



(12) Patentskrift

(10) SE 534 862 C2

(21) Patentansökningsnummer: 1000518-9
 (45) Patent meddelat: 2012-01-24
 (41) Ansökan allmänt tillgänglig: 2011-11-15
 (22) Patentansökan inkom: 2010-05-14
 (24) Löpdag: 2010-05-14
 (83) Deposition av mikroorganism: —
 (30) Prioritetsuppgifter: —

(51) Internationell klass:
A01N 1/02 (2006.01)

(73) Patenthavare: Vivoline Medical AB, Scheelevägen 17, 223 70 Lund SE

(72) Uppfinnare: Stig Steen, Lund SE

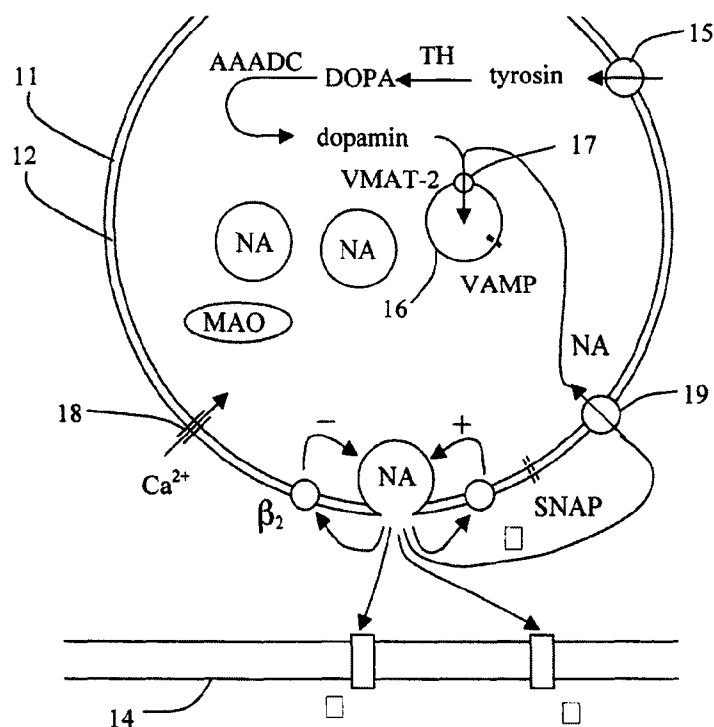
(74) Ombud: Göran Asketorp Asketorp Patent & Juridik AB, Råbygatan 14B, 223 61 Lund SE

(54) Benämning: Användning av en medicinsk vätska för behandling av ett uttaget organ

(56) Anförda publikationer: SE 0802678 A1

(47) Sammandrag:

En medicinsk vätska för ett uttaget organ, vävnad eller del därav, för utvärdering och/eller preservation. Vätskan innefattar kokain eller en stimulerande analog därav; adrenalin; och nor-adrenalin. Dessutom innefattar vätskan ett onkotiskt medel, såsom dextrans; hormoner, såsom tyroxin; trijodtyronin; kortison; och elektrolyter och valfritt näringsmedel i huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium. Dessutom innefattar den medicinska vätskan albumin i en koncentration som inte överskrider 4,5%, och en syrebärare, såsom erythrocyter. Ytterligare komponenter kan vara dopamin; hydrokortison; metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin. Kokain, adrenalin; och nor-adrenalin finns närvarande i koncentrationer på vardera omkring 1nM till 100 nM, till exempel i ett förhållande av 1:1:1.



SAMMANDRAG

En medicinsk vätska för ett uttaget organ, vävnad eller del därav, för utvärdering
5 och/eller preservation. Vätskan innefattar kokain eller en stimulerande analog därav;
adrenalin; och nor-adrenalin. Dessutom innefattar vätskan ett onkotiskt medel, såsom dextran;
hormoner, såsom tyroxin; trijodtyronin; kortison; och elektrolyter och valfritt näringsmedel i
huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium. Dessutom
10 innefattar den medicinska vätskan albumin i en koncentration som inte överskrider 4,5%, och
en syrebärare, såsom erythrocyter. Ytterligare komponenter kan vara dopamin; hydrokortison;
metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin. Kokain, adrenalin; och nor-
adrenalin finns närvarande i koncentrationer på vardera omkring 1nM till 100 nM, till
exempel i ett förhållande av 1:1:1.

15 (Fig 1 är avsedd att publiceras med sammandraget)

BENÄMNING:

Användning av en medicinsk vätska för behandling av ett uttaget organ

5 **UPPFINNINGENS OMRÅDE**

Föreliggande uppfinning hänför sig till ett förfarande för behandling av organ efter uttagning innefattande en medicinsk vätska och användning av nämnda vätska.

UPPFINNINGENS BAKGRUND

10 Det är välkänt att det finns en stor brist på organ från donatorer lämpliga för transplantation.

Efter uttagning skall organen undersökas och utvärderas med avseende på lämplighet att användas för transplantation. Utvärderingen kan utföras vid en fysiologisk temperatur på omkring 37°C, såsom mellan 30°C och 40°C. Under utvärderingen kan organen
15 genomströmmas av och/eller omges av en utvärderingsvätska liknande blod.

