

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 886 331**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 1/02</b>	(2006.01)
<b>G06Q 10/08</b>	(2012.01)
<b>G01N 33/487</b>	(2006.01)
<b>G01N 33/483</b>	(2006.01)
<b>G16H 10/40</b>	(2008.01)
<b>G16H 50/30</b>	(2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/US2013/054365**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14026128**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13827366 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.06.2021 EP 2897459**

54 Título: **Procedimientos y sistemas para evaluar la salud de órganos ex-vivo**

30 Prioridad:

**10.08.2012 US 201213572332**

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

**17.12.2021**

73 Titular/es:

**PARAGONIX TECHNOLOGIES INC. (100.0%)  
639 Granite Street  
Braintree, MA 02184, US**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, LISA, MARIA y  
JUDSON, JARED, ALDEN**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN SANTOS, Victoria Sofia**

**ES 2 886 331 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

5 Procedimientos y sistemas para evaluar la salud de órganos ex-vivo

Campo de la invención

10 La invención se refiere, en general, a procedimientos para evaluar la viabilidad de un órgano destinado a trasplante después de que el órgano ha sido extraído del donante.

Antecedentes

15 Aproximadamente 115000 estadounidenses esperan actualmente por la donación de un órgano. Sus afecciones van desde enfermedades cardíacas hasta cáncer, defectos de nacimiento y lesiones de combate. Si bien aproximadamente 80 estadounidenses por día reciben trasplantes de órganos, otros 18 por día mueren esperando un órgano sano que sea compatible (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Red de adquisición y trasplante de órganos; <http://optn.transplant.hrsa.gov/>).

20 Si bien se necesitan más donantes, también se necesitan mejores procedimientos para preservar los órganos donados y evaluar la viabilidad entre la extracción y el trasplante. En algunos casos, los órganos caducan por razones puramente logísticas, es decir, no pueden entregarse al destinatario previsto dentro del plazo establecido. Por ejemplo, los corazones que se conservan mediante almacenamiento estático en frío (por ejemplo, una hielera) no se pueden trasplantar después de cuatro horas de isquemia (falta de suministro de sangre) por temor a que el corazón no funcione en el receptor. En consecuencia, los retrasos debido a los atascos por tráfico y debido al clima pueden hacer que un órgano que de otro modo sería "perfecto" no se utilice. Las deficiencias del almacenamiento de órganos estáticos en frío se han abordado mediante una serie de innovaciones recientes, como las que se describen en la patente de los Estados Unidos de América número 13/420,962, "Aparato para oxigenación y perfusión de tejido para la preservación de órganos", solicitada el 15 de marzo de 2012.

25 La "franja de tiempo" para el trasplante de órganos es algo arbitraria, sin embargo, se debe a que la salud general del órgano donante puede variar sustancialmente en el momento de la extracción. Por ejemplo, al corazón de un hombre de 50 años que murió de Alzheimer probablemente no le irá tan bien en condiciones isquémicas como al corazón de un atleta de 18 años que murió en un accidente de tráfico. Ciertamente, si fuera posible evaluar la viabilidad de los órganos durante y/o después del transporte, se trasplantarían más órganos que estuvieran fuera de esa franja de tiempo estándar para el transporte.

30 Además de controlar la viabilidad de los órganos de donantes "sanos", las técnicas de evaluación fiables también podrían aumentar el número total de órganos de donantes disponibles. Tal y como se mencionó anteriormente, la demanda de órganos de donantes supera con creces la oferta. Esta discrepancia ha llevado a los médicos a reevaluar qué constituye un órgano utilizable. Durante muchos años, los órganos solo se consideraron para trasplante si la muerte cardíaca no había precedido a la extracción o si la extracción se llevó a cabo inmediatamente después de la muerte cardíaca, los denominados donantes de "corazón palpitante". En consecuencia, los órganos de donantes generalmente solo se extrajeron de pacientes que murieron en un hospital capaz de proporcionar soporte vital en el momento de la muerte.

35 Una nueva investigación sobre los donantes con criterios extendidos (ECD por sus siglas en inglés de "*expanded criteria donors*") y la donación después de la muerte cardíaca (DCD por sus siglas en inglés de "*donation after cardiac death*") sugiere que muchos órganos que se descartan pueden ser viables para el trasplante. Por ejemplo, hoy en día se extraen y trasplantan riñones de donantes mayores de 60 años o mayores de 50 años con antecedentes de hipertensión. Además, los riñones se pueden extraer de donantes que llegan al hospital con reanimación continua después de un paro cardíaco, pero sin indicios de supervivencia. Las donaciones de riñón, en particular, han superado el límite para la extracción de donantes porque un receptor que se somete a un trasplante fallido puede mantenerse en diálisis indefinidamente hasta que se identifique una nueva compatibilidad.

40 No obstante, los médicos han extraído con éxito hígados de los grupos ECD y DCD, y muchos abogan por que este grupo de donantes se amplíe aún más para incluir pulmones, páncreas e incluso corazones. Véase Steinbrook, "Donación de órganos después de una muerte cardíaca" [*Organ Donation After Cardiac Death*,], *New England Journal of Medicine*, 357; 3, 210-13 (2007). Los sistemas capaces de aumentar el tiempo de transporte de los órganos y al mismo tiempo supervisar la viabilidad de los órganos podrían aumentar sustancialmente la reserva de órganos disponibles.

65 El documento US 6046046A describe un aparato de perfusión de órganos que incluye una cámara de conservación para almacenar el órgano y un circuito de perfusión para proporcionar un fluido oxigenado al órgano y llevar el fluido

agotado fuera del órgano.

El documento WEEGMAN B P ET AL, "Evaluación continua de la viabilidad en tiempo real de los riñones basada en el consumo de oxígeno", PROCEDIMIENTOS DE TRASPLANTE, ELSEVIER INC, ORLANDO, FL; Estados Unidos, vol. 42, no. 6, ISSN 0041-1345, (20100701), páginas 2020 - 2023 describe procedimientos de perfusión de máquina hipotérmica.

El documento WO 2011/038251A1 describe un dispositivo de preservación de perfusión pulsátil basado en fluidos que incluye un compartimiento de almacenamiento, una tapa y una membrana permeable al gas para oxigenar el perfundido y hacer fluir el perfundido oxigenado dentro o alrededor de un órgano almacenado

### Sumario

La invención proporciona procedimientos para evaluar la viabilidad de un órgano que puede usarse para trasplante. En particular, midiendo la tasa de consumo de oxígeno del órgano, cuando el órgano está perfundido con un líquido que contiene oxígeno, es posible determinar la salud general del órgano y su viabilidad para el trasplante. Con los procedimientos de la invención será posible evaluar un órgano de trasplante (por ejemplo, corazón, riñón, pulmón, hígado, páncreas) en todas las etapas; desde la extracción hasta el trasplante. Esto permitirá a los profesionales médicos validar y luego usar órganos que de otro modo se descartarían porque el órgano estuvo fuera del cuerpo del donante durante demasiado tiempo o porque el órgano era de un donante de criterio extendido. Además, la invención ahorrará recursos en caso de que el órgano expire prematuramente. Por ejemplo, si un órgano de un donante expira durante el transporte, el personal de transporte puede comunicarse con el hospital y decirle al equipo de transporte que se retire y no someta al receptor del trasplante a tratamientos innecesarios, por ejemplo, la anestesia.

Además de los procedimientos de evaluación de un órgano, la invención proporciona sistemas para la perfusión simultánea de órganos de donantes con solución de conservación oxigenada y control del consumo total de oxígeno del órgano. Este sistema permitirá que un órgano se mantenga viable durante más tiempo y permitirá a los usuarios (por ejemplo, equipos de transporte) controlar la salud del órgano durante el transporte. Además, algunos sistemas son capaces de monitorear el consumo de oxígeno durante la preservación y luego usar los datos de consumo para alterar la temperatura de perfusión, el caudal, la presión, etc., del sistema de preservación, optimizando así las condiciones de preservación del órgano. En algunas realizaciones, el sistema proporciona una presión variable en el tiempo a la solución de conservación, imitando así las diferencias de presión que se encontrarían en la vasculatura.

La invención también proporciona procedimientos para predecir una tasa de filtración glomerular de un riñón perfundiéndolo con una solución oxigenada y controlando la tasa de consumo de oxígeno del riñón. La tasa de consumo de oxígeno se puede comparar con una medida estándar, como una tasa de consumo de riñón funcional, para predecir una tasa de filtración glomerular. Por ejemplo, una tasa de consumo de oxígeno medida de  $2,5 \mu\text{O}_2 / \text{min} / \text{g}$  de masa de órganos o más puede predecir una tasa de filtración glomerular de  $0,05 \text{ ml de líquido} / \text{min} / \text{g}$  de masa de órganos o más. Una extensión de este procedimiento es utilizar la tasa de filtración glomerular prevista para determinar si un riñón de un donante es adecuado para el trasplante, por ejemplo, cuando el riñón del donante es de un donante con criterios extendidos (ECD) o de una donación después de muerte cardíaca (DCD).

Los procedimientos y sistemas descritos en este documento generalmente son aplicables a órganos, tales como corazones, pulmones, hígados, páncreas y riñones. En particular, los procedimientos serán útiles para evaluar y monitorear corazones y riñones. No obstante, los conceptos de la invención son ampliamente aplicables a cualquier sistema que contenga células que sobrevivan mediante la respiración. Por lo tanto, es posible monitorear la salud de los tejidos u otras partes del cuerpo monitoreando el consumo de oxígeno.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama simplificado de una realización de la invención.

La figura 2 es un diagrama de una realización de un dispositivo de perfusión para usar con una realización de la invención.

La figura 3 es un diagrama de despiece de una tapa de perfusión para su uso con una realización de la invención.

La figura 4 es un diagrama de un sistema neumático adecuado para su uso con una realización de la invención.

La figura 5 es un dibujo esquemático de un sistema de flujo adecuado para su uso con una realización de la

invención.

La figura 6 es un dibujo esquemático de un sistema de flujo adecuado para su uso con una realización de la invención.

5 La figura 7 es un diagrama de flujo de un sistema de control adecuado para su uso con una realización de la invención.

10 La figura 8 es un diagrama de flujo de un procedimiento para calcular la tasa de flujo del órgano y la resistencia de los órganos según una realización.

La figura 9 es un diagrama de flujo de un procedimiento para calcular la tasa de consumo de oxígeno de un órgano.

15 La figura 10 es un diagrama de una realización de un dispositivo de perfusión para usar con una realización de la invención.

La figura 11 es un diagrama de una realización de un dispositivo de perfusión para usar con una realización de la invención.

20 La figura 12 es una vista frontal de un dispositivo de perfusión para su uso con una realización de la invención.

25 La figura 13 es una vista frontal de un soporte de órganos para su uso en un dispositivo de perfusión según la invención.

La figura 14 es una vista en perspectiva de un soporte de órganos para su uso en un dispositivo de perfusión según la invención.

30 La figura 15 es un diagrama de una cámara de perfusión de laboratorio para la perfusión oxigenada de un riñón de roedor.

La figura 16 es un diagrama de una configuración de laboratorio para medir las tasas de flujo glomerular de un riñón de roedor.

35 La figura 17 muestra una correlación medida entre el consumo de oxígeno medido y la tasa de flujo glomerular.

40 La figura 18 muestra mediciones parciales de presión de O<sub>2</sub> de los flujos de perfusión arterial y venosa en un modelo de riñón DCD (donación después de muerte cardíaca) sometido a perfusión hipotérmica.

#### Descripción detallada

45 En este documento se describen procedimientos y sistemas que están configurados para controlar la salud de un órgano o determinar la idoneidad de un órgano para el trasplante. En realizaciones preferidas, la tasa de consumo de oxígeno del órgano se mide y se correlaciona con la salud del órgano o la idoneidad del órgano para el trasplante. Además, los sistemas de la invención pueden oxigenar y perfundir un órgano con presión variable mientras se mide la tasa de consumo de oxígeno del órgano. Los dispositivos de perfusión descritos pueden ser dispositivos portátiles, extendiendo así la viabilidad del órgano durante un período de tiempo más largo. La preservación extracorpórea portátil es deseable para el transporte de órganos que se van a trasplantar de un donante a un receptor.

55 La tasa de consumo de oxígeno de un órgano (o un tejido u otro organismo) es la cantidad de oxígeno consumida por unidad de tiempo, presumiblemente debido a la respiración celular del órgano. Una medición de la tasa de consumo de oxígeno da pistas sobre la salud del órgano o del tejido expuesto al oxígeno. Los órganos o tejidos que consumen oxígeno en un rango de tasas "normales" (es decir, funcionales) se presumen sanos, mientras que los órganos o tejidos que consumen oxígeno a una tasa inferior a la "normal" (es decir, funcional) probablemente no son saludables, por ejemplo, experimentando muerte celular. Se pueden utilizar varios estudios previos o estudios nuevos para determinar una tasa de consumo de oxígeno funcional para compararla con la tasa de consumo de oxígeno medida. La tasa de consumo de oxígeno funcional para un órgano puede ser, por ejemplo, 10 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos o más, 20 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos o más, 50 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos o más, 80 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos o más, o 100 nmol O<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos o más.

60 La tasa de consumo de oxígeno puede depender de la temperatura del órgano o tejido, y la tasa general puede indexarse en función de la masa para tener en cuenta un mayor número de células.

En una realización de la invención, la tasa de consumo de oxígeno se calcula en función de la presión parcial de oxígeno en un fluido que fluye a través del órgano (por ejemplo, un perfundido). Por tanto, midiendo una presión parcial dentro y fuera del órgano, se puede calcular una tasa de consumo de oxígeno. Alternativamente, la tasa de consumo de oxígeno se puede calcular midiendo la presión parcial de oxígeno en un fluido antes y después de que el fluido entre en contacto con un órgano o tejido. El fluido puede ser un gas, por ejemplo aire, o el fluido puede ser un líquido, por ejemplo sangre o un fluido de conservación. En el caso de un fluido que se mueve a través de un órgano, la tasa de consumo de oxígeno (OCR por sus siglas en inglés de "oxygen consumption rate") se puede calcular a partir de

$$OCR = \frac{Q \times (pO_{2,in} - pO_{2,out}) \times a}{m}$$

donde Q es el flujo del fluido a través del órgano,  $pO_{2,in}$  [in = entrada], es la presión parcial de oxígeno en el líquido que ingresa al órgano,  $pO_{2,out}$  [out = salida], es la presión parcial de oxígeno en el líquido que sale del órgano, a es la solubilidad del oxígeno en el fluido a una temperatura determinada (normalmente expresada en mol / ml · mmHg), y m es la masa del órgano.

Para un tipo determinado de órgano o tejido, una tasa de consumo de oxígeno en el rango "normal" es indicativa de un órgano sano. El valor de OCR variará entre los órganos, en respuesta al tipo de tejido que comprende el órgano, sin embargo, el valor de OCR será normalmente superior a 50 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos, por ejemplo mayor que 100 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos, por ejemplo mayor que 150 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos, por ejemplo mayor que 200 nmolO<sub>2</sub>/ min / g de masa de órganos.

Además, en el caso de órganos extraídos para su uso en trasplantes, una medición del OCR puede proporcionar un estado instantáneo de la salud del órgano. Por ejemplo, una medición de OCR inmediatamente antes del trasplante puede ser una "comprobación final" de la viabilidad del órgano trasplantado. Además, las mediciones de OCR se pueden utilizar para determinar si un órgano que ha excedido la franja de tiempo de transporte todavía es viable para el trasplante. Alternativamente, un órgano, por ejemplo un riñón, extraído de un candidato extendido o de una muerte cardíaca puede evaluarse para determinar su idoneidad como órgano de trasplante después de la extracción del donante.

En realizaciones preferidas, la medición de OCR en un órgano trasplantado será continua durante todo el transporte del órgano, lo que permitirá a los profesionales médicos conocer la salud del órgano en todo momento y/o intervenir en el caso de que el órgano no mantenga un OCR dentro un rango "normal". En algunas realizaciones, un contenedor de trasplante, por ejemplo un dispositivo de perfusión hipotérmico, tendrá sensores de oxígeno y un procesador que comunica la medición de OCR a los sistemas de control del dispositivo de perfusión. Por tanto, el dispositivo de perfusión puede modificar el nivel de oxigenación o la velocidad de perfusión en respuesta a cambios en los niveles de OCR para el órgano, manteniendo así el órgano sano durante el transporte. La medición de OCR también se puede comunicar a un dispositivo de comunicación, por ejemplo, una lectura digital o una señal audible o una luz de advertencia para alertar al usuario de que el OCR se ha salido del rango "normal".

Se pueden usar varios dispositivos de perfusión, por ejemplo, dispositivos de perfusión hipotérmica, con los procedimientos de la invención. Por ejemplo, los dispositivos divulgados en la patente de los Estados Unidos de América número 13/420,962, "Aparato para oxigenación y perfusión de tejido para la preservación de órganos" [*Apparatus for Oxygenation and Perfusion of Tissue for Organ Preservation*], solicitada el 15 de marzo de 2012 e incorporado aquí como referencia en su totalidad. Normalmente, los dispositivos de perfusión incorporarán al menos un sensor de oxígeno, por ejemplo, dos sensores de oxígeno, para medir una presión parcial de oxígeno dentro y fuera del órgano. En algunas realizaciones, la presión parcial de oxígeno en el órgano se medirá justo antes de que el perfundido oxigenado entre en el órgano, y la presión parcial del perfundido que sale del órgano se medirá justo después de salir del órgano, y las mediciones se compararán para determinar una tasa de consumo de oxígeno. En otras realizaciones, se medirá la presión parcial de oxígeno en una cámara de oxigenación / bombeo, y se medirá la presión parcial de oxígeno en una cámara de almacenamiento de órganos (en la cual el perfundido drena después de perfundir el órgano), y las mediciones se compararán para determinar una tasa de consumo de oxígeno. En otras realizaciones, la presión parcial del oxígeno puede medirse en diferentes lugares antes y después de la perfusión del órgano.

En algunas realizaciones, un dispositivo para usar con la invención está configurado para autopurgar el exceso de fluido (por ejemplo, líquido y/o gas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, un dispositivo incluye un conjunto de tapa en el que al menos una parte del conjunto de tapa está inclinada con respecto a un eje horizontal. La parte inclinada del conjunto de tapa está configurada para facilitar el flujo de fluido hacia un puerto de purga dispuesto sustancialmente en la parte más alta de una cámara del conjunto de tapa. De esta manera, el exceso de líquido puede escapar del dispositivo a través del puerto de purga. También de esta manera, cuando el exceso de líquido se expulsa del dispositivo a través del puerto de purga, un operador del dispositivo puede determinar que cualquier

exceso de gas también se ha purgado del dispositivo, o al menos desde el interior de un compartimiento para órganos del dispositivo, porque el gas es más liviano que el líquido y se moverá hacia el puerto de purga y será expulsado antes que el exceso de líquido.

5 En algunas realizaciones, un dispositivo está configurado para bombear oxígeno a través de una cámara de bombeo para oxigenar un perfundido y perfundir un tejido corporal en base a un esquema de control deseado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo incluye un sistema neumático configurado para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo en un esquema de control basado en el tiempo. El sistema neumático se puede configurar para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo durante un primer período de tiempo. El sistema neumático se puede configurar para ventilar oxígeno y dióxido de carbono de la cámara de bombeo durante un segundo período de tiempo posterior al primer período de tiempo. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, el dispositivo incluye un sistema neumático configurado para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo en un esquema de control basado en presión. El sistema neumático se puede configurar para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo hasta que se alcanza un primer umbral de presión dentro de la cámara de bombeo. El sistema neumático puede configurarse para ventilar oxígeno y dióxido de carbono de la cámara de bombeo hasta que se alcanza un segundo umbral de presión dentro de la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, una fuente de energía del dispositivo está en uso cuando se suministra oxígeno a la cámara de bombeo y no está en uso cuando se ventilan oxígeno y dióxido de carbono desde la cámara de bombeo. De esta manera, el dispositivo está configurado para ayudar a minimizar el uso de la fuente de energía y, por lo tanto, el dispositivo puede prolongar el período de tiempo que un órgano se conserva extracorpóreamente dentro del dispositivo antes de que se agote la fuente de energía. Esta mejora aumenta el tiempo disponible para transportar órganos de un donante a un receptor. Esta mejora también facilita la conservación a largo plazo del órgano, por ejemplo, durante un período de investigación científica.

25 Un aparato 10 adecuado para su uso con los procedimientos de la invención se muestra esquemáticamente en la figura 1. El aparato 10 está configurado para oxigenar un perfundido (no se muestra) recibido en una cámara de bombeo 14 del aparato. El aparato 10 incluye una válvula 12 configurada para permitir que se introduzca un fluido (por ejemplo, oxígeno) en una primera parte 16 de la cámara de bombeo 14. Una membrana 20 está dispuesta entre la primera parte 16 de la cámara de bombeo 14 y una segunda parte 18 de la cámara de bombeo. La membrana 20 está configurada para permitir el flujo de un gas entre la primera parte 16 de la cámara de bombeo 14 y la segunda parte 18 de la cámara de bombeo a través de la membrana. La membrana 20 está configurada para evitar sustancialmente el flujo de un líquido entre la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 y la primera parte 16 de la cámara de bombeo a través de la membrana. De esta manera, la membrana se puede caracterizar por ser semipermeable.

35 La membrana 20 está dispuesta dentro de la cámara de bombeo 14 a lo largo de un eje A1 que es transversal a un eje horizontal A2. Dicho de otra manera, la membrana 20 está inclinada, por ejemplo, desde un primer lado 22 a un segundo lado 24 del aparato 10. Como tal, como se describe con más detalle a continuación, un fluido ascendente en la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 será dirigido por la membrana inclinada 20 hacia un puerto 38 dispuesto en la parte más alta de la cámara de bombeo 14. El puerto 38 está configurado para permitir que el fluido fluya desde la cámara de bombeo 14 hacia la atmósfera externa al aparato 10. En algunas realizaciones, el puerto 38 está configurado para el flujo unidireccional y, por lo tanto, está configurado para evitar que se introduzca un fluido en la cámara de bombeo 14 a través del puerto (por ejemplo, desde una fuente externa al aparato 10). En algunas realizaciones, el puerto 38 incluye un bloqueo luer.

45 La segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 está configurada para recibir un fluido. En algunas realizaciones, por ejemplo, la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 está configurada para recibir un líquido perfundido. La segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 está en comunicación fluida con un adaptador 26. El adaptador 26 está configurado para permitir el movimiento del fluido desde la cámara de bombeo 14 a un órgano, por ejemplo, un corazón. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo 14 define una abertura (no mostrada) configurada para estar en comunicación fluida con un lumen (no mostrado) del adaptador 26. El adaptador 26 está configurado para acoplarse al órgano de trasplante (T). El adaptador 26 se puede acoplar al órgano de trasplante (T) de cualquier manera adecuada. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el adaptador 26 está configurado para suturarse al órgano de trasplante (T). En otro ejemplo, el adaptador 26 se puede acoplar al órgano de trasplante (T) a través de una estructura intermedia, como un silastic u otro tubo. En algunas realizaciones, al menos una parte del adaptador 26, o la estructura intermedia, está configurada para insertarse en el órgano de trasplante (T). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el lumen del adaptador 26 (o un lumen de la estructura intermedia) está configurado para acoplarse de forma fluida a un vaso del órgano de trasplante (T). En algunas realizaciones, el vaso del órgano de trasplante (T) puede acoplarse al adaptador 26 con una pinza, sutura o atadura.

60 En algunas realizaciones, el adaptador 26 está configurado para soportar el órgano de trasplante (T) cuando el órgano de trasplante (T) está acoplado al adaptador. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el adaptador 26 incluye un mecanismo de retención (no mostrado) configurado para disponerse alrededor de al menos una parte del órgano de trasplante (T) y para ayudar a retener el órgano de trasplante (T) con respecto al adaptador. El mecanismo de retención puede ser, por ejemplo, una red, una jaula, un cabestrillo o similares. En algunas realizaciones, el aparato 10 incluye una cesta (no mostrada) u otro mecanismo de soporte configurado para soportar el órgano de trasplante (T) cuando el órgano de trasplante (T) está acoplado al adaptador 26 o recibido de otra manera en el aparato 10.

