

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 823**

51 Int. Cl.:

**C12M 3/00** (2006.01)

**A61M 1/34** (2006.01)

**C12N 5/07** (2010.01)

**C12M 1/00** (2006.01)

**C12M 1/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2019 PCT/CA2019/050698**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2019 WO19222847**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2019 E 19808413 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3797151**

54 Título: **Sistema de hígado artificial**

30 Prioridad:  
**22.05.2018 US 201862674696 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.11.2024**

73 Titular/es:  
**MORPHOCELL TECHNOLOGIES INC. (100.0%)  
CHU Sainte-Justine Research Center,3175 Ch.  
Cote-Sainte-Catherine  
Montreal, Québec H3T 1C5, CA**

72 Inventor/es:  
**PAUN, RADU ALEXANDRU;  
HABIB, SHAWANA;  
PAGANELLI, MASSIMILIANO y  
RAGGI, CLAUDIA**

74 Agente/Representante:  
**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 986 823 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 hígado artificial

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud de patente provisional estadounidense número 62/674,696 presentada el 22 de mayo de 2018.

**Campo técnico**

La divulgación se refiere en general a la terapia de sustitución de órganos y, más en particular, a reactores, dispositivos y sistemas para llevarlos a cabo.

**Antecedentes**

10 El fallo hepático agudo (FHA) se caracteriza por una disminución brusca de la función hepática tras una agresión grave al hígado en pacientes sin enfermedad hepática preexistente. El tratamiento estándar de la insuficiencia hepática aguda es el trasplante de hígado, que debe realizarse a los pocos días del inicio de los síntomas para evitar la progresión a un fallo multiorgánico. El trasplante de hígado es difícil, arriesgado y no está muy extendido. Las capacidades regenerativas del hígado están bien documentadas en la literatura. Dado que los pacientes con FHA no  
15 suelen padecer ninguna enfermedad subyacente antes de la lesión, se podría evitar aproximadamente el 80% de los trasplantes si se pudiera sustituir la función hepática durante el tiempo necesario para que el hígado se regenere, por ejemplo con un sistema extracorpóreo.

20 Algunos sistemas extracorpóreos para tratar la insuficiencia hepática son sistemas de soporte hepático sin células, que se basan en la adsorción molecular y la diálisis de albúmina para purificar la sangre. Los sistemas suelen utilizarse junto con la hemodiálisis para eliminar los solutos hidrosolubles. Sin embargo, los ensayos clínicos no han mostrado diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes entre la terapia estándar y algunos sistemas extracorpóreos aprobados.

25 Se están investigando algunos sistemas de diálisis basados en células. Se favorece el uso de células hepáticas humanas, ya que evita los efectos no deseados asociados al uso de células hepáticas xenogénicas. Sin embargo, la disponibilidad de células hepáticas humanas es limitada, su cultivo difícil y algunas han mostrado una rápida disminución de las funciones específicas del hígado con el tiempo. Otra limitación de algunos de los dispositivos es el limitado intercambio de masa entre la sangre del paciente y las células hepáticas extracorpóreas.

30 En los documentos CN201418905Y y CN201064500Y se describen ejemplos de sistemas de hígado artificial conocidos.

**Sumario**

La invención se dirige a un sistema de hígado artificial definido en la reivindicación 1. Otras realizaciones particulares de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

35 Se proporciona un biorreactor de perfusión, que comprende: una carcasa que tiene una longitud definida entre una entrada de la carcasa y una salida de la carcasa, teniendo la carcasa una superficie interior que delimita una cavidad interna de la carcasa dispuesta entre la entrada de la carcasa y la salida de la carcasa y en comunicación de fluidos con la misma; y dispositivos de perfusión dispuestos en la cavidad interna de la carcasa, comprendiendo cada uno de los dispositivos de perfusión: una estructura de malla soportada desde la superficie interior de la carcasa, teniendo la estructura de malla una primera pared separada de una segunda pared para definir una cavidad interna de malla, teniendo cada una de las paredes primera y segunda de la estructura de malla aberturas en la misma para permitir la  
40 comunicación de fluidos a través de la estructura de malla; y un tejido orgánico encapsulado dispuesto en la cavidad interna de la malla entre las paredes primera y segunda de la estructura de malla, teniendo el tejido orgánico encapsulado al menos un organoide recubierto al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible, el tejido orgánico encapsulado tiene un cuerpo con un espesor definido entre una primera superficie del cuerpo adyacente a la primera pared de la estructura de malla y una segunda superficie del cuerpo adyacente a la segunda  
45 pared de la estructura de malla, el cuerpo tiene al menos un canal que se extiende hacia el interior del cuerpo desde una de las superficies primera y segunda para recibir un fluido en su interior, el al menos un canal tiene un diámetro seleccionado para difundir solutos fuera del fluido y hacia el interior del cuerpo; los dispositivos de perfusión están dispuestos en la cavidad interna de la carcasa, uno adyacente al otro y espaciados entre sí a lo largo de la longitud de la carcasa, para recibir el fluido transportado desde la entrada de la carcasa hasta la salida de la carcasa, y para perfundir el fluido en el tejido del órgano encapsulado de cada dispositivo de perfusión y en el al menos un canal del mismo.

Se proporciona un dispositivo de perfusión que comprende: una estructura de malla que tiene una primera pared separada de una segunda pared para definir una cavidad de malla interna, cada una de las paredes primera y segunda de la estructura de malla que tiene aberturas en la misma para permitir la comunicación de fluidos a través de la

estructura de malla; y un tejido orgánico encapsulado dispuesto en la cavidad interna de la malla entre las paredes primera y segunda de la estructura de malla, teniendo el tejido orgánico encapsulado al menos un organoide recubierto al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible, el tejido orgánico encapsulado tiene un cuerpo con un espesor definido entre una primera superficie del cuerpo adyacente a la primera pared de la estructura de malla y una segunda superficie del cuerpo adyacente a la segunda pared de la estructura de malla, el cuerpo tiene al menos un canal que se extiende hacia el interior del cuerpo desde una de las superficies primera y segunda para recibir un fluido en su interior, el al menos un canal tiene un diámetro seleccionado para difundir solutos fuera del fluido y hacia el interior del cuerpo.

Según la invención, se proporciona un sistema de hígado artificial, que comprende: una red de fluidos y una bomba para hacer circular plasma a través de la red de fluidos; y un biorreactor de perfusión en comunicación de fluidos con la red de fluidos para recibir el plasma de la misma, el biorreactor de perfusión que comprende: una carcasa que tiene una longitud definida entre una entrada y una salida de la carcasa, la carcasa que tiene una superficie interior que delimita una cavidad interna de la carcasa entre la entrada y la salida de la carcasa y en comunicación de fluidos con la misma, la entrada de la carcasa que recibe el plasma; y una pluralidad de dispositivos de perfusión dispuestos en la cavidad interna de la carcasa, cada uno de los dispositivos de perfusión que comprende: una estructura de malla soportada desde la superficie interna de la carcasa, teniendo la estructura de malla una primera pared separada de una segunda pared para definir una cavidad interna de malla, teniendo cada una de las paredes primera y segunda de la estructura de malla aberturas en la misma para permitir la comunicación de fluidos a través de la estructura de malla; y un tejido hepático encapsulado dispuesto en la cavidad interna de la malla entre las paredes primera y segunda de la estructura de malla, teniendo el tejido hepático encapsulado al menos un organoide hepático recubierto al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible, el tejido hepático encapsulado tiene un cuerpo con un espesor definido entre una primera superficie del cuerpo adyacente a la primera pared de la estructura de malla y una segunda superficie del cuerpo adyacente a la segunda pared de la estructura de malla, el cuerpo tiene al menos un canal que se extiende dentro del cuerpo desde una de las superficies primera y segunda para recibir el plasma en el mismo, el al menos un canal que tiene un diámetro seleccionado para difundir solutos no deseados fuera del plasma y dentro del cuerpo; los dispositivos de perfusión están dispuestos en la cavidad interna de la carcasa, uno adyacente al otro y espaciados entre sí a lo largo de la longitud de la carcasa, para recibir el plasma transportado desde la entrada de la carcasa hasta la salida de la carcasa, y para perfundir el plasma al tejido hepático encapsulado de cada dispositivo de perfusión y hasta al menos un canal del mismo.

Se proporciona un procedimiento de procesamiento de plasma sanguíneo, que comprende: transportar el plasma sanguíneo a al menos un canal formado en un tejido hepático encapsulado que tiene al menos un organoide hepático al menos parcialmente cubierto con un polímero reticulado biocompatible, el al menos un canal que tiene un diámetro seleccionado para difundir solutos no deseados fuera del plasma sanguíneo y dentro del tejido hepático encapsulado.