Normalt kan organen inte transplanteras direkt utan en mottagare måste hittas, vilket kan ta en viss tid. Vidare skall organen, som skall transplanteras, transporteras till mottagaren eller skall mottagaren transporteras till organet. Således kan organen bevaras eller preserveras under några timmar eller dagar, ofta under hypotermiskt tillstånd. Under preservationen kan
20 organen genomströmmas av och/eller omges av en preservationsvätska.

Det finns flera tidigare kända utvärderingsvätskor och preservationsvätskor. Sådana medicinska vätskor inbegriper kompromisser mellan kostnad och funktion.

En utvärderingsvätska kan fungera vid en fysiologisk temperatur på omkring 37°C och åstadkomma understöd för organets metabolism, åtminstone i en viss utsträckning. En
25 sådan vätska kan vara helblod eller en vätska som fungerar liknande blod.

En preservationsvätska kan vara optimerad för funktion vid en låg temperatur under vilken metabolismen hos organet är låg.

Således finns det ett behov av en medicinsk vätska som är mer användbar än de som används för närvarande och som är lämpligt för utvärdering och preservation av organ efter
30 uttagning och före transplantation.

PCT/SE20089/000541 och PCT/SE2009/000542 beskriver vätskor som används för understöd av kroppsfunktioner i en hjärndöd kropp. Innehållet i dessa patentansökningar införlivas med föreliggande beskrivning genom hänvisning.

35 **SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN**

Följaktligen är det ett ändamål med föreliggande uppfinning att undvika, åtgärda eller eliminera en eller flera av ovan nämnda tillkortakommanden och nackdelar, sett enskilt eller i kombination.

I en aspekt, tillhandahålls en medicinsk vätska för ett uttaget organ, vävnad eller del därav, för utvärdering och/eller preservation, innefattande, kokain eller en stimulerande analog; adrenalin; och nor-adrenalin; ett onkotiskt medel, såsom dextran; hormoner, såsom tyroxin; trijodtyronin; kortison; och elektrolyter och eventuellt näringsmedel i huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium.

I en utföringsform kan vätskan vidare innefatta åtminstone en av: albumin i en koncentration som inte överskrider 4,5 %, såsom 4 %, och en syrebärare, såsom erythrocyter.

I en annan utföringsform kan vätskan vidare innefatta åtminstone en av: glukos; insulin; dopamin; hydrokortison; metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin.

I en ytterligare utföringsform, kan kokain eller en stimulerande analog därav; adrenalin; och nor-adrenalin, finnas närvarande i koncentrationer på vardera omkring 1 nM till 100 nM, till exempel i ett förhållande av 1:1:1.

I en annan aspekt, tillhandahålls ett förfarande för behandling av ett uttaget organ för utvärdering och/eller preservation, innefattande att cirkulera en första vätska i kärlsystemet för organet, och att eventuellt helt eller delvis nedsänka nämnda organ i en andra vätska; varvid den första och/eller den andra vätskan utgöres av ovannämnda medicinska vätska.

I en ytterligare aspekt, tillhandahålls en användning av ovan nämnda vätska för ett uttaget organ, vävnad eller del därav för utvärdering och/eller preservation.

KORTFATTAD BESKRIVNING AV RITNINGARNA

Ytterligare ändamål, särdrag och fördelar med uppfinningen kommer att framgå av den följande detaljerade beskrivningen av utföringsformer av uppfinningen under hänvisning till ritningarna, där:

Fig 1 är en schematisk vy av en nervterminal.

DETALJERAD BESKRIVNING AV UTFÖRINGSFORMER

Nedan kommer flera utföringsformer av uppfinningen att beskrivas. Dessa utföringsformer beskrivs i belysande syfte för att möjliggöra för en fackman att genomföra uppfinningen och för att ange bästa sättet. Emellertid begränsar sådana utföringsformer inte uppfinningens omfång. Vidare visas och beskrivs vissa kombinationer av särdrag. Emellertid är andra kombinationer av de olika särdragen möjliga inom ramen för uppfinningen.

Definitioner: Inom ramen för föreliggande beskrivning och utföringsformer gäller följande definitioner. Uttrycket "kokain-analog" är avsedd att innebära en analog som fungerar på samma eller liknande sätt som kokain för preservation av organ efter uttagning av organen. Uttrycket "farmaceutiskt acceptabelt" innebär ett icke-giftigt material som inte minskar effektiviteten hos den biologiska aktiviteten hos den aktiva ingrediensen. Sådana farmaceutiskt acceptabla buffertar, bärare eller ingredienser är välkända inom området, se till

exempel Remington's Pharmaceutical Sciences, 18:e upplagan, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) och "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3:e upplagan, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000). Uttrycket "fysiologiskt accepterbar lösning" innebär en lösning som inte inverkar avsevärt med kroppens vätskor.

5 Ett ändamål med nedan beskrivna utföringsformer är att förbättra resultatet när organ uttages från en donator och transplanteras till en mottagare. En hypotes är att resultatet för organet kan förbättras genom användning av en vätska innehållande adrenalin (epinephrine) och/eller nor-adrenalin (nor-epinephrine). Således är en förståelse av den roll, som dessa katekolaminer spelar i en levande mänsklig och/eller däggdjurs-kropp av intresse.

10 Adrenalin och nor-adrenalin är neurotransmittorer vilka inverkar på alfa- och beta-receptorer och har ett stort antal verkningar i kroppen.