Un compartimiento para órganos 30 está configurada para recibir el órgano de trasplante (T) y un fluido. En algunas realizaciones, el aparato 10 incluye un puerto 34 que se extiende a través del aparato 10 (por ejemplo, a través de la cámara de bombeo 14) hasta el compartimiento para órganos 30. El puerto 34 está configurado para permitir que se introduzca fluido (por ejemplo, perfundido) en el compartimiento para órganos 30. De esta manera, un operador del aparato puede introducir fluido en el compartimiento para órganos 30 según lo desee. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se introduce una cantidad deseada de perfundido en el compartimiento para órganos 30 a través del puerto 34, por ejemplo como antes de colocar el órgano de trasplante (T) en el compartimiento para órganos 30 y/o mientras el órgano de trasplante (T) este dentro del compartimiento para órganos. En algunas realizaciones, el puerto 34 es un puerto unidireccional y, por tanto, está configurado para evitar el flujo de fluido desde el compartimiento para órganos 30 a un área externa hacia el compartimiento para órganos a través del puerto. En algunas realizaciones, el puerto 34 incluye un bloqueo luer. El compartimiento para órganos 30 puede tener cualquier volumen adecuado que sea necesario para recibir el órgano de trasplante (T) y una cantidad necesaria de líquido para mantener la viabilidad del órgano de trasplante (T). En una realización, por ejemplo, el volumen del compartimiento para órganos 30 es de aproximadamente 2 litros.

El compartimiento para órganos 30 está formada por un recipiente 32 y una parte inferior 19 de la cámara de bombeo 14. De manera similar a la descrita anteriormente con respecto a la membrana 20, una parte superior del compartimiento para órganos (definida por la parte inferior 19 de la cámara de bombeo 14) puede inclinarse desde el primer lado 22 hacia el segundo lado 24 del aparato. De esta manera, como se describe con más detalle a continuación, un fluido ascendente en el compartimiento para órganos 30 será dirigido por la parte superior inclinada del compartimiento para órganos hacia una válvula 36 dispuesta en la parte más alta del compartimiento para órganos. La válvula 36 está configurada para permitir que un fluido fluya desde el compartimiento para órganos 30 a la cámara de bombeo 14. La válvula 36 está configurada para evitar el flujo de un fluido desde la cámara de bombeo 14 hacia el compartimiento para órganos. La válvula 36 puede ser cualquier válvula adecuada para permitir el flujo unidireccional del fluido, incluida, por ejemplo, una válvula de retención [de bola o esfera].

El recipiente 32 se puede fabricar con cualquier material que sea adecuado. En algunas realizaciones, el recipiente 32 está hecho de un material que permite a un operador del aparato 10 ver al menos uno de los órganos de trasplante (T) o el perfundido recibido en la el compartimiento para órganos 30. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el recipiente 32 es sustancialmente transparente. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, el recipiente 32 es sustancialmente translúcido. El compartimiento para órganos 30 puede tener cualquier forma y/o tamaño adecuados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compartimiento para órganos 30 puede tener un perímetro que sea sustancialmente oblongo, ovalado, redondo, cuadrado, rectangular, cilíndrico u otra forma adecuada.

En uso, el órgano de trasplante (T) está acoplado al adaptador 26. La cámara de bombeo 14 está acoplada al recipiente 32 de manera que el órgano de trasplante (T) se coloca en el compartimiento para órganos 30. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo 14 y el recipiente 32 están acoplados de manera que el compartimiento para órganos 30 esté sellada herméticamente. Se introduce una cantidad deseada de perfundido en el compartimiento para órganos 30 a través del puerto 34. El compartimiento para órganos 30 se puede llenar con el perfundido de modo que el volumen de perfundido se eleve a la parte más alta del compartimiento para órganos. El compartimiento para órganos 30 puede llenarse con una cantidad adicional de perfundido de modo que el perfundido fluya desde el compartimiento para órganos 30 a través de la válvula 36 hacia la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14. El compartimiento para órganos 30 puede continuar llenándose con perfundido adicional hasta que todo el gas atmosférico que llenó inicialmente la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 asciende a lo largo de la membrana inclinada 20 y escapa a través del puerto 38. Debido a que el gas será expulsado de la cámara de bombeo 14 a través del puerto 38 antes de que se expulse cualquier exceso de perfusión (debido a que el gas es más ligero y, por tanto, se expulsa más fácilmente que el líquido), un operador del aparato 10 puede determinar que sustancialmente todo el exceso de gas ha sido expulsado de la cámara de bombeo cuando el exceso de perfundido se libera a través del puerto. Como tal, el aparato 10 se puede caracterizar como autopurgante. Cuando el perfundido comienza a fluir fuera del puerto 38, el aparato 10 está en un estado "purgado" (es decir, todo el gas atmosférico inicialmente dentro del compartimiento para órganos 30 y la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 ha sido reemplazada por perfundido). Cuando se alcanza el estado de purga, el operador puede cerrar ambos puertos 34 y 38, preparando el aparato 10 para su funcionamiento.

En uso, el tejido T está acoplado al adaptador 26. La cámara de bombeo 14 está acoplada al recipiente 32 de manera que el tejido T se recibe en la cámara de tejido 30. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo 14 y el recipiente 32 están acoplados de manera que la cámara de tejido 30 está sellada herméticamente. Se introduce una cantidad deseada de perfundido en la cámara de tejido 30 a través del puerto 34. La cámara de tejido 30 se puede llenar con el perfundido de manera que el volumen de perfundido se eleve a la parte más alta de la cámara de tejido. La cámara de tejido 30 se puede llenar con una cantidad adicional de perfundido de modo que el perfundido fluya desde la cámara de tejido 30 a través de la válvula 36 hacia la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14. La cámara de tejido 30 puede continuar llenándose con perfundido adicional hasta que todo el gas atmosférico que llenó inicialmente la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 asciende a lo largo de la membrana inclinada 20 y escapa a través del puerto 38. Dado que el gas será expulsado de la cámara de bombeo 14 a través del puerto 38 antes de que se expulse cualquier exceso de perfusión (debido a que el gas es más ligero y, por lo tanto, se expulsa más fácilmente que el líquido), un operador del aparato de conservación autopurgante 10 puede determinar que

sustancialmente todo el exceso de gas ha sido expulsado de la cámara de bombeo cuando el exceso de perfundido se libera a través del puerto. Como tal, el aparato de conservación autopurgante 10 se puede caracterizar como autopurgante. Cuando la perfusión comienza a fluir fuera del puerto 38, el aparato de conservación autopurgante 10 está en un estado "purgado" (es decir, todo el gas atmosférico inicialmente dentro de la cámara de tejido 30 y la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 ha sido reemplazada por perfundido). Cuando se alcanza el estado de purga, el operador puede cerrar ambos puertos 34 y 38, preparando el aparato de conservación autopurgante 10 para su funcionamiento.

Se introduce un gas que contiene oxígeno (por ejemplo, oxígeno, aire seco u otro fluido adecuado) en la primera parte 16 de la cámara de bombeo 14 a través de la válvula 12. Una presión positiva generada por la introducción de oxígeno en la cámara de bombeo 14 provoca el oxígeno se difundirá a través de la membrana semipermeable 20 hacia la segunda parte 18 de la cámara de bombeo. Debido a que el oxígeno es un gas, el oxígeno se expande para llenar sustancialmente la primera parte 16 de la cámara de bombeo 14. Como tal, sustancialmente toda la superficie de la membrana 20 entre la primera parte 16 y la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 es utilizada para difundir el oxígeno. El oxígeno se difunde a través de la membrana 20 en el perfundido recibido en la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14, oxigenando así el perfundido.

En presencia de la presión positiva, el perfundido oxigenado se mueve desde la segunda parte 18 de la cámara de bombeo 14 al órgano de trasplante (T) a través del adaptador 26. Por ejemplo, la presión positiva puede hacer que el perfundido se mueva del bombeo cámara 14 a través del lumen del adaptador 26 en el vaso del órgano de trasplante (T). La presión positiva también está configurada para ayudar a mover el perfundido a través del órgano de trasplante (T) de modo que el órgano de trasplante (T) se perfunde con perfundido oxigenado.

Después de perfundir el perfundido a través del órgano de trasplante (T), el perfundido se coloca en el compartimiento para órganos 30. De esta manera, el perfundido que se ha perfundido a través del órgano de trasplante (T) se combina con el perfundido previamente dispuesto en el compartimiento para órganos 30. En algunas realizaciones, el volumen de perfundido recibido del órgano de trasplante (T) después de la perfusión combinado con el volumen de perfundido previamente dispuesto en el compartimiento para órganos 30 excede un volumen (por ejemplo, una capacidad máxima de líquido) del compartimiento para órganos 30. Una parte del compartimiento para órganos 30 es flexible y se expande para aceptar este exceso de volumen. La válvula 12 puede permitir que el oxígeno se ventile desde la primera parte 16 de la cámara de bombeo 14, reduciendo así la presión en la cámara de bombeo 14. A medida que la presión en la cámara de bombeo 14 cae, la parte flexible del compartimiento para órganos 30 se relaja, y el exceso de perfundido se mueve a través de la válvula 36 hacia la cámara de bombeo 14. El ciclo de oxigenación del perfundido y perfundido del órgano de trasplante (T) con el perfundido oxigenado puede repetirse según se desee. Se puede usar una variedad de soluciones de conservación con la invención. Esto incluye soluciones de conservación aprobadas, como histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) (por ejemplo, HTK Custodial™) y soluciones Celsior™ para la preservación de corazones y tejidos cardíacos, y solución de la Universidad de Wisconsin (Viaspan™) y MPS-1 para la preservación de riñones y de los tejidos de los riñones. Con los dispositivos de la invención se pueden utilizar otras soluciones de conservación, incluidas las soluciones no aprobadas y las aplicaciones no aprobadas de las soluciones aprobadas. En las figuras 41 y 42 se puede encontrar una lista detallada de las propiedades de varias soluciones de conservación, incluidas Collins, EuroCollins, sacarosa tamponada con fosfato (PBS, del inglés "*phosphate buffered sucrose*"), Universidad de Wisconsin (UW) (por ejemplo, Belzer Machine Preservation Solution (MPS)), histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK), citrato hipertónico, hidroxietil almidón y Celsior™. Se pueden encontrar detalles adicionales de estas soluciones en t'Hart y col. "Nuevas soluciones en la preservación de órganos", *Transplantation Reviews* 2006, vol. 16, págs.131-141 (2006).

Durante todo el proceso, la presión parcial de oxígeno en el perfundido se puede controlar con sensores de oxígeno 40. Los sensores de oxígeno pueden ser ópticos (por ejemplo, fluorescencia inducida, extinción de fluorescencia en presencia de oxígeno, absorbancia de luz de la molécula de unión de oxígeno), eléctricos (por ejemplo, electrodo tipo Clark, sensor lambda) o electromecánico. Los sensores de oxígeno 40 están conectados a un procesador de sensor 45 que puede ser parte de un conjunto más grande que incluye, opcionalmente, una pantalla (por ejemplo, lectura digital, luces indicadoras) y/o alertas audibles (por ejemplo, tonos, zumbadores, timbres). Como se muestra en la figura 1, se pueden usar dos sensores 40 de oxígeno. El primer sensor de oxígeno 40 puede estar en comunicación fluidica con el adaptador 26 y usarse para medir la presión parcial de oxígeno en el perfundido que entra en el órgano de trasplante (T). El segundo sensor de oxígeno 40 puede estar en comunicación fluidica con el compartimiento para órganos 30 y usarse para medir la presión parcial de oxígeno en el perfundido después de haber perfundido el órgano de trasplante (T). El procesador del sensor también puede estar vinculado a una red (interconexión), por ejemplo, Internet, a través de una conexión inalámbrica o accediendo a una red de telefonía móvil, lo que permite que el dispositivo avise a un usuario si la tasa de consumo de oxígeno es inestable o inferior a un valor.

Un aparato alternativo 100 adecuado para su uso con los procedimientos y sistemas de la invención se ilustra en las figuras 2 a 3. El aparato 100 está configurado para oxigenar un perfundido y perfundir un tejido corporal para la preservación extracorpórea del tejido corporal. El aparato 100 incluye un conjunto de tapa 110, un recipiente 190 y un mecanismo de acoplamiento 250.

El aparato 100 puede proporcionar una presión variable en el tiempo sobre el perfundido que se usa para perfundir el órgano de trasplante, por ejemplo un corazón, sin embargo, podrían usarse varios otros órganos (riñón, pulmón, páncreas, hígado). El aparato puede proporcionar una presión variable en el tiempo con un ciclo de 0,01 Hz o más, por ejemplo, 0,05 Hz o más, por ejemplo, 0,1 Hz o más, por ejemplo 0,5 Hz o más, por ejemplo 1 Hz o más. La forma de onda del ciclo de presión puede ser sinusoidal, una onda cuadrada, de picos o diente de sierra o una combinación de las mismas. El período de la forma de onda de presión puede ser constante o el período puede variar. En algunos casos, el período de la forma de onda de presión puede variar en función de la temperatura del perfundido.

El conjunto de tapa 110 está configurado para facilitar el transporte del aparato. El conjunto de tapa 110 incluye un asa 112 y una tapa 120. El asa 112 está configurada para ser agarrada, por ejemplo, por la mano de una persona que transporta el aparato 100. El asa 112 está acoplada a la tapa 120. El asa 112 puede estar acoplada a la tapa 120 mediante cualquier mecanismo adecuado para el acoplamiento. Por ejemplo, el asa 112 se puede acoplar a la tapa 120 con al menos un tornillo, un adhesivo, un cierre de unión desmontable [*hook and loop*], recesos coincidentes [unión con acoplamiento] o similares, o cualquier combinación de los anteriores. Una parte superior 122 de la tapa 120 define una cámara 124 configurada para recibir componentes de un sistema neumático 200 y un sistema de control 500, cada uno de los cuales se describe con más detalle a continuación. Una parte inferior 116 del mango 112 está configurada para encerrar sustancialmente una parte superior de la cámara 124 definida por la tapa 120.

El conjunto de tapa 110 define una cámara de bombeo configurada para recibir un gas, como oxígeno, del sistema neumático 200 (figura 4), para facilitar la difusión del oxígeno en un perfundido (no mostrado) y para facilitar el movimiento del perfundido oxigenado en un órgano, por ejemplo, un órgano para trasplante, por ejemplo, un corazón. Aunque el aparato 100 se describe en este documento como configurado para su uso con oxígeno, se puede usar cualquier gas adecuado con el aparato 100 en lugar de o además de oxígeno. Una parte superior de la cámara de bombeo está formada mediante una parte inferior 128 de la tapa 120. Una parte inferior de la cámara de bombeo está formada por una superficie superior 134 de una base 132 del conjunto de tapa 110.

Como se ilustra en una vista en perspectiva despiezada en la figura 3, el conjunto de tapa 110 incluye una primera junta 142, una membrana 140 y un marco de membrana 144. La membrana 140 está dispuesta dentro de la cámara de bombeo. La primera junta 142 está dispuesta entre la membrana 140 y la tapa 120 de manera que la primera junta se acopla con una superficie superior 141 de la membrana 140 y la parte inferior 128 de la tapa. La primera junta 142 está configurada para sellar un perímetro de una primera parte 127 de la cámara de bombeo formada entre la parte inferior 128 de la tapa 120 y la superficie superior 141 de la membrana 140. En otras palabras, la primera junta 142 está configurada para impedir sustancialmente el escape lateral del oxígeno desde la primera parte 127 de la cámara de bombeo a una parte diferente de la cámara de bombeo. En la realización ilustrada en la figura 3, la primera junta 142 tiene un perímetro de forma sustancialmente similar a un perímetro definido por la membrana 140 (por ejemplo, cuando la membrana está dispuesta sobre el marco de la membrana 148). En otras realizaciones, sin embargo, una primera junta puede tener otra forma adecuada para sellar una primera parte de una cámara de bombeo configurada para recibir oxígeno de un sistema neumático.

La primera junta 142 se puede fabricar con cualquier material adecuado. En algunas realizaciones, por ejemplo, la primera junta 142 está hecha de silicona, de un elastómero o similar. La primera junta 142 puede tener cualquier grosor que sea adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera junta 142 tiene un grosor dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 pulgadas a aproximadamente 0,15 pulgadas. Más específicamente, en algunas realizaciones, la primera junta 142 tiene un grosor de aproximadamente 0,125 pulgadas. La primera junta 142 puede tener cualquier nivel adecuado de compresión configurado para mantener el sello alrededor de la primera parte 142 de la cámara de bombeo cuando se ensamblan los componentes del conjunto de tapa 110. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera junta 142 está configurada para comprimirse en aproximadamente un 20 por ciento. En algunas realizaciones, la primera junta 142 puede proporcionar un sello a prueba de fugas bajo presiones operativas de hasta 5 libras por pulgada cuadrada (psi).

La membrana 140 está configurada para permitir la difusión del gas desde la primera parte 127 de la cámara de bombeo a través de la membrana hasta una segunda parte 129 de la cámara de bombeo y viceversa. La membrana 140 está configurada para evitar sustancialmente que un líquido (por ejemplo, el perfundido) pase a través de la membrana. De esta manera, la membrana 140 se puede caracterizar por ser semipermeable. Un marco de membrana 144 está configurado para soportar la membrana 140 (por ejemplo, durante la oxigenación y perfusión del tejido corporal). El marco de membrana 144 puede ser una estructura sustancialmente en forma de anillo con una abertura en su centro. Al menos una parte de la membrana 140 está dispuesta (por ejemplo, envuelta) alrededor de al menos una parte del marco de la membrana 144. En algunas realizaciones, la membrana 140 se estira cuando se coloca en el marco de la membrana 144. La membrana 140 está dispuesta alrededor de un borde inferior del marco de la membrana 144 de manera que la membrana 140 se acopla con una serie de protuberancias configuradas para ayudar a retener la membrana con respecto al marco de la membrana 144. Al menos una parte de la serie de protuberancias en el borde inferior del marco de la membrana 144 está configurado para que sea recibido en una hendidura 147 definido por la superficie superior 134 de la base 132. Como tal, la membrana 140 se acopla entre el marco de la membrana 144 y la base 132, lo que facilita la retención de la membrana con respecto al marco de la membrana. En algunas realizaciones, la primera junta 142 también ayuda a mantener la membrana 140 con

respecto al marco de la membrana 144 porque la primera junta está comprimida contra la membrana. La membrana 140 está dispuesta dentro de la cámara de bombeo formando un ángulo con respecto a un eje horizontal. De esta manera, la membrana 140 está configurada para facilitar el movimiento del fluido hacia la parte más alta de la cámara de bombeo, como se describe con más detalle en este documento.

5 La membrana 140 puede ser de cualquier tamaño adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la superficie superior 141 de la membrana 140 puede ser de aproximadamente 15 a aproximadamente 20 pulgadas cuadradas. Más específicamente, en algunas realizaciones, la superficie superior 141 de la membrana 140 puede ser de aproximadamente 48 cm cuadrados. En otro ejemplo, la membrana 140 puede tener cualquier espesor adecuado. 10 En algunas realizaciones, por ejemplo, la membrana 140 tiene un grosor de aproximadamente 0,005 pulgadas a aproximadamente 0,010 pulgadas. Más específicamente, en algunas realizaciones, la membrana tiene aproximadamente 0,0075 pulgadas de espesor. La membrana 140 se puede fabricar con cualquier material adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la membrana está hecha de silicona, plástico u otro material adecuado. En algunas realizaciones, la membrana es flexible. Tal y como se ilustra en la figura 3, la membrana 140 15 puede estar hecha sustancialmente sin soldadura [sin costuras o *seamless*]. De esta manera, la membrana 140 está configurada para que sea más resistente al desgarro o dañada de otro modo en presencia de una tensión de flexión causada por un cambio de presión en la cámara de bombeo debido a la entrada y/o liberación de oxígeno.

20 La tapa 120 incluye un puerto de purga 106 dispuesto en la parte más alta de la segunda parte 129 de la cámara de bombeo, como se muestra en la figura 2. En algunas realizaciones, el puerto 106 está dispuesto en la parte más alta de la cámara de bombeo en su conjunto. En otras palabras, la parte más alta de la segunda parte 129 de la cámara de bombeo puede ser la parte más alta de la cámara de bombeo. El puerto de purga 106 está configurado para permitir el movimiento de un fluido desde la cámara de bombeo a un área externa al aparato 100. El puerto de purga 106 puede ser similar en muchos aspectos al puerto descrito en el presente documento (por ejemplo, el puerto 38, 25 descrito anteriormente). El puerto de purga 106 puede ser cualquier mecanismo adecuado para permitir el movimiento del fluido desde la cámara de bombeo a la atmósfera externa al aparato 100, que incluye, pero no se limita a, un accesorio de cierre luer. El puerto de purga 106 puede incluir una tapa (no mostrada) acoplada al puerto mediante una correa de retención.

30 En algunas realizaciones, la tapa 120 es transparente, ya sea en su totalidad o en parte (por ejemplo, en las proximidades del puerto de purga 106). Esto permite al usuario ver fácilmente un fluido en el mismo (por ejemplo, cualquier burbuja de gas) y confirmar la finalización de la purga del exceso de fluido (por ejemplo, las burbujas de gas).

35 Refiriéndose a la figura 3, y tal y como se indicó anteriormente, la superficie superior 134 de la base 132 forma la parte inferior de la cámara de bombeo. La superficie superior 134 de la base 132 está inclinada desde un primer extremo 102 del aparato 100 hasta un segundo extremo 104 del aparato. Dicho de otra manera, la superficie superior 134 se encuentra a lo largo de un plano que tiene un eje diferente al eje horizontal. Debido a cada una de las primeras juntas 142, la membrana 140 y el marco de la membrana 144 están dispuestos en la superficie superior 40 134 de la base 132, cada una de las primeras juntas, la membrana y el marco de la membrana están inclinados de manera similar desde el primer extremo 102 del aparato 100 hacia el segundo extremo 104 del aparato. De esta manera, la base 132 está configurada para facilitar el movimiento de un fluido hacia la parte más alta de la cámara de bombeo. El ángulo de inclinación de estos componentes puede ser de cualquier valor adecuado para permitir que el fluido (por ejemplo, burbujas de gas, exceso de líquido) fluya hacia el puerto de purga 106 y salga de la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, el ángulo de inclinación está aproximadamente en el rango de 1° a 10°, en el 45 rango de 2° a 6°, en el rango de 2,5° a 5°, en el rango de 4° a 5° o cualquier ángulo de inclinación en el rango de 1 (por ejemplo, aproximadamente 1°, 20,30,40,50,60,70,80, 9°, 10°).

50 Como se ilustra en la figura 3, una válvula 138 está dispuesta aproximadamente en la parte más alta de la superficie inferior 136 de la base 132. La válvula 138 se puede mover entre una configuración abierta y una configuración cerrada. En su configuración abierta, la válvula 138 está configurada para permitir el movimiento de un fluido desde un compartimiento para órganos 192, que está definida por el recipiente 190 y una superficie inferior 136 del conjunto de tapa 110, a la cámara de bombeo a través de la válvula. Específicamente, la válvula 138 está configurada para permitir que el fluido se mueva desde el compartimiento para órganos 192 a la segunda parte 129 55 de la cámara de bombeo 114. De esta manera, una cantidad excesiva de fluido dentro del compartimiento para órganos 192 puede desbordar a través de la válvula 138 y dentro la cámara de bombeo. En su configuración cerrada, la válvula 138 está configurada para evitar sustancialmente el movimiento de un fluido desde la cámara de bombeo a la cámara 192 de órganos a través de la válvula. La válvula 138 se mueve desde su configuración cerrada a su configuración abierta cuando la presión en el compartimiento para órganos 192 es mayor que la presión en la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, la válvula 138 se mueve desde su posición abierta a su posición cerrada cuando la presión en la cámara de bombeo es mayor que la presión en el compartimiento para órganos 192 (figura 2). La válvula 138 se puede desviar hacia su configuración cerrada. En algunas realizaciones, una o más 60 válvulas adicionales (no mostradas) están dispuestas en otras ubicaciones de la base 132. En algunas realizaciones, una válvula adicional (no mostrada) está ubicada aproximadamente en la parte más baja de la superficie inferior 136 de la base 132.

