

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 970**

51 Int. Cl.:

**A01N 1/00** (2006.01)

**A01N 1/02** (2006.01)

**A61M 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.02.2008 PCT/US2008/002734**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008 WO08108996**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.02.2008 E 08726298 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2131650**

54 Título: **Regulación de la perfusión**

30 Prioridad:

**01.03.2007 US 904190 P**

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

**20.03.2018**

73 Titular/es:

**LIFELINE SCIENTIFIC, INC. (100.0%)  
2570 EAST DEVON AVE.  
DES PLAINES, IL 60018, US**

72 Inventor/es:

**BRASSIL, JOHN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 659 970 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

Regulación de la perfusión

5 **Campo técnico**

La presente exposición se refiere a procedimientos y sistemas para la perfusión, de una manera definida y controlada, de uno o más órganos, tejidos o similares (en adelante, "órganos") para sostener, mantener o mejorar la viabilidad de los órganos.

10

**Antecedentes**

Se describen aparatos de perfusión para órganos trasplantables en la literatura científica y de patentes. Por ejemplo, la patente nº US 6.977.140, asignada a Organ Recovery Systems, Inc., describe dichos aparatos. La patente nº US 6.977.140 no se refiere, sin embargo, a determinados aspectos de la perfusión de un órgano con múltiples flujos de entrada, tal como un hígado humano.

15

Idealmente, se extraen órganos de una manera que limita su tiempo de isquemia caliente. Desafortunadamente, muchos órganos, especialmente procedentes de donantes a corazón parado, se extraen tras periodos de tiempo de isquemia caliente prolongados, por ejemplo de 45 minutos o más. La perfusión mecánica de estos órganos a baja temperatura resulta preferente (Transpl. Int. 1996 Daemen). Además, la perfusión mecánica a baja temperatura de órganos a presiones baja también resulta preferida (Transpl. Int. 1996 Yland). Con frecuencia se utilizan bombas de rodillo o de diafragma para administrar perfundido a presiones controladas. Se utilizan numerosos circuitos de control y configuraciones de bombeo para conseguir condiciones de perfusión preferentes. Ver, por ejemplo, las patentes nº US 5.338.662 y nº US 5.494.822 de Sandri, la patente nº US 4.745.759 de Bauer et al., las patentes nº US 5.217.860 y nº US 5.472.876 de Fahy et al., patente nº US 5.051.352 de Martindale et al., la patente nº US 3.995.444 de Clark et al., la patente nº US 4.629.686 de Gruenberg, las patentes nº US 3.738.914 y nº US 3.892.628 de Thorne et al., las patentes nº US 5.285.657 y nº 5.476.763 de Bacchi et al., la patente nº US 5.157.930 de McGhee et al. y la patente nº US 5.141.847 de Sugimachi et al.

20

25

30

Sin embargo, la utilización de las bombas anteriormente indicadas para la perfusión mecánica de órganos puede introducir un riesgo de infra- o sobrepresurización del órgano. La perfusión a alta presión, superior a aproximadamente 60 mmHg, por ejemplo, puede desprender por lavado el revestimiento endotelial vascular del órgano y dañar el tejido del órgano. En particular, a temperaturas hipotérmicas, un órgano presenta conexiones neurológicas o endocrinas para protegerse mediante la dilatación de su vasculatura bajo presión elevada. La perfusión baja presión puede proporcionar un perfundido insuficiente del órgano, resultando en el fallo del órgano.

35

Resulta particularmente interesante conseguir un control preciso en el caso de órganos con múltiples flujos de entrada. En el hígado in vivo, la sangre fluye hacia el interior del órgano por la vena portal y la arteria hepática. La sangre se combina en los sinusoides del hígado y después sale por la vena hepática. In vivo, la arteria hepática recibe sangre arterial a presión relativamente más alta (aproximadamente 100 mmHg), mientras que la vena portal recibe sangre venosa a presión relativamente más baja (aproximadamente 18 mmHg). Un sistema de tensiones vasculares y esfínteres regula la resistencia relativa de la sangre por la vena portal y la arteria hepática para gestionar un flujo correcto de cada puerto de flujo de entrada hacia el interior de los sinusoides a pesar de las presiones iniciales desiguales.

40

45

Durante la conservación de la perfusión de órgano, un objetivo es perfundir fluidos a través de los vasos del hígado ex vivo (1) en volumen, es decir flujo, suficiente para permitir la dilución correcta de los productos de desecho y la provisión correcta de nutrientes, y (2) a presión suficiente para mantener la permeabilidad de los vasos, limitando simultáneamente el flujo y presión máximos para evitar daños. En un órgano con un único flujo de entrada, tal como el riñón, por ejemplo, lo anterior con frecuencia se consigue simplemente regulando la presión y flujo en la única arteria de flujo de entrada dentro de presiones mínima y máxima y ventanas terapéuticas de flujo bien definidas. Los procedimientos de regulación para los órganos de único flujo de entrada son bien conocidos.

50

55

Convencionalmente, la regulación del flujo hacia el interior del hígado se ha tratado igual que para un riñón. La presión de la vena portal y la presión de la arteria hepática, y los flujos respectivos, se mantienen separada e independientemente dentro de ventanas terapéuticas bien definidas entre los niveles máximo y mínimo, regulados a un nivel constante de presión o flujo, o una combinación de ambos. Los procedimientos de regulación separada e independiente de la presión y flujo portal y hepático son bien conocidos. En este campo, el documento nº US2005/0255442, por ejemplo, da a conocer un aparato de perfusión orgánica y monitor de procedimiento en el que la presión de la vena portal y la presión de la arteria hepática se mantienen independientemente.

60

65

**Sumario**

5 Existe una necesidad de un procedimiento y sistema para la perfusión de un órgano a una presión definida y/o controlada que tenga en cuenta la resistencia del órgano, es decir, la presión/flujo, para evitar daños en el órgano y mantener la viabilidad del mismo.

10 La invención se define mediante las reivindicaciones. La presente exposición se refiere a procedimientos y sistemas para regular cooperativamente las presiones y flujos de diferentes vasos de entrada de un órgano, tal como la vena portal y la arteria hepática en el hígado. Los estudios han identificado un fenómeno en la presión del hígado aislado en que el incremento del flujo por la arteria hepática se asocia a un consecuente flujo decreciente por la vena portal bajo presión de perfusión constante, es decir, condiciones de presión regulada. Estos estudios revelan que el flujo de la vena portal puede reducirse hasta un nivel que es inferior a la ventana terapéutica mínima a medida que se incrementa el flujo hepático.

15 Los procedimientos y sistemas dados a conocer pretenden solucionar, entre otros objetivos, los problemas derivados de un flujo inferior al terapéutico en la vena portal durante la conservación de la perfusión orgánica, mediante la implementación de una regulación cooperativa entre entradas, por ejemplo los sistemas de bombeo de vena portal y arteria hepática, en un aparato de conservación de la perfusión orgánica. Entre estos procedimientos y sistemas se incluye un algoritmo de control que responde al detectarse que se alcanza en la vena portal el flujo mínimo y la presión máxima como parámetros medibles. En estos casos, el flujo no puede incrementarse mediante el incremento de la presión y la presión no puede reducirse mediante la reducción del flujo. Estas condiciones pueden resolverse implementando un algoritmo de control cooperativo que se proporciona con una entrada de sensor de la condición problemática en la vena portal y ajusta cooperativamente las condiciones de flujo en la arteria hepática. Por ejemplo, el algoritmo de control puede reducir el flujo en la arteria hepática, manteniéndolo dentro de la ventana terapéutica para la arteria hepática, permitiendo que el flujo en la vena portal vuelva a valores dentro de la ventana terapéutica.

30 En un aparato de perfusión orgánica, la presión general de perfusión orgánica puede proporcionarse mediante un depósito de fluido médico presurizado neumáticamente controlado por ordenador. El ordenador puede programarse para responder a una entrada procedente de un sensor o dispositivo similar, por ejemplo dispuesto en un camino de flujo, tal como en un extremo de un tubo colocado en un vaso del órgano perfundido. El ordenador puede utilizarse en combinación con un motor paso a paso/válvula de levas o válvula de pinza para: (1) permitir el ajuste fino de la presión de perfusión, (2) evitar la sobrepresurización y/o (3) proporcionar un corte de emergencia del flujo en el vaso. Alternativamente, el órgano puede perfundirse directamente desde una bomba controlada por ordenador, tal como una bomba de rodillos o una bomba peristáltica, con un control apropiado de la bomba y/o controladores suficientes a prueba de fallos para evitar la sobrepresurización del órgano, especialmente como resultado de un mal funcionamiento del sistema. La eliminación sustancial del potencial de sobrepresurización puede reducir el consecuente daño potencial al revestimiento endotelial vascular y a los tejidos del órgano en general y mitigar los efectos de la competición de flujos y la extinción de flujo en un vaso de presión más baja.

45 Otras formas de realización adicionales del algoritmo de control pueden incorporar la identificación de errores y un dispositivo de alarma frente a condiciones aberrantes. Entre dichas condiciones puede incluir que se reduzca tanto el flujo portal como la presión hepática a niveles inferiores a las ventanas terapéuticas respectivas, o la oclusión de la vena portal o de la vena hepática.

50 Otras formas de realización adicionales pueden reconocer que los esfínteres vasculares funcionen en modo activado-desactivado ("on-off") y muestren histéresis en sus umbrales de presión activado-desactivado (o abierto-cerrado). En consecuencia, la secuenciación del establecimiento del flujo portal frente al flujo hepático puede resultar significativa. Por ejemplo, en el caso de que se establezca primero una perfusión de la arteria hepática a presión más alta, los esfínteres que controlan el flujo en la vena portal hacia el interior de los sinusoides pueden cerrarse y requerir una presión de abertura superior a la presión de la vena portal. En el caso de que ello ocurra, cesaría el flujo portal corriente abajo a dicho esfínter particular y el tejido alimentado por dicho vaso resultaría perfundido apropiadamente.

55 Las formas de realización pueden reconocer la acción de los esfínteres e implementar un algoritmo de control que establezca una secuencia de flujo vena-antes-que-arteria hepática. Esta secuencia reconoce que el aparato de perfusión orgánica puede experimentar numerosas arrancadas y paradas del flujo para incluir la purga de burbujas, la recuperación a partir de fallos, la administración de fármacos, ajustes del órgano y otros efectos. Algunos de dichos sucesos se indican en las exposiciones de patente anteriormente mencionadas.

60 Asimismo, puede proporcionarse un aparato diagnóstico de órganos para producir datos diagnósticos, tales como un índice de viabilidad del órgano. El aparato diagnóstico de órganos puede incluir características de un aparato de perfusión orgánica, tales como sensores y controladores de la temperatura, así como elementos de interfaz de casete. El aparato de diagnóstico orgánico puede proporcionar un análisis de los fluidos de entrada y

salida en un sistema de perfusión. Típicamente, el aparato de diagnóstico orgánico es un aparato de perfusión simplificado que proporciona datos diagnósticos en una perfusión en línea de un solo paso.

5 Las formas de realización dadas a conocer pueden proporcionar además un casete de órgano que permite que un órgano resulte extraído con facilidad y seguridad entre aparatos de perfusión, almacenamientos, análisis y/o transportes del órgano. El casete de órgano puede configurarse para proporcionar condiciones de esterilidad ininterrumpidas y una transferencia de calor eficiente durante el transporte, recuperación, análisis y almacenamiento, incluyendo la transición entre transportador, aparato de perfusión y/o aparato diagnóstico del órgano y/o otros aparatos.

10 Las formas de realización dadas a conocer pueden proporcionar además un transportador de órgano que permite el transporte de un órgano, en particular a grandes distancias. El transportador de órgano puede incluir características de un aparato de perfusión orgánica, tales como sensores y controladores de la temperatura, así como características de interfaz de casete de órganos.

15 Las formas de realización dadas a conocer de aparato de perfusión, transportador, casete y aparato de diagnóstico de órgano pueden conectarse a una red para el control, seguimiento y monitorización remotos de la localización y parámetros terapéuticos y diagnósticos del órgano que se almacena o transporta. Pueden utilizarse sistemas de información para compilar datos históricos del transporte y almacenamiento del órgano y proporcionar un referenciado cruzado entre el hospital y los datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) [Red unificada para la compartición de órganos] acerca del donante y el receptor del órgano. Los sistemas de información pueden proporcionar además datos de salida para permitir una fácil investigación de los parámetros de perfusión y los resultados del trasplante.

25 Dichas características y ventajas y otras de los procedimientos y sistemas dados a conocer se describen, o resultan evidentes, a partir de la descripción detallada siguiente de diversas formas de realización ejemplares.

#### **Breve descripción de los dibujos**

30 Se describen en detalle diversas formas de realización ejemplificativas de procedimientos y sistemas dados a conocer de un aparato de perfusión para la implementación de un algoritmo de control, haciendo referencia a los dibujos siguientes, en los que:

35 la figura 1 ilustra un aparato de perfusión orgánica según la presente exposición.

La figura 2 es un diagrama esquemático del aparato de la figura 1.

40 La figura 3 es un diagrama de un microprocesador de control que puede integrarse en el aparato de la figura 2, el casete de órgano de la figura 4D y/o el transportador de órgano de la figura 9.

Las figuras 4A-4D son vistas en perspectiva de diversas realizaciones de un casete de órgano según la invención.

45 La figura 5 es un diagrama esquemático de un aparato de perfusión orgánica configurado para perfundir simultáneamente múltiples órganos.

Las figuras 6A y 6B ilustran una forma de realización alternativa de un casete de órgano según la presente exposición.