Adrenalin och nor-adrenalin kan likaväl betraktas som hormoner, eftersom de utsöndras av binjuremärgen i blodströmmen i en levande (däggdjurs-) kropp. För en människa kan binjuremärgens utsöndring av adrenalin vara 0,2 mikrogram per kg och min och för nor-adrenalin 0,05 mikrogram per kg och min.

15 Dessutom produceras nor-adrenalin i de presynaptiska adrenergerna nervterminalerna från tyrosin, som är en aminosyra som finns överallt i kroppen i stora mängder.

Fig 1 är en schematisk och förenklad vy som visar en nervterminal i det sympatiska nervsystemet. Nervterminalen slutar i en presynaptisk adrenerg utvidgning 11 som har ett cellmembran 12. Ett cellmembran 14 för en postsynaptisk påverkare är beläget ett kort stycke från cellmembranet 12. Avståndet kallas för den synaptiska klyftan och kan vara omkring 20 nm i en kemisk synaps.

25 Tyrosin transporteras in i utvidgningen 11 via en transportör 15 och in till cytoplasman där tyrosinet omvandlas till DOPA under inverkan av ett enzym; Tyrosin-Hydroxylas (TH). Detta steg anses vara hastighetsbegränsande i syntesen av nor-adrenalin och adrenalin.

DOPA omvandlas till dopamin i cytoplasma under inverkan av ett enzym: Aromatisk L-amino-syra-dekarboxylas (AAADC).

30 Dopamin upptages till blåsorna 16 via en aktiv transportör 17 kallad VMAT-2 (Vesicular Monoamine Transporter), som är relativt icke-specifik och kan transportera olika katekolaminer, såsom nor-adrenalin och dopamin och andra ämnen. Endast omkring 50 % av det producerade dopaminet transporteras normalt in i blåsan 16; resten metaboliseras i cellen av ett enzym kallat MAO (Monoamine Oxidase), se vidare nedan. Det finns ett stort antal blåsor i nervterminalen.

35 Inuti blåsorna finns ett enzym; Dopamine-beta-hydroxylase (D- β -H), som omvandlar det dopamin som inkommer i blåsorna till nor-adrenalin (NA). Dessutom kommer eventuellt nor-adrenalin som finns inuti utvidgningen 11 att transporteras till blåsan 16 av samma transportör 17 VMAT-2. På detta sätt återanvänds nor-adrenalin. En del av nor-adrenalinet

inuti utvidgningen kommer inte in i blåsan 16 utan metaboliseras av enzymet MAO. Således föreligger en tävling mellan enzymet MAO och den aktiva transportören 17 VMAT-2, både med avseende på dopamin och nor-adrenalin.

5 Koncentrationen av nor-adrenalin inuti blåsan är mycket hög. En koncentration i området 1 mol/liter har rapporterats.

Vid depolariseringen av nervcellens membran vid ankomsten av en stimuleringsignal, tillåter flera spänningsberoende kalciumjonkanaler 18 passage av kalciumjoner genom utvidgningens membran 12. Ökande nivåer av kalciumjoner underlättar sammansmältning av blåsans membran med utvidgningen med efterföljande exocytos av nor-arenalin NA. Sammansmältningsprocessen inbegriper samverkan av specialiserade proteiner 10 tillhörande blåsans membran (VAMPs, vesicle-associated membrane proteins) och membranet för utvidgningen (SNAPs, synaptosome-associated proteins). När blåsan avger sitt innehåll till den synaptiska klyftan passerar nor-adrenalin till den synaptiska klyftan och kan samverka med alfa-och beta-receptorerna som finns på membranet för påverkningscellen, 15 såsom visas med pilar i fig 1. Eftersom koncentrationen av nor-adrenalin i blåsan är extremt hög och eftersom koncentrationen av nor-adrenalin i den synaptiska klyftan normalt är mycket låg, och eftersom avståndet över den synaptiska klyftan är mycket litet, omkring 20 nm, kommer nor-adrenalin att mer eller mindre explodera när det frigöres från blåsan på grund av den höga koncentrationsgradienten och att snabbt nå receptorerna på membranen 20 hos påverkningscellerna. Hela processen innefattande mottagning av en depolariseringsspänning, inflöde av kalcium och exocytos av nor-adrenalin tar ofta mindre än en tiondels sekund.

Frigöringen av nor-adrenalin kan också samverka med presynaptiska receptorer av alfa-2-typ and beta-typ. Alfa-2-receptorerna kan inverka direkt på blåsorna och minska 25 frigöringen av nor-adrenalin. Beta-receptorerna kan underlätta frigöringen av nor-adrenalin. Mekanismen är inte helt klarlagd för sådan direkt inverkan på frigöringen av nor-adrenalin.

Efter någon tid frigöres det nor-adrenalin som har fäst vid receptorerna från dessa receptorer i den synaptiska klyftan. Det nor-adrenalin som finns i den synaptiska klyftan transporteras till den adreala utvidgningen av en aktiv transportör 19 kallad NET (nor-epinephrine transporter, nor-epinephrine = nor-adrenalin). Denna transportör har en hög 30 affinitet för nor-adrenalin. NET avlägsnar fri nor-adrenalin från den synaptiska klyftan, ofta inom 0,1 sekunder. Emellertid passerar en liten del av det fria nor-adrenalin i den synaptiska klyftan ut till den omgivande interstitiella vätskan och därefter till blodkärls-cirkulationen. Det cirkulerande nor-adrenalinet metaboliseras snabbt i levern, normalt inom ett fåtal minuter.