Se proporciona un procedimiento para fabricar un dispositivo de perfusión, que comprende: proporcionar al menos un organoide hepático recubierto al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible, el al menos un organoide hepático recubierto al menos parcialmente con el polímero reticulado biocompatible que tiene un cuerpo con al menos un canal que se extiende dentro del cuerpo, el al menos un canal que tiene un diámetro seleccionado para difundir solutos fuera de un fluido y dentro del cuerpo; y posicionar el cuerpo dentro de una cavidad de una estructura de malla para permitir que el fluido entre en la cavidad y el al menos un canal del cuerpo, y salga de la cavidad.

### Descripción de los dibujos

Se hace referencia ahora a las figuras adjuntas en las que:

La Fig. 1A es una vista esquemática de un biorreactor de perfusión;

La Fig. 1B es una vista esquemática de una carcasa y dispositivos de perfusión del biorreactor de perfusión de la Fig. 1 A;

La Fig. 2A es una vista en perspectiva de parte de una estructura de malla de los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

La Fig. 2B es una vista en perspectiva de otra parte de la estructura de malla de la Fig. 2A;

La Fig. 3 es una vista en perspectiva de otra estructura de malla para su uso en los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

La Fig. 4 muestra un proceso para encapsular organoides hepáticos y fabricar un tejido hepático encapsulado para su uso en los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

La Fig. 5A es una vista en perspectiva de uno de los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

La Fig. 5B es una vista en alzado lateral de un tejido orgánico encapsulado del dispositivo de perfusión mostrado en la Fig. 5A;

La Fig. 5C es una vista en extremo del tejido de órgano encapsulado del dispositivo de perfusión mostrado en la Fig. 5A;

La Fig. 5D es una vista en alzado lateral de los tejidos de órganos encapsulados de dos de los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B dispuestos adyacentes entre sí;

5 La Fig. 6 es una vista en alzado lateral de otro tejido de órgano encapsulado para su uso en los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

La Fig. 7 es una vista en alzado lateral de otro tejido de órgano encapsulado para su uso en los dispositivos de perfusión de la Fig. 1B;

10 La Fig. 8 es una vista esquemática de un sistema de hígado artificial que tiene el biorreactor de perfusión de la Fig. 1A;

La Fig. 9 es una vista esquemática de otro sistema de hígado artificial que tiene el biorreactor de perfusión de la Fig. 1A;

La Fig. 10 es una vista esquemática de otro sistema de hígado artificial que tiene el biorreactor de perfusión de la Fig. 1A;

15 La Fig. 11A es una vista esquemática de otro biorreactor de perfusión;

La Fig. 11B es una vista en perspectiva de un soporte interno para el biorreactor de perfusión de la Fig. 11A; y

La Fig. 11C es una vista en perspectiva del soporte interno de la Fig. 11B con dispositivos de perfusión.

### Descripción detallada

20 La Fig. 1A ilustra un biorreactor de perfusión 10. El biorreactor de perfusión 10 es un aparato en el que se lleva a cabo una operación de perfusión. Específicamente, el biorreactor de perfusión 10 (a veces denominado en el presente documento simplemente "biorreactor 10") permite el intercambio de partículas entre un líquido y las células y tejidos incrustados dentro de un biomaterial poroso. El biorreactor 10 es un recipiente con un entorno controlado que permite a las células sobrevivir y realizar actividades metabólicas. En la realización representada, y como se explica con más detalle a continuación, el biorreactor 10 tiene aglomeraciones de células orgánicas que realizan al menos parte de las funciones metabólicas de un órgano del cuerpo humano. El biorreactor 10 puede fabricarse a partir de cualquier plástico biocompatible adecuado, metal o compuestos de los mismos, por ejemplo policarbonato, con el fin de lograr esta funcionalidad.

En operación, el biorreactor 10 recibe fluido, y transporta fluido fuera del biorreactor 10. Por lo tanto, el biorreactor 10 tiene una entrada y una salida adecuadas que están conectadas a tubos adecuados. En la realización representada, el biorreactor 10 tiene una carcasa 16 que es un cuerpo alargado que se extiende una longitud L entre una entrada de carcasa 18A y una salida de carcasa 18B. La entrada de la carcasa 18A está configurada para permitir la infusión de plasma, nutrientes u otros materiales fluidos en la carcasa 16. En la realización representada, la carcasa 16 es un cuerpo cilíndrico que se extiende a lo largo de un eje longitudinal de forma que es más largo que ancho. Otras formas de la carcasa 16 son posibles y dentro del ámbito de la presente divulgación. La entrada y la salida de la carcasa 18A, 18B son extremos cónicos de la carcasa 16, y actúan como embudos para conducir el fluido dentro y fuera de la parte principal de la carcasa 16. La carcasa 16 es hueca, por lo que tiene una cavidad interior 19 a la que se conduce el fluido para que interactúe con las células del órgano. La cavidad interior 19 está delimitada por una pared de la carcasa, que es cilíndrica en la realización representada, y que define una superficie interior 19A. El fluido se desplaza a través de la carcasa 16 entrando primero por la entrada de la carcasa 18A, desplazándose después a través de la cavidad interior 19, y saliendo por la salida de la carcasa 18B.

Haciendo referencia a la Fig. 1B, el biorreactor 10 también incluye dispositivos de perfusión 20. Cada dispositivo de perfusión 20 realiza el trabajo del biorreactor 10 ayudando con el intercambio de partículas entre un líquido y las células y tejidos incrustados dentro de un biomaterial poroso de cada dispositivo de perfusión 20. Los dispositivos de perfusión 20 contienen la aglomeración de células orgánicas que realizan al menos una parte de las funciones metabólicas de un órgano del cuerpo humano, como se explica con más detalle a continuación. Los dispositivos de perfusión 20 están dispuestos en la cavidad interna 19 de la carcasa 16. Como se muestra en la Fig. 1B, los dispositivos de perfusión 20 están dispuestos en la cavidad interna 19 uno adyacente al otro y espaciados entre sí a lo largo de la longitud L de la carcasa 16. Los dispositivos de perfusión 20 forman una pila de dispositivos de perfusión 20A. En la realización representada, la pila de dispositivos de perfusión 20A tiene una orientación vertical. Los dispositivos de perfusión 20 se apilan unos sobre otros en la pila de dispositivos de perfusión 20A. En una realización alternativa, la pila de dispositivos de perfusión 20A tiene una orientación horizontal o inclinada. Independientemente de su orientación, los dispositivos de perfusión 20 y sus componentes interactúan con el fluido que se desplaza a través de la cavidad interior 19 de la carcasa 16, desde la entrada de la carcasa 18A hasta la salida de la carcasa 18B.

Todavía refiriéndonos a la Fig. 1B, cada dispositivo de perfusión 20 incluye una estructura de malla 30 y uno o más tejidos de órgano 40 encapsulados. La estructura de malla 30 forma el cuerpo del dispositivo de perfusión 20 y le proporciona estructura. La estructura de malla 30 es porosa, y se apoya desde la superficie interior 19A de la carcasa 16 para montar cada dispositivo de perfusión 20 a la carcasa 16. El tejido orgánico encapsulado 40 de cada dispositivo de perfusión se coloca dentro de la estructura de malla 30. La estructura de malla 30 es, por tanto, cualquier dispositivo adecuado para sostener el tejido orgánico encapsulado 40 y para permitir que el fluido dentro de la carcasa 16 se enganche al tejido orgánico encapsulado 40.

Otra realización del biorreactor 600 se muestra en las Fig. 11Aa 11C. En la realización representada, el biorreactor 600 tiene una carcasa 616 que es un cuerpo alargado que se extiende a lo largo entre una entrada de carcasa 618A y una salida de carcasa 618B. En la realización representada, la carcasa 616 es un cuerpo cilíndrico que se extiende a lo largo de un eje longitudinal tal que es más largo que ancho. La carcasa 616 es transparente y admite la luz. La entrada y salida de la carcasa 618A,618B son extremos cónicos de la carcasa 616, y actúan como embudos para transportar fluido dentro y fuera de la porción principal de la carcasa 616. La carcasa 616 es hueca, por lo que tiene una cavidad interior 619 a la que se conduce el fluido para su interacción con las células del órgano. La cavidad interior 619 está delimitada por una pared transparente de la carcasa 616, que es cilíndrica en la realización representada. El fluido se desplaza a través de la carcasa 616 entrando primero por la entrada de la carcasa 618A, desplazándose después a través de la cavidad interior 619, y saliendo a través de la salida de la carcasa 618B.

Siguiendo con las Fig. 11Aa 11C, el biorreactor 600 tiene un soporte interno 617 para soportar los dispositivos de perfusión 20. El soporte interno 617 se coloca dentro de la cavidad interna 619. El soporte interno 617 incluye placas de extremo 617A que están perforadas para permitir el paso de fluido a través de ellas. Las placas extremas 617A están unidas entre sí por cremalleras 617B que se extienden entre las placas extremas 617A. Los bastidores 617B están separados entre sí. Los bastidores 617B pueden fijarse a una superficie interna de la carcasa 616. Cada uno de los bastidores 617B incluye muescas o ranuras 617C espaciadas entre sí a lo largo de la longitud del bastidor 617B. La estructura de malla 30 de cada dispositivo de perfusión 20 se monta de forma desmontable en los bastidores 617B colocándose en las ranuras 617C.