50 La figura 7 muestra una vista en perspectiva exterior de un transportador de órgano según la presente invención.

La figura 8 es una vista de una sección transversal del transportador de órgano de la figura 7.

55 La figura 9 es una vista de una sección transversal alternativa del transportador de órgano de la figura 7.

La figura 10 es un diagrama esquemático de la relación entre la presión y el flujo de los fluidos en la arteria hepática y la vena portal de un hígado.

60 La figura 11 ilustra un aparato de perfusión adaptado para ejecutar el algoritmo de control dado a conocer, y

la figura 12 es un diagrama de flujo de un procedimiento para ejecutar el algoritmo de control dado a conocer.

**Descripción detallada de formas de realización preferidas**

Para una comprensión general de las características de la invención, se hace referencia a los dibujos. En los dibujos, se han utilizado en toda la presente memoria números de referencia iguales para designar elementos iguales.

Los sistemas y procedimientos dados a conocer participan en el transporte, almacenamiento, perfusión y diagnóstico de los órganos. Sin embargo, los sistemas y procedimientos dados a conocer pueden presentar otras aplicaciones y, de esta manera, no deben interpretarse como limitativas de contextos de utilización particulares. Diversas características dadas a conocer pueden resultar particularmente adecuadas para la utilización en el contexto, y junto con, y/o en relación a, las características del aparato y procedimientos dados a conocer en la solicitud de patente US nº 09/162.128 (ahora abandonada), en las patentes US nº 6.977.140 y nº 6.673.594 y en las solicitudes publicadas de patente US nº 2004-0248281, nº 2004-0221719 y nº 2004-0111104.

La figura 1 ilustra un aparato de perfusión orgánica 1. La figura 2 es una ilustración esquemática del aparato 1 de la figura 1. El aparato 1 puede encontrarse controlado por lo menos parcialmente por un microprocesador y accionado neumáticamente. Se ilustra esquemáticamente en la figura 3 un microprocesador 150 con conexiones a sensores, válvulas, unidades termoeléctricas y bombas del aparato 1. El microprocesador 150 y el aparato 1 pueden configurarse para conectarse adicionalmente a una red de ordenadores a fin de compartir datos, por ejemplo en una red de área local o a través de Internet.

El aparato 1 puede ser capaz de perfundir uno o más órganos simultáneamente, tanto a temperaturas normotérmicas como hipotérmicas. Todas las superficies de contacto de fluidos médicos pueden formarse de, o recubrirse con, materiales compatibles con el fluido médico utilizado, más preferentemente materiales no trombogénicos. Tal como se muestra en la figura 1, el aparato 1 puede incluir una carcasa 2 que incluye una tapa frontal 4 que puede ser translúcida y una puerta de acceso al depósito 3. El aparato 1 puede incluir una o más áreas de control y visualización 5a, 5b, 5c y 5d, para el seguimiento y control de la perfusión.

Tal como se muestra esquemáticamente en la figura 2, encerrado dentro de la carcasa 2 se encuentra un depósito 10 que puede incluir múltiples tanques de depósito, tal como los tres tanques de depósito ilustrados 15a, 15b y 17. Los tanques de depósito, ilustrados como 15a y 15b, pueden ser bolsas de infusión estándares de un litro, cada uno con su manguito de presión respectivo 16a y 16b. Puede proporcionarse una fuente de presión 20 para presurizar los manguitos de presión 16a y 16b. La fuente de presión 20 puede ser neumática y puede incluir una unidad compresora interna 21 que suministra una activación externa del manguito mediante los tubos de gas 26, 26a y 26b, tal como se muestra en la figura 2. Sin embargo, las formas de realización dadas a conocer no se encuentran limitadas a la utilización de una unidad compresora interna ya que puede utilizarse cualquier fuente de presión adecuada. Otras fuentes de presión disponibles pueden incluir un tanque de gas comprimido (por ejemplo, aire, CO<sub>2</sub>, oxígeno, nitrógeno, etc.) (no mostrado). Alternativamente, puede utilizarse un tanque de depósito presurizado internamente (no mostrado). Los tanques de depósito 15a, 15b y 17 pueden ser, en formas de realización, botellas u otros depósitos convenientemente rígidos que pueden suministrar perfundido por gravedad o pueden presurizarse con gas comprimido.

Pueden proporcionarse válvulas de gas 22 y 23 en el tubo de gas 26 para permitir un control de la presión proporcionada por la unidad compresora interna 21. Pueden proporcionarse válvulas anti-reflujo 24a y 24b en los tubos de gas 26a y 26b, respectivamente. Pueden proporcionarse sensores de presión P1, P2, P3, P4, P5 y P6 para transmitir las condiciones de presión detectadas al microprocesador 150, mostrado en la figura 3. También pueden proporcionarse sensores de flujo correspondientes (no mostrados). El aparato de perfusión, diagnóstico y/o transportador pueden proporcionarse con sensores para realizar un seguimiento de la presión y flujo del fluido de perfusión en el aparato particular con el fin de detectar fallos en el aparato particular, tal como una presión elevada a un nivel superior al adecuado para el mantenimiento del órgano. Pueden proporcionarse válvulas de gas VG<sub>1</sub> y VG<sub>2</sub> para liberar presión de los manguitos 16a y 16b. Una o ambas válvulas de gas VG<sub>1</sub> y VG<sub>2</sub> pueden descargar a la atmósfera. La válvula de gas VG<sub>4</sub> en comunicación con los tanques de depósito 15a y 15b mediante los tubos 18a y 18b puede proporcionarse para descargar aire desde los tanques de depósito 15a y 15b mediante el tubo 18. Los tubos 18, 18a, 18b, 26, 26a y/o 26b pueden configurarse con filtros y/o válvulas de control para evitar que materiales biológicos entren en el tubo o continúen a lo largo del camino de fluido. Las válvulas de control y/o filtros pueden utilizarse para evitar que los materiales biológicos salgan de un juego de tubos de perfusión orgánica y sean transferidos al juego de tubos de un órgano posterior en una configuración de múltiple perfusión orgánica. Las válvulas de control y/o filtros también pueden utilizarse para evitar que materiales biológicos, tales como bacterias y virus, sean transferidos de órgano a órgano en usos posteriores del aparato de perfusión en el caso de que dichos materiales biológicos permanezcan en el aparato de perfusión después de la utilización. Pueden proporcionarse válvulas de control y/o filtros para evitar problemas de contaminación asociados al reflujo en las líneas de gas y/o de descarga. Por ejemplo, las válvulas pueden configurarse como válvulas antirreflujo para evitar el reflujo. El tercer tanque de depósito 17 preferentemente se presuriza mediante la presión liberada a partir de uno de los manguitos de presión mediante la válvula de gas VG<sub>2</sub>.

El fluido médico puede ser un fluido natural, tal como sangre, o por el contrario fluido sintético, que puede ser, por ejemplo, una simple solución cristaloide, o puede reforzarse con un portador de oxígeno apropiado. El portador de oxígeno puede ser, por ejemplo, de glóbulos rojos estabilizados lavados, hemoglobina entrecruzada, hemoglobina pegilada o emulsiones a base de fluorocarburos. El fluido médico puede contener además  
 5 antioxidantes que es conocido que reducen los daños por peroxidación o radicales libres en el medio fisiológico y agentes específicos que es conocido que ayudan a proteger los órganos. Puede resultar preferente una solución oxigenada, por ejemplo de bicarbonato basada en hemoglobina entrecruzada, para un modo normotérmico, mientras que una solución no oxigenada, por ejemplo una solución cristaloide simple, preferentemente reforzada con antioxidantes, puede resultar preferente para un modo hipotérmico. Los fluidos médicos específicos  
 10 utilizados en los modos tanto normotérmico como hipotérmico pueden diseñarse o seleccionarse para reducir o, de otro modo, evitar el desprendimiento por lavado o los daños al revestimiento endotelial vascular del órgano. Para el modo de perfusión hipotérmico, así como para el almacenamiento con enjuagues y/o estático, se da a conocer una solución preferente en la patente US nº 6.492.103.

15 También se dan a conocer ejemplos de aditivos que pueden utilizarse en soluciones de perfusión en la patente US nº 6.046.046 de Hassanein. Pueden utilizarse otras soluciones y materiales adecuados.

El fluido médico dentro del depósito 10 puede llevarse a una temperatura predeterminada con una primera unidad termoeléctrica 30a en comunicación de transferencia de calor con el depósito 10. Un sensor de  
 20 temperatura T3 puede transmitir la temperatura en el depósito 10 al microprocesador 150, que ajusta algo a su vez la unidad termoeléctrica 30a para mantener una temperatura deseada dentro del depósito 10 y/o muestra la temperatura en un área de control y visualización, tal como 5a, para el ajuste manual. Alternativamente, o adicionalmente, en particular donde el dispositivo de perfusión de órganos va a ser transportado, el fluido médico en el depósito 10 puede enfriarse utilizando un aparato intercambiador de calor con fluido criogénico, tal como el  
 25 dado a conocer en la patente US nº 6.014.864.

Puede proporcionarse una cámara de órgano 40 que presenta un casete 65, tal como se muestra en la figura 2. El casete 65 puede configurarse para contener un órgano que debe perfundirse. Alternativamente, la cámara de  
 30 órgano 40 puede presentar una pluralidad de casetes 65, tal como se muestra en la figura 5, que pueden organizarse contiguos uno a otro. Se muestran en las figs. 4A-4D en diversas formas de realización del casete 65. El casete 65 puede formarse de un material que es ligero pero durable, de manera que el casete 65 es altamente portátil. El material también puede ser transparente para permitir la inspección visual del órgano.

La figura 4A ilustra un casete 65 que contiene un órgano 60 que debe perfundirse. El casete 65 puede incluir  
 35 paredes laterales 67a, una pared del fondo 67b y una superficie de soporte del órgano 66. La superficie de soporte del órgano 66 puede formarse en un material poroso, perforado o de malla para permitir el paso a su través de fluidos. El casete 65 puede incluir además una tapa 67b y puede estar provista de una o más aberturas 63 para tubos (ver, por ejemplo, la figura 4D). Las aberturas 63 pueden incluir sellos 63a, por ejemplo sellos de septo o juntas tóricas y opcionalmente estar provistas de tapones (no mostrados) para evitar la contaminación  
 40 del órgano 60 y mantener un ambiente estéril. Además, el casete 65 puede estar provisto de un cerrable y/o respiradero 61 (ver, por ejemplo, la figura 4D). Adicionalmente, el casete 65 puede estar provisto de tubos para la conexión al órgano 60 y/o para extraer fluido médico de un baño de órgano, y uno o más dispositivos de conexión 64 para conectar los tubos a, por ejemplo, los tubos 50c, 81, 82, 91 y/o 132 (ver, por ejemplo, la figura  
 45 4D) de un aparato de almacenamiento de órganos, transporte, perfusión y/o diagnóstico.

El respiradero 61 puede incluir un dispositivo de filtración y proporcionar control y/o ecualización de la presión  
 dentro del casete 65 sin contaminación del contenido del casete 65. Por ejemplo, los órganos son transportados  
 50 frecuentemente por avión, en donde los cambios de presión son la norma. Incluso el transporte terrestre puede implicar cambios de presión al pasar los vehículos de motor por túneles, sobre montañas, etc. Además, una o más tapas 410 y 420 del casete 65 pueden crear un sello hermético al aire con el casete 65. Este sello hermético al aire puede crear una diferencia de presión entre el interior y el exterior del casete 65. Puede resultar deseable proporcionar una ecualización de la presión del casete 65 bajo dichas circunstancias. Sin embargo, el flujo de aire libre para conseguir la ecualización de la presión podría introducir contaminantes en el casete 65. De esta  
 55 manera, puede proporcionarse un respiradero 61 que incluye un filtro para permitir el flujo de aire sin permitir la introducción de contaminantes en el casete 65.

El filtro podría facilitar el paso de aire limpio en ambas direcciones, restringiendo simultáneamente el paso de  
 60 suciedad, polvo, líquidos y otros contaminantes. El tamaño de poro del filtro puede seleccionarse para evitar el paso de bacterias.

Una válvula de control de la presión (no mostrada) también puede encontrarse opcionalmente asociada al  
 65 respiradero 61. Dicha válvula puede configurarse y controlarse para restringir la tasa a la que se transmiten los cambios de presión externa al interior del casete 65, o incluso para evitar los incrementos y/o reducciones de la presión, según se desee.

El casete 65 y/o superficie de soporte del órgano 66, aberturas 63, tubos y/o dispositivo de conexión 64, pueden ajustarse específicamente al tipo de órgano y/o el tamaño del órgano que debe perfundirse. Los rebordes 67c de las paredes de soporte laterales 67a pueden utilizarse para soportar el casete 65 dispuesto en un aparato de almacenamiento de órgano, transportador, perfusión y/o diagnóstico. El casete 65 puede incluir además un asa 5 68 que permite la fácil manipulación del casete 65, tal como se muestra en, por ejemplo, las figs. 4C y 4D. Cada casete 65 puede proporcionarse además con su propio mecanismo, por ejemplo un motor paso a paso/válvula de levas 75 (por ejemplo, en la parte de asa 68, tal como se muestra en la figura 4C) para el ajuste fino de la presión del fluido médico perfundido en el órgano 60, tal como se comenta en mayor detalle posteriormente. Alternativamente, o adicionalmente, la presión puede, en formas de realización, controlarse mediante un 10 microprocesador 150, tal como se muestra en la figura 3, que puede recibir datos de sensor de presión procedentes del sensor de presión P1. De manera similar, pueden controlarse sensores de flujo de una manera similar.