35 Det mesta av det nor-adrenalin som frigörs under exocytosen återanvänds. En del förloras till cirkulationen och en del förloras in till den adrenergena utvidgningen på grund av metaboliseringen av MAO innan det inkommer i blåsan 16. Sådant förlorat nor-adrenalin ersätts av nyproducerat nor-adrenalin från tyrosin, såsom förklarats ovan.

Det finns en negativ återkopplingsreglering av syntesen av nor-adrenalin från tyrosin. Således verkar en hög koncentration av nor-adrenalin vid de presynaptiska alfa-2-receptorerna att reducera produktionen av nor-adrenalin, förmodligen via inverkan på det hastighetsbegränsande enzymet TH.

5 Avståndet från den synaptiska klyftan till blodcirkulationen kan vara omkring 0,1 mikrometer till flera millimeter och är således större än den synaptiska klyftan. Således tar det lång tid för nor-adrenalin att diffundera från den synaptiska klyftan till blodcirkulationen och omvänt. Följaktligen är blodkoncentrationen av nor-adrenalin i den levande mänskliga kroppen normalt låg. Dessutom erfordras en hög koncentration i blodet för att något nor-
10 adrenalin skall kunna diffundera till den synaptiska klyftan och inverka på receptorerna hos påverkningscellernas membran.

Adrenalin produceras från nor-adrenalin genom ett enzymatiskt drivet steg i binjurebarken. Enzymet kallas pfenyletanolamin-N-metyltransferas (PNMT) och omvandlar nor-adrenalin till adrenalin. Detta enzym finns närvarande huvudsakligen endast i
15 binjurebarken. Binjurebarken innehåller nervterminaler liknande den adrenergiska utvidgningen visad i fig 1, men saknar en postsynaptisk del. Istället sker exocytosen direkt till blodströmmen. Normalt utsöndrar binjurebarken omkring 80% adrenalin och omkring 20% nor-adrenalin till blodet.

Det ovan beskrivna är giltigt för en levande däggdjurskropp, såsom den mänskliga
20 kroppen.

Cirkulerande adrenalin och nor-adrenalin metaboliseras av levern och halveringstiden är omkring ett fåtal minuter vid cirkulation i blodet. Andra metaboliseringsbanor är också kända.

Det har rapporterats i litteraturen att administrering av nor-adrenalin till kärlsystemet
25 har associerats med myokardiell skada och initial felfunktion efter hjärttransplantation. Hypotesen har framförts att nor-adrenalin kan förorsaka myokardiell ischemi och/eller nedsätta känsligheten hos den beta-adrenergiska signalbanan. Tillförsel av nor-adrenalin kan ytterligare sätta ner känsligheten för den myokardiella beta-adrenergiska signaleringen. Återhämtningspotentialen för BAR förblir okänd, men kan ha en inverkan på organets
30 funktion.

När organet har uttagits, bör organet utvärderas med avseende på lämplighet för transplantation. Sådan utvärdering kan innefatta tillförsel av medicinska vätskor till kärlsystemet för organet under fysiologisk temperatur.

Om organet är hjärta, kan utvärderingen innefatta mätning av organets förmåga att
35 pumpa vätska. Om organet är lungorna, kan organets förmåga att tillsätta syre och avlägsna koldioxid mätas. För andra organ kan organets förmåga att fungera normalt utvärderas.

En medicinsk vätska använd för sådana ändamål kan till exempel vara Steen Solution som beskrivs i WO02/35929A1, vars innehåll införlivas i föreliggande beskrivning genom

hänvisning. Sådan medicinsk vätska kan innehålla salter och näringsämnen likaväl som serumalbumin och till exempel dextranföreningar. Dessutom kan erythrocyter vara tillsatta för syretillförsel. Således kan utvärderingsvätskan utföra syresättning av cellerna och förse cellerna med näring.

5 Även om utvärderingsvätskan innehåller onkotiska medel, finns emellertid en risk att organet bildar ödem.

En hypotes är att kärlsystemet hos organet kan ha förlorat sin vasotonus. Skälet kan vara att nerverna är åtminstone delvis avskurna och inga aktiveringssignaler mottages av nervterminalerna. Följaktligen avger inte nervterminalerna nor-adrenalin till den synaptiska klyftan. Dessutom är binjurebarken inte längre förbunden med organet.

10 Således erhåller inte organen adrenalin och nor-adrenalin. Alltför lite nor-adrenalin kan resultera i exempelvis att kärlsystemet hos organet förlorar sin vasotonus och kärlbädden blir kärldilaterad. Endotelcellerna kan förlora sin förmåga att motstå utflöde av vätska till den interstitiella volymen, vilket resulterar i bildningen av ödem och/eller svällning av organet.

15 Alltför lite andrenalin kan resultera i en nedreglering av beta-adrenergiska receptorer i hjärtat (BAR), dvs en reduktion av BAR-tätheten, vilket möjligen kan resultera i ett försämrat transplantationsresultat.