Como se ilustra en las figuras 2 y 3, en algunas realizaciones, la válvula 138 es una válvula de retención de bola o

esfera. En su configuración cerrada, una bola esférica de la válvula 138 está dispuesta sobre un asiento de la válvula. En su configuración abierta, la bola se levanta del asiento de la válvula 138. La bola de la válvula 138 tiene una flotabilidad casi neutra. Como tal, la bola de la válvula 138 no se hundirá ni se elevará simplemente porque está en presencia de un fluido (por ejemplo, el perfundido, el oxígeno u otro fluido). La bola de la válvula 138 está configurada para elevarse del asiento de la válvula cuando la presión en el compartimiento para órganos 192 es mayor que la presión en la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, una protuberancia 151 de la tapa 120 se extiende hacia abajo sobre la válvula 138 para evitar que la bola se eleve demasiado por encima del asiento de manera que la bola pueda desplazarse lateralmente con respecto al asiento. En algunas realizaciones, la bola de la válvula 138 está configurada para volver al asiento de la válvula cuando la presión en la cámara de bombeo es mayor que la presión en la cámara del órgano. En algunas realizaciones, la bola de la válvula 138 se desvía hacia el asiento de la válvula mediante un resorte (no mostrado) que se extiende desde la tapa 120. El asiento de la válvula 138 se puede ahusar de forma cónica para guiar la bola hacia el asiento y para facilitar la formación de un sello hermético positivo al detener el flujo de fluido desde la cámara de bombeo a la cámara 192 del órgano.

La base 132 está acoplada a la tapa 120. En algunas realizaciones, un borde 139 de la base 132 y un borde 121 de la tapa 120 están acoplados entre sí, por ejemplo, alrededor de un perímetro de la cámara de bombeo. La base 132 y la tapa 120 se pueden acoplar usando cualquier mecanismo adecuado para acoplar incluyendo, pero sin limitarse a, una pluralidad de tornillos, un adhesivo, un pegamento, una soldadura, otro mecanismo de acople adecuado o cualquier combinación de los anteriores. Se dispone una junta 148 entre la base 132 y la tapa 120. La junta 148 está configurada para sellar un acoplamiento de la base 132 y la tapa 120 para evitar sustancialmente que el fluido de la cámara de bombeo se filtre entre ellas. En algunas realizaciones, la junta 148 es una junta tórica.

La base 132 define un lumen 135 configurado para estar en comunicación fluida con un lumen 174 de un adaptador de órganos 170, que se describe con más detalle a continuación. La base 132 está configurada para permitir que el perfundido oxigenado se mueva desde la cámara de bombeo a través de su lumen 135 hacia el lumen 174 del adaptador de órganos 170 hacia el compartimiento para órganos 192. De esta manera, el lumen 135 de la base 132 está configurado para ayudar fluidicamente acoplar la cámara de bombeo y el compartimiento para órganos 192.

El adaptador de órganos 170 está configurado para retener sustancialmente el tejido corporal con respecto al aparato 100. El adaptador de órganos 170 puede ser similar en muchos aspectos a un adaptador con el descrito en el presente documento (por ejemplo, el adaptador 26, descrito anteriormente, y/o el adaptador 770, descrito más adelante). El adaptador de órganos 170 incluye una parte de asa 178, una parte superior 172 y una protuberancia 180, y define el lumen 174 extendido a través de él. La parte superior 172 del adaptador de órganos 170 se extiende desde un primer lado de la parte de asa 178. La protuberancia 180 del adaptador de órganos 170 se extiende desde un segundo lado de la parte de asa 178 diferente del primer lado de la parte de asa. Al menos una parte de la protuberancia 180 está configurada para insertarse en el tejido corporal. Más específicamente, al menos una parte de la protuberancia 180 está configurada para insertarse en un vaso (por ejemplo, una arteria, una vena o similar) del tejido corporal. En algunas realizaciones, la protuberancia 180 está configurada para acoplarse al tejido corporal a través de una estructura intermedia, tal como silastic u otro tubo.

Tal y como se ilustra en la figura 3, al menos una parte de la protuberancia 180 incluye una serie de escalones ahusados de manera que un extremo distal 181 de la protuberancia es más estrecho que un extremo proximal 183 de la protuberancia. De esta manera, la protuberancia 180 está configurado para insertarse en una variedad de tamaños de vasos. Por ejemplo, la protuberancia 180 se puede configurar para que sea recibido en un vaso corporal, por ejemplo, un vaso cardíaco, mostrado en la figura 2, que tiene un diámetro dentro del intervalo de aproximadamente 3 milímetros a aproximadamente 8 milímetros. De esta manera, la protuberancia 180 está configurada para suministrar el fluido (por ejemplo, el perfundido oxigenado) desde la cámara de bombeo al vaso del tejido corporal a través del lumen 174 definido por el adaptador de órganos 170. El vaso del tejido corporal puede ser suturado a la protuberancia 180 del adaptador 170. Como se muestra en la figura 2, el perfundido puede salir del órgano a través de un segundo vaso y regresar a la cámara 192 del órgano.

Aunque no se muestra en las figuras 2 y 3, el aparato puede comprender adicionalmente uno o más sensores de oxígeno para facilitar la medición de las concentraciones de oxígeno en el perfundido antes de entrar en el órgano y después de salir del órgano. Por ejemplo, se puede colocar un sensor de oxígeno en contacto fluido con el interior del adaptador de órganos 170 de manera que el nivel de oxígeno del perfundido se mida inmediatamente antes de entrar en el órgano. Pueden colocarse sensores adicionales en la cámara 192 del órgano para medir el nivel de oxígeno del perfundido después de que abandona el órgano. Se pueden colocar sensores de oxígeno adicionales a lo largo de la tapa o el contenedor según sea necesario. En algunos casos, cada sensor de oxígeno se instalará por duplicado para asegurar que el aparato mantenga un control continuo de los niveles de oxígeno. Usando las mediciones de los sensores de oxígeno, es posible determinar una tasa de consumo de oxígeno para el órgano, como se describió anteriormente.

En una realización, mostrada en la figura 3, el adaptador de órganos 170 incluye un primer brazo 182 que tiene una primera parte de extremo 185 y un segundo brazo 184 que tiene una segunda parte de extremo 187. El primer y segundo brazos 182, 184 están configurados para facilitar la retención del tejido corporal con respecto al adaptador de órganos 170. Un mecanismo de retención, (no mostrado) puede configurarse para fijarse, acoplarse o disponerse de otro modo alrededor de cada uno de los brazos 182, 184 primero y segundo. El mecanismo de retención puede

ser cualquier mecanismo de retención adecuado descrito anteriormente con respecto al aparato 10, que incluye, por ejemplo, una red, una jaula, un cabestrillo o similar. Una parte media del mecanismo de retención está configurada para disponerse alrededor de al menos una parte del tejido corporal acoplado a la protuberancia 180 del adaptador 170. Las partes extremas del mecanismo de retención están configuradas para estar dispuestas alrededor de cada uno de los brazos primero y segundo. 182, 184 del adaptador de órganos 170. La primera parte de extremo 185 del primer brazo 182 y la segunda parte de extremo 187 del segundo brazo 184 están configuradas cada una para facilitar la retención de las partes de extremo del mecanismo de retención con respecto al primer y segundo brazo, respectivamente. Por ejemplo, como se muestra en la figura 3, cada una de las partes de extremo primera y segunda 185, 187 del primer y segundo brazos 182, 184, respectivamente, definen una parte de hombro configurada para ayudar a evitar que las partes de extremo del mecanismo de retención se retiren inadvertidamente del primer o segundo brazos, respectivamente.

La parte superior 172 del adaptador de órganos 170 está configurada para acoplar el adaptador de órganos a la base 132. La parte superior 172 del adaptador de órganos está configurada para ser recibida por el lumen 135 definido por la base. La parte superior 172 incluye una primera saliente 176 y una segunda saliente (no mostradas) separados de la primera saliente. Las salientes 176 del adaptador de órganos 170 están configuradas para ser recibidas por el lumen 135 de la base 132 en espacios opuestos entre una primera protuberancia 154 y una segunda protuberancia 156 dispuesta dentro del lumen de la base. Una vez que la parte superior 172 se recibe en el lumen 135 de la base 132, el adaptador de órganos 170 se puede hacer girar aproximadamente noventa grados de modo que su primera saliente 176 y su segunda saliente se asienten sobre un hombro 155, 157 definido por las protuberancias 154, 156 de la base, respectivamente. El adaptador de órganos 170 se puede girar en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj para alinear sus salientes con los hombros de las protuberancias de la base 132. De manera similar, el adaptador de órganos 170 se puede girar en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario a las agujas del reloj para desalinearse con los hombros de las protuberancias de la base 132, como para desacoplar el adaptador de la base. Dicho de otra forma, el adaptador de órganos 170 puede configurarse para acoplarse a la base 132 con una junta de bayoneta. La parte de asa 178 está configurada para facilitar el acoplamiento y desacoplamiento del adaptador de órganos 170 y la base 132. Por ejemplo, la parte de asa 178 está configurada para ser agarrada por la mano de un operador del aparato 100. Como se muestra en la figura 3, la parte 178 del asa tiene sustancialmente forma de disco e incluye una serie de hendiduras configuradas para facilitar el agarre de la parte del asa con la mano del operador.

Una junta 188 está dispuesta alrededor de la parte superior 172 del adaptador de órganos 170 entre la parte de asa 178 del adaptador y la base 132. La junta 188 está configurada para evitar sustancialmente que fluya un fluido entre la cámara de bombeo y el compartimiento para órganos 192 entre un canal interior formado entre una superficie exterior de la parte superior 172 del adaptador de órganos 170 y una superficie interior del lumen 135 de la base 132. En algunas realizaciones, la junta 188 se comprime entre el adaptador de órganos 170 y la base 132 cuando el adaptador de órganos está acoplado a la base.

En algunas realizaciones, al menos una parte del conjunto de tapa 110 está configurado para minimizar la flexión de la parte del conjunto de tapa, tal como puede ocurrir en presencia de una presión positiva (un pulso de onda) causada por la introducción de oxígeno en la cámara de bombeo y/o del perfundido oxigenado en el compartimiento para órganos 192. Por ejemplo, como se ilustra en la figura 3, la parte superior 122 de la tapa 120 incluye una pluralidad de nervaduras 126 configurados para minimizar la flexión de la tapa 120 cuando se bombea oxígeno a través de la cámara de bombeo. En otras palabras, la pluralidad de nervaduras 126 refuerza estructuralmente la tapa 120 para ayudar a evitar que la tapa 120 se doble. La pluralidad de nervaduras 126 se extiende desde una superficie superior de la tapa 120 en una configuración sustancialmente paralela. En otro ejemplo, la parte inferior 128 de la tapa 120 puede incluir una pluralidad de nervaduras (no mostradas) configuradas para reforzar la parte superior de la cámara de bombeo para ayudar a evitar la flexión de la parte superior de la cámara de bombeo durante el bombeo de oxígeno a través del conjunto de tapa 110. En otro ejemplo más, la base 132 está configurada para minimizar sustancialmente la flexión de la base, tal como puede ocurrir en presencia de una presión positiva causada por la introducción de oxígeno en la cámara de bombeo y/o de perfundido oxigenado en el compartimiento para órganos 192. Como se ilustra en la figura 3, la base 132 incluye una pluralidad de nervaduras 131 extendidos desde su superficie superior 134. Cada uno de la pluralidad de nervaduras 131, 133 está configurado para reforzar la base 132, lo que ayuda a minimizar la flexión de la base.

El conjunto de tapa 110 incluye un puerto de llenado 108 configurado para permitir la introducción de un fluido (por ejemplo, el perfundido) en el compartimiento para órganos 192 (por ejemplo, cuando el conjunto de tapa está acoplado al recipiente 190). El puerto de llenado 108 puede ser similar en muchos aspectos a otro puerto descrito en el presente documento (por ejemplo, el puerto 34, descrito anteriormente, y/o el puerto 708, descrito a continuación). En la realización ilustrada en la figura 2 y figura 3, el puerto de llenado 108 está formado por un accesorio 107 acoplado a la tapa 120 y que define un lumen 109 en comunicación fluidica con un lumen 143 en la primera junta 142, cuyo lumen 143 está en comunicación fluidica con un lumen 137 definido por el base 132, cuyo lumen 137 está en comunicación fluidica con el compartimiento para órganos 192. El accesorio 107 puede ser cualquier accesorio adecuado, que incluye, pero no se limita a, un accesorio de cierre luer. El puerto de llenado 108 puede incluir una tapa (no mostrada) acoplada de manera desmontable al puerto mediante una correa de retención. La tapa puede ayudar a prevenir el movimiento involuntario de fluido, contaminantes o similares a través del puerto de llenado 108.

El conjunto de tapa 110 está configurado para acoplarse al recipiente 190. El recipiente 190 puede ser similar en muchos aspectos a un recipiente descrito el presente documento (por ejemplo, recipiente 32, descrito anteriormente, y/o recipiente 390, 790, 990, descrito a continuación). El recipiente incluye una pared 191, un suelo 193 y un compartimiento 194 definido en sus lados por la pared y en su fondo por el suelo. El compartimiento 194 puede formar una parte sustancial de la cámara 192 de órganos. Como se muestra en la figura 3, al menos una parte del conjunto de tapa 110 (por ejemplo, la base 132) está configurada para ser recibida en el compartimiento 194 del recipiente 190. Una junta 152 está dispuesta entre la base 132 y una superficie interior de la pared 191 del recipiente 190. La junta 152 está configurada para sellar la abertura entre la base 132 y la pared 191 del recipiente 190 para prevenir sustancialmente el flujo de fluido (por ejemplo, el perfundido) a través del mismo. La junta 152 puede ser cualquier tipo de junta adecuada, incluyendo, por ejemplo, una junta tórica. En algunas realizaciones, el recipiente 190 incluye un puerto 196 dispuesto en la pared 191 del recipiente.

El suelo 193 del recipiente 190, mostrado en la figura 2, está configurado para flexionarse cuando una primera presión dentro del compartimiento para órganos 192 cambia a una segunda presión dentro del compartimiento para órganos, la segunda presión es diferente de la primera presión. Más específicamente, en algunas realizaciones, el suelo 193 del recipiente 190 está configurado para flexionarse cuando una primera presión dentro de la cámara 192 de órganos aumenta a una segunda presión mayor que la primera presión. Por ejemplo, el suelo 193 del recipiente 190 puede configurarse para flexionarse en presencia de una presión positiva (o una onda de pulso) generada por el bombeo del perfundido oxigenado desde la cámara de bombeo a la cámara 192 del órgano, como se describe en más detalle a continuación. En algunas realizaciones, el suelo 193 del recipiente 190 está construido con una membrana flexible. El suelo 193 del recipiente 190 puede tener cualquier grosor adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el suelo 193 del recipiente 190 tiene un grosor de aproximadamente 0,075 a aproximadamente 0,085 pulgadas. En algunas realizaciones, el suelo 193 del recipiente 190 tiene un grosor de aproximadamente 0,080 pulgadas.

El recipiente 190 se puede configurar para permitir que un operador del aparato 100 vea el tejido corporal cuando el tejido corporal está sellado dentro de la cámara 192 del órgano. En algunas realizaciones, por ejemplo, al menos una parte del recipiente 190 (por ejemplo, el pared 191) está construida de un material transparente. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, al menos una parte del recipiente 190 (por ejemplo, la pared 191) está construida de un material translúcido. En algunas realizaciones, el recipiente 190 incluye una ventana (no mostrada) a través de la cual se puede ver al menos una parte de la cámara 192 de órganos.

Como se señaló anteriormente, el aparato 100 está configurado para el suministro controlado de fluido (por ejemplo, oxígeno) desde una fuente externa (no mostrada) a la cámara de bombeo del conjunto de tapa 110. La fuente externa puede ser, por ejemplo, un cilindro de oxígeno. En algunas realizaciones, por ejemplo, como se muestra en la figura 4, el sistema neumático 200 está configurado para la ventilación controlada de fluido (por ejemplo, dióxido de carbono) desde la cámara de bombeo a un área externa al aparato 100 (por ejemplo, a la atmósfera). El sistema neumático 200 se puede mover entre una primera configuración en la que el sistema neumático está suministrando fluido a la cámara de bombeo y una segunda configuración en la que el sistema neumático está ventilando fluido desde la cámara de bombeo. El sistema neumático 200 incluye una línea de suministro 204, una línea de ventilación 206, una línea de control 208, una válvula 210, un conjunto de placa de circuito impreso ("PCBA" por sus siglas en inglés de *"printed circuit board assembly"*) 214 y una fuente de alimentación 218.

La línea de suministro 204 está configurada para transmitir fluido desde la fuente externa a la válvula 210. Un primer extremo de la línea de suministro 204 externo a la tapa 120 está configurado para acoplarse a la fuente externa. Un segundo extremo de la línea 204 de suministro está configurado para acoplarse a la válvula 210. Con referencia a la figura 3, una parte de la línea de suministro 204 entre su primer extremo y su segundo extremo está configurada para extenderse desde un área externa a la tapa 120 a través de una abertura 123 definida por la tapa hacia la cámara 124 definida por la tapa. En algunas realizaciones, la línea de suministro 204 está configurada para transmitir fluido a la válvula 210 a una presión de aproximadamente 2 libras por pulgada cuadrada ("p.s.i." por sus siglas del inglés *"pounds per square inch"*), más o menos diez por ciento.

La línea de ventilación 206 está configurada para transmitir fluido (por ejemplo, oxígeno, dióxido de carbono) desde la válvula 210 a un área externa a la cámara 124 de la tapa 120. Un primer extremo de la línea de ventilación 206 está configurado para acoplarse a la válvula 210. En algunas realizaciones, el segundo extremo de la línea 206 de ventilación es un extremo libre de modo que el fluido se libera a la atmósfera. Una parte de la línea de ventilación 206 entre su primer extremo y su segundo extremo está configurada para extenderse desde la válvula 210 a través de la cámara 124 y la abertura 123 definida por la tapa 120 hasta el área externa a la tapa.

Como se muestra en la figura 4, la línea de control 208 está configurada para transmitir fluido entre la válvula 210 y la cámara de bombeo del conjunto de tapa 110. Un primer extremo de la línea de control 208 está acoplado a la válvula 210. Un segundo extremo de la línea de control 208 está acoplado a la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, la línea de control 208 está acoplada mecánicamente y fluidamente a la cámara de bombeo mediante un adaptador 209. El adaptador 209 puede ser cualquier mecanismo adecuado para acoplar la línea de control 208 a la cámara de bombeo. En algunas realizaciones, por ejemplo, el adaptador 209 incluye un conector macho en un primer extremo del adaptador que está configurado para estar dispuesto en el segundo extremo de la línea de control 208 y una parte roscada en un segundo extremo del adaptador configurado para ser recibido

correspondientemente en una abertura roscada en la parte inferior 128 de la tapa 120. Cuando el sistema neumático 200 está en su primera configuración, la línea de control 208 está configurada para transmitir fluido desde la línea de suministro 204 a través de la válvula 210 a la cámara de bombeo. Cuando el sistema neumático 200 está en su segunda configuración, la línea de control 208 está configurada para transmitir fluido desde la cámara de bombeo a la línea de ventilación 206 a través de la válvula 210. Cada una de las líneas anteriores (es decir, la línea de suministro 204, la línea de ventilación 206, línea de control 208) se puede fabricar de cualquier material adecuado, incluyendo, por ejemplo, tubos de poliuretano.

La válvula 210 está configurada para controlar el flujo de oxígeno dentro y fuera de la cámara de bombeo. En la realización ilustrada en la figura 4, la válvula 210 está en comunicación fluidica con cada una de las líneas de suministro 204, la línea de ventilación 206 y la línea de control 208 a través de un primer puerto, un segundo puerto y un tercer puerto (ninguno de los cuales se muestra en la figura 4), respectivamente. De esta manera, la válvula 210 está configurada para recibir el fluido de la línea de suministro 204 a través del primer puerto. En algunas realizaciones, el primer puerto define un orificio que tiene un tamaño de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 mm. En otras realizaciones, el primer puerto define un orificio que tiene un tamaño de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,50 mm, de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,40 mm, de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,30 mm de tamaño, o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,30 mm de tamaño. Específicamente, en algunas realizaciones, el primer puerto define un orificio que tiene un tamaño de aproximadamente 0,25 mm. La válvula 210 está configurada para suministrar el fluido a la línea de ventilación 206 a través del segundo puerto. Además, la válvula 210 está configurada para recibir el fluido y entregar el fluido a la línea de control 208 a través del tercer puerto. Específicamente, la válvula 210 se puede mover entre una primera configuración y una segunda configuración. En su primera configuración, la válvula 210 está configurada para permitir el flujo de fluido desde la línea de suministro 204 a través de la válvula 210 hasta la línea de control 208. Como tal, cuando la válvula 210 está en su primera configuración, el sistema neumático 200 está en su primera configuración. En su segunda configuración, la válvula 210 está configurada para permitir el flujo de fluido desde la línea de control 208 a través de la válvula hasta la línea de ventilación 206. Como tal, cuando la válvula 210 está en su segunda configuración, el sistema neumático 200 está en su segunda configuración.

La válvula 210 está en comunicación eléctrica con la fuente de energía 218. En algunas realizaciones, por ejemplo, la válvula 210 está en comunicación eléctrica con la fuente de energía 218 a través del PCBA 214. En la realización ilustrada en las figuras 3 y 4, el PCBA 214 está dispuesto en la cámara 124 entre la válvula 210 y la fuente de energía 218. En algunas realizaciones, el PCBA 214 incluye un circuito eléctrico (no mostrado) configurado para acoplar eléctricamente la fuente de energía 218 a la válvula 210. La fuente de energía 218 está configurada para proporcionar energía a la válvula 210 para permitir que la válvula 210 controle el flujo de oxígeno. En algunas realizaciones, la fuente de energía 218 está configurada para proporcionar energía a la válvula 210 para permitir que la válvula se mueva entre su primera configuración y su segunda configuración. La fuente de energía puede ser cualquier fuente de energía adecuada, incluida, por ejemplo, una batería. Más específicamente, en algunas realizaciones, la fuente de energía es una batería de litio (por ejemplo, una batería Li/MnO<sub>2</sub> 2/3A). En otro ejemplo, la fuente de energía puede ser una pila o batería de celda AA, C, o D.

La válvula 210 puede ser cualquier mecanismo adecuado para controlar el movimiento del fluido entre el primer puerto, el segundo puerto y el tercer puerto (y por lo tanto la línea de suministro 204, la línea de ventilación 206 y la línea de control 208, respectivamente). Por ejemplo, en la realización ilustrada en la figura 4, la válvula 210 es una válvula de solenoide. Como tal, en funcionamiento, la válvula 210 está configurada para convertir una energía eléctrica recibida de la fuente de energía 218 en una energía mecánica para controlar el flujo de oxígeno en la misma. En algunas realizaciones, por ejemplo, la válvula 210 está configurada para moverse a su primera configuración cuando la válvula recibe energía de la fuente de energía 218. En algunas realizaciones, la válvula 210 está configurada para moverse a su segunda configuración cuando la válvula está eléctricamente aislada (es decir, ya no recibe energía) de la fuente de energía 218. En otras palabras, la válvula 210 está configurada para suministrar fluido (por ejemplo, oxígeno) a la cámara de bombeo cuando el solenoide de la válvula tiene energizado mediante la fuente de energía 218, y la válvula está configurada para ventilar fluido (por ejemplo, oxígeno, dióxido de carbono) de la cámara de bombeo cuando el solenoide de la válvula no está energizado mediante la fuente de energía. En algunas realizaciones, la válvula 210 está desviada hacia su segunda configuración (o ventilación) (en la que no se proporciona energía desde la fuente de energía 218 a la válvula). Debido a que la fuente de energía 218 está configurada para no estar en uso cuando el sistema neumático 200 no está suministrando oxígeno a la cámara de bombeo, la vida útil de la fuente de energía se extiende, lo que permite que el órgano se conserve extracorpóreamente dentro del aparato 100 por un período de tiempo más prolongado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el solenoide de la válvula 210 está configurado para recibir energía de la fuente de energía 218 durante aproximadamente el 20 por ciento del tiempo total que el aparato 100, o al menos el sistema neumático 200 del aparato, está en uso.