Las figuras 6A-6B ilustran una forma de realización alternativa del casete 65. En la figura 6A, se muestra el casete 65 con el juego de tubos 400. El juego de tubos 400 puede conectarse al aparato de perfusión 1, 15 mostrado en detalle en la figura 1 o a un transportador de órgano o a un aparato diagnóstico de órgano. De esta manera, el casete 65 puede desplazarse entre diversos aparatos sin poner en riesgo la esterilidad del interior del casete 65. El casete 65 puede realizarse en un material suficientemente durable para que pueda resistir la penetración y los impactos duros. El casete 65 puede estar provisto de una o más tapas, ilustradas en la figura 20 6A como tapa interna 410 y tapa externa 420. Tal como se muestra en la figura 6A, el juego de tubos puede conectarse a un dispositivo trampa de burbujas TB. Dicho dispositivo de trampa de burbujas se describe en detalle en la solicitud publicada de patente US nº US 2004-0221719.

El casete 65 es un dispositivo portátil. De esta manera, la tapa o tapas 410, 420 puede crear un sello 25 sustancialmente hermético al aire con el casete 65. Este sello hermético al aire puede crear una diferencia de presión entre el interior y el exterior del casete 65. Los sensores de presión que controlan la perfusión del órgano pueden referenciarse a la presión atmosférica. En dichas formas de realización, resulta deseable que el espacio de aire en torno al órgano en el casete 65 se mantiene a presión atmosférica. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el casete 65 puede incluir además uno o más dispositivos para controlar la presión. Los dispositivos 30 para controlar la presión pueden ser dispositivos activos o pasivos, tales como válvulas o membranas. Las membranas 415, 425, por ejemplo, puede situarse en la tapa interna 410 y en la tapa externa 420, respectivamente. Debe apreciarse que puede situarse un número indeterminado de membranas en el casete 65, incluyendo en las tapas del casete 410, 420. Las membranas 415, 425 preferentemente son membranas hidrofóbicas que ayudan a mantener una presión igual en interior y exterior del casete 65. Las membranas 415, 35 425, en caso de que sean suficientemente flexibles, pueden mantenerse impermeables o sustancialmente impermeables hasta el colapso. Alternativamente, las membranas 415, 425 pueden incluir filtros que dejarán pasar aire limpio en ambas direcciones. En estos casos, las membranas 415, 425 no deben permitir el paso de suciedad, polvo, líquidos y otros contaminantes. El tamaño de poro de los filtros de las membranas 415, 425 puede seleccionarse para evitar el paso de bacterias. La presencia de las membranas 415, 425 y los filtros 40 correspondientes ayudan a mantener la esterilidad del sistema.

Las tapas 410, 420 pueden ser retirables o pueden presentar bisagras o encontrarse conectadas de otro modo al cuerpo del casete 65. El cierre 405, por ejemplo, puede proporcionar un mecanismo para fijar las tapas 410, 420 45 a la parte superior del casete 65. El cierre 405 puede configurarse adicionalmente con un cerrojo para proporcionar una seguridad y estabilidad adicionales. Puede proporcionarse un puerto de biopsia y/o respiradero 430 en la tapa interna 410 o tanto en la tapa interna 410 como en la tapa externa 420. El puerto 430 puede proporcionar acceso al órgano 60 para permitir el diagnóstico adicional del órgano 60 con una perturbación mínima del mismo 60. El casete 65 también puede disponer de una depresión de rebosamiento 440 (mostrada en la figura 6B como un canal presente en la parte superior del casete 65). En el caso de que las etapas 410, 420 se fijen al casete 65, la depresión de rebosamiento 440 puede proporcionar una región que puede 50 comprobarse para determinar si existen fugas en el sello interno. Puede verse perfundido en el interior del casete 65 o fuera del mismo y drenarse del casete 65 a través de una llave de paso o tapón extraíble.

El casete 65 y/o tapas 410, 420 puede construirse de una materia ópticamente transparente para permitir la 55 visualización del interior del casete 65 y el seguimiento del órgano 60 y para permitir la obtención de imágenes de vídeo o fotografías del órgano 60. El aparato de perfusión o casete 65 puede conectarse mediante cables y dotarse de una cámara de vídeo o una cámara fotográfica, digital o de otro tipo, para grabar el progreso y estado del órgano 60. Las imágenes capturadas pueden transmitirse a través de una red de ordenadores, tal como una red de área local o Internet para permitir el análisis adicional de los datos y el seguimiento a distancia. El casete 60 65 puede dotarse además de una etiqueta que señalaría, por ejemplo mediante un código de barras, magnetismo, radiofrecuencia u otro medio, la localización del casete 65, el hecho de que el casete 65 se encuentra dentro del aparato 1 y/o la identidad del órgano 60 al aparato de perfusión, almacenamiento, diagnóstico y/o transporte. El casete 65 puede empaquetarse bajo condiciones estériles y/o puede empaquetarse o comercializarse en forma de un casete desechable de un único uso, tal como en una bolsa de apertura por 65 desprendimiento. Un casete 65 que contiene un envase de un solo uso también puede incluir un juego de tubos 400 y/o bastidor de tubos 200, comentado en mayor detalle posteriormente.

El casete 65 puede configurarse de manera que pueda extraerse de un aparato de perfusión orgánica y transportarse a otro aparato de perfusión orgánica y/o diagnóstico en un aparato transportador portátil tal como se indica en la presente memoria o, por ejemplo, una nevera convencional o un recipiente portátil, tal como el  
 5 dado a conocer en las patentes US nº 6.209.343 o nº 5.586.438, de Fahy.

En diversas formas de realización ejemplares, durante el transporte, el órgano 60 puede colocarse sobre la superficie de soporte de órgano 66 y el casete 65 puede envolverse en una bolsa estéril 69, tal como se muestra en, por ejemplo, la figura 4A. Al perfundir el órgano con fluido médico, el fluido médico de salida se recoge en la  
 10 bolsa 69 para formar un baño para el órgano. Alternativamente, el casete 65 puede formarse con una parte inferior hermética a fluidos en la que puede recogerse el fluido médico de salida, o el fluido médico de salida puede recogerse en otro compartimiento de un aparato de almacenamiento, transportador, de perfusión y/o diagnóstico de órgano, a fin de formar un baño para el órgano. La bolsa 69 preferentemente se retira antes de insertar el casete 65 en el aparato de almacenamiento, transporte, perfusión y/o diagnóstico del órgano. Además,  
 15 en el caso de que deba perfundirse una pluralidad de órganos 60, pueden proporcionarse múltiples compartimientos de órgano.

La figura 7 muestra una vista externa de una forma de realización de un transportador 1900. El transportador 1900 de la figura 7 presenta una base estable para facilitar el mantenimiento de una posición vertical y asas 1910 para llevar el transportador 1900. El transportador 1900 también puede dotarse de una correa de hombro y/o ruedas para ayudar a llevar el transportador 1900. Puede proporcionarse un panel de control 1920. El panel de control 1920 puede mostrar características tales como, aunque sin limitación, la presión de fusión, la unión del marco de tubos, encendido/apagado, condiciones de error o fallo, tasa de flujo, resistencia al flujo, temperatura de infusión, temperatura del baño, tiempo de bombeo, carga de la batería, perfil de temperatura (máximos y mínimos), tapa abierta o cerrada, registro histórico o gráfico y datos y mensajes de estado adicionales, algunos o la totalidad de los cuales pueden ser transmisibles adicionalmente a una localización distante para el almacenamiento y/o análisis de los datos. Pueden proporcionarse sensores o transductores de flujo y presión en el transportador 1900 para monitorizar diversas características del órgano, incluyendo la presión de la bomba y la resistencia vascular del órgano, que pueden almacenarse en la memoria del ordenador para permitir el análisis de, por ejemplo, la historia de resistencia vascular, así como para detectar fallos en el aparato, tal como una presión elevada.

El transportador 1900 puede incluir cerrojos 1930 que requieren para la apertura una acción positiva del usuario, evitando de esta manera la posibilidad de que el transportador 1900 se abra involuntariamente durante el transporte. Los cerrojos 1930 pueden sujetar la tapa 1940 sobre el transportador 1900 en la figura 7. La tapa 1940 o una parte de la misma puede construirse de un material ópticamente transparente para permitir la visualización del casete y estado de perfusión del órgano. El transportador 1900 puede configurarse con un detector de tapa abierta que monitoriza y muestra si la tapa se encuentra abierta o cerrada. El transportador 1900 puede configurarse con un exterior aislante de diverso grosor para permitir que el usuario configure o seleccione un transportador apropiado 1900 para diversas duraciones y distancias de transporte. En formas de realización, puede proporcionarse el compartimiento 1950 para contener datos del paciente y del órgano, tales como tablas, suministros de ensayo, baterías adicionales, dispositivos informáticos manuales y/o configurados con medios para mostrar una etiqueta UNOS y/o identificación e información de expedición de retorno.

La figura 8 es una vista de sección transversal de un transportador 1900. El transportador 1900 puede equiparse con un casete conformado 65 e incluir una bomba 2010. El casete 65 puede introducirse o extraerse preferentemente del transportador 1900 sin desconectar el juego de tubos 400 del casete 65, manteniendo de esta manera la esterilidad del órgano. En formas de realización, los sensores en el transportador 1900 pueden detectar la presencia del casete 65 en el transportador 1900 y, dependiendo de los sensores, pueden leer la identidad del órgano a partir de un código de barras o radiofrecuencia u otra etiqueta "inteligente" que puede unirse, o formar parte integral del casete 65. Lo anterior puede permitir la identificación y seguimiento automatizados del órgano en el casete 65 y ayudar a monitorizar y controlar la cadena de custodia. Puede añadirse un sistema de posicionamiento global al transportador 1900 y/o casete 65 para facilitar el seguimiento del órgano. El transportador 1900 puede interconectarse con una red de ordenadores mediante conexión de cables con una red de área local o mediante comunicación inalámbrica, por ejemplo, durante el transporte. Esta interfaz puede permitir el seguimiento de datos, tales como los parámetros de perfusión, la resistencia vascular y la identificación del órgano, y la localización del transportador 1900 y casete 65, y la visualización de los mismos en tiempo real o capturados para el análisis posterior.

El transportador 1900 puede contener un filtro 2020 para eliminar el sedimento y otro material particulado a partir del perfundido para evitar obstrucciones en el aparato o el órgano. El transportador 1900 puede contener además baterías 2030, que pueden localizarse en el fondo del transportador 1900 o bajo la bomba 2010 o en cualquier otra localización que proporcione un fácil acceso para el cambio de las baterías 2030. El transportador 1900 puede proporcionar además un espacio de almacenamiento adicional 2040, por ejemplo en el fondo del transportador 1900, para cables de alimentación, baterías y otros accesorios. El transportador 1900 puede incluir

además un puerto de alimentación para la conexión de DC, por ejemplo a un vehículo, tal como un automóvil o avión, y/o para la conexión de AC.

5 Tal como se muestra en la figura 8, la pared del casete PC del casete 65 preferentemente se configura para que corresponda con una configuración correspondiente de la pared interna del transportador PT de la temperatura 1900 con el fin de maximizar el contacto y facilitar la transferencia de calor, tal como se comenta en mayor detalle posteriormente.

10 La figura 9 es una vista de sección transversal alternativa del transportador 1900. En la figura 9, el transportador 1900 puede presentar una caja externa 2310 que puede estar construida en, por ejemplo, metal, plástico o resina sintética que es suficientemente fuerte para resistir la penetración y el impacto. El transportador 1900 puede contener aislamiento 2320, tal como un aislamiento térmico realizado en, por ejemplo, lana de vidrio o poliestireno expandido. El aislamiento 2320 puede ser de diversos grosores. El transportador 1900 puede refrigerarse con un refrigerante 2110, que puede ser, por ejemplo, un baño de hielo y agua o un material criogénico. En formas de realización que utilizan materiales criogénicos, el diseño debe evitar que se produzca la congelación del órgano. El transportador 1900 puede configurarse para contener diversas cantidades de refrigerante. Resulta preferente un baño de hielo y agua debido a que es económico y generalmente no puede enfriarse en grado suficiente para congelar el órgano. El nivel de refrigerante 2110 puede visualizarse, por ejemplo, a través de una región transparente del transportador 1900 o puede detectarse y monitorizarse automáticamente mediante un sensor. El refrigerante 2110 puede sustituirse sin detener la perfusión o extrayendo el casete 65 del transportador 1900. El refrigerante 2110 puede mantenerse en un compartimiento hermético a fluidos 2115 del transportador 1900. Puede interponerse una pared interna del transportador PT, tal como se muestra en la figura 8, entre el refrigerante 2110 y la pared del casete PC en el aparato de la figura 9. El compartimiento 2115 preferentemente evita la pérdida de refrigerante 2110 en el caso de que el transportador 1900 se vuelque o invierta. El calor es conducido desde las paredes del casete 65 hacia el refrigerante 2110, permitiendo el control dentro del intervalo deseado de temperaturas. El refrigerante 2110 puede proporcionar un mecanismo de enfriamiento a prueba de fallos en el que el transportador 1900 revierte automáticamente a almacenamiento en frío en el caso de fallo de alimentación o mal funcionamiento eléctrico o del ordenador. Asimismo, el transportador 1900 puede configurarse con un calefactor para elevar la temperatura del perfundido.

