

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 875 896**

51 Int. Cl.:

A01N 1/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2013 PCT/US2013/049590**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14011560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13744868 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 2871951**

54 Título: **Filtración en aparato de perfusión de órganos**

30 Prioridad:

10.07.2012 US 201213545598

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

11.11.2021

73 Titular/es:

**LIFELINE SCIENTIFIC, INC. (100.0%)
One Pierce Place Suite 475W
Itasca IL 60143, US**

72 Inventor/es:

**STEINMAN, CHRISTOPHER P. y
LOUIS, JEFFREY S.**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 875 896 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

Filtración en aparato de perfusión de órganos

5 **Antecedentes**

Los campos técnicos relacionados incluyen aparatos de perfusión de órganos y tejido que son capaces de sostener y/o restaurar la viabilidad de órganos o tejido y conservar órganos o tejido para su almacenamiento y/o transporte, y más en particular que incluyen filtros para filtrar el perfundido.

Se sabe cómo perfundir un órgano o tejido con un perfundido con el fin de mantener y sostener el órgano o tejido *ex vivo*. Normalmente, el perfundido contiene aditivos y/o nutrientes para ayudar a mantener el órgano o tejido. El perfundido entra en el órgano, por ejemplo, a través de un vaso sanguíneo, y sale del órgano a través de, por ejemplo, otro vaso sanguíneo u otras vías. Como resultado, el perfundido que ha pasado a través del órgano o tejido puede contener materia orgánica desprendida del órgano o tejido.

Las máquinas de perfusión conocidas pueden presentar uno o más filtros. Véase, por ejemplo, la patente US n.º 7.824.848 concedida a Owen *et al.*

El documento US2005/147958 representa algunas composiciones, métodos, sistemas/dispositivos y medios proporcionados para mantener un órgano recogido en un estado de funcionamiento y viable antes de su implantación. Un aparato de perfusión de órganos incluye una cámara de conservación para almacenar el órgano durante el periodo de conservación. Un circuito de perfusión presenta una primera línea para proporcionar un fluido oxigenado al órgano, y una segunda línea para llevar el fluido agotado lejos del órgano. El aparato de perfusión también incluye un dispositivo funcionalmente asociado con el circuito de perfusión para mantener el órgano a una temperatura sustancialmente normotérmica. El contenedor de conservación incluye un par de filtros para eliminar materia particulada del fluido de conservación, en el que preferentemente cada filtro comprende una esponja de poliuretano. Además, se proporciona un filtro arterial en una primera línea de salida. Una segunda línea de salida sirve como línea de recirculación y proporciona fluido de conservación a un filtro de leucocitos.

El documento US7824848 divulga un método y aparato de perfusión de órganos y para monitorizar, sostener y/o restaurar la viabilidad de órganos y conservar órganos para su almacenamiento y/o transporte. Otro aparato incluye un transportador de órganos, un casete de órganos y un dispositivo de transporte de órganos. El método incluye perfundir el órgano a temperaturas hipotérmicas y/o normotérmicas, preferentemente tras el lavado hipotérmico de los órganos para el transporte y/o almacenamiento de órganos. El método puede ponerse en práctica con exposición hipotérmica de perfusión o estática anterior o posterior del órgano. El aparato de perfusión de órganos comprende una cámara de órganos que soporta un casete para sujetar el órgano que va a perfundirse. El casete incluye paredes laterales, una pared inferior y una superficie de soporte de órganos, que está formada preferentemente por un material poroso o de malla para permitir que pasen fluidos a su través. Los tubos del aparato de perfusión están configurados con filtros para impedir que entren materiales biológicos en los tubos o que avancen adicionalmente a lo largo de la trayectoria de fluido. Los filtros pueden utilizarse también para impedir que se transfieran materiales biológicos, tales como bacterias y virus, de un órgano a otro en utilizaciones posteriores del aparato de perfusión en el caso de que tales materiales biológicos permanezcan en el aparato de perfusión tras su utilización.

Sumario

En esta memoria, se utilizan las siguientes unidades que no son del SI, que pueden convertirse en la respectiva unidad métrica o del SI según la siguiente tabla de conversión:

Nombre de la unidad	Factor de conversión	Unidad métrica o del SI
pulgada	2.54	cm
pie	30.48	cm

En máquinas de perfusión convencionales, el perfundido se recircula a menudo y puede conducir a obstrucción y contaminación de los filtros. Adicionalmente, un problema con los filtros de integración (filtros que apilan dos medios de filtración directamente próximos a y/o en contacto entre sí) es que limitan la cantidad de área de filtración eficaz del filtro más fino. Por consiguiente, los filtros pueden requerir frecuentemente reemplazo y también esterilización, junto con otras partes del sistema de perfusión de órganos que entran en contacto con el perfundido, para su funcionamiento continuado. Para reemplazar o reesterilizar un filtro, el entorno estéril alrededor del órgano o tejido se ve comprometido porque se retira el filtro del circuito de fluido. La retirada del filtro del circuito de fluido provoca una interrupción en el circuito de fluido y expone el perfundido en el circuito de fluido. Como resultado, la esterilidad se ve comprometida y el órgano o tejido ya no puede estar libre de contaminación. Esto podría dar como resultado pérdida de o daño al órgano o tejido.

Por ejemplo, un trozo relativamente grande de tejido puede escaparse de un órgano durante la perfusión. El trozo

de tejido puede atraparse en un filtro y/o cubrir todo el filtro, si el trozo de tejido es suficientemente grande, bloqueando el circuito de fluido y deteniendo de ese modo la perfusión del órgano. En este escenario, los tubos y/o el contenedor de órganos deben abrirse para retirar el filtro obstruido y o bien reemplazar el filtro o bien limpiar el filtro de manera que pueda seguir moviéndose perfundido en el circuito de fluido. Sin embargo, cuando los tubos y/o el contenedor de órganos se abren, la esterilidad se ve comprometida, porque el perfundido y/o el propio órgano se exponen a la contaminación.

Existe la necesidad de una máquina de perfusión que presente partes reemplazables o de una sola utilización, incluyendo filtro(s), que entran en contacto con el fluido de perfundido. Adicionalmente, existe la necesidad de partes desechables que sean fáciles de reemplazar y que puedan integrarse fácilmente en la máquina de perfusión. Por ejemplo, existe la necesidad de una máquina de perfusión que presente un contenedor de órganos o tejido, filtro(s) y tubos reemplazables. Es preferible que las partes reemplazables o de una sola utilización se esterilicen y se coloquen en un paquete sellable antes de su utilización. Una vez que el contenedor, el/los filtro(s) y/o los tubos estén listos para su utilización, es deseable que el kit pueda abrirse y el contenedor, el/los filtro(s) y los tubos puedan utilizarse con la máquina de perfusión. Por consiguiente, existe la necesidad de un kit que permita que el contenedor, el/los filtro(s) y los tubos se sustituyan de una máquina de perfusión con facilidad y sin preocuparse por comprometer la esterilidad de la máquina de perfusión. Una vez que se retira un órgano o tejido de la máquina de perfusión, el contenedor, el/los filtro(s) y/o los tubos pueden descartarse y reemplazarse sin utilizarse para otro órgano o tejido. Adicionalmente, existe la necesidad de un sistema de filtros que presente una vida útil prolongada de manera que no sea necesario reemplazar los filtros durante la perfusión, el transporte y/o el almacenamiento de un órgano o tejido dentro de la máquina de perfusión.

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Un aparato para perfundir un órgano según la presente invención incluye un contenedor de órganos o tejido y un filtro que están integrados juntos proporcionando una unidad reemplazable que mejora la facilidad de fabricación. Adicionalmente, el sistema de filtros y el contenedor mejoran la vida del sistema de filtros porque el sistema de filtros está diseñado para impedir la obstrucción con tejido del órgano o tejido. El contenedor y el filtro pueden comercializarse juntos como una sola unidad. El contenedor y el filtro permiten la utilización con un solo órgano o tejido, o múltiples órganos o tejidos, y pueden descartarse preferentemente antes de que se perfunda otro órgano o tejido en una máquina de perfusión. Para facilitar la referencia en la presente memoria, el término "órgano" significará órgano y/o tejido a menos que se indique lo contrario.