En algunas realizaciones, el flujo de fluido desde la línea de suministro 204 a la válvula 210 se evita sustancialmente cuando la válvula está en su segunda configuración. De esta manera, el flujo de oxígeno hacia la válvula 210 desde la línea de suministro 204 se detiene mientras la válvula está ventilando fluido desde la cámara de bombeo. Como tal, se reduce el uso total de oxígeno del aparato 100. En otras realizaciones, cuando la válvula 210 está en su segunda configuración, el fluido que se transmite a la válvula desde la línea de suministro 204 se transmite a través de la válvula a la línea de ventilación 206 sin entrar en la cámara de bombeo. De esta manera, la entrada de fluido

desde la línea de suministro 204 a la válvula 210 es sustancialmente continua. Por consiguiente, el flujo de fluido desde la válvula 210 a la línea 206 de ventilación también es sustancialmente continuo porque la válvula 210 está ventilando fluido sustancialmente de forma continua desde al menos una de la línea 204 de suministro y/o la línea 208 de control.

5 Con referencia a una ilustración esquemática del sistema neumático y la cámara de bombeo en la figura 5, el sistema neumático 200 está configurado para controlar un cambio de presión dentro de la cámara de bombeo del conjunto de tapa 110. En algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para controlar la presión dentro de la cámara de bombeo a través de la línea de control 208. Más específicamente, el caudal de fluido entre la  
10 válvula 210 y la cámara de bombeo a través de la línea de control 208 se determina mediante un orificio de control 207 dispuesto dentro de la línea de control. El orificio de control 207 puede ser, por ejemplo, una válvula de aguja dispuesta dentro de la línea de control 208. En algunas realizaciones, el orificio de control tiene un tamaño de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 0,60 mm. En otras realizaciones, el primer puerto define un orificio que tiene un tamaño de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 0,50 mm, de aproximadamente 0,20 a  
15 aproximadamente 0,40 mm, de aproximadamente 0,20 a aproximadamente 0,30 mm de tamaño, o de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,30 mm de tamaño. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el orificio de control 207 tiene un tamaño de aproximadamente 0,25 mm. Debido a que la tasa de cambio (por ejemplo, aumento, caída) de la presión dentro de la cámara de bombeo se basa en la tasa de flujo del fluido entre la válvula 210 y la cámara de bombeo a través de la línea de control 208, la presión dentro de la cámara de bombeo es también está  
20 determinado por el tamaño del orificio de control 207 en la línea de control 208.

El sistema neumático 200 se puede configurar para moverse entre su primera configuración y su segunda configuración basándose en un esquema de control predeterminado. En algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para moverse entre su primera configuración y su segunda configuración en un esquema  
25 de control basado en el tiempo. En algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para moverse desde su primera configuración a su segunda configuración después de que haya transcurrido un primer período de tiempo. Por ejemplo, el sistema neumático 200 se puede configurar para pasar de su primera configuración a su segunda configuración después de aproximadamente 170 milisegundos. Como tal, el sistema neumático 200 está configurado para suministrar fluido (por ejemplo, oxígeno) a la cámara de bombeo durante el primer período de  
30 tiempo (por ejemplo, aproximadamente 170 milisegundos). El sistema neumático 200 está configurado para pasar de su segunda configuración a su primera configuración después de que haya transcurrido un segundo período de tiempo. Por ejemplo, el sistema neumático 200 se puede configurar para pasar de su segunda configuración a su primera configuración después de estar en su segunda configuración durante aproximadamente 700 milisegundos. Como tal, el sistema neumático 200 está configurado para ventilar fluido (por ejemplo, dióxido de carbono) desde la  
35 cámara de bombeo durante el segundo período de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 700 milisegundos). El sistema neumático 200 está configurado para alternar entre su primera configuración y su segunda configuración y, por tanto, entre la entrega de fluido a la cámara de bombeo y la ventilación de fluido desde la cámara de bombeo.

Aunque el sistema neumático 200 se ha ilustrado y descrito anteriormente con un esquema de control basado en tiempo, en algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para moverse entre su primera configuración y su segunda configuración en un esquema de control basado en presión. En algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para moverse desde su primera configuración a su segunda configuración cuando una presión dentro de la cámara de bombeo alcanza un primer umbral de presión. Por ejemplo, el sistema neumático 200 se puede configurar para pasar de su primera configuración a su segunda configuración cuando la presión dentro de la cámara de bombeo es de aproximadamente 20 mmHg (milímetros de mercurio), aproximadamente 25 mmHg, aproximadamente 30 mmHg, aproximadamente 35 mmHg, aproximadamente 40 mmHg, aproximadamente 45 mmHg o aproximadamente 50 mmHg. El sistema neumático 200 puede configurarse para pasar de su segunda configuración a su primera configuración cuando una presión dentro de la cámara de bombeo alcanza un segundo umbral de presión. Por ejemplo, el sistema neumático 200 puede configurarse para  
50 pasar de su segunda configuración a su primera configuración cuando la presión dentro de la cámara de bombeo es de aproximadamente 0 mmHg, aproximadamente 5 mmHg, aproximadamente 10 mmHg o aproximadamente 15 mmHg. Dicho de otro modo, cuando la presión dentro de la cámara de bombeo aumenta desde la segunda presión umbral hasta la primera presión umbral, la válvula 210 pasa de suministrar fluido a la cámara de bombeo a ventilar fluido desde la cámara de bombeo. De manera similar, cuando la presión dentro de la cámara de bombeo disminuye desde la primera presión umbral hasta la segunda presión umbral, la válvula 210 pasa de ventilar fluido desde la cámara de bombeo a suministrar fluido a la cámara de bombeo.  
55

Debido a que el sistema neumático 200 está configurado para alternar entre su primera configuración y su segunda configuración, el sistema neumático 200 puede caracterizarse por estar configurado para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo mediante una serie de pulsos intermitentes. Sin embargo, en algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo con un flujo sustancialmente constante. En otro ejemplo más, el sistema neumático 200 puede configurarse para suministrar oxígeno selectivamente en cada uno de un flujo sustancialmente constante y una serie de pulsos intermitentes. En algunas realizaciones, el sistema neumático 200 está configurado para controlar el flujo de fluido dentro de la cámara de bombeo, incluido el suministro de oxígeno a la cámara de bombeo, en cualquier combinación de los esquemas de control anteriores, según lo desee un operador del aparato 100.  
60  
65

Aunque el sistema neumático 200 se ha ilustrado y descrito en el presente documento como controlador del cambio de presión dentro de la cámara de bombeo a través de un orificio de control dispuesto en la línea de control 208, en otras realizaciones, un sistema neumático está configurado para controlar la presión dentro de la cámara de bombeo mediante al menos un orificio de control dispuesto dentro de al menos una de la línea de suministro y la línea de ventilación. Tal y como se muestra en la figura 6, en algunas realizaciones de un sistema neumático 220, un orificio de control 223 más grande está dispuesto dentro de la línea de suministro 222. De esta manera, el sistema neumático 220 puede permitir una entrada de fluido más grande y/o más rápida desde la línea de suministro 222 a la cámara de bombeo, y por lo tanto puede causar un rápido aumento de presión dentro de la cámara de bombeo 228. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, un orificio de control 225 más pequeño está dispuesto dentro de la línea de ventilación 224. De esta manera, el sistema neumático 220 puede restringir el flujo de fluido que se ventila a través de la línea de ventilación 224 desde la cámara de bombeo 228 y, por tanto, puede provocar una disminución más lenta o más gradual de la presión dentro de la cámara de bombeo. En comparación con el sistema neumático 200, el sistema neumático 220 puede permitir un período de tiempo más corto cuando la válvula 210 está energizada, permitiendo así que la fuente de energía 218 opere el aparato durante un período más largo. En uso, el tejido corporal se acopla al adaptador de órganos 170. El conjunto de tapa 110 está dispuesto en el recipiente 190 de manera que el tejido corporal se recibe en el compartimiento para órganos 192. El conjunto de tapa 110 está acoplado al recipiente 190. Opcionalmente, el conjunto de tapa 110 y el recipiente 190 se acoplan mediante la abrazadera 250. Se suministra una cantidad deseada de perfundido a la cámara 192 del órgano a través del puerto de llenado 108. Opcionalmente, se puede disponer una cantidad deseada de perfundido dentro del compartimiento 194 del recipiente 190 antes de colocar el conjunto de tapa 110 en el recipiente. En algunas realizaciones, un volumen de perfundido mayor que el volumen del compartimiento para órganos 192 se suministra al compartimiento para órganos de manera que el perfundido se moverá a través de la válvula de retención [de bola o esfera] 138 hacia la segunda parte 129 de la cámara de bombeo.

Se selecciona un esquema de control deseado del sistema neumático 200. Se introduce oxígeno en la primera parte 127 de la cámara de bombeo a través del sistema neumático 200 en base al esquema de control seleccionado. El sistema neumático 200 está configurado para generar una presión positiva mediante la introducción de oxígeno en la primera parte 127 de la cámara de bombeo. La presión positiva ayuda a facilitar la difusión del oxígeno a través de la membrana 140. El oxígeno se difunde a través de la membrana 140 hacia el perfundido dispuesto en la segunda parte 129 de la cámara de bombeo, oxigenando así el perfundido. Debido a que el oxígeno se expandirá para llenar la primera parte 127 de la cámara de bombeo, sustancialmente toda la superficie superior 141 de la membrana 140 que mira hacia la primera parte de la cámara de bombeo se puede usar para difundir el oxígeno de la primera parte a la segunda parte 129 de la cámara de bombeo.

A medida que el órgano usa el oxígeno, el órgano liberará dióxido de carbono en el perfundido. En algunas realizaciones, el dióxido de carbono se desplaza del perfundido, como cuando el sistema neumático 200 se difunde el oxígeno en el perfundido debido a la presión positiva generada por el sistema neumático. Dicho dióxido de carbono se puede difundir desde la segunda parte 129 de la cámara de bombeo a la primera parte 127 de la cámara de bombeo. El dióxido de carbono dentro de la primera parte 127 de la cámara de bombeo se ventila a través de la línea de control 208 a la válvula 210, y desde la válvula a través de la línea de ventilación 206 a la atmósfera externa al aparato 100.

La presión positiva también hace que la membrana 140 se flexione, lo que transfiere la presión positiva en forma de onda de pulso al perfundido oxigenado. La onda de pulso generada por la cámara de bombeo está configurada para facilitar el movimiento del perfundido oxigenado desde la segunda parte 129 de la cámara de bombeo al tejido corporal a través del adaptador de órganos 170, perfundiendo así el tejido corporal. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo está configurada para generar una onda de pulso que es un pulso de aproximadamente 60 Hz. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo está configurada para generar una onda de pulso a través del perfundido que está configurada para provocar una presión diferencial dentro del compartimiento para órganos 192 dentro del rango de aproximadamente 0 mmHg a aproximadamente 50,0 mmHg. Más específicamente, en algunas realizaciones, la cámara de bombeo está configurada para generar una onda de pulso a través del perfundido que está configurada para provocar una presión diferencial dentro del compartimiento para órganos 192 dentro del rango de aproximadamente 5 mmHg a aproximadamente 30,0 mmHg.

Al menos una parte del perfundido que ha sido perfundido a través del órgano se recibe en el compartimiento para órganos 192. En algunas realizaciones, la onda de pulso está configurada para fluir a través del perfundido dispuesto en el compartimiento para órganos 192 hacia el suelo 193 del recipiente 190. El suelo 193 del recipiente 190 está configurado para flexionarse cuando se activa por la onda de pulso. El suelo 193 del recipiente 190 está configurado para devolver la onda de pulso a través del perfundido hacia la parte superior del compartimiento para órganos 192 cuando el suelo 193 del recipiente 190 vuelve a su posición original no flexionada. En algunas realizaciones, la onda de pulso de retorno está configurada para generar una presión suficiente para abrir la válvula de retención [de bola o esfera] 138 dispuesta en la posición más alta en el compartimiento para órganos 192. De esta manera, la onda de pulso de retorno ayuda a mover la válvula 138 a su posición en una configuración abierta de forma tal que el exceso de fluido (por ejemplo, dióxido de carbono liberado del tejido corporal y/o el perfundido) puede moverse a través de la válvula desde el compartimiento para órganos 192 a la cámara de bombeo.

El ciclo de perfusión anterior se puede repetir según se desee. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sistema

neumático 200 está configurado para comenzar un ciclo de perfusión aproximadamente cada segundo en base a un esquema de control basado en el tiempo. Como tal, el sistema neumático 200 está configurado para encenderse para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo durante varios milisegundos. El sistema neumático 200 se puede configurar para que se apague durante varios milisegundos, por ejemplo, hasta que llegue el momento de suministrar un pulso posterior de oxígeno a la cámara de bombeo. Debido a que el sistema neumático 200, y la válvula solenoide 210 específicamente, solo se encienden cuando es necesario para transmitir un pulso de oxígeno a la cámara de bombeo, la vida útil de la fuente de energía 218 se puede extender por un período de tiempo más largo.

Refiriéndose a la figura 7, el sistema de control 500 incluye un procesador 502, un sensor de presión 506 del compartimiento para órganos, un sensor de presión de la cámara de bombeo 510, un solenoide 514, una unidad de visualización 518 y una fuente de alimentación 520. En algunas realizaciones, el sistema de control 500 incluye componentes, tales como, por ejemplo, componentes configurados para conectividad de red cableada o inalámbrica (no mostrados) para el procesador 502.

El sistema de control 500 se describe en el presente documento con referencia al aparato 100, sin embargo, el sistema de control es adecuado para su uso con otras realizaciones descritas en este documento (por ejemplo, el aparato 10 ó 700). El sensor de presión de la cámara de bombeo 510 está configurado para detectar la presión de oxígeno en la cámara de bombeo 125. Debido a que la cámara de bombeo 125 está dividida en las primeras y segundas partes 127, 129, respectivamente, por la membrana semipermeable 140, que está configurada para sufrir deflexiones relativamente pequeñas, la presión de oxígeno en la primera parte 127 de la cámara de bombeo 125 es aproximadamente igual a la presión del fluido (por ejemplo, perfundido) en la segunda parte 129 de la cámara de bombeo 125. Por lo tanto, medir la presión del fluido en la primera parte 127 o la segunda parte 129 de la cámara de bombeo 125 se aproxima a la presión del fluido en la otra parte de la primera parte o la segunda parte de la cámara de bombeo 125.

El sensor de presión del compartimiento para órganos 506 está configurado para detectar la presión del fluido en el recipiente 190. Cada sensor de presión 506, 510 puede configurarse para detectar la presión del fluido en tiempo real y permitir la determinación instantánea de pequeños cambios de presión. Los ejemplos de sensores de presión que se pueden usar incluyen, entre otros, sensores de presión analógicos disponibles en Freescale (por ejemplo, MPXV5010GP-NDD) y de Honeywell (por ejemplo, HSCMRNNOO1PGAA5). Al menos uno de los sensores de presión 506, 510 se puede configurar para medir presiones entre 0 y 1,0 psig con una fuente de alimentación de 5 voltios. En algunas realizaciones, al menos uno de los sensores de presión 506, 510 se puede configurar para detectar variaciones de presión tan pequeñas como 0,06 mmHg. Los sensores 506, 510 se pueden colocar en la cámara 324 a la misma altura para evitar errores de medición de presión.

El solenoide 514 está dispuesto en la cámara 124. El solenoide 514 está configurado para controlar la apertura y/o cierre de una o más válvulas (no se muestran en la figura 17) para el flujo de gas hacia y desde la cámara de bombeo 125. El solenoide 514 está conectado operativamente a la fuente de alimentación 520 para una gestión óptima de la energía.

La unidad de visualización 518 está configurada para mostrar uno o más parámetros. Los parámetros de visualización de la unidad de visualización 518 pueden incluir, por ejemplo, el tiempo de funcionamiento transcurrido, la temperatura de funcionamiento, la tasa de flujo del órgano y/o la resistencia del órgano, que son medidas muy importantes para determinar la salud general del órgano que está siendo transportado por el aparato 100. El cálculo de la tasa de flujo del órgano y los parámetros de resistencia de órganos se describen con más detalle a continuación. El procesador 502 está configurado para recibir información asociada con la presión de oxígeno en la cámara de bombeo 125 y en el recipiente 190 a través de los sensores 510, 506, respectivamente. El procesador 502 está configurado para controlar el funcionamiento del solenoide 514, para controlar el suministro de energía desde la fuente de energía 520 al solenoide 514 y para mostrar los parámetros operativos en la unidad de visualización 518. En algunas realizaciones, el procesador 502 adicionalmente recibe información del Procesador OCR 680 (mostrado en la figura 9) que comunica una medida de la tasa de consumo de oxígeno del órgano. En estas realizaciones, el procesador 502 puede indicarle al solenoide 514 que se abra durante más tiempo para permitir una mayor presión parcial de oxígeno o aumentar el caudal (tal y como se explica a continuación).

El procesador 502 está configurado para calcular la tasa de flujo del órgano y la resistencia de los órganos, tal y como se ilustra en la figura 8. La tasa de flujo del órgano es una medida de la conformidad del órgano con el flujo de líquido a través del mismo (por ejemplo, flujo sanguíneo) y puede ser un indicador significativo de la viabilidad del órgano. La resistencia de los órganos, por otro lado, es una medida de la resistencia del órgano al flujo de líquido a través del mismo y, teóricamente, es una función de la caída de presión a través del órgano. En algunas realizaciones, el procesador 502 está configurado para evaluar tales parámetros (es decir, la tasa de flujo del órgano y/o la resistencia de los órganos) de forma continua y en tiempo real. En algunas realizaciones, el procesador 502 está configurado para evaluar periódicamente tales parámetros a intervalos de tiempo predeterminados.

Refiriéndose a la figura 8, se ilustra un diagrama de flujo de un procedimiento 600 para evaluar un parámetro, tal como la tasa de flujo del órgano y/o la resistencia del órgano, según una realización. El procedimiento 600 se describe en el presente documento con respecto al aparato 100 y la unidad de control 500, sin embargo, se puede

realizar mediante otro aparato descrito en este documento. En 602, se determina el número de latidos / minuto (lpm). Tal y como se usa en este documento, "latido" se refiere a un aumento de presión causado por un primer volumen de fluido (por ejemplo, el oxígeno del sistema neumático 200) que se introduce (por ejemplo, intermitentemente) en la cámara de bombeo 125, que a su vez provoca una onda de presión que en a su vez hace que un segundo

5 volumen de fluido (por ejemplo, perfundido oxigenado) sea bombeado o transferido de la cámara de bombeo 125 hacia el recipiente 190 y/o a un órgano colocado o contenido en el recipiente 190. La determinación de los latidos por minuto puede basarse en la frecuencia con que el solenoide 514 (bajo el control del procesador 502) permite el intercambio de gas a través del orificio de control.

10 Debido a que el recipiente 190 se adapta (es decir, tiene un suelo flexible 193), el recipiente se flexiona con cada "latido" y luego vuelve a su posición inicial. A medida que el suelo del recipiente 190 se flexiona, el recipiente acepta el segundo volumen de fluido de la cámara de bombeo 125, a través del flujo a través del órgano (por ejemplo, a través de la vasculatura del órgano, que se puede acoplar a un adaptador de órganos en comunicación fluida con la cámara de bombeo 125). El proceso de flexión y relajación del recipiente 190 suelo 193 se puede repetir para cada

15 latido.

A medida que el segundo volumen de fluido entra en el recipiente 190, la presión en el recipiente 190 (o más específicamente, un compartimiento para órganos 192, ilustrada en la figura 2, definida por el recipiente 190 y el conjunto de tapa 110) se eleva lo que hace que el suelo 193 del recipiente 190 se flexione. Este aumento de presión

20 se mide mediante el sensor de presión del compartimiento para órganos 506. En 604A, el aumento de la presión del compartimiento para órganos se calcula como una diferencia entre la presión más alta del compartimiento para órganos y la presión más baja del compartimiento para órganos para cada latido. En algunas realizaciones, la presión del compartimiento para órganos se muestrea a una velocidad significativamente mayor que el número de latidos / minuto (por ejemplo, a 1 kHz para 60 lpm), de modo que se toman múltiples mediciones de la presión del compartimiento para órganos antes de realizar el cálculo de la subida de la presión del compartimiento para órganos en 604A. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presión del compartimiento para órganos se muestrea a 610 Hz (es decir, 610 muestras por segundo).

25

Tal y como se describió anteriormente, el suelo 193 del recipiente 190 es una placa delgada configurada para sufrir pequeñas deformaciones, de manera que su deflexión debido a cambios de presión / volumen es lineal y es una medida de la distensibilidad volumétrica (definida como volumen desplazado por cambio de presión unitario) del

30 recipiente. En una realización, se conoce la conformidad volumétrica del recipiente 190 y se preprograma en el procesador 502. En otra realización, el procesador 502 está configurado para calcular la conformidad volumétrica en tiempo real. En 606, el cambio volumétrico se calcula multiplicando el aumento calculado en la presión del recipiente con la distensibilidad volumétrica conocida / estimada del recipiente 190.

35

En 608, la tasa de flujo del órgano se calcula dividiendo el cambio de volumen calculado por el período de latido (es decir, un intervalo de tiempo entre latidos consecutivos, medido en unidades de tiempo). Se puede mostrar un promedio de varios valores consecutivos de la tasa de flujo del órgano u otros valores calculados para minimizar las

40 variaciones de latido. Por ejemplo, se puede mostrar un valor de media móvil.

En 610, se calcula la resistencia del órgano. La resistencia de los órganos se expresa en unidades de presión sobre la tasa de flujo del órgano, por ejemplo, mmHg/(ml/min). La tasa de flujo del órgano se calcula tal y como se describió anteriormente. La resistencia del órgano es calculada por el procesador 502 basándose en el aumento

45 calculado de la presión del recipiente, calculado en 604A, y una presión medida en la cámara, en 604B. El aumento calculado de la presión del recipiente y la presión medida de la cámara se pueden basar en un muestreo de la presión sustancialmente simultáneo y relativamente alto de la presión en cada lado del órgano (es decir, tanto en el sensor 506 de la cámara del órgano como en el sensor 510 de la cámara de bombeo). En algunas realizaciones, la frecuencia de muestreo es significativamente mayor que el número de latidos por minuto. Por ejemplo, las presiones en los sensores 506, 510 se pueden muestrear 1000 veces por segundo (1 kHz). Al comienzo del latido, la presión en cada lado del órgano es aproximadamente la misma. Por tanto, la caída de presión en el órgano es cero. A medida que aumenta la presión de oxígeno en la cámara de bombeo 125, la presión en el recipiente 190 aumenta a un ritmo más lento. A medida que el fluido vuelve posteriormente a la cámara de bombeo 125 desde el recipiente 190, las dos presiones caen hasta el equilibrio. Por lo tanto, la presión a través del órgano varía a lo largo de cada

50 latido. Para una mayor precisión, la presión se puede medir a un ritmo alto y acumular para cada período de latido. Por ejemplo, el impulso de presión total para cada latido se puede integrar por etapas. De esta manera, la resistencia de los órganos se calcula a 610 Hz. El procesador 502 puede realizar más promedios u otros análisis estadísticos para reducir el error. Debido a las bajas presiones operativas del aparato, la resistencia de un órgano al flujo se puede aproximar mediante el flujo laminar, de manera que el caudal instantáneo es proporcional a la caída de presión instantánea. Los cálculos se pueden realizar en tiempo real utilizando medidas de presión directas.