30 Puede proporcionarse un módulo electrónico 2335 en el transportador 1900. El módulo electrónico 2335 puede enfriarse mediante convección de aire forzado 2370 y puede enfriarse adicionalmente con un ventilador. Preferentemente, el módulo electrónico 2335 se posiciona separado de los tubos de perfusión para evitar que el perfundido moje el módulo electrónico 2335 y para evitar añadir calor externo procedente del módulo electrónico 2335 al perfundido. El transportador 1900 puede incluir una bomba 2010 que proporciona presión a los tubos de perfundido 2360 (por ejemplo, el juego de tubos 400) para administrar el perfundido 2340 en el órgano 60. Puede proporcionarse un sensor de presión P1 a los tubos de perfundido 2360 para la transmisión de las condiciones de los mismos al microprocesador 150, mostrado en la figura 3. El transportador 1900 puede utilizarse para perfundir diversos órganos, tales como un riñón, un corazón, un hígado, un intestino delgado y un pulmón. El transportador 1900 y el casete 65 pueden contener diversas cantidades de perfundido 2340.

45 El casete 65 y el transportador 1900 pueden construirse para adaptarse o acoplarse de manera que resulte posible una transferencia eficiente del calor. El transportador 1900 puede basarse en la conducción para desplazar el calor desde el casete 65 hasta el refrigerante 2110 contenido en el compartimiento 2115. Este movimiento del calor permite que el transportador 1900 mantenga una temperatura deseada de la solución de perfusión. Los elementos geométricos del casete 65 y del transportador 1900 pueden configurarse de manera que se inserte el casete 65 dentro del transportador 1900, la zona de contacto entre el casete 65 y el transportador 1900 es tan grande como resulte posible y se fijan para el transporte.

50 La bomba 2010, que puede ser una bomba peristáltica o cualquier tipo de bomba controlable, puede utilizarse para desplazar fluido por todo el circuito de infusión de, por ejemplo, el aparato de perfusión del órgano de la figura 2, el casete orgánico 65 de la figura 6a y/o el transportador del órgano 1900 de la figura 8 y hacia el interior del órgano 60.

55 Debería apreciarse que el órgano 60 puede ser cualquier tipo de órgano, un riñón, un hígado o un páncreas, por ejemplo, y el órgano puede ser de cualquier especie, tal como un ser humano u otro animal.

60 En un camino de flujo para perfundido (circuito de infusión), inmediatamente antes o dentro del órgano 60, puede situarse un sensor de presión P1, que puede detectar la presión de flujo de fluido en la posición en que el fluido entra o resulta dispersado dentro del órgano 60. A medida que se desplaza el fluido por el circuito de infusión, el órgano 60 opone resistencia. El sensor de presión P1 detecta la presión que crea el órgano 60 en virtud de esta resistencia a medida que el fluido se desplaza a su través. En posiciones posteriores al órgano 60, la presión es baja, a medida que el fluido típicamente fluye saliendo del órgano 60 libremente y hacia el baño del órgano.

65 El hígado es un dispositivo de tres terminales en que el flujo entra separadamente en la vena portal y la arteria hepática y sale en combinación por la vena hepática. La figura 10 es una vista esquemática de la relación entre

la presión y el flujo del fluido en la arteria hepática y la vena portal en una forma de realización ejemplar del aparato de perfusión en el hígado. En la figura 10,  $F_v$  es el flujo del fluido hacia el exterior del hígado en la vena hepática.  $F_{pv}$  es el flujo de fluido en la vena portal.  $F_{ha}$  es el flujo del fluido en la arteria hepática. En formas de realización ejemplares, dichos valores satisfacen la relación  $F_v = F_{pv} + F_{ha}$ .  $P_{pv}$  es la presión de fluido en la vena portal.  $P_{ha}$  es la presión del fluido en la arteria hepática.

En el aparato de perfusión hepática, una máquina (que comprende bombas, válvulas, sensores, tubos, etc.) puede suministrar fluido a la vena portal y una máquina separada, relacionada o en combinación, puede suministrar a la arteria hepática (en aras de la simplicidad, aunque sin limitación, se hace referencia a dicha máquina o máquinas en la presente memoria como si fueran "máquinas" separadas).

A medida que  $P_{ha}$  se incrementa, se alcanza un umbral en el que  $F_{pv}$  empieza a bajar ( $f(P_{pv}, P_{ha})$ ). A partir de este punto, en el caso de que  $P_{ha}$  continúe incrementándose, caerá la respuesta de  $F_{pv}$ . Este fenómeno se denomina "competición de flujos".  $F_{pv}$  puede caer a cero durante la competición de flujos, resultando en una condición de extinción del flujo en la vena portal. La reducción de  $P_{ha}$  tenderá a revertir dicho efecto, aunque se producirá cierto nivel de histéresis.

La figura 11 ilustra una vista esquemática de una unidad de algoritmo de control ejemplar 3000 para la utilización en el funcionamiento de máquinas de perfusión de órganos tales como las indicadas en la presente memoria y está particularmente adaptado a proporcionar un control cooperativo del flujo de fluido hacia una pluralidad de vasos de entrada en órganos de múltiples vasos de entrada, tales como el hígado. La unidad de algoritmo de control 3000 puede incluir una interfaz de sensores 3100, una unidad de presión/determinación 3200, un controlador 3300, una o más unidades de almacenamiento 3400, una interfaz de datos 3500 y una interfaz de usuario 3600, todas conectadas mediante un bus de datos/control 3700. Se entenderá que la unidad de algoritmo de control 3000 puede contener otras unidades según resulte apropiado para el control de los procedimientos de perfusión indicados en la presente memoria. Además, la unidad de algoritmo de control 3000 puede ser adaptable y puede funcionar en colaboración con cualquiera de los dispositivos o aparatos contemplados por la presente exposición, incluyendo, aunque sin limitación a ellos, un casete de órgano, un aparato de perfusión de órgano o un dispositivo de almacenamiento de órganos y/o un transportador de órganos.

La interfaz de sensores 3100 puede proporcionar un camino por el que los sensores (no mostrados) para la detección de los parámetros del flujo de fluido en los vasos de un órgano 60 puede transmitir datos medidos de los parámetros detectados a la unidad de algoritmo de control 3000. Entre dichos parámetros pueden incluirse, por ejemplo, la presión y el flujo del fluido que fluye en uno o más vasos de perfusión del órgano. Además, la interfaz de sensores 3000 puede ser un dispositivo en forma de, por ejemplo, un microprocesador para la interconexión entre sensores del aparato en el que se ha instalado la unidad de algoritmo de control 3000 o con los que está operando y una unidad de determinación 3200, o puede incluir sensores integrales en la unidad 3100 misma para la detección de uno o más parámetros.

En formas de realización ejemplificativas, la interfaz de sensores 3100 puede, directa o indirectamente, detectar la presión y el flujo de fluidos que fluyen por la arteria hepática y la vena portal de un hígado. La interfaz de sensores 3100 también puede detectar la presión y flujo de fluidos que salen del hígado por la vena hepática. Los datos pueden ser utilizados, por ejemplo, por la unidad de determinación 3200 para la comparación con los datos prescritos en la ventana terapéutica o pueden relacionarse con otros parámetros de vitalidad. Los datos de parámetros comparativos sobre las ventanas terapéuticas o los parámetros detectados, u otros, pueden almacenarse o ser accesible mediante, por ejemplo, la unidad o unidades de almacenamiento 3400 mediante la interfaz de datos 3500 para la conexión con una fuente de datos externa, o mediante alguna entrada de usuario proporcionada en la interfaz de usuario 3600, que puede configurarse, por ejemplo, como una interfaz gráfica de usuario.

La unidad de algoritmo de control 3000 puede comprender una unidad de determinación 3200. La unidad de determinación 3200 puede comparar los datos medidos de un parámetro detectado por los sensores accesibles con la interfaz de sensores 3100 con los límites prefijados de la ventana terapéutica que pueden encontrarse disponibles a partir de las múltiples fuentes de datos comentadas anteriormente. La unidad de determinación 3200 puede comparar los valores detectados con la ventana terapéutica y determinar si el parámetro detectado se encuentra comprendido dentro de la ventana terapéutica. La unidad de determinación 3200 puede ser, por ejemplo, un microprocesador.

En formas de realización ejemplificativas, la unidad de determinación 3200 puede comparar la presión y flujo de fluido que fluye en la arteria hepática y el flujo que fluye en la vena portal del hígado. Se entenderá que la unidad de determinación puede realizar comparaciones de valor con valor prefijado, aunque también puede realizar evaluaciones de orden más alto según se requiera, por ejemplo, según la complejidad del órgano o el número de parámetros que se estén comparando.

Basándose en las comparaciones, la unidad de determinación 3200 puede determinar si el aparato de perfusión al que se encuentra asociada la unidad 3000 debería operarse de manera individual o colaborativa con respecto

al control del flujo de fluido que fluye en una pluralidad de vasos en un órgano. Por ejemplo, la unidad de determinación 3200 puede determinar que un flujo de fluido que fluye en la vena portal se encuentra fuera de la ventana terapéutica. En este caso, la unidad de determinación 3200 podría indicar al controlador 3300 que el aparato de perfusión debería operarse en un modo colaborativo para controlar la presión y flujo de fluido para el fluido que fluye tanto en la arteria hepática como en la vena portal en un esfuerzo por controlar los parámetros en la arteria hepática de manera que se influya sobre el flujo del fluido que fluye en la vena portal y se devuelva a dentro de la ventana terapéutica.

La unidad de algoritmo de control 3000 puede comprender un controlador independiente o integrado 3300 o un algoritmo de control para ejecutar las funciones de control de la unidad 3000. El controlador 3300 puede implementar un algoritmo basándose en la determinación realizada por la unidad de determinación 3200. El controlador 3300 puede controlar el aparato de perfusión con el que se encuentra asociada la unidad 3000 o puede controlar unidades o dispositivos individuales dentro de dicho aparato. El controlador 3300 puede ejecutar el control para manipular las funciones del aparato con el fin de alterar los parámetros del fluido que fluye en los vasos. Por ejemplo, en el hígado, el controlador 3300 puede reducir la presión del fluido perfundido por el aparato que perfunde el hígado a través de la arteria hepática para afectar cooperativamente al flujo del fluido que fluye por la vena portal. De esta manera ejemplar, el controlador 3300 es capaz de controlar una sola unidad o una pluralidad de unidades en un aparato que perfunde un órgano, tal como el hígado, mediante una pluralidad de vasos mediante cualquier de entre, o una combinación de, el inicio, la parada, el incremento o la reducción de una función del parámetro de un fluido que fluye por un vaso tal como lo administra el aparato de perfusión.

La unidad 3000 puede comprender una o más unidades de almacenamiento 3400. La unidad o unidades de almacenamiento 3400 pueden operar de varias maneras dentro de la unidad 3000 o fuera de la unidad 3000 en forma de medio de almacenamiento auxiliar, tal como, por ejemplo, un medio de almacenamiento legible por ordenador con un dispositivo de lectura compatible. Tal como se muestra en la figura 11, en formas de realización ejemplares, una o más unidades de almacenamiento 3400 pueden almacenar valores detectados por la interfaz de sensores 3100 para ser proporcionados posteriormente a la unidad de determinación 3200 o al controlador 3300. La unidad de almacenamiento también puede recibir entradas a partir de la unidad de determinación 3200 respecto a, por ejemplo, las determinaciones realizadas pero que no deben aplicarse inmediatamente sino por el contrario almacenadas durante un tiempo y después enviadas al controlador 3300.

A continuación se describe un algoritmo de control para coordinar el control de las máquinas dentro de un único aparato de perfusión, tal como un aparato de perfusión hepática.

La combinación de flujo y presión en un vaso generalmente describe una ventana terapéutica para la perfusión de un órgano. En el caso de que el flujo o la presión sea excesivamente elevado, el órgano puede resultar dañado; en el caso de que el flujo o la presión sea excesivamente bajo, los beneficios terapéuticos de la perfusión no se producen en absoluto, o en grado menor al deseado. La ventana terapéutica es empírica y puede ser establecida en un aparato de perfusión de órgano por un usuario o fabricante. Por ejemplo, el usuario puede fijar un valor diana que cada máquina puede intentar mantener, manteniendo simultáneamente un parámetro según un valor terapéutico prefijado. Por ejemplo, cada máquina puede intentar mantener una presión diana manteniendo simultáneamente un flujo superior a un mínimo terapéutico. El aparato de perfusión de órgano es controlado para mantener la presión y el flujo dentro de la ventana terapéutica.

A título comparativo, generalmente los órganos, tales como los riñones, por ejemplo, se consideran dispositivos de dos terminales. En un riñón, el flujo entra la arteria renal y sale por la vena renal. El flujo por el riñón puede incrementarse o reducirse mediante el incremento o la reducción de la presión de fluido que entra en la arteria renal. Durante la perfusión, una presión de fluido más elevada en la entrada a la arteria renal administra un flujo más alto hacia el interior de la arteria renal. Debido a la relación entre los cambios de presión y de flujo durante la perfusión se aprietan y se aflojan los vasos sanguíneos, un controlador automático dentro de un aparato de perfusión renal mide y ajusta continuamente la presión y flujo incrementándolos o reduciéndolos para que permanezcan dentro de la ventana terapéutica. Este modo de funcionamiento del controlar puede considerarse el modo Lineal.

Durante condiciones de flujo relativamente bajo, tal como pueden encontrarse al inicio de la perfusión cuando los vasos sanguíneos se encuentran constreñidos en un hígado, el flujo hacia el interior de la vena portal y la arteria hepática de un hígado pueden controlarse independientemente utilizando el modo Lineal (tal como se ha descrito para el riñón, anteriormente). La presión y el flujo de cada vaso puede elevarse y bajarse independientemente con el fin de mantener el funcionamiento dentro de las ventanas terapéuticas apropiadas.

