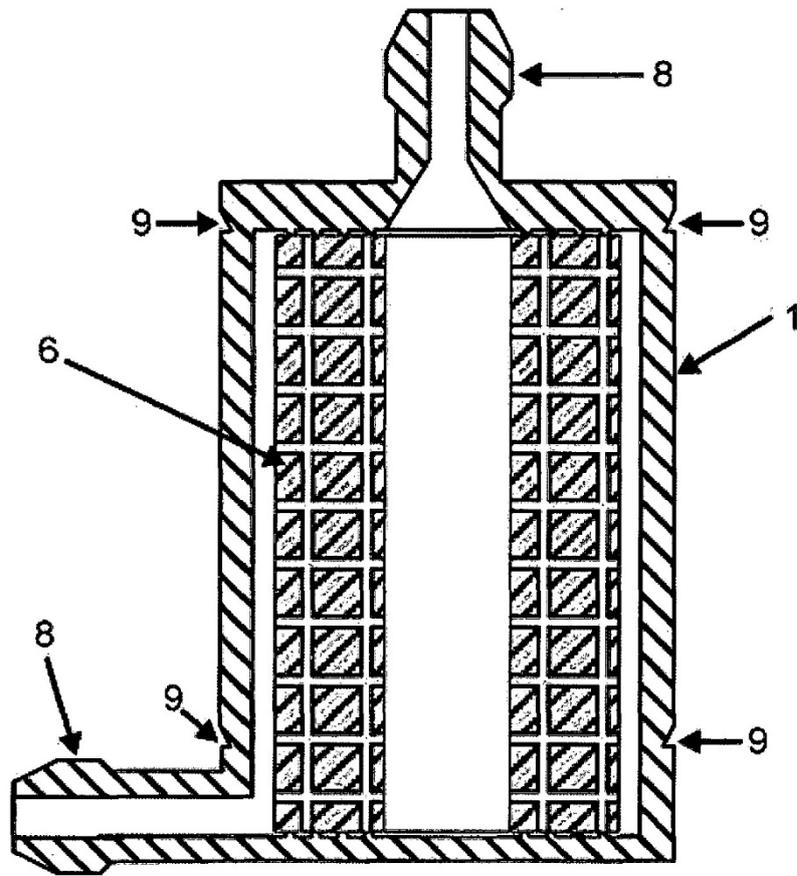


Figura 4

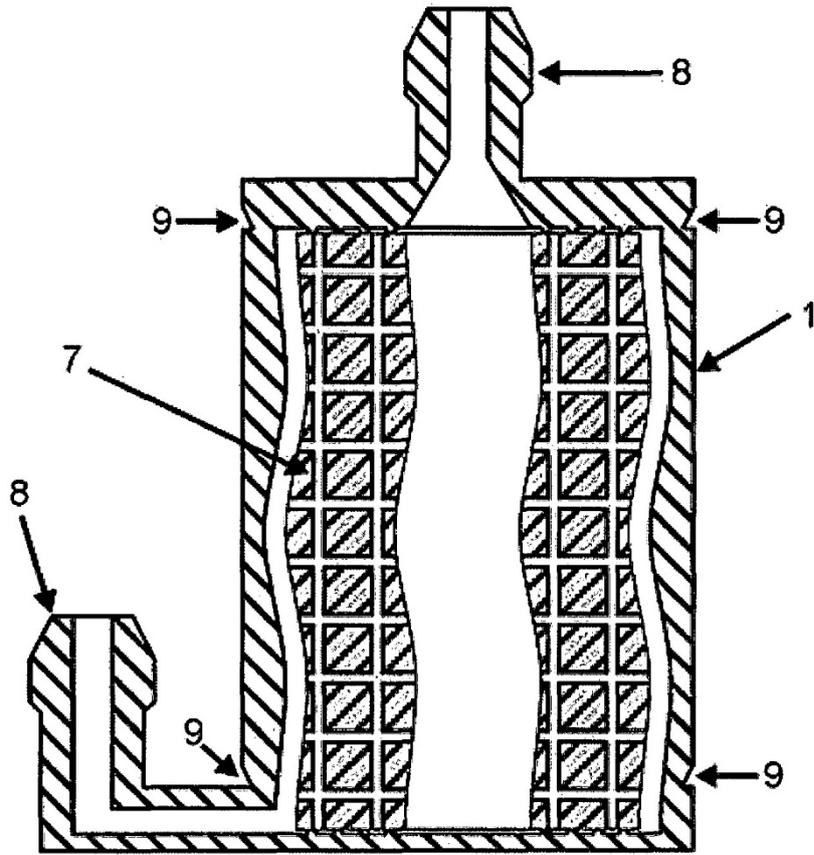