El aparato para perfundir un órgano incluye un contenedor de órganos configurado para contener un órgano, un primer filtro integrado con una parte exterior del contenedor de órganos y un segundo filtro. El segundo filtro puede estar dispuesto aguas abajo del primer filtro. La parte exterior del contenedor de órganos puede ser una pared lateral y/o inferior del contenedor de órganos. El primer filtro puede ser preferentemente un filtro más grueso que el segundo filtro. El segundo filtro puede estar dispuesto dentro de un conducto de fluido aguas abajo del primer filtro en una trayectoria de flujo de perfundido. Además, el conducto de fluido puede estar conectado al primer filtro. Puede estar dispuesta una bomba entre el primer filtro y el segundo filtro en la trayectoria de flujo de perfundido. El primer filtro puede estar configurado para bloquear partículas que obstruirían el conducto de fluido de la trayectoria de flujo de perfundido.

En implementaciones a modo de ejemplo, el aparato puede incluir un conducto de fluido, una bomba, un sensor de presión, una membrana oxigenadora y una trampa de burbujas - acumulador de presión de combinación para eliminar burbujas y reducir la pulsatilidad de la bomba. La trayectoria de flujo de perfundido puede comenzar, por ejemplo, en el primer filtro y luego pasar, en orden, por el conducto de fluido, la bomba, el sensor de presión, el segundo filtro, la membrana oxigenadora y la trampa de burbujas antes de retornar al contenedor de órganos. Además, puede estar dispuesto un órgano en un baño de perfundido dentro del contenedor de órganos. El contenedor de órganos puede estar configurado para presentar una superficie exterior en contacto con un medio de enfriamiento. El aparato de perfusión de órganos puede presentar una superficie de soporte de órganos que es una de una pluralidad de paredes del contenedor de órganos, el primer filtro puede estar integrado con la superficie de soporte de órganos. El aparato puede comprender además un bastidor dispuesto dentro del contenedor de órganos y que presenta una superficie de soporte de órganos configurada para soportar un órgano. El bastidor puede estar configurado para contener una cantidad de perfundido para formar un baño de perfundido alrededor de un órgano colocado dentro del bastidor.

Implementaciones que no forman parte de la invención pueden incluir un kit desechable esterilizado que comprende un contenedor de órganos configurado para contener un órgano y un primer filtro, configurado para filtrar el perfundido, integrado con una parte exterior del contenedor de órganos. El kit puede presentar también un segundo filtro. El primer filtro en el kit puede ser más grueso que el segundo filtro. Adicionalmente, el kit puede presentar una superficie de soporte de órganos. La superficie de soporte de órganos puede estar integrada o no con o formar parte de la parte exterior del contenedor de órganos.

En formas de realización que no son parte de la invención, un método para perfundir un órgano incluye filtrar el perfundido después de que salga del órgano con un primer filtro integrado con una parte exterior de un contenedor de órganos y filtrar el perfundido con un segundo filtro aguas abajo del primer filtro. El método para perfundir el

órgano puede utilizar un filtro para filtrar el perfundido que está integrado con una parte exterior de un contenedor de órganos. El filtro, por ejemplo, puede alimentarse por gravedad o alimentarse con bomba. Una etapa de filtrar el fluido de perfundido con el primer filtro integrado con la parte exterior de un contenedor de órganos puede realizarse antes de filtrar el fluido de perfundido con el segundo filtro.

Un método de fabricación de un contenedor de órganos, que no forma parte de la presente invención puede incluir formar un filtro en una parte exterior de un contenedor de órganos. La etapa de formar puede incluir moldear por inserción el filtro en una parte exterior del contenedor de órganos, contenedor de órganos que puede moldearse por inyección. El método de fabricación de un contenedor de órganos puede incluir proporcionar un material de filtro, sujetar el material de filtro en una parte exterior del contenedor de órganos y formar una conexión en el contenedor de órganos. La conexión puede estar configurada para conectarse con un aparato de perfusión de órganos.

Otras ventajas, beneficios y características de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la descripción detallada de formas de realización.

Breve descripción de los dibujos

la figura 1 es un diagrama esquemático de un aparato de perfusión de órganos a modo de ejemplo.

la figura 2 es una vista en perspectiva de un conjunto de componentes desechables de un aparato de perfusión de órganos.

la figura 3 es una vista de un filtro integrado con una cubeta de un aparato de perfusión de órganos,

la figura 4 es una vista lateral de una cubeta de un aparato de perfusión de órganos.

la figura 5 es una sección transversal de una vista en perspectiva de un bastidor y una cubeta de un aparato de perfusión de órganos.

Descripción detallada de formas de realización

En referencia a los dibujos adjuntos, se describirán unas formas de realización a modo de ejemplo de un aparato de perfusión, filtros y métodos.

La siguiente descripción se refiere a un aparato de perfusión, que puede ser un aparato de transporte, aparato de diagnóstico y/o aparato de almacenamiento para un órgano o tejido. Aunque los sistemas y métodos a modo de ejemplo según esta divulgación pueden ser aplicables a aplicaciones específicas, las representaciones y/o descripciones incluidas en esta divulgación no pretenden limitarse a ninguna aplicación específica. Se contempla cualquier aparato de perfusión que pueda incluir ventajosamente un órgano u otras muestras biológicas tal como se describe de una manera a modo de ejemplo en esta divulgación.

Un aparato de filtración para filtrar perfundido incluye un contenedor de órganos configurado para conectarse con un aparato de perfusión de órganos y que presenta un elemento de filtro integrado con una parte exterior del contenedor de órganos. Un aparato para perfundir un órgano puede incluir un contenedor de órganos configurado para contener un órgano, una trayectoria de flujo de perfundido de recirculación, un primer filtro integrado con una parte exterior del contenedor de órganos en la trayectoria de flujo de perfundido, y un segundo filtro en la trayectoria de flujo de perfundido. El aparato puede incluir una bomba, un sensor de presión, un oxigenador y una trampa de burbujas.

La figura 1 es un diagrama esquemático de un aparato de perfusión 10 para un órgano 20. El órgano 20 puede ser preferentemente un hígado, pero puede ser cualquier tejido u órgano humano o animal, natural o modificado por ingeniería genética, sano, lesionado o enfermo. El aparato incluye una cubeta 30 en la que puede colocarse el órgano. Tal como se muestra en la figura 2, la cubeta puede presentar una tapa 38 que cubre la cubeta para encerrar completamente el órgano 20. El órgano 20 puede estar dispuesto en un baño de perfundido dentro de la cubeta 30. En una configuración de este tipo, la cubeta 30 puede incluir una superficie de soporte de órganos configurada para sujetar el órgano 20 cuando el órgano está en el baño de perfundido. En referencia de nuevo a la figura 1, la cubeta 30 puede sostener un bastidor 60 (véase la figura 5), que incluye preferentemente una superficie sobre la cual se dispone el órgano 20 cuando el órgano 20 está en el aparato 10. La cubeta 30 incluye un primer filtro 32 (véase, la figura 3) que puede funcionar como filtro de materia particulada gruesa. La cubeta 30 y/o el bastidor 60 están configurados preferentemente para permitir que se forme un baño de perfundido alrededor del órgano 20.

Preferentemente, el órgano 20 puede estar dispuesto en un baño de perfundido dentro del bastidor 60. El bastidor 60 puede estar configurado para contener una cantidad de perfundido para formar un baño de perfundido alrededor del órgano 20 colocado dentro del bastidor 60. El baño de perfundido puede sumergir parcialmente el órgano 20 o

puede sumergir completamente el órgano 60. El bastidor 60 y la cubeta 30 pueden estar diseñados de modo que el desbordamiento del baño de perfundido en el bastidor 60 se recibe dentro de la cubeta 30, que puede formar un baño secundario.

El baño de perfundido se recoge preferentemente en la cubeta 30 antes de que pase a través del primer filtro 32. El perfundido fluye a través del primer filtro 32, tal como por gravedad o por medio de la bomba 80. Cuando el perfundido se alimenta por gravedad a través del primer filtro 32, el primer filtro 32 puede estar ubicado normalmente en o cerca de la parte inferior de la cubeta 30 de manera que la gravedad empuja el perfundido a través del primer filtro 32. Sin embargo, la bomba 80 puede aplicar una presión o presión negativa (succión) al perfundido de manera que el perfundido pasa a través del primer filtro 32. La bomba 30 puede utilizarse en configuraciones en las que el primer filtro 32 no está situado en o cerca de una parte inferior de la cubeta 30.

