

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 869 963**

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/US2013/049573**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14011547**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2013 E 13740121 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021 EP 2871944**

54 Título: **Procedimiento de perfusión de un órgano**

30 Prioridad:

10.07.2012 US 201213545281

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

26.10.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KRAVITZ, DAVID;
STEINMAN, CHRISTOPHER P.;
LOUIS, JEFFREY S.;
COPITHORNE, MATTHEW;
OTTS, BRIAN L. y
DEMUYLDER, PETER**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 869 963 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

Procedimiento de perfusión de un órgano

5 Antecedentes

Los campos técnicos relacionados incluyen aparatos de perfusión de órganos capaces de monitorizar, mantener y/o restaurar la viabilidad del/de los órgano(s) y de almacenar y/o transportar el/los órgano(s).

10 Se han desarrollado diversos dispositivos de perfusión para almacenar y/o transportar un órgano. Por ejemplo, la patente US n.º 7.824.848 divulga un ejemplo de un aparato de perfusión de órganos capaz de perfundir un órgano a temperaturas hipotérmicas y/o normotérmicas. El documento US2010092939 divulga un sistema y procedimiento para perfundir un órgano, por ejemplo, un hígado, en el que una bomba fuerza el perfundido al interior del hígado a través de la vena porta y la arteria hepática. Pueden regularse dos válvulas para controlar el flujo de fluido al interior del sistema. En utilización, el sistema de perfusión del hígado puede ajustar la presión y la velocidad de flujo del perfundido que fluye al interior de la arteria hepática y vena porta, y permite un entorno de pruebas repetible y controlable para modelar la pérdida de calor dentro del hígado durante tratamientos de ablación basados en energía.

20 Sumario

Pueden utilizarse aparatos de perfusión para el almacenamiento, transporte, diagnóstico y/o tratamiento de tejido u órganos modificados por ingeniería genética o extraídos, y su fin principal es mantener el órgano o tejido en un estado viable. Sin embargo, es deseable más flexibilidad para permitir a los médicos cambiar parámetros específicos en el aparato de perfusión, por ejemplo, la velocidad de flujo del perfundido a través del órgano o tejido. Las velocidades de flujo pueden ajustarse preferentemente basándose en modelos de investigación y diverso(s) protocolo(s) clínico(s) para garantizar los mejores resultados posibles del órgano o tejido perfundido. Para facilitar la referencia en la presente memoria, el término "órgano" significará órgano y/o tejido a menos que se indique lo contrario.

30 La invención se define en las reivindicaciones. La presente invención proporciona un procedimiento de perfusión de un órgano en el que se altera un equilibrio de flujo del perfundido que fluye al interior de un órgano en una pluralidad de tubos conectados al órgano, por ejemplo, por un médico que utiliza una o más válvulas. Tras alterar el equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos conectados al órgano, el médico tiene la capacidad de medir un efecto sobre el órgano que resulta de la alteración del equilibrio de flujo. Además, el médico tiene preferentemente la capacidad de medir o monitorizar la velocidad de flujo del fluido en la pluralidad de tubos utilizando, por ejemplo, uno o más sensores.

Breve descripción de los dibujos

40 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 aparato de perfusión de órganos a modo de ejemplo que incluye pinzas de control de flujo.

45 la figura 3 es una sección transversal de una vista en perspectiva de un bastidor y una cubeta a modo de ejemplo de un aparato de perfusión de órganos.

Descripción detallada de formas de realización

50 En estas memorias, 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

55 La siguiente divulgación se refiere a un aparato de perfusión, aparato de transporte y/o aparato de almacenamiento para un órgano. Debe apreciarse que, aunque los sistemas y procedimientos 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 para un órgano que va a perfundirse a través de dos o más vías tal como se describe de una manera a modo de ejemplo en esta divulgación.

60 Se conecta un órgano a una pluralidad de tubos para perfundir fluido a través del órgano. El órgano proporcionará de manera innata contrapresión sobre el fluido si la velocidad de flujo del fluido está por encima de un umbral

mínimo. Un procedimiento de perfusión de un órgano incluye conectar un primer extremo de cada uno de una pluralidad de tubos (por ejemplo, dos o más tubos) a un órgano, por ejemplo, por medio de respectivas cánulas, y aplicar una fuerza motriz de fluido al fluido en la pluralidad de tubos para forzar el fluido a través de la pluralidad de tubos al interior del órgano. Una fuerza motriz de fluido es una fuerza que provoca que el fluido fluya, por ejemplo, un diferencial de presión provocado por una bomba, una diferencia de altura o cualquier otra configuración y/o estructura adecuada. Puede establecerse un equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos mediante la fuerza motriz de fluido y la contrapresión innata proporcionada por el órgano. Tras establecerse el equilibrio de flujo, por ejemplo, en condiciones de perfusión normales para el tipo de órgano implicado, el equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos puede alterarse sin alterar la fuerza motriz de fluido que se aplica y sin alterar el órgano.

El primer extremo de cada uno de entre la pluralidad de tubos puede conectarse a diferentes vasos del órgano. Por ejemplo, el primer extremo de cada uno de dos tubos puede conectarse a uno de dos sistemas vasculares del órgano (por ejemplo, uno a la arteria hepática y uno a la vena porta de un hígado).

La fuerza motriz de fluido es una fuerza necesaria para impulsar el fluido a través de la pluralidad de tubos al interior del órgano. La fuerza motriz de fluido puede aplicarse mediante una bomba. La bomba puede ser una bomba de rodillos, una bomba centrífuga, una bomba peristáltica o cualquier bomba que proporcione características de bombeo adecuadas. La bomba puede estar dispuesta preferentemente de manera que no entra en contacto con el fluido perfundido. La fuerza motriz de fluido puede aplicarse bombeando fluido de, por ejemplo, una manera no pulsátil. Alternativamente, el fluido puede bombearse de una manera pulsátil. Además, el fluido puede bombearse en cualquier combinación de maneras no pulsátil y pulsátil. La fuerza motriz de fluido puede aplicarse por otros medios, por ejemplo, una alimentación por gravedad.