A medida que el flujo hacia el interior de la arteria hepática se incrementa, se alcanza un umbral (que varía de hígado a hígado), al que un incremento adicional del flujo en la arteria hepática puede resultar en la reducción del flujo en la vena portal. A ello se le denomina competición de flujos. La competición de flujos puede incrementarse hasta un nivel en que se reduce el parámetro del fluido que fluye por la vena portal hasta un nivel inferior al mínimo terapéutico aunque la presión en la vena portal haya alcanzado el máximo terapéutico. En este punto, el control adicional de la vena portal dentro de la ventana terapéutica no puede mantenerse ajustando únicamente

la máquina de la vena portal. Un aparato de perfusión que incluya los sistemas y procedimientos según la presente exposición podrá detectar dichas condiciones y resulta posible que un controlador dirija el aparato de perfusión a un modo Cooperativo de funcionamiento, con el objetivo de un mantenimiento coordinado de la presión y del flujo, tanto de la arteria hepática como de la vena portal, dentro de ventanas terapéuticas apropiadas.

Durante el modo de funcionamiento cooperativo, el controlador 3300 puede controlar el flujo de la arteria hepática e inicialmente reduce dicho flujo hasta detectar el flujo en la vena portal para incrementarlo hasta que se encuentre nuevamente dentro de la ventana terapéutica. Tras reestablecer ambos conjuntos de condiciones de presión y flujo dentro de la ventana terapéutica, el controlador 3300 puede fijar los parámetros revisados, que se encuentran dentro de la ventana terapéutica en un valor suficiente de cada parámetro para intentar mantener una perfusión estable en el aparato y el órgano. Con el establecimiento de los nuevos parámetros, el controlador 3300 puede volver a funcionar en el modo Lineal y la nueva configuración de los parámetros puede, por ejemplo, almacenarse en una o más unidades de almacenamiento 3400. Además, el usuario puede ser notificado sobre el establecimiento del funcionamiento en modo Cooperativo y puede mostrar la nueva configuración de los parámetros.

Bajo condiciones en las que se detecta competición de flujos, la competición puede ser tan severa que detenga el flujo, por ejemplo en la vena portal, y lo reduzca a cero. En estos casos, el controlador 3300 puede activarse para interrumpir momentáneamente el flujo por completo en la arteria hepática, permitiendo reestablecer el flujo en la vena portal y, tras la detección del flujo en la vena portal, reiniciarse el funcionamiento en modo Lineal o continuarse con el funcionamiento en modo Cooperativo, en el que se reinicia el flujo en la arteria hepática, preferentemente tras iniciar el flujo en la vena portal bajo la mayoría de circunstancias (por ejemplo tras la purga de burbujas o la recuperación de fallos o el arranque del flujo operado por el usuario).

Debería reconocerse que las fugas en un circuito de fluidos, vasos ocluidos, vasos incorrectamente canulados y fuerzas de impacto pueden modificar el flujo y la presión desplazándolos fuera de la ventana terapéutica. Estas condiciones de fallo generalmente causan transitorios extremos fuera de la ventana terapéutica, de manera que las condiciones de fallo pueden diferenciarse de la competición de flujos. El controlador 3300 puede realizar esta diferenciación para determinar si implementar el modo Cooperativo, incluyendo la recuperación de la extinción de la vena portal, o la gestión de errores, y realizar las correcciones apropiadas.

En referencia a la figura 12, se proporciona el algoritmo de control ejemplar siguiente.

En la etapa 4100, la presión y el flujo de una ventana terapéutica se establecen con las configuraciones del usuario, en configuraciones previas del aparato, a modo de parámetros almacenados y/o en combinaciones de los mismos. El usuario u ordenador fija una presión sistólica y/o flujo deseados, que es la presión y flujo del suministro de fluido antes de entrar en el órgano en el sensor de presión P1, tal como se ha comentado anteriormente. Una bomba peristáltica, por ejemplo, o cualquier otro tipo de bomba controlable, puede iniciar la operación en la etapa 4100.

En la etapa 4200, se arranca el aparato de perfusión y se inicia la operación. El procedimiento de perfusión es iniciado, por ejemplo, porque el usuario pulsa el botón INFUSIÓN. En la etapa 4300, la infusión del flujo en la vena portal y en la arteria hepática es operada por el aparato de infusión en un modo inicial probablemente Lineal. En formas de realización ejemplares, resulta preferente ordenar una máquina o bomba de suministro de la vena portal para que se inicie antes de la máquina o bomba de suministro de la arteria hepática a fin de reducir el riesgo de extinción del flujo debido a la competición de flujos en el arranque.

En las etapas 4400, 4425, 4450 y 4475, el sensor de presión P1 y el sensor de flujo correspondiente son preguntadas para determinar si la presión y el flujo del fluido que fluye por la arteria hepática y la vena portal se encuentran dentro de las ventanas terapéuticas respectivas. En el caso de que no pueda mantenerse la presión o flujo en la vena portal o arteria hepática dentro de la ventana terapéutica respectiva, los entornos de presión y flujo se analizan en la etapa 4500 para identificar la gravedad de las condiciones causales a fin de determinar si el aparato de perfusión entrará, por ejemplo, en modo Cooperativo (etapa 4600), modo de gestión de errores (etapa 4700) o modo de recuperación de la extinción del flujo (etapa 4800).

En la etapa 4600, el aparato de perfusión entra en modo Cooperativo. En el modo Cooperativo, un controlador puede reducir el flujo de la arteria hepática hasta que la vena en la vena portal vuelva a encontrarse dentro de la ventana terapéutica. A continuación, en la etapa 4650, el controlador establece un nuevo objetivo de presión en la arteria hepática que se encuentre perfectamente comprendido dentro de la ventana terapéutica para todos los parámetros. Tras estabilizarse el aparato de reperfusión dentro del parámetro o parámetros en la ventana terapéutica, el controlador puede causar que el aparato vuelva a funcionar, en la etapa de perfusión 4300, en un modo Lineal.

En la etapa 4700, el controlador puede conducir al aparato de fusión a un modo de gestión de errores. En el modo de gestión de errores, el controlador puede determinar si las condiciones sugieren una condición de fallo,

tal como, por ejemplo, oclusión, fuga, sobrepresión o infrapresión y después activa una alarma, que coincide con la implementación de algoritmos de gestión de errores y/o recuperación almacenados o de otro modo dirigidos. Basándose en el error detectado, el controlador puede reconfigurar nuevamente de manera apropiada el aparato de perfusión, tal como por un usuario, o automáticamente, en la etapa 4750 y dirigir el procedimiento de control para que vuelva a la etapa 4200 para el reinicio.

5

En la etapa 4800, el controlador puede detectar las condiciones presentes o inminentes de flujo cero en la vena portal y activar el aparato de perfusión de acuerdo con un modo de extinción de flujo. En un modo de extinción de flujo ejemplar, el controlador detiene la máquina de suministro de la arteria hepática, o ambas máquinas, en la etapa 4850. A continuación, el controlador funciona iniciando el flujo por la vena portal hasta un nivel fijo comprendido en la ventana terapéutica en la etapa 4200. Tras iniciar el flujo por la vena portal, el controlador reinicia el flujo por la arteria hepática. A continuación, el controlador hace volver el aparato de perfusión al modo Lineal (etapa 4200) o, finalmente, al modo Cooperativo (etapa 4600) según las condiciones de presión y flujo respecto a la ventana terapéutica.

10

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento *ex vivo* para controlar por lo menos una bomba en un aparato de perfusión para administrar un fluido a por lo menos un órgano seleccionado de entre el grupo que comprende hígados y riñones a través de una pluralidad de vasos para mantener la viabilidad de dicho por lo menos un órgano, caracterizado por que el procedimiento comprende:
- 5 controlar una bomba para suministrar un fluido a un primer vaso de un órgano y a un segundo vaso de un órgano; y
- 10 ejecutar las funciones de control de una unidad de algoritmo de control (3000) provista de un algoritmo de control, proporcionando el algoritmo de control el control cooperativo de un flujo de fluido a la pluralidad de vasos:
- 15 recibiendo mediante una interfaz de sensores (3100), la entrada de sensores que mide un primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso y un segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso;
- 20 controlando directamente, mediante un controlador (3300), el segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso para influir sobre el primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso,
- 25 comparando, mediante una unidad de determinación (3200), el primer parámetro medido con un intervalo predeterminado para el primer parámetro medido para determinar si el primer parámetro medido se sitúa fuera del intervalo predeterminado, provocando la unidad de determinación que el controlador controle el segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso de manera cooperativa para devolver el primer parámetro al interior del intervalo predeterminado, en el que la unidad de algoritmo de control (3000) incluye:
- 30 la interfaz de sensores (3100),  
el controlador (3300),  
la unidad de determinación (3200);
- 35 una o más unidades de almacenamiento (3400);  
una interfaz de datos (3500), y  
una interfaz de usuario (3600), todos conectados mediante un bus de datos/control (3700).
- 40 2. Procedimiento *ex vivo* según la reivindicación 1, en el que el controlador (3300) establece unos objetivos de funcionamiento para los primer y segundo parámetros dentro de unos intervalos predeterminados.
- 45 3. Procedimiento *ex vivo* según la reivindicación 1, en el que el controlador (3300) controla directamente el primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso independientemente cuando el primer parámetro del fluido en el primer recipiente se encuentra dentro del intervalo predeterminado para el primer parámetro.
- 50 4. Procedimiento *ex vivo* según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de detectar que el fluido ha dejado de fluir en el primer vaso por la unidad de determinación (3200); en el que la ejecución del control directo por el controlador (3000), del segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso comprende detener el flujo del fluido en el segundo vaso para permitir el reinicio del flujo del fluido en el primer vaso.
- 55 5. Procedimiento *ex vivo* según la reivindicación 2, en el que el controlador (3300) restablece los objetivos de funcionamiento cuando el parámetro del fluido que fluye en el primer vaso es devuelto a dentro del intervalo predeterminado.
- 60 6. Sistema de control para por lo menos una bomba para administrar un fluido en un aparato de perfusión a por lo menos un órgano seleccionado de entre el grupo que comprende hígados y riñones a través de una pluralidad de vasos para mantener la viabilidad de dicho por lo menos un órgano, caracterizado por que el sistema comprende:
- 65 una bomba para suministrar un fluido a un primer vaso de un órgano y a un segundo vaso de un órgano;  
una unidad de algoritmo de control (3000) provista de un algoritmo de control para ejecutar las funciones de control de la unidad, proporcionando el algoritmo de control un control cooperativo de un flujo de fluido a la pluralidad de vasos, incluyendo asimismo la unidad de algoritmo de control (3000);

- 5 una interfaz de sensores (3100) configurada para recibir la entrada de sensores que mide un primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso y un segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso;
- un controlador (3300), configurado para controlar directamente el segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso para influir sobre el primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso,
- 10 una unidad de determinación (3200) configurada para comparar el primer parámetro medido con un intervalo predeterminado para el primer parámetro medido para determinar si el primer parámetro medido se sitúa fuera del intervalo predeterminado, provocando la unidad de determinación (3200) que el controlador (3300) controle el segundo parámetro del fluido que fluye en el segundo vaso de manera cooperativa para devolver el primer parámetro al interior del intervalo predeterminado;
- 15 una o más unidades de almacenamiento (3400);  
una interfaz de datos (3500), y  
una interfaz de usuario (3600), todos conectados mediante un bus de datos/control (3700).
- 20 7. Sistema según la reivindicación 6, en el que el controlador (3300) controla directamente el primer parámetro del fluido que fluye en el primer vaso independientemente cuando el primer parámetro del fluido en el primer vaso se encuentra dentro del intervalo predeterminado.
- 25 8. Sistema según la reivindicación 6, en el que la unidad de almacenamiento (3400) está configurada para almacenar el intervalo predeterminado, en el que el intervalo predeterminado es por lo menos uno de entre recibido de un usuario mediante una interfaz de usuario, recibido mediante una interfaz de datos o preestablecido en el sistema.
- 30 9. Sistema según la reivindicación 6, en el que la unidad de determinación (3200) detecta que el fluido ha dejado de fluir en el primer vaso, y provoca que el controlador detenga el fluido que fluye en el segundo vaso para permitir reiniciar el flujo del fluido en el primer vaso.
10. Sistema según la reivindicación 6, en el que por lo menos uno de entre el primer parámetro y el segundo parámetro es por lo menos uno de entre una presión del fluido o un flujo del fluido que fluye en el vaso respectivo.