La cubeta 30 puede incluir también un sensor de temperatura 40 situado en o cerca del bastidor 60. La cubeta puede incluir múltiples sensores de temperatura 40, que pueden proporcionar redundancia en el caso de un fallo y/o pueden proporcionar medición de la temperatura en múltiples ubicaciones. Preferentemente, el sensor de temperatura 40 es un sensor de temperatura de infrarrojos. El sensor de temperatura 40 está dispuesto preferentemente tan cerca como resulte práctico al órgano 20 cuando el órgano 20 está dispuesto en el bastidor 60 con el fin de mejorar la utilidad y precisión del sensor de temperatura 40, que proporciona preferentemente una medición de la temperatura del perfundido que puede correlacionarse con una temperatura del órgano 20. Alternativa o adicionalmente, el sensor de temperatura 40 puede utilizarse para medir directamente la temperatura del órgano 20.

La cubeta 30 está dispuesta preferentemente dentro de un contenedor de enfriamiento 50 aislante que puede contener materiales fríos tales como hielo, agua helada, salmuera o similares, o puede enfriarse mediante un dispositivo de enfriamiento tal como un dispositivo de enfriamiento eléctrico o alimentado por gas. El contenedor de enfriamiento 50 puede estar unido de manera permanente o desmontable a, o puede ser una parte integral, monolítica del aparato 10. Por tanto, en utilización tal como se muestra en las figuras, el órgano 20 está dispuesto dentro del bastidor 60, que está dispuesto dentro de la cubeta 30, que está dispuesta dentro del contenedor de enfriamiento 50. Preferentemente, cada uno de entre la cubeta 30, el bastidor 60 y el contenedor de enfriamiento 50 está configurado, o enchavetado, para ajustarse dentro de su correspondiente componente de acoplamiento en una única orientación. La configuración del contenedor de enfriamiento 50, la cubeta 30 y el bastidor 60 puede proporcionar una configuración que proporciona enfriamiento al órgano 20 sin que el contenido del contenedor de enfriamiento 50 entre en contacto con el órgano 20 o el bastidor 60. La cubeta 30 puede estar configurada para presentar una superficie exterior en contacto con una superficie del contenedor de enfriamiento 50, lo que proporciona comunicación térmica con un medio de enfriamiento en el contenedor de enfriamiento 50. Aunque el contenedor de enfriamiento 50 se describe en la presente memoria como conteniendo hielo, puede utilizarse cualquier medio de enfriamiento adecuado. Puede ser preferible hielo debido a la facilidad con la que puede conseguirse hielo, pero un experto habitual en la materia entendería que puede utilizarse cualquier medio de enfriamiento adecuado, que podría ser un medio de enfriamiento activo (tal como un enfriador termoeléctrico o un circuito de refrigerante) o un medio de enfriamiento pasivo similar a hielo o agua helada, o una combinación de los mismos. La cantidad de hielo, u otro medio de enfriamiento, que puede colocarse dentro del contenedor de enfriamiento 50 puede determinarse, por ejemplo, basándose en el tiempo máximo que va a proporcionarse probablemente enfriamiento mientras que el órgano 20 está en el aparato 10.

El bastidor 60 puede incluir componentes configurados para retener de manera segura el órgano 20 en su sitio. Tales componentes, por ejemplo, pueden incluir mallas seleccionables por el usuario que se sujetan al bastidor 60. El bastidor 60 puede presentar también una superficie de soporte de órganos configurada para soportar el órgano 20. La superficie de soporte de órganos puede ser una superficie que está conformada para recibir el órgano 20 en una forma que es complementaria a la forma general del órgano en una orientación preferida del órgano.

La figura 2 es una vista en perspectiva de una disposición a modo de ejemplo de componentes desechables 190 del aparato de perfusión de órganos 10. Los componentes desechables 190 incluyen preferentemente la cubeta 30, que está configurada para contener un órgano 20. El primer filtro 32 está integrado con una parte exterior de la cubeta 30 y también se proporciona un segundo filtro 34. El segundo filtro 34 puede estar dispuesto aguas abajo del primer filtro en un conducto de fluido 72 que define una primera trayectoria de flujo 70. El conducto de fluido 72 puede estar conectado al primer filtro 32 y/o puede estar conectado a una parte exterior o interior de la cubeta 30. Preferentemente, todos los componentes del aparato 10 que entran en contacto con el perfundido y/o el órgano 20 son desechables y/o se reemplazan fácilmente, lo más preferentemente como una sola unidad con la mayoría o todas las partes conectadas entre sí tal como se muestra en la figura 2. Los componentes del aparato de perfusión de órganos que no son desechables pueden reutilizarse indefinidamente.

Los componentes desechables 190 del aparato de perfusión de órganos 10 pueden esterilizarse preferentemente antes de su utilización. Algunos o todos los componentes desechables 190 pueden proporcionarse en forma de un kit desechable esterilizado. Por ejemplo, el kit desechable esterilizado puede comprender la cubeta 30, el primer filtro 32 y el segundo filtro 34. El kit desechable esterilizado puede incluir además la superficie de soporte de órganos, y/u otras partes de los componentes desechables 190 tales como los conductos, la membrana

oxigenadora y la trampa de burbujas. Los componentes desechables 190 se fabrican preferentemente en un entorno limpio y se esterilizan como una unidad sellable completada con embalaje de sello que funciona como barrera estéril. El embalaje protege los componentes desechables esterilizados de la contaminación. Los componentes desechables 190 pueden esterilizarse mientras están en el embalaje. Una vez que los componentes 190 están listos para su utilización, el embalaje puede abrirse y los componentes 190 pueden utilizarse con el aparato de perfusión de órganos 10. Esto permite que los componentes esterilizados, desechables sean componentes “de una sola utilización”. Es decir, una vez que se retira un órgano 20 de la cubeta 70, los componentes desechables esterilizados 190 pueden descartarse y reemplazarse sin utilizarse para otro órgano. Por consiguiente, el aparato de perfusión de órganos 10 mantiene una esterilidad estricta y evita la contaminación de un órgano 20 que está perfundiéndose, transportándose y/o almacenándose en el aparato de perfusión de órganos 10.

Un kit de este tipo puede incluir embalaje tal como embalaje de envoltorio de plástico o retráctil que contiene algunos o todos los componentes que entran en contacto con un órgano 20 y/o perfundido. En formas de realización, los tubos, el filtro, el oxigenador y la trampa de burbujas se embalan juntos, y el bastidor y la cubeta se embalan individualmente o juntos, y opcionalmente junto con los tubos, el filtro, el oxigenador y la trampa de burbujas de una manera preconfigurada para colocarse en una disposición de trayectoria de flujo de partes de ubicación fija en el aparato 10, por ejemplo, tal como se muestra en la figura 2.

Tras pasar a través del filtro 32, el perfundido fluye a lo largo de una primera trayectoria de flujo 70 que incluye un conducto de fluido adecuado 72, tal como tubos flexibles o rígidos, pasando por una bomba 80, un sensor de presión 90, un segundo filtro 34, un oxigenador 100 y una trampa de burbujas 110, cada uno de los cuales se comenta a continuación. El segundo filtro 34 puede alimentarse por gravedad o alimentarse con bomba de manera similar al primer filtro 32.

El primer filtro 32 es preferentemente un filtro más grueso que el segundo filtro 34 de manera que el primer filtro 32 bloquea preferentemente partículas relativamente más grandes y el segundo filtro 34 bloquea preferentemente partículas relativamente más pequeñas. Por consiguiente, la malla, la membrana u otra estructura o material utilizado para los filtros primero y segundo 32, 34 puede ser diferente y más fino en el segundo filtro 34 que en el primer filtro 32. En algunas formas de realización, el primer filtro 32 puede estar configurado para filtrar ciertos tipos de materia orgánica mientras que el segundo filtro 34 está configurado para filtrar diferentes tipos de materia orgánica. El primer filtro 32 puede ser un filtro relativamente grande en comparación con el segundo filtro 34. El primer filtro 32 proporciona preferentemente filtración que es lo suficientemente fina como para al menos bloquear partículas que obstruirían el conducto de fluido 72 de la trayectoria de flujo de perfundido 70 (por ejemplo, partículas que son más grandes que un diámetro interior de la trayectoria de flujo) mientras que el propio primer filtro 32 no se obstruye. También puede proporcionarse una filtración más fina en el primer filtro.