Según la invención, el equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos puede alterarse estrechando por lo menos uno de la pluralidad de tubos para restringir el flujo de fluido. Por lo menos una válvula está dispuesta en cada uno de dos de la pluralidad de tubos. Dicha por lo menos una válvula puede accionarse para estrechar el tubo en el que está dispuesta para restringir el flujo de fluido, y de ese modo alterar el equilibrio de flujo entre los tubos. Alternativamente, pueden utilizarse válvulas que permiten que el fluido fluya a través de la propia válvula para controlar el flujo, en lugar de estrechar un tubo. Dicha por lo menos una válvula puede controlarse manualmente y/o controlarse electrónicamente. La configuración puede incluir una pluralidad de válvulas, en la que por lo menos una válvula está dispuesta en cada uno de la pluralidad de tubos, capaz de restringir el flujo de fluido en su respectivo tubo.

Se establece un nuevo equilibrio de flujo tras alterar el equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos. El equilibrio de flujo previo (por ejemplo, un equilibrio de flujo antes de la alteración) puede ser el equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos en condiciones de funcionamiento normales para el órgano específico o para un tipo y/o tamaño dado de órgano, o alternativamente, puede ser un equilibrio de flujo establecido por una alteración previa del equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos. El equilibrio de flujo previo puede ser un equilibrio de flujo controlado manualmente entre la pluralidad de tubos. El nuevo equilibrio de flujo puede establecerse después de un periodo de retardo tras alterar el equilibrio de flujo original, lo que puede producirse debido a la reacción no instantánea del órgano al flujo alterado. El equilibrio de flujo controlado manualmente puede funcionar en conjunto con, por ejemplo, firmware en un controlador adecuado, lo que puede permitir que el médico varíe la velocidad de flujo y/o presión. El procedimiento de perfusión de un órgano puede incluir medir un periodo de tiempo durante el cual se establece el nuevo equilibrio de flujo. Por ejemplo, después de que se altere el equilibrio de flujo previo, el aparato de perfusión y el órgano pueden requerir una cierta cantidad de tiempo antes de que se establezca un nuevo equilibrio de flujo. Por tanto, puede ser ventajoso determinar la cantidad de tiempo que tarda el aparato de perfusión en establecer un nuevo equilibrio de flujo, por ejemplo, con el fin de controlar los sensores para determinar los cambios en la velocidad de flujo y/o presión del fluido en los tubos y/o para determinar cualquier necesidad de ajuste adicional de una o más válvulas. El firmware del aparato, por ejemplo, puede controlar y aumentar la velocidad de flujo y/o presión a lo largo de un periodo de tiempo para evitar exceder los límites (por ejemplo, límites de velocidad de flujo y/o presión preestablecidos).

Las implementaciones a título de ejemplo pueden incluir medir un efecto sobre el órgano que resulta de la alteración del equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos. Por ejemplo, un médico puede realizar pruebas histológicas, patológicas y/o enzimáticas en el órgano, e investigar cómo reaccionar el órgano al cambio de las condiciones. Las implementaciones a modo de ejemplo pueden incluir medir una velocidad de flujo y/o presión del fluido en cada uno de la pluralidad de tubos tras alterar el equilibrio de flujo. Esto puede permitir que el médico determine los cambios en la velocidad de flujo y/o presión del fluido en tiempo real tras alterar el equilibrio de flujo, permitiendo al médico más control y precisión en el cambio y la documentación de los parámetros del aparato de perfusión y las reacciones del órgano. Por ejemplo, puede estar dispuesto por lo menos un sensor en o cerca de por lo menos uno de la pluralidad de tubos y configurado para medir la velocidad de flujo y/o presión de fluido en el tubo. El sensor puede ser opcionalmente un sensor sin contacto tal como un sensor de flujo ultrasónico. El sensor puede controlarse para que funcione de manera continua durante la perfusión. Alternativamente, el sensor puede controlarse para que funcione periódicamente durante la perfusión. El sensor puede estar dispuesto en proximidad estrecha al órgano, por ejemplo, de aproximadamente 2 pulgadas o más desde el órgano. La porción aguas arriba de la pluralidad de tubos entre el sensor y el órgano puede ser una porción de longitud recta o una

porción de longitud no recta. Puede incluirse una pluralidad de sensores. Si se incluye una pluralidad de sensores, opcionalmente, por lo menos un sensor está dispuesto en o cerca de cada uno de la pluralidad de tubos y configurado para medir la velocidad de flujo y/o presión del fluido en el tubo.

5 La figura 1 es un diagrama esquemático de un aparato de perfusión, tal como un aparato de transporte y/o almacenamiento 10, para un órgano 20. El órgano 20 puede ser opcionalmente un hígado, pero puede ser cualquier tejido u órgano humano o animal, natural o modificado por ingeniería genética, sano, lesionado o enfermo que puede perfundirse a través de dos o más trayectorias de entrada del perfundido. El aparato representado incluye una cubeta 30 en la que puede colocarse el órgano. La cubeta 30 puede sostener un bastidor 60 (tal como se muestra en la figura 3), que incluye preferentemente una superficie sobre la cual se dispone preferentemente el órgano 20 cuando el órgano 20 está en el aparato 10. La cubeta 30 puede incluir un primer filtro que puede funcionar como un 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. El aparato 10 o la cubeta 30 pueden incluir también un sensor de temperatura 40 ubicado en o cerca del bastidor 60. Múltiples sensores de temperatura 40 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 de los sensores de temperatura 40, que proporcionan 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 recipiente de refrigerante 50 que puede contener materiales fríos tales como hielo, agua helada, salmuera o similares. El recipiente de refrigerante 50 puede estar unido de manera permanente o extraíble a, o puede ser una parte integral, monolítica del aparato 10. Por tanto, en utilización, el órgano 20 está dispuesto dentro del bastidor 60 y/o la cubeta 30, que está dispuesta dentro del recipiente de refrigerante 50. Preferentemente, cada uno de entre la cubeta 30, el bastidor 60 y el recipiente de refrigerante 50 está configurado, o enchavetado, para ajustarse dentro de su correspondiente componente de acoplamiento en una única orientación. La configuración del recipiente de refrigerante 50, la cubeta 30 y el bastidor 60 puede proporcionar una configuración que proporciona enfriamiento al órgano 20 sin que el contenido del recipiente de refrigerante 50 entre en contacto con el órgano 20 o el bastidor 60. Aunque el recipiente de refrigerante 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 recipiente de refrigerante 50, debe determinarse basándose en el tiempo máximo que va a proporcionarse 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. Dichos componentes, por ejemplo, pueden incluir mallas seleccionables por el usuario que se sujetan al bastidor 60.