Figura 5

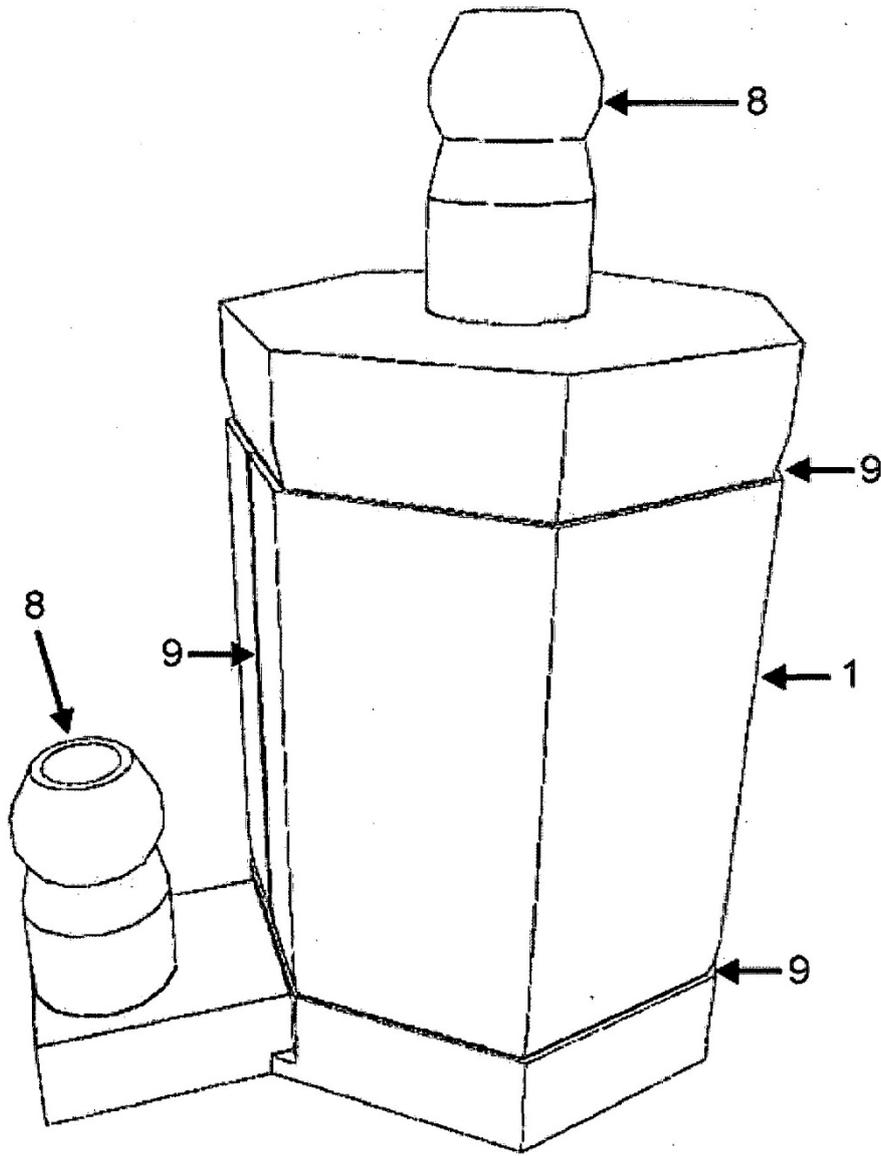


Figura 6

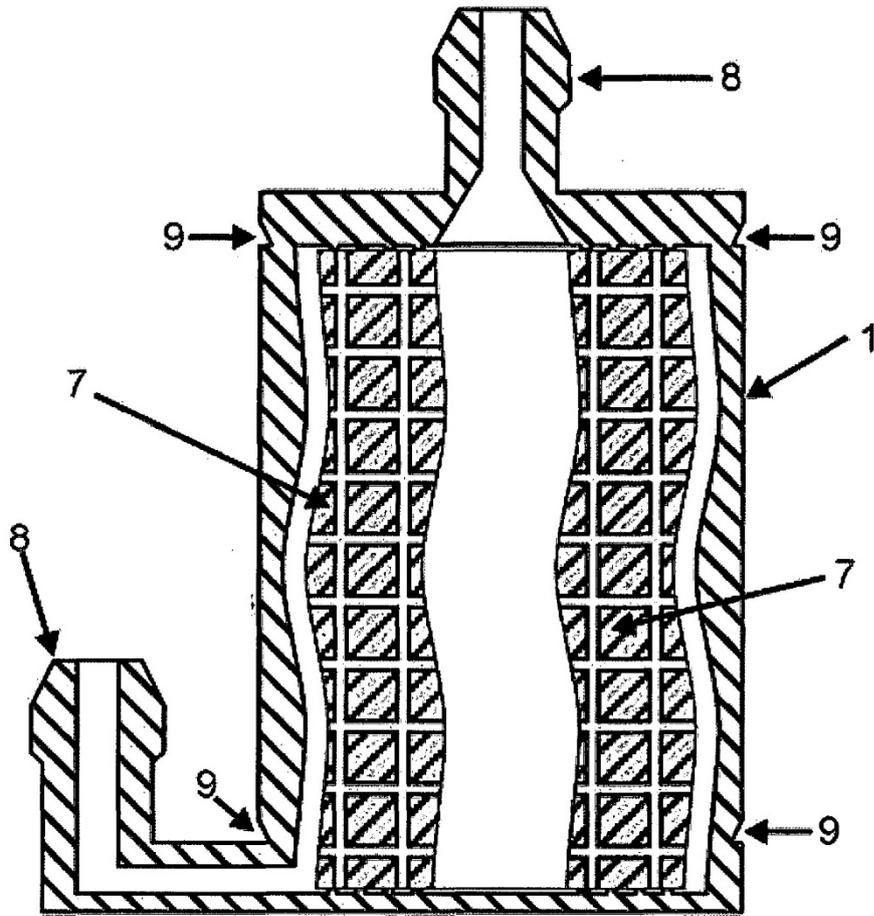