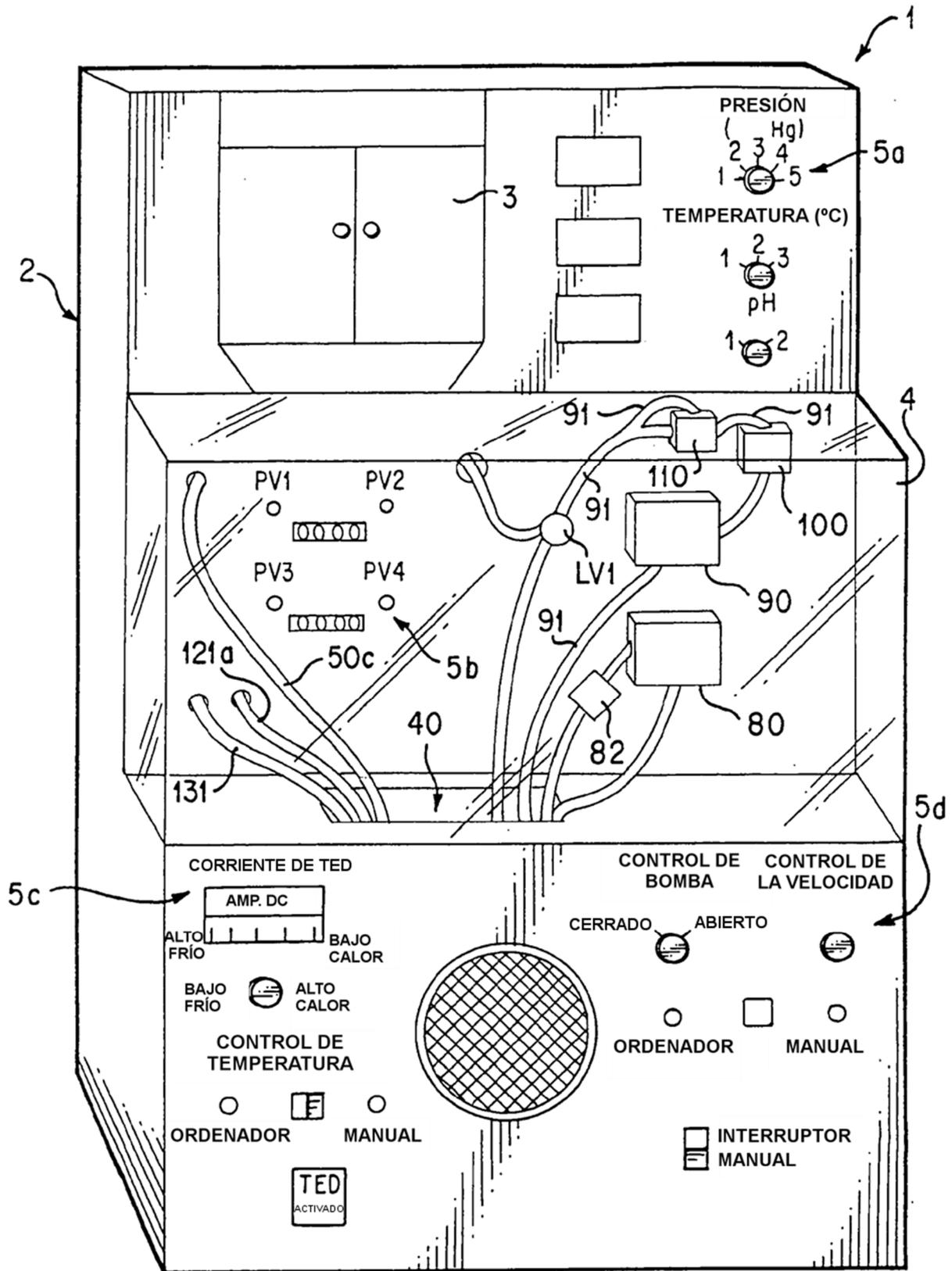


FIG. 1

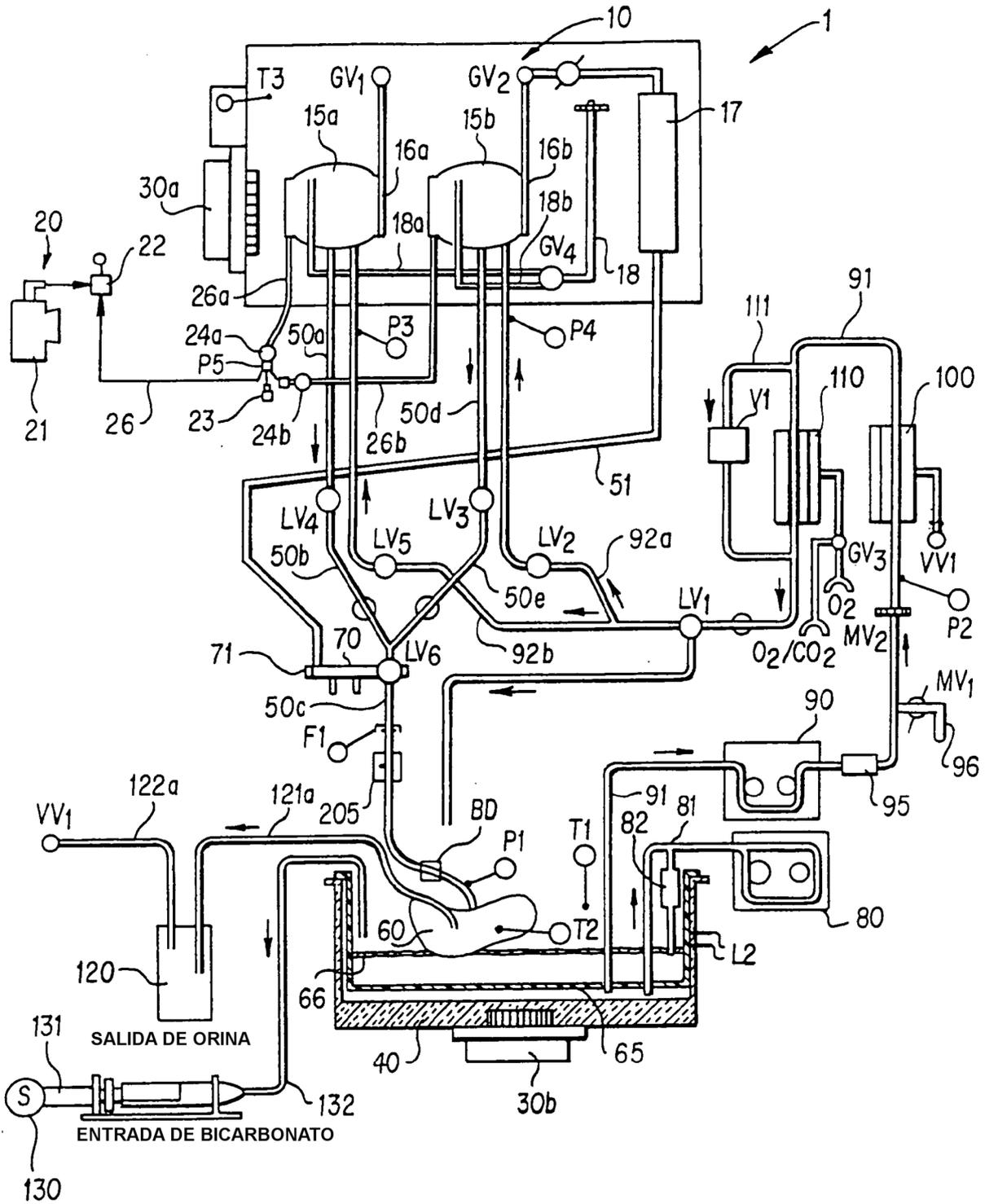


FIG. 2

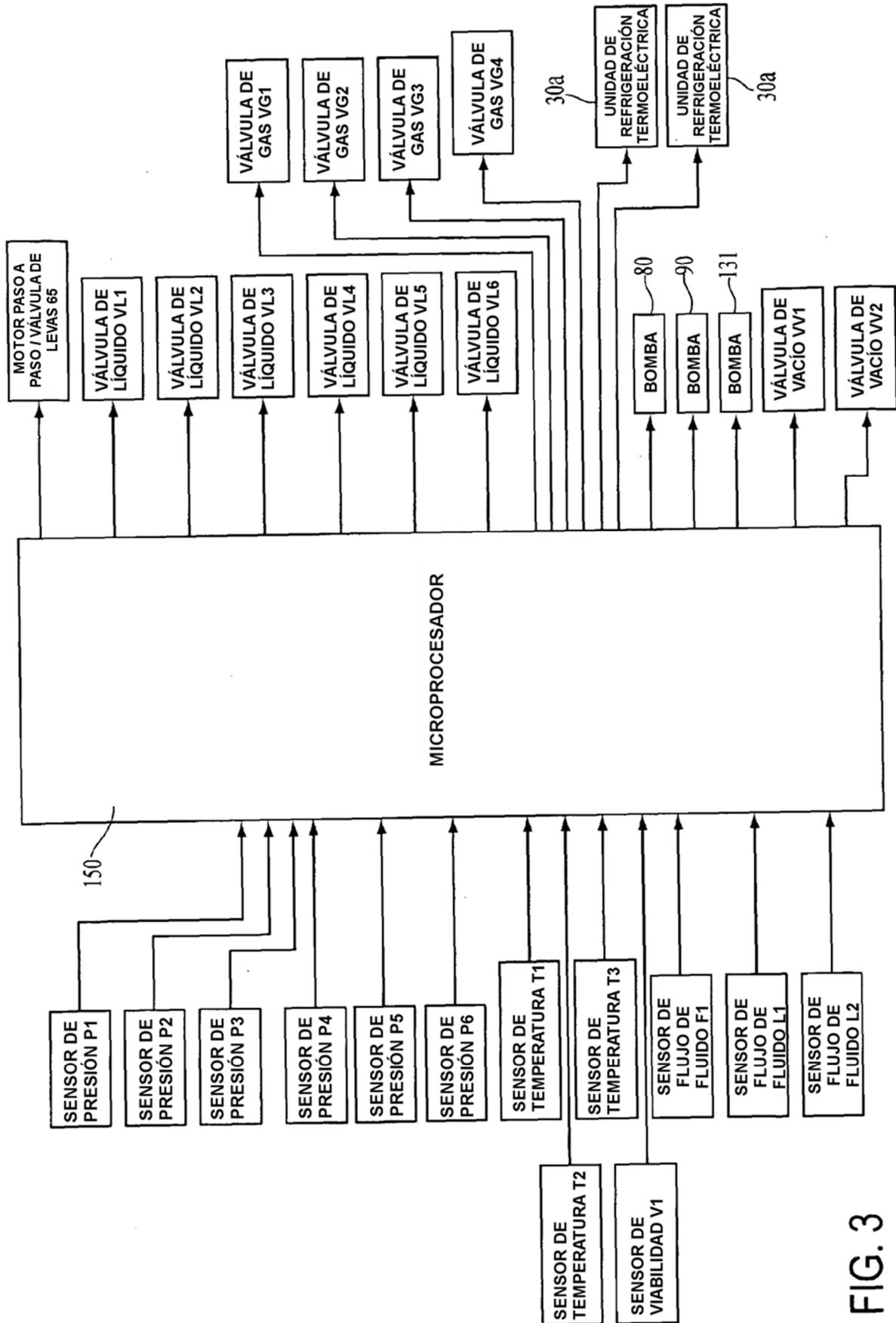


FIG. 3

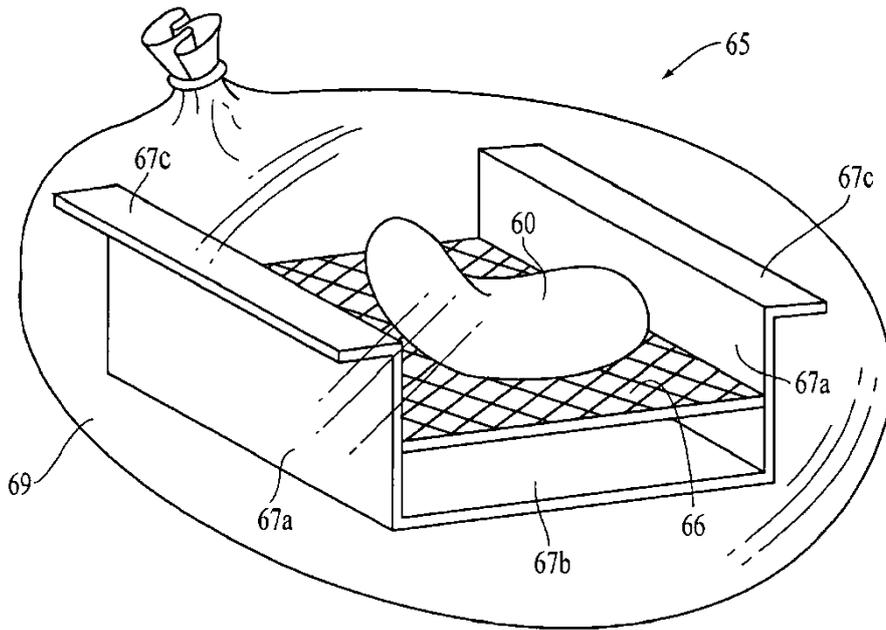


FIG. 4A

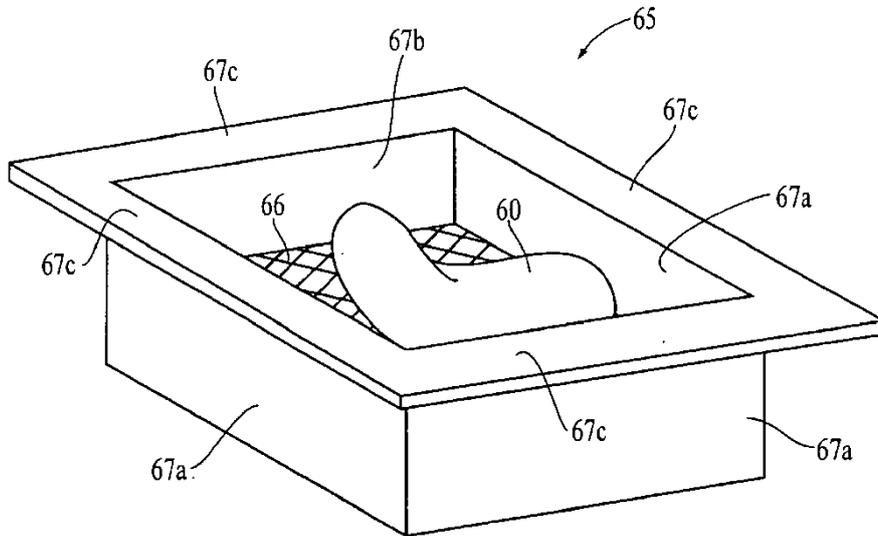