Tras pasar a través del filtro, 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, una bomba 80, un sensor de presión 90, un segundo filtro, un oxigenador opcional 100 y una trampa de burbujas 110, cada uno de los cuales se comenta a continuación.

El primer filtro es preferentemente un filtro relativamente grueso (en relación con el segundo filtro). Un filtro grueso de este tipo puede proporcionarse para evitar que partículas grandes, que pueden ser, por ejemplo, subproductos del órgano o del órgano que está extirpándose del donante, entren y obstruyen las trayectorias de fluido del aparato 10. El primer filtro puede ser una parte que forma una sola pieza con la cubeta 30 o el primer filtro puede estar dispuesto en otro lugar en la primera trayectoria de flujo 70 aguas abajo de la cubeta 30. El primer filtro puede ser también un componente diferenciado de la cubeta 30 o dispuesto dentro del conducto de fluido 72.

La primera trayectoria de flujo 70 puede incluir también una bomba 80, u otro cabezal de presión tal como un cabezal de gravedad. La bomba 80 puede ser cualquier bomba que sea adecuada en relación con la perfusión de órganos. La bomba 80 puede incluir una única bomba o múltiples bombas. Los ejemplos de bombas adecuadas pueden incluir bombas accionadas manualmente o accionadas por motor, tales como bombas centrífugas o 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 paralelos (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 manera 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 siendo perfundido.

5 En un procedimiento de perfusión del órgano 20, puede utilizarse la bomba para aplicar una fuerza motriz de fluido al fluido de perfusión en el conducto 72. La bomba 80 puede bombear el perfundido a través del conducto de fluido 72 al interior del órgano 20. La fuerza motriz de fluido debe ser adecuada para bombear el fluido a través del conducto de fluido 72 al interior del órgano 20. Por ejemplo, la fuerza motriz de fluido puede dar como resultado velocidades de flujo de entre 0.3 l/min y 2.0 l/min, ajustables en incrementos de 0.1 l/min. Por ejemplo, la presión de la vasculatura de la vena porta puede ser de entre 5 mm/Hg y 20 mm/Hg, por ejemplo, aproximadamente 10 mm/Hg. Por ejemplo, la vasculatura de la arteria hepática puede ser de entre 20 mm/Hg y 40 mm/Hg, por ejemplo, aproximadamente 30 mm/Hg. Tal como se comentó anteriormente, la bomba 80 puede generar un flujo pulsátil o no pulsátil, o una combinación de flujo pulsátil y no pulsátil.

15 El conducto de fluido 72 incluye una pluralidad de tubos. Por ejemplo, la pluralidad de tubos puede incluir uno o más tubos que se extienden desde la cubeta 30 hasta la trampa de burbujas 110, uno o más tubos que se extienden aguas abajo desde la trampa de burbujas 110 y dos o más tubos que se extienden hasta el órgano 20, tal como un tubo que puede extenderse a lo largo de la trayectoria de flujo portal 120 y conectarse a la vena porta de un hígado, y otro tubo que puede extenderse a lo largo de la trayectoria de flujo hepático 130 y conectarse a la arteria hepática del hígado. La fuerza motriz de fluido a partir de la bomba 80 y la contrapresión proporcionada por el órgano 20 establecen un equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos.

25 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 monitorizar y/o utilizarse para controlar la presión producida a la salida de la bomba por medio de un controlador adecuado 400, que puede incluir un procesador y otra electrónica adecuada para hacer funcionar el software. Por ejemplo, el controlador 400 puede controlar el sensor de presión 90 para monitorizar de manera periódica o continua la presión del fluido que fluye fuera de la bomba 80. Si el controlador 400 recibe una señal del sensor de presión 90 de que la presión del fluido está fuera de un intervalo predeterminado, el controlador puede controlar la bomba 80 para detener el bombeo de fluido, y puede también apagar algunas o todas las demás características activas del aparato de perfusión y/o proporcionar una señal de advertencia al médico.

35 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 incluir 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 formar una sola pieza con el 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.

45 La trayectoria de flujo 70 puede incluir una trampa de burbujas 110. La trampa de burbujas 110 separa preferentemente unas 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.

50 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 más 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 del controlador 400.

60 La trampa de burbujas 110 puede incluir un sensor de nivel 112. 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.

65 La trampa de burbujas 110 puede presentar cualquier número de salidas, según sea necesario o se desee 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. Las diversas trayectorias pueden extenderse directamente desde la trampa de burbujas 110 o desde un colector o tubos articulados aguas abajo de la trampa de burbujas 110.

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; sensores de burbujas 124, 134; sensores de flujo 126, 136; pinzas de control de flujo 127, 137; y sensores de presión 128, 138. Cada componente similar puede funcionar de una manera similar, y tales pares de componentes pueden ser opcionalmente idénticos estructural y/o funcionalmente para reducir los costes de fabricación.

Las válvulas 122, 132 pueden ser unas 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.

Opcionalmente, los sensores de burbujas 124, 134 son sin contacto, por ejemplo, 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.