60

En la figura 1 se muestra un diagrama de flujo 650 que describe el cálculo de la tasa de consumo de oxígeno (OCR por sus siglas en inglés de "oxygen consumption rate") y su comunicación con otros sistemas del aparato 9. En la realización mostrada en la figura 9, solo se utilizan dos sensores de oxígeno, el primero en comunicación con la solución de perfusión (672) antes de entrar al órgano, por ejemplo, en la cámara de bombeo, y el segundo en comunicación con la solución de la cámara (677) después de salir del órgano, por ejemplo, en el compartimiento para órganos. Los sensores de oxígeno 672 y 677 envían sus mediciones al procesador OCR 680, donde se calcula

65

una tasa de consumo de oxígeno usando los procedimientos discutidos anteriormente, por ejemplo, basándose en la tasa de flujo del órgano 608 medida y la temperatura del perfundido medida por el termómetro 665. Además, debido a que el aparato se puede usar para múltiples órganos, puede ser necesario ingresar parámetros de órganos 660 que pueden incluir rangos de valores de OCR aceptables para un tipo de órgano o un órgano de una masa dada. La constante de solubilidad para el perfundido también puede introducirse según sea necesario para corresponder al perfundido usado, por ejemplo, solución de conservación. El valor de OCR calculado se puede mostrar mediante el indicador 690 o el valor de OCR se puede comparar con un rango de valores de OCR "normales" y se genera una alerta (por ejemplo, luz o sonido) cuando el OCR calculado está fuera del rango normal.

En algunas realizaciones, el valor de OCR puede comunicarse al sistema de control 500 en un circuito de retroalimentación, permitiendo que el aparato modifique la temperatura, presión, caudal, ciclo de presión u oxigenación en base al valor de OCR. Por ejemplo, en el caso de que el OCR haya disminuido a una cantidad fuera del rango "normal", el procesador 502 puede ordenar que se aumente la presión de perfusión para alentar al órgano a consumir más oxígeno. Alternativamente, el procesador 502 puede permitir que la perfusión se caliente, aumentando así la frecuencia respiratoria del órgano.

Otro aparato 700 adecuado para su uso con la invención se ilustra en las figuras 10 a 14. El aparato 700 está configurado para oxigenar un perfundido y perfundir un órgano para la preservación extracorpórea del órgano. A menos que se indique lo contrario, el aparato 700 puede ser similar en muchos aspectos (por ejemplo, en forma y/o función) al otro aparato descrito en el presente documento (por ejemplo, el aparato 10 ó 100), y puede incluir componentes similares en muchos aspectos (por ejemplo, en forma y función) a los componentes del aparato aquí descrito. El aparato 700 incluye un conjunto de tapa 710, un recipiente 790 y un mecanismo de acoplamiento 850.

El conjunto de tapa 710 define una cámara 724 configurada para recibir componentes de un sistema neumático (no mostrado), tal como el sistema neumático 200 descrito anteriormente, y/o un sistema de control (no mostrado), tal como el sistema de control 500 descrito anteriormente. En algunas realizaciones, la cámara 724 está formada por una tapa 720 del conjunto de tapa 710. En algunas realizaciones, la cámara 724 puede moldearse entre una parte inferior 723 de la tapa 720 y una parte superior 722 de la tapa.

Tal y como se muestra en las figuras 10 y 11, el conjunto de tapa 710 define una cámara de bombeo 725 configurada para recibir oxígeno (por ejemplo, del sistema neumático), para facilitar la difusión del oxígeno en un perfundido (no mostrado) y para facilitar el movimiento del perfundido oxigenado en un órgano, por ejemplo, un corazón. Una parte superior de la cámara de bombeo 725 está formada por una parte inferior 728 de un marco de membrana 744 del conjunto de tapa 710. Un fondo de la cámara de bombeo 725 está formado por una superficie superior 734 de una base 732 del conjunto de tapa 710.

Tal y como se ilustra en la figura 11, el conjunto de tapa 710 incluye una primera junta 742, una membrana 740 y el marco de membrana 744. La membrana 740 está dispuesta dentro de la cámara de bombeo 725 y divide la cámara de bombeo 725 en una primera parte 727 y una segunda parte 729 diferente a la primera parte. La primera junta 742 está dispuesta entre la membrana 740 y el marco de la membrana 744 de manera que la primera junta se acopla con una superficie superior 741 de la membrana 740 y una parte perimetral inferior del marco de la membrana 744. La primera junta 742 está configurada para sellar un perímetro de la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725 emparejada entre la parte inferior 728 del marco de la membrana 744 y la superficie superior 741 de la membrana 740. En otras palabras, la primera junta 742 está configurada para prevenir sustancialmente el escape lateral de oxígeno desde la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725 a una parte diferente de la cámara de bombeo. En la realización ilustrada en la figura 11, la primera junta 742 tiene un perímetro de forma sustancialmente similar a un perímetro definido por la membrana 740 (por ejemplo, cuando la membrana está dispuesta sobre el marco de la membrana 744). En otras realizaciones, sin embargo, una primera junta puede tener otra forma adecuada para sellar una primera parte de una cámara de bombeo configurada para recibir oxígeno de un sistema neumático.

La primera junta 742 se puede fabricar con cualquier material que sea adecuado. En algunas realizaciones, por ejemplo, la primera junta 742 está hecha de silicona, un elastómero o similar. La primera junta 742 puede tener cualquier grosor adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera junta 742 tiene un grosor dentro de un intervalo de aproximadamente 0,1 pulgadas a aproximadamente 0,15 pulgadas. Más específicamente, en algunas realizaciones, la primera junta 742 tiene un grosor de aproximadamente 0,139 pulgadas. La primera junta 742 puede tener cualquier nivel adecuado de compresión configurado para mantener el sello alrededor de la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725 cuando se ensamblan los componentes del conjunto de tapa 710. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la primera junta 742 está configurada para comprimirse en aproximadamente un 20 por ciento.

La membrana 740 está configurada para permitir la difusión de gas (por ejemplo, oxígeno) desde la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725 a través de la membrana hasta la segunda parte 729 de la cámara de bombeo, y viceversa. La membrana 740 está configurada para evitar sustancialmente que un líquido (por ejemplo, el perfundido) pase a través de la membrana. De esta manera, la membrana 740 se puede caracterizar por ser semipermeable. El marco de la membrana 744 está configurado para soportar la membrana 740 (por ejemplo, durante la oxigenación del perfundido y la perfusión del tejido corporal). El marco de membrana 744 puede tener un

perímetro de forma sustancialmente redonda o circular.

Tal y como se ilustra en la figura 11, la membrana 740 está dispuesta dentro de la cámara de bombeo 725 en un ángulo con respecto a un eje horizontal A4. De esta manera, la membrana 740 está configurada para facilitar el movimiento del fluido hacia un puerto de purga 706 en comunicación fluida con la cámara de bombeo 725, como se describe con más detalle en el presente documento. El ángulo de inclinación de la membrana 740 puede ser de cualquier valor adecuado para permitir que el fluido (por ejemplo, burbujas de gas, exceso de líquido) fluya hacia el puerto de purga 706 y salga de la cámara de bombeo 725. En algunas realizaciones, el ángulo de inclinación está aproximadamente en el rango de 1° a 10°, en el rango de 2° a 6°, en el rango de 2,5° a 5°, en el rango de 4° a 5°, o cualquier ángulo de inclinación en el rango de 1° a 10° (por ejemplo, aproximadamente 1°, 2°, 3°, 4°, 5°, 6°, 7°, 8°, 9°, 10°). Más específicamente, en algunas realizaciones, el ángulo de inclinación es de aproximadamente 5°.

La membrana 740 puede ser de cualquier tamaño y/o grosor adecuados, incluyendo, por ejemplo, un tamaño y/o grosor descritos con respecto a otra membrana de la presente invención (por ejemplo, la membrana 40 ó 140). La membrana 740 se puede fabricar con cualquier material que sea adecuado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la membrana está hecha de silicona, plástico u otro material adecuado. En algunas realizaciones, la membrana es flexible. De esta manera, la membrana 740 está configurada para ser más resistente a las rasgaduras o dañarse de otro modo en presencia de una tensión de flexión causada por un cambio de presión en la cámara de bombeo debido a la entrada y/o liberación de oxígeno u otro gas.

Refiriéndose a la figura 11, la tapa 720 incluye el puerto de purga 706 dispuesto en la parte más alta de la cámara de bombeo 725 (por ejemplo, en la parte o punto más alto de la segunda parte 729 de la cámara de bombeo 725). El puerto de purga 706 está configurado para permitir el movimiento de fluido desde la cámara de bombeo 725 a un área externa al aparato 700. El puerto de purga 706 puede ser similar en muchos aspectos a un puerto de purga descrito en el presente documento (por ejemplo, el puerto 78, o puertos de purga 106, 306).

Como se señaló anteriormente, la superficie superior 734 de la base 732 forma la parte inferior de la cámara de bombeo 725. Una superficie inferior 736 de la base 732 forma una parte superior de un compartimiento para órganos 792. El compartimiento para órganos 792 está formado por el recipiente 790 y la superficie inferior 736 de la base 732 cuando el conjunto de tapa 710 está acoplado al recipiente 790. Un pozo 758 se extiende desde la superficie inferior 736 de la base 732 (por ejemplo, dentro del compartimiento para órganos 792). El pozo 758 está configurado para contener un sensor (no mostrado) configurado para detectar la temperatura dentro del compartimiento para órganos 792. El pozo 758 se puede configurar para aislar sustancialmente de manera fluida el sensor del compartimiento para órganos 792, evitando así que el líquido (por ejemplo, perfundido) desde la cámara del órgano no se conecte directamente al sensor. En algunas realizaciones, el sensor contenido en el pozo 758 puede estar en comunicación eléctrica con una unidad de control (tal como la unidad de control 500, descrita en detalle anteriormente).

La base 732 está acoplada a la tapa 720. En algunas realizaciones, la base 732 y la parte inferior 723 de la tapa 720 están acopladas entre sí, por ejemplo, alrededor de un perímetro de la cámara de bombeo 725. La base 732 y la tapa 720 pueden estar unidas usando cualquier mecanismo de acoplamiento adecuado que incluye, pero no se limita a, una pluralidad de tornillos, un adhesivo, un pegamento, una soldadura, otro mecanismo de acoplamiento adecuado o cualquier combinación de los anteriores. Una junta 748 está dispuesta entre la base 732 y la tapa 720. La junta 748 está configurada para sellar un acoplamiento de la base 732 y la tapa 720 para evitar sustancialmente que el fluido en la cámara de bombeo 725 se filtre entre ellas. En algunas realizaciones, la junta 748 es una junta tórica. La junta 748 puede ser similar en muchos aspectos a una junta como la descrita en el presente documento (por ejemplo, la junta 148, 742).

La base 732 define un lumen 735 configurado para estar en comunicación fluida con un lumen 774 de un adaptador de órganos 770. La base 732 está configurada para permitir que el perfundido oxigenado se mueva desde la cámara de bombeo 725 a través de su lumen 735 hacia el lumen 774 del adaptador de órgano 770 hacia el compartimiento para órganos 792. De esta manera, el lumen 735 de la base 732 está configurado para ayudar a acoplar de manera fluida la cámara de bombeo 725 y el compartimiento para órganos 792. Tal y como se muestra en la figura 11, el camino del perfundido puede ser a través del órgano. El adaptador de órganos 770 está configurado para retener sustancialmente el tejido corporal con respecto al aparato 700. El adaptador de órganos 770 puede ser similar en muchos aspectos a un adaptador descrito en este documento (por ejemplo, el adaptador 26, o el adaptador de órganos 170).

Refiriéndose a la figura 11, el conjunto de tapa 710 incluye un puerto de llenado 708 configurado para permitir la introducción de un fluido (por ejemplo, el perfundido) en el compartimiento para órganos 792 (por ejemplo, cuando el conjunto de tapa 710 está acoplado al recipiente 790). El puerto de llenado 708 puede ser similar en muchos aspectos a un puerto descrito en este documento (por ejemplo, puerto 74, puerto de llenado 108). En la realización ilustrada en la figura 11, el puerto de llenado 708 incluye un accesorio 707 acoplado a la tapa 720 y define un lumen 709 en comunicación fluida con un lumen 737 definido por la base 732, cuyo lumen 737 está en comunicación fluida con el compartimiento para órganos 792. El accesorio 707 puede ser cualquier accesorio adecuado, incluido, entre otros, un accesorio de cierre luer. El puerto de llenado 708 puede incluir una tapa 705 acoplada de manera extraíble al puerto. La tapa 705 puede ayudar a prevenir el movimiento involuntario de fluido, contaminantes o

similares a través del puerto de llenado 708.

El conjunto de tapa 710 está configurado para acoplarse al recipiente 790. El conjunto de tapa 710 incluye asas 712, 713. Cada una de las asas 712, 713 (figura 10) está configurada para facilitar el acoplamiento del conjunto de tapa 710 al recipiente 790, tal y como se describe con más detalle en este documento. Dicho de otra manera, las asas 712, 713 están configuradas para moverse entre una configuración cerrada en la que las asas impiden que el conjunto de tapa 710 se desacople o se retire de otro modo del recipiente 790, y una configuración abierta en la que las asas no impiden que el conjunto de la tapa 710 se pueda desacoplar o extraer del recipiente. Las asas 712, 713 están acopladas de forma móvil a la tapa 720. Cada asa 712, 713 se puede acoplar de manera pivotante a lados opuestos del mecanismo de acoplamiento 850 (descrito con más detalle en este documento) dispuesto alrededor de la tapa 720. Por ejemplo, cada asa 712, 713 se puede acoplar al mecanismo de acoplamiento 850 a través de un eje (no mostrado).

El recipiente 790 se puede configurar para permitir que un operador del aparato 700 vea el tejido corporal cuando el tejido corporal está sellado dentro del compartimiento para órganos 792. En algunas realizaciones, por ejemplo, al menos una parte del recipiente 790 (por ejemplo, el pared 791) está hecha con un material claro o transparente. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, al menos una parte del recipiente 790 (por ejemplo, la pared 791) está hecha de un material translúcido. En otro ejemplo más, en algunas realizaciones, un recipiente incluye una ventana a través de la cual se puede ver al menos una parte del compartimiento para órganos.

Como se señaló anteriormente, el aparato 700 está configurado para el suministro controlado de fluido (por ejemplo, oxígeno) desde una fuente externa (no mostrada) a la cámara de bombeo 725 del conjunto de tapa 710. La fuente externa puede ser, por ejemplo, un cilindro de oxígeno. En algunas realizaciones, el aparato 700 incluye el sistema neumático, tal como el sistema neumático 200, configurado para la ventilación controlada de fluido (por ejemplo, dióxido de carbono) desde la cámara de bombeo 725 a un área externa al aparato 700 (por ejemplo, a la atmósfera). El sistema neumático 200 se puede mover entre una primera configuración en la que el sistema neumático está suministrando fluido a la cámara de bombeo 725 y una segunda configuración en la que el sistema neumático está ventilando fluido desde la cámara de bombeo 725. El sistema neumático 200 se describe en detalle anteriormente con respecto al aparato 100.

En uso, el tejido corporal se acopla a al menos uno del adaptador de órganos 770 o tubo configurado para acoplarse al adaptador de órganos. El adaptador de órganos 770 se puede acoplar al conjunto de tapa 710. Opcionalmente, se puede disponer una cantidad deseada de perfundido dentro del compartimiento 794 del recipiente 790 antes de colocar el conjunto de tapa 710 en el recipiente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una línea de perfusión (no mostrada) está conectada al adaptador de órganos 770 y el órgano se limpia con perfusión, comprobando así que no haya fugas y llenando parcialmente el recipiente 790 con perfundido. Opcionalmente, cuando el recipiente 790 está sustancialmente lleno, la línea de perfusión se puede desconectar. El conjunto de tapa 710 está dispuesto en el recipiente 790 de manera que el tejido corporal se reciba en el compartimiento para órganos 792. El conjunto de tapa 710 está acoplado al recipiente 790. Opcionalmente, el conjunto de tapa 710 y el recipiente 790 están acoplados a través del anillo de retención 850. Opcionalmente, se administra una cantidad deseada de perfundido al compartimiento para órganos 792 a través del puerto de llenado 708.

Se selecciona un esquema de control deseado del sistema neumático 200. El oxígeno se introduce en la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725 a través del sistema neumático 200 en base al esquema de control seleccionado. El sistema neumático 200 está configurado para generar una presión positiva mediante la introducción de oxígeno en la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725. La presión positiva ayuda a facilitar la difusión del oxígeno a través de la membrana 740. El oxígeno se difunde a través de la membrana 740 en el perfundido dispuesto en la segunda parte 729 de la cámara de bombeo 725, oxigenando así el perfundido. Debido a que el oxígeno se expandirá para llenar la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725, sustancialmente toda la superficie superior 741 de la membrana 740 que mira hacia la primera parte de la cámara de bombeo se puede usar para difundir el oxígeno desde la primera parte hacia el interior de la segunda parte de la membrana 729 de la cámara de bombeo.

A medida que el órgano usa el oxígeno, el órgano liberará dióxido de carbono en el perfundido. Este dióxido de carbono se puede difundir desde la segunda parte 729 de la cámara de bombeo 725 a la primera parte 727 de la cámara de bombeo 725. El dióxido de carbono dentro de la primera parte 727 de la cámara de bombeo se ventila a través de una línea de control (no mostrada) hacia una válvula (no mostrada), y desde la válvula a través de una línea de ventilación (no mostrada) hasta la atmósfera externa al aparato 700.

La presión positiva también hace que la membrana 740 se flexione, lo que transfiere la presión positiva en forma de onda de pulso al perfundido oxigenado. La onda de pulso generada por la cámara de bombeo está configurada para facilitar el movimiento del perfundido oxigenado desde la segunda parte 729 de la cámara de bombeo 725 al tejido corporal a través del adaptador de órganos 770 (y cualquier estructura o tubo intermedio), perfundiendo así el tejido corporal. En algunas realizaciones, la cámara de bombeo 725 está configurada para generar una onda de pulso de una manera similar a la cámara de bombeo, anteriormente descrita en detalle con respecto al aparato 100.

Al menos una parte del perfundido a través del órgano se recibe en la cámara del órgano 792. En algunas

realizaciones, la onda de pulso está configurada para fluir a través del perfundido dispuesto en la cámara del órgano 792 hacia el suelo 793 del recipiente 790. El suelo 793 del recipiente 790 está configurado para flexionarse cuando se activa con la onda de pulso. El suelo 793 del recipiente 790 está configurado para devolver la onda de pulso a través del perfundido hacia la parte superior del compartimiento para órganos 792 cuando el suelo 793 del recipiente 790 regresa a su posición original no flexionada. En algunas realizaciones, la onda de pulso de retorno está configurada para generar una presión suficiente para abrir las válvulas 738A, 738B dispuestas en las posiciones más altas en el compartimiento para órganos 792. De esta manera, la onda de pulso de retorno ayuda a mover las válvulas 738A, 738B a sus respectivas configuraciones abiertas de manera que el exceso de líquido (por ejemplo, dióxido de carbono liberado del tejido corporal y/o el perfundido) pueda moverse a través de las válvulas desde el compartimiento para órganos 792 a la cámara de bombeo 725. El ciclo de perfusión anterior se puede repetir tal y como se desee, incluyendo cualquiera de las maneras descritas anteriormente con respecto a otros aparatos descritos en el presente documento (por ejemplo, los aparatos 10, 100, 300).

Aunque el ciclo de perfusión se ha descrito aquí como que incluye un pulso intermitente sustancialmente regular de oxígeno desde el sistema neumático 200 a la cámara de bombeo 725, en otras realizaciones, el sistema neumático 200 se puede configurar para suministrar oxígeno a la cámara de bombeo 725 en un intervalo diferente (por ejemplo, un intervalo de flujo), tales como las variaciones descritas anteriormente con respecto al aparato 100 y al sistema neumático 200.

Aunque el conjunto de tapa 710 se ha ilustrado y descrito como configurado para su uso con el recipiente 790, en otras realizaciones, el conjunto de tapa 710 se puede configurar para su uso con recipientes que tienen diferentes configuraciones. Por ejemplo, aunque el recipiente 790 se ha ilustrado y descrito aquí como de cierto tamaño y/o forma, en otras realizaciones, se puede configurar un recipiente que tenga cualquier dimensión adecuada para su uso con el conjunto de tapa 710. En algunas realizaciones, para Por ejemplo, un primer recipiente configurado para su uso con el conjunto de tapa 710 está configurado dimensionalmente para acomodar un primer tipo de tejido corporal, y un segundo recipiente configurado para su uso con el conjunto de tapa 710 está configurado dimensionalmente para acomodar un segundo tipo de tejido corporal diferente al del primer tipo de tejido corporal. Por ejemplo, el recipiente 790 ilustrado en la figura 12 y aquí descrito con respecto al aparato 700 se puede dimensionar para acomodar un órgano, como un corazón. El recipiente 790 puede ser, por ejemplo, un recipiente cilíndrico de 2,7 litros que tiene una altura mayor o sustancialmente igual al ancho de un suelo 793. Por ejemplo, tal y como se muestra en la figura 12, el compartimiento 794 del recipiente 790 puede tener una altura  $H_i$  de aproximadamente 15 cm (o aproximadamente 5,91 pulgadas) y un diámetro  $D_i$  de unos 15 cm (nótese que el diámetro  $D_i$  del compartimiento 794 puede ser diferente del diámetro  $D_3$  del borde superior 795 del recipiente 790, que puede ser de aproximadamente 20 cm (o aproximadamente 7,87 pulgadas). Por consiguiente, cuando el recipiente 790 se acopla al conjunto de tapa 710, el aparato 700 puede tener un diámetro total de aproximadamente 24 cm (o aproximadamente 9,44 pulgadas) y una altura total de aproximadamente 22,3 cm (o aproximadamente 8,77 pulgadas).

En otra realización, como la que se ilustra en la figura 13, se puede utilizar un recipiente 990 de dimensiones diferentes con el conjunto de tapa 710. El recipiente 990 se puede dimensionar para acomodar el segundo tejido corporal, como un riñón. El recipiente 990 puede ser, por ejemplo, un recipiente cilíndrico de 3,0 litros que tiene una altura de la pared 991 menor que la anchura del suelo 993 del recipiente. Por ejemplo, tal y como se muestra en la figura 13, el compartimiento 994 del recipiente 990 puede tener una altura 112 menor que la altura  $H_i$  del recipiente 790 y un diámetro  $D_2$  mayor o igual que el diámetro  $D_i$  del recipiente 790. La altura  $H_2$  y el diámetro  $D_2$  del compartimiento 994 pueden ser de manera que el conjunto de tapa 710 acoplado al recipiente 990 mediante el anillo de retención 850 tenga colectivamente una altura total de aproximadamente 16,5 cm (o aproximadamente 6,48 pulgadas) y un diámetro de aproximadamente 24 cm (o aproximadamente 9,44 pulgadas). Cabe señalar que, aunque se describen aquí dimensiones específicas, en otras realizaciones, tales dimensiones pueden ser diferentes y aún estar dentro del alcance de la invención. El grosor del suelo 993 del recipiente 990 se puede seleccionar en base a las dimensiones de altura y ancho del recipiente 990 para asegurar que el suelo 993 esté configurado para flexionarse adecuadamente en presencia de la onda de pulso, tal y como se ha descrito anteriormente, y puede ser igual o diferente al grosor del suelo 793 del recipiente 790. El recipiente 990 incluye una pluralidad de segmentos 997 que sobresalen de una superficie exterior de la pared adyacente hacia un borde superior 995 del recipiente 990. La pluralidad de segmentos 997 están configurados para facilitar el acoplamiento del recipiente 990 al conjunto de tapa 710 y el anillo de retención 850, tal y como se describió anteriormente con respecto al recipiente 790.