Således kan, enligt en utföringsform, adrenalin inkluderas i den medicinska vätskan i koncentrationer liknande de som normalt återfinns i blod. Det tillsatta adrenalinets samverkar med beta-receptorer för att understödja exempelvis hjärtats funktion. Adrenalin har talrika andra verkningar i organen vilket är välkänt för en fackman.

20 Enligt en annan utföringsform, kan nor-adrenalin inkluderas i den medicinska vätskan i koncentrationer som är tillräckliga för att förorsaka diffusion från blod till den synaptiska klyftan och till receptorer som finns där, till exempel alfa-receptorer, för att inverka med till exempel alfa-receptorer för att förorsaka kärlsammandragning för att upprätthålla käriltonus. Nor-adrenalin har talrika andra verkningar i organen vilket är välkänt för en fackman.

30 Emellertid produceras nor-adrenalin normalt och verkar normalt vid platser andra än kärlsystemet. Detta faktum kan vara en orsak till olika resultat när nor-adrenalin tillsätts till vätskor som införes i kärlsystemet, såsom rapporterats i litteraturen.

35 En mekanism som kan minska verkan av nor-adrenalin som cirkulerar i kärlsystemet och diffunderar till den synaptiska klyftan, kan vara det faktum att eventuellt nor-adrenalin som når den synaptiska klyftan snabbt kommer att uppfångas av NET-transportörer och införas i den presynaptiska nervterminalen. Således kommer NET-transportören att konkurrera med aktiveringen av påverkningscellernas receptorer och minska verkan av nor-adrenalin närvarande i kärlsystemet. Vid tillsats till kärlsystemet kommer nor-adrenalin att absorberas eller sugas upp av nervterminalerna.

Uppfinnaren har kommit på att tillsats av kokain tillsammans med nor-adrenalin möjliggör användning av mycket lägre nivåer av nor-adrenalin i kärlsystemet och fortfarande kan den önskade effekten av kärlsammandragning uppnås. En hypotes kan vara att kokain verkar som en NET-inhibitor, vilket är tidigare känt. Genom att blockera återupptagning av nor-adrenalin från den synaptiska klyftan, kommer NET-transportören inte längre att konkurrera med alfa-receptorerna och nor-adrenalin som diffunderar från kärlsystemet till den synaptiska klyftan kan förorsaka den önskade effekten och bibehålla käriltonus. Andra förklaringar kan vara relevanta i kombination.

Dessutom har man funnit att kokain kan samverka med adrenalin för att bibehålla BAR-receptorer och möjligen kan förhindra ned-reglering av BAR-receptorer och kan ha andra gynnsamma effekter.

I en utföringsform har kokain (benzoylmetyl-ecgonin) använts. Kokain verkar som en NET-inhibitor för nor-adrenalin och dopamin.

Kokain kan också eller alternativt verka via ytterligare mekanismer som inte är kända idag och kan ha en gynnsam effekt på preservation av organ efter uttagning.

Kokain-analoger kan fungera på samma sätt. Analoger kan vara vilken som helst analog som definierats ovan. Det antas att det är den stimulerande effekten av kokain som är aktiv. Således innebär kokain-analog en kokain-analog med stimulerande effekt.

Kokain-analoger med både stimulerande & lokal-anestetisk effekt är:

Dimetokain eller larokain (DMC) ((3-diethylamino-2,2-dimetylpropyl)-4-aminobenzoat); och 3-(p-Fluorbenzoyl)tropan ((1R,5S)-(8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-3-yl)-4-fluorobenzoat).

Kokain-analoger med stimulerande effect with den lokalanestetiska effekten avläsnad är: β -CIT (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(4-jodfenyl)-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); β -CPPIT (3 β -(4'-klorfenyl)-2 β -(3'-fenylisoxazol-5'-yl)tropan); FE- β -CPPIT (N-(2'-Fluoretyl)-3 β -(4'-klorfenyl)-2 β -(3'-fenylisoxazol-5'-yl)nortropan); FP- β -CPPIT (N-(3'-Fluorpropyl)-3 β -(4'-klorfenyl)-2 β -(3'-fenylisoxazol-5'-yl)nortropan); Altropan (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorfenyl)-8-[(E)-3-iodoprop-2-enyl]-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Brasofensin ((E)-1-[(1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diklorfenyl)-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oct-2-yl]-N-metoxymetanimin); CFT (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(4-fluorfenyl)-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Diklorpan (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-diklorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Difluorpine (metyl-(1S,2S,3S,5R)-3-[bis(4-fluorfenyl)metoxy]-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Ioflupane (¹²³I) (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(4-iodofenyl)-8-(3-fluorpropyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Nokaine (metyl-(3R,4S)-4-(4-klorfenyl)-1-metylpiperidine-3-karboxylat); Tesofensine ((1R,2R,3S,5S)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-(etoxymetyl)-8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan); Troparil (metyl-(1R,2S,3S,5S)-8-metyl-3-fenyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); Tropoxane (metyl-(1R,2S,3S,5S)-3-(3,4-