Los sensores de presión 128, 138 opcionales pueden constituir un conjunto de sensores en el aparato 10 que detectan de manera continua o periódica la presión del flujo de perfusión en los tubos que se extienden hasta el órgano 20, tal como la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. Los sensores de presión 128, 138 pueden estar dispuestos en o cerca de la trayectoria del perfundido, y puede utilizarse cualquier sensor de presión adecuado contemplado por un experto habitual en la materia. Los sensores de presión 128, 138 pueden estar dispuestos en proximidad estrecha al órgano 20. Por ejemplo, Los sensores de presión 128, 138 pueden estar situados en los tubos aguas arriba de, o incluso en, cánulas unidas a la vasculatura del órgano 20. Los sensores de presión 128, 138 pueden estar ubicados aguas abajo de las pinzas de control de flujo 127, 137. Los sensores de presión 128, 138 pueden estar ubicados en, por ejemplo, una placa de circuito impreso situada en el aparato 10 (por ejemplo, situada en una porción plana, de pestaña de la cubeta 30). Los sensores de presión 128, 138 próximos al órgano 20 pueden proporcionar mediciones más precisas de la presión en la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130 que los sensores de presión 128, 138 alejados del órgano. El aumento del tamaño de los tubos puede permitir que los sensores de presión 128, 138 estén ubicados lejos del órgano 10 al tiempo que proporcionan todavía suficiente precisión. Si los sensores de presión 128, 138 están en comunicación de fluido con el perfundido, son preferentemente desechables y fácilmente extraíbles del aparato 10.

Los sensores de flujo 126, 136 opcionales constituyen un conjunto de sensores en el aparato 10 que detectan de manera periódica o continua la velocidad de flujo del flujo de perfusión en los tubos que se extienden hasta el órgano 20, tal como la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. Por ejemplo, uno de los dos sensores de flujo 126, 136 está dispuesto en cada uno de los dos tubos, cada uno de los sensores de flujo 126, 136 configurados para medir la velocidad de flujo del fluido en cada uno de los dos tubos. Los sensores de flujo 126, 136 pueden estar configurados para medir la velocidad de flujo en tiempo real del perfundido. Los sensores de flujo 126, 136 pueden ser sensores ultrasónicos de tiempo de tránsito, pero puede utilizarse cualquier sensor adecuado contemplado por un experto habitual en la materia. Tal como se comentó anteriormente, los sensores ultrasónicos pueden ser ventajosos porque no están en comunicación de fluido con el perfundido y por tanto pueden reutilizarse. Los sensores de flujo 126, 136 están dispuestos preferentemente en proximidad estrecha al órgano con el fin de determinar de manera más precisa la velocidad de flujo del perfundido, pero están preferentemente dispuestos aguas arriba de los sensores de presión 128, 138 en la dirección de flujo de perfundido. Los sensores de flujo 126, 136 pueden estar ubicados aguas abajo de la trampa de burbujas 110. Por ejemplo, en la trayectoria de flujo portal 120, puede colocarse un sensor de flujo aguas arriba del sensor de burbujas 134, o alternativamente puede colocarse aguas abajo del sensor de burbujas 134. Por ejemplo, en la trayectoria de flujo hepático 130, puede colocarse un sensor de flujo aguas arriba del sensor de burbujas 124, o aguas abajo del sensor de burbujas 124. En un procedimiento de perfusión del órgano 20, los sensores de flujo 126, 136 pueden utilizarse para medir una velocidad de flujo del flujo de perfusión a través de una pluralidad de tubos del conducto de fluido adecuado 72 antes y/o después de, por ejemplo, una alteración del equilibrio de flujo entre la pluralidad de tubos.

Opcionalmente, el controlador 400 puede proporcionar regulación del volumen, velocidad y/o presión del flujo que alcanza el órgano 20, por ejemplo, controlando la bomba 80, la trampa de burbujas 110, las válvulas 122, 132 y/o las pinzas de control de flujo 127, 137. Por ejemplo, el controlador 400 puede controlar la bomba 80 para aplicar

una fuerza motriz de fluido al fluido de perfusión que fluye a través de los tubos. Por ejemplo, el controlador 400 puede controlar el funcionamiento de la trampa de burbujas 110 para ventilar el gas y reducir o eliminar la pulsatilidad del flujo de perfundido. Por ejemplo, el controlador 400 puede controlar las válvulas 122, 132 para reducir o cerrar el flujo de fluido que sale de la trampa de burbujas 110. Por ejemplo, tal como se comentó anteriormente, el controlador 400 puede controlar las pinzas de control de flujo 127, 137 para ajustar de manera fina la velocidad de flujo en uno o ambos de los tubos que se extienden hasta el órgano 20. El controlador 400 puede utilizarse también para controlar otros aspectos del aparato 10. Las pinzas de control de flujo 127, 137 (tal como las pinzas a modo de ejemplo mostradas en la figura 2) pueden utilizarse para ajustar de manera fina la velocidad de flujo en uno o ambos de los tubos que se extienden hasta el órgano 20, tal como la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130.

La pinza de control de flujo 127 puede estar dispuesta en el conducto de fluido 72 entre la trampa de burbujas 110 y el órgano 20 por medio de la trayectoria de flujo portal 120, y la pinza de control de flujo 137 puede estar dispuesta en el conducto de fluido 72 entre la trampa de burbujas 110 y el órgano 20 por medio de la trayectoria de flujo hepático 130. Las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden desprenderse del aparato. Las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden estar dispuestas en cualquier lugar a lo largo de los tubos de la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. Preferentemente, las pinzas de control de flujo 127, 137 están dispuestas entre los sensores de flujo 126, 136 y los sensores de presión 128, 138 en la dirección de flujo de perfundido.

Las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden ser válvulas de pellizco, o cualquier otra válvula apreciada por un experto en la materia, que funcionan reduciendo o cerrando el flujo. Tal como se comentó anteriormente, las válvulas de pellizco pueden ser ventajosas porque no están en comunicación de fluido con el perfundido. Un experto en la materia puede utilizar cualquier dispositivo de control de flujo (por ejemplo, una válvula tal como la pinza 127, 137) que es adecuado para ajustar de manera fina la velocidad de flujo en los tubos. Las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden ser o bien desechables, o bien reutilizables.