FIG. 4B

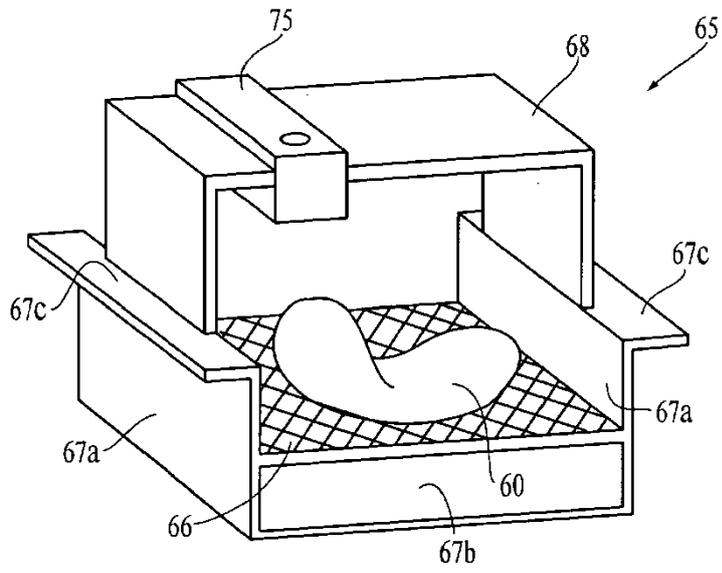


FIG. 4C

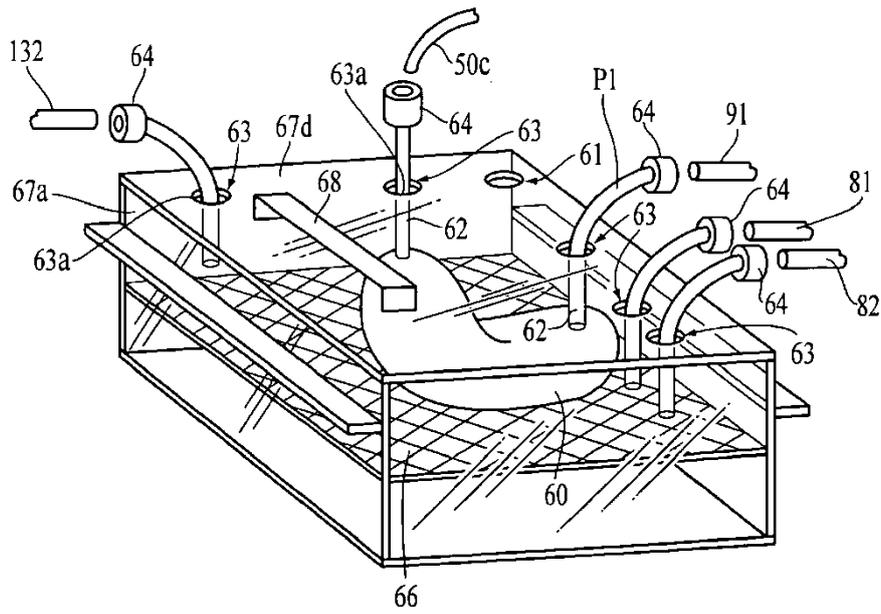


FIG. 4D

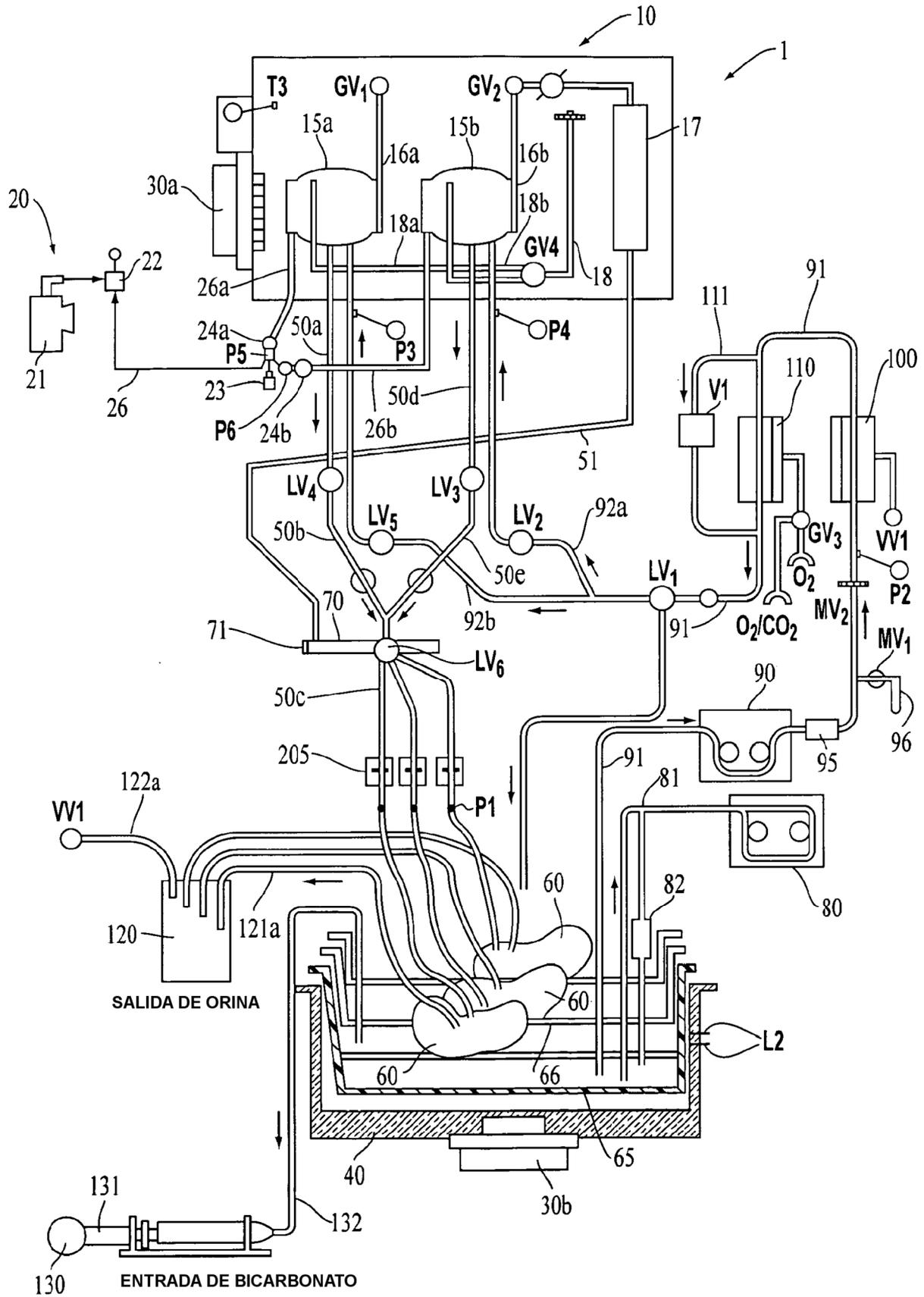


FIG. 5

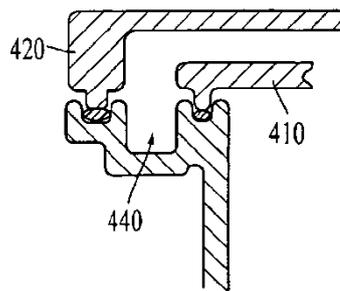
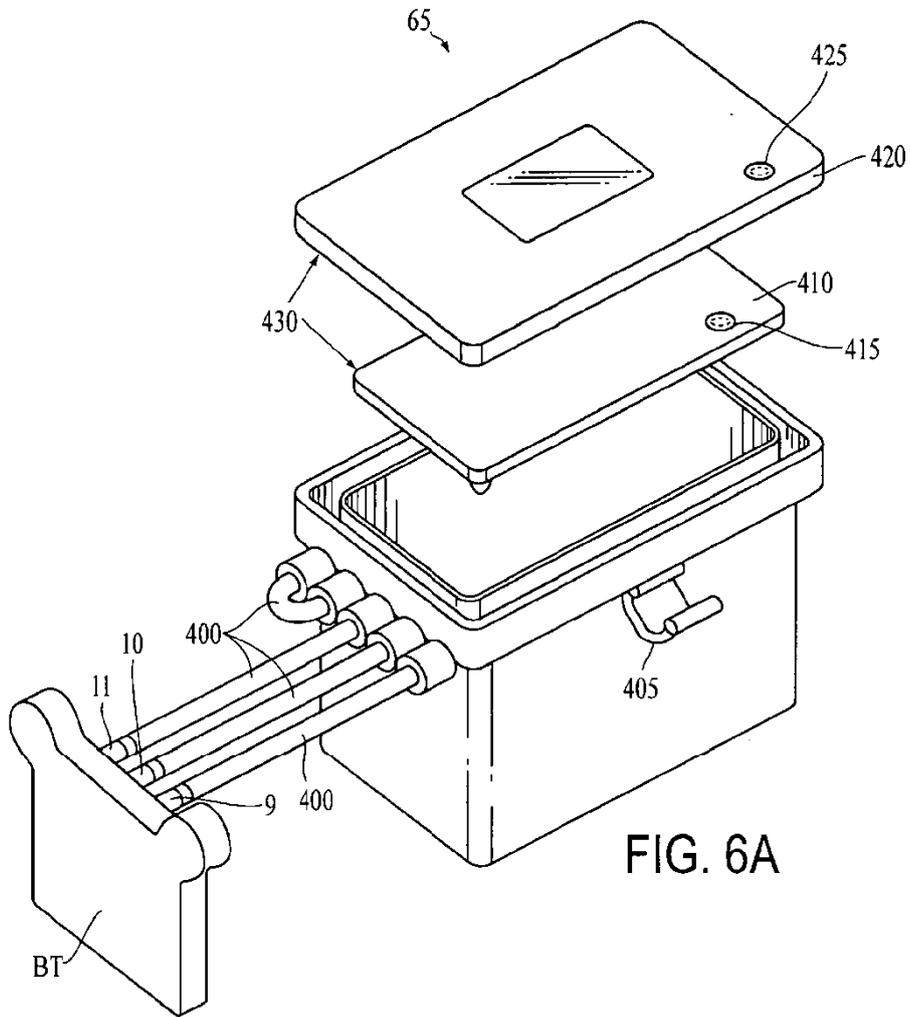