Por ejemplo, el primer filtro 32 puede ser un filtro de tamiz y el segundo filtro 34 puede ser un filtro de cartucho o de cápsula. El primer filtro 32 puede estar realizado preferentemente a partir de un material textil monofilamento y puede estar realizado a partir de un material de polímero, metálico o compuesto. El primer filtro 32 puede ser de cualquier forma, incluyendo cilíndrica o plegada, o un filtro de profundidad no tejido, preferentemente redondo y plano, o encapsulado o moldeado por inserción, y presentar un diámetro de entre 0.1 y 20 pulgadas, preferentemente entre 1 y 10 pulgadas y lo más preferentemente entre 4 y 5 pulgadas. El primer filtro puede presentar un tamaño de abertura promedio de 10 a 10,000 micrómetros y preferentemente de 100 a 3,000 micrómetros. Un filtro grueso de este tipo puede proporcionarse para evitar que partículas grandes, que pueden incluir subproductos del órgano o del órgano que está extirpándose del donante, entren y obstruyan trayectorias de fluido del aparato 10.

El aparato 10 puede incluir tubos aguas arriba y tubos de segmento de bomba peristáltica que pueden ser de cualquier diámetro. Por ejemplo, los tubos aguas arriba que están ubicados entre el primer filtro 32 y la trampa de burbujas 110 pueden presentar nominalmente entre 0.03 y 1 pulgada de diámetro interno, preferentemente 0.1 y 0.5 pulgadas de diámetro interno y más preferentemente entre 0.35 y 0.4 pulgadas de diámetro interno. Por ejemplo, los tubos aguas arriba pueden presentar aproximadamente 0.375 pulgadas de diámetro interno con un área de sección transversal de 0.110 pulgadas cuadradas. Los tubos aguas arriba son preferentemente transparentes, con un grosor de pared controlado y rigidez controlada (durómetro) preferentemente Shore-A-40 aproximadamente. Estos tubos pueden ser preferentemente de PVC, pero pueden estar hechos de cualquier material de TPE o termoplástico, de calidad médica. Por ejemplo, los tubos de segmento de bomba peristáltica pueden presentar nominalmente entre 0.01 y 1 pulgada de diámetro interno, preferentemente 0.1 y 0.5 pulgadas de diámetro interno, y más preferentemente 0.3 y 0.325 pulgadas de diámetro interno. Por ejemplo, los tubos de segmento de bomba peristáltica pueden presentar aproximadamente 0.312 de diámetro interno y es un termoplástico endurecido tal como silicona, pero puede ser cualquier otro material plástico tal como PVC o un TPE. Este material es también de un grosor de pared y durómetro controlado. Con un filtro de 4.5 pulgadas de diámetro que presenta un área de superficie de sección transversal de 15.9 pulgadas cuadradas, la razón de áreas de sección transversal entre el primer filtro 32 y los tubos aguas arriba es de 144:1. Sin embargo, la razón de área de sección transversal entre el primer filtro 32 y los tubos aguas arriba puede ser cualquier razón de manera que el primer filtro 32 evita que trozos de tejido obstruyan los tubos aguas arriba.

Según la invención, el primer filtro 32 es una parte integral de la cubeta 30. En formas de realización que no son parte de la invención, el primer filtro puede estar dispuesto en otro lugar en la primera trayectoria de flujo 70 aguas abajo de la cubeta 30. En formas de realización que no son parte de la invención, el primer filtro 32 puede ser también un componente separado dispuesto en, dentro o fuera de la cubeta 30 o dispuesto dentro del conducto de fluido 72.

El segundo filtro 34 puede ser cualquier filtro capaz de filtrar el perfundido. Por ejemplo, el segundo filtro 34 puede ser un elemento de filtro compacto, plegado que se sella integralmente en una carcasa. La carcasa puede ser, por ejemplo, polipropileno o cualquier otro material de polímero o compuesto adecuado. El elemento de filtro y la carcasa pueden unirse térmicamente en una unidad autocontenida para formar un cartucho y una cápsula. El segundo filtro 34 puede presentar preferentemente un área de superficie de filtro de 0.25 ft² a 0.75² y más preferentemente de aproximadamente 0.45 ft² a 0.55 ft², tal como 0.5 ft².

El primer filtro 32 puede formar una sola pieza con la cubeta 30 de numerosos modos. Por ejemplo, el primer filtro 32 puede moldearse en o como parte de una cubeta moldeada 30. Los ejemplos de técnicas de moldeo incluyen moldeo por inyección, moldeo por colada, moldeo por compresión y otras técnicas de moldeo apreciadas por un experto en la materia. La cubeta 30 puede moldearse alrededor del primer filtro 32 de manera que la cubeta 30 está integrada con el primer filtro 32 alrededor de un borde de perímetro o circunferencia del primer filtro 32. El primer filtro 32 puede colocarse en una boquilla o cavidad de molde y posteriormente formar un material de resina, polímero o metálico alrededor del primer filtro 32 de manera que el primer filtro 32 se conecta con la cubeta 30. El primer filtro 32, alternativamente, puede insertarse y mantenerse en su sitio con una característica de retención moldeada, diferenciada tal como un anillo simple o anillo de presión. El primer filtro 32 puede estar fijado también a la cubeta 30 de otros modos. Por ejemplo, el primer filtro 32 puede sujetarse mediante elementos de sujeción roscados (tales como tornillos, tuercas y pernos) o no roscados, adhesivos, elementos de sujeción de broche y corchete, u otras técnicas de sujeción apreciadas por un experto en la materia. Además, el primer filtro 32 puede ajustarse en una abertura de la cubeta 30. El primer filtro 32 puede dimensionarse de manera que la abertura dentro de la cubeta es ligeramente más grande, exactamente del mismo tamaño o ligeramente más pequeña que las dimensiones del primer filtro 32. El primer filtro 32 puede entonces empujarse y/o colocarse dentro de la abertura con suficiente fuerza como para ajustar el primer filtro 32 de manera segura dentro de la cubeta 30. El primer filtro 32, por ejemplo, puede ajustarse a presión, ajustarse de manera forzada o atornillarse en la abertura de la cubeta 30. Modos adicionales de sujetar el primer filtro 32 en la cubeta pueden emplear ganchos, pestañas, cubiertas y/u otros dispositivos de sujeción apreciados por los expertos en la materia. El primer filtro 32 está dispuesto dentro de una parte exterior de la cubeta 30. Según la invención, el primer filtro 32 está dispuesto dentro de una pared de la cubeta 30 de manera que la circunferencia externa o periferia del primer filtro 32 está entre dos superficies de la pared (tal como se muestra en la figura 3).

Según la invención la parte exterior de la cubeta 30 es una pared de la cubeta. En formas de realización que no son parte de la invención, la parte exterior de la cubeta puede ser otra estructura unida a la cubeta 30 o una parte de la cubeta 30. Por ejemplo, la parte exterior puede ser una estructura configurada específicamente para sostener el primer filtro 32. El primer filtro 32 puede desmontarse de la cubeta 30 o puede estar integrado permanentemente con la cubeta 30. En formas de realización que no son parte de la invención, la parte exterior puede ser también otra estructura que presenta una superficie exterior orientada hacia el exterior de la cubeta 30. La parte exterior de la cubeta 30 puede estar ubicada en una parte inferior de la cubeta 30. La parte exterior de la cubeta 30 puede ser la estructura más inferior de la cubeta 30 y/o puede ser una estructura intermedia de la cubeta 30. Adicionalmente, tal como se comentó anteriormente, la cubeta 30 puede presentar una superficie de soporte de órganos sobre la que se coloca el órgano 20. En una forma de realización que no es parte de la invención, esta superficie de soporte de órganos puede ser una superficie interna de la cubeta con la que está integrado el primer filtro.