Refiriéndose a la figura 14, en algunas realizaciones, un aparato incluye una cesta 870 configurada para ser colocada en un compartimiento 994 del recipiente 990. La cesta 870 está configurada para soportar el tejido corporal (por ejemplo, riñón K) dentro del compartimiento 994. En algunas realizaciones, por ejemplo, la cesta 870 incluye una parte inferior 872 sobre la que puede disponerse el tejido corporal. En algunas realizaciones, la parte inferior 872 de la cesta 870 es lisa. La parte inferior 872 se puede curvar ligeramente para adaptarse a la curvatura del tejido corporal. En algunas realizaciones, se puede utilizar una red (no mostrada) para retener el tejido corporal con respecto a la cesta 870 (por ejemplo, cuando el tejido corporal está dispuesto en la parte inferior 872 de la cesta 870). Los brazos 874A, 874B están dispuestos en un primer lado de la parte inferior 872 de la cesta 870 opuestos a los brazos 876A, 876B dispuestos en un segundo lado de la parte inferior de la cesta. Cada par de brazos 874A, 874B y 876A, 876B se extiende verticalmente y termina en una parte del asa 875, 877, respectivamente, que acopla las partes extremas superiores de los brazos.

En algunas realizaciones, como se muestra en la figura 14, una forma del perímetro exterior de la parte inferior 872 de la cesta 870 puede corresponder sustancialmente a la forma de un perímetro del recipiente 990, de modo que los bordes exteriores de las partes extremas inferiores de los brazos 874A, 874B, 876A, 876B colindan cada uno con una superficie interior de la pared 991 del recipiente. De esta manera, se evita, o al menos se restringe, el movimiento lateral de la cesta 871 y, por tanto, del órgano apoyado sobre ella. Las porciones de asa 875, 877 pueden configurarse para acoplarse a la superficie inferior 736 de la base 732 del conjunto de tapa 710 cuando la cesta 870 se recibe en el compartimento 994 del recipiente 990 y el recipiente está acoplado al conjunto de tapa 710. De esta manera, se evita el movimiento vertical de la cesta 870 con respecto al recipiente 990.

Si bien se han descrito anteriormente varias realizaciones, debe entenderse que se han presentado solo a modo de ejemplo, y no de limitación. Cuando los procedimientos descritos anteriormente indican que ciertos eventos ocurren en cierto orden, el orden de ciertos eventos puede modificarse. Por ejemplo, la selección del esquema de control del sistema neumático 200 puede ocurrir antes de acoplar el tejido corporal al adaptador de órganos 170, 770. Además, algunos de los eventos se pueden realizar simultáneamente en un proceso paralelo cuando sea posible, así como de forma secuencial, tal y como se describió anteriormente. Además, aunque los procedimientos se describen anteriormente para incluir ciertos eventos, cualquier evento divulgado con respecto a un procedimiento puede realizarse en un procedimiento diferente de acuerdo con la invención. Por tanto, la amplitud y el alcance no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones descritas anteriormente.

Si bien la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas de la misma, se entenderá que pueden realizarse varios cambios en la forma y los detalles. Por ejemplo, aunque las válvulas dispuestas en la parte más alta de la cámara del órgano se han ilustrado y descrito en el presente documento como una válvula de retención [de bola o esfera], en otras realizaciones, se puede incluir en el aparato una configuración de un tipo diferente de válvula para permitir el flujo unidireccional de un fluido desde la cámara del órgano hacia el interior de la cámara de bombeo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un aparato incluye un tipo diferente de válvula de retención, tal como una válvula de retención de diafragma, una válvula de retención oscilante, una válvula de retención antirretorno o similares. En otro ejemplo, en algunas realizaciones, un aparato incluye una válvula que es diferente a una válvula de retención.

Aunque la válvula 210 del sistema neumático 200 se ha ilustrado y descrito en el presente como una válvula solenoide, en otras realizaciones, el sistema neumático puede incluir un tipo diferente de válvula configurada para controlar el flujo de oxígeno a la cámara de bombeo.

Aunque la válvula 210 del sistema neumático 200 se ha ilustrado y descrito en el presente documento como que incluye tres puertos, en otras realizaciones, una válvula de un sistema neumático puede incluir un número diferente de puertos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la válvula incluye uno, dos, cuatro o más puertos.

Aunque los sistemas neumáticos (por ejemplo, el sistema neumático 200, 220) se han ilustrado y descrito incluyendo un número específico de orificios de control (por ejemplo, un orificio de control 207 y dos orificios de control 223, 225, respectivamente), en otras realizaciones, un sistema puede incluir cualquier número adecuado de orificios de control. Por ejemplo, un sistema neumático puede incluir uno, dos, tres, cuatro o más orificios de control.

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1: Consumo de oxígeno en riñones de ratón con perfusión hipotérmica**

Se anestesiaron ratas albinas Sprague-Dawley adultas que pesaban entre 350 y 500 gramos mediante inyección intravenosa con 25 ml / kg de pentobarbital sódico. Los roedores fueron intubados y ventilados con oxígeno al 40% para mantener la oxigenación normal de la sangre arterial. En la posición supina, los riñones se expusieron a través de una incisión en la línea media en la cavidad abdominal inferior. El roedor fue heparinizado, seguido de la inserción de un catéter en la aorta descendente por encima de los riñones. Se insertó un segundo catéter en la vena cava inferior, justo debajo de los riñones. Después del pinzamiento cruzado de la aorta y la vena cava inferior por encima y por debajo de los catéteres, se inició una infusión de solución fría de la Universidad de Wisconsin (UWS) a 4 °C. La infusión se terminó después de que se eliminó toda la sangre de los órganos aislados. Se vertió solución salina fría (4 °C) sobre los riñones durante la infusión y se eliminó por succión. La aorta y la vena cava inferior se ligaron en la pinza transversal y luego se cortaron, al igual que los uréteres. Los riñones se disecaron rápidamente y se colocaron en hielo para el cateterismo de las arterias, venas y uréteres renales.

Cada riñón (n=8) se adhirió al dispositivo de conservación de órganos que se muestra en la figura 15 a través de una cánula arterial renal y se sumergió en la solución fría (4 °C) recién preparada de la Universidad de Wisconsin. El catéter venoso renal se conectó a un puerto de dos vías que podía conmutarse de modo que la perfusión de salida del riñón pudiera recogerse externamente o recircularse de vuelta a la cámara de almacenamiento de órganos. La perfusión se inició a 70 pulsaciones / min. El dispositivo de conservación se colocó en un estuche de espuma de

poliestireno en el que se habían colocado previamente 3 compresas frías. Durante el período de conservación de 24 horas subsiguiente, se controlaron continuamente la temperatura, las presiones arteriales y venosas renales. Se tomaron muestras de la solución de conservación que fluía hacia adentro y hacia afuera de los órganos a intervalos de 60 minutos para medir la presión parcial de oxígeno.

5 La tasa de perfusión renal se midió recolectando el flujo de salida venoso renal de cada riñón durante 15 segundos y calculando el flujo por minuto. La resistencia vascular renal (RVR) se calculó dividiendo la presión de perfusión media por el flujo de salida de la vena renal en ml / min. La tasa de consumo de oxígeno (OCR) se calculó mediante; 10 (1) multiplicando la diferencia entre la pO<sub>2</sub> del UWS entregado y el pO<sub>2</sub> del flujo de salida del órgano por 0,00006 el factor de solubilidad del oxígeno por ml de solución a 4 °C, (2) multiplicando el resultado por la perfusión del órgano en ml / min, (3) normalizando este resultado por el peso del órgano. Es decir, utilizando los procedimientos descritos en la descripción detallada con un valor de a = 0,00006.

15 Durante el transcurso del experimento, la presión de oxígeno parcial de la solución de conservación (UWS) que entra en los riñones durante la perfusión mecánica hipotérmica (HMP por sus siglas en inglés de "*hypothermic mechanical perfusion*") se incrementó de manera constante desde aproximadamente 150 mmHg hasta aproximadamente 360 mmHg. El pO<sub>2</sub> del perfundido que sale de los órganos, en promedio, se elevó a 291 ± 117 mmHg durante el período de perfusión de 24 horas. La diferencia en la presión parcial de oxígeno, antes y después del riñón, fue relativamente constante durante todo el período de perfusión, y promedió 70,3 ± 30,2 mmHg. Los 20 resultados del experimento, incluidos el peso del riñón, la temperatura, la presión de perfusión, el flujo de perfusión, el consumo de oxígeno y la resistencia vascular durante la HMP se resumen en la Tabla 1.

25 **Tabla 1. Datos de conservación promedio para riñones de roedores HMP (n = 8)**

Peso del riñón (g)	8,2 ± 1,1
Temp (°C)	7,3 ± 0,7
Presión de perfusión (mmHg)	10,1 ± 3,6
Flujo UWS (ml / min)	4,9 ± 0,4
OCR (mlO <sub>2</sub> / min / g)	0,0025± 0,0009
RVR (mHg / ml / min / g)	0,250 ± 0,077

Aunque no se muestra, el valor de OCR para cada riñón fue relativamente constante durante el período de 24 horas y el rango general de valores de OCR entre los 8 riñones fue pequeño. Estos datos sugieren que OCR sería un buen 30 indicador de la salud de los órganos.

### Ejemplo 2: correlación entre las tasas de flujo glomerular y el consumo de oxígeno en los riñones de ratas

35 Después del período de HMP descrito en el ejemplo 1, se extrajo cada riñón del dispositivo de conservación y se conectó a un dispositivo Langendorff a través del catéter de la arteria renal, como se muestra en la figura 16. Mientras estaban en este dispositivo, los órganos de los roedores se perfundieron con oxígeno caliente (37 °C) (100% O<sub>2</sub>) Solución de Krebs-Haenseleit (K-H) que contiene inulina (15 mg / 100 ml). La perfusión se inició 40 lentamente y se incrementó a intervalos de 5 minutos hasta que se alcanzó una presión arterial media de 100 mmHg. Se recolectaron muestras de orina, arteriales y venosas de cada riñón a los 7, 30, 60 y 90, 120 y 150 minutos para medir el aclaramiento de inulina y la producción de orina. La presión parcial de oxígeno en la solución de K-H que entra en las arterias renales y que sale de las venas renales se midió en una máquina de gasometría (TruPoint Irma™). La perfusión de órganos se midió recogiendo el flujo de salida de las venas renales durante un 45 intervalo de tiempo de 15 segundos y ajustando el flujo por minuto. La tasa de consumo de oxígeno se calculó tal y como se indicó anteriormente, pero utilizando a = 0,00003, debido al cambio de temperatura (37 °C). El RVR también se calculó como se describió anteriormente. La tasa de filtración glomerular (TFG) se calculó multiplicando la concentración de inulina en la orina (mg/ml) por el flujo de orina (ml/min) y dividiendo por la concentración de inulina en el plasma (mg/ml).

50 Todos los riñones, que estaban previamente hipotérmicos, alcanzaron una TFG estable dentro de los 30 minutos de recalentamiento después de la unión al dispositivo de Langendorff (Figura 16). Durante la prueba funcional en Langendorff, la presión parcial de oxígeno en la solución de K-H que ingresa a la arteria renal fue 392 ± 78 mmHg, y la presión parcial de oxígeno que sale de la vena renal fue 272.0 ± 81.0 mmHg. El diferencial de presión parcial de 55 oxígeno se mantuvo estable durante los 180 min de prueba, con un valor promedio de 120,0 ± 34,1 mmHg. (Notablemente más alto que el promedio de 70,3 ± 30,2 mmHg, a 7 ° C, arriba). El peso del riñón, la temperatura, la

presión de perfusión, el flujo de perfundido, el consumo de oxígeno, la resistencia vascular y la TFG durante la prueba de Langendorff se resumen en la tabla 2.

5 **Tabla 2. Mediciones de la función media de los órganos durante la perfusión en la preparación de órganos aislados (n = 8).**

Peso del riñón (g)	8,2 ± 1.1
Temperatura (° C)	37,0
Presión de perfusión (mmHg)	100
Flujo de Krebs-Haenseleit (ml / min)	31,9 ± 4,9
OCR (mlO <sub>2</sub> / min / g)	0,015± 0,006
RVR (mmHg / ml / min / g)	0,397 ± 0,111
TFG ml / min / g.	0,057± 0,037

10 Se aplicó un modelo de regresión lineal al RVR durante la preservación de la perfusión oxigenada y la función del órgano posterior a la preservación según lo determinado por la TFG medida en el dispositivo Langendorff; sin embargo, los resultados mostraron que la correlación era pobre ( $r^2 = 0,258$   $p = 0,199$ ). Por el contrario, la correlación entre el consumo de oxígeno por los riñones y la TFG fue buena. En particular, el consumo de oxígeno durante la HMP oxigenada (Ejemplo 1) se correlacionó significativamente ( $r^2 = 0,871$   $p < 0,05$ ) a la TFG posterior a la conservación, como se muestra en la figura 17. Por tanto, la medición del consumo de oxígeno de los órganos durante la HMP oxigenada parece tener un valor significativo en la predicción de la función del órgano después de la conservación según lo indicado por la TFG. Este ejemplo sugiere que la tasa de consumo de oxígeno es un mejor modelo predictivo de la viabilidad de los órganos que el RVR.

20 **Ejemplo 3: Consumo de oxígeno en riñones modelo DCD sometidos a perfusión hipotérmica.**

25 Los riñones se recuperaron a través de una incisión abdominal en la línea media de 20 a 25 kg de cabras nubias (n=5) después de 60 minutos de isquemia en caliente después de la eutanasia con pentobarbital (dado a que los riñones se dejaron en los animales hasta los 60 minutos post-mortem, son relevantes para la donación de riñones después de la muerte cardíaca o DCD [por sus siglas en inglés de "*donation after cardiac death*"], es decir, donde los riñones no se extraen inmediatamente después de la muerte del donante). Los riñones se cortaron por la aorta y la vena cava inferior, respectivamente. Se canularon la arteria y la vena renales de cada riñón. Una solución fría (4 °C) de Krebs-Haenselite (KH), que contenía 20 unidades de heparina por litro, se descargó para lavar por gravedad a través de la arteria renal hasta que no se vio sangre saliendo de la vena renal. Una vez aclarado, cada riñón se pesó y luego se unió a un dispositivo de perfusión de la invención, por ejemplo, tal como el que se describió anteriormente (PARAGONIX SHERPA™, de Paragonix Technologies, Cambridge, Massachusetts, EE.UU.) a través de un conector de arteria renal. A continuación, se sumergió el riñón en el recipiente de almacenamiento de órganos previamente llenado con una solución fría de KH a 4 °C. Se exteriorizaron catéteres de muestreo de la arteria y la vena renales para medir la presión parcial del oxígeno de entrada y salida tal y como se describe en el ejemplo 1 (véase la figura 15). Los catéteres también se utilizaron para medir las presiones arteriales y venosas. El dispositivo de perfusión se colocó dentro de un cofre de almacenamiento de espuma de poliestireno y se mantuvo a 4 °C con compresas frías.

40 A continuación, los riñones se perfundieron con solución de KH oxigenada hipotérmica durante 24 horas a la vez que se controlaba el caudal, la presión de flujo y el consumo de oxígeno. Los riñones se perfundieron a un caudal de entre 0,1 y 0,3 ml g<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> a 70 pulsos min<sup>-1</sup> durante 24 horas. Los órganos se perfundieron con un flujo medio de 16,8 ± 3,0 ml / min (0,30 ± 0,02 ml / min / g) y se mantuvieron a una temperatura de 5,4 ± 0,3 °C durante el período de perfusión.

45 El flujo de perfusión y la presión en la arteria renal se midieron continuamente durante la perfusión. La presión venosa también se midió de forma continua en la vena renal. La presión de perfusión se calculó como la diferencia entre la presión media de la arteria renal y la presión media de la vena renal. La presión de perfusión media fue de 8,3 ± 3,0 mmHg.

50 Además del flujo y la presión de perfusión, se midió el consumo de oxígeno al comienzo y al final del período de perfusión, como se muestra en la figura 18. El consumo fue equivalente a la diferencia entre O<sub>2</sub> presión parcial del perfundido que entra en la arteria renal y sale de la vena renal. La presión parcial de oxígeno en el perfundido administrado a los riñones al inicio de la perfusión fue de 150 mmHg, luego se elevó hasta rozar los 427 ± 65 mmHg a las 24 horas (véase la figura 18) El suministro de oxígeno al órgano fue de 0,269 mlO<sub>2</sub>/ min / 100g al inicio de la perfusión y aumentó a 0,771 mlO<sub>2</sub>/ min / 100g a las 24 horas. El A-V pO<sub>2</sub> la diferencia fue constante durante todo el

período de perfusión a  $96,8 \pm 29,9$  mmHg. Quince minutos después del inicio de la perfusión, el consumo de oxígeno fue de  $0,05 \pm 0,04$  mlO<sub>2</sub>/min/100g. Después de 2 horas de perfusión, el consumo medio de oxígeno aumentó a  $0,16 \pm 0,04$  mlO<sub>2</sub>/min/100g y se mantuvo aproximadamente constante durante el resto del período de perfusión (véase la figura 18).

5 Los datos muestran que la función fisiológica de un riñón que ha experimentado 60 minutos de isquemia caliente mejora (como lo indica la tasa de consumo de oxígeno) después de unas pocas horas de perfusión oxigenada hipotérmica. Además, los datos sugieren que la función se puede mantener durante algún tiempo (es decir, más de 10 24 horas) proporcionando una perfusión oxigenada hipotérmica continua.

Los datos sugieren que los órganos recuperados de donantes DCD, que a menudo experimentan períodos sustanciales de isquemia cálida, pueden recuperar la viabilidad usando perfusión oxigenada hipotérmica, por ejemplo, usando un dispositivo de la invención, por ejemplo, PARAGONIX SHERPA™. Además, los datos sugieren que los órganos DCD viables se pueden mantener durante al menos 24 horas, lo que proporcionaría tiempo 15 suficiente para hacer coincidir el órgano del donante con un receptor y transportarlos hasta el receptor.

A lo largo de esta divulgación se han hecho referencias y citas a otros documentos, tales como patentes, solicitudes de patentes, publicaciones de patentes, revistas, libros, artículos, contenidos web.

20 **Equivalentes**

La invención se puede realizar de otras formas específicas sin apartarse del alcance de la invención que, por tanto, 25 se indica en las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para determinar si un órgano es adecuado para su trasplante que comprende:

- 5 proporcionar un aparato de perfusión móvil (10) que comprende:
- una cámara de bombeo (14) que comprende una primera parte (16) y una segunda parte (18);
- 10 una cámara de tejido (30) definida por un recipiente (32) y una parte inferior (19) de la cámara de bombeo;
- una membrana semipermeable (20) dispuesta entre la primera parte (16) y la segunda parte (18), la membrana (20) tiene una superficie superior y una superficie inferior,
- 15 la superficie superior está en contacto con un gas que contiene oxígeno y la superficie inferior está en contacto con una solución de conservación,
- 20 en donde la membrana (20) está configurada para permitir que el oxígeno del gas que contiene oxígeno pase a través de la membrana (20) y dentro de la solución de conservación mientras se proporciona presión contra la membrana (20) mediante el gas que contiene oxígeno que ejerce una fuerza contra la solución de conservación; y
- 25 un puerto de llenado (34) que define un lumen que tiene una primera abertura y una segunda abertura, donde la primera abertura se abre al exterior de la cámara de tejido (30) y la segunda abertura se abre a la cámara de tejido (30);
- colocar un órgano (T) en la cámara de tejido (30);
- 30 bombear la solución de conservación a través de un puerto de llenado (34) para purgar el gas atrapado de la cámara de tejido (30);
- bombear oxígeno a través del aparato (10) para perfundir el órgano (T) dispuesto dentro de la solución de conservación con la solución oxigenada;
- 35 variar la presión del gas que contiene oxígeno al menos una vez por minuto, provocando así un cambio de presión dependiente del tiempo en la solución de conservación que perfunde el órgano (T);
- medir una tasa de consumo de oxígeno del órgano (T) con un sensor de oxígeno (40); y
- 40 comparar la tasa de consumo de oxígeno medida con una tasa de consumo de oxígeno funcional, en la que una tasa de consumo de oxígeno medida mayor o igual que la tasa de consumo de oxígeno funcional indica que el órgano (T) es adecuado para el trasplante.
- 45 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aparato de perfusión móvil comprende un indicador y el procedimiento comprende además indicar un estado del órgano.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aparato de perfusión móvil comprende una pantalla y el aparato de perfusión móvil muestra un valor indicativo de la tasa de consumo de oxígeno del órgano.
- 50 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la presión del gas que contiene oxígeno se varía con una válvula solenoide (210).
- 55 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la tasa de consumo de oxígeno funcional es mayor o igual a 50 nmolO<sub>2</sub>/min/g de la masa del órgano.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el órgano se selecciona del grupo que consiste en corazón, riñón, hígado, pulmón y páncreas.
- 60 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el órgano se perfunde a una temperatura inferior a 10 °C.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la presión de la solución de conservación se varía en 20 mmHg o más al menos una vez por minuto.
- 65 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la presión de la solución de conservación se varía en 30 mmHg o más al menos una vez por minuto.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el órgano es de un donante con criterio extendido (ECD) o de

una donación después de muerte cardíaca (DCD).

11. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente monitorizar la resistencia vascular del órgano a la perfusión.

5 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la presión sobre la solución de conservación se varía al menos una vez cada 10 segundos.

10 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la máquina de perfusión móvil oxigena la solución de conservación con una presión parcial de oxígeno de al menos 100 mmHg (100 Torr).

14. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además transportar el órgano en un vehículo mientras se determina si el órgano es adecuado para su trasplante.