FIG. 6B

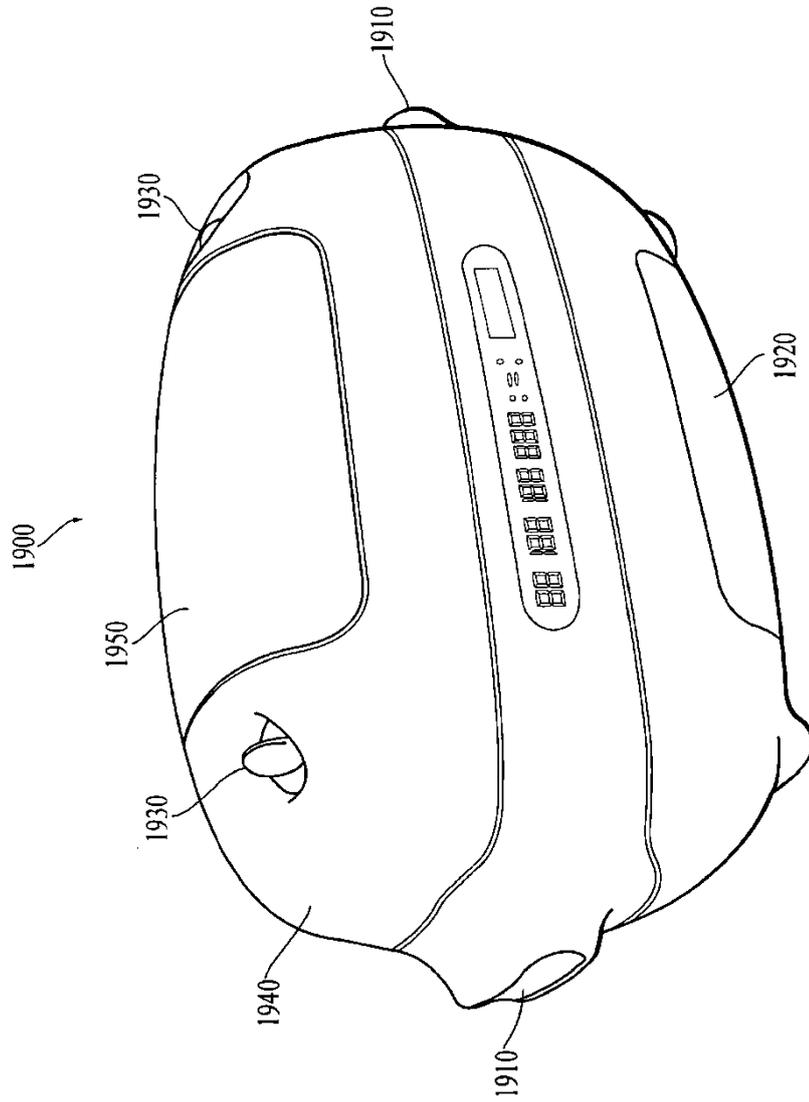


FIG. 7

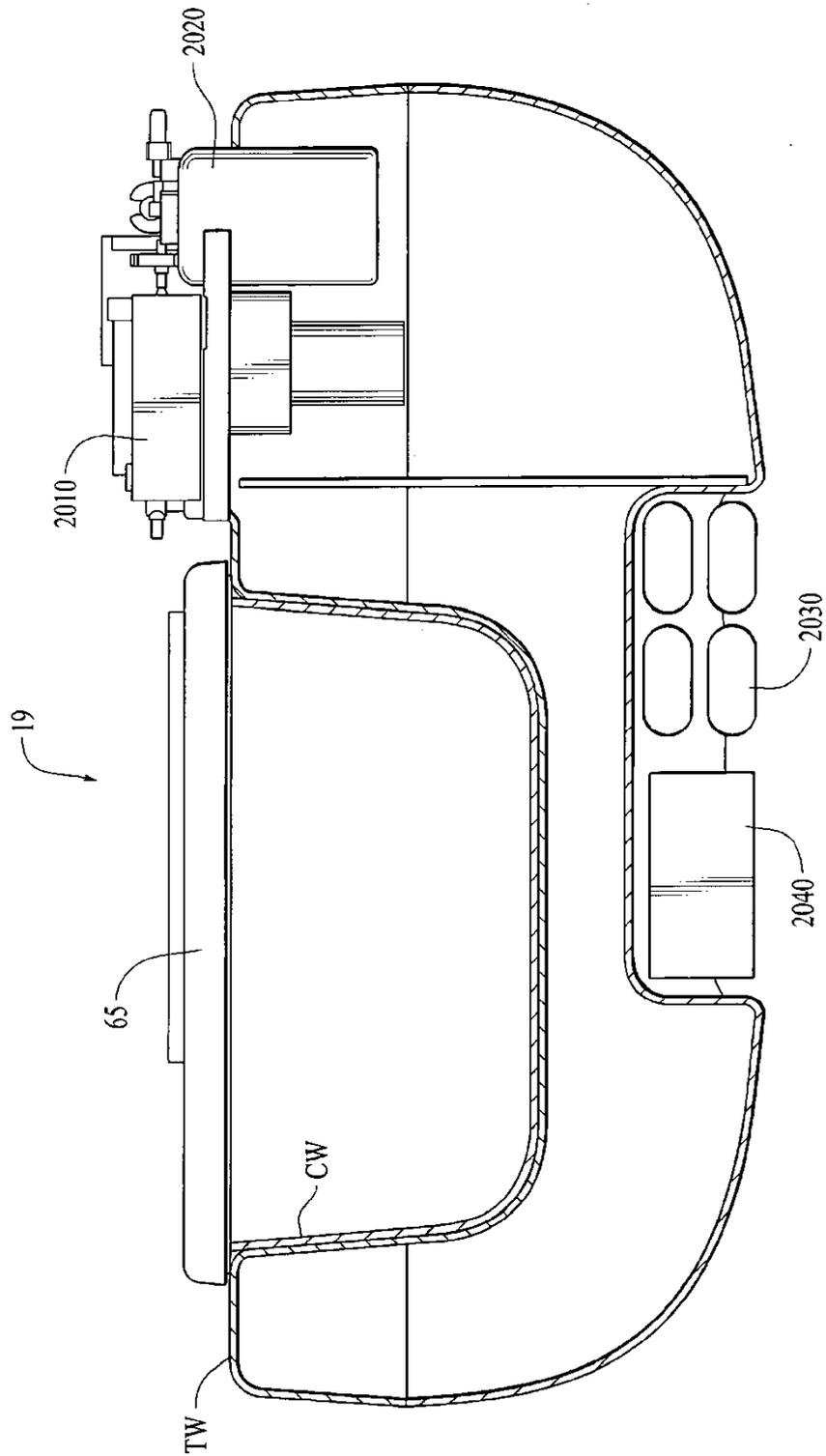


FIG. 8

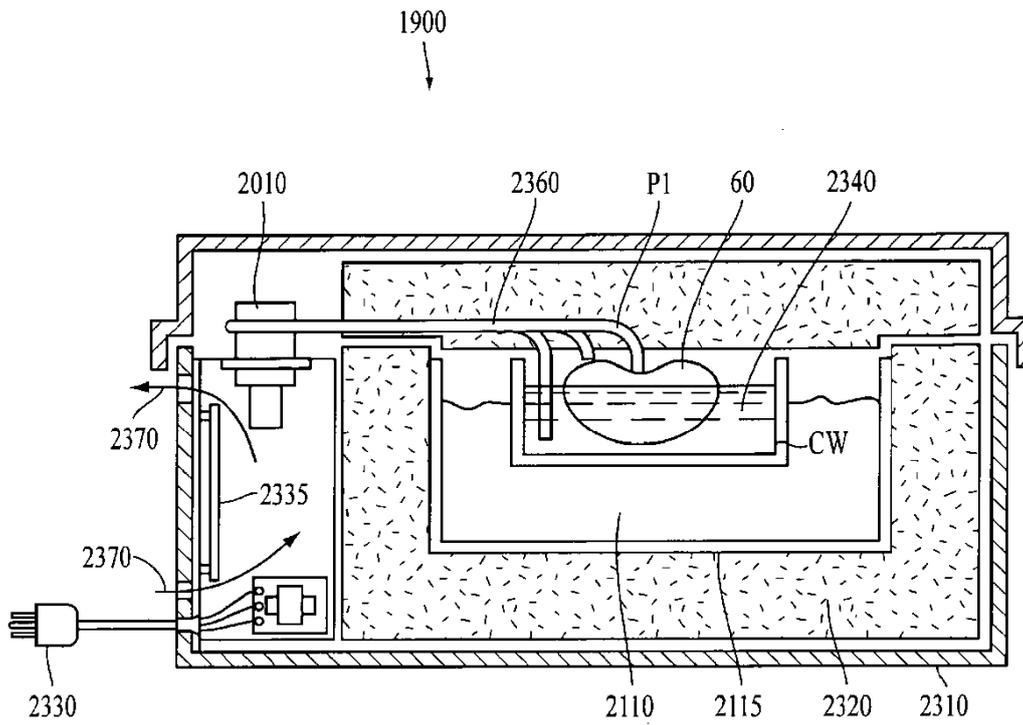


FIG. 9



FIG.10

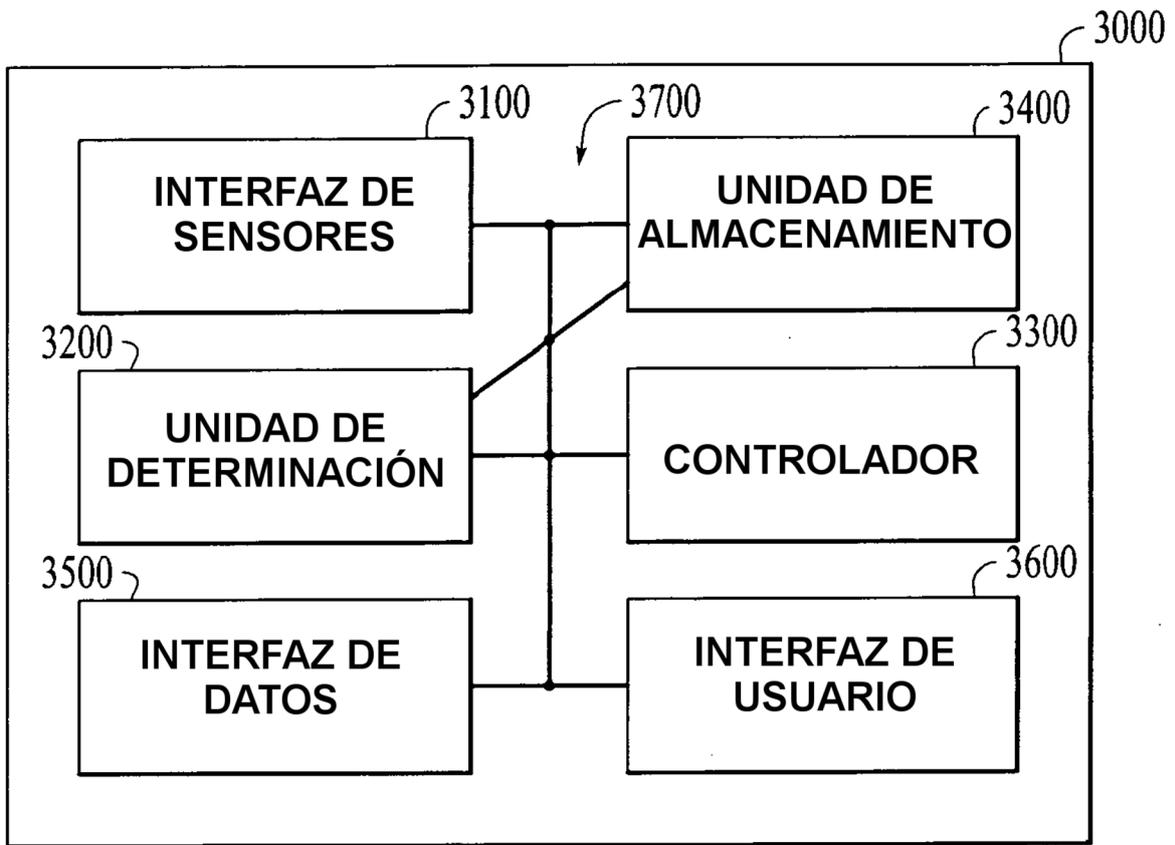


FIG. 11

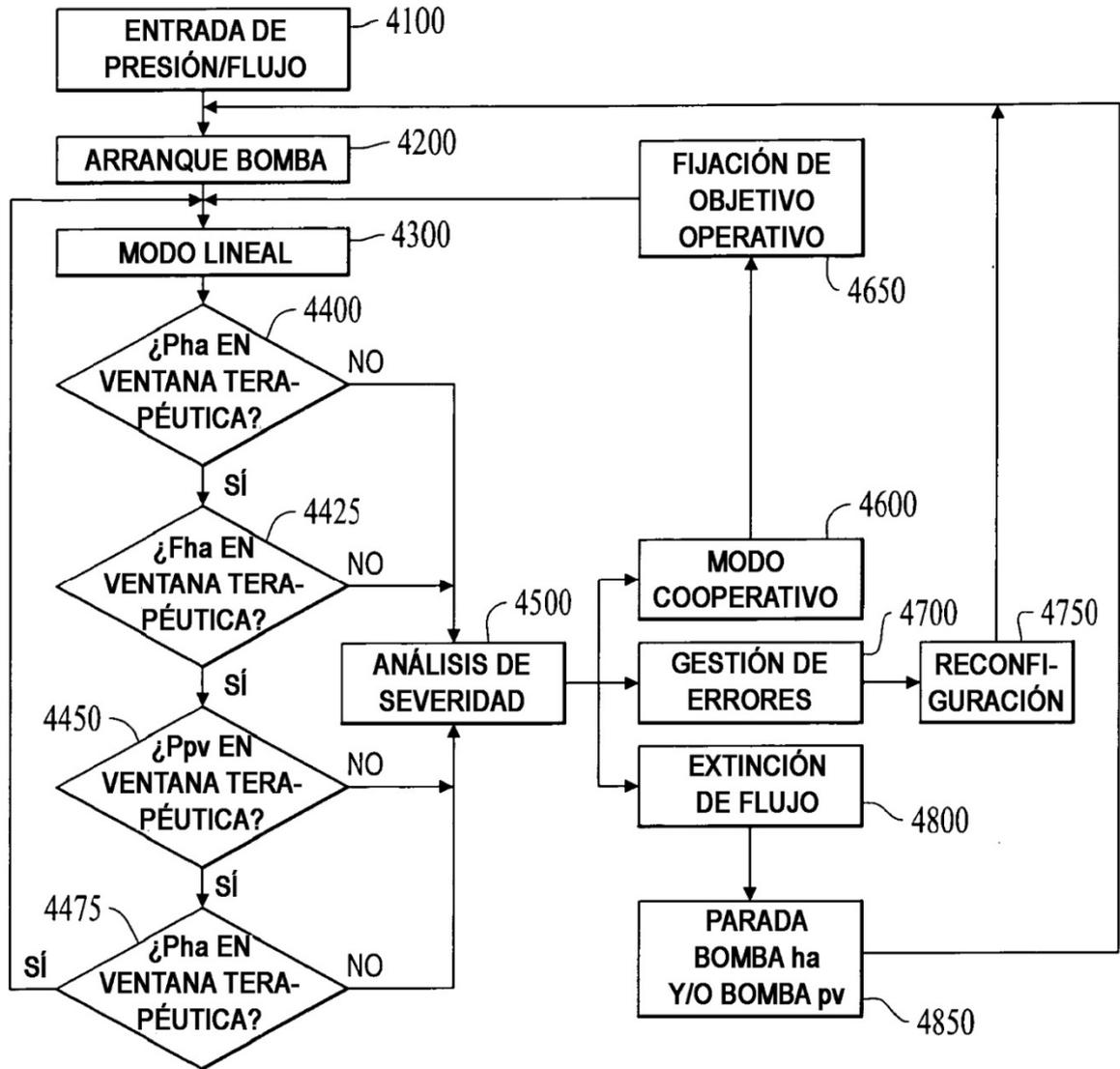


FIG. 12