La figura 3 muestra un ejemplo del primer filtro 32 integrado con una parte exterior de la cubeta 30. La figura 4 muestra una parte extendida 42 de la cubeta 30. Tal como se ilustra, la parte extendida 42 presenta generalmente una forma cilíndrica u otra y está ubicada en una parte inferior de la cubeta 30. La parte extendida 42 puede presentar la forma de una copa en la parte inferior de la cubeta 30. La parte extendida 42 puede presentar una superficie de extremo que está en ángulo (por ejemplo, sustancialmente perpendicular) en relación con la longitud de la parte extendida 42. La superficie de extremo puede estar parcial o completamente en ángulo de manera que toda o parte de la superficie de extremo de la parte extendida 42 no es perpendicular a una pared lateral de la parte extendida 42. Un lado de la parte extendida 42 puede estar abierto y el otro extremo de la parte extendida 42 puede estar cerrado o sellado. La parte extendida 42 puede estar ubicada en una zona sustancialmente central o en un lado de una parte inferior de la cubeta 30. Una anchura o diámetro de la parte extendida 42 puede ser preferentemente más grande que la altura o longitud de la parte extendida 42. La parte extendida 42 puede ser integral con la cubeta 30 y puede moldearse monolíticamente con o unirse a la cubeta. La parte extendida 42 puede definir una cámara secundaria entre el primer filtro 32 y el conducto de fluido 72. Pueden utilizarse diversas técnicas de fabricación para formar la parte extendida 42 de la cubeta 30. La parte extendida 42 presenta preferentemente un orificio 44 que está conectado al conducto de fluido 72 (no mostrado en la figura 4). Esta configuración y estructura del primer filtro 32 y la cubeta 30 pueden permitir que materia orgánica que es más grande que un diámetro del conducto de fluido 72 se elimine por filtración mediante el primer filtro 32 sin obstruir

el primer filtro 32 debido al diámetro del primer filtro que es relativamente más grande que el diámetro del conducto de fluido 72.

La primera trayectoria de flujo 70 puede incluir también una bomba 80. La bomba 80 puede ser cualquier bomba que sea adecuada en relación con la perfusión de órganos. Los ejemplos de bombas adecuadas pueden incluir bombas accionadas manualmente, bombas centrífugas y bombas de rodillos. Si se incluye una bomba de rodillos, la bomba de rodillos puede incluir un único canal o trayectoria de flujo (donde solo se comprime un tubo mediante los rodillos) o la bomba de rodillos puede incluir múltiples trayectorias de flujo o canales (donde se comprimen múltiples tubos mediante los rodillos). Si se incluyen múltiples trayectorias de flujo o canales paralelos, los rodillos pueden estar dispuestos preferentemente desfasados o desviados de modo que los pulsos creados por los rodillos estén desfasados, lo que puede dar como resultado un flujo de fluido fuera de la bomba de rodillos que es relativamente menos pulsátil de lo que sería en el caso de un único rodillo. Una bomba de rodillos de múltiples canales de este tipo puede lograr una velocidad de flujo constante o una velocidad de flujo mínimamente pulsátil, lo que puede ser ventajoso dependiendo de los otros componentes en la trayectoria de flujo y/o del tipo de órgano que está perfundiéndose. La bomba 80 se muestra dispuesta entre el primer filtro 32 y el segundo filtro 34, pero puede estar dispuesta en cualquier lugar a lo largo de la trayectoria de flujo. Por ejemplo, la bomba 80 puede estar dispuesta aguas abajo de tanto el primer filtro 32 como el segundo filtro 34.

La trayectoria de flujo 70 puede incluir un sensor de presión 90. El sensor de presión 90 puede estar dispuesto preferentemente después de la salida de la bomba 80 con el fin de utilizarse para monitorizar y/o controlar la presión producida en la salida de la bomba por medio de un controlador adecuado, tal como un ordenador, microprocesador, unidad de procesamiento central y/o estación de trabajo. El sensor de presión 90 puede proporcionar una monitorización continua o periódica de la presión.

La trayectoria de flujo 70 puede incluir un oxigenador 100 tal como un cuerpo o membrana de oxigenador para proporcionar oxigenación al perfundido. Puede proporcionarse oxígeno al oxigenador 100 mediante cualquier medio adecuado. Las fuentes de oxígeno adecuadas pueden proporcionar oxígeno puro o gases mezclados tales como aire. El gas puede comprimirse, tal como en un cilindro de alta presión, licuarse tal como estaría en un frasco de Dewar o extraerse de la atmósfera circundante. Preferentemente, el oxígeno puede proporcionarse por medio de un generador de oxígeno, que puede estar separado del aparato 10 o ser integral al aparato 10. Puede generarse oxígeno a través de cualquier medio adecuado, algunos ejemplos de los cuales incluyen a través de adsorción por oscilación de presión utilizando un tamiz molecular, a través de un generador de oxígeno cerámico (una bomba de oxígeno en estado sólido) o a través de descomposición de agua.

La trayectoria de flujo 70 puede incluir una trampa de burbujas 110. La trampa de burbujas 110 separa preferentemente burbujas de gas que pueden arrastrarse en el flujo de perfundido e impide que tales burbujas continúen aguas abajo y entren en el órgano 20. La trampa de burbujas 110 puede funcionar también como un acumulador que reduce o elimina la pulsatilidad del flujo de perfundido. La trampa de burbujas 110 puede incluir un volumen de gas, inicialmente o a través de la acumulación de burbujas, de manera que se amortiguan o se eliminan las fluctuaciones de presión en el perfundido.

La trampa de burbujas 110 puede incluir un orificio de ventilación que permite la purga de gas durante el arranque o un proceso de purgado. El orificio de ventilación puede estar conectado a o ser parte de una trayectoria de flujo de purga 140 (que se comenta en detalle a continuación). El orificio de ventilación se abre preferentemente durante un proceso de arranque de modo que cualquier aire u otro gas puede purgarse de la trayectoria del perfundido 70. Una vez purgado el gas de la trayectoria del perfundido 70, el orificio de ventilación puede cerrarse preferentemente. El orificio de ventilación puede cerrarse manualmente o puede cerrarse automáticamente por medio de un controlador adecuado.

La trampa de burbujas 110 puede incluir un sensor de nivel 112 para garantizar que se mantiene al menos un espacio de aire predeterminado por encima del nivel de fluido. El sensor de nivel 112 puede incluir, por ejemplo, un flotador que incluye un imán que interacciona con sensores de efecto Hall en el transportador. Opcionalmente, puede utilizarse un sensor de nivel 112 durante el proceso de purgado para determinar cuándo se completa el purgado y/o puede utilizarse para determinar cuándo es necesario repetir el proceso de purgado, lo que puede suceder después de que las burbujas hayan quedado atrapadas en la trampa de burbujas 110. Además, a través de la utilización del sensor de nivel 112 y el orificio de ventilación, la función de acumulador de la trampa de burbujas puede ajustarse para tener en cuenta diferentes amplitudes y frecuencias de pulsatilidad en el flujo de perfundido.

La trampa de burbujas 110 puede presentar cualquier número de salidas, según sea necesario para una aplicación dada del aparato de perfusión. En la figura 1, se muestran tres salidas conectadas a tres trayectorias de flujo diferentes, que pueden ser particularmente adecuadas para la perfusión de un hígado. Cuando se perfunde un hígado, las tres trayectorias incluyen preferentemente la trayectoria de flujo portal 120 conectada a la vena porta de un hígado, la trayectoria de flujo hepático 130 conectada a la arteria hepática de un hígado y la trayectoria de flujo de derivación 140 que proporciona una trayectoria de retorno a la cubeta 30.

Tal como se muestra en la figura 1, la trayectoria de flujo portal 120 y trayectoria de flujo hepático 130 pueden

incluir opcionalmente componentes similares o diferentes tales como válvulas 122, 132; unos sensores de burbujas 124, 134; unos sensores de flujo 126, 136; unas pinzas de control de flujo 127, 137; y unos sensores de presión 128, 138. Cada componente similar puede funcionar de una manera similar, y dichas pares de componentes pueden ser opcionalmente idénticos estructurales y/o funcionalmente para reducir los costes de fabricación.

Las válvulas 122, 132 pueden ser válvulas de pellizco que funcionan apretando los tubos y reduciendo o cerrando el flujo, pero puede utilizarse cualquier válvula adecuada. Las válvulas de pellizco pueden ser ventajosas porque en utilización normal no entran en contacto con el perfundido y por tanto no requieren reemplazo y/o limpieza tras su utilización.