El biorreactor 10.400 proporciona un entorno controlado. En la realización representada, la temperatura interna del biorreactor 10.400 se controla mediante un intercambiador de calor para mantenerla constante a  $37^{\circ}\text{C}$ . El pH interno del biorreactor 10.400 se controla modulando el bicarbonato para mantenerlo constante en torno a 7,4. Dado que el biorreactor 10.400 descrito se utiliza para procesar plasma sanguíneo, los eritrocitos (es decir, los glóbulos rojos) no están presentes en el plasma. Por lo tanto, se controla un contenido de oxígeno del plasma en el biorreactor 10.400. El biorreactor 10.400 puede utilizarse con otros tipos de fluidos corpóreos, y puede controlar menos u otros parámetros.

La estructura de malla 30 y los tejidos orgánicos encapsulados 40 se describen ahora con mayor detalle.

En referencia a las Fig. 2A y 2B, la estructura de malla 30 tiene una primera pared 32 separada de una segunda pared 34 para definir una cavidad interna de malla 36. El tejido del órgano encapsulado 40 (no mostrado en las Fig. 2A y 2B) está dispuesta en la cavidad de malla interna 36 entre las paredes primera y segunda 32,34. Las paredes primera y segunda 32,34 son porosas para permitir que el fluido entre en la cavidad interna de la malla 36 para interactuar con el tejido del órgano encapsulado 40. La naturaleza porosa de la estructura de malla 30 se proporciona mediante aberturas 38 en cada una de las paredes primera y segunda 32,34, que permiten la comunicación de fluidos a través de la estructura de malla 30. En las Fig. 2A y 2B, la estructura de malla 30 incluye una base 30A y una tapa 30B que se puede montar en la base 30A para cerrar la estructura de malla 30 y definir la cavidad de malla interna 36. La base 30A incluye la primera pared 32 de la estructura de malla 30, y la tapa 30B incluye la segunda pared 34. La tapa 30B se coloca a presión en la base 30A.

Son posibles otras formas de realización de la estructura de malla 30. Por ejemplo, la Fig. 3 muestra una estructura de malla 130 de una sola pieza. La estructura de malla 130 es cilíndrica y tiene forma de disco. Las paredes primera y segunda 132,134 se muestran separadas para definir la cavidad interna de la malla 136. Las paredes primera y segunda 132,134 también tienen aberturas 138 en las mismas. En la Fig. 3, la estructura de malla 130 tiene una pared lateral 131 con una abertura 133 en la misma. La abertura 133 está en comunicación de fluidos con la cavidad de malla interna 136. La abertura 133 permite la introducción de los componentes que conforman el tejido del órgano encapsulado 40 en la cavidad interna de la malla 136, como se explica con más detalle a continuación. Independientemente de su configuración, la estructura de malla 30,130 puede tener un grosor de entre 1 mm y 8 mm, y un diámetro de entre 10 mm y 80 mm. El tamaño de la malla (es decir, el tamaño de las aberturas 38,138) puede estar comprendido entre aproximadamente 500 pm y aproximadamente 5 mm. Aunque se muestra en las Fig. 2A-3 como sustancialmente circular en forma, se apreciará que la estructura de malla 30,130 puede tener otras formas, incluyendo pero no limitado a, rectangular, cuadrada, triangular, etc.

En referencia a la Fig. 4, el tejido de órgano encapsulado 40 (a veces denominado aquí simplemente "EOT 40") tiene uno o más organoides 42 que están cubiertos al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible 44. Cada organoide 42 es una masa cultivada de células o tejidos que se asemeja a un órgano. En la Fig. 4, cada organoide 42 es un organoide hepático que se asemeja al hígado, de manera que el EOT 40 es un tejido hepático encapsulado (ELT). El fluido que entra en el biorreactor 10.400 intercambia compuestos con el tejido o las células de

los organoides 42 dentro del EOT 40, de modo que los compuestos tóxicos son metabolizados por las células de los organoides 42 y eliminados en una forma no tóxica, mientras que las proteínas útiles son producidas por las células de los organoides 42 y liberadas en el fluido. La albúmina, el amoníaco y otros componentes plasmáticos que deben ser procesados por el hígado pueden, por tanto, ser metabolizados por los organoides hepáticos 42, lo que es similar a la función hepática humana. Los organoides 42 también pueden cultivarse a partir de células o tejidos de otro órgano. Una lista no limitativa de otros órganos cuya función puede ser imitada por los organoides 42 incluye el riñón, el tejido endocrino y cualquier otro tejido que pueda ser perfundido por la sangre y que pueda ser aglomerado en organoides 42. Por lo tanto, se apreciará que la referencia al hígado, los organoides hepáticos o el tejido hepático encapsulado en la presente divulgación no limita los organoides 42 o el EOT 40 a estar formados únicamente a partir de células o tejido hepáticos.

La Fig. 4 muestra un proceso para proporcionar una pluralidad de organoides hepáticos monodispersos 42 dentro del polímero biocompatible y reticulado 44. Como se muestra, se obtienen hepatoblastos, células progenitoras endoteliales y células progenitoras mesenquimales a partir de la diferenciación de una única iPSC. Las células se mezclan y se co-cultivan en suspensión para formar el organoide hepático 42. En la realización del organoide hepático 42 mostrado en la Fig. 4, los hepatoblastos se han diferenciado en hepatocitos que cubren sustancialmente un núcleo celular formado por células progenitoras mesenquimales y endoteliales (antes de la introducción de los organoides hepáticos 42 en el tejido hepático encapsulado 40). La realización del organoide hepático 42 que se muestra en la Fig. 4 tiene una forma sustancialmente esférica y un diámetro relativo de unas 150 pm. A continuación, los organoides hepáticos 42 se encapsulan, utilizando un agente reticulante, que en la Fig. 4 se muestra como LIV light, en una primera matriz compatible y reticulable. El tejido hepático encapsulado 40 puede utilizarse como tejido hepático transplantable (que tenga, por ejemplo, un tamaño de entre 5 mm y 10 cm) en medicina regenerativa. Alternativamente, los organoides hepáticos 42 pueden diseñarse para una placa de múltiples pocillos y utilizarse en el desarrollo de fármacos para determinar el metabolismo o la hepatotoxicidad de los compuestos analizados.

El polímero 44 (también denominado matriz polimérica) que puede utilizarse en el tejido hepático encapsulado 40 forma un hidrogel alrededor de los organoides hepáticos 42. Un hidrogel se refiere a cadenas poliméricas que son hidrófilas en las que el agua es el medio de dispersión. Los hidrogeles pueden obtenerse a partir de redes poliméricas naturales o sintéticas. En el contexto de la presente divulgación, la encapsulación dentro del hidrogel impide que los organoides hepáticos 42 incrustados se escapen del polímero 44. En una realización, cada organoide hepático 42 se encapsula individualmente y los organoides hepáticos encapsulados 42 pueden, en otra realización, incluirse además en una matriz polimérica 44. En otra realización, los organoides hepáticos 44 se incluyen en una matriz polimérica 44 para encapsularlos. Como se muestra en la Fig. 4, los organoides hepáticos 42 encapsulados dentro del material de hidrogel forman un disco u otra estructura cilíndrica. Otras formas para los organoides 42 encapsulados dentro del material de hidrogel son posibles y están dentro del ámbito de la presente divulgación. El hidrogel puede ser cualquier material biocompatible. Algunos ejemplos no limitativos de hidrogeles incluyen PEG, y cualquier material a base de polietilenglicol (PEG) como PEG-vinil sulfona (PEG-VS).

La Fig. 4 muestra un proceso para fabricar el tejido de órgano encapsulado 40, que se describe en la solicitud de patente PCT PCT/CA2017/051404 (publicada como WO 2018/094522) titulada "Tejido de hígado encapsulado" y presentada el 23 de noviembre de 2017, cuya totalidad se incorpora por referencia en el presente documento. Los organoides 42 pueden recogerse de los matraces de fijación ultrabaja y centrifugarse a baja velocidad (400 g durante 5 minutos) para formar un precipitado. El precipitado (unos 3 000 organoides) puede resuspenderse en una solución de PEG-vinil sulfona de 4 brazos al 5% (20 kDa) en PBS estéril sin calcio ni magnesio suplementado con 0,1% de N-vinil-2-pirrolidona y 0,4 mg/mL de Irgacure 2959. Se puede generar una gotita de 50 pL de dicha solución (que contenga unos 100 organoides 42) y depositarla en un pocillo de una placa de 96 pocillos, y posteriormente reticularla bajo luz UV (5 minutos 1090 pW/cm<sup>2</sup> a una distancia de 4 cm). El tejido hepático encapsulado 40 generado puede mantenerse en medio E de William completo/medio EMB2 completo (1:1) suplementado con, 20 ng/mL de OSM y 10 pM de dexametasona durante 5 días. Cinco días después de la encapsulación, se puede suspender la suplementación con OSM y cambiar la proporción de medio E de William completo/medio EBM2 completo de 1:1 a 4:1. El tejido puede cultivarse a 37°C en ambiente 02/5%CO<sub>2</sub> y el medio puede cambiarse cada dos días. La secreción de albúmina puede evaluarse semanalmente en el medio condicionado. Es posible que los organoides encapsulados 42 conserven su capacidad de secretar albúmina a través del hidrogel durante más de 7 semanas de cultivo, lo que demuestra su supervivencia y el mantenimiento de su estado diferenciado dentro del polímero 44, al tiempo que confirma la difusión de la proteína secretada fuera de él. El tejido hepático encapsulado 40 puede ser lo suficientemente sólido como para ser manipulado con instrumentos sin perder su forma e integridad.