diklorfenyl)-8-oxabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); (-)-Metyl-1-metyl-4 β -(2-naftyl)piperidine-3 β -karboxylat (metyl-(3S,4S)-1-metyl-4-naftalen-2-ylpiperidine-3-karboxylat); PIT (2-Propanoyl-3-(4-isopropylfenyl)-tropan); PTT (2 β -Propanoyl-3 β -(4-tolyl)-tropan); RTI-121, IPCIT (propan-2-yl-(1R,2S,3S)-3-(4-iodofenyl) -8-metyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); RTI-126 ((1R,2S,3S,5S)-8-metyl-2-(1,2,4-oxadiazol-5-metyl)-3-fenyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan); RTI-150 (cyklobutyl-(1R,2S,3S,5S)-8-metyl-3-(4-metylfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylat); RTI-336 ((1R,2S,3S,5S)-8-metyl-2-(3-(4-metylfenyl)isoxazol-5-yl)-3-(4-klorfenyl)-8-azabicyklo[3.2.1]oktan); WF-23 (2 β -Propanoyl-3 β -(2-naftyl)-tropan); WF-33 (2 β -(Propanoyl)-3 β -(2-(6-metoxynaftyl))-tropan).

10 Den medicinska vätskan enligt utföringsformer kan användas för vilket som helst organ, vävnad eller delar därav, och kan ha gynnsamma effekter, till exempel reducera bildning av ödem.

Särskilt hjärtat kommer att dra fördel av den medicinska vätskan, vilken dessutom verkar minska hjärtats irritabilitet.

15 Dessutom har vi funnit att ödem i lungorna kan minska genom användning av den medicinska vätskan, vilket kommer att förbättra resultatet av efterföljande lungtransplantationer.

Detsamma gäller för andra organ, såsom njure, lever, bukspottskörtel, tunntarmar, tjocktarmar, etc. Detta kan förklaras genom den förbättrade vasotonus som erhålls.

20 Den medicinska vätskan kan förutom kokain eller en stimulerande analog därav, adrenalin och nor-adrenalin, vidare innefatta ytterligare komponenter, såsom åtminstone en av: ett onkotiskt medel, såsom dextran, hormoner, såsom tyroxin (T4), trijodtyronin (T3), kortison, elektrolyter och valfritt näringsmedel i huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium; albumin, och en syrebärare, såsom erythrocyter (röda blodkroppar), och dessutom hormoner eller ämnen såsom insulin, dopamin, hydrokortison, metylprednisolon, och ett medel för att påverka kärltrycket, såsom desmopressin eller Minirin.

25 Det onkotiska medlet kan vara Dextran 40 i en koncentration av 0% till 6,0%. Albumin verkar också som ett onkotiskt medel och om albumin finns närvarande kan Dextran 30 40 reduceras eller elimineras. Om inget albumin finns närvarande skall koncentrationen av Dextran 40 vara i det högre området. Albumin kan ersättas av rekombinant serumalbumin eller bovint serumalbumin. Dextran 40 kan helt eller delvis ersättas av Dextran 70 eller en annan Dextran-förening och/eller derivat därav.

Förhållandet mellan kokain:adrenalin:nor-adrenalin kan vara omkring 1:1:1.

35 I vissa utföringsformer, kan adrenalin och/eller nor-adrenalin helt eller delvis ersättas av ett ekvivalent ämne. Till exempel är fenylefrin en alfa-1-agonist och kan ersätta nor-adrenalin. Det verkar som om fenylefrin är omkring 5 gånger mindre verksamt än nor-adrenalin.

Erythrocyter kan ersättas av syntetiska syrebärare.

Dopamin kan tillsättas i mängder motsvarande en infusion på mindre än omkring 0,01 mg/kg/min.

5 Hormoner bör tillsättas efter behov. Vi har funnit att hormonerna tyroxin (T4), trijodtyronin (T3), och kortison reduceras snabbt i det uttagna organet och kan ersättas och inkluderas i den medicinska vätskan. Ytterligare hormoner kan tillsättas enligt behov, såsom insulin. Vasopressin kan också reduceras snabbt i det uttagna organet och kan inkluderas i den medicinska vätskan, till exempel Desmopressin eller Minirin.

10 Elektrolyter och eventuellt näringsämnen är inkluderade i den medicinska vätskan. Elektrolyter är till exempel de som ingår i Kreb's lösning. Näringsämnena kan vara fysiologiskt accepterbara kolhydrater, såsom glukos, fettsyror och aminosyror eller någon kombination av dessa.

Ytterligare ämnen kan tillsättas, såsom antibiotika.

15 I ett exempel innehåller den medicinska vätskan kokain eller en stimulerande analog, och dessutom adrenalin, nor-adrenalin, kortison, tyroxin, trijodtyronin, desmopressin, elektrolyter och albumin.

Utföringsformerna avser också en medicinsk vätska innefattande de sammansättningar som angivits ovan upplösta i ett farmaceutiskt accepterbart medium. Exempel på accepterbara medium är fysiologisk natriumkloridlösning, Hartmann's lösning 20 och Ringer's (acetat-) lösning eller sterilt, icke-joniskt vatten, dvs rent H₂O.

En utföringsform av den medicinska vätskan kan ha följande sammansättning:

1) Basen är en Kreb's lösning, innefattande till exempel NaCl, 110-135 mM; NaHCO₃, 15-35 mM; KCl, 2,5-4,6 mM; MgCl₂, 1,0-2,6 mM; CaCl₂, 1,5-2,4; NaH₂PO₄, 1,0-2,0 mM; Glukos 1-15%, såsom omkring 10%. KCl kan vara 15-25 mM eller så högt som 125 25 mM om en kardioplegisk lösning behövs.