Preferentemente, los sensores de burbujas 124, 134 son sensores ultrasónicos dispuestos alrededor de los tubos, aunque puede utilizarse cualquier sensor adecuado. Similares a las válvulas de pellizco, los sensores ultrasónicos pueden ser ventajosos porque en utilización normal no entran en contacto con el perfundido y por tanto no requieren reemplazo y/o limpieza tras su utilización. En su lugar, pueden disponerse sensores ultrasónicos en contacto con, adyacentes a o alrededor de una superficie externa de los tubos con el fin de detectar burbujas.

Las pinzas de control de flujo 127, 137 son opcionales y pueden utilizarse para el ajuste fino de la velocidad de flujo en una o ambas de la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. Preferentemente, el órgano proporciona autorregulación para controlar una cantidad de flujo que sale de la trampa de burbujas 110 y se divide entre la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. En tal flujo autorregulado, los sensores de presión 128, 138 proporcionan monitorización de la sobrepresión. En el caso de que la presión suministrada al órgano en cualquiera o ambas de la trayectoria de flujo portal 120 o la trayectoria de flujo hepático 130 exceda un umbral predeterminado, el aparato 10 puede detener y/o reducir automáticamente la velocidad de flujo proporcionada por la bomba 80 para evitar el daño al órgano. Además o alternativamente, los sensores de presión 128, 138 pueden utilizarse para generar señales de advertencia al usuario y/o a un controlador apropiado a medida que las presiones se aproximan al umbral predeterminado.

Tras salir de una o ambas de la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130, el perfundido fluye a través del órgano y regresa a la cubeta 30 para formar un baño de órgano.

La trayectoria de flujo de derivación 140 puede incluir una válvula 142, y/o sensores tales como sensor de oxígeno 144 y sensor de pH 146. Preferentemente, la válvula 142 es una válvula de pellizco y puede ser de una configuración similar a las válvulas 122 y 132, pero puede utilizarse cualquier válvula adecuada. El sensor de oxígeno 144 y el sensor de pH 146 pueden utilizarse para determinar el estado del perfundido. Preferentemente, la trayectoria de flujo de derivación 140 se utiliza solo durante un proceso de purgado o cebado, aunque puede utilizarse también durante la perfusión, preferentemente de manera continua, para monitorizar las propiedades del perfundido en tiempo real.

El aparato de perfusión de órganos 10 puede incluir también un acelerómetro 150. Preferentemente, el acelerómetro 150 es un acelerómetro de tres ejes, aunque pueden utilizarse múltiples acelerómetros de un solo eje para lograr el mismo efecto. El acelerómetro 150 puede utilizarse de manera continua o periódica para monitorizar y/o registrar el estado del aparato 10. La monitorización puede incluir monitorizar impactos excesivos, así como la posición (por ejemplo, cabeceo y guiñada) del aparato 10. Al implementar tal monitorización, puede detectarse y registrarse una mala utilización o condiciones potencialmente inapropiadas del aparato 10.

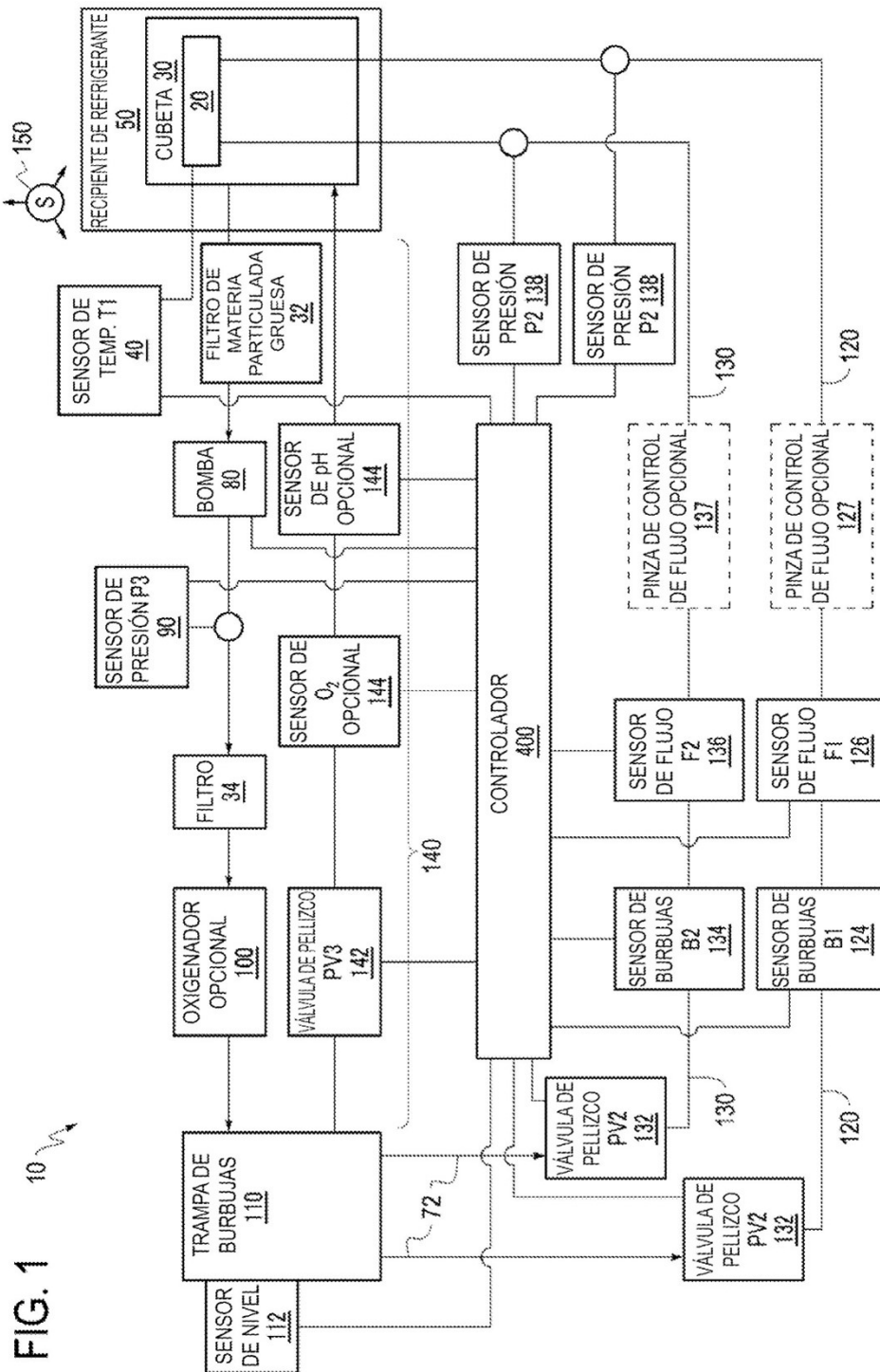
El aparato 10 puede incluir compartimentos de almacenamiento para artículos distintos del órgano 20. Por ejemplo, el aparato 10 puede incluir un compartimento de documentos 160 para almacenar documentos y/o gráficos relacionados con el órgano 20. Además, el aparato 10 puede incluir uno o más compartimentos de muestras 170. El compartimento de muestras 170 puede estar configurado, por ejemplo, para almacenar muestras de fluido y/o tejido. El compartimento de muestras 170 puede estar dispuesto ventajosamente cerca del contenedor de enfriamiento 50 para proporcionar enfriamiento, que puede ser similar o equivalente al enfriamiento proporcionado para el órgano 20.

El aparato 10 puede incluir uno o más cierres a prueba de manipulación 180. Un cierre a prueba de manipulación 180 puede utilizarse para alertar a un usuario de que el aparato 10 se ha abierto en un momento y/o una ubicación no autorizados y/o por una persona no autorizada. La prueba de manipulación puede alertar al usuario para que realice pruebas, exámenes adicionales o similares antes de utilizar el órgano 20 y/o el aparato 10.