Las Fig. 5A a 5C muestran uno de los dispositivos de perfusión 20 y el EOT 40. El EOT 40 tiene un cuerpo 46 que proporciona estructura física al EOT 40. El cuerpo 46 define un espesor T. El espesor T se define entre una primera superficie 48A del cuerpo 46 adyacente a la primera pared 32 de la estructura de malla 30, y una segunda superficie 48B del cuerpo 46 adyacente a la segunda pared 34. El EOT 40 queda así "emparedado" por la estructura de malla 30. En la realización representada, el cuerpo 46 adopta la forma de la estructura de malla 30, por lo que tiene forma de cilindro o disco. Al igual que la estructura de malla 30, el cuerpo 46 puede tener otras formas, que forman parte de la presente divulgación. En una realización, el grosor T del cuerpo 46 está entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 3 mm. Otros valores para el espesor T del cuerpo 46 son posibles y dentro del ámbito de la presente divulgación.

En referencia a las Fig. 5B y 5C, el EOT 40 es un cuerpo poroso tridimensional. El EOT 40 está incrustado con pasajes espacialmente organizados que se perfunden con el fluido (por ejemplo, plasma) suministrado a la carcasa 16. Como se muestra en las Fig. 5B y 5C, el cuerpo 46 tiene uno o más canales 41 que se extienden dentro del cuerpo 46. Cada canal 41 se extiende dentro del cuerpo 46 desde una o ambas superficies primera y segunda 48A,48B con el fin de recibir el fluido en el canal 41. Cada canal 41 tiene un diámetro D. El diámetro D de cada canal 41 se selecciona para que los solutos indeseables dentro del fluido puedan difundirse fuera del fluido y hacia el tejido circundante del cuerpo 46 para ser metabolizados. El control sobre el diámetro D de los canales 41 puede permitir una mejor eliminación de moléculas de un determinado tamaño del fluido, permitiendo al mismo tiempo que las moléculas de interés que tienen tamaños diferentes permanezcan en el fluido. El diámetro D de cada canal 41 del cuerpo 46 puede ser el mismo o variar. En una realización, el diámetro D de uno o más de los canales 41 está entre aproximadamente 150 pm y aproximadamente 750 pm. Otros valores para el diámetro D de los canales 41 son posibles y están dentro del ámbito de la presente divulgación.

Por lo tanto, puede apreciarse que cada EOT 40 tiene una estructura de tipo vascular (es decir, los canales 41) que puede ayudar a la penetración del fluido y sus solutos dentro del EOT 40, y a la difusión de los solutos fuera del fluido hacia el hidrogel de polímero 44 circundante del cuerpo 46. Esto contrasta con algunos tejidos de órganos polimerizados convencionales que no tienen pasajes, de modo que la difusión de solutos se limita únicamente a la superficie del tejido de órgano polimerizado.

Los canales 41 pueden formarse utilizando cualquier técnica adecuada. Algunas técnicas posibles son la fotolitografía, el moldeo por sacrificio o cualquier otra técnica de microfabricación adecuada. Cuando se utiliza fotolitografía, por ejemplo, la formación de los canales 41 incluye el curado de porciones del polímero reticulado biocompatible 44 con una fuente de luz LIV mientras el cuerpo 46 permanece en la cavidad de malla interna 36 de la estructura de malla 30. Esto puede incluir cubrir el cuerpo 46 con una fotomáscara que tenga una o más porciones opacas que correspondan a la ubicación final de los canales 41. A continuación, el polímero reticulado biocompatible 44 se cura con una fuente de luz UV aplicada a la fotomáscara. Las porciones del cuerpo 46 cubiertas por las porciones opacas de la fotomáscara permanecerán sin curar para formar así los canales 41 en el cuerpo 46. Por lo tanto, el EOT 40 puede fotopolimerizarse dentro de la estructura de malla 30. Si los canales 41 se generan mientras el polímero 44 está en la estructura de malla 30, entonces la fotomáscara utilizada en fotolitografía puede necesitar coordinar las porciones opacas con las aberturas 38 de la estructura de malla 30 para permitir que la luz UV penetre en el hidrogel para que se produzca el curado.

En otra realización de fotolitografía dentro de la estructura de malla 30, la formación de los canales 41 incluye inyectar el al menos un organoide hepático 42 y el polímero reticulado biocompatible 44 en la cavidad de malla interna 36 de la estructura de malla, y luego curar porciones del polímero reticulado biocompatible 44 con una fuente de luz UV para solidificar la masa. Las porciones del polímero 44 que no están curadas forman los canales 41. Una técnica para lograr este resultado consiste en pipetear el polímero de hidrogel 44 y los organoides 42 en la cavidad de malla interna 36 a través de las aberturas 38 de las paredes primera y segunda 32,34, o a través de la abertura 133 (véanse las Fig. 2A a 3). Antes de inyectar el polímero de hidrogel 44 y los organoides 42, tanto la primera como la segunda pared 32,34 y sus aberturas 38 pueden sellarse, por ejemplo con un sello transparente a la luz como un portaobjetos de vidrio. A continuación, la mezcla se cura y fotopolimeriza dentro de la estructura de malla 30.

Otras técnicas para formar los canales 41 también son posibles y están dentro del ámbito de la presente divulgación. En una realización alternativa, el EOT 40 se añade a la cavidad de malla interna 36 de la estructura de malla 30 después de la fotopolimerización. En otra realización, el cuerpo 46 es bioimpreso, o formado usando un molde fabricado que contiene los canales 41, o usando moldeo sacrificial de polímeros o azúcares. En otra realización, las células progenitoras endoteliales del organoide hepático 42 se organizan en una configuración capilar o similar a la capilar.

La forma, orientación y recorrido de los canales 41 pueden variar, y al menos algunos de ellos se describen ahora con mayor detalle.

En referencia a las Fig. 5B y 5C, el cuerpo 46 incluye múltiples canales 41. Los canales 41A se extienden a través del cuerpo 46 entre las superficies primera y segunda 48A,48B. Por lo tanto, los canales 41A comunican el fluido a través del cuerpo 46. Una longitud  $L_a$  de los canales 41A es sustancialmente igual al espesor T del cuerpo 46. Los canales 41B también se extienden a través del cuerpo 46, y también comunican el fluido a través del cuerpo 46. La longitud  $L_b$  de los canales 41B es mayor que el espesor T del cuerpo 46 porque los canales 41B están inclinados con respecto a las superficies primera y segunda 48A,48B.

En referencia a las Fig. 5C y 5D, los canales pasantes 41 A,14B permiten que el fluido se comunique a través del cuerpo 46 de un dispositivo de perfusión 20, y al cuerpo 46A de otro dispositivo de perfusión 20 inmediatamente adyacente. Los canales 41 A,41B del cuerpo 46 están desplazados con respecto a los canales 41C,41 D del cuerpo adyacente 46A. En la realización en la que la pila de dispositivos de perfusión 20A tiene una orientación vertical, los canales de desplazamiento 41 A,41B,41C,41D de los cuerpos 46,46A no están alineados verticalmente. Los canales 41 A,41 B,41 C,41 D de los cuerpos 46,46A no se solapan. Por lo tanto, se impide que el fluido fluya directamente, en una trayectoria recta o no desviada, entre los cuerpos 46,46A. Por lo tanto, los canales desplazados 41 A,41 B,41C,41 D definen una trayectoria de flujo sinuosa P para el fluido, de forma que el fluido se desvía de una trayectoria rectilínea

entre los cuerpos 46,46A. En la Fig. 5D, una de las trayectorias de flujo sinuosas P permite que el fluido entre en el canal 41A y fluya a través del cuerpo 46, y luego fluya a lo largo de la primera superficie 48A del cuerpo 46A hasta llegar al canal 41C, en cuyo punto el fluido entra en el canal 41C y fluye a través del cuerpo 46A. Esta desviación del fluido de un dispositivo de perfusión 20 al siguiente puede ayudar a aumentar la posibilidad de que los solutos se difundan fuera del fluido al retrasar la difusión y dar al fluido más tiempo para interactuar con los organoides 42 del EOT 40.