Según la invención, las pinzas de control de flujo 127, 137 puede controlarlas un usuario para alterar la velocidad de flujo y/o presión del perfundido en la trayectoria de flujo portal 120 y/o la trayectoria de flujo hepático 130. Por ejemplo, inicialmente, las pinzas de control de flujo 127, 137 puede controlarlas el usuario basándose en un protocolo predeterminado partiendo de una condición en la que están completamente abiertas o completamente cerradas. El usuario puede accionar las pinzas de control de flujo 127, 137 para anular la velocidad de flujo y/o presión del perfundido producidas por el órgano y/o la bomba 80. En un procedimiento de perfusión del órgano 20, las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden utilizarse para alterar el equilibrio de flujo entre dos tubos del conducto de fluido adecuado 72 sin alterar la fuerza motriz de fluido que se aplica, por ejemplo, mediante la bomba 80. Por ejemplo, el equilibrio de flujo entre los dos tubos puede alterarse seleccionando y accionando (por ejemplo, controlando manualmente) por lo menos una de las pinzas de control de flujo 127, 137 para estrechar por lo menos uno de los dos tubos. Tras alterar el equilibrio de flujo, puede establecerse un nuevo equilibrio de flujo. Puede pasar un periodo de tiempo antes de que se establezca el nuevo equilibrio de flujo, y el controlador 400 puede medir el periodo de tiempo.

El aparato 10 puede incluir componentes opcionales en forma de dispositivos, tales como dispositivos mecánicos y/o eléctricos, y/o programación informática. El aparato 10 incluye un detector (por ejemplo, un sensor óptico, un interruptor mecánico, un sensor de efecto Hall o cualquier otro componente adecuado apreciado por un experto en la materia) y opcionalmente firmware integrado para comunicarse con, por ejemplo, un chip legible por ordenador, para detectar la presencia o ausencia de las pinzas de control de flujo 127, 137, otros mecanismos de válvula y/u otros componentes. El detector está configurado para detectar un componente opcional del aparato (las pinzas de control de flujo 127, 137 y opcionalmente otros componentes, tal como se comentó anteriormente), y puede proporcionar una señal al controlador indicativa de la presencia del componente opcional. El componente opcional puede ser parte de un componente desechable utilizado con el aparato. El componente opcional puede ser programación para el controlador 400. El componente opcional puede ser un dispositivo electrónico, y el dispositivo electrónico puede ser parte del componente desechable para su utilización con el aparato.

El chip legible por ordenador puede estar programado con, por ejemplo, un identificador (por ejemplo, un número de serie) que indicará al aparato 10 que va a utilizarse un modelo de pinza de control de flujo manual. El modelo puede estar programado con software único que permitiría al usuario utilizar diferentes modos de funcionamiento. El modelo puede estar programado con software que permite al usuario programar una velocidad de flujo y/o régimen de control específicos en dos tubos independientes entre sí. El modelo puede estar programado con software que permite a un usuario establecer una parada brusca de límite de presión, o permite al usuario establecer un modo de "presión preferida" que permite que la velocidad de flujo fluctúe al tiempo que se mantiene un punto de ajuste dado para la presión. El aparato 10 puede controlarse basándose en un primer modo de funcionamiento cuando el detector no detecta la presencia de las pinzas de control de flujo 127, 137 en los tubos. El primer modo de funcionamiento puede permitir que el órgano 20 y la bomba 80 controlen la velocidad de flujo y/o presión del perfundido en la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130. El aparato 10 puede controlarse basándose en un segundo modo de funcionamiento cuando el detector detecta la presencia de las pinzas de control de flujo 127, 137 en los tubos. El segundo modo de funcionamiento puede permitir al usuario ajustar las pinzas de control de flujo 127, 137 para anular la velocidad de flujo y presión producidas por el órgano 20 y/o el controlador 400. Las pinzas de control de flujo 127, 137 pueden ajustarse manualmente, por ejemplo. La

configuración puede ser ventajosa porque permite a un médico anular, por ejemplo, velocidades de flujo predeterminadas en la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130, y en su lugar hacer funcionar el aparato 10 en condiciones diferentes. Esto permite a un médico disponer de flexibilidad adicional para cambiar parámetros específicos del aparato 10, por ejemplo, la velocidad de flujo del perfundido a través del órgano. Por ejemplo, esto puede ser ventajoso para médicos que desean explorar velocidades de flujo y/o presiones que no están basadas en un algoritmo preprogramado proporcionado con el aparato 10 para establecer una velocidad de flujo y/o presión, y en su lugar pueden desear evaluar esquemas de control y/o perfusión alternativos para determinar desenlaces clínicos. El segundo modo de funcionamiento puede cambiar el funcionamiento de los componentes del aparato 10. Por ejemplo, pueden desactivarse alarmas, o pueden cambiarse modos de funcionamiento, tal como la rapidez con la que funciona la bomba 80 y/o la frecuencia con la que los sensores muestrean datos.

Cuando el detector detecta la presencia de una o ambas de las pinzas de control de flujo 127, 137 en los tubos, el aparato 10 se controla basándose en el segundo modo de funcionamiento que permite que el usuario ajuste una o más de las pinzas de control de flujo 127, 137 para anular la velocidad de flujo producida por la bomba 80, el órgano 20 y/o el controlador 400. Los sensores de presión 128, 138 pueden estar configurados para detectar la velocidad de flujo del perfundido de manera continua, periódica o después de que el usuario ajuste una o más de las pinzas de control de flujo 127, 137. Además, o alternativamente, los sensores de flujo 126, 136 pueden estar configurados para detectar la velocidad de flujo del perfundido de manera continua, periódica o después de que el usuario ajuste una o más de las pinzas de control de flujo 127, 137. La detección de la velocidad de flujo inmediatamente después del ajuste de una o más de las pinzas de control de flujo 127, 137 puede ser ventajosa porque la salida de los sensores de presión 128, 138 puede ser imprecisa o estar retardada inmediatamente después del ajuste por el usuario de las pinzas de control de flujo 127, 137. Por tanto, cuando las pinzas de control de flujo 127, 137 se accionan, el aparato 10 puede basarse en los sensores de flujo 126, 136 como sensores de respaldo para determinar de manera más precisa la velocidad de flujo y/o presión del perfundido.