Lo que se ha descrito e ilustrado en la presente memoria son formas de realización preferidas de la invención junto con algunas variaciones. Las descripciones y figuras utilizadas en la presente memoria se exponen a modo de ilustración solo y no están previstos como limitaciones. Los expertos en la materia reconocerán que son posibles muchas variaciones dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Aparato (10) para perfundir un órgano (20), que comprende:
 - 5 un contenedor de órganos configurado para contener un órgano (20) en una cubeta (30) del contenedor de órganos;
 - una trayectoria de flujo de perfundido de recirculación;
 - 10 un primer filtro (32) en la trayectoria de flujo de perfundido (70) e integrado con una parte exterior del contenedor de órganos (20) al estar dispuesto dentro de una pared de la cubeta (30) de manera que una circunferencia externa o periferia del primer filtro (32) está entre dos superficies de la pared; y
 - 15 un segundo filtro (34) en la trayectoria de flujo de perfundido (70).
2. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que el segundo filtro (34) está dispuesto aguas abajo del primer filtro (32) en la trayectoria de flujo de perfundido (70).
3. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que el primer filtro (32) es un filtro más grueso que el segundo filtro (34).
4. Aparato (10) según la reivindicación 1, que comprende asimismo un bastidor (60) dispuesto dentro del contenedor de órganos, presentando el bastidor (60) una superficie de soporte de órganos configurada para soportar un órgano (20).
5. Aparato (10) según la reivindicación 4, en el que el contenedor de órganos está configurado para contener un perfundido para formar un baño de perfundido alrededor de un órgano (20) colocado en el bastidor (60).
6. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que el segundo filtro (34) está dispuesto dentro de un conducto de fluido (72) aguas abajo del primer filtro (32).
7. Aparato (10) según la reivindicación 6, en el que el conducto de fluido (72) está en comunicación fluidica con el primer filtro (32).
8. Aparato (10) según la reivindicación 1, que comprende asimismo:
 - 35 una bomba (80) dispuesta entre el primer filtro (32) y el segundo filtro (34) en la trayectoria de flujo de perfundido (70).
9. Aparato (10) según la reivindicación 1, que comprende asimismo:
 - 40 una bomba (80);
 - un sensor de presión (90);
 - un oxigenador (100); y
 - una trampa de burbujas (110).
10. Aparato (10) según la reivindicación 9, en el que la trayectoria de flujo de perfundido (70) comprende un conducto que comienza en el primer filtro (32) y a continuación, pasa, en orden, por la bomba (80), el sensor de presión (90), el segundo filtro (34), el oxigenador (100) y la trampa de burbujas (110) antes de retornar al contenedor de órganos.
11. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que un diámetro del primer filtro (32) está comprendido entre aproximadamente 10,16 y 12,7 centímetros (4 y 5 pulgadas).
12. Aparato (10) según la reivindicación 6, en el que el primer filtro (32) presenta un área que es por lo menos dos veces un área de sección transversal del conducto de fluido (72).
13. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que el contenedor de órganos comprende una parte extendida (42) en la parte inferior del contenedor de órganos y que forma una cámara secundaria entre el primer filtro (32) y un conducto de fluido (72).
14. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que el primer filtro (32) presenta un tamaño de abertura de malla promedio de 100 a 1,000 micrómetros.
15. Aparato (10) según la reivindicación 1, en el que toda la pared de la cubeta está situada en una parte inferior de la cubeta (30).