2) Albumin, mellan 2,0% och 4,5%, såsom 4,0%

3) Dextran 40, mellan 0% och 5,0%, såsom 0,5%

4) Kokain, adrenalin och nor-adrenalin, vardera omkring 1 till 100 nM, såsom 0,01 30 μM

5) T3/T4, vasopressin och kortison, vardera 0,1 μM

6) Erythrocyter till en hematokrit på 0% to 25%, såsom 15%

Erythrocyter kan ersättas av syntetiska syrebärare.

Dextran 40 kan helt eller delvis ersättas av Dextran 70 eller en annan Dextran-förening och/eller derivat därav.

35 När organet har utvärderats medelst någon känd metod och under användning av den medicinska vätskan, kan organet bevaras i avvaktan på en transplantation. Sådan bevaring eller preservation sker ofta i ett hypotermiskt tillstånd, såsom vid en temperatur under 20°C,

till exempel under 15°C, såsom omkring 10°C. Under hypotermiskt tillstånd reduceras metabolismen av cellerna hos organet.

Således behöver inte en preservationsvätska innehålla alla komponenterna hos den medicinska vätskan.

5 En utföringsform av den medicinska vätskan kan ha samma sammansättning som ovan nämnda vätska, förutom:

2) Inget albumin behövs.

3) Dextran 40, mellan 1% och 5,0%, såsom 4%

6) Inga erythrocyter behövs.

10 Eftersom preservationsvätskan inte innefattar albumin och erythrocyter, är den mindre dyr men kommer att bibehålla organet i ett gott tillstånd för efterföljande transplantation. Dextran-koncentrationen kommer att vara tillräcklig för att upprätthålla ett onkotiskt tryck, som kommer att förhindra bildning av ödem, tillsammans med kokain/adrenalin/noradrenalin.

15 Den medicinska vätskan kan vara försedd med erythrocyter, som tillsätts kort före användning.

Den medicinska vätskan kan vara försedd med ett onkotiskt medel, som tillsätts kort före användning, såsom en kombination av albumin och Dextran 40.

20 Utvärderingen och preservationen kan ske genom att anordna organet i en anordning, såsom den anordning som beskrivs i WO2009136838A1, vars innehåll införlivas i föreliggande beskrivning genom hänvisning.

Organet kan vara helt eller delvis nedsänkt i vätskan. Dessutom eller alternativt kan vätskan tillföras kärlsystemet hos organet och cirkuleras därigenom.

25 Eftersom utvärderingen sker vid en fysiologisk temperatur, kommer hormoner och andra ämnen att konsumeras och behöver ersättas intermittent eller kontinuerligt för att bibehålla sin koncentration. Under hypotermisk preservation, kan ersättning eventuellt inte behövas.

30 Under preservation, kan cirkulation eventuellt inte behövas, men preservationsvätskan kan vara närvarande inuti kärlsystemet. Dessutom eller alternativt kan organet vara helt eller delvis nedsänkt i preservationsvätskan.

Istället för att nedsänka organet i den andra vätskan kan vätskan vara anordnad att droppa på organet, som omges av tyger, så att organet hålles fuktigt. Dessutom kan organet vara anordnat i en fuktig atmosfär.

35 Det finns ingen tydlig skillnad mellan en preservationsvätska och en utvärderingsvätska. Således kan samma medicinska vätska användas för utvärderings- och preservations-ändamål.

Ett annat alternativ är att använda en mer omfattande första medicinsk vätska inuti kärlsystemet och en mindre omfattande andra vätska utanför organet, som är delvis eller helt

nedsänkt i den andra vätskan. I detta fall kan den första vätskan innefatta erythrocyter och/eller albumin, medan den andra vätskan kan sakna erythrocyter och/eller albumin.

Dessutom innebär utvärderingen samtidigt en preservation, eftersom utvärderingen tar en viss tid under vilken organet behöver bevaras.

5 I kraven utesluter inte uttrycket ”innefattande” närvaron av andra element eller steg. Även om de listas individuellt kan ett flertal anordningar, element eller metodsteg implementeras av till exempel en enda enhet. Även om individuella särdrag kan vara inbegripna i olika krav eller utföringsformer, kan dessa möjligen fördelaktigt kombineras och inbegripandet i olika krav innebär inte att en kombination av särdrag inte är lämplig och/eller
10 fördelaktig. En enskild hänvisning utesluter inte ett flertal. Uttrycken ”en”, ”ett”, ”första”, ”andra” etc utesluter inte ett flertal. Hänvisningsbeteckningar i kraven är angivna endast som klargörande exempel och skall inte tolkas som begränsande patentkravens omfång på något sätt.

15 Även om föreliggande uppfinning har beskrivits ovan under hänvisning till särskilda utföringsformer och experiment, är den inte avsedd att begränsas till de specifika former som angivits häri. Snarare är uppfinningen endast begränsad av de följande kraven och andra utföringsformer än de som angivits specifikt ovan är likaväl möjliga inom ramen för dessa bifogade krav.