Tal como se comentó anteriormente, en el flujo autorregulado en el que el órgano 20 y la bomba 80 controlan la cantidad de flujo que se divide entre la trayectoria de flujo portal 120 y la trayectoria de flujo hepático 130, los sensores de presión 128, 138 proporcionan una 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 y la trayectoria de flujo hepático 130 exceda un umbral predeterminado, el aparato 10 puede detener y/o reducir automáticamente la velocidad de flujo y/o presión proporcionada por la bomba 80 para evitar el daño al órgano. Por ejemplo, si el controlador 400 determina que la presión en la trayectoria de flujo portal 120 y/o la trayectoria de flujo hepático 130 excede un intervalo predeterminado, el controlador 400 puede controlar la bomba 80 para ralentizar o detener el funcionamiento y proporcionar una señal de advertencia al usuario. Si el controlador 400 determina que la presión en un tubo (por ejemplo, de la trayectoria de flujo portal 120 o la trayectoria de flujo hepático 130), y no ambos tubos, excede el intervalo predeterminado, el controlador 400 puede ajustar opcionalmente la pinza de control de flujo 127, 137 dispuesta en el tubo para aliviar la sobrepresión. Además, o alternativamente, los sensores de presión 128, 138 pueden utilizarse para generar señales de advertencia al usuario y/o al controlador 400 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. Por ejemplo, el perfundido puede fluir libremente fuera del órgano y recogerse en la cubeta 30.

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, opcionalmente 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 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. El compartimento de muestras 10 puede estar configurado, por ejemplo, para almacenar muestras de fluido y/o tejido. El compartimento de muestras puede estar dispuesto ventajosamente cerca del recipiente de refrigerante 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 80. Un cierre a prueba de manipulación 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.

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. Dichos artículos desechables pueden incluirse en un kit o envase comercializable. Esto permite que los componentes esterilizados, desechables sean componentes “de una sola utilización”. Es decir, una vez que se coloca un órgano 20 en la cubeta 70, tales componentes esterilizados, desechables pueden descartarse sin utilizarse para otro órgano. Por ejemplo, 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 implementaciones a modo de ejemplo, los tubos, el filtro, el oxigenador y la trampa de burbujas se embalan juntos de una manera preconfigurada para colocarse en una disposición de trayectoria de flujo de partes de ubicación fija en el aparato 10, 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. Por consiguiente, el aparato de perfusión de órganos 10 mantiene una esterilidad estricta y evita la contaminación de un órgano 20 que está perfundiéndose en el aparato 10. Los componentes del aparato 10 que no son desechables pueden seleccionarse de manera que puedan reutilizarse indefinidamente. Si los sensores de flujo 126, 136 y las pinzas de control de flujo 127, 137 (o cualquier otro dispositivo de control de flujo, por ejemplo, válvulas) están diseñados para entrar en contacto con el perfundido, son preferentemente desechables y pueden embalarsen en el kit.

Lo que se ha descrito e ilustrado en la presente memoria son implementaciones preferidas a modo de ejemplo de la invención junto con algunas variaciones. Los términos, descripciones y figuras utilizados 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 adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de perfusión de un órgano o tejido *ex vivo*, comprendiendo el procedimiento:

5 conectar un conducto (72) al órgano o tejido, comprendiendo el conducto una pluralidad de tubos, y estando un primer extremo de cada uno de entre por lo menos dos de dichos tubos conectado al órgano o tejido;

10 aplicar una fuerza motriz de fluido a un fluido de perfusión en los dos tubos para forzar el fluido a través de los dos tubos al interior del órgano o tejido para perfundir el órgano o tejido; y

15 permitir que se establezca un equilibrio de flujo entre los dos tubos mediante la fuerza motriz de fluido y la contrapresión generada por el órgano o tejido que está siendo perfundido, estando el procedimiento caracterizado asimismo por:

20 disponer por lo menos una válvula en cada uno de los dos tubos;

25 detectar con un detector la presencia o ausencia de dicha por lo menos una válvula en cada uno de los dos tubos, estando el detector configurado para proporcionar una señal indicativa de la presencia o ausencia de dicha por lo menos una válvula en cada uno de los dos tubos a un controlador; y

30 si se detecta por lo menos una válvula, entonces accionar manualmente dicha por lo menos una válvula para estrechar por lo menos uno de los dos tubos para alterar el equilibrio de flujo entre los dos tubos sin alterar la fuerza motriz de fluido que se aplica, en el que

35 el controlador está configurado para controlar la perfusión del órgano o tejido *ex vivo* según un primer modo de funcionamiento cuando el detector no detecta la presencia de dicha por lo menos una válvula de los dos tubos, permitiendo el primer modo de funcionamiento que el órgano o tejido y una bomba que genera la fuerza motriz de fluido controlen la velocidad de flujo y/o presión del fluido de perfundido en los dos tubos; y

40 el controlador está configurado para controlar la perfusión del órgano o tejido *ex vivo* según un segundo modo de funcionamiento diferente cuando el detector detecta la presencia de dicha por lo menos una válvula en cada uno de los dos tubos, permitiendo el segundo modo de funcionamiento que un usuario ajuste una o más de entre dicha por lo menos una válvula en cada uno de los dos tubos para anular la velocidad de flujo y/o la presión producida por el órgano o tejido y la bomba.

45 2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo permitir que se establezca un nuevo equilibrio de flujo tras alterar el equilibrio de flujo entre los dos tubos.

50 3. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende asimismo medir un periodo de tiempo durante el cual se establece un nuevo equilibrio de flujo.

55 4. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo medir un efecto en el órgano o tejido que resulta de la alteración del equilibrio de flujo entre los dos tubos.

60 5. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo medir la velocidad de flujo del fluido en cada uno de los dos tubos inmediatamente tras alterar el equilibrio de flujo.

65 6. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo:

70 monitorizar la presión del fluido que fluye a través de los dos tubos, y

75 si la presión del fluido que fluye a través de por lo menos uno de los dos tubos excede una presión predeterminada, automáticamente detener la fuerza motriz de fluido.