Figura 7

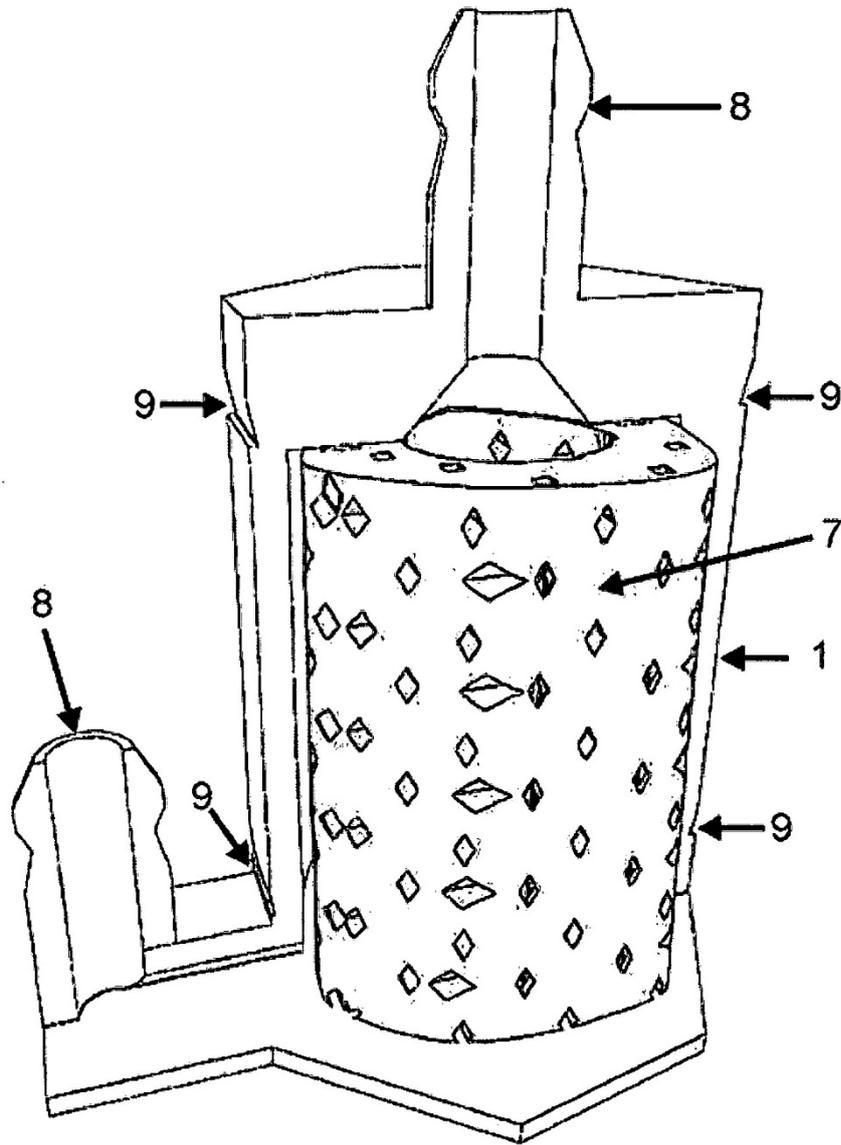


Figura 8