La Fig. 6 muestra otra configuración de los canales 141 del EOT 40. Los canales 141 incluyen un primer canal o canal primario 141A y otro u otros canales 141, denominados canales secundarios 141B. El canal primario 141A es un canal pasante, y se extiende a través del cuerpo 46 entre las superficies primera y segunda 48A,48B. Los canales secundarios 141B se extienden dentro del cuerpo 46 desde un primer extremo 149A en una de las superficies primera y segunda 48A,48B, hasta un segundo extremo 149B dentro del cuerpo 46 en el canal primario 141 A. El segundo extremo 149B de los canales secundarios 141B se abre en el canal primario 141 A, de tal manera que el canal secundario 141B está en comunicación de fluidos con el canal primario 141 A. Por lo tanto, el fluido puede transportarse desde la superficie primera o segunda 48A,48B del cuerpo 46, a través de los canales secundarios 141B, y dentro del canal primario 141A. La longitud  $L_a$  del canal primario 141A es sustancialmente igual o mayor que el grosor T del cuerpo 46. La longitud  $L_b$  de los canales secundarios 141B es o bien menor que el espesor T del cuerpo 46, o bien mayor que el espesor T del cuerpo 46. La longitud  $L_b'$  del canal secundario 141B es inferior al espesor T del cuerpo 46. La longitud  $L_b''$  del canal secundario 141B es mayor que el grosor T del cuerpo 46, de tal manera que este canal secundario 141B sigue una trayectoria meandriforme, sinuosa o serpenteante a través del cuerpo 46. El canal secundario 141B''' es un canal "sin salida", y se extiende dentro del cuerpo 46 desde una de las superficies primera y segunda 48A,48B hasta un segundo extremo 149B dentro del cuerpo 46 que no está en comunicación de fluidos con ningún otro canal 141A,141B. El canal secundario sin salida 141B''' puede difundir disolventes fuera del fluido y dentro del cuerpo 46.

La Fig. 7 muestra otra configuración de los canales 241 del EOT 40. El cuerpo 46 incluye dos canales primarios 241 A. Cada canal primario 241A se extiende dentro del cuerpo 46 desde una de las superficies primera y segunda 48A,48B. Cada canal primario 241A es un canal "sin salida", y no se extiende a través del cuerpo 46. Uno o más canales secundarios 241B se extienden entre los dos canales primarios 241A para conectarlos en comunicación de fluidos. Por lo tanto, el fluido puede atravesar el cuerpo 46 desde cada una de las superficies primera y segunda 48A,48B fluyendo hacia uno de los canales primarios 241 A, a través de uno o más canales secundarios 241B, y saliendo por el otro canal primario 241 A.

En referencia a las Fig. 1A y 1B, se explica con más detalle la operación del biorreactor 10. El fluido recibido en la entrada de la carcasa 18A de la carcasa 16 se transporta a la cavidad interna 19 para perfundir el fluido al EOT 40 de cada dispositivo de perfusión 20. Por lo tanto, el fluido se suministra a través de las aberturas 38 de las paredes primera y segunda 32,34 de cada estructura de malla 30 a los organoides 42 y a los canales 41 de cada EOT 40. En la realización representada, el fluido se transporta en contra de la gravedad, desde la entrada de la carcasa inferior 18A hasta la salida de la carcasa superior 18B. Como se muestra en la Fig. 1B, la carcasa 16 tiene múltiples soportes 17 que están unidos a la superficie interior 19A y espaciados entre sí a lo largo de la longitud L de la carcasa 16. La estructura de malla 30 de cada dispositivo de perfusión 20 está montada de forma desmontable en uno de los soportes 17. En la realización representada, los soportes 17 son muescas o ranuras en columnas paralelas 17A que están unidas a la superficie interior 19A, y que se extienden a lo largo de la longitud L de la carcasa 16. Las columnas 17A están soportadas con tamices para evitar que los organoides 42 del EOT 40 escapen al fluido procesado que sale por la salida de fluido 18B en caso de rotura del tejido. Otras configuraciones para los soportes 17 son posibles y dentro del ámbito de la presente divulgación. Por ejemplo, en cualquier realización alternativa, cada estructura de malla 30 tiene uno o más soportes 17 para fijarse a la superficie interior 19A de la carcasa 16.

Todavía refiriéndonos a la Fig. 1B, la pila de dispositivos de perfusión 20A puede ser criopreservada. Todos los materiales utilizados pueden soportar temperaturas extremadamente bajas sin fatiga o con una fatiga mínima. Antes de iniciar la terapia con plasma, los dispositivos de perfusión 20 pueden sacarse de la crioconservación e insertarse en el biorreactor 10. La circulación de fluido caliente (por ejemplo, plasma caliente) puede descongelar los organoides 42 en el biorreactor 10 y mantener además la temperatura de los organoides 42 a la temperatura corporal, creando un entorno óptimo para el tejido. En una realización, entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1% de la masa de un hígado humano está presente en los dispositivos de perfusión 20 de la carcasa 16. Esto equivale aproximadamente a entre unos pocos millones y unos pocos miles de millones de células hepáticas, y también puede equivaler a entre unos 500 y unos 10.000 organoides por dispositivo de perfusión 20.

La Fig. 8 muestra una realización de un sistema de hígado artificial 300 que tiene el biorreactor 10.400 descrito en el presente documento. El sistema de hígado artificial 300 ayuda a imitar la función del hígado humano, por lo que puede denominarse "dispositivo de hígado bioartificial (BALD)". El sistema de hígado artificial 300 (a veces denominado en el presente documento simplemente "sistema 300") incluye una red de fluidos 302, que es una serie de tubos, conectores y otros componentes para comunicar el plasma sanguíneo entre las características del sistema 300. El sistema 300 dispone de una bomba peristáltica 304 para hacer circular el plasma a través de la red de fluidos 302. En la realización representada, la bomba 304 empuja plasma a través de la red de fluidos 302 a un caudal de entre unos 50 mL/min a unos 300 mL/min. Las bombas de infusión pueden colocarse justo después de la bomba 304 para introducir suero salino y/o un anticoagulante (Heparina). La red de fluidos 302 puede tener un sensor de presión para

determinar la presión a través del sistema 300, y para asegurar que el plasma reingresa en el paciente a una presión similar a aquella a la que fue extraído.

El sistema 300 puede tener opcionalmente un cartucho adsorbente, mostrado en la Fig. 8 como un sistema adsorbente molecular 306, o MAS. El MAS 306 es cualquier dispositivo de perfusión o sistema adsorbente de carbón adecuado. El MAS 306 está en comunicación de fluidos con la red de fluidos 302 para eliminar algunos de los solutos no deseados del plasma. Los solutos no deseados pueden incluir toxinas y altos niveles de bilirrubina. Los solutos no deseados se eliminan del plasma en el MAS 306 mediante adsorción en un carbón activado o una resina hidrófoba. El sistema 300 también puede tener un oxigenador 308 en comunicación de fluidos con la red de fluidos 302, como se muestra en la Fig. 8. El oxigenador 308 funciona para disolver oxígeno en el plasma y producir plasma oxigenado. El biorreactor 10.400 se muestra en comunicación de fluidos con el oxigenador 308, y recibe el plasma oxigenado del mismo. El plasma oxigenado entra en el biorreactor 10.400 e interactúa con los EOT 40 de los dispositivos de perfusión 20, que operan para difundir otros solutos no deseados restantes, no eliminados ya por el MAS 306, fuera del plasma oxigenado y hacia el cuerpo 46 del EOT 40. En una realización alternativa, el oxigenador 308 es un componente del biorreactor 10.400, y la oxigenación se realiza en el propio biorreactor 10.400. En una realización, el sistema 300 carece de oxigenador. En una realización, la oxigenación se realiza en el plasma aguas abajo del biorreactor 10.400. El plasma procesado que sale de la salida del alojamiento 18B del biorreactor 10.400 puede suministrarse para acoplarse a un sistema de filtración extracorpórea 310 disponible en el mercado. Por lo tanto, el sistema 300 de la Fig. 8 puede ser un dispositivo complementario que se utilice con el sistema de filtración extracorpórea 310 existente. En una realización alternativa, se coloca un dializador 416 (véase la Fig. 9) en el sistema 300 después del biorreactor 10.400 para realizar la diálisis del plasma.