80 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que:

85 solo se acciona una válvula para alterar el equilibrio de flujo; y

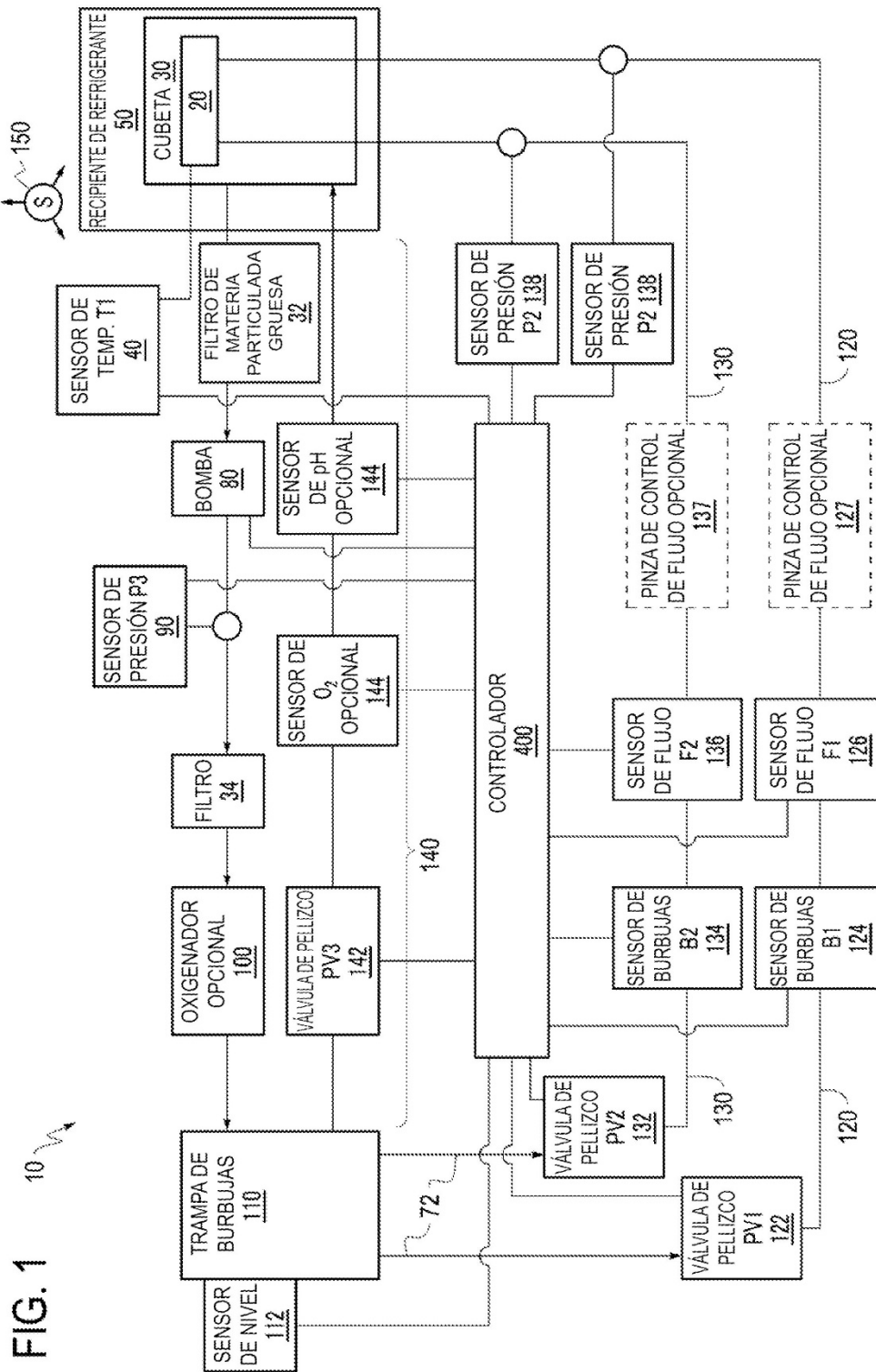
90 el procedimiento comprende asimismo:

95 monitorizar la presión del fluido que fluye a través de los dos tubos, y

100 si la presión del fluido que fluye a través de por lo menos uno de los dos tubos excede una presión predeterminada, liberar automáticamente la válvula accionada para reducir la presión.

105 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el segundo modo de funcionamiento desactiva una o más

alarmas, cambia la rapidez con la que funciona la bomba, y/o cambia la frecuencia a la que los sensores muestrean los datos.