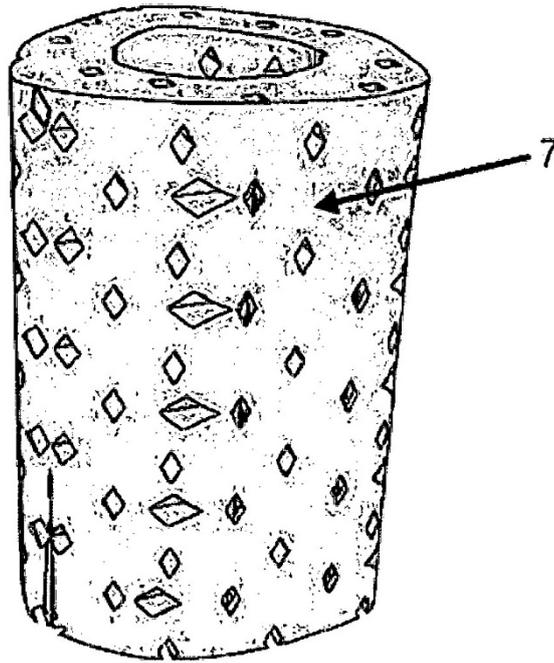


Figura 9

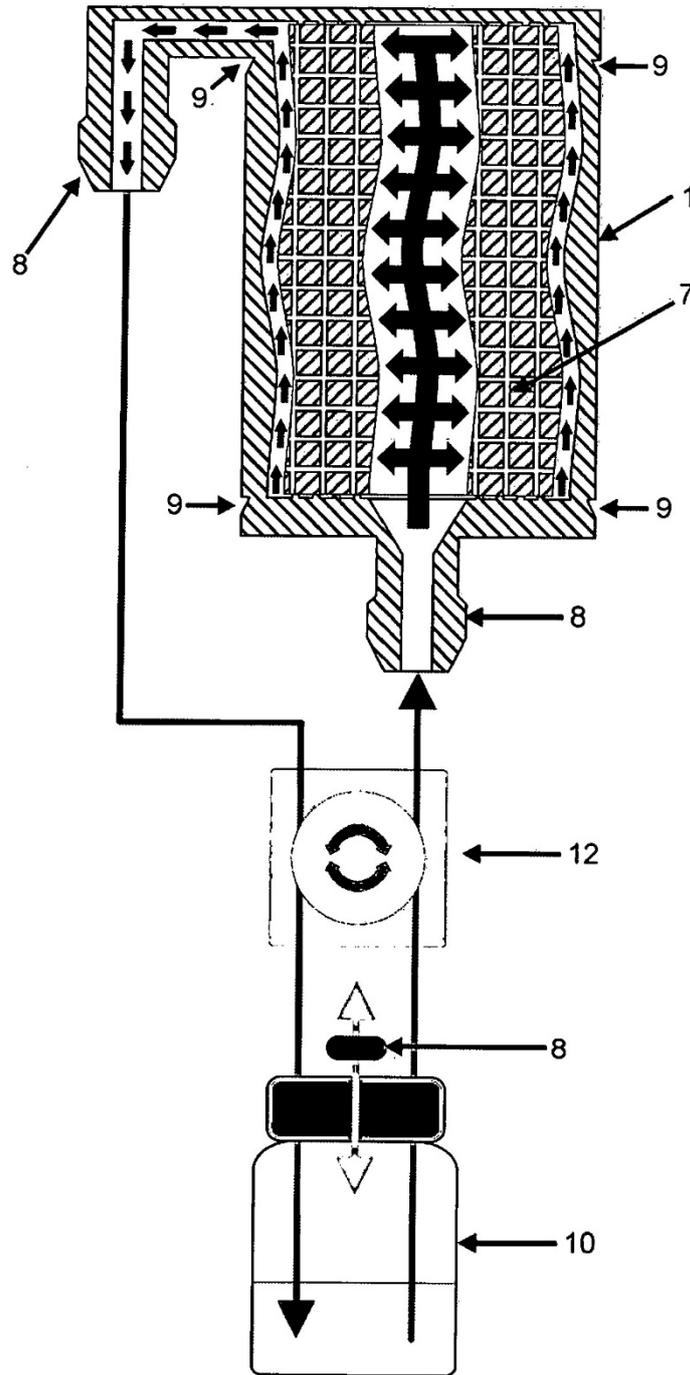


Figura 10