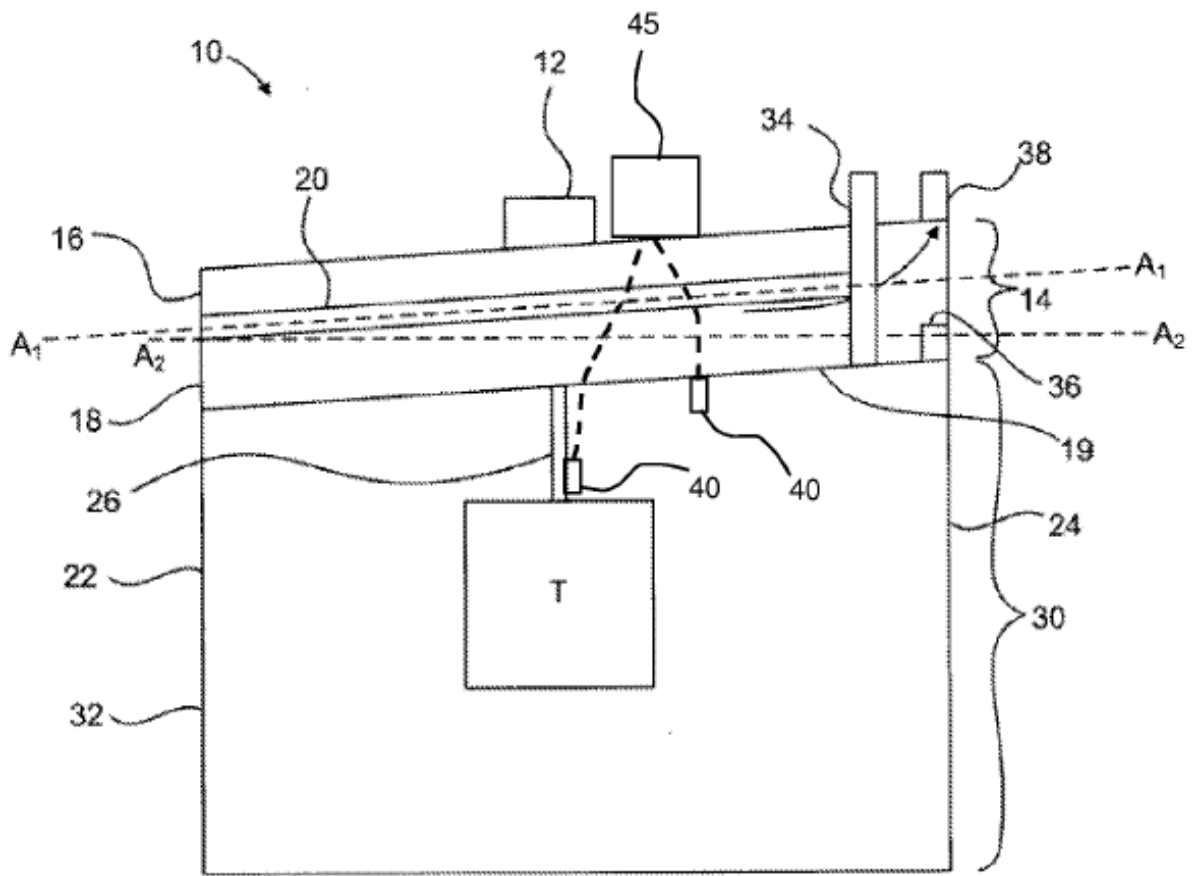


FIG.1

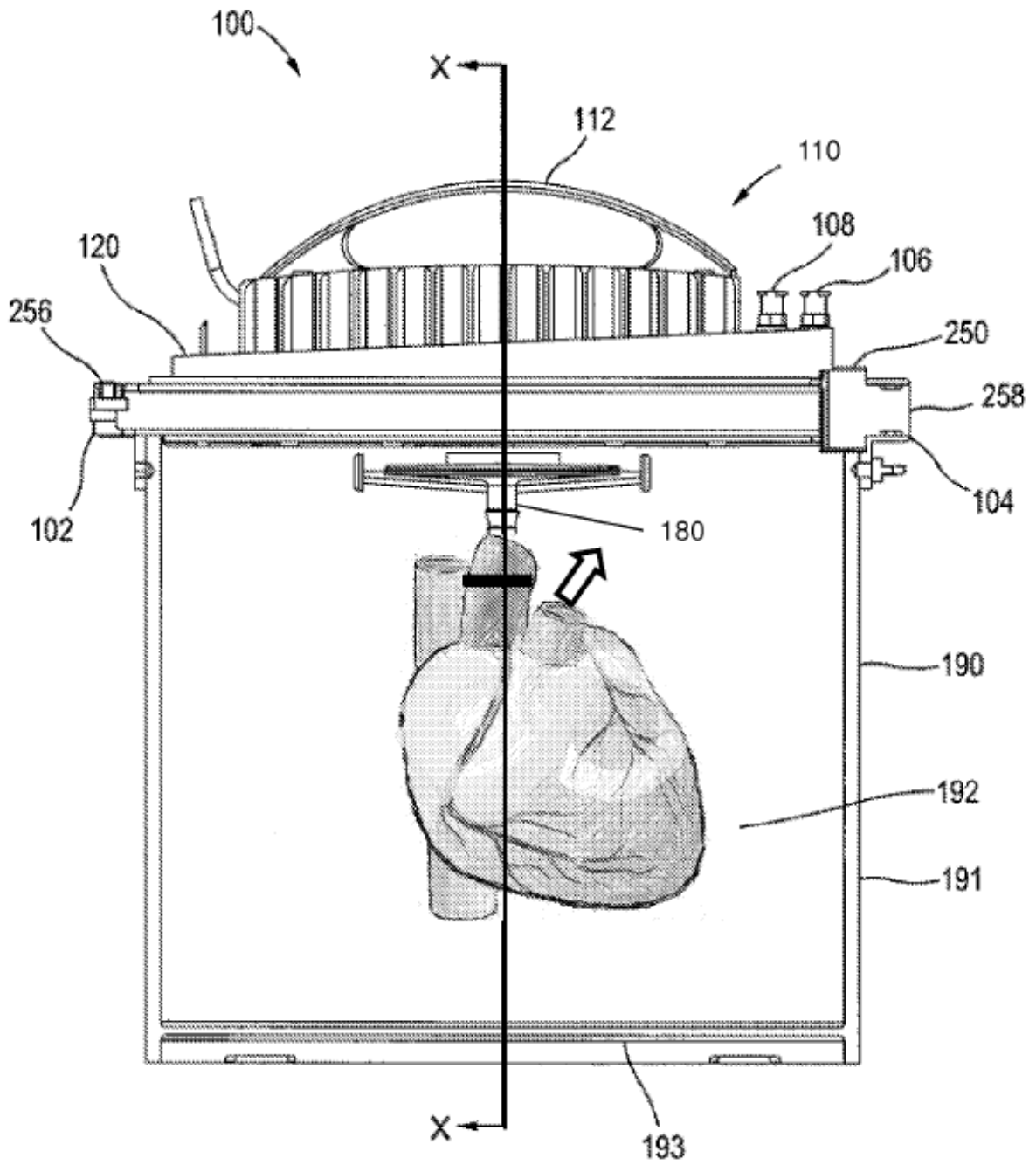
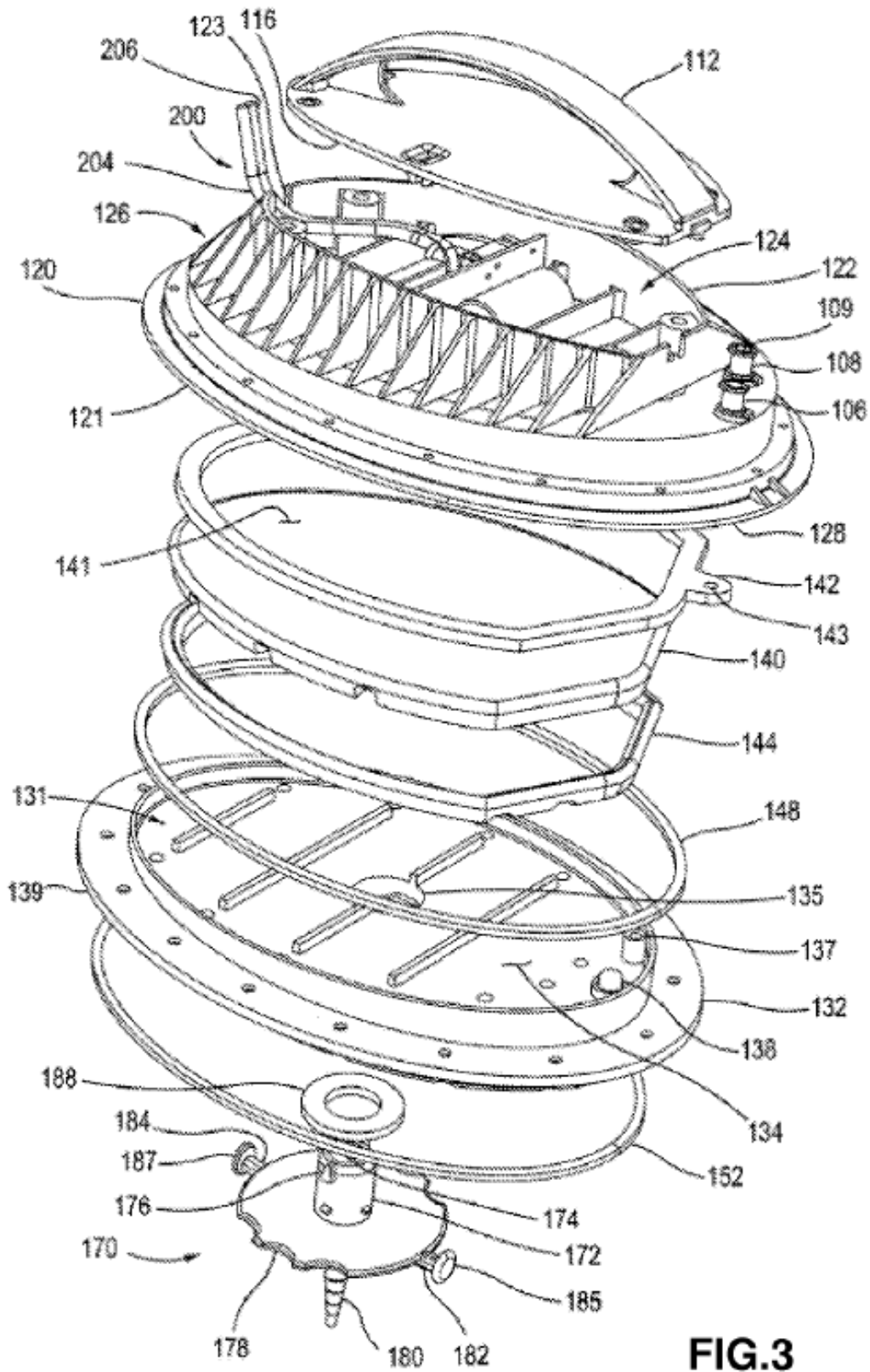
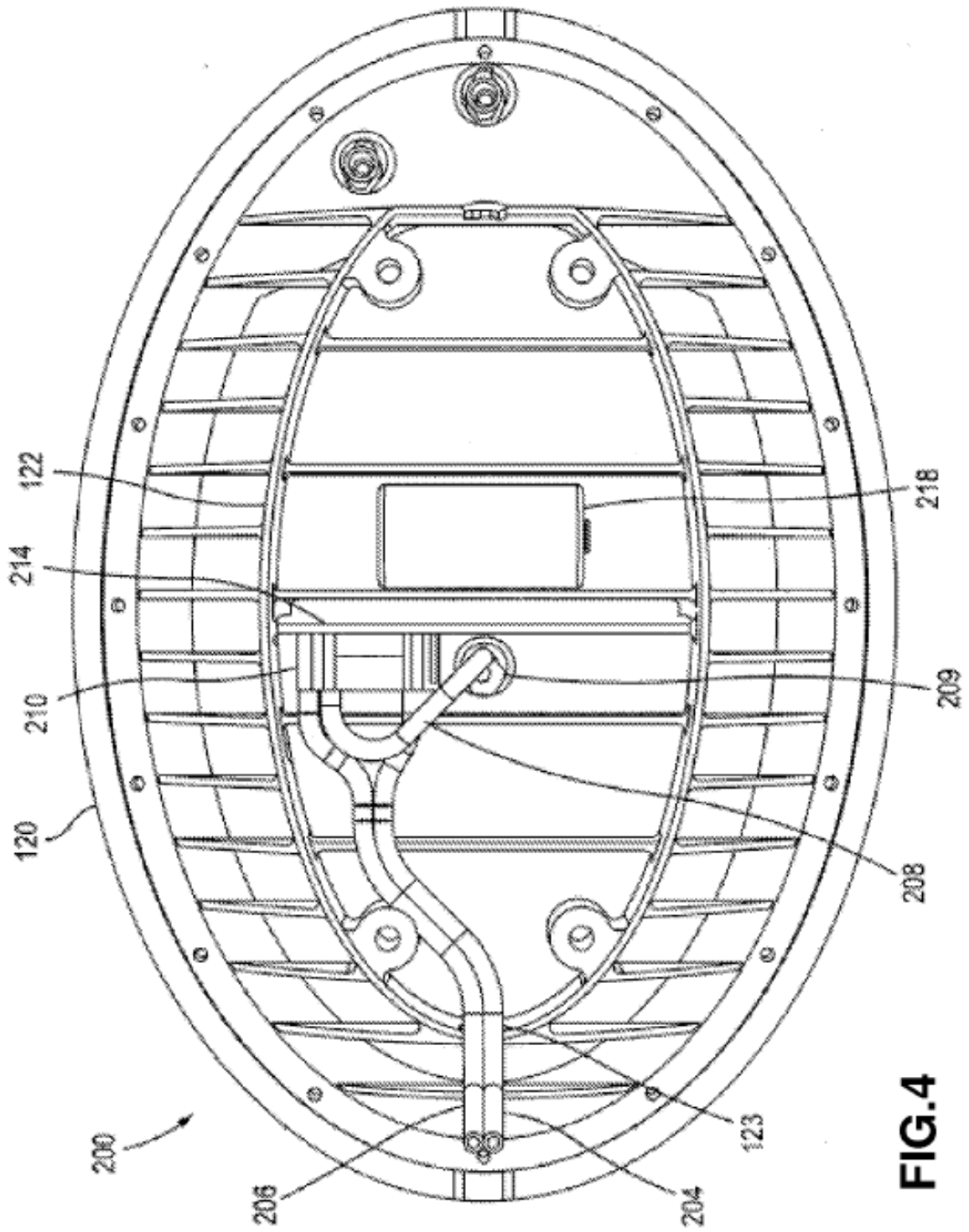


FIG.2





**FIG.4**

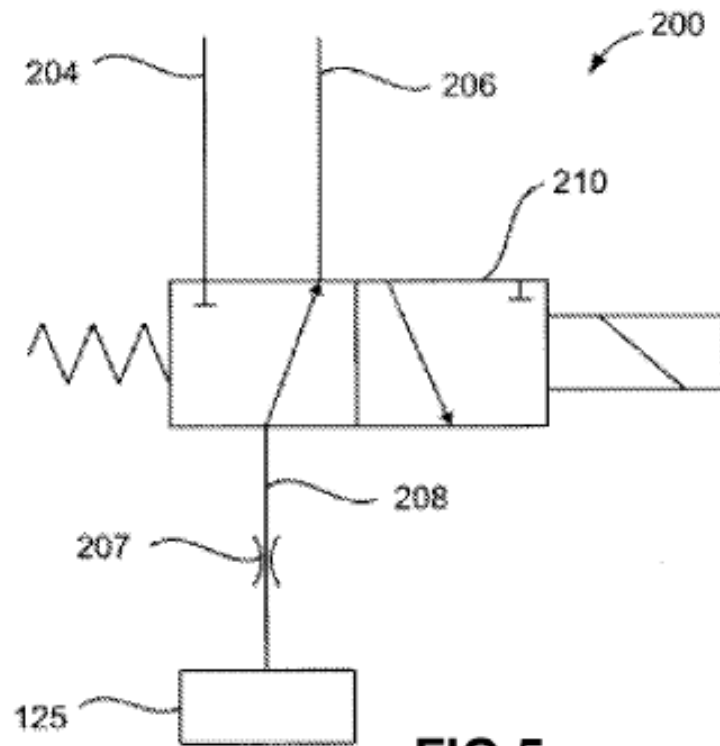


FIG. 5

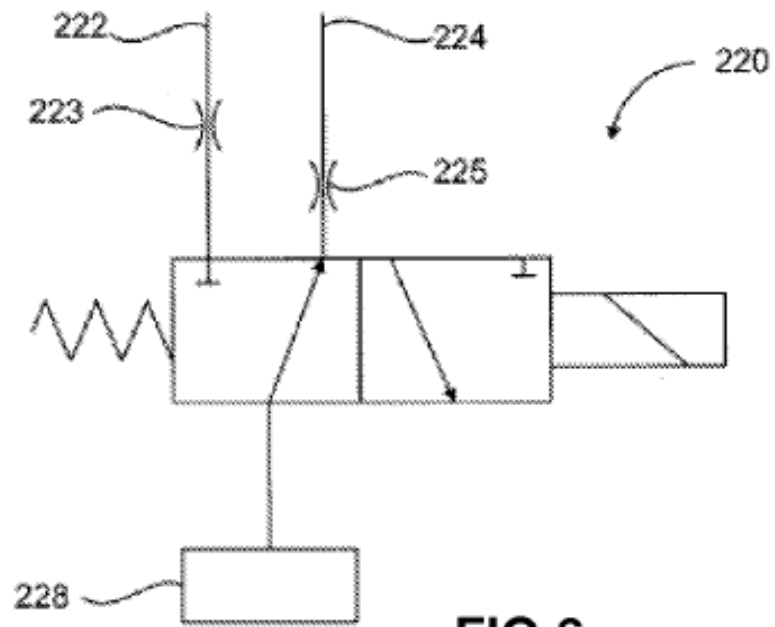


FIG. 6

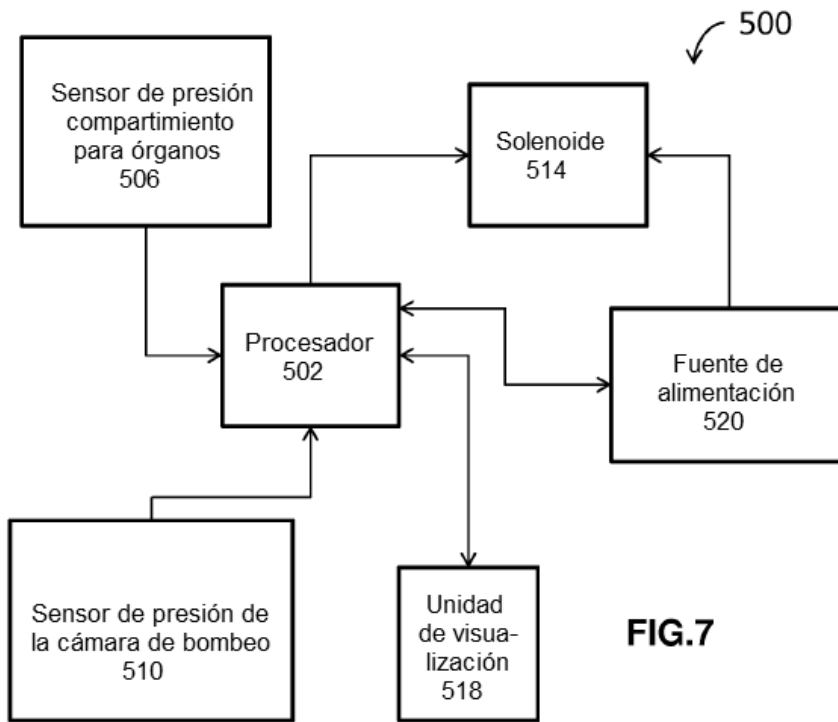


FIG.7

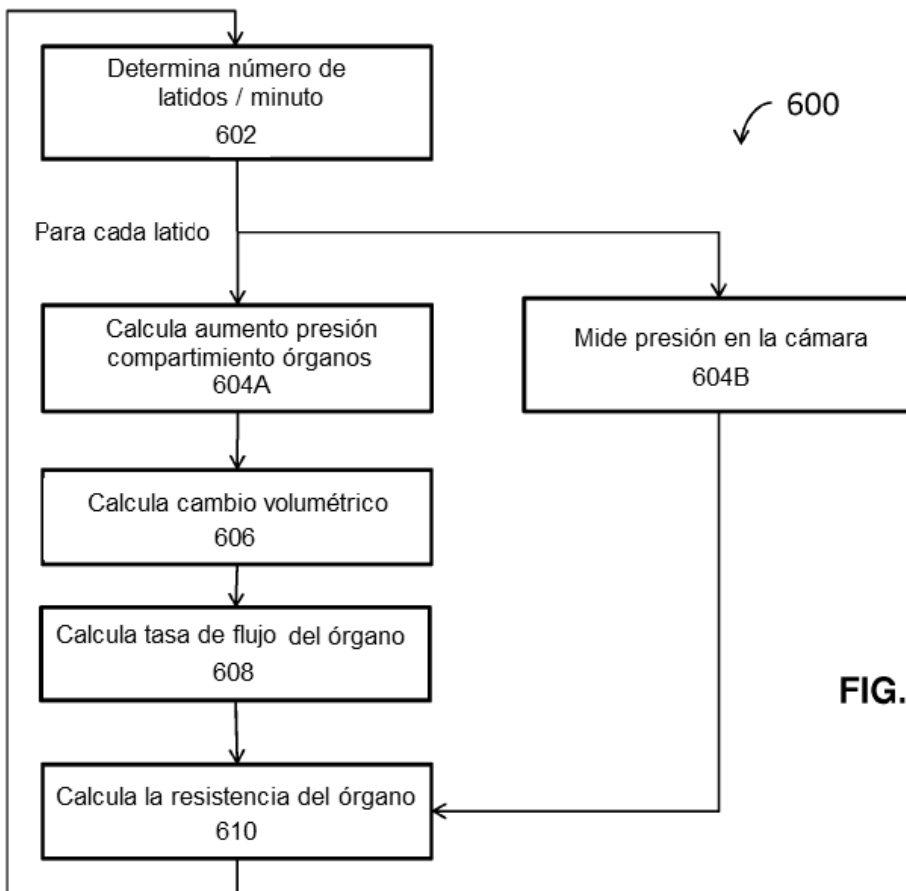
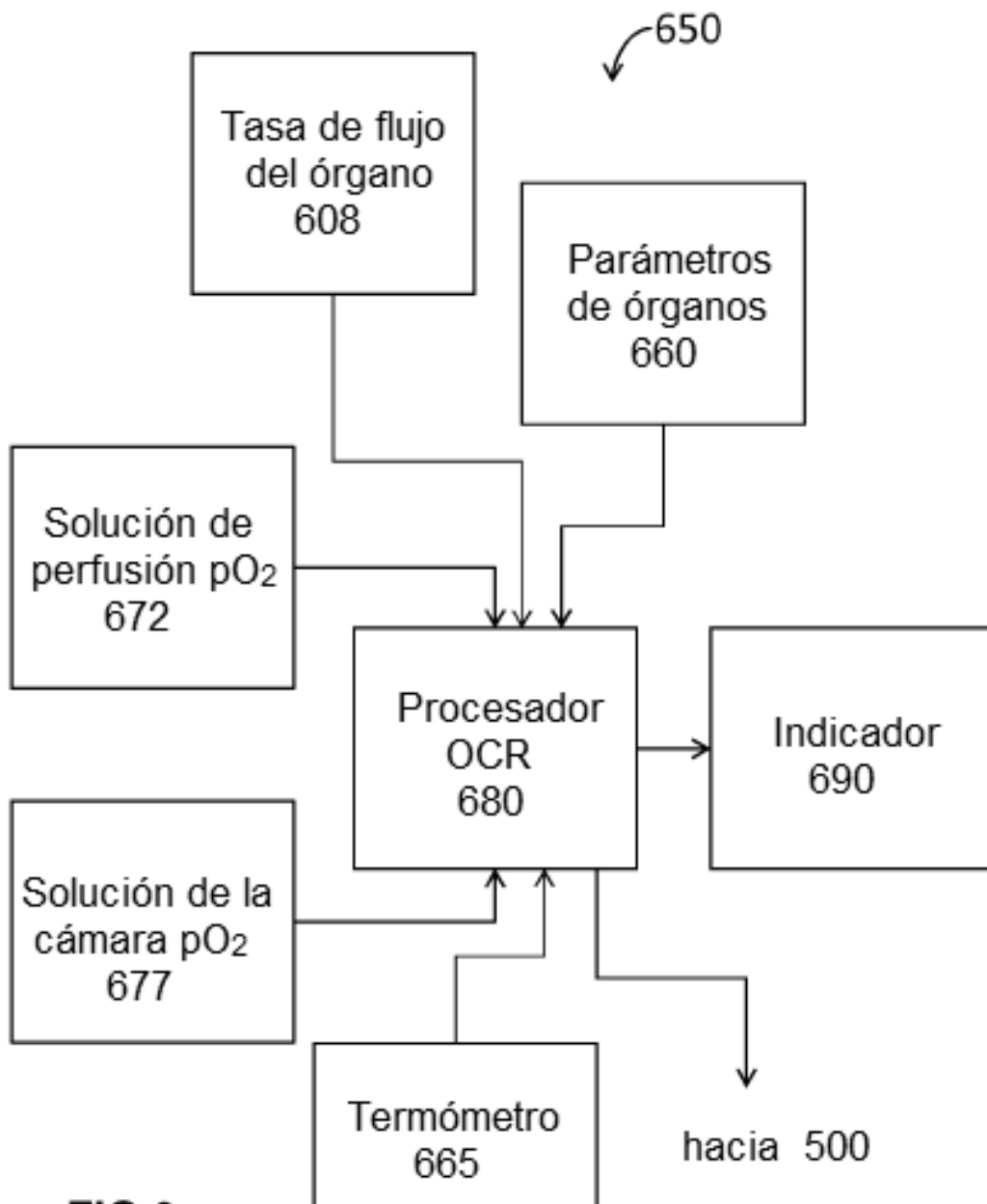
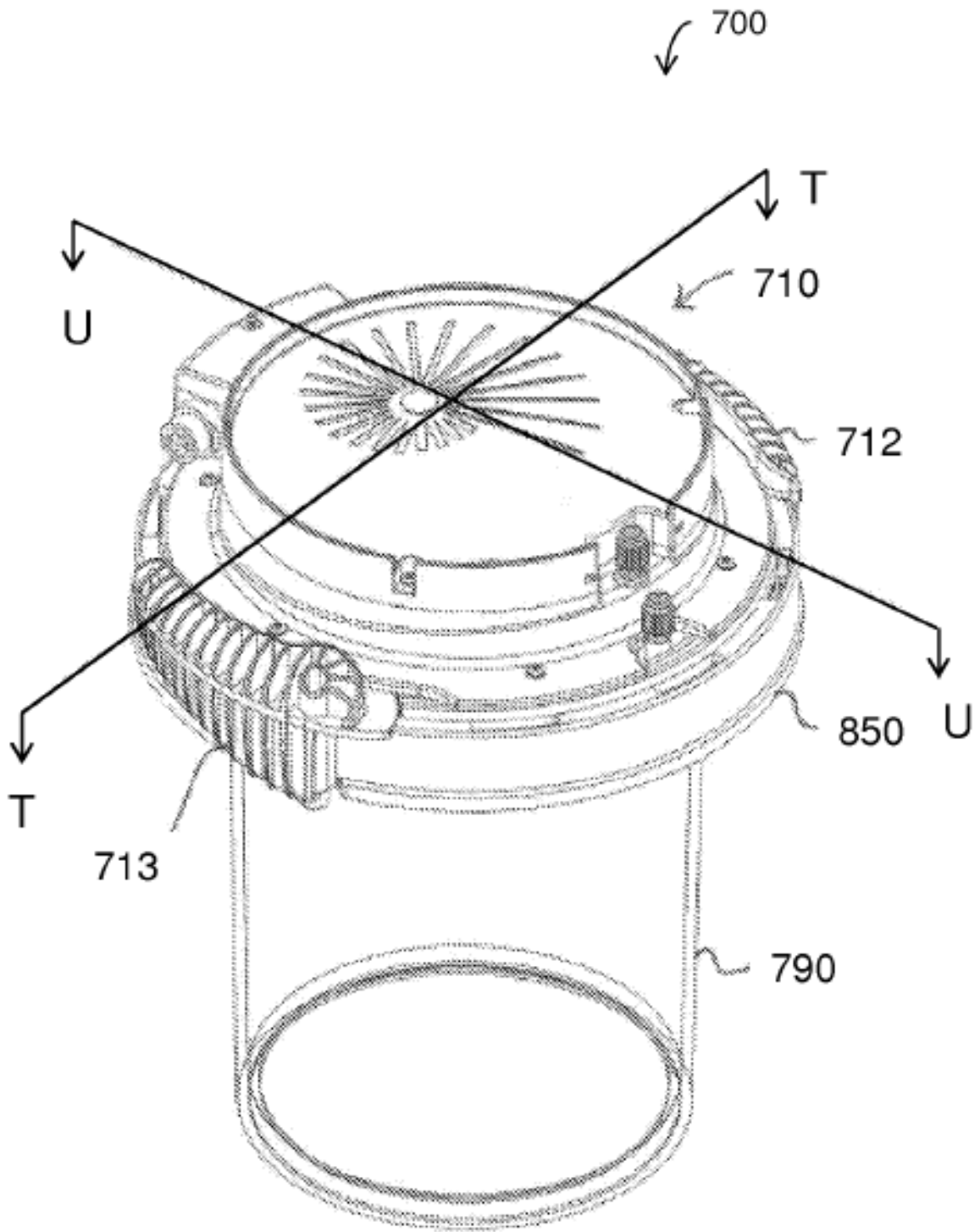