PATENTKRAV

1. Ett förfarande för behandling av ett uttaget organ för evaluering och/eller preservation, innefattande:

5 att cirkulera en första vätska i kärlsystemet hos organet, och valfritt att delvis eller helt nedsänka organet i en andra vätska;

varvid nämnda första vätska innehåller kokain eller en stimulerande analog därav; adrenalin; och nor-adrenalin; ett onkotiskt medel, såsom dextran; hormoner, såsom tyroxin; trijodtyronin; kortison; och

10 elektrolyter och valfritt näringsämnen i huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium.

2. Förfarandet enligt krav 1, varvid den första vätskan vidare innefattar:

15 åtminstone en av glukos; albumin; insulin; dopamin; hydrokortison; metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin; och en syrebärare, såsom erythrocyter.

3. Förfarandet enligt krav 1 eller 2, varvid den andra vätskan vidare innefattar:

20 åtminstone en av glukos; albumin; insulin; dopamin; hydrokortison; metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin; och en syrebärare, såsom erythrocyter.

4. Förfarandet enligt krav 1, 2 eller 3, varvid den första vätskan är densamma som den andra vätskan.

25

5. Användning av en vätska för ett uttaget organ, vävnad eller del därav för utvärdering och/eller preservation, varvid vätskan innefattar:

kokain eller en stimulerande analog därav; adrenalin; och nor-adrenalin; ett onkotiskt medel, såsom dextran;

30 hormoner, såsom tyroxin; trijodtyronin; kortison;

elektrolyter och valfritt näringsmedel i huvudsakligen fysiologiska koncentrationer i ett fysiologiskt accepterbart medium.

6. Användningen enligt krav 5, varvid vätskan vidare innefattar:

35 åtminstone en av glukos; albumin; insulin; dopamin; hydrokortison; metylprednisolon; och ett kärlaktivt medel, såsom desmopressin; och en syrebärare, såsom erythrocyter.

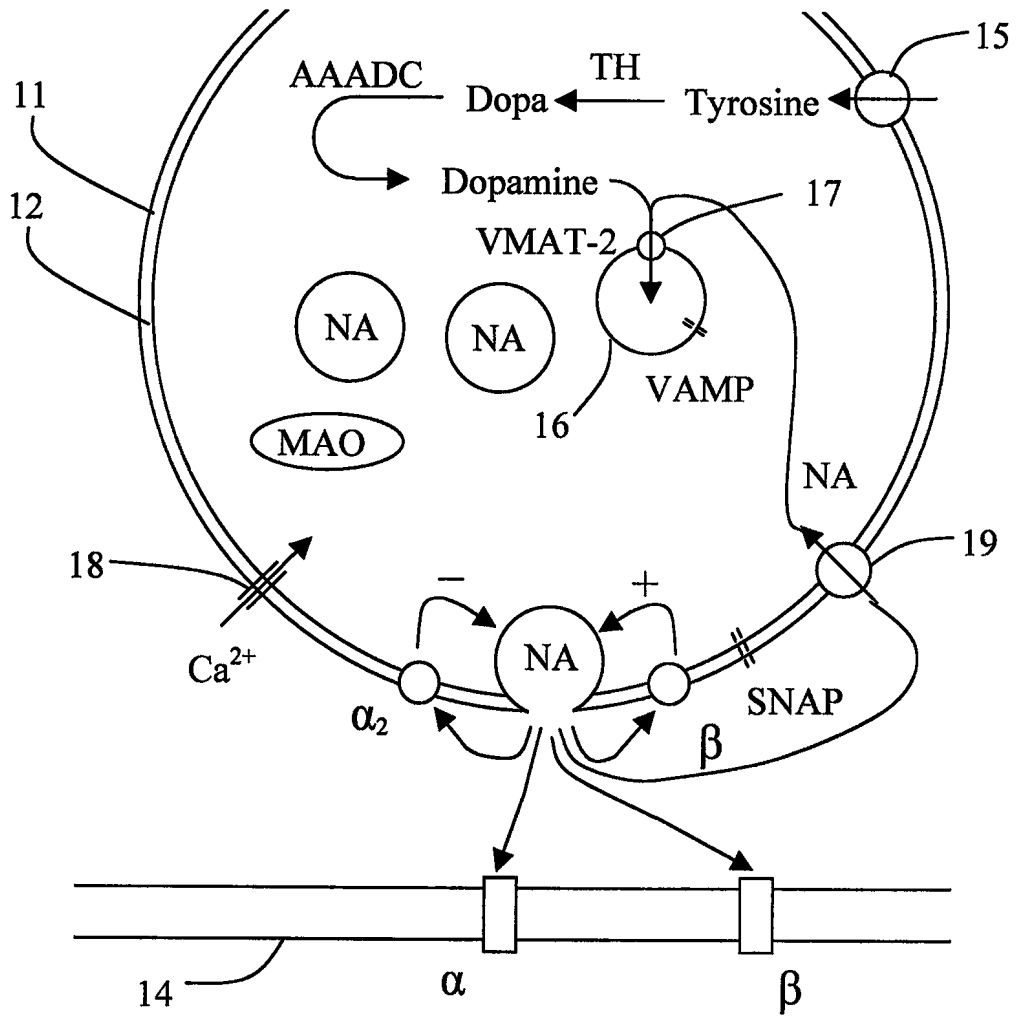


Fig. 1