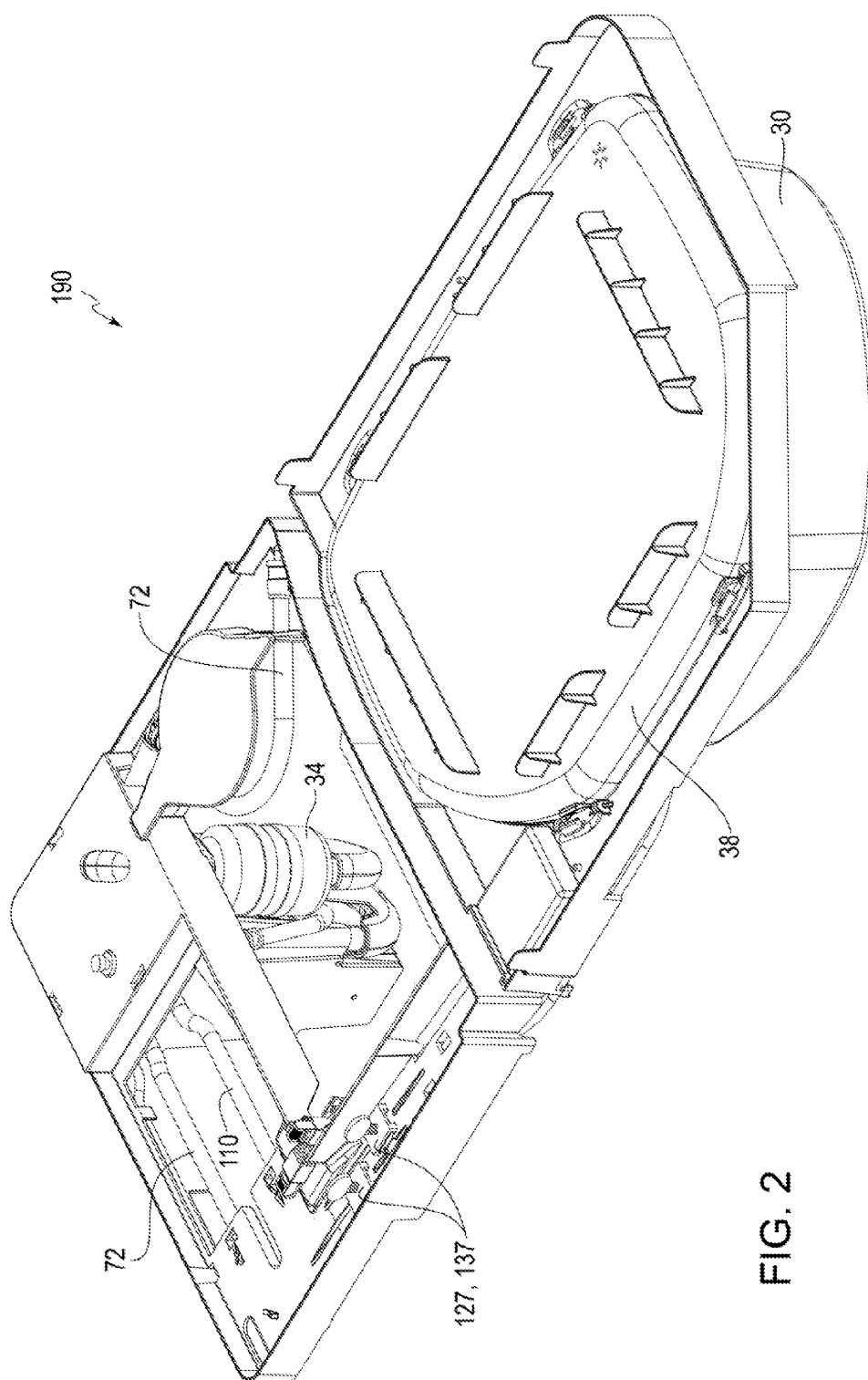


FIG. 2

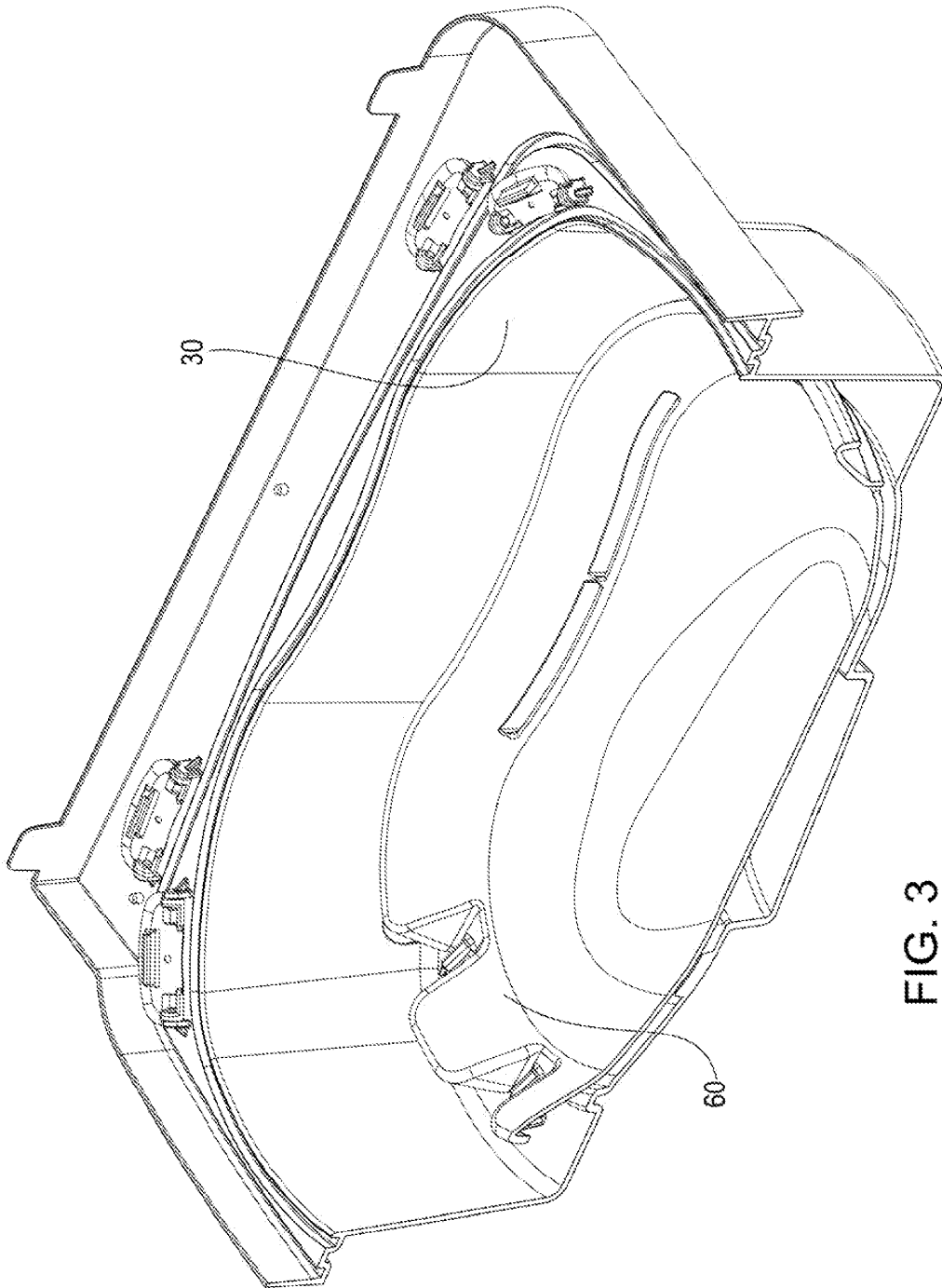


FIG. 3