FIG.8



**FIG.9**



**FIG.10**

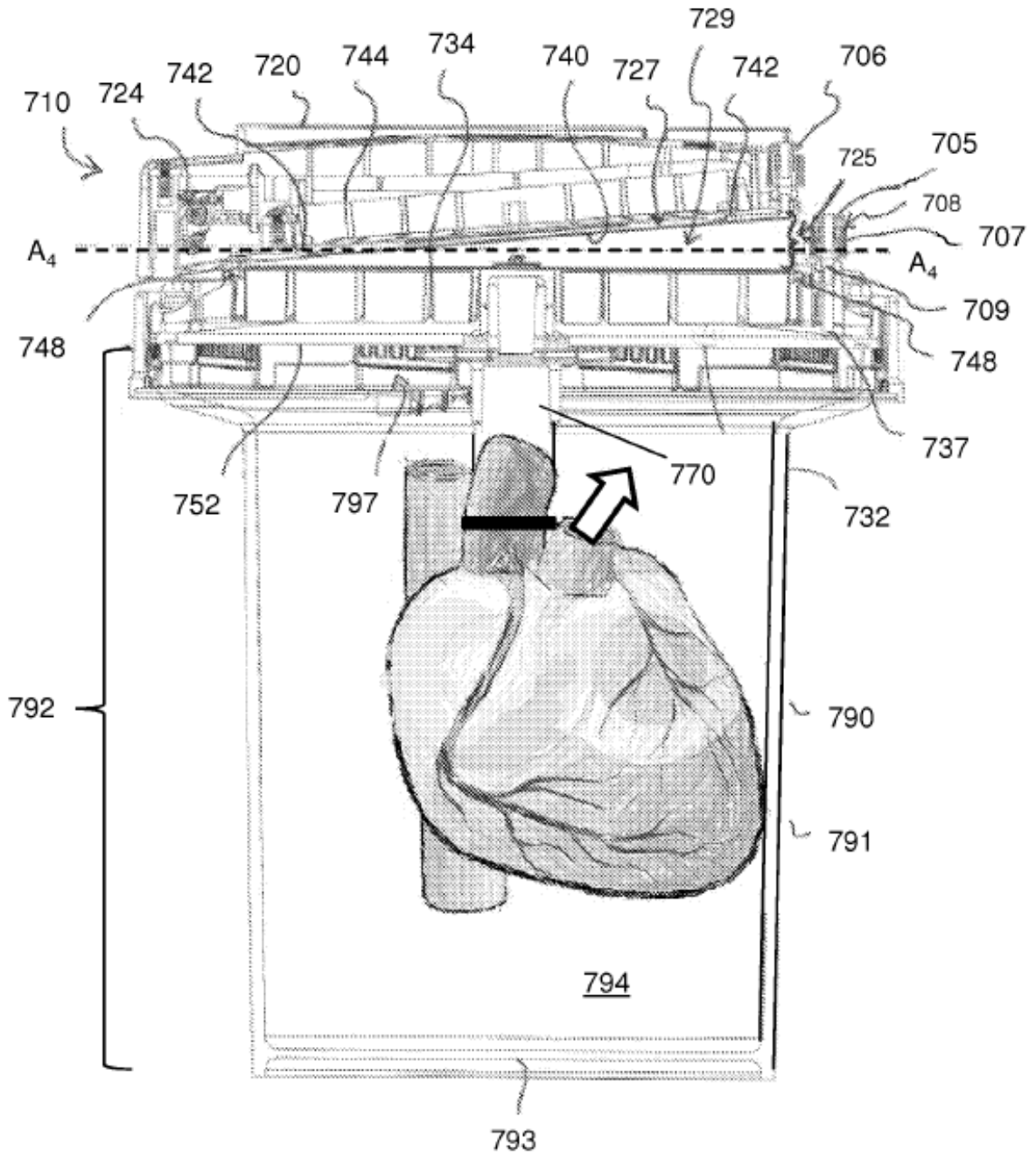
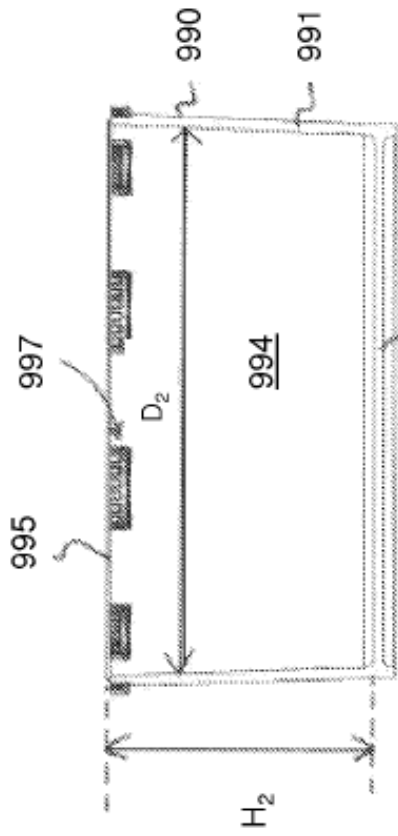
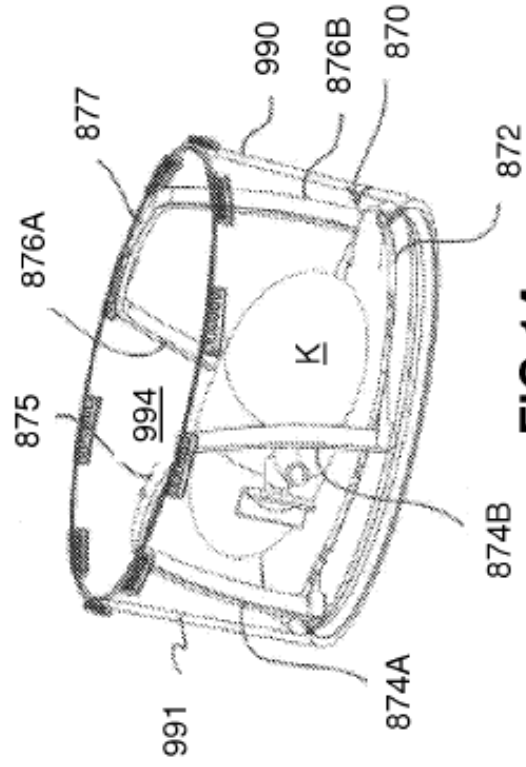


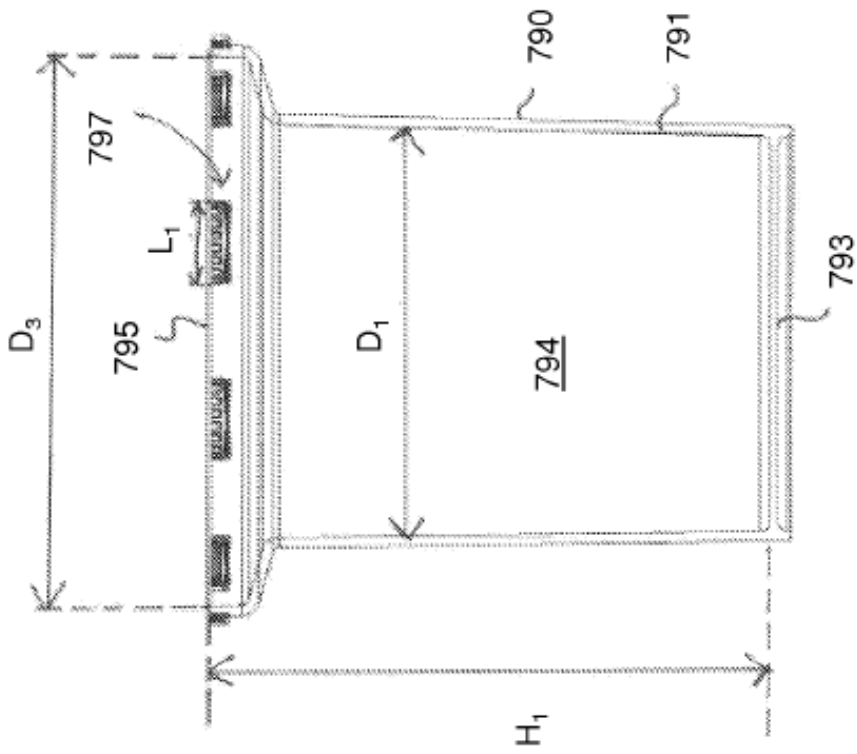
FIG.11



**FIG. 13**



**FIG. 14**



**FIG. 12**

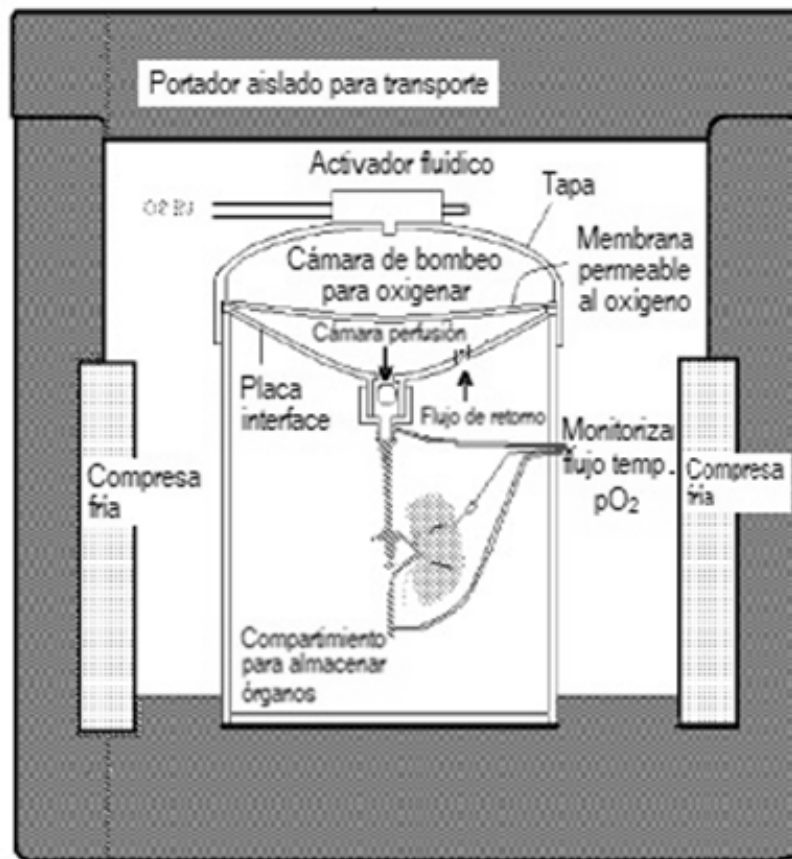


FIG.15

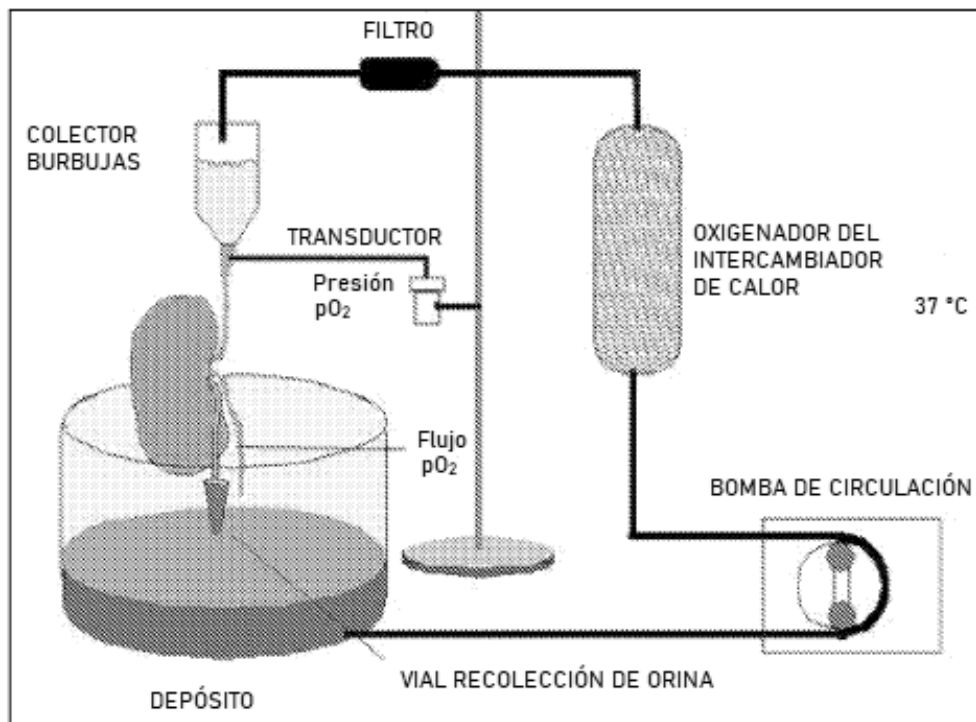
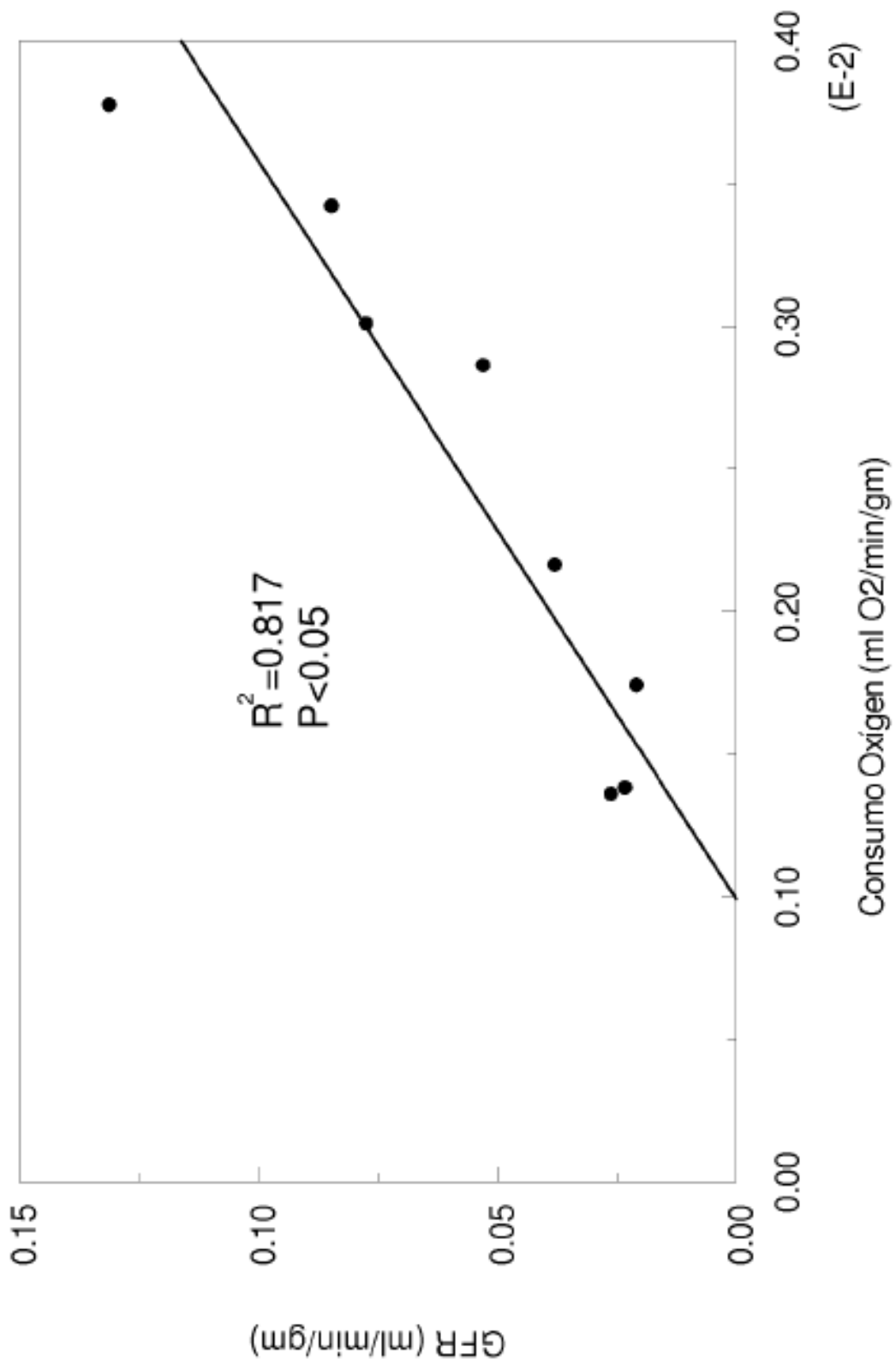


FIG.16

**FIG.17**



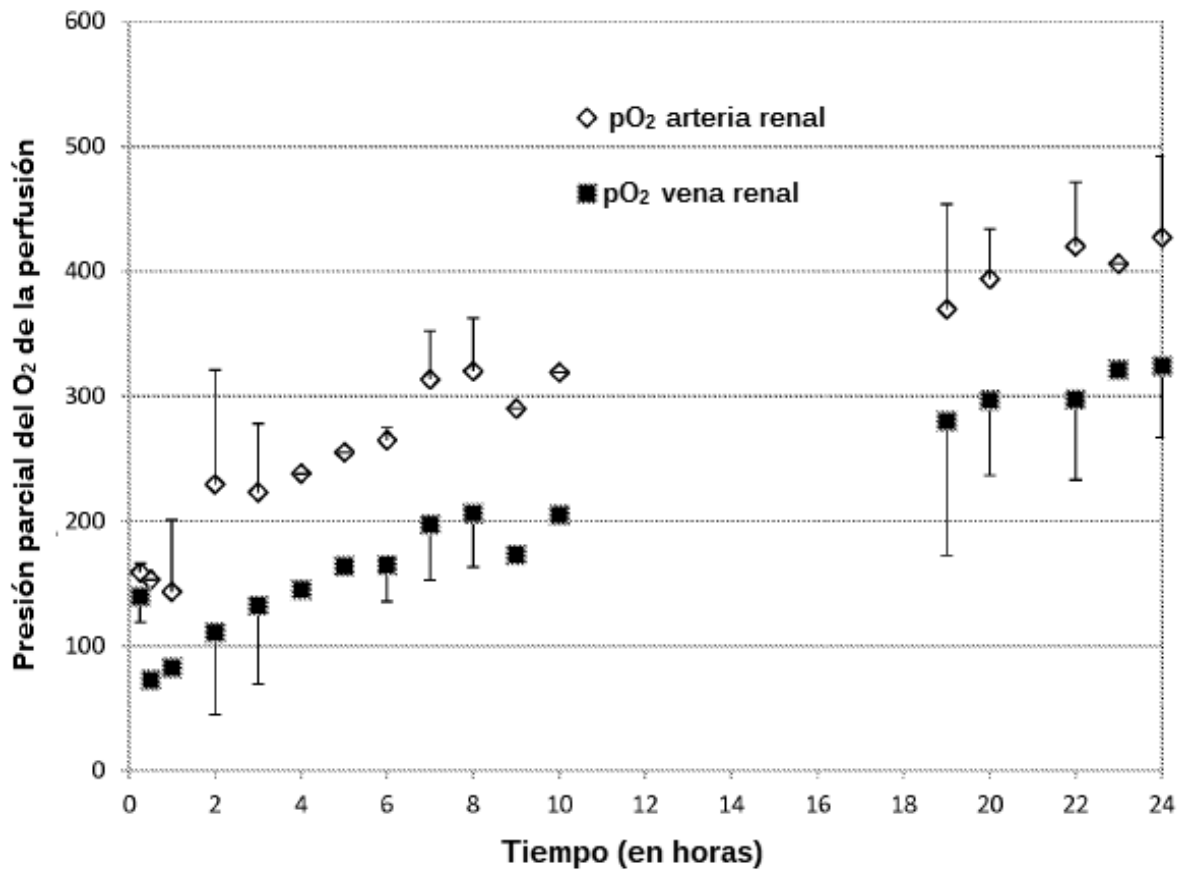


FIG.18