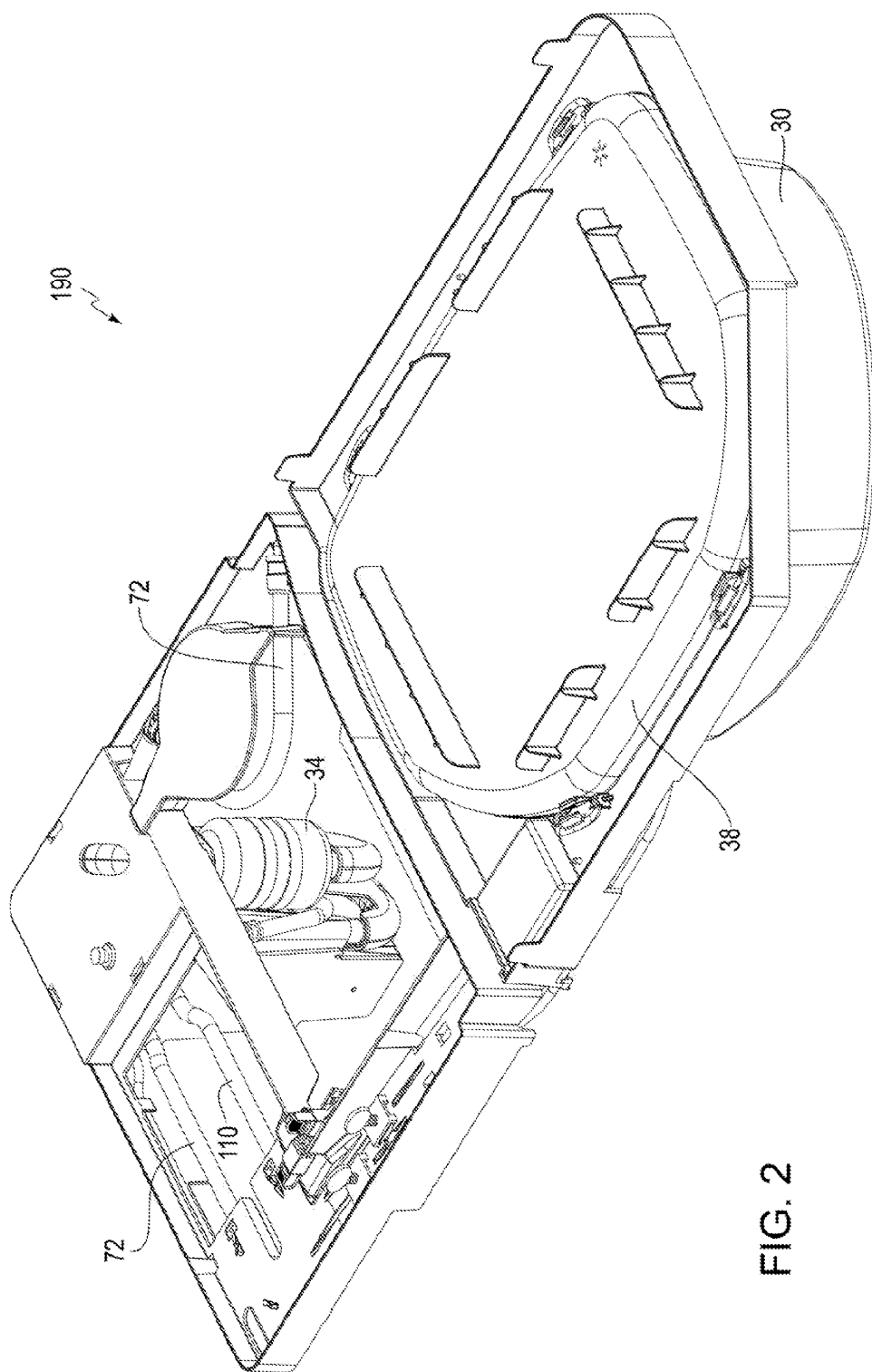


FIG. 2

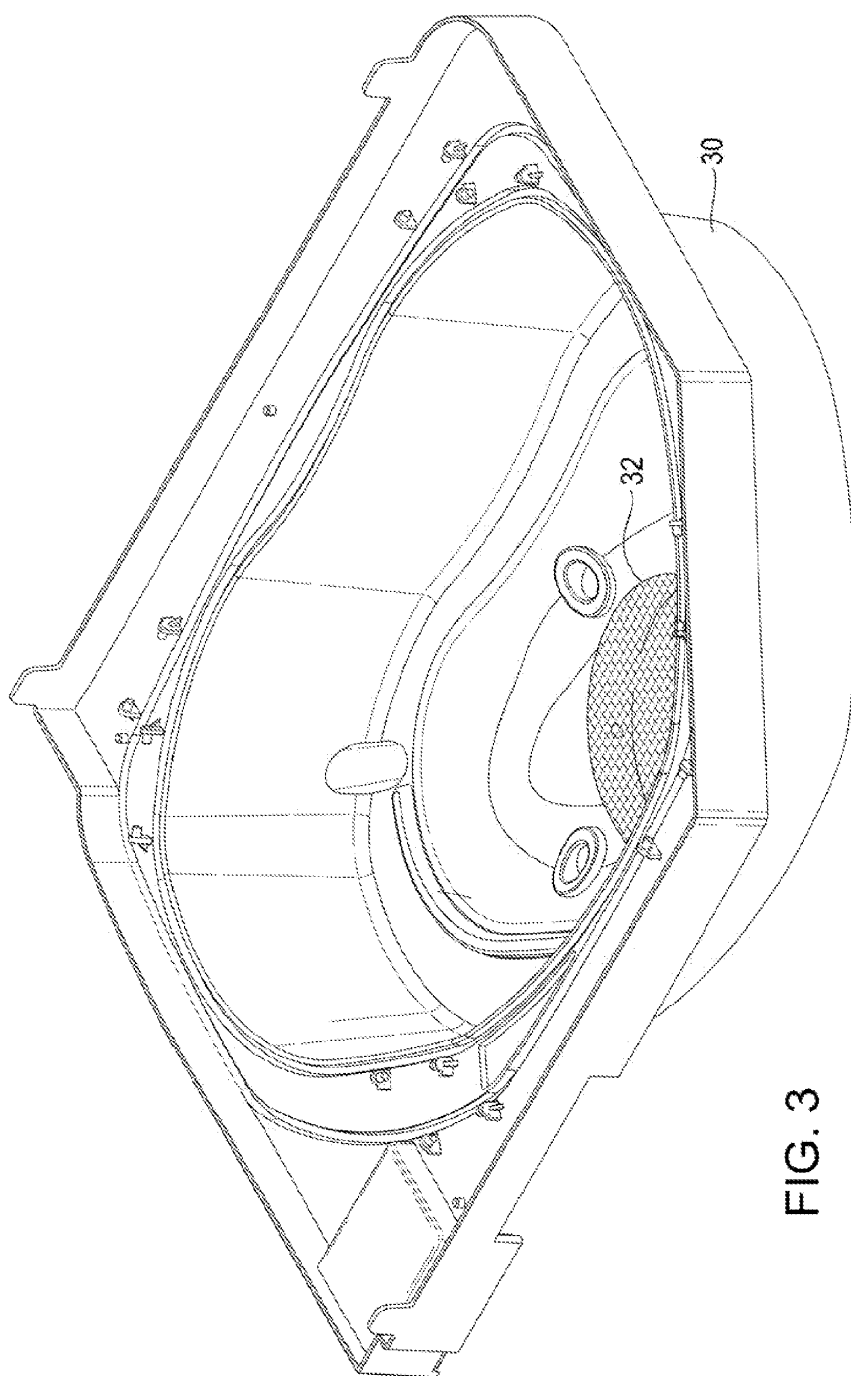


FIG. 3

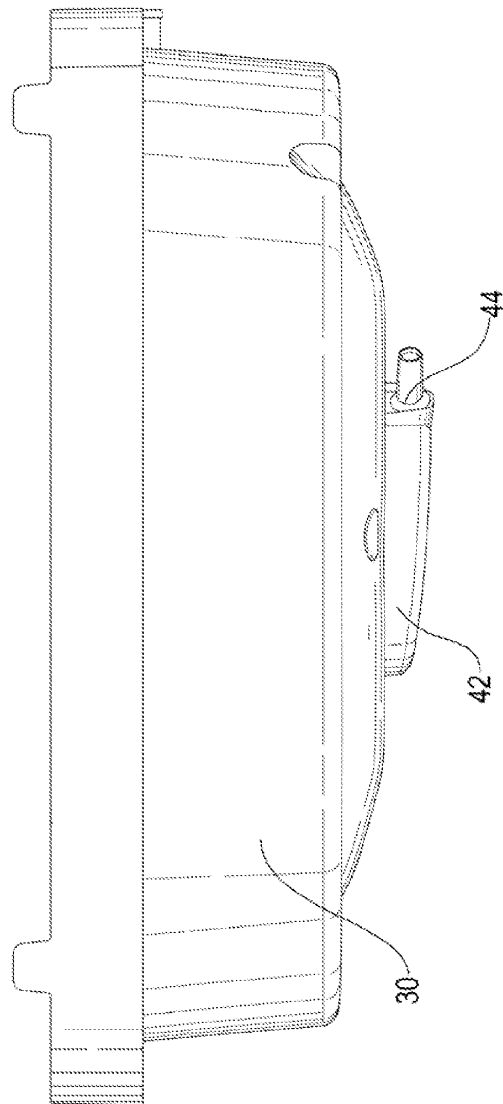


FIG. 4

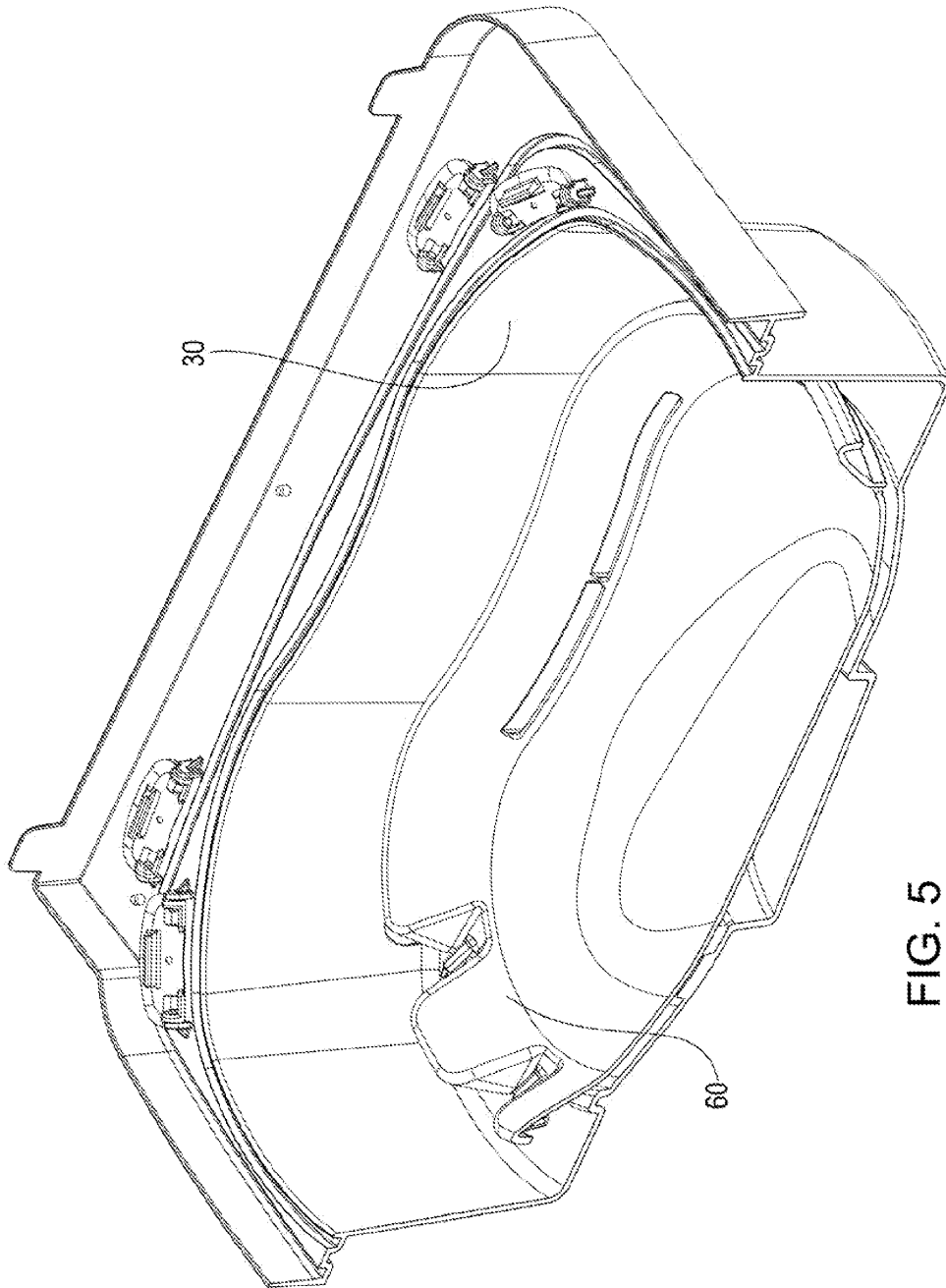


FIG. 5