La Fig. 9 muestra otra realización de un sistema de hígado artificial 400 que tiene el biorreactor 10.400 descrito en el presente documento. El sistema 400 es una unidad extracorpórea autónoma que incluye un circuito de sangre 401A y un circuito de plasma 401B. El circuito sanguíneo 401A incluye una bomba 402 para bombear sangre al sistema 400. Las bombas de infusión 402A se colocan justo después de la bomba 402 para insertar suero salino y un anticoagulante (Heparina). En la Fig. 9, el MAS 406 se coloca en el circuito sanguíneo 401A antes de un módulo de fraccionamiento de plasma 408 que separa el plasma de la sangre, y que proporciona el plasma al circuito de plasma 401B. En el circuito de plasma 401B, el sistema 400 dispone de una bomba peristáltica 410 para hacer circular el plasma a través de la red de fluidos 412. Un detector de fugas de sangre 414 está presente antes del dializador 416 del circuito de plasma 401B, que elimina algunos de los solutos no deseados del plasma mediante un dializado. El circuito de plasma 401B también tiene un oxigenador 418 para disolver oxígeno en el plasma y producir plasma oxigenado. El biorreactor 10.400 está en comunicación de fluidos con el oxigenador 418, y recibe el plasma oxigenado del mismo. El plasma oxigenado entra en el biorreactor 10.400 e interactúa con los EOT 40 de los dispositivos de perfusión 20, que operan para difundir otros solutos no deseados restantes, no eliminados ya por el MAS 406 o el dializador 416, fuera del plasma oxigenado y dentro de los cuerpos 46 de los EOT 40. El plasma procesado que sale de la salida del alojamiento 18B del biorreactor 10.400 se proporciona de nuevo al circuito sanguíneo 401 A, donde se recombina con los productos sanguíneos separados y se devuelve a la sangre del paciente, o se puede realizar un procesamiento de fluidos adicional. El circuito de sangre 401A tiene un detector de burbujas de aire 420 para evitar que se introduzca aire en la sangre. El sistema 400 también puede incluir sensor(es) de temperatura, medidor(es) de flujo, filtro(s) de celdas, intercambiador(es) de calor para mantener una temperatura constante, abrazadera(s), cámara(s) de goteo y cualquier otro dispositivo adecuado.

La Fig. 10 muestra otra realización de un sistema de hígado artificial 500 que tiene el biorreactor 10.400 descrito en el presente documento. El sistema 500 es una unidad extracorpórea autónoma que incluye un circuito de sangre 501A y un circuito de plasma 501B. El circuito sanguíneo 501A incluye una bomba 502 para bombear sangre al sistema 500. Las bombas de infusión 502A se colocan justo después de la bomba 502 para introducir suero salino y un anticoagulante (Heparina). Un módulo de fraccionamiento de plasma 508 separa el plasma de la sangre, y proporciona el plasma al circuito de plasma 501B. En el circuito de plasma 501B, el sistema 500 dispone de una bomba peristáltica 510 para hacer circular el plasma a través de la red de fluidos 512. Un detector 514 de fugas de sangre se encuentra aguas arriba de la bomba 510. El circuito de plasma 501B también tiene un oxigenador 518 para disolver oxígeno en el plasma y producir plasma oxigenado. El biorreactor 10.400 está en comunicación de fluidos con el oxigenador 518, y recibe el plasma oxigenado del mismo. El plasma oxigenado entra en el biorreactor 10.400 e interactúa con los EOT 40 de los dispositivos de perfusión 20, que operan para difundir los solutos no deseados restantes fuera del plasma oxigenado y dentro de los cuerpos 46 de los EOT 40. El plasma procesado que sale de la salida del alojamiento 18B del biorreactor 10.400 se suministra de nuevo al circuito sanguíneo 501 A, y luego al dializador 516, que elimina algunos de los solutos no deseados del plasma utilizando un dializado. El plasma tratado se recombina con los hemoderivados separados y se devuelve a la sangre del paciente, o bien se puede realizar un procesamiento adicional del fluido. El circuito sanguíneo 501A tiene un detector de burbujas de aire 520 para evitar que se introduzca aire en la sangre. El sistema 500 también puede incluir sensor(es) de temperatura, medidor(es) de flujo, filtro(s) de celdas, intercambiador(es) de calor para mantener una temperatura constante, abrazadera(s), cámara(s) de goteo y cualquier otro dispositivo adecuado. El sistema 500 puede incluir un cartucho de hemoperfusión (HP), como se muestra en la Fig. 10, que puede situarse aguas arriba del biorreactor 10.400.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de hígado artificial (300, 400, 500), que comprende:

una red de fluidos (302, 412, 512) y una bomba (304, 410, 510) para hacer circular plasma a través de la red de fluidos (302, 412, 512); y

- 5 un biorreactor de perfusión (10, 600) en comunicación de fluidos con la red de fluidos para recibir el plasma de la misma, en el que el biorreactor de perfusión (10, 600) comprende:

una carcasa (16, 616) con una longitud (L) definida entre una entrada de carcasa (18A, 618A) y una salida de carcasa (18B, 618B), teniendo la carcasa (16, 616) una superficie interior (19A) que delimita una cavidad interna (19, 619) de la carcasa (16, 616) entre la entrada de carcasa (18A, 618A) y la salida de carcasa (18B, 618B) y en comunicación de fluidos con la misma, recibiendo el plasma la entrada de carcasa (18A, 618A); y

- 10 una pluralidad de dispositivos de perfusión (20, 20A) dispuestos en la cavidad interna (19, 619) de la carcasa (16, 616), comprendiendo cada uno de los dispositivos de perfusión (20, 20A):

una estructura de malla (30, 130) soportada desde la superficie interior (19A) de la carcasa (16, 616), teniendo la estructura de malla (30, 130) una primera pared (32, 132) separada de una segunda pared (34, 134) para definir una cavidad interna de malla (36, 136), teniendo cada una de las paredes primera y segunda de la estructura de malla (30, 130) aberturas (38, 138) en la misma para permitir la comunicación de fluidos a través de la estructura de malla (30, 130); y

- 15 un tejido hepático encapsulado (40) dispuesto en la cavidad interna de la malla (36, 136) entre las paredes primera y segunda de la estructura de malla (30, 130), teniendo el tejido hepático encapsulado (40) al menos un organoide hepático (42) recubierto al menos parcialmente con un polímero reticulado biocompatible (44), teniendo el tejido hepático encapsulado (40) un cuerpo (46, 46A) con un espesor (T) definido entre una primera superficie (48A) del cuerpo (46, 46A) adyacente a la primera pared (32, 132) de la estructura de malla (30, 130) y una segunda superficie (48B) del cuerpo (46, 46A) adyacente a la segunda pared (34, 134) de la estructura de malla (30, 130), teniendo el cuerpo (46, 46A) al menos un canal (41, 41A, 41B, 41C, 41D, 141, 141A, 141B, 241, 241A, 241B) que se extiende hacia el interior del cuerpo (46, 46A) desde una de las superficies primera y segunda (48A, 48B) para recibir el plasma en el mismo, teniendo el al menos un canal (41, 41A, 41B, 41C, 41D, 141, 141A, 141B, 241, 241A, 241B) un diámetro (D) seleccionado para difundir solutos no deseados fuera del plasma y dentro del cuerpo (46, 46A);

estando los dispositivos de perfusión (20, 20A) dispuestos en la cavidad interna (19, 619) de la carcasa (16, 616) uno adyacente al otro y espaciados entre sí a lo largo de la longitud (L) de la carcasa (16, 616) para recibir el plasma transportado desde la entrada de la carcasa (18A, 618A) hasta la salida de la carcasa (18B, 618B), y para perfundir el plasma al tejido hepático encapsulado (40) de cada dispositivo de perfusión (20, 20A) y al al menos un canal (41, 41A, 41B, 41C, 41D, 141, 141A, 141B, 241, 241A, 241B) del mismo.

2. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de la reivindicación 1, en el que el al menos un canal del cuerpo (46, 46A) de cada dispositivo de perfusión (20, 20A) se extiende a través del cuerpo (46, 46A) entre las superficies primera y segunda (48A, 48B).

3. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de la reivindicación 2, en el que una longitud del al menos un canal es sustancialmente igual o mayor que el grosor (T) del cuerpo (46, 46A).

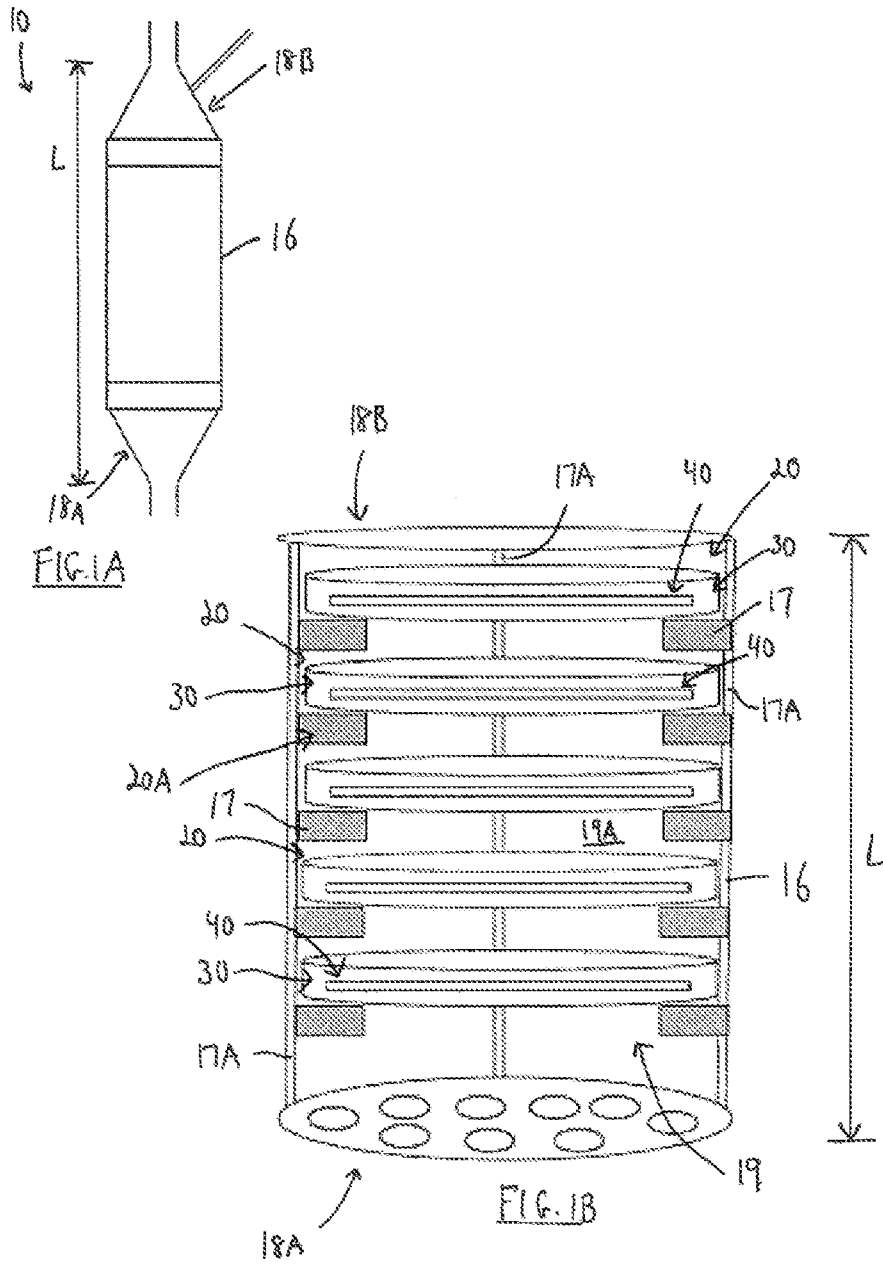
4. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de la reivindicación 2 o 3, en el que el al menos un canal de uno de los dispositivos de perfusión (20, 20A) está desplazado con respecto al al menos un canal de un dispositivo de perfusión inmediatamente adyacente (20, 20A), siguiendo el fluido una trayectoria de flujo sinuoso (P) entre los canales de los dispositivos de perfusión adyacentes (20, 20A).

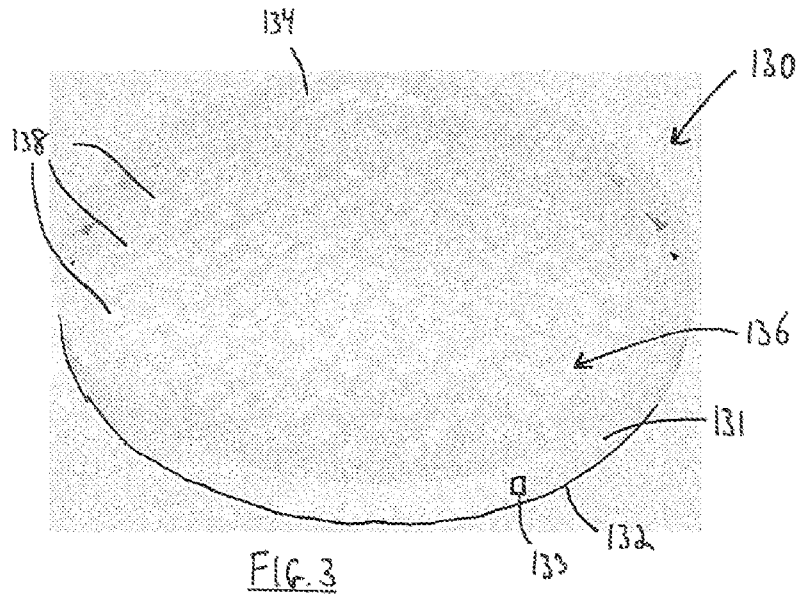
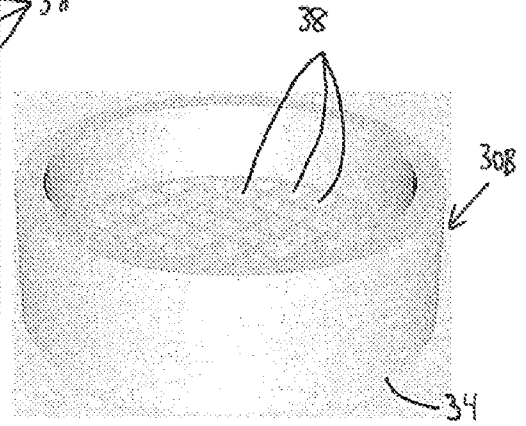
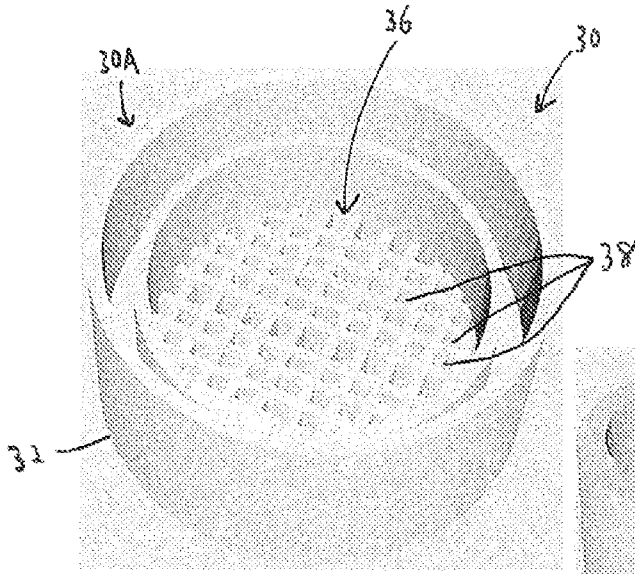
5. El sistema de hígado artificial de la reivindicación 1, en el que el al menos un canal del cuerpo (46, 46A) incluye un primer canal y al menos otro canal, extendiéndose el primer canal a través del cuerpo (46, 46A) entre las superficies primera y segunda (48A, 48B), extendiéndose el al menos otro canal dentro del cuerpo (46, 46A) desde un primer extremo (149A) en una de las superficies primera y segunda (48A, 48B) hasta un segundo extremo (149B) dentro del cuerpo (46, 46A) en el primer canal, estando el al menos otro canal en comunicación de fluidos con el primer canal.

6. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de la reivindicación 5, en el que una longitud del primer canal es sustancialmente igual o mayor que el grosor (T) del cuerpo (46, 46A), y una longitud del al menos otro canal es menor o mayor que el grosor (T) del cuerpo (46, 46A).

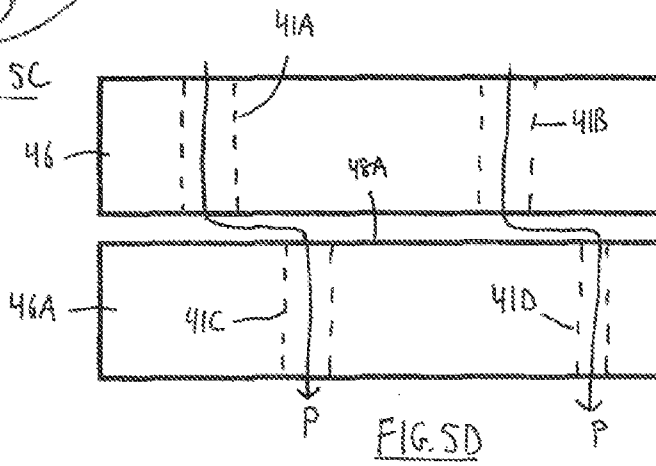
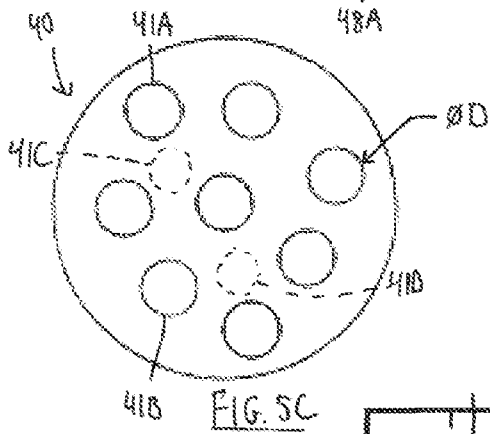
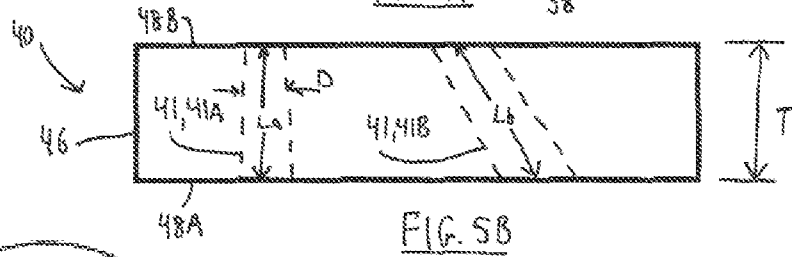
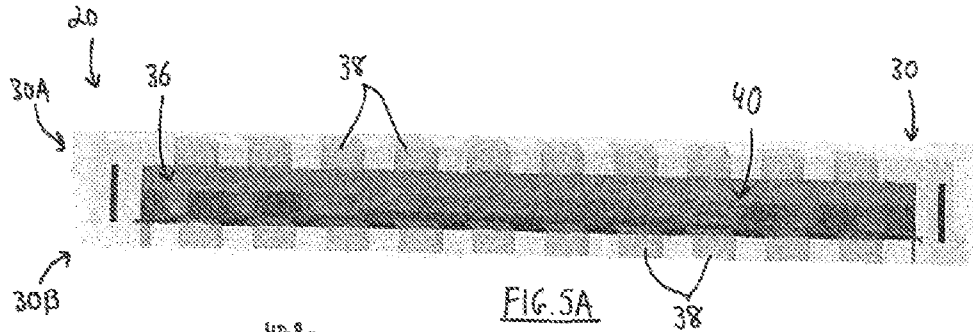
7. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de la reivindicación 6, en el que la longitud del al menos otro canal es mayor que el grosor (T) del cuerpo (46, 46A).

8. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende una pluralidad de soportes (17) espaciados entre sí a lo largo de la longitud (L) de la carcasa (16, 616), estando la estructura de malla (30, 130) de cada dispositivo de perfusión (20, 20A) montada de forma desmontable en uno de los soportes (17).
- 5 9. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la carcasa (16, 616) tiene una orientación vertical, estando los dispositivos de perfusión (20, 20A) soportados desde la carcasa (16, 616) uno encima de otro en una pila.
10. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el diámetro (D) del al menos un canal está comprendido entre 150  $\mu\text{m}$  y 750  $\mu\text{m}$ .
- 10 11. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el al menos un organoide (42) del tejido hepático encapsulado (40) incluye una pluralidad de organoides hepáticos (42).
- 15 12. El sistema de hígado artificial (300, 400, 500) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende un oxigenador (308, 418, 518) en comunicación de fluidos con la red de fluidos (302, 412, 512) para difundir oxígeno en el plasma para producir plasma oxigenado.











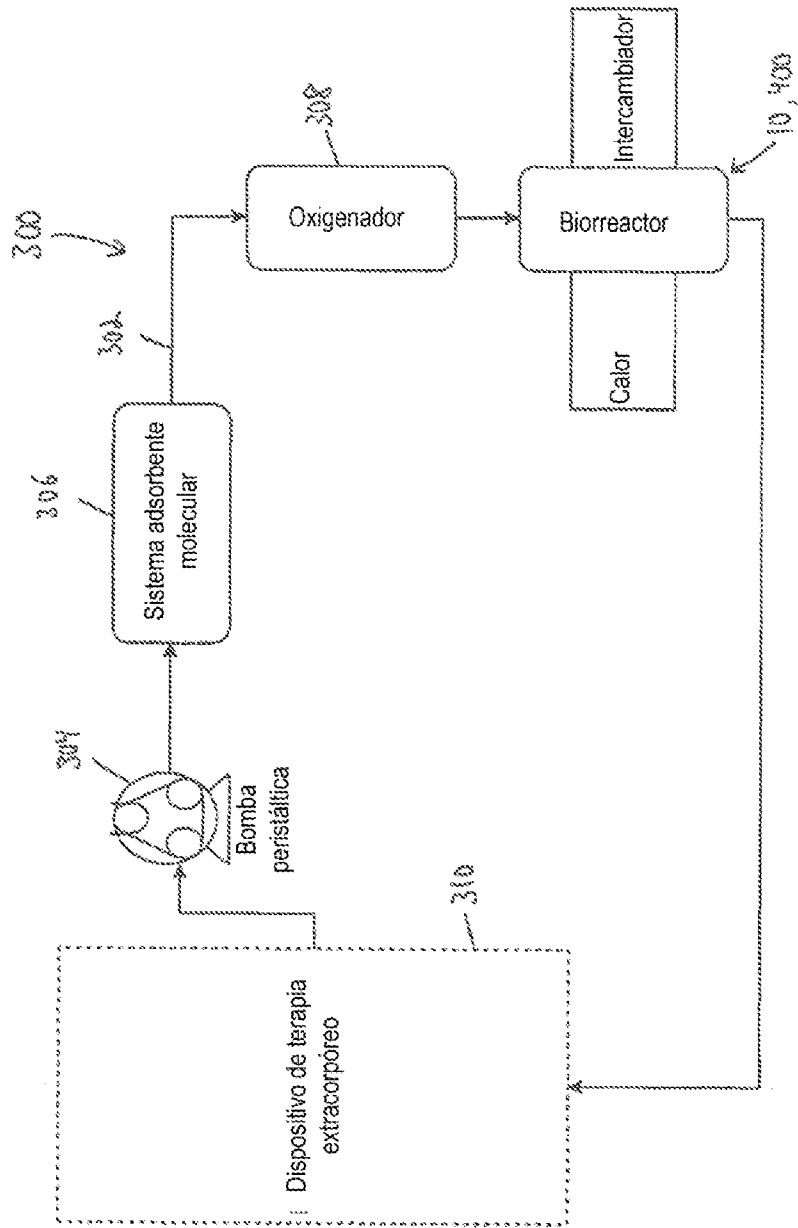


FIG. 8



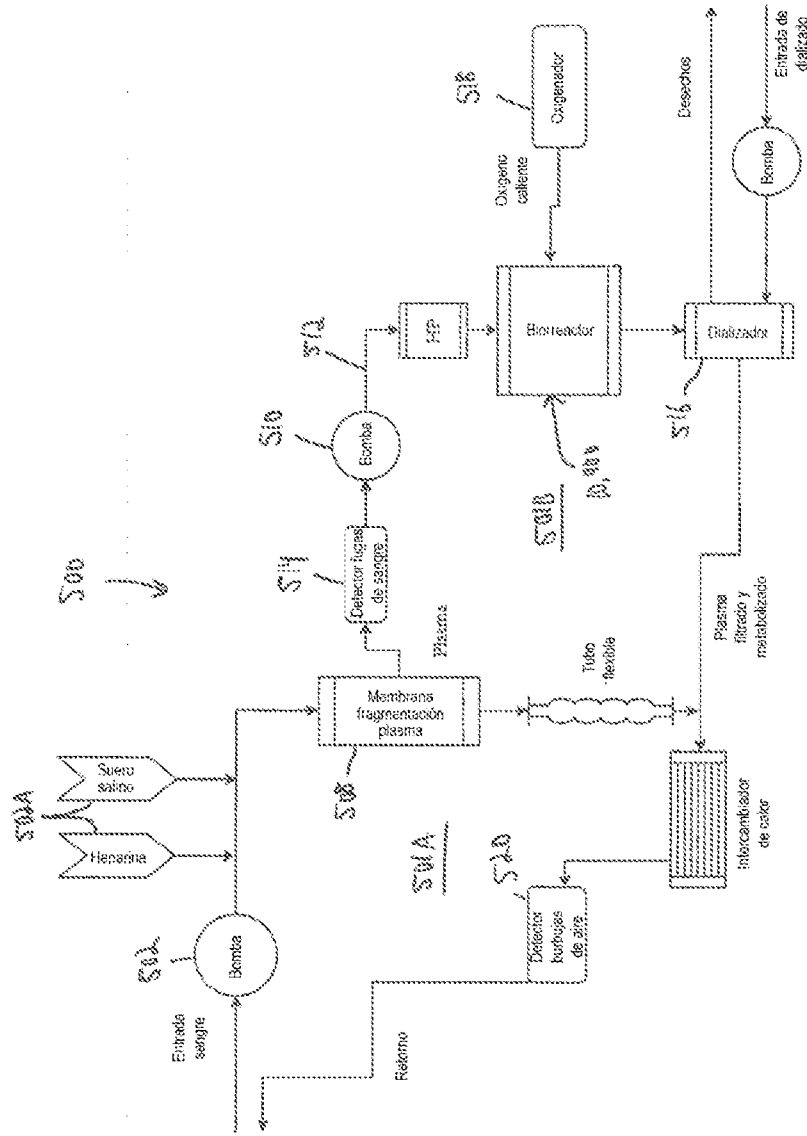


FIG. 10

